26. Ulusal ve 1. Uluslararası

Farmakoloji Kongresi

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu

9. Klinik Toksikoloji Sempozyumu

BİLDİRİ KİTABI

4-6 Kasım 2021

26th National and 1st International

Pharmacology Congress

10th Clinical Pharmacology Symposium

9th Clinical Toxicology Symposium

ABSTRACT BOOK

4-6 November 2021



Online

www.farmakoloji2021.org

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
TURKISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY

26. ULUSAL ve 1. ULUSLARARASI FARMAKOLOJİ KONGRESİ
26TH NATIONAL and 1ST INTERNATIONAL PHARMACOLOGY CONGRESS

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu

10th Clinical Pharmacology Symposium

9. Klinik Toksikoloji Sempozyumu

9th Clinical Toxicology Symposium

KONGRE PROGRAMI VE BİLDİRİ ÖZET KİTABI
SCIENTIFIC PROGRAMME AND ABSTRACT BOOK

4-6 Kasım 2021

4-6 November 2021

ONLINE

www.tfd.org.tr

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Yeşim Tunçok - *Dokuz Eylül Üniversitesi*

Kongre Sekreterleri

Prof. Dr. Gökçe Topal Tanyılmaz - *İstanbul Üniversitesi*

Prof. Dr. Günay Yetik Anacak - *Ege Üniversitesi*

Kongre Bilimsel Kurulu

Prof. Asif Ahmed - *MirZyme Therapeutics*

Prof. Marisol Fernandez Alfonso - *Universidad Complutense Madrid, İspanya*

Doç. Dr. Sedat Altuğ - *Teva İlaç*

Doç. Dr. Ahmet Altun - *Sivas Cumhuriyet Üniversitesi*

Prof. Dr. Melih Önder Babaoğlu - *Hacettepe Üniversitesi*

Dr. Ecz. Nihan Burul Bozkurt - *AİFD*

Prof. Dr. Mehmet Cansev - *Bursa Uludağ Üniversitesi*

Prof. Dr. Sedef Gidener - *Manisa Celal Bayar Üniversitesi*

Doç. Dr. Semil Selcen Göçmez - *Kocaeli Üniversitesi*

Prof. Dr. Ahmet Hacımüftüoğlu - *Atatürk Üniversitesi*

Prof. Dr. Aslı F. Ceylan - *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi*

Prof. Dr. Pelin Kelicen Uğur - *Hacettepe Üniversitesi*

Prof. Dr. Fatma Sultan Kılıç - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Doç. Dr. Olcay Kıroğlu - *Çukurova Üniversitesi*

Prof. Dr. Gökhan Oto - *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi*

Doç. Dr. Işıl Özakça Gündüz - *Ankara Üniversitesi*

Prof. Dr. Hakan Parlakpınar - *İnönü Üniversitesi*

Assoc. Prof. , RNDr. Oľga Pecháňová, DSc. - *Slovak Academy of Sciences, Slovakya*

Prof. Jun Ren - *Fudan Üniversitesi, Şanghay*

Prof. Abel Santamaria - *Instituto Nacional de Neurología Y Neurocirugía, Meksika*

Prof. Dr. F. Sena Sezen - *Karadeniz Teknik Üniversitesi*

Prof. Dr. Selçuk Takır - *Giresun Üniversitesi*

Prof. Dr. Tijen Utkan - *Kocaeli Üniversitesi*

Prof. Dr. B. Sönmez Uydeş Doğan - *İstanbul Üniversitesi*

Doç. Dr. İsmail Mert Vural - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Prof. Dr. Ayşe Pınar Yamantürk - *İstanbul Üniversitesi*

Prof. Dr. Oğuzhan Yıldız - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Chair

Prof. Yeşim Tunçok, MD - *Dokuz Eylül University*

Organizing Secretaries

Prof. Gökçe Topal Tanyılmaz - *İstanbul University*

Prof. Günay Yetik Anacak - *Ege University*

Scientific Committee

Prof. Asif Ahmed - *MirZyme Therapeutics*

Prof. Marisol Fernandez Alfonso - *Universidad Complutense Madrid Spain*

Assoc. Prof. Dr. Sedat Altuğ - *Teva İlaç*

Assoc. Prof. Dr. Ahmet Altun - *Sivas Cumhuriyet University*

Prof. Melih Önder Babaoğlu - *Hacettepe University*

Dr. Pharm. Nihan Burul Bozkurt - *Association of Research-Based pharmaceutical Companies AIFD*

Prof. Mehmet Cansev - *Bursa Uludağ University*

Prof. Sedef Gidener - *Manisa Celal Bayar University*

Assoc. Prof. Dr. Semil Selcen Göçmez - *Kocaeli University*

Prof. Ahmet Hacımüftüoğlu - *Atatürk University*

Prof. Aslı F. Ceylan - *Ankara Yıldırım Beyazıt University*

Prof. Pelin Kelicen Uğur - *Hacettepe University*

Prof. Fatma Sultan Kılıç - *Eskişehir Osmangazi University*

Assoc. Prof. Dr. Olcay Kıroğlu - *Çukurova University*

Prof. Gökhan Oto - *Van Yüzüncü Yıl University*

Assoc. Prof. Dr. Işıl Özakça Gündüz - *Ankara University*

Prof. Hakan Parlakpınar - *İnönü University*

Assoc. Prof. , RNDr. Oľga Pecháňová, DSc. - *Slovak Academy of Sciences*

Prof. Jun Ren - *Fudan University, Shangai*

Prof. Abel Santamaria - *Instituto Nacional de Neurología Y Neurocirugía, Mexico*

Prof. F. Sena Sezen - *Karadeniz Teknik University*

Prof. Dr. Selçuk Takır - *Giresun University*

Prof. Tijen Utkan - *Kocaeli University*

Prof. B. Sönmez Uydeş Doğan - *İstanbul University*

Assoc. Prof. Dr. İsmail Mert Vural - *University of Health Sciences*

Prof. Ayşe Pınar Yamantürk - *İstanbul University*

Prof. Oğuzhan Yıldız - *University of Health Sciences*

Kitapta bulunan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

Türk Farmakoloji Derneği

The responsibility of the abstracts in the book belongs to the authors.

Turkish Pharmacological Society

Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

Türk Farmakoloji Derneği Yönetim Kurulu adına, sizleri 4-6 Kasım 2021'de sanal ortamda gerçekleştireceğimiz "26. Ulusal, 1. Uluslararası Farmakoloji Kongresi" ne davet etmekten büyük bir mutluluk duyuyorum. Bir yandan küresel COVID-19 salgını nedeniyle kongremizi yüz yüze yapamamanın burukluğunu yaşarken, diğer yandan ulusal kongremize ek olarak birinci uluslararası kongreyi gerçekleştirecek olmanın heyecanı içindeyim.

Geleneksel olarak iki yılda bir yapılan ulusal kongrelerimizin amacı, hem farmakoloji alanındaki bilimsel gelişmeleri izlemek ve paylaşmak hem de hocalarımız, arkadaşlarımız ve öğrencilerimizle bir araya gelerek bilimsel ve sosyal ağımızı güçlendirmektir. Sanal ortamda yapacağımız 26. Ulusal ve 1.

Uluslararası Farmakoloji Kongresi'nde de bilimsel gelişmeleri izlemek ve paylaşmak için hazırlanıyoruz. Yüz yüze ve yan yana olmamayı tümüyle telafi edemesek de sanal ortamda yapacağımız sosyal etkinlikler ve "konuşma odaları" aracılığı ile sizlerle buluşmayı dört gözle bekliyoruz.

Kongre sekreterlerimiz Prof. Dr. Günay Yetik Anacak ve Prof. Dr. Gökçe Topal Tanyılmaz, diğer Yönetim Kurulu üyelerimizin de desteğiyle, bilimsel program için büyük bir motivasyonla çalışıyorlar. Ulusal ve uluslararası düzeyde bilim insanlarından oluşturduğumuz Bilimsel Kurulun katkılarını almaya başladığımızı da belirtmek isterim. Kongremizde, Farmakoloji alanında hem ulusal hem de uluslararası düzeyde tanınmış bilim insanları konuşmacı ya da panelist olarak yer alacaklar. Çalışma gruplarımız da sempozyum/panellerini ana kongre programına paralel oturumlarda gerçekleştirecekler. Kongremizin YÖK'ün "uluslararası kongre" koşullarına uygun olarak planlanmış olması, katılımcıların doçentlik başvuru koşullarını sağlamasına katkıda bulunacak. Ayrıca, poster ve sözlü bildiri özetlerinin hem İngilizce hem de Türkçe olarak yer alması ulusal ve uluslararası düzeyde izlenebilirliği kolaylaştıracak.

Kongremizin organizasyonunu yürütecek olan NL MICE firması bizleri sanal ortamda buluşturmak için çalışmaya başladı. Kasım'ın ilk haftasındaki kongremizi şimdiden takvimlerinize eklemenizi, kongre web sayfamızı ve duyurularımızı izlemenizi diliyorum.

Yönetim Kurulumuz adına, 4-6 Kasım 2021'de hep birlikte olmak dileğiyle sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Prof. Dr. Yeşim Tunçok

Kongre Başkanı

Türk Farmakoloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

Preface

Dear Colleagues,

On behalf of the Turkish Pharmacological Society Executive Committee, I am delighted to invite you to the 26th National and 1st International Pharmacology Congress, which will be held virtually on November 4-6 2021. I am also excited to welcome you to the first international congress in addition to our national congress while missing the opportunity to hold our congress face to face due to the COVID-19 pandemic.

The aim of our national congresses, which are traditionally held every two years, is to both follow and share scientific developments in the field of pharmacology and to strengthen our scientific and social network by coming together with our mentors, friends, and students. We aim to establish a good virtual environment to follow and share scientific developments at the 26th National and st International Pharmacology Congress. Although we cannot completely compensate for not being able to come together face to face, we look forward to meeting you through virtual social events and "chat rooms".

Our congress secretaries Prof. Günay Yetik Anacak and Prof. Gökçe Topal Tanyılmaz are working hard to create the scientific program of the congress with the support of our other Executive Committee members. We have gratefully received the contributions of the Scientific Committee formed of national and international scientists. At our congress, both nationally and internationally distinguished scientists in the field of Pharmacology will take part as speakers or panelists. Moreover, the availability of abstracts for oral and poster communications in both English and Turkish will enable the broader accessibility at the national and international levels. In addition, our working groups will hold their symposiums/panels in sessions parallel to the main congress program.

The company, NL MICE, which will manage the organization of our congress and have started to work to bring us together in a virtual environment. I invite you to add our congress in the first week of November to your calendars and to follow our congress web page and announcements.

On behalf of our Executive Committee, I send my best wishes and regards, with the hope of being together on 4-6 November 2021.

Prof. Dr. Yeşim Tunçok, MD

President of the Congress

President of the Turkish Pharmacological Society Executive Committee



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

DESTEK VEREN KURULUŞLAR

PLATİN SPONSORLAR

- GILEAD

ALTIN SPONSORLAR

- İLAÇ ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI (İEİS)
- PFIZER

GÜMÜŞ SPONSORLAR

- TÜRKİYE İLAÇ SANAYİ DERNEĞİ (TİSD)
- ONLINE BİLGİ
- ABDİ İBRAHİM
- GEMİNİ BİLGİ TEKNOLOJİLERİ A.Ş.
- MERCK
- SANOFI
- TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ (TEB)
- NOVARTIS

Firmalar kategoriler içerisinde destek miktarına göre sıralanmıştır

SUPPORTERS AND SPONSORS

PLATIN SPONSORS

- GILEAD

GOLD SPONSORS

- PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION OF TURKEY
- PFIZER

SILVER SPONSORS

- TURKISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY ASSOCIATION
- ONLINE BİLGİ
- ABDİ İBRAHİM
- GEMİNİ BİLGİ THECNOLOGIES INC.
- MERCK
- SANOFI
- TURKISH PHARMACISTS' ASSOCIATION
- NOVARTIS

The companies are listed according to the amount of support within the categories.

BİLİMSEL PROGRAM

4 Kasım 2021, Perşembe			
	SALON A		
09:00 - 09:20	**Açılış** **Yeşim Tunçok** (TFD Yönetim Kurulu Başkanı)		
09.20 - 10.00	**Konferans 1** **Oturum Başkanı: Yeşim Tunçok** (Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye) **Kalbimizde nitrik oksit** **Emine Demirel Yılmaz** (Ankara Üniversitesi, Türkiye)		
10:00 - 10:10	Ara		
	SALON A	SALON B	SALON C
10:10 - 11:40	**Panel 1: Mediators of airway inflammation and reactivity** **Oturum Başkanı: Bahar Tunçtan** (Mersin University, Turkey)	**Panel 2: Biyolojik ve biyobenzer ürünlerde regülasyon** **Oturum Başkanı: Hakan Ergün** (Ankara Üniversitesi, Türkiye)	**Hücresel tedavi, rejeneratif tıp ve biyoteknolojik ilaçlar çalışma grubu paneli** **Oturum Başkanı: Kansu Büyükafşar** (Mersin Üniversitesi, Türkiye)
	The power of inflammatory mediators to alter smooth muscle reactivity **Mikael Adner** (Karolinska Institute, Sweden)	**Biyolojik ilaç üretici bakış açısı** **Ümit Dereli** (Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği Genel Sekreteri, Türkiye)	**Hematopoetik kök hücrelere ilaç etkisinin araştırılmasında *in vitro* model** **Erkan Maytalman** (Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Türkiye)
	Targeting the endocannabinoid system as a therapeutic approach for inflammatory airway diseases **Turgut Emrah Bozkurt** (Hacettepe University, Turkey)	**Ilaç işverenler sendikası biyobenzer üretici bakış açısı** **Savaş Malkoç** (İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Genel Sekreteri, Türkiye)	**Meme kanseri gen tedavisinde kullanılabilecek nanosistemlerin geliştirilmesi** **Devrim Demir Dora** (Akdeniz Üniversitesi, Türkiye)
	Translational research on asthma with focus on the cross-talk between lipid mediators and other regulatory pathways in human small airways **Jesper Safholm** (Karolinska Institute, Sweden)	**Titck gözünden biyolojik ve biyobenzer ürünlerde regülasyon** **Handan Öztunca (**TİTCK, Türkiye)	**Mezenkimal kök hücrelerin deneysel alkali kornea yanıklarındaki etkileri** **Akif Hakan Kurt** (Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Türkiye)
	COVID-19 and airway inflammation **Sevinç Sarınç Ulaşlı** (Hacettepe University, Turkey)		**Adrenerjik reseptörler aracılığıyla uyarılan mezenkimal kök hücrelerin sinir rejenerasyonunda rolü** **Olcay Kıroğlu** (Çukurova Üniversitesi, Türkiye)
			Antinöbet ilaçların lakozamid konsantrasyonu üzerine etkilerinin HepaRG karaciğer hücre hattında incelenmesi **Rezzan Gülhan** (Marmara Üniversitesi, Türkiye)
11:40 - 11:50	Ara		
	SALON A	SALON B	SALON C
11:50 - 12:40	**Mini Panel: İlaç araştırma merkezlerinden beklentiler ve güncel durum** **Oturum Başkanı: Kevser Erol** (Bahçeşehir Üniversitesi, Türkiye)	**Mini Panel: Akılcı ilaç modülü** **Oturum Başkanı: Fatma Sultan Kılıç** (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Türkiye)	**Endüstride Kariyer: Farmakologlar için endüstride kariyer olanakları** **Oturum Başkanı: Sedat Altuğ** (Teva İlaç, Türkiye)
	Akademik Ar-Ge merkezi yapılanma ve işleyiş: KTÜ İLAFAR tecrübesi **Sena Sezen** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Türkiye)	**Akılcı ilaç kullanımı eğitim modülü program tasarımı** **Esra Sağlam** (Maltepe Üniversitesi, Türkiye)	**Sözleşmeli araştırma kuruluşlarında kariyer** **Oğuz Akbaş** (Monitor Cro, Türkiye)
	İlaç uygulamaları ve AR-GE çalışmaları ekosisteminin kurgulanmasında ERFARMA başarı hikâyesi **Mükerrem Betül Yerer Aycan** (Erciyes Üniversitesi, Türkiye)	**Tıp fakültelerinde akılcı ilaç kullanımı: Lisans eğitiminde güncel durum** **Canan Uluoğlu** (Gazi Üniversitesi, Türkiye)	**Uluslararası ilaç firmalarında kariyer** **Hülya Demirel** (Novartis, Türkiye)
		Teknolojik akılcı ilaç kullanımı **Ahmet Altun** (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türkiye)	

	SALON A		
12:40 - 13:00	**Firma Tanıtım Oturumu**		
	Reçete yazma becerisinin önemi ve geliştirilmesi: BPS Assessment Platform tanıtım **Şahin Giray** (Online Bilgi Yaşam Bilimleri Grup Müdürü, Türkiye) **Simon Maxwell** (BPS Assessment Tıbbi Direktörü, İngiltere)		
13:00 - 13:30	Öğle Arası		
	SALON A		
13:30 - 14:10	**Konferans 2** **Oturum Başkanı: Aslı F. Ceylan** (Ankara Yıldırım Beyazıt University, Turkey) **In silico medicinal chemistry in drug discovery: focus on multi-targeting compounds** **Stefano Alcaro** (Università Magna Græcia di Catanzaro, Italy)		
14:10 - 14:20	Ara		
	SALON A	**SALON B**	**SALON C**
14:20 - 15:50	**Sözlü Sunumlar** **Santral sinir sistemi farmakolojisi 1** **Oturum Başkanı: Ayşe Pınar Yamantürk** (İstanbul Üniversitesi, Türkiye)	**Sözlü Sunumlar** **Kardiyovasküler sistem farmakolojisi 1** **Oturum Başkanı: Fatma Akar** (Gazi Üniversitesi, Türkiye)	**Sözlü Sunumlar** **Akılcı ilaç kullanımı** **Oturum Başkanı: Bilgen Başgut** (Başkent Üniversitesi, Türkiye)
15:50 - 16:00	Ara		
	SALON A		
16:00 - 16:30	**Sosyal Etkinlik** **Oturum Başkanı: Sedat Altuğ** (Teva İlaç, Türkiye) **Kahve Bahane Sohbet Şahane** **Kemal Gökhan Ulusoy** (Sağlık Bilimleri Üniversitesi - Gülhane, Türkiye)		
16:30 - 16:40	Ara		
	SALON A		
16:40 - 17:20	**Konferans 3** **Oturum Başkanı: Günay Yetik Anacak** (Ege University, Turkey) **Heat shock protein 90 inhibitors in the management of acute and chronic lung injury** **John Catravas** (Old Dominion University, USA)		
17:20 - 17:30	Ara		
	SALON A	**SALON B**	**SALON C**
17:30 - 18:20	**Mini Panel: Novel pharmacological approaches to sepsis and COVID-19** **Oturum Başkanı: John Catravas** (Old Dominion University, USA)	**Mini Konferanslar** **Oturum Başkanı: Oğuzhan Yıldız (**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye)	
	Novel pharmacological approaches to sepsis **Ruben M.L. Colunga-Biancatelli** (Old Dominion University, USA)	**Yeni terapötik hedef olarak 5-HT7 reseptörleri** **Elif Çadırcı** (Atatürk Üniversitesi, Türkiye)	
	New animal model of COVID-19 **Pavel A. Solopov** (Old Dominion University, USA)	**Hidrojen sülfürün glokom tedavisinde terapötik potansiyeli** **Selçuk Takır** (Giresun Üniversitesi, Türkiye)	
18:20 - 18:30	Ara		
	SALON A		
18:30 - 19:00	**Mini Konser - Duo Anda** **Oturum Başkanı: Zeynep Çelik** (İstanbul Üniversitesi, Türkiye) **Aslıhan And Dağaşan & Ayça Aytuğ**		

5 Kasım 2021, Cuma			
SALON A			
09:00 - 09:40	**Konferans 4** **Oturum Başkanı: Sedef Gidener** (Celal Bayar Üniversitesi, Türkiye) **Pandemi döneminde ilaç araştırmaları** **Aydın Erenmemişoğlu** (Farmagen Klinik Araştırma Merkezi & Alpan Farma Ar-Ge Biyot Ltd. Yönetim Kurulu Başkanı, Türkiye)		
09:40 - 09:50	Ara		
	SALON A	**SALON B**	**SALON C**
09:50 - 10:20	**Poster Sunumları** **Santral sinir sistemi farmakolojisi** **Oturum Başkanı: Kübra Elçioğlu** (Marmara Üniversitesi, Türkiye)	**Poster Sunumları** **Kardiyovasküler sistem farmakolojisi** **Oturum Başkanı: Ebru Arıoğlu İnan** (Ankara Üniversitesi, Türkiye)	**Poster Sunumları** **Sinyal ileti farmakolojisi** **Oturum Başkanı: Işıl Özakça Gündüz** (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
10:20 - 10:30	Ara		
	SALON A	**SALON B**	**SALON C**
10:30 - 12:00	**Panel 3: Novel mechanisms and treatments for cardiovascular diseases** **Oturum Başkanı: Gökçe Topa**l (İstanbul University, Turkey)	**Panel 4: Farmaekonomik açıdan biyoteknolojik ilaçlar** **Oturum Başkanı: Bülent Gümüşel** (Lokman Hekim Üniversitesi, Türkiye)	**10.Klinik Farmakoloji Sempozyumu** **I. Oturum**
	AT2 agonists as a novel treatment in obesity-induced vascular dysfunction **Marisol Fernandez Alfonso** (Universidad Complutense de Madrid, Spain)	**Dünyada sağlık otoritelerinin biyoteknolojik ilaçlara farmakoekonomik olarak bakış açısı** **Elif Hilal Vural** (Lokman Hekim Üniversitesi, Türkiye)	**10:30-10:35 Açılış** **Yeşim Tunçok** (TFD Yönetim Kurulu Başkanı) **Sinem Ezgi Gülmez** (KFÇG Yürütme Kurulu Başkanı)
	Application of aptamer conjugated drug delivery systems in cardiovascular diseases **Bilge Güvenç Tuna** (Yeditepe University, Turkey)	**Global firma bakış açısı ile biyoteknolojik ilaçların farmakoekonomisi** **Abdülkadir Keskinaslan** (Lokman Hekim Üniversitesi, Türkiye)	**10:35-12:00 Panel 1 – Tıbbi farmakoloji uzmanlarının klinik uygulamalardaki yeri** **Oturum Başkanı: Canan Uluoğlu** (KFÇG Yürütme Kurulu Başkan Yardımcısı)
	Resolution of pathways as a novel therapeutic targets in cardiovascular diseases **Jesmond Dalli** (William Harvey Research Institute, UK)	**Yerli üretici bakış açısı ile biyoteknolojik ilaçların farmakoekonomisi** **Sami Türkoğlu** (Türkiye İlaç Sanayi Derneği Genel Sekreteri, Türkiye)	**10:35-11:00 Tıbbi Farmakoloji Uzmanlarının Kariyer Yolculuklarından İzlenimler-Türkiye Manzarası** **Ayşe Pelin Kurtoğlu** (TFD Tıbbi Farmakologlar Özlük Hakları Komisyonu Başkanı)
			11:00-11:30 Sağlık hizmeti sunumunda tıbbi farmakologlar çalıştayından notlar **Volkan Aydın** (KFÇG Yürütme Kurulu Üyesi)
			11:30-12.00 Tıbbi Farmakologlar ve Tedavi Hizmetinin Geleceği: Yol Haritası **Sinem Ezgi Gülmez** (KFÇG Yürütme Kurulu Başkanı)
	SALON A		
12:00 - 12:20	**Firma Tanıtım Oturumu** **Oturum Başkanı: Sibel Göksel** (Ege Üniversitesi, Türkiye)		
	Lexicomp kanıta dayalı ilaç bilgi kaynağı **Duygu Bir** (Gemini Bilgi Teknolojileri A.Ş., Türkiye)		
12:20 - 12:50	Öğle Arası		

<table>
<tr><th></th><th>SALON A</th><th>SALON B</th><th>SALON C</th></tr>
<tr><td rowspan="6">12:50 - 14:20</td><td>Panel 5: Possible links of neuropeptide neuronal networks and epilepsy
Oturum Başkanı: Nihan Çarçak Yılmaz (İstanbul University, Turkey)</td><td>Panel 6: COVID-19 Aşı Geliştirilmesi
Oturum Başkanı: İsmail Mert Vural (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye)</td><td>10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu
II. Oturum
Oturum Başkanı: Sinem Ezgi Gülmez (KFÇG Yürütme Kurulu Başkanı)</td></tr>
<tr><td>Interaction of hypothalamic peptide signaling and thalamocortical circuitry: Focus on cortical layer 6b
Zoltan Molnar (University of Oxford, UK)</td><td>Sağlık Bilim ve Teknolojilerinde Yeni Ar-Ge Destek Vizyonu
Batuhan Yeşilyurt (TÜSEB Proje Yönetimi ve Destek Daire Başkanı, Türkiye)</td><td>12:50-13:10 The journey of clinical pharmacologists in Europe
Jamie Coleman (Past Chairperson, European Association of Clinical Pharmacology & Therapeutics (EACPT) / Professor of Clinical Pharmacology University of Birmingham & Associate Medical Director University Hospital Birmingham, UK)</td></tr>
<tr><td>Clinical and experimental insight into pathophysiology of absence seizures
Emilio Russo & Rita Citraro (University of Catanzaro, Italy)</td><td>Yerli Aşı Geliştirme Süreçlerinde TÜSEB'in Rolü
Rabia ÇAKIR KOÇ (Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanı)</td><td>13:10-13:30 Clinical pharmacologists in pharmaceutical industry
Eric Legangneux (Executive Director, Translational Medicine, Neuroscience Profiling, Novartis Institute of Biomedical Research, Novartis, Switzerland)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Neuropeptide receptors as a potential storehouse of therapeutic targets in absence epilepsy
Filiz Onat (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Turkey)</td><td>COVID-19 pandemisinde yerli aşı çalışmalarında güncel gelişmeler
Halil Kara (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Türkiye)</td><td>13:30-13:50 Clinical pharmacologists in health administration
Kim Brosen (Head of Research Unit, Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Denmark)</td></tr>
<tr><td>İlk yerli COVID-19 aşısının klinik faz çalışmaları
Zafer Sezer (Erciyes Üniversitesi, Türkiye)</td><td rowspan="3">13:50-14:10 Clinical pharmacologists in clinical research & medicine
Nicholas Moore (Emeritus Professor of Clinical Pharmacology, Bordeaux University, France)</td></tr>
<tr><td>COVID-19 aşı preklinik çalışmaları
Ahmet Hacımüftüoğlu (Atatürk Üniversitesi, Türkiye)</td></tr>
<tr><td>İntranazal aşı çalışmaları
Nuray Yazıhan (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Ahmet Çağlar Özketen (ODTÜ, Türkiye)</td></tr>
<tr><td>Yeşil bitkiden aşı çalışmaları
Tarlan Mammedov (Akdeniz Üniversitesi, Türkiye)</td></tr>
<tr><td>14:20 - 14:30</td><td colspan="3">Ara</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">SALON A</td></tr>
<tr><td>14:30 - 15:10</td><td colspan="3">Konferans 5
Oturum Başkanı: İlkay Alp Yıldırım (İstanbul University, Turkey)

Biology to Biopharma: Development of targeted therapeutics to prevent preeclampsia
Asif Ahmed (MirZyme Therapeutics, UK)</td></tr>
<tr><td>15:10 - 15:20</td><td colspan="3">Ara</td></tr>
<tr><td></td><td>SALON A</td><td>SALON B</td><td>SALON C</td></tr>
<tr><td>15:20 - 16:50</td><td>Sözlü Sunumlar
Santral sinir sistemi farmakolojisi 2
Oturum Başkanı: Mehmet Cansev (Bursa Uludağ Üniversitesi, Türkiye)</td><td>Sözlü Sunumlar
Kardiyovasküler sistem farmakolojisi 2
Oturum Başkanı: Sönmez Uydeş Doğan (İstanbul Üniversitesi, Türkiye)</td><td>Sözlü Sunumlar
Klinik farmakoloji
Oturum Başkanı: Alper İskit (Hacettepe Üniversitesi, Türkiye)</td></tr>
<tr><td>16:50 - 17:00</td><td colspan="3">Ara</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">SALON A</td></tr>
<tr><td>17:00 - 17:40</td><td colspan="3">Konferans 6
Oturum Başkanı: Funda Bölükbaşı Hatip (Pamukkale University, Turkey)

Development of neuroprotective drugs for peripheral neuropathies
Ahmet Höke (Johns Hopkins University, USA)</td></tr>
<tr><td>17:40 - 17:50</td><td colspan="3">Ara</td></tr>
</table>

	SALON A	SALON B	SALON C
17:50 - 19:20	**Panel 7: Recent advances in neuroprotection** **Oturum Başkanı: Çimen Karasu** (Gazi University, Turkey)	**Uydu Sempozyumu** **Gilead - Erken Faz Klinik Çalışmalar** **Oturum Başkanı: Hakan S. Örer** (Koç Üniversitesi, Türkiye)	**9.Klinik Toksikoloji Sempozyumu** **Gıda Toksikolojisi** **Oturum Başkanı: Mine Kadıoğlu Duman** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Türkiye)
	Autophagy in alzheimer's disease **Pelin Kelicen Uğur** (Hacettepe University, Turkey)	**Preklinik veriden klinik veriye geçiş: Farmakoloğun sorumlulukları** **Hakan S. Orer** (Koç Üniversitesi, Türkiye)	**Gıdalarda katkı maddeleri ve etik dışı davranışlar** **Yaman Gökçek** (T.C. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Türkiye)
	Evidence of neuroprotective effects of cannabinoid-profiled agents in neurotoxic models **Abel Santamaria** (Instituto Nacional de Neurología Y Neurocirugía, Mexico)	**Erken faz klinik çalışmalar neden gerekli? Klinik araştırmacı bakış açısıyla** **Fatih Demirkan** (Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye)	**Gıdalardaki tehlikeler: Mikotoksinler, mantarlar ve pestisitler** **Türkan Yurdun** (Marmara Üniversitesi, Türkiye)
	Endocannabinoid system as potential target against Alzheimer's disease **Zübeyir Elmazoğlu** (Middle East Technical University, Turkey)		**Gıdalarda Biyojenik aminler** **Durişehvar Özer Ünal** (İstanbul Üniversitesi, Türkiye)
	The role of microglial risk factors in alzheimer's disease **Hande Karahan** (Indiana University, USA)		**Marin Toksikolojisi ve Fikotoksinler** **M. Zafer Gören** (Marmara Üniversitesi, Türkiye)

6 Kasım 2021, Cumartesi			
	SALON A	**SALON B**	**SALON C**
09.30 - 11.00	**Sözlü Sunumlar** **İnflamasyon** **Oturum Başkanı: Eyüp Sabri Akarsu** (Ankara Üniversitesi, Türkiye)	**Sözlü Sunumlar** **Sinyal ileti farmakolojisi** **Oturum Başkanı: Mustafa Ark** (Gazi Üniversitesi, Türkiye)	**Sözlü Sunumlar** **Kanser** **Oturum Başkanı: Gökhan Oto** (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye)
11:00 - 11:10	Ara		
	SALON A	**SALON B**	**SALON C**
11:10 - 12:40	**Panel 8: Cell signalling pathways and new therapeutic targets in cancer** **Oturum Başkanı: A. Tuncay Demiryürek** (Gaziantep University, Turkey)	**Panel 9: Türkiye'de klinik araştırmalar** **Oturum Başkanı: Zafer Güney** (Lokman Hekim Üniversitesi, Türkiye), **Elif İnci Ergönül** (TİTCK Klinik Araştırmalar Daire Başkanı, Türkiye)	**Poster sunumları** **Akılcı ilaç kullanımı ve klinik farmakoloji**
	Photodynamic therapy on doxorubicin resistant breast cancer **Ahmet Altun** (Sivas Cumhuriyet University, Turkey)	**Klinik araştırmalarda neredeyiz?** **Nihan Burul Bozkurt** (AİFD Sağlık Politikaları Direktörü, Türkiye)	**11:10 - 11:40 Poster Sunumları** **Akılcı ilaç kullanımı ve klinik farmakoloji 1** **Oturum Başkanı: Sadi Özdem** (Akdeniz Üniversitesi, Türkiye)
	5- lipoxygenase pathway in cancer **Dieter Steinhilber** (Goethe-Universität Frankfurt am Main, Germany)	**Klinik araştırmalarda yeni tasarımlar** **Saadettin Kılıçkap** (Liv Hospital Tibbi Onkoloji Birimi, Türkiye)	**11:40 - 12:10 Poster Sunumları** **Akılcı ilaç kullanımı ve klinik farmakoloji 2** **Oturum Başkanı: Süreyya Barun** (Gazi Üniversitesi, Türkiye)
	Approaches to Improve Outcomes in Cancer Chronotherapy: Preclinical chronotoxicity and chronoefficacy studies **Alper Okyar** (İstanbul Üniversitesi, Türkiye)	**Uygulamalarda yaşanan zorluklar** **Sabriye Duran Tüm** (AbbVie, Türkiye)	**12:10 - 12:40 Poster Sunumları** **Akılcı ilaç kullanımı ve klinik farmakoloji 3** **Oturum Başkanı: Şule Kalkan** (Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye)
12:40 - 12:50	Ara		
	SALON A		
12:50 - 13:40	**Öğle Arası Oturumu** **Alaeddin Akçasu'yu anma toplantısı** **Mehmet Melli** (Ankara Üniversitesi, Türkiye) **Öner Süzer** (İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Türkiye)		
13:40 - 13:50	Ara		

	SALON A	SALON B	SALON C
13:50 - 14:20	**Poster Sunumları** **Santral sinir sistemi farmakolojisi 2** **Oturum Başkanı: Nuri Kalyoncu** (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Türkiye)	**Poster Sunumları** **Vasküler ve düz kas farmakolojisi** **Oturum Başkanı: Nergiz Durmuş Sütpideler** (Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye)	
	SALON A		
14:20-14:30	**Mini Konser - Duo Anda** **Aslıhan And Dağaşan & Ayça Aytuğ**		
	SALON A		
14:30 - 15:10	**Konferans 7** **Oturum Başkanı: Mukaddes Gümüştekin** (Dokuz Eylül University, Turkey) **Pharmacogenomics – discovery to implementation** **Sir Munir Pirmohamed** (University of Liverpool, UK)		
15:10 - 15:20	Ara		
	SALON A	**SALON B**	**SALON C**
15:20 - 16:50		**Sözlü Sunumlar** **Ürogenital sistem farmakolojisi** **Oturum Başkanı: Semil Selcen Göçmez** (Kocaeli Üniversitesi, Türkiye)	**Sözlü Sunumlar** **Diğer** **Oturum Başkanı: Zeliha Yazıcı** (Biruni Üniversitesi, Türkiye)
	SALON A		
16:50 - 17:00	**FarmaMüzik** **Oturum Başkanı: Betül Rabia Erdoğan** (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Türkiye) **Atila Karaalp & Mert Ertunç**		
17:00 - 17:30	**Sosyal Etkinlik** **Bir Nefes Yoga** **Deniz Doğutürk**		
17:30 – 17:40	Ara		
	SALON A		
17:40 - 18:20	**Konferans 8** **Oturum Başkanı: Melih Babaoğlu** (Hacettepe University, Turkey) **Foundations of immunometabolism and implications for health and disease** **Gökhan Hotamışlıgil** (Harvard University, USA)		
18:20 - 18:30	Ara		
18:30 - 18:40	**Kapanış**		

SCIENTIFIC PROGRAMME

4 November 2021, Thursday			
	HALL A		
09:00 - 09:20	**Opening** **Yeşim Tunçok** (President of the Turkish Pharmacology Society Executive Committee)		
09.20 - 10.00	**Conference 1** **Chair: Yeşim Tunçok** (Dokuz Eylül University, Turkey) **Nitric oxide in the heart** **Emine Demirel Yılmaz** (Ankara University, Turkey)		
10:00 - 10:10	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
10:10 - 11:40	**Session 1: Mediators of airway inflammation and reactivity** **Chair: Bahar Tunçtan** (Mersin University, Turkey)	**Session 2: Regulation in biologic and biosimilar products** **Chair: Hakan Ergün** (Ankara University, Turkey)	**Cellular therapy, regenerative medicine and biotechnologic medicines working group session** **Chair: Kansu Büyükafşar** (Mersin University, Turkey)
	The power of inflammatory mediators to alter smooth muscle reactivity **Mikael Adner** (Karolinska Institute, Sweden)	**Biologic pharmaceutical manufacturers' perspective** **Ümit Dereli** (General Secretary of AIFD, Turkey)	***In vitro* model for the investigation of drug effects on hematopoietic stem cells** **Erkan Maytalmnan** (Alanya Alaaddin Keykubat University, Turkey)
	Targeting the endocannabinoid system as a therapeutic approach for inflammatory airway diseases **Turgut Emrah Bozkurt** (Hacettepe University, Turkey)	**Pharmaceutical Manufacturers Association biosimilar manufacturers' perspective** **Savaş Malkoç** (General Secretary of Pharmaceutical Manufacturers Association, Turkey)	**Development of nano delivery systems for breast cancer gene therapy** **Devrim Demir Dora** (Akdeniz University, Turkey)
	Translational research on asthma with focus on the cross-talk between lipid mediators and other regulatory pathways in human small airways **Jesper Safholm** (Karolinska Institute, Sweden)	**Regulation in biological and biosimilar products from the perspective of TITCK** **Handan Öztunca (**TITCK, Turkey)	**Effects of mesenchymal stem cells on experimental alkaline cornea burns** **Akif Hakan Kurt** (Bolu Abant İzzet Baysal University, Turkey)
	COVID-19 and airway inflammation **Sevinç Sarınç Ulaşlı** (Hacettepe University, Turkey)		**The role of mesenchymal stem cells stimulated through adrenergic receptors on nervous regeneration** **Olcay Kıroğlu** (Çukurova University, Turkey)
			The investigation of the effects of anti-seizure drugs on lacosamide concentration in HepaRG cell lines **Rezzan Gülhan** (Marmara University, Turkey)
11:40 - 11:50	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
11:50 - 12:40	**Mini Session: Current status and expectations from drug research centers** **Chair: Kevser Erol** (Bahçeşehir University, Turkey)	**Mini Session: Rational drug module** **Chair: Fatma Sultan Kılıç** (Eskişehir Osmangazi University, Turkey)	**Career in industry: Career opportunities for pharmacologists in drug industry** **Chair: Sedat Altuğ** (Teva, Turkey)
	Establishing and maintaining an academic research center: KTU İLAFAR experience **Sena Sezen** (Karadeniz Teknik University, Turkey)	**Design of rational drug use education program** **Esra Sağlam** (Maltepe University, Turkey)	**Careers in contract research organizations** **Oğuz Akbaş** (Monitor Cro, Turkey)
	The ERFARMA success story in the construction of the ecosystem for the pharmaceutical applications and R&D studies **Mükerrem Betül Yerer Aycan** (Erciyes University, Turkey)	**Rational use of medicines in medical faculties: Current situation in undergraduate education** **Canan Uluoğlu** (Gazi University, Turkey)	**Career in international pharma companies** **Hülya Demirel** (Novartis, Turkey)
		Technologically rational use of drugs **Ahmet Altun** (Sivas Cumhuriyet University, Turkey)	

	HALL A		
12:40 - 13:00	**Company Promotion Session** Importance and development of safe prescribing skills: an introduction to BPS Assessment Platform		
	Şahin Giray (Online Bilgi Life Sciences Group Manager, Turkey) **Simon Maxwell** (BPS Assessment Medical Director, England)		
13:00 - 13:30	Lunch		
	HALL A		
13:30 - 14:10	**Conference 2** **Chair: Aslı F. Ceylan** (Ankara Yıldırım Beyazıt University, Turkey) **In silico medicinal chemistry in drug discovery: Focus on multi-targeting compounds** **Stefano Alcaro** (Università Magna Græcia di Catanzaro, Italy)		
14:10 - 14:20	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
14:20 - 15:50	**Oral Presentations** **Central nervous system pharmacology 1** **Chair: Ayşe Pınar Yamantürk** (İstanbul University, Turkey)	**Oral Presentations** **Cardiovascular system pharmacology 1** **Chair: Fatma Akar** (Gazi University, Turkey)	**Oral Presentations** **Rational drug use** **Chair: Bilgen Başgut** (Başkent University, Turkey)
15:50 - 16:00	Break		
	HALL A		
16:00 - 16:30	**Social Activity** **Chair: Sedat Altuğ (Yeni Yüzyıl University, Turkey)** **Kahve Bahane Sohbet Şahane** **Kemal Gökhan Ulusoy** (University of Health Sciences, Turkey)		
16:30 - 16:40	Break		
	HALL A		
16:40 - 17:20	**Conference 3** **Chair: Günay Yetik Anacak** (Ege University, Turkey) **Heat shock protein 90 inhibitors in the management of acute and chronic lung injury** **John Catravas** (Old Dominion University, USA)		
17:20 - 17:30	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
17:30 - 18:20	**Mini Session: Novel pharmacological approaches to sepsis and COVID-19** **Chair: John Catravas** (Old Dominion University, USA)	**Mini Conferences** **Chair: Oğuzhan Yıldız** (University of Health Sciences, Turkey)	
	Novel pharmacological approaches to sepsis **Ruben M.L. Colunga-Biancatelli** (Old Dominion University, USA)	**5-HT7 receptor as new therapeutic targets** **Elif Çadırcı** (Atatürk University, Turkey)	
	New animal model of COVID-19 **Pavel A. Solopov** (Old Dominion University, USA)	**Therapeutic potantial of hydrogen sulphide in the treatment of glaucoma** **Selçuk Takır** (Giresun University, Turkey)	
18:20 - 18:30	Break		
	HALL A		
18:30 - 19:00	**Mini Concert - Duo Anda** **Chair: Zeynep Çelik** (İstanbul University, Turkey) **Aslıhan And & Ayça Aytuğ**		

5 November 2021, Friday			
	HALL A		
09:00 - 09:40	**Conference 4** **Chair: Sedef Gidener** (Celal Bayar University, Turkey) **Clinical drug research during Covid pandemic** **Aydın Erenmemişoğlu** (Farmagen Clinical Research Center & Alpan Farma Ar-Ge Biyot Ltd. Chairperson of The Board, Turkey)		
09:40 - 09:50	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
09:50 - 10:20	**Poster Presentations** **Central Nervous System Pharmacology** **Chair: Kübra Elçioğlu** (Marmara University, Turkey)	**Poster Presentations** **Cardiovascular System Pharmacology** **Chair: Ebru Arıoğlu İnan** (Ankara University, Turkey)	**Poster Presentations** **Signal transduction pharmacology** **Chair: Işıl Özakça Gündüz** (Ankara University, Turkey)
10:20 - 10:30	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
10:30 - 12:00	**Session 3: Novel mechanisms and treatments for cardiovascular diseases** **Chair: Gökçe Topal** (İstanbul University, Turkey)	**Session 4: Biotechnological drugs in view of pharmacoeconomics** **Chair: Bülent Gümüşel** (Lokman Hekim University, Turkey)	**10th Clinical Pharmacology Symposium**
	AT2 agonists as a novel treatment in obesity-induced vascular dysfunction **Marisol Fernandez Alfonso** (Universidad Complutense de Madrid, Spain)	**Pharmacoeconomical perspective of world health authorities on biotechnological drugs** **Elif Hilal Vural**	**10:30-10:35 Opening** **Yeşim Tunçok** (President of the Turkish Pharmacology Society Executive Committee) **Sinem Ezgi Gülmez** (Chairperson of the Executive Committee of the Clinical Pharmacology Working Group of Turkish Pharmacological Society)
	Application of aptamer conjugated drug delivery systems in cardiovascular diseases **Bilge Güvenç Tuna** (Yeditepe University, Turkey)	**Global company perspective and pharmacoeconomy of biotechnological drugs** **Abdülkadir Keskinaslan** (Lokman Hekim University, Turkey)	**Session 1: The status of medical pharmacology specialists in clinical practices** **Oturum Başkanı: Canan Uluoğlu** (Vice-chairperson of Clinical Pharmacology Working Group Executive Board)
	Resolution of pathways as a novel therapeutic targets in cardiovascular diseases **Jesmond Dalli** (William Harvey Research Institute, UK)	**Pharmacoeconomics of biotechnological drugs from local manufacturer perspectives** **Sami Türkoğlu** (General Secretary of Turkish Pharmaceutical Industry Association, Turkey)	**10:35-11:00 Impressions from the career journeys of medical pharmacology specialists: Turkey** **Ayşe Pelin Kurtoğlu** (Chairperson of Turkish Pharmacology Society - Medical Pharmacologists Personnel Rights Commission)
			11:00-11:30 Notes from the "Medical Pharmacologists in Healthcare Delivery Workshop" **Volkan Aydın** (Member of Clinical Pharmacology Working Group Executive Board)
			11:30-12.00 Medical pharmacologists and the future of therapeutic service: A Roadmap **Sinem Ezgi Gülmez** (Chairperson of the Executive Committee of the Clinical Pharmacology Working Group of Turkish Pharmacological Society)
	HALL A		
12:00 - 12:20	**Company Promotion Session** **Chair: Sibel Göksel** (Ege University, Turkey)		
	Lexicomp: Evidence-based drug referential solutions **Duygu Bir (Gemini Information Technologies Inc., Turkey)**		
12:20 - 12:50	Lunch		

	HALL A	HALL B	HALL C
12:50 - 14:20	**Session 5: Possible links of neuropeptide neuronal networks and epilepsy** **Chair: Nihan Çarçak Yılmaz** (İstanbul University, Turkey)	**Session 6: COVID-19 vaccine development** **Chair: İsmail Mert Vural** (University of Health Sciences, Turkey)	**10th Clinical Pharmacology Symposium** **Session 2: Global landscapes of clinical pharmacology practice** **Chair: Sinem Ezgi Girgin** (Chairperson of the Executive Committee of the Clinical Pharmacology Working Group of Turkish Pharmacological Society)
	Interaction of hypothalamic peptide signaling and thalamocortical circuitry: Focus on cortical layer 6b **Zoltan Molnar** (University of Oxford, UK)	**New vision of R&D support in health sciences and technologies** **Batuhan Yeşilyurt** (Head of TÜSEB Project Management and Support Department, Turkey)	**12:50-13:10 The journey of clinical pharmacologists in Europe** **Jamie Coleman** (Past Chairperson, European Association of Clinical Pharmacology & Therapeutics (EACPT) / Professor of Clinical Pharmacology University of Birmingham & Associate Medical Director University Hospital Birmingham, UK)
	Clinical and experimental insight into pathophysiology of absence seizures **Emilio Russo & Rita Citraro** (University of Catanzaro, Italy)	**The role of TÜSEB in national vaccine development processes** **Rabia Çakır Koç** (President of Turkish Biotechnology Institute)	**13:10-13:30 Clinical pharmacologists in pharmaceutical industry** **Eric Legangneux** (Executive Director, Translational Medicine, Neuroscience Profiling, Novartis Institute of Biomedical Research, Novartis, Switzerland)
	Neuropeptide receptors as a potential storehouse of therapeutic targets in absence epilepsy **Filiz Onat** (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Turkey)	**Current development in national COVID-19 vaccine studies** **Halil Kara** (Ankara Yıldırım Beyazıt University, Turkey)	**13:30-13:50 Clinical pharmacologists in health administration** **Kim Brosen** (Head of Research Unit, Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Denmark)
		Clinical phase studies of the first national COVID-19 vaccine **Zafer Sezer** (Erciyes University, Turkey)	**13:50-14:10 Clinical pharmacologists in clinical research & medicine** **Nicholas Moore** (Emeritus Professor of Clinical Pharmacology, Bordeaux University, France)
		Preclinical studies of the COVID-19 vaccine **Ahmet Hacımüftüoğlu** (Atatürk University, Turkey)	
		Intranasal vaccine studies **Nuray Yazıhan** (Ankara University, Turkey) **Ahmet Çağlar Özketen** (Middle East Technical University, Turkey)	
		Vaccine studies originated from green plants **Tarlan Mammedov** (Akdeniz University, Turkey)	
14:20 - 14:30	Break		
	HALL A		
14:30 - 15:10	**Conference 5** **Chair: İlkay Alp Yıldırım** (İstanbul University, Turkey) **Biology to Biopharma: Development of targeted therapeutics to prevent preeclampsia** **Asif Ahmed** (MirZyme Therapeutics, UK)		
15:10 - 15:20	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
15:20 - 16:50	**Oral Presentations** **Central nervous system pharmacology 2** **Chair: Mehmet Cansev** (Bursa Uludağ University, Turkey)	**Oral Presentations** **Cardiovascular system pharmacology 2** **Chair: Sönmez Uydeş Doğan** (İstanbul University, Turkey)	**Oral Presentations** **Clinical pharmacology** **Chair: Alper İskit** (Hacettepe University, Turkey)
16:50 - 17:00	Break		

	HALL A	HALL B	HALL C
17:00 - 17:40	**Conference 6** **Chair: Funda Bölükbaşı Hatip** (Pamukkale University, Turkey) **Development of neuroprotective drugs for peripheral neuropathies** **Ahmet Höke** (Johns Hopkins University, USA)		
17:40 - 17:50	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
17:50 - 19:20	**Session 7: Recent advances in neuroprotection** **Chair: Çimen Karasu** (Gazi University, Turkey)	**Satellite Symposium** **Gilead - Early phase clinical studies** **Chair: Hakan S. Örer** (Koç Üniversity, Turkey)	**9th Clinical Toxicology Symposium** **Food toxicology** **Chair: Mine Kadıoğlu Duman** (Karadeniz Technical University, Turkey)
	Autophagy in Alzheimer's disease **Pelin Kelicen Uğur** (Hacettepe University, Turkey)	**Transition from preclinical data to clinical data: Pharmacologist's responsibilities** **Hakan S. Örer** (Koç Üniversity, Turkey)	**Additives in food and unethical behaviors** **Yaman Gökçek** (T.C. İstanbul Yeni Yüzyıl University, Turkey)
	Evidence of neuroprotective effects of cannabinoid-profiled agents in neurotoxic models **Abel Santamaria** (Instituto Nacional de Neurología Y Neurocirugía, Mexico)	**Why are early phase clinical trials necessary? From a clinical researcher perspective** **Fatih Demirkan** (Dokuz Eylül University, Turkey)	**Hazards in food: Mycotoxins, fungi and pesticides** **Türkan Yurdun** (Marmara University, Turkey)
	Endocannabinoid system as potential target against Alzheimer's disease **Zübeyir Elmazoğlu** (Middle East Technical University, Turkey)		**Biogenic amines in foods** **Durişehvar Özer Ünal** (İstanbul University, Turkey)
	The role of microglial risk factors in Alzheimer's disease **Hande Karahan** (Indiana University, USA)		**Marine toxicology and phycotoxins** **M. Zafer Gören** (Marmara University, Turkey)

6 November 2021, Saturday			
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
09.30 - 11.00	**Oral Presentations** **Inflammation** **Chair: Eyüp Sabri Akarsu** (Ankara University, Turkey)	**Oral Presentations** **Signal transduction pharmacology** **Chair: Mustafa Ark** (Gazi University, Turkey)	**Oral Presentations** **Cancer** **Chair: Gökhan Oto** (Van Yüzüncü Yıl University, Turkey)
11:00 - 11:10	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
11:10 - 12:40	**Session 8: Cell signalling pathways and new therapeutic targets in cancer** **Chair: A. Tuncay Demiryürek** (Gaziantep University, Turkey)	**Session 9: Clinical research in Turkey** **Chair: Zafer Güney** (Lokman Hekim University, Turkey), **Elif İnci Ergönül** (Head of Clinical Research Department at TITCK, Turkey)	**Poster Presentations** **Rational drug use and clinical pharmacology**
	Photodynamic therapy on doxorubicin resistant breast cancer **Ahmet Altun** (Sivas Cumhuriyet University, Turkey)	**Where are we in clinical trials?** **Nihan Burul Bozkurt** (Association of Research-Based Pharmaceutical Companies AIFD)	**11:10 - 11:40 Poster Presentations** **Rational drug use and clinical pharmacology 1** **Chair: Sadi Özdem** (Akdeniz University, Turkey)
	5- lipoxygenase pathway in cancer **Dieter Steinhilber** (Goethe-Universität Frankfurt am Main, Germany)	**New designs in clinical trials** **Saadettin Kılıçkap** (Liv Hospital, Turkey)	**11:40 - 12:10 Poster Presentations** **Rational drug use and clinical pharmacology 2** **Chair: Süreyya Barun** (Gazi University, Turkey)
	Approaches to improve outcomes in cancer chronotherapy: Preclinical chronotoxicity and chronoefficacy studies **Alper Okyar** (Istanbul University, Turkey)	**Difficulties in practices** **Sabriye Duran Tüm** (AbbVie, Turkey)	**12:10 - 12:40 Poster Presentations** **Rational drug use and clinical pharmacology 3** **Chair: Şule Kalkan** (Dokuz Eylül University, Turkey)
12:40 - 12:50	Break		

	HALL A		
12:50 - 13:40	**Lunchtime Session** **Commemoration Meeting of Alaeddin Akçasu** **Mehmet Melli** (Ankara University, Turkey) **Öner Süzer** (Istanbul University-Cerrahpaşa, Turkey)		
13:40 - 13:50	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
13:50 - 14:20	**Poster Presentations** **Central nervous system pharmacology 2** **Chair: Nuri Kalyoncu** (Karadeniz Technical University, Turkey)	**Poster Presentations** **Vascular and smooth muscle pharmacology** **Chair: Nergiz Durmuş Sütpideler** (Dokuz Eylül University, Turkey)	
	HALL A		
14:20-14:30	**Mini Concert - Duo Anda** **Aslıhan And Dağaşan & Ayça Aytuğ**		
	HALL A		
14:30 - 15:10	**Conference 7** **Chair: Mukaddes Gümüştekin** (Dokuz Eylül University, Turkey) **Pharmacogenomics – discovery to implementation** **Sir Munir Pirmohamed** (University of Liverpool, UK)		
15:10 - 15:20	Break		
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
15:20 - 16:50		**Oral Presentations** **Urogenital system pharmacology** **Chair: Semil Selcen Göçmez** (Kocaeli University, Turkey)	**Oral Presentations** **Other** **Chair: Zeliha Yazıcı** (Biruni University, Turkey)
	HALL A	**HALL B**	**HALL C**
16:50 – 17:00	**FarmaMüzik** **Chair: Betül Rabia Erdoğan** (İzmir Katip Çelebi University, Turkey) **Atila Karaalp & Mert Ertunç**		
17:00 - 17:30	**Social Activity** **Bir Nefes Yoga** **Deniz Doğutürk**		
17:30 - 17:40	Break		
	HALL A		
17:40 - 18:20	**Conference 8** **Chair: Melih Babaoğlu** (Hacettepe University, Turkey) **Foundations of immunometabolism and implications for health and disease** **Gökhan Hotamışlıgil** (Harvard University, USA)		
18:20 - 18:30	Break		
18:30 - 18:40	**Closing**		

İÇİNDEKİLER / CONTENT

DAVETLİ KONUŞMALARIN ÖZETLERİ/ABSTRACTS OF INVITED TALKS

Konferans/Conference 1 (4.11.2021, Salon/Hall A, 09.20-10.00)

Kalbimizde nitrik oksit – Emine Demirel Yılmaz 26-27

Panel/Session 1: "Mediators of airway inflammation and reactivity" (4.11.2021, Salon/Hall A, 10.10-11.40)

The power of inflammatory mediators to alter smooth muscle reactivity – Mikael Adner 28

Targeting the endocannabinoid system as a therapeutic approach for inflammatory airway diseases – Turgut Emrah Bozkurt 29

Translational research on asthma with focus on the cross-talk between lipid mediators and other regulatory pathways in human small airways – Jesper Säfholm 30

Covid-19 and airway inflammation – Sevinç Sarınç Ulaşlı 31-32

Panel/Session 2: "Biyolojik ve biyobenzer ürünlerde regülasyon" (4.11.2021, Salon/Hall B, 10.10-11.40)

Biyolojik ilaç üretici bakış açısı – Ümit Dereli 33-34

Biyobenzer üretici bakış açısı – Savaş Malkoç 35

TITCK gözünden biyolojik ve biyobenzer ürünlerde regülasyon – Handan Öztunca 36

"Hücresel tedavi, rejeneratif tıp ve biyoteknolojik ilaçlar çalışma grubu paneli" (4.11.2021,Salon/Hall C, 10.10-11.40)

Hematopoetik kök hücrelere ilaç etkisinin araştırılmasında in vitro model – Erkan Maytalman 37-38

Meme kanseri gen tedavisinde kullanılabilecek nanosistemlerin geliştirilmesi– Devrim Demir Dora 39-40

Mezenkimal kök hücrelerin deneysel alkali kornea yanıklarındaki etkileri – Akif Hakan Kurt 41-42

Adrenerjii reseptörler aracılığıyla uyarılan mezenkimal kök hücrelerin sinir rejenerasyonunda rolü – Olcay Kıroğlu 43-44

Antinöbet ilaçların lakozamid konsantrasyonu üzerindeki etkilerinin heparg hücre hattında araştırılması – Rezzan Gülhan 45-46

Mini Panel/Mini Session:"İlaç araştırma merkezlerinden beklentiler ve güncel durum"(4.11.2021,Salon/Hall A,11.50-12.40)

Akademik AR-GE merkezi yapılanma ve işleyiş: KTÜ ILAFAR tecrübesi – Sena Sezen 47-48

İlaç uygulamaları ve ARGE çalışmaları ekosisteminin kurgulanmasında ERFARMA başarı hikâyesi – Mükerrem Betül Yerer Aycan 49-50

Mini Panel/Mini Session: "Akılcı ilaç modülü" (4.11.2021, Salon/Hall B, 11.50-12.40)

Akılcı ilaç kullanımı eğitim modülü program tasarımı – Esra Sağlam 51-52

Tıp fakültelerinde akılcı ilaç kullanımı: lisans eğitiminde güncel durum – Canan Uluoğlu 53-54

Akılcı ilaç kullanımı eğitiminde teknolojinin kullanımı – Ahmet Altun 55-56

"Endüstride Kariyer: Farmakologlar için endüstride kariyer olanakları" (4.11.2021, Salon/Hall C, 11.50-12.40)

Sözleşmeli araştırma kuruluşlarında kariyer – Oğuz Akbaş 57

Uluslararası ilaç firmalarında kariyer – Hülya Demirel 58-59

Konferans/Conference 2 (4.11.2021, Salon/Hall A, 13.40-14.10)

In silico medicinal chemistry in drug discovery: focus on multi-targeting compounds – Stefano Alcaro 60

Konferans/Conference 3 (4.11.2021, Salon/Hall A, 16.40-17.20)

Heat shock protein 90 inhibitors in the management of acute and chronic lung injury – John Catravas 61

Mini Panel/Mini Session:"Novel pharmacological approaches to sepsis and covid-19"(4.11.2021,Salon/Hall A,17.30-18.20)

Vitamin c, thiamine, hydrocortisone, and melatonin (m-hat) modulates the heat shock protein network in septic patients and prevents peripheral blood mononuclear cell apoptosis and immunoparalysis – Ruben M.L. Colunga-Biancatelli 62

New animal model of covid-19 – Pavel A. Solopov 63

Mini Konferanslar/Mini Conferences (4.11.2021, Salon/Hall B, 17.30-18.20)

Yeni terapötik hedef olarak 5-ht7 reseptörleri – Elif Çadırcı 64-67

Hidrojen sülfürün glokom tedavisinde terapötik potansiyeli – Selçuk Takır 68-69

Conference/Konferans 4 (5.11.2021, Salon/Hall A, 09.00-09.40)

Pandemi döneminde ilaç araştırmaları – Aydın Erenmemişoğlu 70-71

Panel/Session 3: "Novel mechanisms and treatments for cardiovascular diseases" (5.11.2021, Salon/Hall A, 10.30-12.00)

At2 agonists as a novel treatment in obesity-induced vascular dysfunction Marisol Fernandez Alfonso 72

Application of aptamer conjugated drug delivery systems in cardiovascular diseases – Bilge Güvenç Tuna 73-74

Resolution pathways as a novel therapeutic targets in cardiovascular diseases – Jesmond Dalli 75

Panel/Session 4: "Farmaekonomik açidan biyoteknolojik ilaçlar" (5.11.2021, Salon/Hall B, 10.30-12.00)

Dünyada sağlık otoritelerinin biyoteknolojik ilaçlara farmakoekonomik olarak bakış açısı – Elif Hilal Vural 76

Health economics for biopharmaceuticals and evolving need for new capabilities – Abdülkadir Keskinaslan 77

Yerli üretici bakış açısı ile biyoteknolojik ilaçların farmakoekonomisi – Sami Türkoğlu 78-79

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu/10th Clinical Pharmacology Symposium (5.11.2021, Salon/Hall C, 10.30-12.00)

Panel/Session 1: "Tıbbi farmakoloji uzmanlarının klinik uygulamalardaki yeri" .....

Tıbbi farmakoloji uzmanlarının kariyer yolculuklarından izlenimler-Türkiye manzarası – Ayşe Pelin Kurtoğlu 80-81

Sağlık hizmeti sunumunda tıbbi farmakologlar çalıştayından notlar – Volkan Aydın 82-83

Tıbbi farmakologlar ve tedavi hizmetinin geleceği: yol haritası – Sinem Ezgi Gülmez 84-85

Panel/Session 5: "Possible links of neuropeptide neuronal networks and epilepsy" (5.11.2021, Salon/Hall A, 12.50-14.20)

Interaction of hypothalamic peptide signaling and thalamocortical circuitry: focus on cortical layer 6b – Zoltán Molnár 86

Clinical and experimental insight into pathophysiology of absence seizures – Emilio Russo & Rita Citraro 87

Neuropeptide receptors as a potential storehouse of therapeutic targets in absence epilepsy – Filiz Onat 88-89

Panel/Session 6: "Covid-19 aşı geliştirilmesi" (5.11.2021, Salon/Hall B, 12.50-14.20)

Sağlık bilim ve teknolojilerinde yeni ar-ge destek vizyonu – Batuhan Yeşilyurt 90

Yerli aşı geliştirme süreçlerinde Tüseb'in rolü – Rabia Çakır Koç 91

Türkiye'de yerli vlp aşı çalışmasında güncel gelişmeler – Halil Kara 92-93

İlk yerli covid-19 aşısının klinik faz çalışmaları – Zafer Sezer 94-95

Covid-19 aşı preklinik çalışmaları – Ahmet Hacımüftüoğlu 96

İntranazal aşı çalışmaları – Nuray Yazıhan & Ahmet Çağlar Özketen 97

Multi-antigen cocktail-based vaccine against covid-19: design, production and immunogenicity study – Tarlan Mammedov 98

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu/10th Clinical Pharmacology Symposium (5.11.2021, Salon/Hall C, 12.50-14.20)

Panel/Session 2: "Global landscapes of clinical pharmacology practice" .....

The journey of clinical pharmacologists in Europe – Jamie Coleman 99

Clinical pharmacologists in pharmaceutical industry – Eric Legangneux 100

Clinical pharmacologists in health administration – Kim Brøsen 101

The clinical pharmacologist in modern medicine – Nicholas Moore 102

Konferans/Conference 5 (5.11.2021, Salon/Hall A, 14.30-15.10)

Biology to biopharma: development of targeted therapeutics to prevent preeclampsia – Asif Ahmed 103

Konferans/Conference 6 (5.11.2021, Salon/Hall A, 17.00-17.40)

Development of neuroprotective drugs for peripheral neuropathies – Ahmet Höke 104

Panel/Session 7: "Recent advances in neuroprotection" (5.11.2021, Salon/Hall A, 17.50-19.20)

Autophagy in alzheimer's disease – Pelin Kelicen Uğur 105-107

Evidence of neuroprotective effects of cannabinoid-profiled agents in neurotoxic models – Abel Santamaria 108

Endocannabinoid system as potential target against alzheimer's disease – Zübeyir Elmazoğlu 109-110

The role of microglial risk factors in alzheimer's disease – Hande Karahan 111-112

Uydu Sempozyumu (5.11.2021, Salon/Hall B, 17.50-19.20)

Preklinik veriden klinik veriye geçiş: farmakoloğun sorumlulukları – Hakan S. Örer 113

Erken faz klinik çalışmalar neden gerekli? Klinik araştırmacı bakış açısıyla – Fatih Demirkan 114

9. Klinik Toksikoloji Sempozyumu/9th Clinical Toxicology Symposium (5.11.2021, Salon/Hall C, 17.50-19.20)

Gıda toksikolojisi .....

Gıdalarda katkı maddeleri ve etik dışı davranışlar – Yaman Gökçek 115-116

Gıdalardaki tehlikeler: mikotoksinler, mantarlar ve pestisitler – Türkan Yurdun 117-118

Gıdalarda biyojenik aminler – Durişehvar Özer Ünal 119-120

Marin toksikolojisi ve fikotoksinler – M. Zafer Gören 121-122

Panel/Session 8: "Cell signalling pathways and new therapeutic targets in cancer" (6.11.2021, Salon/Hall A, 11.10-12.40)

Photodynamic therapy on doxorubicin resistant breast cancer – Ahmet Altun 123-124

5-lipoxygenase pathway in cancer – Dieter Steinhilber 125

Approaches to improve outcomes in cancer chronotherapy: preclinical chronotoxicity and chronoefficacy studies – Alper Okyar 126-127

Panel/Session 9: "Türkiye'de klinik araştırmalar" (6.11.2021, Salon/Hall B, 11.10-12.40)

Klinik araştırmalarda neredeyiz? – Nihan Burul Bozkurt 128-129

Klinik araştırmalarda yeni tasarımlar – Saadettin Kılıçkap 130

Uygulamalarda yaşanan zorluklar – Sabriye Duran Tüm 131-132

Konferans/Conference 7 (6.11.2021, Salon/Hall A, 14.30-15.10)

Pharmacogenomics – discovery to implementation – Sir Munir Pirmohamed 133

Konferans/Conference 8 (6.11.2021, Salon/Hall A, 17.40-18.20)

Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease – Gökhan Hotamışlıgil 134

SÖZLÜ BİLDİRİLER/ORAL ABSTRACTS

Santral sinir sistemi farmakolojisi I/Central nervous system pharmacology I (4.11.2021, Salon/Hall A, 14.20-15.50) S1-S8 / O1-O8 147-162

Kardiyovasküler sistem farmakolojisi I/Cardiovascular system pharmacology I (4.11.2021, Salon/Hall B, 14.20-15.50) S9-S16 / O9-O16 163-177

Akılcı ilaç kullanımı/Rational drug use (4.11.2021, Salon/Hall C, 14.20-15.50) S17-S24 / O17-O24 178-193

Santral sinir sistemi farmakolojisi II/Central nervous system pharmacology II (5.11.2021, Salon/Hall A, 15.20-16.50) S25-S32 / O25-O32 .. 194-209

Kardiyovasküler sistem farmakolojisi II/Cardiovascular system pharmacology II (5.11.2021, Salon/Hall B, 15.20-16.50) S33-S40 / O33-O40 210-225

Klinik farmakoloji/Clinical pharmacology (5.11.2021, Salon/Hall C, 15.20-16.50) S41-S48 / O41-O48 226-243

İnflamasyon/Inflammation (6.11.2021, Salon/Hall A, 09.30-11.00) S49-S56 / O49-O56 244-259

Sinyal ileti farmakolojisi/Signal transduction pharmacology (6.11.2021, Salon/Hall B, 09.30-11.00) S57-S64 / O57-O64 260-275

Kanser/Cancer (6.11.2021, Salon/Hall C, 09.30-11.00) S65-S70 / O65-O70 276-287

Ürogenital sistem farmakolojisi/Urogenital system pharmacology (6.11.2021, Salon/Hall B, 15.20-16.50) S71-S78 / O71-O78 288-303

Diğer/Other (6.11.2021, Salon/Hall C, 15.20-16.50) S79-S84 / O79-O8 304-315

POSTER BİLDİRİLER/POSTER ABSTRACTS

Santral sinir sistemi farmakolojisi/Central nervous system pharmacology (5.11.2021, Salon/Hall A, 09.50-10.20) P1-P8 325-340

Kardiyovasküler sistem farmakolojisi/Cardiovascular system pharmacology (5.11.2021, Salon/Hall B, 09.50-10.20) P9-P17 341-358

Sinyal ileti farmakolojisi/Signal transduction pharmacology (5.11.2021, Salon/Hall C, 09.50-10.20) P18-P26 359-376

Akılcı ilaç kullanımı ve klinik farmakoloji I/Rational drug use and clinical pharmacology I (6.11.2021, Salon/Hall C, 11.10-11.40)P27-P36 377-395

Akılcı ilaç ve klinik farmakoloji II/Rational drug and clinical pharmacology II (6.11.2021, Salon/Hall C, 11.40-12.10) P37-P45 396-413

Akılcı ilaç ve klinik farmakoloji III/Rational drug and clinical pharmacology III (6.11.2021, Salon/HAll C, 12.10-12.40) P46-P55 414-433

Santral sinir sistemi farmakolojisi II/Central nervous system pharmacology II (6.11.2021, Salon/Hall A, 13.50-14.20) P56-P63 434-449

Vasküler ve düz kas farmakolojisi/Vascular and smooth muscle pharmacology (6.11.2021, Salon/Hall B, 13.50-14.20) P64-P72 450-467

DAVETLİ KONUŞMALARIN ÖZETLERİ
ABSTRACTS OF INVITED TALKS

Konferans/Conference 1

Kalbimizde nitrik oksit

Emine Demirel Yılmaz

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

Nitrik oksit (NO) L-arginin'den, NO sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. NOS'un; nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve endotelyal NOS (eNOS) olmak üzere üç izoformu bulunmaktadır. Kalpte endokardiyal ve koroner endotelde eNOS; kardiyak miyositlerde ise hem eNOS hem de nNOS ifade edilmektedir. NO, hücre zarlarından kolayca geçerek, hedef hücrede çeşitli kimyasal tepkimelere neden olmaktadır. Fizyolojik şartlarda NO, çözünür guanilat siklaz'ı (sGC) aktive ederek, siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine yol açmakta ve artan cGMP protein kinaz G'yi (PKG) aktive ederek; gözlemlenen etkilerin çoğunu tetiklemektedir. cGMP'nin diğer hedef molekülleri, cAMP ve cGMP'yi metabolize eden fosfodiesteraz (PDE) enzimleridir. On bir enzim ailesi olarak sınıflandırılan PDE'lardan; PDE1, 2, 3, 10, 11 hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize ederken; PDE4, 7, 8 cAMP'ye; PDE5, 6, 9 ise cGMP'ye seçici enzimlerdir. Hücrede cGMP artışı; PDE2'nin aktivasyonuna ve PDE3'ün inhibisyonu neden olarak; cAMP ve cGMP düzeylerini etkileyebilmektedir. NO'in cGMP'den bağımsız etkileri de tanımlanmıştır. Farklı etkiler incelendiğinde, NO'in kimyasal olarak üç ana kimyasal tepkimeyi (nitrozilasyon, nitrozasyon ve nitrasyon) gerçekleştirdiği, ortaya çıkmıştır. NO'in neden olduğu bu tepkimeler, temel olarak ortamda bulunan NO ve süperoksit radikalin derişimlerine bağlı görünmekle birlikte; O_2, CO_2, H^+ derişimlerinden de etkilenmektedir.

NO'nun kalp üzerine olan etkileri konusunda, birçok çelişkili veri bulunmaktadır. Ortaya çıkan birbiriyle tutarsız bulguların; kullanılan farklı hayvan türlerine, farklı deneysel düzeneklere (in vivo; izole kalp, doku, hücre) bağlı olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmalarımızda; NO cevaplarının kalpte bölgesel farklılıkları ve buna neden olan mekanizmalar; NO vericisi DEA/NO'in sıçan sağ atriyum ve sol papiller kası üzerine etkileri incelenerek; araştırılmıştır. DEA/NO'in sağ atriyum kasılmalarını azaltmasının; sGC uyarımı ve ATP bağımlı potasyum kanallarının aktivasyonuyla ilişkili olduğu; sinüs hızını baskılayıcı etkisinde ise, süperoksit radikalin rol oynadığı; ortaya konmuştur. Papiller kas kasılmaları, DEA/NO ile değişmemiştir. PDE1, 2, 3, 4, 5 seçici inhibitörleri; DEA/NO cevaplarını ve doku cGMP-cAMP düzeylerini; atriyal ve ventriküler dokuda farklı etkilemiştir. PDE1, 2, 3, 4, 5 enzim proteinleri ve mRNA'ları; atriyum ve papiller kasın sağlam dokusunda ve bu dokulardan izole edilen kardiyak miyositlerde; farklı ifade edilmektedir.

Bu veriler; kalbin değişik bölgelerinde NO cevaplarının farklı olduğunu ve bu durumdan NO ile ilişkili moleküllerin bölgesel ifade farklılığının sorumlu olabileceğini; göstermektedir.

Kaynaklar:

1- Derici K, Samsar U, Demirel-Yilmaz E. Nitric oxide effects depend on different mechanisms in different regions of the rat heart. Heart Vessels. 2012;27(1):89-97.

2- Demirel-Yilmaz E, Cenik B, Ozcan G, Derici MK. Various phosphodiesterase activities in different regions of the heart alter the cardiac effects of nitric oxide. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2012;60(3):283-92.

3- Özcan G, Şahin EA, Demirel-Yılmaz E. Nitrik oksit'in kalp işlevleri üzerine etkisi. Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences. 2016;28(3):99-117.

4- Derici MK, Sadi G, Cenik B, Güray T, Demirel-Yilmaz E. Differential expressions and functions of phosphodiesterase enzymes in different regions of the rat heart. European Journal of Pharmacology. 2019; 844:118-129.

Nitric oxide in the heart

Emine Demirel Yılmaz

Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Sihhiye, Ankara

Nitric oxide (NO) is synthesized from L-arginine by the enzyme NO synthase (NOS). There are three isoforms of NOS: neuronal NOS (nNOS), inducible NOS (iNOS) and endothelial NOS (eNOS). In the heart, eNOS is expressed in the endocardial and coronary endothelium, while both eNOS and nNOS are expressed in the cardiac myocytes. NO easily passes through cell membranes and causes various chemical reactions in the target cell. In physiological conditions, NO causes synthesis of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) by activation of soluble guanylate cyclase (sGC) and the increased cGMP then activates protein kinase G (PKG), which is responsible for most of the observed effects of NO. Other target molecules of cGMP are phosphodiesterase (PDE) enzymes, which metabolize cAMP and cGMP. PDEs are classified as eleven enzyme families. PDE 1, 2, 3, 10 and 11 hydrolyze both cAMP and cGMP; PDE 4, 7 and 8 are cAMP-selective; and PDE 5, 6, and 9 are cGMP-selective enzymes. Increased cGMP in the cell can affect cAMP and cGMP levels due to the activation of PDE2 and inhibition of PDE3. The cGMP-independent effects of NO have also been described. When the different effects of NO have been examined, it has been seen that NO performs three main chemical reactions (nitrosylation, nitrosation and nitration). Although these reactions caused by NO seem to depend mainly on the concentrations of NO and superoxide radicals in the environment, they are also affected by O_2, CO_2, and H^+ concentrations.

There are many conflicting data related to the effects of NO on the heart, depending on the different animal species and experimental setups (in vivo; isolated heart, tissue, cell). In the our studies, the regional differences of NO responses and the associated mechanisms were researched through examination of the effects of NO donor DEA/NO on right atrium and left papillary muscle isolated from the rat heart. DEA/NO-induced decrease in atrial contractions was associated with sGC stimulation and activation of ATP-dependent potassium channels. The suppressive effect of DEA/NO on the sinus rate was related to superoxide radical. Papillary muscle contractions were not altered by DEA/NO. Selective inhibitors of PDE 1, 2, 3, 4, and 5 were observed to have different effects on DEA/NO responses and tissue cGMP-cAMP levels in the atrium and papillary muscle. In the intact tissue and isolated cardiac myocytes, the expression of PDE 1, 2, 3, 4, and 5 enzyme proteins and mRNAs was different in the atrial and ventricular tissues.

These data demonstrated that NO responses are different in different regions of the heart and regional differences in expression of NO-related molecules are responsible for this variation.

References:

1- Derici K, Samsar U, Demirel-Yilmaz E. Nitric oxide effects depend on different mechanisms in different regions of the rat heart. Heart Vessels. 2012;27(1):89-97.

2- Demirel-Yilmaz E, Cenik B, Ozcan G, Derici MK. Various phosphodiesterase activities in different regions of the heart alter the cardiac effects of nitric oxide. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2012;60(3):283-92.

3- Özcan G, Şahin EA, Demirel-Yılmaz E. Nitrik oksit'in kalp işlevleri üzerine etkisi. Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences. 2016;28(3):99-117.

4- Derici MK, Sadi G, Cenik B, Güray T, Demirel-Yilmaz E. Differential expressions and functions of phosphodiesterase enzymes in different regions of the rat heart. European Journal of Pharmacology. 2019; 844:118-129.

Panel/Session 1: "Mediators of airway inflammation and reactivity"

The power of inflammatory mediators to alter smooth muscle reactivity

Mikael Adner, PhD, Associate Professor

Karolinska Institute, Sweden

From my PhD studies with smooth muscle reactivity in isolated blood vessels I realized that the smooth muscle alters their expression of contractile receptors due to environmental conditions. When studying this I developed a methodology that made it possible to investigate how different stimuli influence the contractile properties of the smooth muscle. As the major cause of the asthmatic exacerbations is bronchial constriction, one reason for this may be that the asthmatic inflammation makes the airway smooth muscle more sensitive to different contractile stimulus. Asthmatic patients suffer from variating airway symptoms such as exacerbations of wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough, airway hyperresponsiveness to a range of stimuli, and decreased lung function. Airway hyperresponsiveness (AHR) is a cardinal and diagnostic feature of asthma where the airways constrict too much, too often and too easily. Different inflammatory phenotypes of asthma have clinically been defined, but regardless of the phenotype, early or late onset, eosinophilic or neutrophilic, allergic or non-allergic, or responsive or non-responsive to different therapies, essentially all asthmatic patients universally suffer from AHR. Yet, most evidence supports that AHR is triggered by the inflammatory reactions underpinning different immunological pathways. However, the mechanisms behind the development are still at large. For investigating the sensitivity of the airway smooth muscle to inflammatory stimuli, I started up with investigating if isolated mouse tracheal segments are affected by a major inflammatory agent such as TNFα. In this study I could show that TNFα increased the response to 5-HT through the 5HT2A receptor and in further studies an increase to bradykinin through both bradykinin B1 and B2 receptors. In our group, we further could show that IL-4, an important cytokine in asthma, increased the response to bradykinin. As infections are the major cause of asthmatic exacerbations, we investigated if specific bacterial or viral stimuli also affected the smooth muscle contractility. In this study we showed that lipopolysaccharides (LPS) representing bacterial stimulus, by activation Toll-like receptor (TLR) 4 and poly I:C (a mimic of double-stranded RNA) activating TLR3, induced an increased contraction to bradykinin that even was synergistic when both stimuli were acting together. Using the same methodology, we could also show TNFα and IL-1β caused decreased response to the β2-adrenoceptor agonists formoterol and terbutaline that was reversed by the glucocorticoid budesonide, which highlight the important of using inhaled glucocorticoids in the combination with β2-adrenoceptor agonists to get a powerful relaxation of the airways. By transferring the methodology to human bronchus investigating specific cytokines important in asthma, we showed that IL-13 and IL-4, but not IL-5 and IL-17A caused an increased contraction to histamine, leukotrienes and the muscarinic agonist carbachol. We could further show that at least one part of the response was mediated through the IL-4/IL-13 induced upregulation of histamine H1 and CysLT1 receptors. The blockade of this response by dupilumab, an antibody against IL4Rα1, indicated that this was mediated through the heterodimer IL4Rα1/IL13Rα1 and that one action of this biologic is to decrease the AHR in asthma.

Targeting the endocannabinoid system as a therapeutic approach for inflammatory airway diseases

Turgut Emrah Bozkurt

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara

Airway inflammation is an important component of several chronic airway diseases which contributes to the vast majority of respiratory symptoms like bronchial hyperreactivity, increased mucus secretion, cough and airway remodelling. Suppressing the inflammation as a therapeutic strategy is generally accepted in clinic. For this purpose, agents such as corticosteroids and leukotrien antagonists are widely used. However, the symptoms of a significant population of patients still cannot be controlled with these treatments. Therefore, new therapeutic targets for inflammatory airway diseases should be identified.

Although, the best known cannabinoid source is the plant "cannnabis sativa", they are also endogeneously synthesized almost in all mammals, which are called "endocannabinoids". Together with their receptors and metabolic pathways, they form the "Endocannabinoid System" [1]. Anandamide (AEA) and 2-arachydonoyl glycerol (2-AG) are the two major endocannabinoids that are also mostly investigated. AEA is synthesized by the enzymes N-acyl-phosphotidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD), α/β-hydrolase-4 (Abh4) and PLC-catalysed cleavage of NAPE to phosphoanandamide and then to AEA. It is mainly catabolysed by the enzyme, "Fatty acid amide hydrolase" (FAAH). 2-AG is synthesized by Phospholipase C (PLC) and Diacyl-glycerol-lipase (DAGL). It is catabolised mainly by the enzyme "Monoacyl-glycerol-lipase" (MAGL) [2].

Both cannabinoids and endocannabinoids have shown to have a significant contribution in immune modulation [3], which suggests their possible role for inflammation and inflammatory diseases. In 1973, Tashkin et al., have shown that marihuana inhalation and oral ingestion of THC can produce bronchodilation [4]. In the meantime Vachon et al., have also demonstrated a dose-dependent bronchodilator effect in healthy volunteers [5]. In the following years, researchers have also shown a bronchodilatory effect of marijuana and THC in asthmatic patients [6-8]. In 2000, cannabinoids have shown to exert bidirectional effects in the airways depending on the airway tonus. These effects were mediated through peripheral CB1 cannabinoid receptors on the airway nerves. However, studies have also indicated the contribution of CB2 receptors in the inhibition of nerve-mediated contractions and acetylcholine release [9, 10].

Grassin-Delyle et al., have showed that activation of pre-junctional CB1 receptors leads to the inhibition of cholinergic contractions in human bronchus [11]. Furthermore, CB1 stimulation is also shown to inhibit neurogenic airway inflammation and can directly inhibit cholinergic contractions [12, 13]. These findings suggest that the endocannabinoid system may be a rational target for the treatment of airway inflammation. Therefore, another therapeutic approach can be increasing the tissue levels of endocannabinoids in the airways [14]. For this purpose, treatment with the inhibitors of the cannabinoid degrading enzymes FAAH and MAGL were examined in experimental airway inflammation and found that, FAAH and MAGL inhibition can increase AEA and 2-AG levels in the airways, and may have a protective effect in airway inflammation and airway hyperreactivity [15]. However, due to their wide range of molecular targets, the therapeutic value of FAAH and MAGL inhibitors on chronic inflammatory airway diseases should be further investigated.

References:

1.Di Marzo, V. and A. Fontana, *Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1995. **53**(1): p. 1-11.

2.Burstein, S.H. and R.B. Zurier, *Cannabinoids, Endocannabinoids, and Related Analogs in Inflammation.* The AAPS Journal, 2009. **11**(1): p.109.

3.Berdyshev, E.V., *Cannabinoid receptors and the regulation of immune response.* Chem Phys Lipids, 2000. **108**(1-2): p. 169-90.

4.Tashkin, D.P., B.J. Shapiro, and I.M. Frank, *Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral (Delta)9 -tetrahydrocannabinol in healthy young men.* N Engl J Med, 1973. **289**(7): p. 336-41.

5.Vachon, L., et al., *Single-dose effects of marihuana smoke. Bronchial dynamics and respiratory-center sensitivity in normal subjects.* N Engl J Med, 1973. **288**(19): p. 985-9.

6.Hartley, J.P., S.G. Nogrady, and A. Seaton, *Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol.* British Journal of Clinical Pharmacology, 1978. **5**(6): p. 523-525.

7.Tashkin, D.P., B.J. Shapiro, and I.M. Frank, *Acute effects of smoked marijuana and oral delta9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects.* Am Rev Respir Dis, 1974. **109**(4): p. 420-8.

8.Tashkin, D.P., et al., *Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma.* Am Rev Respir Dis, 1975. **112**(3): p. 377-86.

9.Spicuzza, L., et al., *Characterization of the effects of cannabinoids on guinea-pig tracheal smooth muscle tone: role in the modulation of acetylcholine release from parasympathetic nerves.* British Journal of Pharmacology, 2000. **130**(7): p. 1720-1726.

10.Yousif, M.H. and M.A. Oriowo, *Inhibitory effects of cannabinoid receptor ligands on electrically-evoked responses in rat isolated tracheal ring segments.* Pharmacol Res, 1999. **40**(5): p. 415-21.

11.Grassin-Delyle, S., et al., *Cannabinoids inhibit cholinergic contraction in human airways through prejunctional CB1 receptors.* Br J Pharmacol, 2014. **171**(11): p. 2767-77.

12.Bozkurt, T.E., et al., *The effect of cannabinoids on dinitrofluorobenzene-induced experimental asthma in mice.* Respir Physiol Neurobiol, 2016. **231**: p. 7-13.

13.Bozkurt, T.E., O. Larsson, and M. Adner, *Stimulation of cannabinoid CB1 receptors prevents nerve-mediated airway hyperreactivity in NGF-induced inflammation in mouse airways.* European journal of pharmacology, 2016. **776**: p. 132-138.

14.Bozkurt, T.E., *Endocannabinoid System in the Airways.* Molecules, 2019. **24**(24).

15.Abohalaka, R., et al., *The effects of fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase inhibitor treatments on lipopolysaccharide-induced airway inflammation in mice.* Pulm Pharmacol Ther, 2020. **62**: p. 101920.

Translational research on asthma with focus on the cross-talk between lipid mediators and other regulatory pathways in human small airways

Jesper Säfholm, PhD

Karolinska Institute, Sweden

Airway obstruction in asthma is due to immunological and inflammatory reactions that cause excessive bronchoconstriction. Progressing the understanding of the pathobiology of asthma therefore requires comprehensive studies of the yet incompletely understood interplay between cellular components, such as airway smooth muscle and mast cells, and key mediators that lead to bronchoconstriction. One major group involved in both the airway narrowing and regulation of inflammation is lipid mediators. They constitute a diverse and evolutionary conserved regulatory system where a multitude of different end products may be synthesised from a few simple polyunsaturated fatty acid precursors. Depending on the enzymatic repertoire of different cells, specific lipid mediators are generated *de novo* in response to various triggers. Despite this, there is however yet no comprehensive understanding of the relative functional importance of many of the more than hundred different compounds that potentially may be formed.

To study lipid mediators in the context of human asthma, our group use fresh human lung material obtained from the Thoracic Surgery Unit at Karolinska University Hospital, Solna situated just across the street from the lab. Within minutes of the lobectomy, the bronchi with a diameter less than 2.0 mm are isolated. These distal airways, known as “small airways”, are considered particularly important in the development and progression of asthma. The dissected bronchi are cut in multiple ring segments that are mounted in myographs surrounded by physiological buffer solution for isometric tension measurements.

Using this system during the last ten years the group have focused on the interplay between lipid mediators, airway smooth muscle and mast cell reactivity in isolated intact human airways. We have shown that the main contractile mediators involved in the acute allergic bronchoconstriction is mediated by histamine, prostanoids (primarily prostaglandin D_2 and thromboxane A_2) and cysteinyl-leukotrienes activating H_1, TP and $CysLT_1$ receptors, respectively. We have also shown that prostaglandin E_2 has multiple roles which includes both a minor bronchorelaxation via EP_4 receptors and a mast cell modulatory role via EP_2 receptors. Currently our work involves mapping the relative involvement of other eicosanoids in mediating and modulating the acute asthmatic response.

Swedish Heart Lung foundation.

Covid-19 ve hava yolu inflamasyonu

Doç. Dr. Sevinç Sarınç Ulaşlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara, Türkiye

COVID-19'un nedeni olan SARS-CoV-2, diğer solunum yolu virüsleriyle karşılaştırıldığında oldukça bulaşıcı ve ölümcüldür. Enfekte hastaların çoğu asemptomatiktir veya hafif semptomlara sahiptir, ancak enfekte hastaların %14'ünde ciddi ve %5-6'sında kritik yaşamı tehdit eden hastalık görülebilmektedir. İleri yaş ve komorbiditeleri (obezite, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.) olan COVID-19 hastaları, önceden kronik hastalığı olmayan hastalara göre daha kötü klinik sonuçlara sahiptir. Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakaları, monositlerin, makrofajların ve T hücrelerinin akciğerlere alınmasından sorumlu olan proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimi ile karakterize bir durum olan akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerler.

SARS-CoV-2 spike (S) proteini, hava yolu epitel hücrelerinin, goblet salgı hücrelerinin ve tip II pnömositlerin plazma membranında bulunan insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) güçlü bir bağlanma afinitesine sahiptir. SARS-CoV-2 spike proteininin ACE2 reseptörü ile bağlanması virüsün hücre içerisine girişi için çok önemlidir S glikoproteinin ACE2'ye tutunması, füzyon peptidini ortaya çıkaran bir proteolitik bölünme reaksiyonu ortaya çıkartır. Bu bölünme, hücresel bir protein olan transmembran proteaz, serin 2 (TMPRSS-2) tarafından meydana getirilir. İnsan alveolar epitel hücrelerinde ACE2 reseptörünün yoğun olarak bulunması, akciğeri inhale edilen SARS-CoV-2 virüsüne karşı oldukça duyarlı ve hedef organ haline getirmektedir. Alveolar epitelyal tip II hücreler viral invazyon için bir rezervuar görevi görebilir.

SARS-CoV-2'nin hücre içerisine geçişi endositoz veya füzyon yolu ile gerçekleşir. Endositoz sonrası virüse ait S glikoproteini lizozomal proteazlar tarafından parçalanır ve bu durum viral zarfın endozomal membranlar ile füzyonuna ve viral genomun sitoplazmaya salınımına neden olur. Bu aşamada hastaların ACE2 reseptörleri de endositoza uğrar ve bu da renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bozar ve ACE2 ekspresyonunun azalmasına neden olur. Artan anjiyotensin II düzeylerinin artışı , interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNFα) artışına ve nötrofil ve makrofajların rekrutmanına neden olur. Anjiyotensin II'nin ayrıca MAPK/ERK ve transforming büyüme faktörü-β (TGFβ) yoluyla kolajen I gen aktivasyonunu desteklediği ve miyofibroblastların proliferasyonuna ve fibrozis gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle, viral giriş mekanizması aracılığıyla SARS-CoV-2, hastada proinflamatuar ve profibrotik yolakların aktivasyonuna katkıda bulunur. Alveolar epitel hasarı ve epitelyal ve makrofaj kaynaklı inflamatuar ve immün sitokinlerin üretimi akciğer hasarına yol açar. Ayrıca direkt endotel hücre hasarı da meydana gelir.

Aşı ve antiviral ilaçların dışında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddetini azaltacak, hava yolu hasarını onaran ve SARS-CoV-2 enfektivitesini, gelişen inflamasyon ve fibrozisi azaltan tedavileri geliştirmeye yönelik çok sayıda klinik araştırma devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hava yolu, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, COVID-19, fibrozis, inflamasyon, SARS-CoV-2.

Covid-19 and airway inflammation

Sevinç Sarınç Ulaşlı, MD

Associate Professor of Pulmonary Diseases, Hacettepe University, School of Medicine Department of Chest Diseases, Ankara, Türkiye

SARS-CoV-2, the cause of the COVID-19, is highly infectious and mortal when compared with other respiratory viruses. The majority of infected patients are aysmptomatic or have mild symptoms, but 14% of infected patients have severe and 5–6% critical life-threatening disease. COVID-19 patients with advanced age and comorbidities (obesity, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, cancer, solid organ or hematopoietic stem cell transplantation, chronic obstructive pulmonary diseas, etc.) have worse clinical outcomes than patients without preexisting conditions. Severe cases of SARS-CoV-2 infection progress to acute respiratory distress syndrome, a condition that is characterized by the excessive production of proinflammatory cytokines and chemokines, which are responsible from recruitment of monocytes, macrophages, and T cells to the lungs.

SARS-CoV-2 spike (S) protein has a strong binding affinity to human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) which is found on the plasma membrane of airway epithelial cells, goblet secretory cells, and type II pneumocytes. Engagement of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptor priming by transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) is crucial for cell entry. Enrichment distribution of ACE2 receptor in human alveolar epithelial cells makes the lung highly susceptible and target organ to inhaled viruses. Alveolar epithelial type II cells can serve as a reservoir for viral invasion.

When the SARS-CoV-2 spike proteins are cleaved on viral entry, ACE2 receptors of patients undergo endocytosis resulting in reduced expression of ACE2 which impairs renin-angiotensin system (RAS). Increased angiotensin II results in activation of interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor-α (TNFα), and increased recruitment of neutrophils and macrophages.

Angiotensin II has also been demonstrated to promote collagen I gene activation through MAPK/ERK and transforming growth factor-β (TGFβ) leading to proliferation of myofibroblasts and development of fibrosis. Therefore, through the mechanism of viral entry, SARS-CoV-2 contributes to activation of host proinflammatory and profibrotic pathways. Damage of alveolar epithelium and production of epithelial and macrophage derived inflammatory and immune cytokines lead lung injury. Moreover direct endothelial cell injury occurs.

Numerous clinical trials to develop therapies to reduce the severity of SARS-CoV-2 infection, to repair airway damage, and to reduce SARS-CoV-2 infectivity, inflammation and fibrosis not limited to, vaccines and antivirals, are proceeding.

Keywords: Airway, angiotensin-converting enzyme 2, COVID-19, fibrosis, inflammation, SARS-CoV-2.

Panel/Session 2: “Biyolojik ve biyobenzer ürünlerde regülasyon”

Biyolojik ilaç üretici bakış açısı

Dr. Ümit Dereli

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği Genel Sekreteri, Türkiye

Biyolojik ilaçlar, rekombinant DNA teknolojisi ile canlı organizmalar kullanılarak üretilen büyük ve kompleks yapıdaki molekülleri içerirler. Bu ürünler büyüklüklerine ve yapılarının karmaşıklığına göre, insülin gibi basit yapılardan monoklonal antikorlar gibi büyük moleküllere kadar değişebilen ve immunojenisite potansiyeli olan ürünlerdir. Kompleks yapıları ve heterojeniteleri sebebiyle, tam karakterizasyonlarının yapılması zordur.

Referans Biyolojik Ürünler, patent korumasına sahip, tam dosya ile ruhsatlandırılmış yeni ürünlerdir. Ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne moleküler yapı, kalite, etkililik ve güvenlilik açısından yüksek derecede benzeyen, orijinal ürüne kıyasla kısaltılmış bir prosedür ile ruhsatlandırılmış ürünler ise biyobenzer ürün olarak tanımlanır.

Dünyada ilk biyobenzer kılavuzu EMA tarafından 2005 yılında yayımlanmıştır. EMA’yı Dünya Sağlık Örgütü takip ederek 2009 yılında kılavuz yayımlamıştır. Ülkemizde biyobenzer ürünlerle ilgili kılavuz ilk kez 2008 yılında yayımlanmış olup Eylül 2021’de kılavuz revize edilmiştir.

Biyolojik ürün üretim süreci kimyasal ilaç üretimine göre oldukça hassas ve değişkendir. Proteinin son moleküler yapısı, üretim sürecinin herhangi bir aşamasındaki değişime duyarlıdır. Ürün aynı hücre kültürü ve üretim metodolojisi olmadan aynı şekilde çoğaltılamaz. Referans ilaçların üretiminde değişiklikler olabilir, ama büyük değişiklikler çok az görülür. Aynı biyoteknolojik ürünün farklı üretim serilerindeki değişiklikler belirli ölçülerde kabul edilebilir. Üretim değişiklikleri ve biyobenzerlik birbirinden ayrı konseptlerdir. Referans ürünün üretim sürecinde değişiklik yapılması “Karşılaştırılabilirlik”, ters mühendislik ile referans ürüne benzer ürün geliştirilmesi ise “Biyobenzerlik” olarak sınıflandırılır.

Karşılaştırılabilirlik, herhangi bir üretim değişikliğinden sonra değerlendirilir. İnnovatör, değişim öncesi ve sonrası ürünleri doğrudan karşılaştırmalıdır. Bir üretim değişikliği ile ilişkili risk, karşılaştırılabilirliği değerlendirmek için gerekli olan veri miktarını ve türünü belirler. Biyobenzerlikte güvenlilik ve etkililiğin kanıtlanabilmesi için çok daha kapsamlı veriye gereksinim duyulur. Referans ürün geliştirilmesinde, her basamak kendi başına bağımsız bir aşama iken, biyobenzer geliştirilmesinde her basamak biyobenzer adayının referans ürün ile bire bir karşılaştırılmasını içerir.

Biyobenzer ilaç ile referans ilaç arasında kaçınılmaz yapısal farklılıkların etkililik ve güvenlilik açısından fark yaratıp yaratmadığını test etmek için klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Biyobenzerlerin faz I çalışmalarında amaç doz bulmak değil, biyobenzer ürünün referans ürünle aynı dozda benzer farmakokinetik profile sahip olduğunu göstermektir. Faz III çalışmaların amacı ise benzer klinik etkililiği göstermektir.

Biyobenzer ürünle temel endikasyonda yapılmış karşılaştırılabilirlik çalışmalarına dayanarak biyobenzerin referans ürünün diğer endikasyonlarında da doğrudan kullanılabilir olmasına “Ekstrapolasyon” denir. Ekstrapolasyon ancak yeterli bilimsel kanıt varsa kabul edilebilir. Endike olan klinik durumların hastalık oluş mekanizmaları açısından benzer olması; Söz konusu ilacın etki mekanizmasının her iki endikasyonda da aynı olması ve temel endikasyonda yeterli karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile çok yüksek oranda biyobenzerliğin gösterilmiş olması gerekmektedir.

Biyobenzer ürünlerde değiştirilebilirlik, geçiş ve otomatik ikame kavramları dünyanın gündeminde olan konular olup, bu konularda uygulama birliği bulunmamaktadır. Her üç kavram da oldukça hassas değerlendirilmesi gereken hususlardır ve immunojenisite göz ardı edilmemelidir. ABD’de değiştirilebilirlik kavramı yasalar ile tanımlanmışken, EMA değiştirilebilirlik ve ikame konularını üye ülkelerin otoritelerine bırakmıştır. Çoğu Avrupa Birliği üyesi devlet, otomatik ikamenin biyobenzerlere uygun olmadığını kabul etmiştir.

Biyobenzerler ile ilgili yasal düzenleme ihracat hedefinin de en önemli teşviki olacaktır. Türkiye’nin küresel pazarda rekabetçi bir oyuncu olması adına biyoteknolojik ürünlerin ruhsatlandırılmasında kaliteli, güvenli, etkili ürüne erişimi sağlayacak uluslararası standartların Ülkemiz standartları olarak belirlenmesi son derece önemlidir.

Perspective of biologic drug manufacturers

Dr. Ümit Dereli

General Secretary of Association of Research-Based Pharmaceutical Companies, Turkey

Biological drugs contain large and complex molecules manufactured by using living organisms via recombinant DNA technology. Depending on the size and complexity of their structure, these products can range from simple structures such as insulin to large molecules such as monoclonal antibodies and may have the potential of immunogenicity. Due to their complex structure and heterogeneity, it is difficult to identify their full characterization.

Reference Biological Products are novel products under patent protection and authorized with a full dossier. Whereas products registered with an abridged procedure compared to the original product, and which are highly similar in molecular structure, quality, efficacy and safety to an authorized biological reference medicinal product, are defined as biosimilar products.

The world's first biosimilar guideline was published by EMA in 2005. The World Health Organization followed EMA and published a guideline in 2009. The biosimilar guideline in our country was first published in 2008 and revised in September 2021.

The manufacturing process of biological products is highly sensitive, and variable compared to chemical drugs. The final molecular structure of the protein is sensitive to variations at any stage of the production process. The product cannot be replicated in the same way without the same cell culture and manufacturing methodology. Although there may be variations in the production of reference drugs, major changes are rare. Variations in different production batches of the same biotechnological product can be accepted up to a certain extent. Variations in manufacturing and biosimilarity are different concepts. Variations in the manufacturing process of the reference product are classified as "Comparability", while the development of products similar to the reference product via reverse engineering is classified as "Biosimilarity".

Comparability is evaluated after any variations in production. The innovator should directly compare products before and after variations. The risk associated with a variation in manufacturing determines the amount and type of data required to assess comparability. Much more extensive data are required to prove safety and efficacy in biosimilarity. Every single step in reference product development constitutes an independent stage, while each step in the development of biosimilars involves direct comparison of the biosimilar candidate with the reference product.

Clinical research is required to test whether the inevitable structural differences between the biosimilar and reference drug cause a difference in terms of efficacy and safety. The goal of phase I studies of biosimilars is not to identify the dose, but to demonstrate that the biosimilar product displays a similar pharmacokinetic profile at the same dose as the reference product. Whereas the aim of phase III studies is to show similar clinical efficacy.

Based on comparability studies carried out for the main indication with the biosimilar product, the fact that the biosimilar can be used directly in other indications of the reference product is called "Extrapolation". Extrapolation is acceptable only in the presence of sufficient scientific evidence. It is necessary for indicated clinical conditions to be similar in terms of disease mechanisms, the mechanism of action of the drug in question to be the same in both indications, and a very high degree of biosimilarity to be demonstrated with sufficient comparability studies in the main indication.

The concepts of interchangeability, switch and automatic substitution in biosimilar products are discussion points worldwide, however there is not a common practice for these topics. All three concepts are topics that should be evaluated very sensitively, and immunogenicity should not be ignored. While the concept of interchangeability is defined by law in the United States, EMA let the authorities of member states issue their own interchangeability and substitution rules. Most European Union member states have acknowledged that automatic substitution is not suitable for biosimilars.

The regulation on biosimilars will also serve as the most important incentive for the export target. For Turkey to become a competitive player in the global market, it is extremely important to determine the international standards that will provide access to high-quality, safe and effective products as the standards of our country to be embraced in the authorization of biotechnological products.

Biyobenzer üretici bakış açısı

Savaş Malkoç

İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Genel Sekreteri, Türkiye

Biyoteknolojik ilaçların pazar payı dünyada yüzde 30'lara, Türkiye'de ise yüzde 25'lere ulaşmış durumdadır. Pazarda bulunan biyoteknolojik ürünlerin tamamına yakını ithal olup, yıllık ithalat 1,6 milyar dolar seviyesindedir. Bu nedenle ithalata dayalı bir biyoteknolojik ilaç tedarik modeli ülkemiz için sürdürülebilir değildir.

Dünyadaki tecrübeler dikkate alındığında Türkiye'de biyoteknolojik ilaçların geliştirilmesi alanında izlenebilecek iki yol bulunduğu görülmektedir. Bunlardan ilki ithalata dayalı tedarik modeli, diğeri ise bu ilaçların hücre düzeyinden itibaren ülkemizde geliştirilmesi ve üretilmesidir.

Ülkemizin milli menfaatleri doğrultusunda tıpkı savunma sanayiinde olduğu gibi, biyoteknolojik ilaçların ülkemizde geliştirilmesi ve üretilmesi önem taşımaktadır. Salgın süreci bu konunun önemini daha fazla ortaya çıkarmıştır.

Endüstrimiz biyoteknoloji alanında bugüne kadar 1,1 milyar dolar tutarında yatırım için teşvik belgesi almıştır. Ülkemizde halihazırda 6 üretim tesisinde biyobenzer üretimi gerçekleşmektedir. 9 üretim tesisinde ise yakın dönemde üretim hazırlıkları devam etmektedir. İlaveten, üye firmalarımızın bu alandaki yatırımlarına yurtdışında da devam ettikleri ve dünyanın önde gelen biyoteknoloji firmaları ile stratejik ortaklıklar kurdukları görülmektedir. Üyelerimiz bu alandaki yatırımlarına önümüzdeki dönemde de hız kesmeden devam edecektir. Neredeyse tamamını ithal ettiğimiz bu ilaçları ülkemizde üretmemiz, ithalatımızı azaltacağı gibi ihracatımızı da artıracak, cari açık üzerinde çift yönlü olumlu etki yaratacaktır.

İlaveten, İEİS olarak ülkemizde biyoteknolojik ilaçların üretim ve ihracatının geliştirilmesi stratejik önceliklerimiz arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bu alanda endüstrimizin yetkinliğini ve rekabet gücünü artırmak, ülkemizde bu alanın gelişimine daha etkin katkı sağlamak amacıyla 2016 yılının sonunda Türkiye Biyoteknolojik İlaç Platformu (TBP) kurulmuştur. Platform, biyoteknolojik ilaçta ülkemizde geliştirme ya da üretim faaliyeti olan veya bu faaliyetleri planlayan 23 kuruluştan oluşmakta ve biyoteknolojik ürünlerin ülkemizde gelişmesine uygun bir ekosistemin oluşması için yoğun çalışmalar yürütülmektedir.

Türkiye'de ruhsatlı 116 marka altında 254 formda referans biyoteknolojik ve 25 marka altında 94 formda biyobenzer ilaç bulunmaktadır. Biyoteknolojik ilaç pazarı toplamda 141 marka altında 348 form ilaçtan oluşmaktadır. Biyobenzer 7 markanın tüm formlarından oluşan 29 adet ilacın üretimi ülkemizde yapılmıştır.

İthalatına bağımlı olduğumuz bu ürünlerin ülkemizde geliştirilmesi ve üretilmesi sadece hastaların bu ilaçlara erişimini kolaylaştırmayacak aynı zamanda dış ticaret açığını azaltarak ülke ekonomisine kayda değer bir katkı sağlayacaktır.

Mevzuat ve Yapılanma: Firmalarımız, biyobenzer ilaçların hastalarımızın kullanımına sunulmasında hala bazı engellere takılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği baz alınarak oluşturulan mevzuat üzerinden ruhsatlandırma yapılmaktaydı. Ruhsat komisyonlarındaki üyeler, ruhsat dosyalarını incelerken, bu ülke otoritelerinin onayını aramakta hatta daha da ileriye giderek süreçleri uzatacak ve pahalı hale getirecek ek taleplerde bulunabilmektedir.

Bu alanda önerimizin, bilimsellikten vazgeçmeden kendi ülkemizin ihtiyaçlarına özgü bir mevzuat hazırlanması olduğu TİTCK ile çeşitli platformlarda paylaşılmıştı.

14 Eylül 2021 tarihinde "Biyobenzer Ürünler Hakkında Kılavuz" TİTCK tarafından yayınlanmıştır. Kılavuzda genel bakış açısı olarak sektörümüzü memnun etmiştir. Ancak mevzuat kadar uygulamalar da önem taşımaktadır. Bundan sonraki biyobenzer ürünlere ilişkin uygulamalar ve alt kılavuzların da sektörün gelişimine ve ülkemizin bu alanda kendine yeterli olma stratejisine uygun olması gerektiği düşünülmektedir. Bu konuda Sendika, şimdiye kadar olduğu gibi her türlü desteği vermeye hazırdır.

Bundan sonra da endüstrimizin biyobenzer tıbbi ürünler konusunda gelişiminin önünü açacak yönde bir iradenin kamu tarafından ortaya koyulmasının hayati derecede öneme haiz olduğunu düşünüyoruz.

Teşvik: Bu alandaki güçlü rakiplerimizle rekabet edebilmek için kamu otoritelerimizin yatırımlarımıza daha etkin destek sağlamasına ihtiyaç duyulmaktadır.

- Biyobenzer ürünlerin istenen hızda çıkması için vergisel teşviklerin yanında, nakit finansal desteklerin sağlanması gerekmektedir. Biyobenzer ilaçlara yönelik proje destekleri yeterli değildir. Her kurum farklı bir aşamayı desteklediği için projeler eksik kalabilmektedir. Bu ürünlerin klinik aşamalarını da destekleyecek etkin bir sistem oluşturulamamıştır. Bu alanda Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından Hamle Programının ilaç endüstrisine yönelik olarak başlatılması olumlu olarak değerlendirilmektedir.
- TÜSEB ve TÜBİTAK teşviklerinde netlik ve şeffaflık sağlanmalıdır. Bu iki kamu kurumu tarafından açılan çağrıların, belirlenen zaman planına uygun biçimde yürütülmesi ve en önemlisi bu plana uygun olarak sonuçlandırılması gerekmektedir.
- Yine bu kapsamda, yatırımlarda düşük faizli kredi desteği gibi nakit desteklerin hayata geçirilmesi önem arz etmektedir.
- Teşvik alıp vaatlerini yerine getirmeyen firmalar, bu işi yapabilecek başka ilaç firmalarının da önünü kesmekte ve ülkemizin zamanını ve kısıtlı kaynaklarını heba etmektedir. Bu bağlamda, yükümlülüklerini yerine getirmeyen firmalara, cezai müeyyide uygulanmalıdır.

Klinik Araştırma: Ayrıca mevcut mevzuat çerçevesinde klinik araştırmada kullanılan ürün bedelleri destekleyici tarafından ödenmektedir. Biyobenzer ürünlerin geliştirilmesi sırasında yapılan klinik araştırmaların Faz III safhasında, raporlu hastalar üzerinde referans biyoteknolojik ilaçlar kullanılmaktadır ve bu ilaçların maliyetleri son derece yüksektir. Bu durum, söz konusu ürünlerin geliştirilmesini oldukça maliyetli kılmaktadır. Klinik çalışmalara katılım sağlayan raporlu hastalar için kullanılan referans ürünlerin bedelinin kamu tarafından karşılanması yeni bir teşvik modeli olacaktır.

Nitelikli İşgücü: Biyoteknoloji alanında nitelikli işgücüne erişimde güçlük yaşanmaktadır.

- Biyoteknolojik ilaç üretim teknisyeni/operatörü yetiştirmek üzere meslek lisesi ve ön lisans programları açılmalıdır.
- Farmasötik biyoteknoloji, klinik araştırma, protein mühendisliği, immunoteknoloji, mikrobiyal/viral genetik, biyoinformatik, biyoproses tasarım/modelleme gibi biyoteknolojik ilaç Ar-Ge ve üretiminde çalışanların uzman olması gereken konular lisans müfredatlarına eklenmeli, bu alanlarda lisans üstü programlar açılmalıdır.
- Yurtdışındaki Türk uzman/akademisyenlerin ülkemize kazandırılması için çalışmalarda biyoteknoloji öncelikli alan olarak kabul edilmelidir.

TITCK gözünden biyolojik ve biyobenzer ürünlerde regülasyon

Handan Öztunca

TİTCK, Türkiye

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu etkili, kaliteli ve güvenli ürünlerin ruhsatlandırılarak kullanıma sunulmasında yetkili ve sorumlu kamu otoritesidir. Bu çerçevede gerekli düzenleme ve denetlemeleri yapmaktadır.

Ülkemizde piyasaya sunulacak bir ilacın Kurumumuz tarafından ruhsatlandırılarak satış izni alması gerekmektedir. Ruhsat başvuruları Avrupa Komisyonu'nun 2001/83 sayılı Direktifi ile uyumlu olarak hazırlanmış Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda uluslararası bir dosya biçimi olan CTD (Common Technical Document) biçiminde kabul edilmekte ve Kurumumuzca kalite, etkililik ve güvenlilik açısından değerlendirilerek ruhsatlandırılmaktadır.

İlaçların geliştirilmesine yönelik bilimsel gelişmeler doğrultusunda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de; etkin madde veya maddeleri biyolojik bir kaynakta üretilen ya da biyolojik bir kaynaktan saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizikokimyasal ve biyolojik testler ile birlikte gösterilen beşeri tıbbi ürün olarak tanımlanan "Biyolojik Tıbbi Ürünler"in ve ruhsatlı bir biyolojik referans tıbbi ürüne yüksek düzeyde benzerlik gösteren beşeri tıbbi ürünler olarak tanımlanan "Biyobenzer Ürünler"in sayısı her geçen gün artmaktadır.

Gerek üretiminde biyoteknolojik yöntemlerin kullanıldığı biyolojik ürünler gerekse ruhsatlı referans tıbbi ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen biyobenzer ürünler yüksek etkinlik, yüksek seçicilik-hedeflendirme, daha az yan etki, güvenli ve doğaları gereği karsinojenik özellik göstermemeleri sebebiyle birtakım avantajlara sahiptirler ve dünya üzerinde sağlık sisteminde gittikçe payı artan bir konumdadırlar. Mevcut durumda Dünya ilaç pazarının yaklaşık **%25'ini** biyoteknolojik ilaçlar oluşturmaktadır ve bu payın ilerleyen süreçte giderek artarak, 2024 yılında ise **%31'ini** oluşturması öngörülmektedir.

Sayısı her geçen gün artan söz konusu ürün grupları için de ruhsatlandırma başvurusu yapılan tüm ürün grupları için olduğu gibi; mevzuatla uyumlu ruhsat başvuru dosyasının sunulmasını takiben, başvuru dosyası ön incelemeye tabi tutularak değerlendirilmektedir. Ön incelme sürecini tamamlayarak ruhsatlandırma süreci başlayan başvuru dosyası etkililik, güvenlilik ve kalite yönünden detaylı olarak incelenmektedir. Klinik açıdan değerlendirilen başvuru, uygun bulunması halinde eş zamanlı olarak kalite, biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik ve farmakolojik açıdan değerlendirilmektedir. Bilimsel inceleme sürecinde uygun bulunan başvuruya ilişkin eş zamanlı olarak sürdürülen analiz sürecinin tamamlanması ve idari incelme sonrasında ürün ruhsatlandırılmaktadır. Ancak biyobenzer ürünler için mevcut uygulamada klinik, kalite ve biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik incelemesi eş zamanlı yürütülmekte, başvurunun uygun bulunması halinde farmakolojik değerlendirme süreci başlamaktadır. Tüm bilimsel inceleme neticesinde uygun bulunan başvuruya ilişkin eş zamanlı olarak sürdürülen analiz sürecinin tamamlanması ve idari incelme sonrasında ürün ruhsatlandırılmaktadır. Tüm ürün grupları için geçerli olan ruhsatlandırma ve GMP denetimine ilişkin önnceliklendirme başvuru ve değerlendirme süreçleri biyoteknolojik ve biyobenzer ürünler için de uygulanmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de biyobenzer ürünlerin gelişimi ve değerlendirme süreçlerinde Faz III çalışma gerekliliği, ekstrapolasyon, referans ürün seçimi, değiştirilebilirlik, immünojenisite problemi gibi tartışmalı başlıkların yanında, ürüne özgü kılavuzların yayımlanması gibi konular gündemdeki yerini korumaktadır. Bu doğrultuda; ülkemizde biyobenzer beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatlandırma işlemlerine ilişkin bilimsel değerlendirme süreçlerine dayanak teşkil eden "Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz" un güncel bilimsel gelişmeler göz önünde bulundurularak ve halihazırda geçerli uluslararası mevzuat örnekleri incelenmek sureti ile güncellenmiştir.

“Hücresel tedavi, rejeneratif tıp ve biyoteknolojik ilaçlar çalışma grubu paneli”

Hematopoetik kök hücrelere ilaç etkisinin araştırılmasında *in vitro* model

Erkan Maytalman

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Antalya, Türkiye

Hücrelerin kültür ortamında kolonileşme yeteneğine dayalı koloni oluşturan birim (CFU-Colony-forming unit) yöntemi, kemik iliği naklinin başlamasından sonra hematopoez mekanizmalarının saptanması amacıyla kullanılmıştır. Kemik iliği naklinin artması ile allojeneik ve otolog nakil amaçlı kullanılacak ürünlerin kalitesinin tespiti için de kullanılmış fakat akım sitometrinin kullanıma girmesiyle bu alandaki önemini yitirmiştir. Bununla beraber özellikle akredite nakil merkezlerinde kök hücre toplama işleminin kalifikasyonu ve validasyonunda halihazırda kullanılmaktadır.

Hücre kültüründe çoğunlukla sıvı besi ortamları kullanılırken bu yöntemde agar veya metil selüloz eklenerek yarı akışkan hale getirilen, içeriğinde çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin bulunduğu ortamlar kullanılır. Kemik iliği, kan ve kordon kanı gibi örneklerden ayrıştırılan mononükleer hücreler, araştırmanın niteliğine göre belirlenen sayıda besi ortamına eklenerek kültüre edilir. Yöntem, numune içerisindeki progenitör hücrelerin çoğalma ve farklılaşma yeteneğinin ölçülmesini sağlar. Bu hücrelerin potansiyeli, her bir progenitör hücre tarafından farklılaşan hücrelerden üretilen çeşitli kolonilerin gözlemlenmesiyle ölçülür. Kolonileşme kapasitesine sahip hücre, koloni oluşturan birim (CFU-Colony forming unit) olarak bilinir ve oluşan koloniler içerdiği hücre tipine göre adlandırılır. Besi ortamının sitokin ve büyüme faktörleri içeriğine göre granülosit (CFU-G), monosit/makrofaj (CFU-M), megakaryosit (CFU-Mk), eritroid (CFU-E / BFU-E) ve karışık koloniler (CFU-GEMM) gözlenir. Sağlıklı örneklerden eritroid kolonilerinin oluşması için besi ortamı içeriğinde ayrıca eritropoetin bulunmalıdır. Koloni formasyonlarından sadece birinin gelişmesini sağlayacak özgül içeriğe sahip besi ortamları da tasarlanabilmektedir.

Günümüzde bu yöntem bazı durumlarda myeloid lösemilerde tanıya destek olarak ve araştırma yapmak için kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan kültürde dağınık şekilde fazla miktarda çoğalan blastların alanı kapladığı görülür. Sitokinden yoksun besi ortamında yapılan kültürler, polisitemia vera tanısında ve esansiyel trombositozun sekonder trombositozdan ayırımında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Başta kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler olmak üzere birçok etken maddenin hematopoez üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkiler bazı maddeler için genel bazıları için bireysel özelliktedir. Ek olarak bazı maddelerin etki mekanizmaları bilinirken bazıları için rutin muayene ve laboratuvar sonuçlarının verildiği olgu sunumları dışında bilgiler mevcut değildir. İlaçlar çeşitli mekanizmalar ile hematopoetik kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşma kapasiteleri etkilemekte sonuçta yan tesir olarak çeşitli sitopeniler ortaya çıkabilmektedir. Bu gibi durumlarda ortaya çıkan ilaç etkilerinin araştırılmasında ve ayrıca bireysel tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde CFU yöntemi fayda sağlayabilir.

Yöntem, ilaç etkilerinin araştırılmasında iki farklı yolla kullanılabilmektedir. Birincisi, ilaca bağlı olduğu kesin olarak tanımlanamayan trombositopeni, agranulositoz ve aplastik anemi gibi durumların ayırıcı tanısında destek olarak kullanımıdır. Böyle bir çalışmada kemik iliği örneği kullanmak daha uygundur. İkincisi ise etken maddelerin hematopoetik kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasına etkisinin kültür ortamında analizidir. İkinci yöntem hematopoetik kök hücre araştırmalarında kullanılabileceği gibi bireysel farmakoterapi seçeneklerinin değerlendirilmesi için de kullanılabilmektedir.

Yöntem uygulanırken dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardan biri koloni morfolojilerinin değerlendirilmesidir. Kolonilerin sayılması tecrübe gerektiren bir durumdur. Ayrıca araştırmanın niteliğine göre doğru içeriğe sahip besi ortamı seçimi de önemlidir. Kültürlerin içerisine ilaç eklenmesi sırasında besi ortamının vizkozitesinin sabit tutulması da gerekir. Akışkanlığın artması sonucu tek tek hücrelerin dağılmasıyla kolonizasyonların elde edilmesi zorlaşabilir.

Laboratuvarımızda yirmi yıla yakın süredir CFU yöntemi, yukarıda sözü edilen durumların ayırıcı tanısına yardımcı olmak üzere yapılmasının yanında ilaç etkilerinin analizi için de gerçekleştirilmiştir. Özellikle ilaç etkisi üzerine tasarlanan çalışmalarımız, bazı etken maddelerin hematopoezde bireyden bireye değişen etkileri olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: CFU, hematopoetik kök hücre, hematopoez, hücre kültürü

In vitro model for the investigation of drug effects on hematopoietic stem cells

Erkan Maytalman

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

The colony-forming unit (CFU) method based on the ability of cells to form colonies in a culture medium was used to determine the mechanisms of hematopoiesis after the beginning of bone marrow transplants. With the increase in bone marrow transplantation, it has also been used to determine the quality of products to be used for allogeneic and autologous transplantation, but it has lost its importance in this field with the introduction of flow cytometry. However, it is currently used in the qualification and validation of stem cell collection, especially in accredited transplant centers.

While liquid mediums are used in cell culture mostly, mediums made semi-solid by adding agar or methyl cellulose and containing various cytokines and growth factors are used in this method. Mononuclear cells obtained from samples such as bone marrow, blood and umbilical cord blood are cultured by adding them to the media in the amount determined according to the research characteristics. The method allows measuring the proliferation and differentiation ability of progenitor cells in the sample. The potency of these cells is measured by observing the various colonies produced from differentiated cells by each progenitor cell. The cell capable to form colony is known as the colony forming unit (CFU), and the developed colonies are named according to the cell type they contain. Granulocyte (CFU-G), monocyte/macrophage (CFU-M), megakaryocyte (CFU-Mk), erythroid (CFU-E / BFU-E) and mixed colonies (CFU-GEMM) are observed with regard to the cytokine and growth factors content of the medium. For the formation of erythroid colonies from healthy specimens, the medium must also contain erythropoietin. It is also possible to design media with specific content that will ensure the development of only one of the colony formations.

Today, this method is used in some cases to support diagnosis and to conduct research in myeloid leukemias. In these cultures, the blasts are seen to cover the area in a scattered manner. Cultures in cytokine-free medium have been successfully used in diagnosing polycythemia vera and in the differentiation of essential thrombocytosis from secondary thrombocytosis.

It is known that many drugs, especially chemotherapeutics used in cancer treatment, have effects on hematopoiesis. These effects are general for some drugs and individual for others. In addition, while the mechanisms of action of some drugs are known, for some, information is not available except for case reports where routine examination and laboratory results are given.

Drugs affect the proliferation and differentiation capacities of hematopoietic stem cells by various mechanisms, and therefore, various cytopenias may occur as a side effect. CFU method may be useful in investigating the drug effects in such cases, and also in evaluating individual treatment options.

The method can be used in two different ways in the investigation of drug effects. The first one is its use to aid in the differential diagnosis of conditions such as thrombocytopenia, agranulocytosis, and aplastic anemia that cannot be definitively identified as drug-related. It is more appropriate to use a bone marrow sample in such a study. The second one is the analysis of the effect of drugs on the proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells in the culture medium. The second method can be used in hematopoietic stem cell research as well as for the evaluation of individual pharmacotherapy options.

One of the most important factors to be considered while applying the method is the evaluation of colony morphologies. Counting colonies requires experience. In addition, it is important to choose the medium with the right content according to the nature of the research. It is also necessary to keep the viscosity of the medium constant during the addition of drugs into the cultures because colonizations may be difficult to obtain due to the dispersion of cells as a result of increased fluidity.

In our laboratory, the CFU method for nearly twenty years has been carried out to help the differential diagnosis of the conditions mentioned above and to analyze the effects of drugs. Our studies, especially designed on drug effects, show that some of them have varying effects on hematopoiesis from individual to individual.

Keywords: CFU, hematopoietic stem cell, hematopoiesis, cell culture

Meme kanseri gen tedavisinde kullanılabilecek nanosistemlerin geliştirilmesi

Devrim Demir Dora[1,2,3]

[1]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

[2]Gen ve Hücre Tedavisi Anabilim Dalı

[3]Tıbbi Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden birisi olup; hücre büyümesinin düzenlenmesinde görev yapan genlerin mutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Kanserde rol oynayan moleküler etkenlerin daha iyi anlaşılması sayesinde, konvansiyonel kemoterapilerin yerine geçebilecek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gittikçe önem kazanmaktadır. Meme kanserindeki tedavi yaklaşımları geçmişten günümüze gelen geleneksel tedaviler ve son yıllarda karşımıza çıkmaya başlayan ileri tedaviler olmak üzere sınıflandırılabilir. İleri tedaviler kapsamında biyoteknolojik ilaçlar kullanılmaktadır. Rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar klinikte yaygın olarak kullanılmakta olan biyoteknolojik ilaçlar olup, henüz meme kanseri için onay almış bir gen tedavisi ilacı bulunmamaktadır (1).

Gen tedavisi, hastalığın gelişmesinden sorumlu kusurlu genleri düzeltmek için, pDNA, siRNA, miRNA, antisens oligonükleotit gibi nükleik asitlerin hastaya transfer edilmesiyle gerçekleşir (2). Gen tedavisinde terapötik özelliği olan genlerin, dayanıklı, güvenli ve etkili bir taşıyıcı sistem ile hedef hücreye aktarılması çok önemlidir. Genlerin başarılı bir şekilde hücre içine taşınabilmeleri için in vitro ve in vivo ortamlarda stabilitesini koruyan ve sağlıklı hücrelere toksik etkisi olmayan taşıyıcı sistemler içinde olması gerekmektedir. Genlerin hedef hücrelere aktarılabilmesi için viral ve viral olmayan taşıyıcı sistemler kullanılmaktadır. Viral olmayan taşıyıcı sistemler, viral taşıyıcı sistemlere göre düşük immünojenisite, hedeflendirilebilme, düşük maliyet, büyük ölçekli üretim kolaylığı gibi özellikleri sayesinde ön plana çıkmaktadır (3).

İlaç taşıyıcı sistemler sentetik veya doğal maddelerden istenen özelliklerde hazırlanabilen biyouyumlu taşıyıcı sistemlerdir. Polimerik veya lipidik yapıdaki kimyasallar ile partiküler veya veziküler yapıda, nano boyutta hazırlanabilir. Lipit ve polimerlerden oluşan viral olmayan gen taşıyıcı sistemler genellikle 10–1000 nm boyut aralığındaki polimerik ve metalik nanopartiküller, lipozomlar, niozomlar, polimerik miseller, nanojeller, nanokapsüller, dendrimerler, karbon nanotüpler, nanokristaller ve lipit nanopartiküller gibi pek çok sistemi kapsamaktadır (4).

STAT gen ailesi STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 olarak adlandırılan yedi üyeden oluşmaktadır. STAT'lar hormonlar, sitokinler, büyüme faktörlerinin ve hedef gen ifadelenmesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. STAT-3 geni ilaç direncinde ve hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metastaz gibi süreçlerin düzenlenmesinde oldukça önemlidir. Pek çok kanser çeşidinde olduğu gibi üçlü negatif meme kanserinde de STAT-3 ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (5).

Çalışmalarımızda gen taşıyıcı sistem olarak nano boyutta polipleks ve niozom formülasyonları geliştirilmiş, karakterizasyonları yapılarak, stabiliteleri, transfeksiyon etkinlikleri ve sitoksisiteleri değerlendirilmiştir. Hücre hattı olarak 4T1 üçlü negatif meme kanseri hücre hattı, MCF-7 ER(+), PR(+) ve HER2(-) meme kanseri hücre hattı ve MCF-12a sağlıklı meme hücre hattı kullanılmıştır. Gen aktarımının değerlendirilmesi için model gen olarak LV-RFP pDNA ve terapötik amaçla STAT3 gen ekspresyonunu baskılayan shRNA-pDNA'sı kullanılmıştır.

Hazırladığımız niozomlar ile MCF-12a sağlıklı meme hücresine gen aktarımı sağlanmazken, MCF-7 meme kanseri hücresi içine gen aktarımı sağlanmış olup; transgen ekspresyonu 15 gün devam etmiştir. Niozomların sağlıklı meme hücresi üzerine toksik etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir. Hazırladığımız polipleksler ile 4T1 üçlü negatif meme kanseri hücresine STAT3 gen ekspresyonunu baskılayan shRNA-pDNA aktarımı sağlanmış ve kanser hücrelerinin migrasyonunun engellendiği gösterilmiştir.

Referanslar

1. Fisusi FA, Akala EO, Drug Combinations in Breast Cancer Therapy, Pharm Nanotechnol. 2019;7(1):3-23.
2. European Medicines Agency, Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, EMA/cAT/80183/2014, committee for Advanced Therapies (cAT), 22 March 2018.
3. Demir-Dora D. Gen tedavisinde kullanılan viral olmayan taşıyıcı sistemler. Bağcı G, editör. Gen ve Hücre Tedavisinde Güncel Gelişmeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.20-6.
4. Hossen S, Hossain MK, Basher MK, Mia MNH, Rahman MT, uddin Mj. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. Journal of Advanced Research. 2019;15:1-18.
5. Liu C, Xing H, Guo C, Yang Z, Wang Y, Wang Y. MiR-124 Reversed the Doxorubicin Resistance of Breast Cancer Stem Cells Through STAT3/HIF-1 Signaling Pathways. Cell Cycle. 2019;18(18):2215-2227.

Development of nanosystems for breast cancer gene therapy

Devrim Demir Dora[1,2,3]

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

[2]Department of Gene and Cell Therapy

[3]Department of Medical Biotechnology, Antalya, Turkey

Breast cancer is one of the most frequent types of cancer among women and results from the mutation of genes responsible for the organisation of cell growth. Because of the better understanding of molecular factors involved in cancer, the development of new treatment strategies to replace the conventional chemotherapies is gaining importance.Treatment approaches in breast cancer can be cathegorised as traditional treatments which have been utilised since the past and advanced treatments which have been in use only in the recent years. Advanced treatments mostly comprise biotechnological drugs. Although recombinant proteins and monoclonal antibodies are widely used in clinical practice as biotechnological drugs, there have been no approved gene therapy products for the treatment of breast cancer so far (1).

Gene therapy consists of transferring nucleic acids like pDNA, siRNA, miRNA, antisense oligonucleotide to the patient in order to fix the defect genes responsible for the development of the disease (2). In gene therapy it is very important to transfer therapeutic genes to the target cell via stable, safe and efficient delivery systems. In order for the genes to be transferred into the cells successfully they have to be inside a delivery system which remains its stability both in vivo and in vitro and which is non-toxic to healthy cells. Both viral and non-viral delivery systems are used for gene delivery to target cells. Non-viral delivery systems have the advantage over viral ones such as low immunogenicity, targetability, low cost, and ease of large-scale production (3).

Drug delivery systems are biocompatible carrier systems that can be prepared with desired properties from synthetic or natural substances. They can be prepared in particular or vesicular structure, at nano-sizes from polymeric or lipidic materials. Non-viral gene delivery systems made of lipid or polymers are usually of 10-1000 nm size and are comprised of many different systems like polymeric or metallic nanoparticles, liposomes, niosomes, polymeric micells, nanogels, nanocapsules, dendrimeres, carbon nanotubes, nanocristals and lipid nanoparticles (4).

The STAT gene family consists of 7 members named STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b and STAT6. STAT's play role in the regulation of cytokines, growth factors and target gene expression. The STAT-3 gene is important in drug resistance and in the regulation of processes like cell proliferation, angiogenesis, and metastasis in cancer cells. As in many types of cancer, STAT-3 expression is also known to be increased in triple negative breast cancer (5).

In our study we developed nano-sized polyplex and niosome formulations as gene delivery systems, characterised them and evaluated their stability, transfection efficacy and cytotoxicity. We used 4T1 triple negative breast cancer line, MCF-7 ER(+), PR(+) and HER2(-) breast cancer cell line and MCF-12a healthy breast cell lines. For the evaluation of gene delivery LV-RFP pDNA was used as a model gene and shRNA-pDNA which supresses STAT-3 gene expression was used for therapeutic purposes.

While the niosomes we prepared were unable to deliver genes to MCF-12a healthy breast cell lines, they successfully delivered genes to MCF-7 breast cancer cells and transgene expression continued for 15 days. The niosomes had no toxic effect on healthy breast cells. We showed that the polyplexes we prepared were able to successfully deliver shRNA-pDNA which suppresses STAT-3 gene expression to 4T1 triple negative breast cancer cells and were able to inhibit migration of cancer cells.

References

1. Fisusi FA, Akala EO, Drug Combinations in Breast Cancer Therapy, Pharm Nanotechnol. 2019;7(1):3-23.
2. European Medicines Agency, Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, EMA/cAT/80183/2014, committee for Advanced Therapies (cAT), 22 March 2018.
3. Demir-Dora D. Gen tedavisinde kullanılan viral olmayan taşıyıcı sistemler. Bağcı G, editör. Gen ve Hücre Tedavisinde Güncel Gelişmeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.20-6.
4. Hossen S, Hossain MK, Basher MK, Mia MNH, Rahman MT, uddin Mj. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. Journal of Advanced Research. 2019;15:1-18.
5. Liu C, Xing H, Guo C, Yang Z, Wang Y, Wang Y. MiR-124 Reversed the Doxorubicin Resistance of Breast Cancer Stem Cells Through STAT3/HIF-1 Signaling Pathways. Cell Cycle. 2019;18(18):2215-2227.

Mezenkimal kök hücrelerin deneysel alkali kornea yanıklarındaki etkileri

Akif Hakan Kurt

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Amaç: Kimyasal travmalar gözde ciddi morbiditeye neden olabilmekte ve alkali yanıklar asidik yanıklara göre daha kötü prognoz göstermektedir. Mezenkimal kök hücreler (MKH) kemik iliği ve yağ dokusu gibi çok çeşitli kaynaklardan elde edilip çoğaltılabilen multipotent kök hücre tipidir. Bu kök hücreler doku hasarı sonrası inflamasyon bölgesine göç ederek doku yenilenmesini hızlandıran faktörleri salgılamaları ile klinikte birçok hastalıkta kullanım için önemli avantajlar sunabilmektedir. Bu deneysel çalışmada, alkali kornea yanığında kemik iliği ve yağ kökenli mezenkimal kök hücre uygulamasının inflamasyon üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Alkali kornea yanığı, genel anestezi altında her bir hayvanın sağ gözüne 6 mm'lik filtre kağıdına emdirilmiş 4 µL NaOH'ın (1 mol/L) uygulanması ile oluşturuldu. Grup 1'de yer alan ratlara subkonjonktival 0.1 ml fosfat buffer salin (PBS) enjekte edildi. Grup 2 ve 3'de yer alan ratlara ise 0.1 ml PBS içerisinde $2x10^6$ yağ yada kemik iliği kökenli MKH subkonjonktival enjekte edildi. Tüm hayvanlar deney bitimine kadar klinik olarak (kornea epitel defekti, korneal opaklaşma ve damarlanma) değerlendirildi. Yanık sonrası 3. Günde anestezi altında ötenazi sağlandı ve göz dokusu immünohistokimyasal incelemeler için bütün olarak çıkarıldı.

Bulgular: Korneal opasite, vaskülarizasyon ve floresein boyanma skorları yağ ve kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre verilen gruplarda alkali yanık grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ($p<0.0001$, tüm parametreler için). Ancak korneal opasite, vaskülarizasyon ve floresein boyanma skorları kök hücre verilen iki grupta benzerdi ($p=0.49$, $p=0.78$, $p=0.36$, sırasıyla). IL-1β, TNF-α, CD68 ve aktif kaspaz-3 skorları yağ ve kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre verilen gruplarda alkali yanık grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ($p<0.0001$, tüm parametreler için). Epitelyal IL-1β ve TNF-α boyanma skorları ise kemik iliği kökenli MKH verilen grupta yağ kökenli MKH verilen gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.0001$, tüm parametreler için). Ancak IL-1β ve TNF-α'nın stromal boyanma skorları MKH verilen her iki grupta benzerdi ($p=0.59$, $p=0.79$, sırasıyla).

Sonuç: Bu çalışma subkonjonktival mezenkimal kök hücre enjeksiyonunun korneal yara iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdığını ve inflamasyonu azalttığını göstermiştir. Kimyasal kornea yanıklarının tedavisinde kemik iliği ve yağ kökenli mezenkimal kök hücrelerin ilerleyen yıllarda klinik olarak kullanımı mümkün olabilir.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 1001 projesi olarak desteklenmiştir (**Proje No: 116S278**).

Anahtar Kelimeler: Alkali yanık, Kemik İliği, Kornea, Mezenkimal kök hücre, Yağ kökenli

Effects of mesenchimal stem cells on experimental alkaline cornea burns

Akif Hakan Kurt

Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Bolu, Turkey

Objectives: Chemical traumas can cause serious eye morbidity and alkaline burns show a worse prognosis than acidic burns. Mesenchymal stem cells are multipotent stem cells that can be obtained and reproduced from a wide variety of sources such as bone marrow and adipose tissue. These stem cells can offer important advantages for use in many diseases in the clinic, as they migrate to the inflammation area after tissue damage and secrete factors that accelerate tissue regeneration. In this experimental study, it was aimed to investigate the effect of bone marrow and fat-derived mesenchymal stem cell application on inflammation in alkaline corneal burns.

Materials-Methods: Alkaline corneal burn was created by applying 4 µL of NaOH (1 mol/L) impregnated with 6 mm filter paper to the right eye of each animal under general anesthesia. Rats in Group 1 were injected subconjunctival with 0.1 ml of phosphate buffered saline (PBS). The rats in groups 2 and 3 were injected subconjunctivalally with 2x106 fat or bone marrow derived MSCs in 0.1 ml PBS. All animals were evaluated clinically (corneal epithelial defect, corneal opacification and vascularization) until the end of the experiment. On the 3rd day after the burn, euthanasia was achieved under anesthesia and the eye tissue was removed as a whole for immunohistochemical examinations.

Results: Corneal opacity, vascularization and fluorescein staining scores were significantly lower in the fat and bone marrow-derived mesenchymal stem cell groups compared to the alkaline burn group ($p<0.0001$, for all parameters). However, corneal opacity, vascularization and fluorescein staining scores were similar in the two stem cell groups ($p=0.49$, $p=0.78$, $p=0.36$, respectively). IL-1β, TNF-α, CD68 and active caspase-3 scores were significantly lower in the adipose and bone marrow-derived mesenchymal stem cell groups compared to the alkaline burn group ($p<0.0001$, for all parameters). Epithelial IL-1β and TNF-α staining scores were significantly lower in the bone marrow-derived MSC group than in the fat-derived MSC group ($p<0.0001$, for all parameters). However, stromal staining scores of IL-1β and TNF-α were similar in both groups given MSC ($p=0.59$, $p=0.79$, respectively).

Conclusions: This study showed that subconjunctival mesenchymal stem cell injection significantly accelerates corneal wound healing and reduces inflammation. In the treatment of chemical corneal burns, it may be possible to use bone marrow and fat-derived mesenchymal stem cells clinically in the coming years.

This work was supported by TUBITAK as a 1001 project (**Project No: 116S278**).

Keywords: Alkaline burn, Bone Marrow, Cornea, Mesenchymal stem cell, Fat origin

Adrenerjii reseptörler aracılığıyla uyarılan mezenkimal kök hücrelerin sinir rejenerasyonunda rolü

Olcay Kıroğlu

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde mezenkimak kök hücre (MKH) uygulamalarının önemi birçok çalışmayla gösterilmiştir. Hasarlı doku bölgesine MKH'nin migrasyonu ve proliferasyonu iyileşmedeki en önemli faktörlerdendir. MKH'lerin bu etkisinde birçok sitokin ve büyüme faktörlerini salgılayarak lokal immun sistemin baskılanması, apoptozisin inhibisyonu, anjiogenezisin ve mitozun artmasının rolü bulunmaktadır. MKH'lerin bu fonksiyonları birçok uyaranla düzenlenebilmektedir. Adrenerjik sistem üzerinden yapılan uyarıların MKH'lerin migrasyon ve proliferasyonunu etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca parakrin sitokinlerin salınımının etkilendiği ve inflamasyonun düzenlediği de yapılan çalışmalarda görülmüştür. Çalışmamızda periferik nöropati oluşturulan farelerde, adrenerjik reseptör agonist ve antagonistleri uygulanarak uyarılan MKH'lerin hasarlı sinir dokusundaki rejeneratif etkilerinin ve bu etkide nöronal belirteçlerin rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada farelerde parsiyel siyatik sinir ligasyonuyla periferik nöropati oluşturuldu. Adrenerjik reseptör agonisti adrenalin, β-adrenoseptör blokörü propranolol ve α-adrenoseptör blokörü fentolamin ile uyarılmış MKH ve uyarılmamış MKH'ler lezyonlu bölgeye intramüsküler uygulandı. MKH ve uyarılmış MKH uygulanan gruplara, uygulama sonrası dördüncü, altıncı, sekizinci ve onuncu haftalarda rotarod testi yapıldı ve nöropati grubuna göre motor fonksiyonlarda zamana bağlı olarak iyileşme saptandı. Cold plate latensi testinde, MKH ve uyarılmış MKH uygulanan gruplarda nöropati grubuna göre zamana bağlı olarak soğuk allodini eşiğinin arttığı ancak α-adrenoseptör antagonisti uygulanan grupta bu artışın daha az olduğu ölçüldü. Deney hayvanlarından izole edilen siyatik sinir ve soleus kasının 10.hafta histopatolojik incelenmesinde; MKH ve uyarılmış MKH uygulanan gruplarda nöropati grubuna göre dokularda anlamlı düzelme tespit edildi. Ancak α-adrenoseptör antagonisti uygulanan grupta düzelmenin daha az olduğu belirlendi. Sinir lifi sayısı ve çapının ölçümünde uyarılmış MKH uygulanan gruplarda nöropati grubuna göre artış saptandı, α-adrenoseptör antagonisti uygulanan grupta bu artışın daha az olduğu tespit edildi. Uyarılmış MKH'lerde, MHK grubuna göre β-III Tübülin, Nöronal Büyüme Faktörü ve Nestin mRNA düzeylerinin arttığı, α-adrenoseptör antagonisti uygulanan grupta ise bu artışın daha az olduğu tespit edildi.

Bu çalışmada adrenerjik sistem reseptör agonist ve antagonistleri ile uyarılan MKH'lerin hasarlı sinir dokusunda iyileştirici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Uyarılmış MKH'lerin bu etkisinde nöronal belirteçlerin rolü olduğu tespit edilmiştir. Ancak alfa reseptör blokajı yapılarak uyarılan MKH'lerin hasarlı dokudaki iyileştirici etkisinin azaldığı hem fonksiyonel hem de histopatolojik incelemelerle gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Periferik nöropati, mezenkimal kök hücre, adrenalin, propranalol, fentolamin, nöronal belirteç.

The role of mesenchymal stem cells stimulated through adrenergic receptors on nervous regeneration

Olcay Kıroğlu

Çukurova University, Department of Medical Pharmacology

The importance of mesenchyma stem cell (MSC) applications in treatment of neurodegenerative diseases has been demonstrated by many studies. Migration and proliferation of MSC to the damaged tissue area are the most important factors in healing. Suppression of the local immune system by secreting many cytokines and growth factors, inhibition of apoptosis, increase of angiogenesis and mitosis play a role in this effect of MSCs. These functions of MSCs can be regulated by many stimuli. It has been determined that stimuli made through the adrenergic system affect migration and proliferation of MSCs. In addition, studies have shown that the release of paracrine cytokines is affected and inflammation is regulated.In this study we aimed to investigate the regenerative effects of MSCs induced by application of adrenergic receptor agonists and antagonists on damaged nerve tissue and the role of neuronal markers in this effect in mice with peripheral neuropathy.

Peripheral neuropathy was formed in our study by partial sciatic nerve ligation in mice. The adrenergic receptor agonist adrenaline, β-adrenoceptor blocker propranolol and α-adrenoceptor blocker phentolamine induced MSCs and MSCs were administered to the lesions. In groups with induced MSC and only MSC, rotarod test was performed on the fourth, sixth, eighth and tenth week and according to the neuropathy group, an increase in motor function was observed with time. In the cold plate latency test, compared with the neuropathy group it was measured that the increase in cold allodynia threshold was related to time in MSC and MSC-treated groups, however the increase was less in the α-adrenoceptor antagonist applied group. Histopathological examination of the sciatic nerve and soleus muscle isolated from experimental animals at 10th week shows significant improvement in tissues according to neuropathy group in MSC and induced MSC treated groups. However, it was determined that the α-adrenoceptor antagonist treatment group had less improvement. Number of nerve fibers and nerve diameter was found increased in stimulated MSC group compared to the neuropathy group. Also it was found that this increase was less in the α-adrenoceptor antagonist treated group. β-III tubulin, neuronal growth factor and nestin mRNA levels were increased in stimulated MSCs group compared to MSC group, whereas this increase was less in the α-adrenoceptor antagonist group.

This study shows that MSCs stimulated by adrenergic system receptor agonists and antagonists have healing effects on damaged nerve tissue. Neuronal markers have been found to have a role in this effect of stimulated MSCs. However, both functional and histopathological examinations show that the healing effect of MSCs stimulated by alpha-receptor blockade decreases in the damaged tissue.

Keywords:Peripheric neuropathy, mesenchymal stem cell, adrenaline, propranolol, phentolamine, neuronal marker.

Antinöbet ilaçların lakozamid konsantrasyonu üzerindeki etkilerinin heparg hücre hattında araştırılması

Rezzan Gülhan[1], Ayşe Mine Yılmaz Göler[2], Tülin Altınoluk[3], Yekta Çulpan[1], Yasemin Selalmaz[1], Filiz Onat[1,4], Medine İ. Gülçebi[1]

[1]Tıbbi Farmakoloji Bölümü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

[2]Tıbbi Biyokimya Bölümü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

[3]Tıbbi Fizyoloji Bölümü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

[4]Tıbbi Farmakoloji Bölümü, Acıbadem Üniveristesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Epilepsi hastalığının farmakolojik tedavisinde kullanılan antinöbet ilaçlar (ASD) çoğu hastada beklenen etkiyi sağlarken, bazı hastalarda etkisiz kalmaktadır. İlaç yanıtında bireysel değişkenliğin nedenleri arasında, ilaç-ilaç etkileşimleri önemli bir yere sahiptir. Epilepsi tedavisinde kullanılan karbamazepin ve fenobarbital hepatik sitokrom P450 (CYP) metabolizma enzimlerini indükleyerek, valproik asit ise inhibe ederek ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. Yeni jenerasyon ASD'lerden biri olan lakozamid, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize olmaktadır. Hem hepatosit benzeri hem de safra benzeri hücrelerin bir karışımından oluşan insan hepatoselüler karsinom hücre hattı olan HepaRG hücreleri, *in vitro* ilaç metabolizmasının takibi, ilaç-ilaç etkileşimi ve toksikoloji çalışmalarında kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Gripon ve ark. 2002; Lambert ve ark. 2009). HepaRG hücrelerinin karaciğer fonksiyonlarının ve karaciğere özgü genlerin ekspresyonunun primer hepatositler ile aynı seviyede olduğu gösterilmiştir (Anthérieu ve ark. 2010). Çalışmamızda ASD'lerin lakozamid konsantrasyonu üzerindeki etkilerini HepaRG hücre hattını kullanarak *in vitro* yöntemlerle araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: HepaRG hücre kültürlerine terapötik konsantrasyonlarda karbamazepin, fenobarbital veya valproik asit uygulanmasının ardından, kuyucuklara kanda minimum ya da maksimum terapötik konsantrasyonlara (Cmin veya Cmaks) veya toksik konsantrasyona (Ctoks) karşılık gelecek şekilde lakozamid eklendi. Kuyucuklardan alınan hücre örneklerinde CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçüldü. Hücrelerdeki CYP enzim miktarları ELISA yöntemi ile değerlendirilirken, hücre besi yerlerinden alınan örneklerdeki lakozamid ve O-desmetil lakozamid miktarları LC-MS/MS ile tespit edildi. Sonuçlar hesaplanarak GraphPad Prism 8 ile analiz edildi.

Bulgular: HepaRG hücrelerindeki CYP2C19 geninde en yüksek mRNA ifadesi karbamazepin ve lakozamid Cmin'in uygulandığı grupta (FC:13,52) saptandı. Fenobarbital ile lakozamid Cmin uygulanan grupta saptanan CYP2C9 gen ekspresyonu (FC:339,78), lakozamid Cmaks grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (p=0,015). CYP3A4 gen ekspresyonu en yüksek karbamazepin ile lakozamid Cmaks'ın birlikte uygulandığı grupta tespit edildi (FC:1180,00). Karbamazepin ile lakozamid Cmaks grubunda mRNA ekspresyon değeri lakozamid Cmaks grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (p=0,007). ELISA yöntemiyle ölçülen enzim miktarları değerlendirildiğinde, CYP2C9 enzimi açısından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. CYP2C19 protein miktarları incelenen gruplarda en düşük CYP2C19 enzim miktarı tek başına karbamazepin uygulanan grupta bulundu (7,42±0,4 ng/ml). En düşük CYP2C19 enzim miktarı ise fenobarbital ile lakozamid Cmin grubunda tespit edildi (2,81±2,3 ng/ml). Her iki grupta da CYP2C19 enzimi açısından anlamlı bir farka rastlanmadı. En yüksek CYP3A4 enzim miktarına lakozamid Cmin grubunda rastlanırken (1015,96±2,14 pg/ml), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı. En düşük CYP3A4 enzim miktarı ise fenobarbital ile lakozamid Cmin grubunda gözlendi (532,39±20,0 pg/ml) ve yalnızca lakozamid Cmin içeren gruptan anlamlı derecede düşüktü. En yüksek lakozamid/O-desmetil-lakozamid konsantrasyon oranı valproik asit ile lakozamid Cmin uygulanan grupta (176.9) tespit edilirken, bu oran en düşük fenobarbital ile lakozamid Cmaks uygulanan grupta (43.1) bulundu.

Sonuç: CYP enzim ekspresyonunun indüklendiği HepaRG hücre hattı deneylerinden elde ettiğimiz sonuçlar özellikle karbamazepin ve fenobarbitalin CYP enzim genlerinin ekspresyonlarını değiştirerek (sırasıyla CYP3A4 ve CYP2C9) lakozamid ile etkileşmeye girebileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (119R041) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, ilaç-ilaç etkileşimi, lakozamid, CYP enzimi

Investigation of the effects of antiseizure drugs on lacosamide concentration in heparg cell line

Rezzan Gülhan[1], Ayşe Mine Yılmaz Göler[2], Tülin Altınoluk[3], Yekta Çulpan[1], Yasemin Selalmaz[1], Filiz Onat[1,4], Medine İ. Gülçebi[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[2]Department of Biochemistry, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[3]Department of Physiology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[4]Department of Medical Pharmacology, Acibadem University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Objective: While antiseizure drugs (ASDs) used in the pharmacological treatment of epilepsy provide the expected impact in most patients, they are found ineffective in some of them. Drug-drug interactions play important role in the individual variability of drug response. Carbamazepine and phenobarbital which are used in epilepsy treatment, can cause drug-drug interactions by inducing hepatic cytochrome P450 (CYP) metabolism enzymes; while valproic acid inhibits, leading to drug-drug interactions. Lacosamide, one of the new generation ASDs, is metabolized by CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4 enzymes. HepaRG cells, a human hepatocellular carcinoma cell line composed of a mixture of both hepatocyte-like and bile-like cells, were developed for use in *in vitro* drug metabolism monitoring, drug-drug interaction and toxicology studies (Gripon et al. 2002; Lambert et al. 2009). HepaRG cells were shown to maintain hepatic functions and expression of liver-specific genes at levels comparable to human hepatocytes (Anthérieu et al. 2010). In our study, we aimed to investigate the effects of ASDs on lacosamide concentration by *in vitro* methods using HepaRG cell line.

Materials and Methods: Following administration of therapeutic concentrations of carbamazepine, phenobarbital, or valproic acid to HepaRG cells, lacosamide was added to the wells corresponding to the minimum (Cmin) and maximum (Cmax) therapeutic concentrations or toxic concentrations (Ctox) in the blood. The mRNA expression levels of CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4 genes were measured by real-time polymerase chain reaction. The amounts of CYP enzymes were determined by ELISA method. The concentrations of lacosamide and O-desmetil lacosamide, in the samples taken from cell media, were detected by LC-MS/MS. The data was analyzed by GraphPad Prism 8.

Results: The highest mRNA expression in the CYP2C19 gene in HepaRG cells was detected in the group in which carbamazepine and lacosamide Cmin were administered (FC: 13.52). CYP2C9 gene expression was found to be higher in the phenobarbital and lacosamide Cmin group (FC: 339.78), and significantly higher when compared to the only lacosamide Cmax group (p=0.015). The highest CYP3A4 gene expression was detected in the group in which carbamazepine and lacosamide Cmax were administered together (FC:1180,00). The mRNA expression of the group that lacosamide Cmax and carbamazepine were applied was found to be significantly higher when compared to the lacosamide Cmax group (p=0.007). When the enzyme amounts measured by the ELISA method were evaluated, no significant difference was found between the groups for CYP2C9 enzyme. The lowest CYP2C19 enzyme amount was found in the carbamazepine administered group (7.42±0.4 ng/ml). The lowest amount of CYP2C19 enzyme was detected in the lacosamide Cmin group administered with phenobarbital (2.81±2.3 ng/ml). There was no significant difference in the amount of CYP2C19 enzyme for both groups. While the highest amount of CYP3A4 enzyme was found in the lacosamide Cmin group (1015.96±2.14 pg/ml), no significant difference was found when compared with the control group. The lowest amount of CYP3A4 enzyme was detected in the lacosamide Cmin group administered together with phenobarbital (532.39±20.0 pg/ml). When this group was compared with the lacosamide Cmin values, the result was found significantly lower. The highest ratio for lacosamide /O-desmethyl-lacosamide concentration was found in the lacosamide Cmin group administered with valproic acid (176.9), while the lowest ration was for lacosamide Cmax group administered with phenobarbital (43.1).

Conclusion: When we evaluate our results that CYP enzyme expression is induced in HepaRG cell line, we point out that especially carbamazepine and phenobarbital may interact with lacosamide by changing the expressions of CYP enzyme genes (CYP2C19-CYP3A4 and CYP2C9, respectively).

This work is funded by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (119R041).

Keywords: Epilepsy, lacosamide, drug-drug interaction, CYP enzyme

Kaynaklar

Gripon P, Rumin S, Urban S, Le Seyec J, Glaise D, Cannie I, Guyomard C, Lucas J, Trepo C, Guguen-Guillouzo C. Infection of a human hepatoma cell line by hepatitis B virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov 26;99(24):15655-60

Lambert CB, Spire C, Renaud MP, Claude N, Guillouzo A. Reproducible chemical-induced changes in gene expression profiles in human hepatoma HepaRG cells under various experimental conditions. Toxicol In Vitro. 2009 Apr;23(3):466-75.

Anthérieu S, Chesné C, Li R, Camus S, Lahoz A, Picazo L, Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, Guguen-Guillouzo C, Guillouzo A. Stable expression, activity, and inducibility of cytochromes P450 in differentiated HepaRG cells. Drug Metab Dispos. 2010 Mar;38(3):516-25

Mini Panel/Mini Session: "İlaç araştırma merkezlerinden beklentiler ve güncel durum"

Akademik ar-ge merkezi yapılanma ve işleyiş: KTÜ ILAFAR tecrübesi

Sena F. Sezen

Karadeniz Teknik Üniversitesi, İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon, TÜRKİYE

Araştırma-Geliştirme (Ar-Ge) ve beraberinde gelecek inovasyon, tüm dünyada hemen her alanda ülkelerin rekabet edebilmesi için vazgeçilmezdir. Ar-Ge merkezleri kamu kurumları, üniversiteler (devlet veya vakıf) ve özel sektör firmaları bünyesinde kurulup faaliyet gösterebilirler. Ülkemizde özel sektör Ar-Ge merkezleri 5746 sayılı kanun ile düzenlenirken, üniversitelerdeki merkezler 2547 sayılı kanun kapsamında, uygulama ve araştırma merkezi statüsü ile kurulup faaliyet gösterirler. Yüksek Öğretim Kurulu 2020-2021 akademik birim sayıları tablosunda ülkemizdeki aktif üniversite (devlet ve vakıf) sayısı 204, uygulama ve araştırma merkezi sayısı 3973 olarak bildirilmiştir. Üniversitelerimizdeki uygulama ve araştırma merkezleri yanında, ayrıca, ülkemizdeki bilimsel araştırmaların akademik kurumlarda daha etkin olabilmesi amacı ile 2014 yılında 6650 sayılı "araştırma altyapılarının desteklenmesine dair kanun" kabul edilmiş ve kısıtlı sayıda merkez bu kapsama alınmıştır.

KTÜ İLAFAR 2018 yılında çok disiplinli preklinik ilaç araştırmaları amacı ile kurulmuş, uygulama ve araştırma merkezi statüsünde bir akademik Ar-Ge merkezidir. Ülkemizin kalkınma planındaki öncelikli alanları, bölgesel kalkınma planları, kurumun stratejik planı kapsamındaki hedefleri ve kurumsal kapasitesi (insan kaynağı, donanım, altyapı olarak) değerlendirilerek, KTÜ İLAFAR'ın çalışma alanı beşeri, veteriner ve zirai ilaç etkin maddesi keşfi ve formülasyon geliştirme olarak belirlenmiştir. Ar-Ge merkezi olarak, üç ana süreci 1) ilaç sanayi odaklı tez çalışmaları ve makale saati, seminer gibi bilimsel etkinlikler ile nitelikli Ar-Ge personeli yetiştirilmesi; 2) bitkisel, biyoteknolojik ve sentetik kaynaklı etkin madde keşfi ve yeni formülasyon projeleri ile milli ve yerli ilaç geliştirilmesi; 3) ilaç sanayi, diğer kamu kurum ve üniversitelerle Ar-Ge, projeler ve eğitim alanlarında iş birliği yapılmasıdır. Merkezin faaliyetlerinin yürütülmesinde kritik rol oynayan yönetim ve işleyiş anlayışı şeffaf, sürdürülebilir, kaynakları etkin kullanan, hesap verebilir, verimli ve sonuç odaklı olarak belirlenmiştir. Bunun sağlanması için toplam 7 üyelik merkezin yönetim kurulunun 3 üyesi ilaç sektörü, diğer kamu kurumu ve diğer bir üniversite temsilcilerinden oluşmaktadır. Merkezin kısa/orta/uzun vade hedefleri ve stratejileri yöneticileri ve yönetim kurulu tarafından belirlenip onaylanmakta ve ilerleyişi objektif performans değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Araştırma faaliyetleri, her grupta farklı fakültelerden 2 öğretim üyesinin sorumlu araştırmacı olduğu araştırma grupları tarafından yürütülmekte, projelerin kapsamına ve ihtiyaca göre projelere araştırmacılar katılmaktadır. Araştırma grupları a) farmakolojik aktivite ve toksikoloji, b) biyokimyasal metot geliştirme ve analitik validasyon, c) biyoaktif molekül sentez ve izolasyon, d) formülasyon geliştirme, e) farmakogenomik olarak belirlenmiştir. Bu gruplardaki araştırmacıların sorumluluğunda, KTÜ İLAFAR tüzel kişiliğinde çeşitli kurum (TÜBİTAK, TAGEM vb.) destekli ve özel sektör ile işbirliği halinde projeler yürütülmektedir. Ayrıca, merkezin alt yapı ve laboratuvar imkânları lisans, lisansüstü öğrenciler ve üniversite içi-dışı araştırmacıların bilimsel projelerinde kullanımına açıktır.

Sonuç olarak, akademik Ar-Ge merkezleri ülkemizdeki bilimsel ilerleme için önemli bir sorumluluk yüklenmiştir. Merkezlerin kuruluşlarının planlanması aşamasından itibaren detaylı bir fizibilite değerlendirmesi, net olarak ortaya konmuş vizyon- misyon ve hedefleri, ve stratejik planları olmalıdır. Bu kapsamda merkezlerin istenilen verim ve başarı ile çalışmaları nitelikli insan kaynağı, nitelikli mekân, nitelikli cihaz/teknik alt yapı ve sürdürülebilir fon girişi ile kalıcı olmaktadır.

Establishing and maintaining an academic research center: KTU ILAFAR experience

Sena F. Sezen

Karadeniz Teknik University, Turkey

Research and Development (R&D) and the innovation that will come with, are indispensable for countries to compete in almost every field globally. R&D centers can be established and operate within the body of public institutions, universities (state or foundation) and private sector. While private sector R&D centers are regulated by Law No. 5746 in our country, centers in universities are established and operate with the status of application and research centers within the scope of Law No. 2547. According to 2020-2021 report of the Council of Higher Education on academic units, total number of active universities (state and foundation) in our country is 204, and total number of application and research centers is 3973. In addition to the application and research centers in academic institutions, "Law No. 6650 on supporting research infrastructures" was adopted in 2014 in order to provide autonomy and increased research productivity, thus, only a limited number of centers were included in this scope.

KTU ILAFAR is an academic R&D center that was established in 2018 with the aim of multidisciplinary preclinical drug research and has the status of an application and research center. By evaluating the priority areas in our country's development plan, regional development plans, objectives within the scope of the institution's strategic plan, and institutional capacity (in terms of human resources, equipment, infrastructure), research focus of KTU ILAFAR has been determined as discovery of active compounds and development of pharmaceutical formulations for use in humans, veterinary medicine or as pesticide in agriculture. As an R&D center, its three main processes are 1) training of qualified R&D personnel through pharmaceutical industry-oriented thesis studies and scientific activities such as journal clubs and seminars; 2) discovery of new pharmaceutical entities of herbal, biotechnological and synthetic origin and development of new formulation projects; 3) cooperation with the pharmaceutical industry, other public institutions and universities in the fields of R&D, projects and training. The management and operational approach, which play a critical role in the execution of the activities of the center, has been determined as transparent, sustainable, using resources effectively, accountable, efficient and result-oriented. In order to achieve this, 3 members of the 7-membered board of directors consist of representatives of the pharmaceutical industry, other public institutions and another university. The center's short/medium/long term goals and strategies are determined and approved by its managers and the board of directors, and its progress is made through objective performance evaluation. Research activities are carried out by research groups in which 2 faculty members from different faculties are responsible researchers in each group, and researchers participate in projects according to the scope of the projects and needs. Research groups were determined as a) pharmacological activity and toxicology, b) biochemical method development and analytical validation, c) bioactive molecule synthesis and isolation, d) formulation development, e) pharmacogenomics. Under the responsibility of the researchers in these groups, projects are carried out in cooperation with the private sector and supported by various institutions (TÜBİTAK, TAGEM, etc.) under the legal entity of KTÜ ILAFAR. In addition, the infrastructure and laboratory facilities of the center are available to undergraduate and graduate students and researchers from within and outside the university for their scientific projects.

In conclusion, academic R&D centers have assumed an important responsibility for scientific progress in our country. Centers should have a detailed feasibility assessment, a clearly defined vision, mission and objectives, and strategic plans from the planning stage of their establishment. In this context, the work of the centers with the desired efficiency and success will be permanent with qualified human resources, qualified research areas, qualified equipment / technical infrastructure and sustainable fund inflows.

İlaç uygulamaları ve ARGE çalışmaları ekosisteminin kurgulanmasında ERFARMA başarı hikâyesi

Prof. Dr. Mükerrem Betül Yerer Aycan[1,2]

Erciyes University Faculty of Pharmacy, Dept. Of Pharmacology[1]

Drug Application and Research Center (ERFARMA)[2]

Orta Anadolu Bölgesinde ilaç sektörünün canlandırılması için tematik kuluçka programları ile alanda girişimciliğin özendirilmesine ve sektörel rekabetçiliğin artırılmasına duyulan ihtiyaçtan yola çıkarak 2014 yılında kurulmuş olan Erciyes Üniversitesi Ziya Eren İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi, İlaç Uygulamaları ve ArGe çalışmaları üzerine kurgulanmış bir ekosistemin en önemli parçasıdır. Merkezde EU-GMP koşullarına uygun uluslararası standartlarda doğal, sentetik ve biyoteknolojik kaynaklı yeni yerli ilaç adaylarının keşfi ve geliştirilmesi, yeni farmasötik formülasyonlar ve prosesler geliştirilmesi ve patent alınması, son ürünlerle ilgili kalite kontrol ve güvencesi sistemlerinin kurulması, preklinik ve klinik çalışmaların ulusal ve uluslararası üniversite-sanayi işbirlikleri ile güçlendirilmesi ve bu alanda kalifiye elemanların tematik kuluçka sistemi içerisinde yetiştirilerek girişimci olarak sektöre bölgede hizmet vermek üzere özendirilmesi ve bölge sanayiini sektörel olarak destekleyerek, ArGe çalışmaları Merkez bünyesinde tamamlanmış doğal, sentetik ve biyoteknolojik ürünlerin ilaç, kozmetik ve besin desteği de dahil olmak üzere birçok beşeri, veteriner ve zirai ilacın ticarileşerek bölge kalkınmasına katkıda bulunulması ERFARMA'nın temel faaliyetleri arasında yer almaktadır. Ayrıca ERFARMA ilaç uygulamaları kapsamında da bireye özgü tedavi çalışmalarının gerçekleştirildiği bir merkez olup, karaciğerde metabolizmadan sorumlu sitokrom P450 enzimleirnin genetik polimorfizmi ve ilaç metabolizmasının aydınlatıldığı araştırmalarını bünyesinde bulunan LC-MSMS ve HPLC gibi cihazlar vasıtasıyla terapötik ilaç düzeyi izlemi yaparak farmakokinetik araştırmalarla bu farmakogenetik çalışmaları biraraya getiren ve bu hususda profesyonel raporlama hizmeti sunaiblen Türkiye'deki nadir merkezlerden biridir.

The ERFARMA success story in the construction of the ecosystem for pharmaceutical applications and r&d studies

Prof. Dr. Mükerrem Betül Yerer Aycan[1,2]

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı[1]

İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi (ERFARMA)[2]

For vitalization of the pharmaceutical sector in Middle Anatolia, encouragement of entrepreneurships with the help of innovative thematic incubation programs is needed there by to increase the sectoral competitiveness in the region. Being established in 2014, Ziya Eren Drug Application and Research Center of Erciyes University (ERFARMA) is one of the main factors of the ecosystem in this regard. Our aims are to invent and develop innovative drug candidates from natural, synthetic, and biotechnological resources in an internationally accredited center, to develop novel patented pharmaceutical formulations and processes, to establish quality control systems of end-products and quality management systems, to empower the preclinical and clinical studies with University-Industry cooperation and to educate, and specialize up qualified human resources with the help of thematic incubation system to encourage the entrepreneurs to serve the sectoral improvement in the region, to support the pharmaceutical industry with improving the regional sectoral development by the commercialization of a wide range of the human, veterinary and agricultural drug candidates including the pharmaceuticals, cosmetics and nutritionals resourced from natural, synthetic and biotechnological sources. In addition, ERFARMA is a center where personalized medicine studies are carried out within the scope of drug applications, and it gathers pharmacogenetic studies on genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism in the liver and drug metabolism, and pharmacokinetic studies by monitoring the therapeutic drug levels through devices such as LC-MSMS and HPLC. And it is one of the rare centers in Turkey that can provide professional reporting services in this regard.

Mini Panel/Mini Session: “Akılcı ilaç modülü”

Akılcı ilaç kullanımı eğitim modülü program tasarımı

Prof. Dr. Esra Sağlam

Maltepe Üniversitesi, Türkiye

Akılcı olmayan ilaç kullanımı dünya çapında büyük bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), reçete edilen ilaçların yarısından fazlasının uygun olmadığını, uygun şekilde dağıtılmadığını, tüm hastaların yarısının ise ilaçları doğru şekilde almadığını tahmin etmektedir. Bu büyük sorunun çözümü olarak da DSÖ tarafından ‘akılcı ilaç kullanımı’ önerilmektedir.

DSÖ’nün belirlemiş olduğu ‘Akılcı İlaç Kullanımı İçin 12 Temel İlke’ incelendiğinde 5. Madde de, ‘probleme dayalı farmakoterapi eğitiminin lisans ders programlarına dahil edilmesi’ konusuna özellikle vurgu yapıldığı görülmektedir. Mezuniyet öncesi tıp eğitimi için tanımlanan “çekirdek eğitim programı” pek çok endikasyonda pratisyen hekimler için ‘tedavi eder’ ibaresini kullanır. Fakat, pratisyen hekimler, ilaç yada hastalık hakkında bilgi sahibi olsalar bile, ilaç seçimi hakkındaki bilgi eksiklikleri ve buna bağlı olarak farmakoloji bilgisinin reçeteye yansıtılamamaları ve reçete yazarken taklit yolunu tercih etmeleri nedeni ile, büyük problem yaşamaktadırlar. Ayrıca, kliniğe gelen öğrencilerin farmakoloji bilgilerinin eksik bulunması ve öğrencilerin uygun reçete yazamamaları eğitimciler için farmakoloji eğitiminde yeni arayışları doğurmaktadır.

Tıbbi Farmakoloji lisans eğitimi konusunda literatür tarandığında, eğiticiler ve öğrenciler için, her zaman zorlu bir iş olan Tıbbi Farmakoloji lisans eğitimi, geleneksel ders formatında monoton ve pasif bir öğrenme şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Önerilen ise, eğitim odağını içerik merkezli olmaktan kurtarıp vaka temelli hale getirmek, ilgi yaratmak ve öğrencinin öğrenmesini daha da geliştirmek için klinik uygulamalar içinde öğrenilmesi şeklinde özetlenebilecek çıktıya, probleme ve sürece dayalı eğitim modelleridir.

Bazı ufak tefek farklar olsa da, ülkemiz tıp fakültesi müfredatları tıbbi farmakoloji eğitimi açısından gözden geçirildiğinde, mevcut durum; dönem II: Genel Farmakoloji, dönem III. Sistem Farmakolojisi, dönem IV, V ya da VI’da Klinik Farmakoloji Stajı olarak izlenmektedir. Literatür tarandığında önerilen ve bizim de tasarımımızda sunduğumuz model de önerilen eğitim ise, dönem III. Genel Farmakoloji ve Sistem Farmakolojisi ve klinik stajlar içinde dağıtılmış olan Akılcı İlaç Kullanım Modülleri şeklindedir. Klinik stajlar içinde dağıtılacak modüller ise, Dahiliye (Hipertansiyon tedavisi), Çocuk (çocukta ilaç kullanımı), Kadın-doğum (gebede ilaç kullanımı) , Enfeksiyon, (akut enfeksiyon tedavisi) Psikiyatri (depresyon tedavisi), Ortopedi veya fizik tedavi (ağrı tedavisi) stajları içinde 4 oturumdan oluşan 6 akılcı ilaç kullanımı modülü şeklinde önerilmektedir.

Literatür bilgileri ışığı altında hazırlamış olduğumuz, ‘akılcı ilaç kullanımı eğitim modülü proğram tasarımı’ sürecinde ihtiyaç/problem analizi yapılarak programın teorik temeli ortaya konulmuş, eğitimin ana çerçevesi çizilmiş, analiz deseni, program ana yapısı ve program çıktıları göz önüne alınarak öğretim programı planlanmıştır.

Design of rational drug use education program

Esra Sağlam

Maltepe University, Turkey

Irrational drug use is a major worldwide problem. The World Health Organization (WHO) estimates that more than half of the prescribed drugs are unsuitable, not deliver properly, and half of all patients do not take them correctly. As a solution to this big problem, 'rational drug use' is recommended by WHO.

When the '12 Fundamental Principles for Rational Use of Drug' determined by WHO are examined, it is seen that the subject of 'inclusion of problem-based pharmacotherapy education in undergraduate curricula' is particularly emphasized in Article 5. "The core education program" defined for undergraduate medical education uses the phrase "treats" for general practitioners in many indications. However, general practitioners, even if they have knowledge about the drug or the disease, face a great problem because of their lack of knowledge about drug selection and accordingly, their pharmacology knowledge cannot be reflected in the prescription and they prefer imitation when prescribing. In addition, the lack of pharmacology knowledge of the students coming to the clinic and the inability of the students to write appropriate prescriptions lead to the search for new training in pharmacology education.

When the literature on Medical Pharmacology undergraduate education is reviewed, Medical Pharmacology undergraduate education, which is always a challenging task for educators and students, emerges as a monotonous and passive form of learning in the traditional course format. What is recommended is “problem and process-based education models”, which can be summarized as learning within clinical practices in order to save the education focus from being content-centered and make it case-based, to create interest and to further improve the student's learning.

Although there are some minor differences, when the medical school curricula of our country are reviewed in terms of medical pharmacology education, the current situation is; Semester II: General Pharmacology, Semester III: System Pharmacology is followed as Clinical Pharmacology Internship in semesters IV, V or VI. The model proposed when the literature is scanned and we also present in our design is the education offered in the Semester III. General Pharmacology and Systems Pharmacology and Rational Drug Use Modules distributed within clinical internships. The modules to be distributed within the clinical internships are Internal Medicine (Hypertension treatment), Pediatrics (medication use in children), Gynecology (drug use in pregnancy), Infection, (acute infection treatment) Psychiatry (depression treatment), Orthopedics or physical therapy (pain treatment). It is recommended as 6 rational drug use modules consisting of 4 sessions within the internships.

In the process of 'rational drug use training module program design', which we have prepared in the light of literature information, the theoretical basis of the program has been revealed by making a need/problem analysis, the main frame of the training has been drawn, the analysis pattern, the main structure of the program and the program outputs have been taken into consideration.

Tıp fakültelerinde akılcı ilaç kullanımı: lisans eğitiminde güncel durum

Canan Uluoğlu

TFD-KFÇG üyesi, GÜTF Tıbbi Farmakoloji AD

Bu sunumun amacı, Türkiye'deki Tıp Fakültelerinde Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) eğitiminin lisans düzeyindeki durumunu ortaya koymaktır. Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK) internet sitesinde Tıp Fakültesi bulunan toplam 130 üniversite olduğu görülmektedir. Bu üniversitelerden Tıbbi Farmakoloji AD iletişim adresine ulaşılabilen 78 Fakülteye, elektronik posta ile "Lisans Düzeyinde AİK Eğitimi" hakkında toplam 3 soruluk (ancak alt başlıkları olan) bir anket gönderilmiştir. Anketi 64 Tıbbi Farmakoloji AD cevaplamıştır. Anketi cevaplayan Fakültelerin %42.2'si İstanbul, Ankara ve İzmir'den olup, kalan %57.8'i diğer illerdendir. Tıp Fakültelerinin %89.1'i AİK eğitimi yapmaktadır. Eğitimlerin %70.3'ü sadece Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dallarının sorumluluğunda iken, %12.5 oranında multidisipliner yapıldığı görülmektedir. Staj olarak yapılma oranı %67,2, sadece teorik ders olarak yapanlar %25, cevaplamayanların oranı ise %7,8'dir. AİK eğitimi %39.1 oranında Dönem 5'de, %20.3 Dönem 4'de, %9.4 Dönem 6'da yapılmaktadır. Her 3 dönemde de yapıldığını belirten 1 Fakülte olmuştur. Fakültelerin %60.9'u Groningen Modelini kullanmaktadır ve %35.9 oranında simüle hastalardan yararlanıldığı bildirilmiştir. Simüle hastaları, eğitimli ve ücretli olarak Fakülte dışından temin edenlerin oranı %9.4'dür. Simüle hasta olarak lisans öğrencilerinin kullanımı %14.1, tıpta uzmanlık öğrencileri veya öğretim elemanları %7,8, lisans öğrencileri, tıpta uzmanlık öğrencileri veya öğretim elemanlarını birlikte kullandığını belirtenler %9,4, personel kullanımı %1.6 olarak ifade edilmiştir. Bu soruya cevap verilmeme oranı ise %57.7'dir. Türkiye'de yeni kurulan veya henüz Tıbbi Farmakoloji dersleri başlamamış olan ya da ulaşılamayan Tıp Fakülteleri dikkate alındığında, anket mevcut evrenin yaklaşık yarısını temsil etmektedir. Anket sonuçları, lisans düzeyinde AİK eğitiminin büyük oranda verilmekte olduğunu, Fakültelerin yarıdan fazlasının halen Groningen Modelini kullandığını ancak simüle hastalardan yararlanma oranının görece düşük olduğunu göstermektedir.

(Bu anket, "Akılcı İlaç Kullanımı Eğitiminde Sanal Hasta Uygulama Ortamının Geliştirilmesi" isimli proje, TÜBİTAK-1001, No: 220K340" kapsamında TFD-KFÇG işbirliği ile yürütülmüştür.)

Rational use of medicines in medical faculties: current situation in undergraduate education

Canan Uluoğlu

TFD-KFCG member, GUTF Medical Pharmacology Department

The purpose of this presentation is to reveal the status of Rational Drug Use (RDU) education at undergraduate level in Medical Faculties in Turkey. On the website of the Higher Education Institution (YÖK), it is seen that there are a total of 130 universities with a Faculty of Medicine. A total of 3 questions-survey (with subheadings) about "Undergraduate RDU Education" was sent by e-mail to 78 Faculties whose contact address could be reached from the Medical Pharmacology Department of these universities. 64 Pharmacology Department answered the questionnaire. 42.2% of the Faculties that answered the questionnaire are from Istanbul, Ankara and İzmir, while the remaining 57.8% are from other cities. 89.1% of Medical Faculties provide RDU education. 70.3% of the trainings are under the responsibility of the Medical Pharmacology Departments, and 12.5% are multidisciplinary. RDU education is structured as 67.2% internship and 25% theoretical course. The rate of those who did not answer is 7.8%. RDU training is carried out at a rate of 39.1% in Term 5, 20.3% in Term 4 and 9.4% in Term 6. In one faculty, RDU education was given in the 4th, 5th and 6th terms. 60.9% of faculties use the Groningen Model and 35.9% use simulated patients. The rate of using paid simulated patients from outside the Faculty is 9.4%. The use of undergraduate students as simulated patients was 14.1%, medical residency students or lecturers were 7.8%, undergraduate students, medical residency students or teaching staff were used together 9.4%, and staff use was 1.6%. The rate of not answering this question is 57.7%. Considering newly established or inaccessible Medical Faculties, the survey represents about half of the current population. The results of the survey show that RDU education is given at the undergraduate level to a large extent, more than half of the Faculties still use the Groningen Model, but the rate of benefiting from simulated patients is relatively low.

(This survey was carried out in cooperation with TFD-KFÇG within the scope of the project titled "Developing the Virtual Patient Application Environment in Rational Drug Use Education", TÜBİTAK-1001, No: 220K340.)

Akılcı ilaç kullanımı eğitiminde teknolojinin kullanımı

Doç. Dr. Ahmet Altun

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas-Türkiye

Son yıllarda, sağlık ve tıp eğitiminde yapay zeka da dahil olmak üzere teknolojinin üst düzey kullanımının etkisi çığ gibi büyümüştür. Bu gelişim adımları, sağlık personeli ve doktorların eğitim ve öğretimini iyileştirecektir. Nesnelerin İnterneti (IOT), tıp doktorları için de yeni bir yol açmıştır. En son teknoloji, öğrencilerin ve tıp uzmanlarının dünyanın diğer köşelerinde doğrudan önlerinde gerçekleştirilen karmaşık operasyonları bile deneyimlemelerine ve anlamalarına yardımcı olmaktadır. Dünya çapında ileri teknoloji ve tıbbi ilerleme üzerine konferanslar ve seminerler, tıp eğitimi modelinin ilerlemesini artırmaktadır. Ayrıca sağlık bilgi teknolojisinin sağladığı avantajlar, e-sağlık ile dünyanın her köşesinde sağlık hizmeti sunma hayalini gerçekleştirmiştir. Modern tıp eğitimi, bilim adamları, klinik akademisyenler ve uygulayıcı doktorlar tarafından yürütülen araştırmalardan büyük ölçüde yararlanmaktadır.

Yapay zeka cerrahi prosedürlerin gerçekleştirilmesi ve teşhis yapmak gibi durumlarda daha yeni teknoloji kullanılarak ultra hassasiyetle gerçekleştirildiği yerlerde en önemli rolü oynamıştır. Ayrıca, büyük veri bilimi ve bulut tabanlı veriler ile tıp öğrencilerinin vaka çalışmalarını anlamalarına ve maksimum doğrulukla analiz etmelerine olanak tanımaktadır. Sanal Gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR), tıp öğrencileri için çoğunlukla yararlıdır. E-öğrenme modeli ve sınıf uygulaması, tıp eğitimi ve öğretiminde AR ve VR'yi birleştirmekte kullanılabilirliğini artırmaktadır. Cerrahi simülasyon, rehabilitasyon bakımı, ağrı yönetimi ve davranışsal terapi, öğrencilerin hastalara ileri düzeyde bakım sağlayan bir araç haline gelmektedir. Karma gerçeklik (MR), gelecekte hemşirelik ve tıbbi sağlık alanındaki uygulamalarında kaçınılmaz görünmektedir.

Tüm bu teknolojik gelişmeler farmakoloji eğitimine yardımcı olabilir. Özellikle akılcı ilaç kullanımı uygulamaları, z kuşağı tıp öğrencilerinin farklı yaklaşımlar gerektirmesi nedeniyle son teknolojilerin kullanımı bu öğrencilere ulaşmada fayda sağlayabilir. Teknolojik yaklaşımların uygulanması bir seçenek değil, zorunluluk gibi görünmektedir. Bu konuşmada akılcı ilaç kullanımı eğitiminde teknolojik kullanım örnekleri özetlenecektir.

Technologically rational use of drugs

Assoc. Prof. Dr. Ahmet Altun

Sivas Cumhuriyet University, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Sivas-Turkey

In recent years, the impact of the high-end use of technology, including artificial intelligence in health care and medical education, has snowballed. These developmental steps will improve the training and education of medical staff and doctors. Internet of Things (IOT) has also opened a new road for medical practitioners. The latest technology helps students and medical professionals to experience and understand even complex operations carried out directly in other corners of the world right in front of them. Conferences and seminars worldwide on advanced technology and medical progress increase the progress of the medical education model. Also, the edges provided by health information technology have realized the dream of providing health care services in every corner of the world through e-healthcare. Modern medical education greatly benefited through research conducted by scientists, clinical academics, and practicing doctors.

Artificial intelligence and engine learning have played the most significant role, where surgical procedures and diagnosis are carried out with ultra-precision using newer technology—precisely from the help of robot-assisted, heart diagnosis, clinical training, drug safety, drug administration, controlled behavior studies, and treatments of medical and nursing education combining current technology learning in health care and doctor's practice. Furthermore, large data science has been sourced and manages data clouds, allowing medical students to understand case studies and analyze with maximum accuracy. Virtual Reality (VR) and augmented reality (AR) are also helpful for medical students for the most part. The e-learning model and class practice combine AR and VR in medical education and training. Surgical simulation, rehabilitation care, pain management, and behavioral therapy help students understand and become an expert medical practitioner who provides advanced care to patients. Mixed reality (MR) has also projected its application in nursing and medical health in the future.

All these technological advances may help pharmacology education. Especially, rational drug use applications may benefit cutting-edge technologies since the z-generation med students will require different approaches. It seems it is not an option but a necessity. This speech will summarize examples of technological use in rational drug use education.

References:

1: Kay D, Pasarica M. Using technology to increase student (and faculty satisfaction with) engagement in medical education. Adv Physiol Educ. 2019 Sep 1;43(3):408-413. doi: 10.1152/advan.00033.2019. PMID: 31408381.

2: von Mallek D, Biersack HJ, Mull R, Wilhelm K, Heinz B, Mellert F. Medizintechnik in der ärztlichen Aus-, Weiter- und Fortbildung [Medical technology and medical education]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2010 Aug;53(8):846-52. German. doi: 10.1007/s00103-010-1102-3. PMID: 20700785.

3: Moran J, Briscoe G, Peglow S. Current Technology in Advancing Medical Education: Perspectives for Learning and Providing Care. Acad Psychiatry. 2018 Dec;42(6):796-799. doi: 10.1007/s40596-018-0946-y. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29949053.

4: Dong C, Goh PS. Twelve tips for the effective use of videos in medical education. Med Teach. 2015 Feb;37(2):140-5. doi: 10.3109/0142159X.2014.943709. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25110154.

5: Mooney GA, Bligh JG. Information technology in medical education: current and future applications. Postgrad Med J. 1997 Nov;73(865):701-4. doi: 10.1136/pgmj.73.865.701. PMID: 9519181; PMCID: PMC2431583.

6: Lau KHV, Lakhan SE, Achike F. New Media, Technology and Neurology Education. Semin Neurol. 2018 Aug;38(4):457-464. doi: 10.1055/s-0038-1666985. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30125900.

7: Jin J, Bridges SM. Educational technologies in problem-based learning in health sciences education: a systematic review. J Med Internet Res. 2014 Dec 10;16(12):e251. doi: 10.2196/jmir.3240. PMID: 25498126; PMCID: PMC4275485.

8: Webster CS. Artificial intelligence and the adoption of new technology in medical education. Med Educ. 2021 Jan;55(1):6-7. doi: 10.1111/medu.14409. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33155316.

9: Buhre WF. Technology, education, training and information systems. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Dec;23(6):732-3. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834065ac. PMID: 21051959.

10: Rosen KR. The history of medical simulation. J Crit Care. 2008 Jun;23(2):157-66. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.12.004. PMID: 18538206.

11: Han H, Resch DS, Kovach RA. Educational technology in medical education. Teach Learn Med. 2013;25 Suppl 1:S39-43. doi: 10.1080/10401334.2013.842914. PMID: 24246105.

12: Ross M. Teaching and technology. Clin Teach. 2015 Dec;12(6):365-6. doi: 10.1111/tct.12478. PMID: 26768498.

”Endüstride Kariyer: Farmakologlar için endüstride kariyer olanakları”

Sözleşmeli araştırma kuruluşlarında kariyer

Dr. Oğuz Akbaş

Monitor Medikal Araştırma ve Danışmanlık Tic.Ltd.Şti.

Türkiye Cumhuriyetinin ilk 40 senelik gelişiminde, eczanelerin, girişimci bir ruhla çeşitli formülasyonlar geliştirmesi önemli bir yer tutar. Bu süreç Türkiye'de ilaç endüstrisini geliştirmiş, sonraları Nejat Eczacıbaşı önderliğinde Eczacıbaşı gibi firmalar birçok uluslararası firmayı Türkiye ile tanıştırarak endüstrinin ilerlemesini ve çeşitlenmesini sağlamıştır. 1953'te Squibb and Sons Corporation ve 1957'de Pfizer'in Türkiye'de yerleşik ofis ve üertim tesislerini kurmaları ise Türkiye'nin bugünkü Dünya İlaç Endüstrisi içindeki güçlü ülke konumuna gelişinin başlangıcını oluşturur.

Türkiye'de 70'li yıllara, uluslar arası firmaların ve yerli ilaç sanayisinin ilk medikal bölümleri kurmaları ile geçilmiştir. Bu bölümlerde çalışmaya başlayan doktorların farklı uzmanlık alanları olduğunu biliyoruz, kadın doğum, anesteziyoloji gibi. Bu dönemin en önemli özelliği artan rekabeti karşılayabilmek için Tıbbi Mümessillerin daha iyi eğitilmesi gerekliliğinin ortaya çıkması ve buna bağlı olarak da tıp doktorlarının yeni bir kariyere geçmeleridir.

İlk farmakoloji üzmanının endüstride çalışmaya başlamasını 1980-1983 olarak tarihlendiriyoruz. Seksenli yıllarda bu sektörde çalışmakta olan farmakologların sayısı 4'dür. Doksanlı yıllarda ve 2000'li yıllarda bu sayı artmıştır ama 15'i geçmemiştir. Bunun nedenini, farmakoloji evreninin akademiyi tercih etmesi olarak belirleyebiliriz. Farmakolojinin temel yaklaşımı itibariyle sektörde yer bulamayışının nedeni ise, özellikle yerli ilaç sanayisinin ilaç geliştirmeyi sadece bir "kopya ürün meselesi" olarak algılaması ve bunu yeterli görmesidir. Bu nedenle de farmakologlar medikal müdür konumundan ileri gidememişlerdir.

Farmakologların "ilaç geliştirilmesi süreçlerinde" yer almaları önemlidir. Ancak, bu alandaki kısıtlı olanaklar ve yaklaşımlar, farmakologların bir açılım yaparak bu alanda çalışmalarının önündeki en önemli engel gibi gözükmektedir.

Uluslararası ilaç firmalarında kariyer

Hülya Demirel

Novartis, Türkiye

Uluslararası ilaç firmalarında, eczacı ve doktorlar için oldukça geniş kapsamlı kariyer olanakları mevcuttur. Yeni molekül keşfinden başlayarak, keşfedilen moleküllerin klinik araştırmalarının yürütülmesine kadar tüm ulusal veya uluslararası ilaç geliştirme safhalarında, ilaç ruhsatlandırma departmanlarında, ilaç güvenliliği ile ilgili alanlarda, ürünlerin Medikal ve Pazarlama faaliyetlerinde, Uyum ve Etik ya da Kalite Departmanlarında ve Genel Yönetim alanlarında doktor ve eczacılar için fırsatlar olduğunu, mevcut örneklere istinaden söylemek mümkündür. Farmakologlar için de, sektördeki ilgi alanlarına göre, tüm bu saydığımız alanlarda kariyer olanakları mevcuttur. Özellikle bilimsel alanda çalışmaya devam etmek isteyenler için yeni molekül keşfi için araştırma ve geliştirme laboratuvarları, yeni moleküllerin geliştirme stratejisini yönetme, ya da tedaviye sunulmuş ürünlerin devamlılık stratejisini yürütme, klinik araştırma tasarımı, bu kapsamda klinik araştırma protokolü yazma, klinik araştırmaları yürütme, yönetme, yayınlama, tedaviye sunulan yeni ürünlerle ilgili şirket içi eğitimler vs gibi çok çeşitli alanlarda fırsatlar olabilir. İlaç firmalarında çalışırken bilimsel yetkinlik gibi önemli bir kritere ilave olarak, yapılacak işlerle ilgili gerekli olabilecek teknik donanım şirket içi eğitimlerle tamamlanabilmektedir. Ayrıca iletişim becerileri, liderlik, paydaş yönetimi, meraklılık, hızlı öğrenme kabiliyeti, sunum teknikleri gibi birçok yetkinlik de kariyer gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sektörde çalışmaya başlayan Farmakolog Eczacı ve Doktorların, kendilerini geliştirdikçe mümkün olabilecek tamamen farklı yeni alanlara yönelmeleri ve çalışmak istedikleri yeni alanlara geçiş yapmaları da her zaman mümkündür.

Career in international pharma companies

Hülya Demirel

Novartis, Turkey

There are a wide variety of career opportunities for pharmacists and medical doctors in international pharma companies. Based on the real-life examples, it is possible to say that these opportunities may be in all national and international clinical research and development areas starting from new molecule discovery to clinical trials conduct as well as in regulatory activities to register the drugs, patient safety activities, medical and marketing activities of registered products, compliance and ethics or quality departments and in general management. For pharmacologists, all these career opportunities exist in the areas indicated above as well based on the interest. If the area of interest is in scientific activities, there could be opportunities in different areas like research and development laboratories for new molecule discovery, management of development strategies of new molecules or management of maintenance strategies of mature products already in therapy, clinical study design, clinical study protocol writing, clinical study conduct, clinical study management, publication, company level trainings for newly registered molecules etc. In addition to scientific competencies, the technical skills which might be needed while working in pharma companies, could be compensated with the trainings given within the company. Furthermore, there could be some other competencies like communication skills, leadership skills, stakeholder management, curiosity, high agility to learning, presentation skills etc. which could help significantly to the career development. It is always possible for pharmacists and medical doctors specialized in pharmacology who started to work in a pharma company to move to a completely new area that they want to work based on the availability and interest as long as they develop themselves.

Konferans/Conference 2

In silico medicinal chemistry in drug discovery: focus on multi-targeting compounds

Stefano Alcaro

Laboratorio di Chimica Farmaceutica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università "Magna Græcia" di Catanzaro, Campus "S. Venuta", Viale Europa, 88100, Catanzaro

Computational tools belong to the innovative strategy in many scientific fields, including Medicinal Chemistry. When combined to advanced techniques in structural biology, they can be defined as rational approaches to drug discovery and speed up dramatically the process of identification of novel bioactive compounds.

Another important and emerging issue pertinent to the modern pharmacology regards the opportunity offered by bioactive compounds endowed with the capability to interact selectively with two or more macromolecular targets, exerting their effects against certain therapeutic goals in a synergic fashion. This innovative concept stimulated the creation of the COST Action MuTaLig focusing on novel ligands with multi-targeting action. The repurposing issue is also consequence of this concept, particularly desired against SARS-CoV-2 in the last two years. It can be well translated to the revaluation of beneficial properties of natural compounds, whose bioactive components should be the scientific basis of the modern nutraceuticals.

In this keynote communication computational tools, multi-targeting concepts and application in the drug discovery process will be presented, including some success stories and currently running research projects also pertinent to natural bioactive compounds.

Konferans/Conference 3

Heat shock protein 90 inhibitors in the management of acute and chronic lung injury

John D. Catravas, Pavel A. Solopov, Ruben M.L. Colunga-Biancatelli, Christiana Dimitropoulou

Old Dominion University and Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA

Heat shock proteins (HSPs) constitute a large family of co-chaperones classified by molecular weight and involved in the correct folding of a large number of "client proteins", including kinases, transcription factors, and E3 ubiquitin ligases. HSP90 forms complexes with 60% of human kinases, 30% of ubiquitin ligases, and ~7% of transcriptional factors. When these proteins are irreversibly damaged, HSPs promote their proteasomal degradation. Through the refolding of misfolded proteins, segmentation of aggregated proteins and degradation of abnormal proteins, HSPs represent a crucial sophisticated machinery, which is activated by stress to preserve cell proteostasis. Upon HSP90 inhibition, HSP90-client kinases are redirected through degradation or accumulation. HSP90 inhibitors have shown already efficacious results in cancer, neurodegenerative, and inflammatory diseases. Geldanamycin was the first discovered HSP90 inhibitor, but problems with solubility and unwanted side effects have prevented its further development and, instead, have promoted the design of second and third generations of small molecule inhibitors many of which are currently in clinical trials. We and others have taken advantage of the anti-inflammatory actions of these inhibitors and, in *in vitro* and *in vivo* preclinical studies, have demonstrated their efficacy in preventing and restoring alveolo-capillary barrier integrity, modulating ALI/ARDS and significantly reducing pulmonary fibrosis in a number of animal models of human disease. These results suggest that HSP90 inhibitors may soon prove useful in the pharmacological management of pulmonary and other inflammatory disease.

Mini Panel/Mini Session: “Novel pharmacological approaches to sepsis and covid-19”

Vitamin c, thiamine, hydrocortisone, and melatonin (m-hat) modulates the heat shock protein network in septic patients and prevents peripheral blood mononuclear cell apoptosis and immunoparalysis

Colunga Biancatelli Ruben M.L., Solopov P., Marik P. E., John D. Catravas

Ascorbic acid, thiamine, hydrocortisone, and melatonin are the constituents of the m-HAT therapy a new and promising multi-drug approach to sepsis. Intracellular and extracellular heat shock proteins (HSPs) sustain a complex signaling network which mainly reacts to stress, heat, and hypoxia, guaranteeing survival and mediating adaptative responses to environmental insults. We tested the hypothesis that the beneficial effects of the m-HAT treatment could be the result of its immunomodulative actions on HSPs expression in patients with sepsis and septic shock. We examined both extracellular HSPs (eHSP90, eHSP70) and intracellular HSPs (iHSP90, iHSP70, iP-HSP90) at admission and after 24, 48 and 96h. A total of 24 patients and 4 healthy controls were included. Peripheral blood mononuclear cells were collected at every time point from Group A (n=19) subjects, receiving the adjunctive m-HAT therapy and Group B (n=5) subjects, treated normally. Intracellular HSP90 was dramatically reduced among both groups at admission compared to healthy subjects ($p<0.05$); at 96h Group A showed higher iHSP90 values, compared to group B ($p<0.05$). Intracellular phospho-HSP90 was increased at admission compared to healthy controls ($p<0.05$) and was maintained elevated throughout the hospital stay in both groups. iHSP70 levels exhibited two Distinct patterns: subtype 1, *Cytoreduced* and subtype 2, *Cytoprotective* ($p<0.05$). Subtype 1 had lower iHSP70 values than healthy controls and subtype 2 showed up to twice the iHSP70 values of healthy controls; both subtypes correlated with absolute lymphocyte count. Our preliminary results suggest that m-HAT therapy could exert its beneficial effects though modulation of the HSPs network.

New animal model of covid-19

Pavel A. Solopov

Old Dominion University, USA

The SARS-CoV-2 pandemic has infected more than 85,900,000 people and provoked the death of more than 1.9 million worldwide. Therapeutic options remain limited, and vaccines may exhibit narrow efficacy, due to short supplies, delays in distribution and the emergence of new resistant strains. It is mandatory to study new therapeutic approaches that modulate the strong inflammatory response observed in the lung, prevent respiratory failure and improve outcomes. The study of SARS-CoV-2 pathogenicity in vivo is challenging due to the necessary biosafety laboratory regulations. Thus, we developed an acute lung injury model by intratracheally instilling the S1 subunit of SARS-CoV-2 Spike S protein (400 µg/kg, 2 ml/kg body weight) in K18-hACE2 transgenic mice that overexpress the human receptor for SARS-CoV-2 Spike protein S, ACE2, and investigated outcomes 72 hours later. Mice exhibited an acute decline in body weight during the first 48 hours following instillation, compared to saline-instilled controls. At 72 hours, bronchoalveolar lavage fluid demonstrated a dramatic increase in white blood cell content, particularly neutrophils, and marked proteinosis compared to controls. Histologic examination of lung tissue revealed hyaline membranes, alveolar septal thickening, and a large number of neutrophils in the interstitial and alveolar spaces of Spike protein S exposed mice. We propose that a single exposure of K18-hACE2 mice to SARS-CoV-2 Spike Protein S subunit S1 may represent a valid model of COVID-19, allow the study of the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 induced lung injury and be useful in the investigation of potential new therapeutic approaches to the management of COVID-19 as well as future coronavirus-dependent respiratory diseases.

Yeni terapötik hedef olarak 5-ht7 reseptörleri

Prof. Dr. Elif Çadırcı

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) biyolojik bir amindir ve 14 farklı reseptör alttipinin olması, bu nörotransmitterin geniş fizyolojik etkilerinin açıklanmasına kolaylık getirmektedir (1). Serotonin depresyon, anksiyete, sirkadyen ritim, şizofreni, bulimia nervoza, anoreksia nervosa, astım, enflamasyon vb. birçok hastalığın patofizyolojisinde rol almaktadır. Kronik inflamasyonun tümör karsinogenezinde ve tümör gelişiminde hayati role sahip olduğu bilinmektedir (2). 5-HT7 de serotoninin en son keşfedilen ancak en az karakterize edilmiş reseptörlerinden biridir. Bu reseptörün varlığı ilk olarak 1993'de birbirinden bağımsız birçok laboratuvar tarafından gösterilmiştir (3-6). Doku dağılımı araştırıldığında özellikle beyin dokusunda talamus, hipotalamus, serebral korteks, hipokampüs ve amigdala da bulunduğu gösterilmiştir (7-9). Son yıllarda bu reseptörlerin fonksiyonları hakkında birçok çalışma yapılmıştır. 5-HT7 reseptörlerinin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri özellikle detaylı bir şekilde çalışılmış, sirkadyen ritim ve (10) termoregülasyonda rol aldıkları gösterilmiştir (11). Hipokampüse bağlı öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında rol aldığı (12, 13) ayrıca nöroendokrin düzenlemeye katkıda bulunduğu iddia edilmiştir (14). Ancak bu reseptörlerin periferdeki ekspresyonları ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Periferal dokularda 5-HT7 reseptör mRNA'sı ileum, dalak, endokrin bezler ve arterlerde gösterilmiştir. Periferde düz kaslar üzerinde bulunmalarından dolayı muhtemel etkileri araştırılmış ve irritabl bağırsak sendromunda rol aldığı gösterilmiştir (15, 16). Bu reseptörlerin pulmoner, koroner arterler ve aort gibi arterlerde bulunduğu gösterilmiştir (17, 18). 5-HT7 reseptörlerinin gastrointestinal sistemde ve damar yatağında düz kasların gevşemesinde rol aldığı bu etkisinin de adenilat siklaz aracılığı ile gerçekleştiği iddia edilmiştir (19).

Periferik etkileri santral etkilerine göre daha az araştırılmış olan bu reseptörlerin inflamatuvar süreçlerdeki rolleri araştırma grubumuz tarafından çalışılmıştır (20). Periferde sağlıklı dokularda düşük olan 5-HT7 reseptörlerinin inflamasyon (20), sepsis (21), miyokard enfarktüsü (22) gibi durumlarda arttığı laboratuvarlarımızda gösterilmiştir. Deney hayvanlarında modellenen bu patolojilerde 5-HT7 reseptör agonisti gerek inflamasyonda azalmaya gerekse diğer parametrelerde iyileşmeye neden olmuştur. Parasetamol, etanol ve karbontetraklorür gibi farklı kimyasallarla indüklenen karaciğer hasarında 5-HT7 reseptör mRNA ekspresyonunda artma gösterilmiş, 5-HT7 reseptör agonisti uygulandığında hem hasarın hem de bu ekspresyon artışının gerilediği gösterilmiştir (23). Bu çalışmaların devamında immun sistemle ilişkisi olduğunu ve vücudumuzun bir savunma mekanizması olarak patolojik olaylarda katkıda bulunduğunu düşündüğümüz 5-HT7 reseptörlerinin mide, meme ve prostat (24) kanserlerindeki rolleri araştırılmıştır. Bu kanserlerde de 5-HT7 reseptörlerinin ekspresyonunda artış gözlenmiş ve reseptör antagonisti ile yapılan tedavide anlamlı antikanser etki ortaya konulmuştur. Böylece 5-HT7 reseptörlerinin santral sinir sisteminde birçok fizyolojik mekanizmada yer almasının yanısıra kanser gelişim ve tedavisinde de rol alabileceği gösterilmiştir. Meme, prostat ve mide kanserli dokularında sağlıklı dokulara göre bu reseptörlerin ekspresyonu yüksek çıkmıştır. 5-HT7 reseptörlerinin kanserli dokularda artmış ekspresyonu bu reseptörlerin kanserde kötü prognoza katkıda bulunan ve/veya savunma sisteminin bir komponenti olarak rebound artan reseptörler olabileceğini düşündürmüştür. Yaptığımız çalışmalarda 5-HT7 reseptörlerinin farklı patolojilerde artması ve agonist ve/veya antagonist uygulamasının patolojilerde oluşturduğu gerilemeler alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu bağlamda 5-HT7 reseptörleri ilaç hedefleri olarak in vitro, invivo ve klinik araştırmalarda daha detaylı şekilde incelenmelidir.

Teşekkür: Bu çalışmalar TÜBİTAK-112S627 ve TÜBİTAK-214S006 numaralı projeleri ile Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Serotonin, 5-HT7 reseptörleri, inflamasyon, sepis, kanser.

1. MaassenVanDenBrink A, Centurion D, Villalon CM. Crosstalk of vascular 5-HT1 receptors with other receptors: clinical implications. Neuropharmacology. 2008;55(6):986-93.

2. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420(6917):860-7.

3. Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase. The Journal of biological chemistry. 1993;268(31):23422-6.

4. Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, Miller JD, Prosser RA, Rea MA, et al. A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT7) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. Neuron. 1993;11(3):449-58.

5. Ruat M, Traiffort E, Leurs R, Tardivel-Lacombe J, Diaz J, Arrang JM, et al. Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT7) activating cAMP formation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1993;90(18):8547-51.

6. Shen Y, Monsma FJ, Jr., Metcalf MA, Jose PA, Hamblin MW, Sibley DR. Molecular cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine7 serotonin receptor subtype. The Journal of biological chemistry. 1993;268(24):18200-4.

7. Neumaier JF, Sexton TJ, Yracheta J, Diaz AM, Brownfield M. Localization of 5-HT(7) receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression. Journal of chemical neuroanatomy. 2001;21(1):63-73.

8. To ZP, Bonhaus DW, Eglen RM, Jakeman LB. Characterization and distribution of putative 5-ht7 receptors in guinea-pig brain. British journal of pharmacology. 1995;115(1):107-16.

9. Tsou AP, Kosaka A, Bach C, Zuppan P, Yee C, Tom L, et al. Cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine7 receptor positively coupled to adenylyl cyclase. Journal of neurochemistry. 1994;63(2):456-64.

10. Glass JD, Grossman GH, Farnbauch L, DiNardo L. Midbrain raphe modulation of nonphotic circadian clock resetting and 5-HT release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2003;23(20):7451-60.

11. Hedlund PB, Kelly L, Mazur C, Lovenberg T, Sutcliffe JG, Bonaventure P. 8-OH-DPAT acts on both 5-HT1A and 5-HT7 receptors to induce hypothermia in rodents. European journal of pharmacology. 2004;487(1-3):125-32.

12. Eriksson TM, Golkar A, Ekstrom JC, Svenningsson P, Ogren SO. 5-HT7 receptor stimulation by 8-OH-DPAT counteracts the impairing effect of 5-HT(1A) receptor stimulation on contextual learning in mice. European journal of pharmacology. 2008;596(1-3):107-10.

13. Gasbarri A, Cifariello A, Pompili A, Meneses A. Effect of 5-HT(7) antagonist SB-269970 in the modulation of working and reference memory in the rat. Behavioural brain research. 2008;195(1):164-70.

14. Jorgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. Danish medical bulletin. 2007;54(4):266-88.

15. Beattie DT, Smith JA. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2008;377(3):181-203.

16. Hedlund PB. The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: an overview. Psychopharmacology. 2009;206(3):345-54.

17. Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Pantev E, Bard JA, Branchek T, et al. Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. European journal of pharmacology. 1999;372(1):49-56.

18. Ullmer C, Schmuck K, Kalkman HO, Lubbert H. Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. FEBS letters. 1995;370(3):215-21.

19. Santos-Silva AJ, Cairrao E, Marques B, Verde I. Regulation of human umbilical artery contractility by different serotonin and histamine receptors. Reprod Sci. 2009;16(12):1175-85.

20. Albayrak A, Halici Z, Cadirci E, Polat B, Karakus E, Bayir Y, et al. Inflammation and peripheral 5-HT7 receptors: the role of 5-HT7 receptors in carrageenan induced inflammation in rats. European journal of pharmacology. 2013;715(1-3):270-9.

21. Cadirci E, Halici Z, Bayir Y, Albayrak A, Karakus E, Polat B, et al. Peripheral 5-HT7 receptors as a new target for prevention of lung injury and mortality in septic rats. Immunobiology. 2013;218(10):1271-83.

22. Cinar I, Halici Z, Dincer B, Sirin B, Cadirci E. The role of 5-HT7 receptors on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats with high-fat diet exacerbated coronary endothelial dysfunction. Hum Exp Toxicol. 2020;39(8):1005-18.

23. Polat B, Halici Z, Cadirci E, Karakus E, Bayir Y, Albayrak A, et al. Liver 5-HT7 receptors: A novel regulator target of fibrosis and inflammation-induced chronic liver injury in vivo and in vitro. Int Immunopharmacol. 2017;43:227-35.

24. Cinar I, Sirin B, Halici Z, Palabiyik-Yucelik SS, Akpinar E, Cadirci E. 5-HT7 receptors as a new target for prostate cancer physiopathology and treatment: an experimental study on PC-3 cells and FFPE tissues. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2021;394(6):1205-13.

5-ht7 receptors as new therapeutic targets

Prof. Dr. Elif Çadırcı

Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is a biological amine and the presence of 14 different receptor subtypes makes it easy to explain the broad physiological effects of this neurotransmitter (1). Serotonin plays a role in the pathophysiology of many diseases such as depression, anxiety, circadian rhythm, schizophrenia, bulimia nervosa, anorexia nervosa, asthma, inflammation, etc. It is known that chronic inflammation has a vital role in tumor carcinogenesis and tumor development (2). 5-HT7 is also one of the most recently discovered but least characterized receptors for serotonin. The presence of this receptor was first demonstrated in 1993 by many independent laboratories (3-6). When tissue distribution is investigated, it has been shown in thalamus, hypothalamus, cerebral cortex, hippocampus and amygdala (7-9). In recent years, many studies have been conducted on the functions of these receptors. The effects of 5-HT7 receptors on the central nervous system have been studied in detail, and it has been shown that they play a role in circadian rhythm and (10) thermoregulation (11). It has been claimed that it plays a role in learning and memory functions related to the hippocampus (12, 13) and also contributes to neuroendocrine regulation (14). However, studies on the peripheral expression of these receptors are very limited. In peripheral tissues, 5-HT7 receptor mRNA has been demonstrated in the ileum, spleen, endocrine glands, and arteries. Because of their presence on smooth muscles in the periphery, their possible effects have been investigated and it has been shown to play a role in irritable bowel syndrome (15, 16). It has been shown that these receptors are located in arteries such as pulmonary, coronary arteries and aorta (17, 18). It has been claimed that this effect of 5-HT7 receptors in the relaxation of smooth muscles in the gastrointestinal tract and vascular bed is mediated by adenylate cyclase (19).

The roles of these receptors in inflammatory processes, whose peripheral effects are less studied than their central effects, were studied by our research group (20). It has been shown in our laboratories that 5-HT7 receptors, which are low in healthy tissues in the periphery, increase in conditions such as inflammation (20), sepsis (21), myocardial infarction (22). In these pathologies modeled in experimental animals, the 5-HT7 receptor agonist caused both a decrease in inflammation and an improvement in other parameters. An increase in 5-HT7 receptor mRNA expression has been shown in liver damage induced by different chemicals such as paracetamol, ethanol and carbon tetrachloride, and it has been shown that both the damage and this expression increase regress when a 5-HT7 receptor agonist is applied (23). In the continuation of these studies, the roles of 5-HT7 receptors, which we think are related to the immune system and contribute to pathological events as a defense mechanism of our body, in stomach, breast and prostate (24) cancers were investigated. An increase in the expression of 5-HT7 receptors was observed in these cancers, and a significant anticancer effect was demonstrated in the treatment with a receptor antagonist. Thus, it has been shown that 5-HT7 receptors are involved in the development and treatment of cancer as well as playing a role in many physiological mechanisms in the central nervous system. The expression of these receptors was higher in breast, prostate and gastric cancerous tissues compared to healthy tissues. The increased expression of 5-HT7 receptors in cancer tissues suggested that these receptors may be increased to contribute the bad prognosis in cancer and/or rebound mechanism of the defense system. In our studies, the increase of 5-HT7 receptors in different pathologies and the regression of the pathologies after agonist and/or antagonist administration are very important for the development of alternative treatment methods. In this context, 5-HT7 receptors should be examined in more detail in in vitro, in vivo and clinical studies as new drug targets.

Acknowledgment: These studies were supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey with the projects numbered TÜBİTAK-112S627 and TÜBİTAK-214S006.

Keywords: Serotonin, 5-HT7 receptors, inflammation, sepsis, cancer.

1. MaassenVanDenBrink A, Centurion D, Villalon CM. Crosstalk of vascular 5-HT1 receptors with other receptors: clinical implications. Neuropharmacology. 2008;55(6):986-93.

2. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420(6917):860-7.

3. Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase. The Journal of biological chemistry. 1993;268(31):23422-6.

4. Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, Miller JD, Prosser RA, Rea MA, et al. A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT7) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. Neuron. 1993;11(3):449-58.

5. Ruat M, Traiffort E, Leurs R, Tardivel-Lacombe J, Diaz J, Arrang JM, et al. Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT7) activating cAMP formation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1993;90(18):8547-51.

6. Shen Y, Monsma FJ, Jr., Metcalf MA, Jose PA, Hamblin MW, Sibley DR. Molecular cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine7 serotonin receptor subtype. The Journal of biological chemistry. 1993;268(24):18200-4.

7. Neumaier JF, Sexton TJ, Yracheta J, Diaz AM, Brownfield M. Localization of 5-HT(7) receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression. Journal of chemical neuroanatomy. 2001;21(1):63-73.

8. To ZP, Bonhaus DW, Eglen RM, Jakeman LB. Characterization and distribution of putative 5-ht7 receptors in guinea-pig brain. British journal of pharmacology. 1995;115(1):107-16.

9. Tsou AP, Kosaka A, Bach C, Zuppan P, Yee C, Tom L, et al. Cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine7 receptor positively coupled to adenylyl cyclase. Journal of neurochemistry. 1994;63(2):456-64.

10. Glass JD, Grossman GH, Farnbauch L, DiNardo L. Midbrain raphe modulation of nonphotic circadian clock resetting and 5-HT release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2003;23(20):7451-60.

11. Hedlund PB, Kelly L, Mazur C, Lovenberg T, Sutcliffe JG, Bonaventure P. 8-OH-DPAT acts on both 5-HT1A and 5-HT7 receptors to induce hypothermia in rodents. European journal of pharmacology. 2004;487(1-3):125-32.

12. Eriksson TM, Golkar A, Ekstrom JC, Svenningsson P, Ogren SO. 5-HT7 receptor stimulation by 8-OH-DPAT counteracts the impairing effect of 5-HT(1A) receptor stimulation on contextual learning in mice. European journal of pharmacology. 2008;596(1-3):107-10.

13. Gasbarri A, Cifariello A, Pompili A, Meneses A. Effect of 5-HT(7) antagonist SB-269970 in the modulation of working and reference memory in the rat. Behavioural brain research. 2008;195(1):164-70.

14. Jorgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. Danish medical bulletin. 2007;54(4):266-88.

15. Beattie DT, Smith JA. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2008;377(3):181-203.

16. Hedlund PB. The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: an overview. Psychopharmacology. 2009;206(3):345-54.

17. Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Pantev E, Bard JA, Branchek T, et al. Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. European journal of pharmacology. 1999;372(1):49-56.

18. Ullmer C, Schmuck K, Kalkman HO, Lubbert H. Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. FEBS letters. 1995;370(3):215-21.

19. Santos-Silva AJ, Cairrao E, Marques B, Verde I. Regulation of human umbilical artery contractility by different serotonin and histamine receptors. Reprod Sci. 2009;16(12):1175-85.

20. Albayrak A, Halici Z, Cadirci E, Polat B, Karakus E, Bayir Y, et al. Inflammation and peripheral 5-HT7 receptors: the role of 5-HT7 receptors in carrageenan induced inflammation in rats. European journal of pharmacology. 2013;715(1-3):270-9.

21. Cadirci E, Halici Z, Bayir Y, Albayrak A, Karakus E, Polat B, et al. Peripheral 5-HT7 receptors as a new target for prevention of lung injury and mortality in septic rats. Immunobiology. 2013;218(10):1271-83.

22. Cinar I, Halici Z, Dincer B, Sirin B, Cadirci E. The role of 5-HT7 receptors on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats with high-fat diet exacerbated coronary endothelial dysfunction. Hum Exp Toxicol. 2020;39(8):1005-18.

23. Polat B, Halici Z, Cadirci E, Karakus E, Bayir Y, Albayrak A, et al. Liver 5-HT7 receptors: A novel regulator target of fibrosis and inflammation-induced chronic liver injury in vivo and in vitro. Int Immunopharmacol. 2017;43:227-35.

24. Cinar I, Sirin B, Halici Z, Palabiyik-Yucelik SS, Akpinar E, Cadirci E. 5-HT7 receptors as a new target for prostate cancer physiopathology and treatment: an experimental study on PC-3 cells and FFPE tissues. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2021;394(6):1205-13.

Hidrojen sülfürün glokom tedavisinde terapötik potansiyeli

Prof. Dr. Selçuk Takır

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Glokom hastalığı, merkezi sinir sisteminin de nöronları olan, retinada hücre gövdeleri ve optik sinirde aksonları bulunan, retina ganglion hücrelerinin ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize bir grup optik nöropati olarak tanımlanmaktadır Retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ve optik disk çevresinde çukurlaşma görme kaybına katkıda bulunmaktadır [1]. Hastalığın patofizyolojik temeli ve progresif dejenerasyona katkıda bulunan faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır [2]. Tedavi, göz içi basıncını düşürmeye dayanır, ancak çoğu durumda hastalığın ilerlemesini durdurmaz. Glokom tedavisinde, göz içi basıncı azaltmaya yönelik uygulanan farmakolojik veya cerrahi çeşitli yaklaşımlar, göz içi basınç artışı nörodejeneratif hasar için tek neden olmadığından dolayı (göz içi basınç artışı olmaksızın da glokom ortaya çıkabilmektedir) retinal ganglion hücrelerini korumak için nöroprotektif yaklaşıma gerek duyulmaktadır [3]. Son on yılda, nitrik oksit ve karbon monoksit gibi bir gazotransmitter olan hidrojen sülfür, çeşitli deneysel çalışmalarda retina ganglion hücre sağ kalımını artırarak ve/veya göz içi basıncı azaltarak bu hastalığın tedavisinde ilgi çekmektedir. Hidrojen sülfürün nöroprotektif etkisinde, reaktif oksijen radikallerini süpürücü, hücre içi glutatyon seviyelerini düzeltici veya K^+ kanallarını aktive ederek retinal vasküler tonüsü düzenleyici rolünün olduğu ileri sürülmüştür [4]. Yapılan çalışmalarda, hidrojen sülfür donörü NaHS'nin intravitreal enjeksiyonunun episkleral ven katerizasyonu metoduyla glokom oluşturulmuş ratlarda göz içi basıncını azalttığı ve retinal ganglion hücre sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir [5,6]. Bir başka çalışmada ise, latanoprostun hidrojen sülfür salan bir türevi olan ACS67'nin, glokomatöz tavşan gözlerinde göz içi basıncını düşürdüğünün gösterilmesinin, insanlarda da glokom tedavisinde kullanımı konusunda güçlü bir bulgu olduğu ileri sürülmüştür [7].

Bütün bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hidrojen sülfürün yüksek göz içi basıncını düşürücü ve retinal ganglion hücreleri üzerine nöroprotektif etkisi nedeniyle, glokomda terapötik potansiyelinin olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte hidrojen sülfürün, dar bir terapötik pencereye sahip olması (genellikle 200 µM'den az), donörlerinin sulu ortamda kararsız ve standart sıcaklık ve basınçta gaz halinde olması gibi önemli zorlukları da bulunmaktadır. Ayrıca hidrojen sülfürün, farklı organlarda ve dokularda çok çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etkilere de neden olduğu bilinmektedir. Ancak elde edilen çok sayıda bulgu bizlere hidrojen sülfür ile bağlantılı mekanizmalar üzerinden etki eden yeni nesil bileşikler geliştirilebileceğini umudunu göstermektedir.

References:

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004; 363 (9422):1711-1720.

2. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SW. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. Annu Rev Neurosci. 2012; 35:153-179.

3. Tian K, Shibata-Germanos S, Pahlitzsch M, Cordeiro MF. Current perspective of neuroprotection and glaucoma. Clin Ophthalmol. 2015; 9:2109–2118.

4. Kimura H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. Antioxid Redox Signal. 2014; 20:783–793.

5. The effects of intravitreal H2S application on apoptosis in the retina and cornea in experimental glaucoma model. Z Erisgin, MA Ozer, M Tosun, S Ozen, S Takir. Int J Exp Pathol 2019;100 (5-6), 330-336

6. Effects of intravitreous sodium hydrosulfide on intraocular pressure and retinopathy in ocular hypertensive rats.MA Özer, Z Erişgin, S Özen, Y Tekelioğlu, S Takır. Biotechnic & Histochemistry 2018; 93 (1), 8-14

7. Perrino, E., Uliva, C., Lanzi, C., Soldato, P.D., Masini, E.,and Sparatore, A. New prostaglandin derivative for glaucoma treatment. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009; 19:1639–1642.

Therapeutic potential of hydrogen sulphide in the treatment of glaucoma

Prof. Dr. Selçuk Takır

Giresun University Faculty of Medicine Department of Pharmacology

The disease glaucoma is a group of optic neuropathies characterized by progressive degeneration of retinal ganglion cells which are the neurons of central nervous system and have cell bodies in the inner retina and axons in the optic nerve. Degeneration of retinal ganglion cell results in cupping around optic disc and contributes visual loss [1]. The pathophysiological basis and the factors contributing to the progressive degeneration have not been fully characterized [2]. The treatment basis on to lower intraocular pressure but in most cases it does not stop the progression of the disease. Although, pharmacological or surgical approaches are applied in clinical practices in order to decrease intraocular pressure, neuroprotective factors are necessary in order to protect retinal ganglion cell since intraocular pressure increase is not the only contributory cause for glaucoma - glaucoma can arise even when there is low intraocular pressure [3]. In recent decade hydrogen sulphide, a gasotransmitter as nitric oxide and carbon monoxide drawn attention in the treatment of this disease through improving retinal ganglion cell survival, and decreasing intraocular pressure in experimental animal models. Several mechanisms were suggested in the neuroprotective effect of hydrogen sulphide such as; acting as a scavenger for reactive oxygen species, restoring intracellular glutathione levels or regulating retinal vascular tone through activation of K^+ channels [4]. In recent studies; intravitreal injection of hydrogen sulphide donor NaHS was shown to decrease intraocular pressure and retinal ganglion cell degeneration [5,6]. ACS67, a hydrogen sulphide-releasing derivative of latanoprost, was reported to decrease in intraocular pressure in glaucomatous rabbit eyes which strongly suggest that a utility in the treatment of glaucoma in human [7].

Taken together, it can be suggested hydrogen sulphide can play a novel role in the treatment of glaucoma due to its dual therapeutic potential of simultaneously lowering elevated intraocular pressure and providing neuroprotection to retinal ganglion cells. However, there are some challenges, including a narrow potential therapeutic window (usually less than 200 µM), aqueous instability of its donors, gaseous nature at standard temperature and pressure. Moreover, it elicits various physiological and pharmacological responses in different organs. New generation of compounds could be developed of which are acting through mechanisms associated with hydrogen sulphide.

References:

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004; 363 (9422):1711-1720.

2. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SW. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. Annu Rev Neurosci. 2012; 35:153-179.

3. Tian K, Shibata-Germanos S, Pahlitzsch M, Cordeiro MF. Current perspective of neuroprotection and glaucoma. Clin Ophthalmol. 2015; 9:2109–2118.

4. Kimura H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. Antioxid Redox Signal. 2014; 20:783–793.

5. The effects of intravitreal H2S application on apoptosis in the retina and cornea in experimental glaucoma model. Z Erisgin, MA Ozer, M Tosun, S Ozen, S Takir. Int J Exp Pathol 2019;100 (5-6), 330-336

6. Effects of intravitreous sodium hydrosulfide on intraocular pressure and retinopathy in ocular hypertensive rats.MA Özer, Z Erişgin, S Özen, Y Tekelioğlu, S Takır. Biotechnic & Histochemistry 2018; 93 (1), 8-14

7. Perrino, E., Uliva, C., Lanzi, C., Soldato, P.D., Masini, E.,and Sparatore, A. New prostaglandin derivative for glaucoma treatment. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009; 19:1639–1642.

Conference/Konferans 4

Pandemi döneminde ilaç araştırmaları

Aydın Erenmemişoğlu

Farmagen Klinik Araştırma Merkezi & Alpan Farma Ar-Ge Biyot Ltd. Yönetim Kurulu Başkanı, Türkiye

COVİD 19 Pandemisiyle birlikte hayatimizda kaçınılmaz değişiklikler oldu, pek çok uygulama değişti ve geçmişte rutin olarak yaptığımız pek çok şeyi sorgular duruma geldik. Bunlardan bir tanesi de ilaç klinik araştırmalarıdır.

Her şeyden önce gayet uyumlu ve iyi yürüyen sistem tamamen durdu. En başta personelimize izin verdik suregelen çalışmaların durdurulduğu konusunda Etik Kurul ve TITCK bildirimler yapıldı. Tabii bu arada EMA klinik arastirmalarla ilgili onlemleri siraladi ve TITCK çalışmaların COVID sartlarina gore duzenlenmesi amacıyla Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler" dokümanını 20.03.2020 tarihinde yürürlüğe koyduktan sonra, 24.07.2020 tarihinde ise güncelledi.

Sözkonusu dokuman:

-Geçici durdurma veya erken sonlandırma

-Acil güvenlilik önlemleri

-Protokol sapmaları/ihlalleri

-İzleme faaliyeti (monitorizasyon)

-Araştırmada kullanılan ürünlerin tedariki

-Laboratuvar ve görüntüleme hizmetleri

-Araştırma merkezi ziyaretleri (gönüllü vizitleri)

-Araştırma merkezi ve araştırma ekibi değişiklikleri

-Araştırmacı toplantıları

-Eğitimler

-Etik kurul toplantıları ve etik kurala yapılan başvurular

-Etik Kurul ile ilgili Kuruma yapılan başvurular

-Gönüllü sayısı artışı ve merkez ekleme

-Basvuruların değerlendirme süreleri/süreçleri

Bu önlemler hayata geçirilirken ekip olarak birkaç hafta gibi çok kisa bir sürede TITCK ile birlikte kendi algoritmalarımızı geliştirdik ve halen kullandığımız gibi pek çok klinik araştırmada da kullanıldı. Bu önlemler biyoeşdeğerlik çalışmaları için özetle:

- Gönüllüler için özel duyuru (Onaylı)
- Randevulu gönüllü taraması
- Önce PCR (negatif şart)
- 2 gece 3 gün tek kişilik odada izolasyon
- Tekrar PCR (negatif şart)
- Kliniğe transfer ve yatış işlemleri
- Eliminasyon yarılanma ömrüne göre adaptif arınma dönemi ve mümkünse «tek giriş-tek çıkış»
- Tekrar PCR (negatif sart)
- Eliminasyon yarılanma ömründen ötürü «tek giriş-tek çıkış» mümkün değilse her periyod için sürecin bire bir tekrarı

Bu dönem içinde yürütmekte oldugumuz faz II, faz III ve diğer klinik çalışmalarda da hem TITCK ın yayınladığı dokuman hem de kendi geliştirdiğimiz ve yukarıda açıkladığımız önlemler paketi klinik çalışmanın niteliğine göre aynen veya kısmen değiştirilerek uygulandı.

Elbette rutin poliklinik hizmetler ve elektif ameliyatların kısıtlanması klinik araştırmalara hasta alım hızını çok düşürdü. Ote yandan tüm güçlüklere rağmen devam ettirilmeye çalışılan klinik araştırmalar için de hastaların evde takip yapılarak hastanelere gelmeden tedavi ve klinik çalışma izlemlerinin yapılması da gündeme geldi. Bu alternatif çözüm sadece pandemide degil daha sonraki donemler icin de ciddi bir sekilde değerlendirilmelidir.

Clinical studies during pandemia

Aydın Erenmemişoğlu

Farmagen Clinical Research Center & Alpan Farma Ar-Ge Biyot Ltd. Chairperson of The Board, Turkey

Our life totally changed with COVID 10 pandemia, as well as many job descriptions, habits and daily activities.Clinical trials is also one them.

First of all; our very well organized system stopped At the beginning; we closed the door of clinic unit and all team stayed at home, at the same time we informed Ethic Comitee and TITCK . During this sudden panic period EMA guidance came related to COVID precautions. TITCK has also published a ducument at 20.03.2020 about pandemia and clinical trials and updated later at , 24.07.2020.

This document was about:

-Suspension or early closure

-Immediate safety precautions

-Protocol violations

-Monitoring

-Investigational medicinal products logistics

-Laboratory and imaging services

-Study center visits (volunteers)

-Changse on study centers or team

-Inevstigator meetings

-Educations

-EC meetings and submissions

-TITCK submissions

-New center opening and volunteer numbers increasing

-Approval process.

Ina very short time (in a few weeks) , we developed our algorithm for clinical operations ,discussing with TITCK daily. We are following all yet and stil valid. Our algorithm has been followed by different centers., for bioavailability/bioequivalency studies:

- Approved special announcement for volunteers Gönüllüler için özel duyuru
- Volunteer scrrening by an appointment
- Mandatory negative PCR test result first of all.
- Isolation in a single room during 2 nights 3 full days
- Mandatory negative PCR test again
- Transfer to clinic unit and hospitalization
- According to elimination half -life of drug and adaptive wash out period in “one entrance one left” model
- Mandatory negative PCR test again to discharge from unit
- Because of longer hal-life of molecule; “one entrance one left model” can not be possible; in this condition, all precautions have to be repeated for each study period.

Above mentioned precautions have been followed by our team also for all phase I-II-III except observational studies with some modifications according to study protocol and kind of patient/volunteer population. Of course restrictions on elective operations and routine policlinic services decreased our patient recruitment rate; we preferred better than “zero”. On the other hand; in spite of all difficulties we completed our studies with some delays and time to time home nursing services and patient follow-up at home was helpful. It should be discussed very detailed further even after COVID pandemia especially for some patients and studies.

Panel/Session 3: “Novel mechanisms and treatments for cardiovascular diseases”

At2 agonists as a novel treatment in obesity-induced vascular dysfunction

Marisol Fernández-Alfonso

Universidad Complutense de Madrid, Spain

The AT_2 receptor (AT_2R) belongs to the “protective arm of the renin-angiotensin system (RAS)”. It is lowly expressed in most healthy tissues but is strongly upregulated in several situations of vascular damage. The selective stimulation of the AT_2R produces anti-inflammatory, antioxidative, vasodilatory, and antifibrotic responses. Compound 21 (C21) is a selective agonist of Ang II type 2 receptor (AT_2R) which induces vascular relaxation through nitric oxide (NO) release. Since AT_2R is overexpressed in obesity, our hypothesis is that C21 might prevent the development of vascular alterations associated with diet-induced obesity (DIO). This study shows that high-fat diet abrogates endothelial angiotensin type 2 receptor (AT_2R) signaling and its functional heretodimerization with the MasR and the B_2R in the aorta of DIO mice. This loss of action is preserved by treatment with C21 which prevents the development of endothelial dysfunction by maintaining vascular NO bioavailability through PKA/p-eNOS and AKT/p-eNOS activation. This agonist favours the formation of heterodimers (AT_2R/MasR and B_2R/MasR) providing new insights into the mechanisms of AT_2R signaling. Moreover, C21 prevents unhealthy vascular remodeling, extracellular matrix remodling and arterial stiffness. We conclude that AT_2R stimulation might be a promising pharmacological strategy in the management of obesity-derived vascular damage.

Aptamer konjuge ilaç taşıyıcı sistemlerin kardiyovasküler hastalıklarda uygulanması

Bilge Güvenç Tuna[1], Elif Öztemiz[1], Veli Cengiz Özalp[2], Soner Doğan[3]

[1] Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Atılım Üniversitesi, Ankara, Türkiye

[3] Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Arterleri olumsuz etkileyen ateroskleroz, yaygın bir koroner arter hastalığıdır. Normal durumlarda, arterler genişleyerek kan akış hızını kontrol eder. Arter duvarının esnekliğini kaybetmesi ve aterosklerotik plakların oluşması stenoz gibi çeşitli komplikasyonlara yol acar. Hastalığın bu son aşamasında plak oluşumunu geri döndürmek oldukça zordur. Bu nedenle plak oluşumunu en aza indirecek önleyici uygulamalar en iyi tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Statinler, hiperkolesterolemi tedavisi ve aterosklerozun önlenmesi için yaygın olarak kullanılan lipid düşürücü ilaçlardır. Ancak klinik uygulamalarda etkisini göstermek için yüksek dozlarda uygulanmaları gerekir. Bu nedenle, statinlerin hedeflenebilmesi ve kontrollü salımı, ihtiyaç duyulan konsantrasyonu azaltabilir ve böylece statinlerin kas harabiyeti ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi yan etkileri en aza indirebilir. Aptamerler, hedeflerine karşı yüksek spesifik afiniteye sahip, tek sarmallı DNA ve RNA oligonükleotitleridir. Aptamer dizileri, kontrollü ilaç salımı için moleküler kapılar oluşturmak amacıyla nanopartiküllere konjuge edilebilir. Bu çalışmanın amacı, atorvastatin yüklü, inflamasyona hedefli bir kontrollü salım sistemi geliştirmektir.

Bu amaçla pre- aterosklerotik alanda arttığı bilinen hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1)' nu spesifik olarak hedefleyen bir aptamer seçildi. Atorvastatin (ATS-NP) yüklü aptamer kapılı mezogözenekli silika nanoparçacıklar (MCM-41) sentezlendi ve AFM, TEM ve BET analizi ile karakterize edildi. İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücreleri (HUVEC) 24 saat boyunca düşük salınımlı akış (LOF) (2 ml/dakika) veya normal laminar akış (NF) (7ml/dakika) altında 5nM, 2nM ve 1nM atorvastatin veya eşdeğer ATS-NP konsantrasyonu ile inkübe edildi. Protein izolasyonu sonrasında eNOS, peNOS, Akt ve pAkt seviyeleri Western Blot analizi ile belirlendi. Yükleme kontrolü olarak gliseraldehit-3-Fosfat Dehidrojenaz (GAPDH) kullanıldı. HUVEClerin aterosklerozun başlangıç koşullarını taklit eden LOF'ye maruz kalması, NF'ye kıyasla eNOS protein ekspresyon seviyesini istatistiksel anlamlı olarak azalttı. LOF koşullarında 2nM ATS-NP uygulanan gurupta eNOS seviyesi, tek başına atorvastatin uygulanan guruba kıyasla yaklaşık 4 kat daha yüksekti. Bu sonuçlara paralel olarak, LOF'a maruz kalan HUVEC'lerde Akt protein seviyesi istatistiksel anlamlı olarak azaldı. Ek olarak, 2nM ATS-NP grubunda Akt seviyesi, 1nM ATS-NP'den daha yüksekti. Sonuç olarak 2nM APT-NP, eNOS ve Akt protein seviyelerini atorvastatin uygulanan guruplara kıyasla daha etkili bir şekilde arttırdı.

Sonuç olarak, enflamasyonu hedefleyen kontrollü atorvastatin salım sisteminin sentezlenmesi, spesifik hedefi olan ilaç yüklü inorganik nano-kapılar için uygun bir klinik uygulama alanı olabilir. (L'Oreal-UNESCO Türkiye tarafından desteklenmektedir "Bilim kadınları için 2019")

Application of aptamer conjugated drug delivery systems in cardiovascular diseases

Bilge Güvenç Tuna[1], Elif Öztemiz[1], Veli Cengiz Özalp[2], Soner Doğan[3]

[1] Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Atilim University, Ankara, Turkey

[3]Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

Atherosclerosis, which adversely affects arteries, is a widespread coronary artery disease. In normal cases, the arteries expand and accordingly adjust the amount of blood flow velocity through arteries. Losing flexibility of the arterial wall forms atherosclerotic plaques and these plaques cause clotting of arteries leading to the formation of various complications such as stenosis. At this stage of the disease, it is difficult to reduce plaque formation. Therefore, preventive applications to minimize formation of plaques are considered to be best therapy approach. Statins are commonly used lipid lowering drugs for treatment of hypercholesterolemia and prevention of atherosclerosis. However, high dosages of statins are used to show its effect in clinical practices. Therefore, targeted delivery and controlled release of statins may reduce the concentration needed. Subsequently, this delivery system may minimize the side effects of statins such as adverse muscle events and hepatic dysfunction. Aptamers that have specific affinity against their targets similar to antibodies are single stranded DNA and RNA oligonucleotides. Aptamer sequences can be conjugated to nanoparticles in order to form molecular gates for controlled release of drugs. The aim of this study is to develop an inflammation targeted and controlled release system loaded with atorvastatin. For this purpose, an inflammation-targeted aptamer is used. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), which is known to be increased at atherosclerotic area, is selected for drug delivery target. Aptamer-gated mesoporous silica nanoparticles (MCM-41) loaded with atorvastatin (ATS-NP) were synthesized and characterized by AFM, TEM and BET analysis. Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) treated with 5nM, 2nM, and 1nM of atorvastatin or equivalent concentration of ATS-NP under low oscillatory flow (LOF) (2 ml/min) or normal laminar flow (NF) (7ml/min) for 24 hour. Then, proteins were isolated and eNOS, peNOS, Akt and pAkt levels were determined by Western Blot analysis. Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (GAPDH) used as loading control. Implementation of LOF, mimicking pre-atherosclerotic condition, significantly decreased the eNOS protein expression levels compared to NF. Under LOF conditions 2nM ATS-NP showed the highest eNOS expression compared to other concentrations and the levels were approximately 4 fold higher compared to atorvastatin alone. Parallel with these results, Akt was significantly decreased under LOF. In addition, Akt protein expression was higher in 2nM ATS-NP group than 1nM ATS-NP. As a result, 2nM APT-NP increased eNOS and Akt protein expressions more effectively. In conclusion, synthesizing a targeted and controlled atorvastatin release system can be a viable translational application for the inorganic nano-containers loaded with drugs. (Supported by L'Oreal-UNESCO Turkey "For woman in science 2019")

Resolution pathways as a novel therapeutic targets in cardiovascular diseases

Jesmond Dalli

William Harvey Research Institute, UK

Understanding processes occurring within the vasculature may shed light onto events leading to both vascular as well as peripheral tissue disease. We recently found that during both sterile and infectious inflammation n-3 docospaentaenoic acid is precursor to two novel autacoid families termed as D-series resolvins ($RvD_{n\text{-}3DPA}$) and 13-series resolvins (RvT). These mediators carry potent leukocyte and endothelial-directed actions counter-regulating the production of inflammatory mediators including prostaglandins and leukotrienes. Using liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based lipid mediator profiling we found that $RvD_{n\text{-}3DPA}$ are diurnally regulated in the plasma of healthy volunteers. These changes in peripheral blood $RvD_{n\text{-}3\ DPA}$ correlated with a circadian regulation of peripheral blood leukocyte and platelet activation. The diurnal regulation of $RvD_{n\text{-}3DPA}$ was lost in patients with cardiovascular disease (CVD) that also displayed increase platelet and leukocyte activation. Of note, addition of $RvD_{n\text{-}3DPA}$ to peripheral blood from CVD patients led to a significant downregulation of activation markers on both platelet and leukocytes. RvT were also found to display potent actions in the circulation regulating systemic inflammation *via* downregulating inflammasome components and upregulating of circulating prostacyclin concentrations. We also found that these autacoids were responsible for mediating the host protective actions of statins during both sterile and infectious inflammation. Together these findings establish the vasculo-protective actions of n-3 docospaentaenoic acid derived resolvins. They also identify novel biomarkers in assessing vascular inflammation and the effectiveness therapeutics at regulating local and systemic inflammation.

Panel/Session 4: “Farmaekonomik açıdan biyoteknolojik ilaçlar”

Dünyada sağlık otoritelerinin biyoteknolojik ilaçlara farmakoekonomik olarak bakış açısı

Dr. Öğr. Üyesi Elif Hilal Vural

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoekonomik değerlendirmeler son yıllarda sağlık endüstrisindeki uygulamalarda karar vericiler açısından büyük önem taşımaktadır. Yaşlanan nüfus, ilaç pazarının doğal büyümesi, kronik hastalıkların artışı, kişiselleştirilmiş tedaviye ihtiyacın artması ilaç harcamalarında artışa neden olmaktadır. Kısıtlı kaynakların doğru ve adil dağıtımı, sağlık pazarında biyoteknoloji alanında yaşanan hızlı gelişmeler, biyoteknolojik ilaçların konvansiyonel ilaçlardan pahalı olması nedeniyle daha da önem kazanmıştır. Ancak, pek çok biyoteknolojik ilacın küçük hasta gruplarında kullanılması, yan etki potansiyellerinin tam olarak anlaşılmamış olması klasik farmakoekonomik çalışmaları sınırlayan, otoriteler açısında da karar vermeyi kısıtlayan faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyoteknolojik ilaçların birçoğunda hedef kitleyi tespit etmek üzere biyobelirteçlerin kullanılması ekstra maliyet oluşturmaktadır. Bu durum kamunun yaptığı değerlendirmelerde salt ilaç maliyetlerinin değil, testlerin de maliyetlerin hesaplanmasını beraberinde getirmektedir. Biyoteknolojik ilaçların yüksek fiyatları karşımıza zaman zaman ilaca erişim sıkıntısı olarak da çıkmaktadır.

Biyoteknolojik ilaçlar arasında biyobenzer ilaçlar potansiyel fiyat avantajları nedeniyle büyük bir beklenti oluşturmuştur. Ancak, biyobenzer ilaç pazarı jenerik pazar kadar gelişmiş ve kuralları belirli bir yapıya henüz ulaşamamıştır. Biyobenzer pazarının oluşmasında fiyat indirimleri ve rekabetini yanında ülkeye özgü pazar özellikleri de etkili olmaktadır. Pek çok ülkede biyobenzerlerin kullanımını artırmak üzere fiyatlandırma ve geri ödemede politika değişiklikleri tartışılmakta ve uygulanmaktadır. Fiyat düzenlemeleri, sağlık teknolojileri değerlendirmeleri, önceliklendirme uygulamaları ve satın alma koşullarında yapılan düzenlemeler veya reçeteleme düzeyindeki uygulamalar ile biyobenzer ilaçlardan beklenen kamu faydası sağlanmaya çalışılmaktadır. Hindistan, Güney Kore, Singapur gibi ülkelerde ise biyoteknoloji üretim alt yapısının geliştirilmesi temel bir politika hedefi olarak belirlenmiştir. ABD, Birleşik Krallık, Hindistan gibi ülkelerde ise start-up yatırımların desteklenmesi biyoteknolojik alt yapının geliştirilmesinde bir politika olarak uygulanmaktadır.

Biyoteknolojik ilaç pazarı yüksek maliyetlerine karşın tedavide sundukları yeniliklerle ve yükselen trendlerini korumaya devam edecekleri beklenmektedir.

Kaynaklar:

1) Szucs TD and Schneeweiss S. Pharmacoeconomics and its role in the growth of the biotechnology industry. . Journal Of Commercial Biotechnology. Vol 10. No 2. 111–122. December 2003.

2) Rémuzat C, Kapuśniak A, Caban A, Ionescu D, Radière G, Mendoza C, Toumi M. Supply-side and demand-side policies for biosimilars: an overview in 10 European member states. J Mark Access Health Policy. 2017 Apr 28;5(1):1307315.

Health economics for biopharmaceuticals and evolving need for new capabilities

Abdülkadir Keskinaslan, MD, MBA, MPH.

Takeda Pharmaceutical International AG.

The ageing population and rising prevalence of chronic diseases are putting pressure on healthcare systems to transform healthcare and increase the value it provides to patients. Healthcare expenditure is skyrocketing across the world, increasing faster than the rest of the global economy. Evidence is increasingly important for access, with evidence requirements that go beyond regulatory approval. Payer requirements are diverse across markets, leading to tradeoffs in developing a broad global access plan and local evidence needs. Outside the U.S. most payers use therapeutic referencing or health economics to control price and/or reimbursement of prescription drugs.

Standard health technology assessment criteria are not designed for rare diseases and Cell and Gene Therapies (C&GT). In Europe, health care systems have started to implement regulations to accommodate innovative therapies. Value based contracts can be a solution to address some of the challenges from payors in uncertainty of novel therapies. Access to C&GT is not only driven by price; also, policy systems need to change to ensure sustainability of pricing going forward. Responsibility of value demonstration and 'fair' pricing lies with the manufacturer. Attempts to build a value-based pricing have had a limited adoption and all have shortcomings. Product value expands beyond the current focus on the payer perspective. Need to capture value beyond clinical and payer-specific benefits, with new approaches. Need to look at developing value cases for products, through bottom-up building blocks of where the product brings value.

Healthcare changes are demanding for specialized access skillset for Health Economists. Multiple trends are driving the evolution of access-related competencies and the pathway for building market access competencies for the Future. Economic Models drive key deliverables across the product lifecycle. Outputs from access roundtable on access capabilities suggest key capabilities for health economists within access framework (1, 2). Evidence synthesis supports developing product value propositions to obtain successful payer/ HTA appraisals. Whereas Evidence generation supports the identification and generation of evidence that will support optimal access. Access leaders need to engage with a broad set of external stakeholders to increase disease awareness, strengthen health systems and their capacity for diagnosis and treatment, and find new, sustainable financing solutions. Finally, COVID-19 has accelerated the trend toward new digital tools, real-world data and advanced analytics in healthcare. In today's world, clinical science and practice are increasingly complementing each other and supporting health systems and delivery of care to improve patient outcomes.

References:

1.BCG Roundtable members. Building Market Access Competencies for the Future. Pharmaceutical Executive. Nov 2016. Accessible at https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/pharmexec/8ea45cb066e26cc578357f73cabcfffea034f2b5.pdf/PharmExec_%2520Regular%2520Issue%2520_Nov2016.pdf

2.BCG Roundtable Members incl. Keskinaslan A. A Framework for Future Strengthening Market Access Competencies. Pharmaceutical Executive. Aug 2021. Pages 34-36. Accessible at https://www.pharmexec.com/view/a-framework-for-future-strengthening-market-access-competencies

Yerli üretici bakış açısı ile biyoteknolojik ilaçların farmakoekonomisi

Op. Dr. Sami Türkoğlu

Türkiye İlaç Sanayi Derneği (TİSD) Genel Sekreteri

Biyoteknolojik ilaçlar pek çok tedavi alanında giderek daha fazla önem kazanmakta, dünyadaki gelişmelerle uyumlu şekilde Türkiye'de de biyolojik ürünlerin kullanımı giderek artmaktadır. Biyoteknolojik ilaçlar, üretimleri ile ülkemizde ihtiyaç duyulan, öncelik taşıyan, ulusal ve uluslararası düzeyde yüksek katma değeri olan ilaçları içermektedir.

Ülkemizde biyolojik ilaçların 2012'de reçeteli ilaç pazarı içerisinde değer bazında %15 olan payları, 2020 yılında %25'e ulaşmıştır.

Biyoteknolojik ilaçların tedavideki kullanımlarının ve global ilaç pazarındaki önemlerinin artışı, ithalata bağlı bir biyoteknolojik ilaç tedarik modelinin sürdürülebilir olamayacağını göstermektedir. Yerli üretim ile desteklenmediği takdirde, hali hazırda 4 milyar dolara varan cari açık artacaktır.

Biyoteknolojik ilaç üretiminin ülkemizde gerçekleştirilmesi, geleceğimizin en önemli stratejik planlarından birisidir.

Önceliğimiz, biyoteknolojik ürünlerin Türkiye'de geliştirilmesi ve rekabetçi maliyetlerle üretilmesidir. Ülkemizde onkoloji ve kan ürünleri gibi özel alanlardaki biyoteknolojik ilaçların tamamında dışa bağımlılık söz konusudur; bu alanlardaki yerel üretimin artırılması ile hastaların biyoteknolojik ürünlere erişimi kolaylaşacak, kamu sağlık bütçelerinin daha verimli kullanılması ve ilaç ithalatına bağlı dış ticaret açığının azaltılması gibi olumlu gelişmeler hayata geçecektir.

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.

İlaç sektöründe yeni fırsatlar içeren biyoteknoloji, nanoteknoloji gibi inovatif alanlar, dünyada az sayıda firmanın faaliyet gösterdiği, yatırım yaptığı alanlar olarak kabul edilmektedir. Katma değerli ilaç üretiminin desteklenmesi halinde, uygun koşullara sahip endüstrimizin küresel ilaç pazarında rekabet üstünlüğü yakalayabileceği olası görülmektedir. Ülkemiz ilaç endüstrisinin küresel pazardaki rekabet gücünü artırmak için Ar-Ge ve yüksek teknolojili üretim gerektiren biyoteknolojiye yönelmek bir gerekliliktir.

Sermaye yatırımı gerektiren lokal biyolojik ilaç projelerinin başarısı, firmaların üzerindeki finansal yükün, kamu iş birliği ile en aza indirilmesi ile gerçekleştirilebilir. Bu kapsamda yapılması gerekenler; pazar ihtiyaçlarının belirlenmesi, yerli üretilen ürünler için kamu alım garantisinin sağlanması, pazara hızlı çıkılması için hızlandırılmış onay prosedürlerinin uygulanması, ürün fiyatlarındaki sürekli düşüş maliyetlerin satış fiyatına eşit olmasına neden olduğu için, anlaşma süresince ürün fiyatlarının sabit tutulması ve ihale düzenlemelerinin yapılması olarak sıralanabilir.

Sağlık Bakanlığı tarafından halen yürütülen düzenlemelerin devamı ve iyileştirilmesi biyoteknolojide güçlü bir ülke olmamız için elzemdir.

Pharmacoeconomics of biotechnological drugs from local manufacturer perspective

Op. Dr. Sami Türkoğlu

Turkish Pharmaceutical Industry Association (TİSD) Secretary General

Biotechnological drugs are gaining more and more importance in many treatment areas and the use of biological products is increasing in Turkey in line with the developments in the world.

Biotechnological drugs include drugs with high added value at national and international level, which are needed and prioritized in our country with their production. In our country, the share of biological drugs in the prescription drug market, which was 15% in 2012, reached 25% in 2020.

With the increase in the use of biotechnological drugs in treatment and their weight in the global pharmaceutical market, a biotechnological drug supply model based on imports is not sustainable for Turkey. If it is not supported by local production, it is obvious that the current account deficit, which is up to 4 billion dollars, will increase.

The production of biotechnological drugs in our country is one of the most important strategic plans of our future.

Our priority is to develop biotechnological products in Turkey and produce them at competitive costs. In our country, all of the biotechnological drugs in special fields such as oncology and blood products are subject to foreign dependency; by increasing local production in these areas, 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.

The development and production of biotechnological products requires significant innovation, technology accumulation and investment. Although Turkey is at the forefront of the countries that have adapted biological drug regulations in the world, it is very behind in the production of this group of drugs.

Innovative fields such as biotechnology and nanotechnology, which contain new opportunities in the pharmaceutical sector, are considered as fields in which few companies operate and invest. If value-added drug production is supported, it is possible that our industry, which has suitable conditions, will gain a competitive advantage in the global pharmaceutical market.

In order to increase the competitiveness of our country's pharmaceutical industry in the global market, it is a necessity to turn to biotechnology, which requires R&D and high-tech production.

The success of these localization projects that require capital investment can be achieved by minimizing the financial burden on companies with public cooperation.

Things to do in this context :Determining of market requirements, Providing public purchase guarantee for locally produced products, Implementation of accelerated approval procedures for fast market Access, Continuous decline in product prices; keeping product prices constant throughout the deal, as it causes costs to be equal to the selling price, Making tender arrangements.

The continuation and improvement of the regulations currently carried out by the Ministry of Health is essential for us to be a strong country in biotechnology.

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu/10th Clinical Pharmacology Symposium

Panel/Session 1: "Tıbbi farmakoloji uzmanlarının klinik uygulamalardaki yeri"

Tıbbi farmakoloji uzmanlarının kariyer yolculuklarından izlenimler-Türkiye manzarası

Ayşe Pelin Kurtoğlu

TFD Tıbbi Farmakologlar Özlük Hakları Komisyonu Başkanı

Tıbbi Farmakoloji branşına ait ek ödeme eşitsizlikleri, mesleğin icrası ve görev tanımı belirsizlikleri, atama kadroları gibi problemler yıllardan beri süregelmektedir. Son dönemde uzmanlık öğrencisi alımlarının artması ve açılan kadrolarda sağlık bakanlığı adına üniversitelerde borçlanma karşılığı eğitim alınan kadroların ağırlıklı olması, zorunlu hizmete atanan yeni mezun meslektaşlarımızın karşılaştığı problemlerin katlanmasına neden olmuştur.

Özlük haklarımız ile ilgili problemler en başta iş tanımımızın net olmaması ile başlamakta, bu durum devlet hizmet yükümlülüğü (DHY) için atandığımız yerlerin belirlenmesi ve yapılan ek ödemelerin dağılımını da etkileyerek sorunun büyümesine yol açmaktadır.

Kamu hastanelerinde çalışan uzman hekimlerimizin tabii olduğu; Sağlık Bakanlığına Bağlı Sağlık Tesislerinde Görevli Personele Ek Ödeme Yapılmasına Dair Yönetmelik'in ek 2 sayfasında belirtilen "Hizmet Alanı – Kadro Unvan Katsayıları"nın bulunduğu listede branşımız yer almamaktadır. Bu nedenle uzman hekimlerimiz hasta hizmeti vermesine rağmen idari birimlerde çalışan temel branş hekimleri gibi 1.1 katsayısına tabii olmaktadırlar. Branşımız dahili bir branş olmakla birlikte, hasta hizmeti sunumu olmayan diğer dahili branşlardan bile daha düşük katsayıya tabii tutularak hak kaybına uğratılmaktadır.

Bir diğer durumda ise hekimlerimiz bu hizmeti verseler bile Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kapsamında hizmet paketi tanımı olmaması nedeniyle hizmetin karşılığı olan ödeme hastaneye yapılamamakta ve dolaylı olarak uzman hekimlerimize yansıtılamamaktadır. Bu durum hastane ve il yönetimleri tarafından hekimlerimizin poliklinik açma taleplerinin olumlu karşılanmamasıyla sonuçlanmaktadır.

İl Sağlık Müdürlüklerinde de iş tanımlarının net olmaması ve yasal mevzuat nedeniyle görevlendirmelerde engellerle karşılaşılmaktadır. İl Sağlık Müdürlüklerinde farmakovijilans il sorumluluğu görevi başkan ya da başkan yardımcılığı seviyesinde bir hekim tarafından, hastanelerde ise hekim/diş hekimi veya eczacı tarafından yürütülmektedir. Bu durum İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik 4. maddesi f ve g bentlerinde belirtildiği haliyle bu görevi yürütecek kişilerin tanımında tıbbi farmakoloji uzmanlığı yer almaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) uygulamaları ise illerde AİK il koordinatörlükleri tarafından yürütülmektedir, ancak üyeleri arasında tıbbi farmakoloji uzmanı gerekliliği bulunmamaktadır.

Mevzuata ve görev tanımlarındaki belirsizliğe bağlı bu problemlerin yanında bakanlık tarafından olumlu gelişmeler için de adım atıldığı görülmektedir. Daha önce ek ödeme hak edişinden Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) çeşitli birimlerinde çalışan uzman hekimler faydalanamamaktayken; Sağlık Bakanlığına Bağlı Sağlık Kurumları İle Esenlendirme (Rehabilitasyon) Tesislerine Verilecek Döner Sermaye Hakkında Kanun'da Temmuz 2021'de yapılan değişiklikle TİTCK'de çalışan uzman hekimlerimiz ek ödeme hakkı kazanmışlardır. Bu gelişmeye paralel olarak son yıllarda DHY ile TİTCK'ye yapılan atamalar yeniden başlamıştır. Ayrıca çeşitli illerde 10 adet faz 1 araştırma merkezi kurulması planlandığı illere bildirilmiş olup bu birimlerde tıbbi farmakoloji uzmanları görevlendirilmesi planlanmaktadır.

Özlük haklarında yaşanan olumsuz gelişmelerin yansıması olarak TFD bünyesinde konunun araştırılması amacıyla Tıpta Uzmanlık Özlük Hakları Komisyonu (TUÖHK) 11 Mart 2020 tarihinde kurulmuştur. Komisyon ilk faaliyet olarak sahadaki hekimler ve uzmanlık öğrencilerinin sorunlarını ve mesleğe bakış açılarını saptamak amacıyla bir anket çalışması yapmıştır. Seksen sekiz kişinin katıldığı ankette hekimlerin %72,4'ünün TUS'ta Tıbbi Farmakoloji uzmanlığını tercih ettiği için memnun olduğu; ancak %40,2'sinin klinik farmakoloji eğitimini, %47,1'inin klinik toksikoloji eğitimini yetersiz bulduğu dikkat çekmektedir. Tıbbi farmakoloji uzmanlarının aldıkları eğitim ile çalıştıkları yerdeki görev tanımlarını uyumlu bulan hekim oranı %24,1, uzmanlık çalışma koşullarından memnun olan hekim oranı %23 olarak tespit edilmiştir ve bu oranlar oldukça düşüktür.

Bu sorunların çözüm yollarının saptanması amacıyla Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu ile işbirliği yapılarak durumun bakanlığa aktarılması yönünde çalışmalar sürdürülmektedir.

Career journey of medical pharmacology specialists - Turkey's landscape

Ayşe Pelin Kurtoğlu

Chairperson of Turkish Pharmacology Society - Medical Pharmacologists Personnel Rights Commission

Problems in the Medical Pharmacology branch such as payment inequalities, uncertainties of job definition, and assignment have been going on for years. The recent increase in the number of residency students (and these positions were opened especially on behalf of the ministry of health) has caused the problems faced by our newly graduated colleagues who are assigned for the state service obligation.

Problems related to professional rights begin with the unclear job definition and then causes the problem to grow by affecting the determination of the places we are assigned for the state service obligation (SSO) and the distribution of additional payments made.

Medical Pharmacology specialists working in public hospitals are tied to "Regulation on Additional Payments to Personnel Working in Health Facilities affiliated to the Ministry of Health", but are not included in the list of "Service Area – Staff Title Coefficients" stated on the additional page-2 of the Regulation. For this reason, although Medical Pharmacology specialists provide patient service, they are subject to a coefficient of 1.1 just like basic medical science specialists working in administrative units. Although our branch is an internal branch, it is subject to loss of rights by being subject to a lower coefficient even than other internal branches that do not provide patient service.

In another case, even if our specialists provide patient service, due to the lack of a service package definition within the scope of the Health Practice Communiqué, the payment for the service cannot be made to the hospital and therefore cannot be reflected to our specialist physicians. This situation results that hospital and provincial administration not responding positively to the request to open a clinical service unit.

In Provincial Health Directorates, obstacles are encountered in assignments due to unclear job definitions and legal regulations. In Provincial Health Directorates, the task of provincial responsibility for pharmacovigilance is carried out by a physician at the level of chairman or vice-chairman, and in hospitals by a physician/dentist or pharmacist. This situation arises due to the fact that medical pharmacology expertise is not included in the definition of the people who will carry out this task, as specified in paragraphs f and g of Article 4 of the Regulation on the Safety of Medicines. Rational Use of Medicines (RDU) practices are carried out by the provincial coordinators of RDU in the provinces, but there is no requirement for a medical pharmacology specialist among its members.

In addition to these problems due to the uncertainty in the legislation and job definitions, it is seen that positive steps have been taken by the ministry. While specialists working in various units of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA) could not benefit from the additional payment before; with the amendment made in July 2021 in "The Law on the Revolving Fund to be Given to Health Institutions and Rehabilitation Facilities Affiliated to the Ministry of Health", specialists working at TMMDA are entitled to additional payment. In parallel with this progress, the assignment made to SSO and TMMDA have started again in recent years. In addition, it has been notified to the provinces that it is planned to establish ten phase-1 research centers in various provinces, and it is planned to assign medical pharmacology specialists to these units.

As a reflection of the negative developments in professional rights, the Personnel Rights Commission of Medical Pharmacology Specialist was established on March 11, 2020, in order to investigate the issue within the Turkish Pharmacology Association (TPA). As the first activity, the commission conducted a survey study to determine the problems of specialists and residents in the field and their perspectives on the profession. In the survey, in which 88 people participated, 72.4% of the physicians were satisfied that they preferred Medical Pharmacology in medical specialty exam; however, it is noteworthy that 40.2% of them found clinical pharmacology education insufficient and 47.1% found clinical toxicology education insufficient. The rate of physicians who found the job definitions of medical pharmacology specialists to be compatible with the education was 24.1%, and the rate of physicians who were satisfied with the working conditions of the specialty was 23%, which is quite low.

In order to determine the solutions to these problems, studies are carried out in cooperation with the Clinical Pharmacology Working Group and to report the situation to the Ministry of Health.

Sağlık hizmeti sunumunda tıbbi farmakologlar çalıştayından notlar

Volkan Aydın

KFÇG Yürütme Kurulu Üyesi

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu yürütme kurulu üyesi Volkan Aydın konuşmasında 14 Ekim 2021 tarihinde, Ankara'da yapılacak olan "Tıbbi Farmakoloji Uzmanlığı Görev Tanımı ve İstihdam Çözümleri Çalıştayı"ndan izlenimlerini paylaşacaktır.

Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu tarafları, TFD ve Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu ile Tıpta Uzmanlık Özlük Hakları Komisyonunun temsil edileceği bu çalıştayda Tıbbi Farmakoloji Uzmanı hekimlerin görev tanımları ve sahada karşılaştıkları sorunlar tartışılacaktır.

Notes from the “Medical pharmacologists in healthcare delivery workshop”

Volkan Aydın

Member of Clinical Pharmacology Working Group Executive Board

Volkan Aydın, ember of the Executive Committee of the Turkish Pharmacology Associations Clinical Pharmacology Working Group, will share her impressions from the "Medical Pharmacology Specialist Job Description and Employment Solutions Workshop" to be held in Ankara on October 14, 2021 in her speech.

The Ministry of Health, General Directorate of Health Services, General Directorate of Public Hospitals, General Directorate of Management Services, Turkish Medicine and Medical Devices Authority, General Directorate of Public Health, Health Services Pricing Commission parties, TFD and Clinical Pharmacology Working Group and Medical Specialization Personnel Rights Commission will be represented in this workshop where job descriptions of Medical Pharmacology Specialists and he problems they encounter in the field will be discussed.

Tıbbi farmakologlar ve tedavi hizmetinin geleceği: yol haritası

Prof. Dr. Sinem Ezgi Gülmez

Türk Farmakoloji Derneği, Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Başkanı

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Ülkemizde tıp fakültesi mezunu olup tıbbi farmakoloji uzmanlığını tamamlamış hekimler tıbbi farmakolog uzman hekimidir. Tıbbi farmakoloji uzman hekimleri ilaçların daha etkili, güvenli, uygun ve ekonomik kullanımının sağlanması için mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim faaliyetlerine katkı verilmesinde, klinik öncesi ve klinik ilaç araştırmalarının yürütülmesinde, toplumun ve/veya sağlık çalışanlarının ilaçlar hakkında bilgilendirilmesinde ve ulusal ilaç politikalarının belirlenmesi ve uygulanmasında görev alırlar. Böylece ilaca yönelik tedavi ve sağlık hizmetlerinin kalitesinin artmasına katkıda bulunurlar. Tıbbi farmakoloji uzman hekimleri mevzuat doğrultusunda yapılan görevlendirmelerinde mesleğin icrası ve görev tanımı belirsizlikleri, kimi zaman mesleki birikimleri ve yetkinlikleriyle örtüşmeyen görevlerde yer almaları, atama kadrolarındaki sorunlar, ek ödeme eşitsizlikleri gibi başlıklarla belirtilebilecek sorunları ne yazık ki uzun yıllardır yaşamaktadırlar. Sorunlara çözüm bulabilmek için çeşitli dönemlerde çeşitli adımlar atılmış, ancak yeterli olamamıştır. Tıbbi farmakoloji uzman hekimlerinin yıllardır deneyimlemeye devam ettiği sorunlara kalıcı ve yapıcı çözümler bulabilmek amacıyla TFD Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu, TFD Tıpta Uzmanlık Özlük Hakları Komisyonu ile ortak biçimde "Tıbbi Farmakoloji Uzmanlığı Görev Tanımı ve İstihdam Çözümleri Çalıştayı"nı 21 Ekim 2021 tarihinde Ankara'da düzenlemektedir. Çalıştay'a, çözüm paydaşları olan şu kurumlar davet edilmişlerdir: Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı TİTCK Başkanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sosyal Güvenlik Kurumu İlaç Daire Başkanlığı. Çalıştay'da sorunlar dile getirilerek kısa vadeli ve uzun vadeli çözüm önerileri sunulması planlanmaktadır. Böylece tıbbi farmakoloji uzman hekimlerinin mevcut durumdan çok daha aktif olarak görevlendirilmelerinin sağlanabilir. Bunun yararlarını kuşkusuz tüm çözüm paydaşları kısa ve uzun dönemde görecektir.

Medical pharmacologists and the future of therapeutic service: a roadmap

Prof. Dr. Sinem Ezgi Gülmez

Turkish Pharmacology Association, Chairperson of the Executive Board of the Clinical Pharmacology Working Group

Koç University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology

In Turkey, physicians who have graduated from medical school and completed their medical pharmacology specialization are medical pharmacology specialists. Medical pharmacology specialists are responsible for contributing to pre- and post-graduate training activities, conducting pre-clinical and clinical drug research, informing the healthcare professionals and public about drugs, and determining and implementing national drug policies to ensure more effective, safe, appropriate, and cost-effective use of drugs. Thus, they contribute to the improvement of the quality of medical treatment and health services. Medical pharmacology specialist physicians have been experiencing some problems such as the uncertainties of the job description and the execution of the profession, sometimes taking part in tasks that do not correspond to their professional knowledge and competencies, problems in assignments in academic or non-academic staff, inequalities in their supplementary payments etc. Various steps have been taken in different periods to find out solutions, but unfortunately, they were not that sufficient. To find permanent and constructive solutions to the problems that medical pharmacology specialists have been experiencing, Turkish Pharmacology Society (TPS), TPS Clinical Pharmacology Working Group and TPS Medical Specialization Personnel Rights Commission are organizing the "Medical Pharmacology Specialist Job Description and Employment Solutions Workshop" in Ankara on October 21st, 2021. The following institutions, that are stakeholders for solutions, were kindly invited to the workshop: Ministry of Health, Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TİTCK), General Directorate of Health Services, General Directorate of Public Hospitals, General Directorate of Management Services, General Directorate of Public Health, Department of Pharmaceuticals of the Social Security Institution. The aim of this workshop is to discuss the problems and to present short-term and long-term solution suggestions. The goal and desire are to ensure the more active assignments of medical pharmacology specialists than the current situation, from which all solution stakeholders will eventually benefit in the short and long term.

Panel/Session 5: "Possible links of neuropeptide neuronal networks and epilepsy"

Interaction of hypothalamic peptide signaling and thalamocortical circuitry: focus on cortical layer 6b

Zoltán Molnár MD DPhil

Professor of Developmental Neuroscience, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, OX1 3PT, UK

The lowermost cell layer of the cerebral cortex that contains interstitial white matter cells in humans has great clinical relevance. These neurons are very abundant during development and express higher proportions of susceptibility genes linked to human cognitive disorders than any other cortical layer and their distribution is known to be altered in schizophrenia and autism (Hoerder-Suabedissen et al., 2013; Bakken et al., 2016; Molnár et al., 2019; Swiegers et al., 2021). In spite of these clinical links, our current knowledge on the adult layer 6b is limited. These cells are the remnants of the subplate cells that are present in large numbers and play key role in the formation of cortical circuits but a large fraction of them die during postnatal development. The adult population that remains in all mammals to form interstitial white matter cells in human or layer 6b in mouse display unique conserved gene expression and connectivity. We recently identified intracortical and thalamic projections from a subpopulation of layer 6b cells that might regulate both cortical and thalamic arousal of cortical areas that are involved in higher cortical functions (Hoerder-Susbedissen et al., 2018). Layer 6b cells also produce slow oscillations that could contribute to slow-wave sleep (Crunelli et al., 2015). And they are the only cortical neurons responsive to orexin, a peptide that is wake-promoting and released from hypothalamus (Bayer et al., 2004; Wenger et al., 2016), and selectively respond to the neuromodulator neurotensin (Case et al., 2016). The key function of layer 6b neurons, as an orexin gated feed-forward loop potentiating thalamo-cortical arousal (Hay et al., 2015) suggest the involvement of layer 6b neurons in the generation or termination of naturally occurring (sleep-wake states) and pathophysiologic (seizure activity) thalamo-cortical oscillations. Accumulating evidence shows that 6b is not just a developmental remnant cell population in the adult, but a layer that plays a key role in cortical state control, integrating and modulating information processing (Guidi et al., 2016; Molnár et al., 2020; Krone et al., 2021; Horvath et al., 2021).

Supported by MRC (MR/N026039/1), Einstein Foundation Berlin, Oxford Martin School, St John's College Research Centre, Oxford

Molnár Z. (2019) *Eur J Neurosci*. 49(7):957-963.

Hoerder-Suabedissen et al., (2013) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(9):3555-60.

Molnár et al., (2019) J Anat. 235:432-451

Bakken et al., (2016) Nature. 535(7612):367-75.

Hoerder-Suabedissen et al., (2018) Cereb Cortex. 2018 28(5):1882-1897.

Crunelli et al., (2015) Curr Opin Neurobiol. 31:72-80.

Bayer et al., (2004) J Neurosci. 24(30):6760-4.

Wenger et al., (2016) Cereb Cortex. 26(8):3553-62.

Case et al., (2016) Cereb Cortex. 27:2671–2685.

Hay et al., (2015) Brain Struct Funct. 220(6):3497-512.

Guidi et al., (2016) SFN Abstract 634.16.

Molnár Z, Luhmann H, Kanold (2020) Science 370, 308

Krone et al., (2021) Nat Neurosci https://doi.org/10.1038/s41593-021-00894-6

Swiegers et al., (2021) J. Comp. Neurol. 529(14):3429-3452

Horvath TL, Molnár Z, Hirsh J (2021) Body Brain Behavior, Academic Press

Clinical and experimental insight into pathophysiology of absence seizures

Emillio Russo MD PhD, **Rita Citraro PhD**, Professor of Pharmacology

Science of Health Department, School of Medicine, University of Catanzaro, Catanzaro, Italy

Absence seizures are brief non-convulsive seizures characterized by transient impairment of consciousness associated with characteristic bilaterally synchronous 3-4Hz spike-and-wave discharges (SWDs) on electroencephalogram (EEG). Absence seizures in children and teenagers are generally considered relatively benign according to their non-convulsive nature and the large remittance rate in early adulthood. However, recent studies show that about 30% of children with absences are pharmacoresistant and 60% are affected by neuropsychiatric comorbidities. Although some of the pathways involved in the development of absences have been described, their pathophysiological mechanisms are yet to be fully elucidated. Studies in genetic rodent models (i.e. GAERS and WAG/Rij rats) have shown that the cortico-thalamo-cortical circuit plays a major role in absences pathophysiology and several neurotransmitters that regulate thalamocortical functions, also including glutamate and GABA, play significant role in the pathophysiology.

Recent analysis of cortical and thalamic EEG recordings and fMRI experiments have challenged the traditional view that the thalamus is the primary driving source of SWDs, and indicate a leading role for the somatosensory cortex (in humans, likely at the frontal cortex) leading the thalamus and generating rhythmic discharges in the cortico–thalamo-cortical circuitry. A decrement in blood–oxygen-level dependent (BOLD) activation was also observed in the medial prefrontal cortex and temporal poles. Coupling processes (changes in coupling) between the focal area (deep layers of the parietal somatosensory cortex) and some thalamic nuclei were studied to understand mechanisms underlying SWDs. Hyperexcitability of the glutamatergic thalamocortical and the GABAergic reticular thalamic (NRT) neurons through their bursts of action potentials mediated by T-type channels at each paroxysmal cycle of an SWD generates the rhythmic activity of absences. In both genetic and pharmacological models of absence epilepsy, it has been found that an enhanced inhibition of thalamocortical neurons represents a key ictogenic feature of absence seizures. These results are corroborated by the findings in humans in which higher GABA levels were observed in ipsilateral thalamus, but not cortex, of children with atypical unilateral SWDs.

Therefore, medications blocking T-type channels (e.g., ethosuximide) are effective anti-absence drugs. Conversely, medications that increase GABA-B activity (e.g., tiagabine and vigabatrin) aggravate or induce absence seizures and are contraindicated in individuals with absence seizures. In contrast, GABA-A agonists (e.g., benzodiazepines), that preferentially enhance GABAergic activity in neurons from the thalamic nucleus reticularis, can suppress absence seizures. Other findings indicate an essential role for basal ganglia networks, in particular the ictal increase in firing of substantia nigra GABAergic neurons. Thus, a key feature of thalamic ictogenesis is the powerful increase in the inhibition of thalamocortical neurons that originates at least from two sources, substantia nigra and NRT. In some absence seizure models and children, the increased GABAergic inhibition of thalamocortical neurons is enhanced by the loss-of-function of GABA transporter GAT-1, which does not always result from a genetic mutation of this transporter gene. These novel clinical and experimental findings bring about paradigm-shifting views of our understanding of absence seizures and demand careful choice of therapy in affected children.

Absans epilepside potansiyel bir terapötik hedef kaynağı olarak nöropeptid reseptörleri

Prof. Dr. Filiz Onat

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Uzun süreli sinaptik ileti modülasyonuna katılan sinyal molekülleri olarak nöropeptidler ve onların G-protein kenetli reseptörleri, uyku bozuklukları ve epilepsi dahil olmak üzere birçok terapötik uygulama için nispeten yeni, çekici birer hedef olarak kabul edilmektedirler. Inhibitör internöronlarla birlikte lokalize olan ve nöbet aktivitesi gibi yüksek frekanslı deşarjlar akabinde salınan nöropeptidler, nöbet bozuklukları ile yakından ilişkilidir ve deneysel epilepsi hayvan modellerinde ve/veya epilepsi hastalarında anormal bir ekspresyon ve/veya salınım göstermektedirler. Klinik uygulamada nöbetleri baskılamak için hâlihazırda kullanılan adrenokortikotropik hormon başta olmak üzere, anjiyotensin, kolesistokinin, kortistatin, dinorfin, galanin, ghrelin, nöropeptid Y, nörotensin, somatostatin ve tirotropin salgılatıcı hormon gibi epilepsiyle ilişkilendirilen çok sayıda hormon beyindeki nöbetleri baskılayabilir. Arginin-vazopresin peptit, kortikotropin salgılatıcı hormon, enkefalin, β-endorfin, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit ve taşikininler gibi diğer nöropeptitler, pro-konvülsif özellik gösterirler. Tüm bu nöropeptidler ve reseptörleri, yeni anti-nöbet ilaçların geliştirilmesi için dikkat çeken hedefler olarak düşünülebilir. Nöropeptid Y'nin patolojik salınımlı talamokortikal aktiviteyi modüle ettiği gösterilmiştir ve absans nöbetler gibi jeneralize epilepsilerin tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Nörotensin ve oreksin reseptörlerinin her ikisi de kemirgen beyninde kortikal 6b katmanındaki nöronlarda güçlü şekilde eksprese edilir ve bu nöronların bazıları geniş intrakortikal ve talamik projeksiyonlara sahiptir. Absans nöbetlerinde nörotensin ve oreksin ligandlarının modülatör rolünü gösteren son veriler, nöropeptit aracılı mekanizmaların absans epilepsisi ve diğer genetik olarak belirlenmiş jeneralize epilepsi sendromları için yeni anti-nöbet tedavilerinin geliştirilmesi için umut verici birer hedef olabileceklerini düşündürmektedir.

Neuropeptide receptors as a potential storehouse of therapeutic targets in absence epilepsy

Filiz Onat MD PhD Professor of Pharmacology

Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Faculty of Medicine,Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

Neuropeptides as signaling molecules participating in the modulation of synaptic transmission over prolonged periods and its G-protein coupling receptors represent a relatively new, attractive target for many therapeutic applications including sleep disorders and epilepsy. Neuropeptides co-localized with inhibitory interneurons, released upon high frequency discharges like seizure activity have been closely linked to seizure disorders and show an aberrant expression and/or release in animal models of epilepsy and/or epilepsy patients. Numerous neuropeptides have been implicated in epilepsy like adrenocorticotropic hormone, which is already used in clinical practice to suppress seizures, angiotensin, cholecystokinin, cortistatin, dynorphin, galanin, ghrelin, neuropeptide Y, neurotensin, somatostatin, and thyrotropin-releasing hormone, are able to suppress seizures in the brain. Other neuropeptides, such as arginine-vasopressine peptide, corticotropin-releasing hormone, enkephalin, β-endorphin, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, and tachykinins have pro-convulsive properties. All these neuropeptides and their receptors are interesting targets for the development of new anti-seizure drugs. Neuropeptide Y has been shown to modulate pathological oscillatory thalamocortical activity and may represent a new therapeutic approach for the treatment of generalized epilepsies like absence seizures. Neurotensin and orexin receptors are both strongly expressed in layer 6b cortical neurons in the rodent brain and some of these neurons have extensive intracortical and thalamic projections. Recent data also shows the modulatory role of neurotensin and orexin ligands in absence seizures suggest that neuropeptide-mediated mechanisms may provide a promising target for the development of novel anti-seizure therapies for absence epilepsies and other genetically determined generalized epilepsy syndromes.

Panel/Session 6: "Covid-19 aşı geliştirilmesi"

Sağlık bilim ve teknolojilerinde yeni AR-GE destek vizyonu

Batuhan Yeşilyurt

TÜSEB Proje Yönetimi ve Destek Daire Başkanı, Türkiye

New vision of R&D support in health sciences and technologies

Batuhan Yeşilyurt

Head of TÜSEB Project Management and Support Department, Turkey

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Yerli aşı geliştirme süreçlerinde TÜSEB'in rolü

Rabia Çakır Koç

Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanı

Ülkemizde son yıllarda, devlet desteğiyle aşı Ar-Ge'si ve üretimine yönelim artmış, bu alanlarda yatırımlar yapılmaya başlanmıştır. Türkiye'de aşı çalışmalarının Ar-Ge aşamasından üretim aşamasına getirilerek klinikte kullanılabilecek ürün ortaya konulması TÜSEB'in hedeflerinden biridir. TÜSEB, aşı geliştirme alanında 2019 yılından itibaren COVİD-19'a karşı aşı geliştirme çalışmaları da dahil birçok proje başvurusu almış, COVİD-19'a karşı aşı geliştirme çalışmalarına destek sağlamıştır. Bu kapsamda 2020 yılında 6 aşı geliştirme projesi ve 2021 yılında ise 1 tane aşı geliştirme projesi desteklenmiştir. Bunlardan Erciyes Üniversitesinde çalışmaları tamamlanan yerli inaktif Covid-19 virüs aşısı TURKOVAC, preklinik çalışmalarının tamamlanmasından sonra Faz III aşaması da dahil olmak üzere TÜSEB tarafından desteklenmiştir. TURKOVAC, bu aşamaya gelebilen ilk yerli ve milli aşı olma özelliğini taşımaktadır. Ülkemiz, TÜSEB koordinasyonu ve desteği ile Faz çalışmaları sırasında çok önemli bir bilgi birikimi kazanmıştır. TÜSEB'in bir araya getirdiği değerli paydaşlarla, Ar-Ge ve Ür-Ge çalışmalarını olumlu yönde etkileyecek ve bir ürün ortaya koyabilecek bir sistemin ilk örneği ortaya konulmuştur. Yerli ve milli aşı üretme projelerimiz TURKOVAC ile sınırlı kalmayacaktır. Sağlık bilim ve teknolojisi alanında Türkiye'nin rekabet gücünü artırmak amacıyla; TÜSEB tarafından üniversite-sanayi-kamu işbirliği oluşturularak özellikle aşı geliştirme alanlarında ticari gelişmelerin ve bilimsel araştırmaların hız kazandırılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla TÜSEB tarafından birçok proje yürütülmekte ve desteklenmekte, çeşitli bilimsel faaliyetler gerçekleşmekte ve ülkemizde biyoteknolojik ilaç ve aşı geliştirme ile üretim süreçlerinde bilimsel birikim oluşturarak Ar-Ge altyapısı ve nitelikli insan kaynağı altyapısı oluşturulacaktır. Bu altyapı ile birlikte TÜSEB; biyoteknolojik aşılar ve özgül antikorlar gibi ulusal ölçekte öncelikli alanlarda Ar-Ge'den son ürüne kadar bilgi birikimi oluşturarak yerli aşı geliştirme süreçlerine katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

Türkiye'de yerli vlp aşı çalışmasında güncel gelişmeler

Halil Kara

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Türkiye

Tüm Dünyayı etkisi altına Covid-19 pandemisi 2019 yılının son aylarında Çin in Wuhan kenti odak noktası olarak başlamıştır. Türkiye de ilk vakalar Mart 2020 de tespit edilmeye başlamıştır.

Bütün insanlığın sağlığını tehdit eden morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan Covid-19 gelişmiş ülkelerinde içinde bulunduğu birçok ülkenin sağlık sistemini aşırı yüklenmeye bağlı kilitlenme hatta çökme noktasına getirmiştir. Bir taraftan vakalar tespit ve tedavi edilmeye çalışılırken diğer taraftan pandeminin biran önce sonlandırılabilmesi için çok sayıda klinik araştırma merkezi aşı çalışmalarına başlamıştır.

Ülkemizde de Covid-19 a karşı aşı geliştirme çalışmaları diğer ülkelerle hemen aynı dönemde başlamıştır. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesi Faz-1 Klinik araştırma merkezi 2018 de ruhsat alarak faaliyete başlamıştır. Biyoteknolojik temelli olarak geliştirilen VLP(Virüs benzeri partikül) aşısının preklinik çalışmaları tamamlandıktan sonra gerekli izinler alınarak merkezimizde Faz-1 çalışmalarına 26 Mart 2021 de başlanmıştır. Yaklaşık 75 sağlıklı gönüllü taranıp uygun kriterleri taşıyan 36 gönüllüde çalışılmıştır. Çalışma plasebo, düşük ve yüksek doz olarak yapılmıştır. Gönüllüler kliniğimizde her dozlam için ikişer gün yatırılarak 21 gün ara ile iki doz uygulama yapılmıştır. Gönüllülerin 180 günlük klinik takip periyotları Ekim 2021 de tamamlanarak Faz-1 çalışması sonlandırılmıştır.

Dozlamaların 36 gönüllüde tamamlanması ile birlikte bağımsız veri izleme komitesinin Faz-2 çalışmalarının yapılabileceğine dair karar vermesi üzerine 26 Haziran 2021 tarihinde klinik araştırma merkezimizin koordinatörlüğünde İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları hastanesi ve Kocaeli Üniversitesinin dahil olduğu üç merkezde Faz-2 çalışmalarına başlanmıştır. Toplam 336 gönüllünün iki doz aşıları yapıldı. 27 Ekim 2021 de 90. Gün kontrolleri tamamlandı.

Bir sonraki aşama için Bağımsız Veri İzleme Komitesi onay verdi. Sağlık Bakanlığımız ve ilgili kurumların izni beklenmektedir.

Faz-1 çalışmasına başlarken gönüllülerde genel bir kararsızlık durumu vardı. Biz bu durumun ülkemizde sağlıklı gönüllü çalışmaları hakkında toplumumuzun yeterli bilgi ve farkındalığının olmamasının sonucu olduğu kanaatindeyiz. Bilgilendirme toplantıları sonucu gereken sağlıklı gönüllüden daha fazla sayıya ulaştık.

Ancak Faz-2 ye gönüllü başvurusu oldukça yoğun gerçekleşti. Gönüllüleri yaklaşık üç bin kişilik gönüllü havuzundan tarayarak aldık.

Faz-3 için gönüllü havuzumuzda oldukça yüksek sayıda gönüllümüz çalışmanın başlamasını beklemektedir.

Current development in national covid-19 vaccine studies

Halil Kara

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Turkey

The Covid-19 pandemic, under the influence of the whole world, started in the last months of 2019 as the focal point of the city of Wuhan in China. The first cases in Turkey began to be detected in March 2020.

Covid-19, which has a very high morbidity and mortality that threatens the health of all humanity, has brought the health systems of many countries, including developed countries, to a deadlock or even collapse due to overload. While trying to detect and treat cases, many clinical research centers have started vaccine studies in order to end the pandemic as soon as possible.

In our country, vaccine development studies against Covid-19 started at the same time as in other countries. Ankara Oncology Training and Research Hospital Phase-1 Clinical Research Center started operating in 2018 after obtaining a license. After the preclinical studies of the VLP (Virus-like particle) vaccine, which was developed on a biotechnological basis, were completed, the necessary permissions were obtained and Phase-1 studies were started in our center on March 26, 2021. Approximately 75 healthy volunteers were screened and 36 volunteers fulfilling the appropriate criteria were studied. The study was conducted as placebo, low and high dose. Volunteers were hospitalized for two days for each dosing in our clinic, and two doses were administered with an interval of 21 days. The 180-day clinical follow-up period of the volunteers was completed in October 2021 and the Phase-1 study was terminated.

With the completion of dosing in 36 volunteers, the independent data monitoring committee decided that Phase-2 studies could be carried out, and Phase-2 studies were started on June 26, 2021 in three centers, including Istanbul Yedikule Chest Diseases Hospital and Kocaeli University, under the coordination of our clinical research center. Two doses of vaccines were administered to a total of 336 volunteers. On October 27, 2021, the 90th day controls were completed.

The Independent Data Monitoring Committee gave approval for the next phase. The permission of our Ministry of Health and related institutions is awaited.

There was general indecision in the volunteers at the start of the phase-1 study. We believe that this situation is the result of the lack of sufficient knowledge and awareness of our society about healthy volunteer work in our country. As a result of the information meetings, we reached the number of healthy volunteers required.

However, the volunteer application to Phase-2 was quite intense. We recruited volunteers from a pool of approximately three thousand volunteers.

A very high number of volunteers are waiting for the start of the study in our volunteer pool for Phase-3.

İlk yerli covid-19 aşısının klinik faz çalışmaları

Doç. Dr. Zafer Sezer

Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İKUM Farnakoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Çin'de Wuhan'da 2019 Aralık ayında ortaya çıkan yeni corona virüsün (SARS-Cov 2) dünyaya yayılmasıyla pandemi ortaya çıktı. Şimdiye kadar Covid-19 aşılarının yer aldığı birçok klinik araştırma başlatıldı ve bazıları sağlık otoritelerince onaylandı. Türkiye'de Prof Dr. Aykut Özdarendeli tarafından geliştirilen ve Erciyes Üniversitesi ile Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB) tarafında desteklenen ilk yerli Covid-19 aşısının (TURKOVAC) ilk insan aşılamalarının yapıldığı klinik çalışmalar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İKUM'da 5 Kasım 2020'de başladı. Faz I çalışması iki farklı dozdaki (3 µg and 6 µg) inaktif Covid-19 aşısının güvenlilik ve immünojenisitesinin gösterilmesi için yapılmıştır. Altmış dokuz kişinin taranması sonrasında 44 sağlıklı gönüllü laboratuvar testlerini de içeren detaylı bir muayeneden sonra çalışmaya dahil edildi. Faz I'de aşının öncelikle güvenliliği ve ikincil olarak immünojenisitesi gösterildikten sonra 10 Şubat 2021'de Faz II çalışmasına başlandı. Bu aşamada 250 gönüllü çalışmaya katıldı. Gönüllüler, orta doz TURKOVAC (6 µg), düşük doz TURKOVAC (3 µg) veya plasebonun çift kör şartlarda 28 gün arayla intramusküler uygulama yapılacak şekilde randomize edildi. Aşılar, gönüllülerin dahil edilme kriterlerine uygun, PCR testi ve Anti-SARS-Cov 2 testlerinin negatif olduğu gösterildikten sonra yapılmıştır. SARS- CoV- rS protein antijenine özgül serum IgG ve mikronötralizasyon testi ile nötralizan antikorları değerlendirilirken ikincil olarak da yan etkiler ve güvenlilikle ilişkili laboratuvar testleri takip edildi. Ayrıca tüm sonuçlar bir bağımsız veri izleme komitesince değerlendirildi. Plasebo alan gönüllüler güvenlilik sebebiyle aşılamanın 43. gününden sonra çalışmadan serbest bırakıldı. Faz 2 çalışmasının sonuçları güvenlilikle birlikte özgül bir immün yanıtın oluştuğunu ortaya koymuştur. TURKOVAC Faz 3'de etkililiğini gösterdikten sonra acil kullanım için onaylanacaktır.

Clinical trials of first national covid -19 vaccine

Doç. Dr. Zafer Sezer

Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İKUM Farnakoloji Anabilim Dalı, Kayseri

The new corona virus (SARS-Cov 2), which emerged in China (Wuhan) in December 2019 and spread to world, has become a pandemic. Many clinical trials involving Covid-19 vaccines have been initiated so far, and some have been approved by health authorities. In Turkey the first national Covid-19 vaccine (TURKOVAC) which was developed by Prof. Dr. Aykut Özdarandeli and supported by Erciyes University and Health Institutes of Turkey (TUSEB), started to first human vaccination in phase clinical trials in Erciyes University Hakan Çetinsaya GCP and Research Center on 5th of November 2020. The Phase I study was performed to determine the safety and immunogenicity of two different strengths (3 µg and 6 µg) of the inactivated Covid-19 vaccine. After the screening of 69 subjects, 44 healthy subjects were enrolled in the study following a detailed examination including laboratory tests. After the vaccination period of Phase I was completed of which the aim was to determine primarily the safety and secondarily the immunogenicity, Phase II study started on February 10, 2021. 250 volunteers participated to Phase 2. The volunteers were randomised to two doses of medium-dose TURKOVAC (6 µg), low-dose TURKOVAC (3 µg), or placebo administered intramuscularly at a 28 days intervals under double blind design. If the volunteers were eligible for the study and the results of the PCR test and Anti-SARS-Cov 2 total antibody tests were negative the volunteers were vaccinated. While serum IgG antibody levels specific to the SARS-CoV-rS protein antigen(s) and neutralizing antibodies from microneutralization assay were evaluated, adverse events and safety laboratory results were evaluated secondarly. Also all of the results were rewieved by the independent data safety monitoring board. The volunteers who took placebo group were released from the study after Day 43 due to safety reasons. Results of this Phase 2 vaccine trial were revealed a significant specific immune response with a good safety profile. Once TURKOVAC has demonstrated efficacy in Phase 3, it will be approved for the emergency use.

Covid-19 aşı preklinik çalışmaları

Ahmet Hacımüftüoğlu

Atatürk Üniversitesi, Türkiye

Preclinical studies of the covid-19 vaccine

Ahmet Hacımüftüoğlu

Atatürk University, Turkey

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

İntranazal aşı çalışmaları

Nuray Yazıhan[1], Ahmet Çağlar Özketen[2]

[1]Ankara Üniversitesi, Türkiye

[2]ODTÜ, Türkiye

Intranasal vaccine studies

Nuray Yazıhan[1], Ahmet Çağlar Özketen[2]

[1]Ankara University, Turkey

[2]Middle East Technical University, Turkey

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Multi-antigen cocktail-based vaccine against covid-19: design, production and immunogenicity study

Tarlan Mammedov

Akdeniz University, Department of Agricultural Biotechnology, Dumlupınar Boulevard 07058 Campus, Antalya, Turkey

The COVID-19 pandemic has put global public health at high risk, rapidly spreading to more than 222 countries. Although several COVID-19 vaccines are available for mass immunization, the world still urgently needs highly effective, reliable, cost-effective, and safe SARS-CoV-2 coronavirus vaccine, antiviral and therapeutic drugs to control the COVID-19 pandemic given the emerging variant strains of the virus. All COVID 19 vaccine developers are currently targeting the Spike protein. Since Spike protein undergoes mutations, the effectiveness of the vaccines including mRNA, DNA, and viral vector based vaccines against emerging variants is significantly reduced. To address these mutations, for the first time, we developed an antigen cocktail-based vaccine against COVID-19 comprising Receptor Binding Domain (RBD) of Spike protein and N protein of SARS-CoV-2. The purification yield of antigen cocktail was ~24 mg of pure protein/kg of plant biomass, which would be sufficient for commercialization of this vaccine candidate. A cocktail antigen of SARS-CoV-2 elicited high-titer antibodies with potent neutralizing activity against *SARS-CoV-2 live virus.* Thus, obtained data support that a plant produced antigen cocktail, developed in this study, is a promising vaccine candidate against COVID-19. Vaccines based on RBD and combination with N protein antigens with its conserved sequence may provide broader protection against a wide range of SARS-CoV-2 variants. The N and RBD based multi-antigen vaccine approach can be applied to existing COVID-19 vaccines, in particular mRNA, DNA, viral vectors, and other types of vaccines, to complement the existing S protein-based vaccines, to be effective for new emerging variants.

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu/10th Clinical Pharmacology Symposium

Panel/Session 2: ”Global landscapes of clinical pharmacology practice”

The journey of clinical pharmacologists in Europe

Professor Jamie Coleman

Professor of Clinical Pharmacology and Medical Education / Past President of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics

This short talk will briefly describe the history of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, outline the aims and objectives of the association and describe current activities of the working groups. This will demonstrate the wide range of contributions of clinical pharmacologists in research, education and training, policy and clinical practice. The talk will finish by describing some of the exciting projects occurring across Europe supporting the future direction of the specialty.

Clinical pharmacologists in pharmaceutical industry

Eric Legangneux

Executive Director, Translational Medicine, Neuroscience Profiling, Novartis Institute of Biomedical Research, Novartis, Switzerland

Clinical Pharmacology applied to drug development focuses on the journey of a drug candidate in the human body and its pharmacodynamic effects. In a stepwise approach, specific studies are required to support the pivotal clinical trials, the clinical differentiation and the registration of a drug. For small molecules, the most common studies / investigations are:

1- Definition of the safety margin and the therapeutic window

2- Pharmacokinetic profile and formulation development

3- Biomarker development and exploration

4- Drug-drug interactions PK and PD, with relevant co-medications and contraceptives

5- Special populations, individualized dosing (age, gender, phenotype)

6- Differentiation studies

7- Special PD/safety studies (TQT, abuse liability, suicidality)

8- Regulatory requirements

9- Support recommendations for prescribers/patients

The Clinical Pharmacology development plan may largely vary depending on the nature of the molecule (small molecule, monoclonal antibody, gene therapy). Some legitimate questions may not require a dedicated clinical study to be addressed. Often, Clinical Pharmacology studies aim to demonstrate the lack of an effect and hence need to include a positive control and/or a supra-therapeutic dose (e.g. TQT studies). Other studies may require the use of an active comparator in order to assess specific features of interest for a drug candidate. Specific topics of strategic interest can be discussed during consultations with regulatory authorities to confirm the appropriateness of the strategy prior to clinical implementation.

Beside the pivotal trials, the Clinical Pharmacology studies are a major contributor to the clinical differentiation and approval of a compound and in providing guidance to the prescribers for the benefit-risk assessment for an individual patient. In the future, Clinical Pharmacology will be involved in personalized medicine, disease or treatment biomarkers, genomics and polymedication.

Clinical pharmacologists in health administration

Kim Brøsen

Department of Public Health, Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, University of Southern Denmark and Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology, Odense University Hospital, Odense Denmark

The roles and responsibilities of clinical pharmacologists in Denmark will be reviewed as example of how clinical pharmacologists can be active in health administration. Denmark has a population 5,6 Mio people, and there are 5 independent departments in the public health care system. There are also clinical pharmacologists at the Danish Health Authority and at the Danish Medicines Agency. Clinical pharmacologists are active in drug committees both in hospitals and in the primary sector. All clinical pharmacology centres offer a local medicines information service. Some centres have established an adverse drug effect manager function. Only one centre offers a therapeutic drug monitoring service. Clinical pharmacologists are responsible for the toxicological advice at the Danish Poison Information Centre at Bispebjerg University Hospital in the Capital Region. The Department of Clinical Pharmacology at Aarhus University Hospital works closely together with forensic toxicologists and pathologists, covering issues regarding illicit substances, forensic pharmacology, post-mortem toxicology, expert testimony and research. Therapeutic geriatric and psychiatric teach-inns for specialist and junior doctors are among the newest initiatives organized by clinical pharmacologists.

The clinical pharmacologist in modern medicine

Nicholas Moore

Emeritus Professor of Clinical Pharmacology, Bordeaux University, France

Clinical pharmacology covers in a very general sense the interactions between medicines and man. This includes the effects of the human organism on the drug, i.e. pharmacokinetics of absorption, metabolism, and excretion, including the interactions between drugs. It also includes the effects of the drug on the organism; i.e. pharmacology in the normal human, and therapeutics in disease management in sick patients. This implies intimate knowledge of physiology – the first clinical pharmacologists came from physiology – and how medicines interact with physiology and may alter it, and the human body's response to such alterations. A second activity is the development of therapeutics. Beyond their pharmacological basis, the demonstration of an activity in selected patients with a given diseases (Proof of concept, or Phase II) and the evaluation of positive and negative effects in increasingly less selected populations, finally as representative as possible of the patients to be treated (Phase III). These require knowledge of clinical trial methodology, the role of randomisation of treatment and blinding, but also of quality control and monitoring. Finally post-marketing surveillance of the drug as used in real life, for adverse reactions using the tools of pharmacovigilance, and the drug's performance using the tools of modern pharmacoepidemiology, including population databases to capture events as the drug is marketed, and test real life effectiveness and the concordance with the result of clinical trials. This phase will also identify new events in specific populations not included in clinical trials and compare effectiveness with other drugs used in the same indication, that were not previously compared.

The clinical pharmacologist must therefore of course know pharmacology intimately, and statistics and epidemiology but also the characteristics, and treatments of the diseases in which the drugs are used, requiring good clinical expertise, or the capacity of interacting with persons with this expertise.

Biology to biopharma: development of targeted therapeutics to prevent preeclampsia

Asif Ahmed[1,2], Homira Rezai[1], Milda Grubliauskiene[1], Shakil Ahmad[3], Keqing Wang[1,3]

[1]Mirzyme Therapeutics, Innovation Birmingham Campus, Faraday Wharf, Holt Street, Birmingham B7 4BB, United Kingdom;

[2]President's Office, University of Southampton, Southampton, SO17 1BJ, UK;

[3]Aston Medical Research Institute, Aston Medical School, Birmingham, United Kingdom

Every minute a life is lost due to preeclampsia. Preeclampsia affects one in twelve of the 131 million pregnancies a year. The lack of an effective therapeutic to prevent or treat it is responsible for an annual global cost burden of over 100 billion US dollars. Preeclampsia also affects these women later in life. It is a recognized risk factor for cardiovascular disease, stroke, vascular dementia and mental illnesses. Our laboratory demonstrated that preeclampsia is associated with high soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and low heme oxygenase-1 (HO1 / Hmox1) expression. Protective enzyme HO-1 and microRNAs that regulate target gene expression post-transcriptionally hold the key to the pathophysiology of preeclampsia. Bioinformatics analysis and luciferase assay confirmed that specific microRNAs directly targets 3'-UTR of sFlt-1 mRNA to limit sFlt-1 release. Levels of these microRNAs were decreased in the placenta of the mouse model of preeclampsia used and in women with preeclampsia, which supports this proposition in vivo. Using molecular, transgenic mouse models and clinical studies, we investigated the role of the protective pathways. We sought to determine the therapeutic value of a novel H_2S-releasing aspirin (MZe786) in HO-1 haploid deficient ($Hmox1^{+/-}$) pregnant mice in a high sFlt-1 environment. Pregnant $Hmox1^{+/-}$ mice were injected with adenovirus (Ad) encoding sFlt-1 or CMV (control virus) at gestation day E11.5. Subsequently, $Hmox1^{+/-}$ dams were treated daily with a number of treatment regimens until E17.5, when maternal and fetal outcomes were assessed. We showed that HO-1 compromised mice in a high sFlt-1 environment during pregnancy exhibit severe preeclampsia signs and a reduction in antioxidant genes. MZe786 ameliorates preeclampsia by reducing hypertension and renal damage possibly by stimulating antioxidant genes and improves fetal outcome in comparison with aspirin alone. MZe786 appears to be a better therapeutic agent at preventing preeclampsia than aspirin alone.

Konferans/Conference 6

Development of neuroprotective drugs for peripheral neuropathies

Ahmet Höke

Johns Hopkins University, USA

Peripheral neuropathies are a heterogenous group of neurodegenerative diseases that share a common mechanism where patient symptoms are related to distal axon degeneration. Unlike neurodegenerative diseases that affect the central nervous system, neuronal cell bodies in most peripheral neuropathies remain intact and offer a chance to develop neuroprotective therapies that target just distal axonal degeneration. Identification of key molecular players of Wallerian degeneration and validation of these in animal models of peripheral neuropathies opened up new opportunities to develop disease modifying therapies that target distal axonal degeneration.

Panel/Session 7: “Recent advances in neuroprotection”

Autophagy in alzheimer’s disease

Pelin Kelicen Uğur

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara Turkey

Beta-amiloid peptit (Aβ) birikimi Alzheimer Hastalığı’nın (AH) patolojisinde önemli bir role sahiptir. AH'nin belirteci olan bu protein inklüzyonlarının birikimi, protein üretimi ile bozunma süreçleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır [1]. Makrootofaji (otofaji) Aβ'nın parçalanma süreçlerinden biridir. Genetik ve deneysel veriler, Alzheimer hastalarının beyinlerinde lizozomal (otofajik) yolaklardaki anormalliklerin varlığını doğrulamıştır [2]. Bu nedenle, AH patofizyolojisinin, özellikle Aβ birikimi, sinir koruyucu yolaklar ve otofajinin araştırılması, AH ile mücadelede terapötik stratejiler belirlememizde yol gösterici olabilir [3].

Bu konuşmada, statinler, fosfodiesteraz enzim inhibitörleri (PDEI) ve liziziomal depo hastalıklarında (LDH) kullanılan yetim ilaçlar gibi üç ilaç grubunun, AH mekanizmasında etkili sinir koruyucu ve otofaji yolakları üzerindeki etkileri açıklanmaya çalışılacaktır [4,5].

Sestrinler, strese duyarlı proteinler olup, redoks fonksiyonunda, otofaji ve yaşlanmada önemli role sahiptirler [6]. Sirtuinler ise, hücreye oksidatif veya genotoksik stres gibi çeşitli sataşmalarda kilit rol oynayan, otofaji ve hücre metabolizması için önemli deasetilazlardır [7].

Çalışmalar, hiperkolesterolemi tedavisinde başarıyla kullanılan statinlerin AH'nın başlamasını ve gelişmesini önleme potansiyelini göstermiştir. Deneysel çalışmalar, statinlerin Aβ üretimini azalttığını, inflamatuar yanıtları baskıladığını, nöronları Aβ ve oksidatif stresin neden olduğu nörotoksisiteden koruduğunu göstermiştir [8,9].

Çalışmamızda Aβ1-42’ye maruz bırakılan insan nöroblastoma (SH-SY5Y) hücrelerinde atorvastatinin sinir koruyucu, kompansatuvar (SESN2 ve SIRT1) ve otofaji yolakları (LC3II) üzerindeki etkisini gösterdik. Bu bulgular doğrultusunda SESN2, SIRT1 ve LC3II'nin Aβ hasarı sırasında hücresel bütünlüğün ve homeostazın korunmasında rol oynadığı ve atorvastatinin bu proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek sinir korunmasına aracılık ettiği sonucuna vardık [4].

Fosfodiesterazlar (PDE'ler), siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) kendi inaktif 5'-monofosfatlarına metabolize eden metalofosfohidrolaz enzimleridir [10]. Seçici PDEİ’ler ile siklik nükleotid hidrolizini bloke etmenin yararı, AH gibi çeşitli beyin patolojilerinde görülebilir [11].

Çalışmamızda, Aβ25-35 uygulanan fare hipokampal nöron hücrelerinde (HT-22) üç PDEI'nin (levosimendan, vinposetin ve ibudilast), sinir koruyucu (SESN2 ve SIRT1) ve otofaji aracılı gen ve protein yolakları (mTOR, ATG5, BECN1) üzerindeki etkilerini gösterdik. Bu çalışmada gözlenen PDEI aracılı SIRT1 artışının, farklı otofaji bileşenleri aracılığıyla otofaji aktivasyonunu arttırabileceğini düşünmekteyiz [5].

Gaucher hastalığı (GH) nadir, kalıtımsal bir LDH’dır ve lizozomlarda normalde yıkımı gerçekleşen bileşiklerin yıkılamaz olduğu bir lizozom hasarı mevcuttur. Glukoserebrosidaz (GC)'ı kodlayan GBA1 genindeki homozigot mutasyonlar, lizozomların yıkım kapasitelerini düşürmekte ve yanlış katlanan proteinlerin birikimine neden olmaktadır. Yapılan araştırmalarda Alzheimer hastalarının postmortem hipokampal beyin dokularında ve Aβ1-42 oligomerlerlerine maruz bırakılan primer nöronlarda, GC protein seviyelerinin ve enzimatik aktivitelerinin önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak GC hasarı AH patolojisinde yer almaktadır ve GC aktivitesinin artışını sağlayacak potansiyel terapotik yaklaşımlar AH’nda ümit vaadedici olabilecektir denebilir [12].Günümüzde GH, enzim yerine koyma tedavisini içeren rekombinant GC analoğu ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Bu ilaçlardan biri de taligluseraz-α’dır. Çalışmamızda HT-22 hücre kültürlerinde Aβ1-42 indüksiyonuyla artan SESN2 ve p-mTOR/mTOR ekspresyonunun taligluseraz-α ile azaldığını gözlemledik ve rekombinant GC analoglarınınAH tedavisinde yeri olabileceği sonucuna vardık.

AH’nda mevcut tedavi seçenekleri, nöronal yapının korunmasından ziyade daha çok semptomatik ve nörotransmitter odaklıdır. AH tedavisinde nöronal hasara karşı stratejiler geliştirmeyi hedefleyen bir sinir koruyucu molekül arayışı devam etmektedir. Statinlerin, PDEİ’lerin ve LDH tedavisinde kullanılan yetim ilaçların potansiyelleri ümit vaadedicidir.

Kaynaklar: 1. Brettschneider J et al. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. Nat Rev Neurosci 2015; 16: 109 – 120.
2. Usenovic M and Krainc D. Lysosomal dysfunction in neurodegeneration: the role of ATP13A2/PARK9. Autophagy 2012; 8: 987 – 988.
3. Rubinsztein DC et al. Potential therapeutic applications of autophagy. Nat Rev Drug Discov 2007; 6: 304 – 312.
4. Çelik H et al. Effect of atorvastatin on Aβ1-42-induced alteration of SESN2, SIRT1, LC3II and TPP1 protein expressions in neuronal cell cultures. J Pharm Pharmacol 2020;72(3):424-436.
5. Saygisever-Faikoglu K et al. Effect of Three PDEIs on Neuroprotective and Autophagy Proteins in vitro AD Model. Kubra Int. J. Pharmacol. 2021; 17 (4): 169-179.
6. Shi, X et al. Sestrin2, as a negative feedback regulator of mTOR, provides neuroprotection by activation AMPK phosphorylation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in rat pups. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017; 37: 1447-1460.
7. Lee, I. et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2008; 105: 3374-3379.
8. Zhang Q et al. Autophagy activation: a novel mechanism of atorvastatin to protect mesenchymal stem cells from hypoxia and serum deprivation via AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway. Stem Cells Dev 2012; 21: 1321–1332.
9. Zhang L et al. Atorvastatin prevents amyloid- b peptide oligomer-induced synaptotoxicity and memory dysfunction in rats through a p38 MAPK-dependent pathway. Acta Pharmacol Sin 2014; 35(6): 716–726.
10. van Staveren WC, Markerink-van Ittersum M, H. W. Steinbusch, and de Vente J, The effects of phosphodiesterase inhibition on cyclic GMP and cyclic AMP accumulation in the hippocampus of the rat. Brain Res. 2001; 888(2): 275–286,
11. Bender. A. T. and Beavo J. A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular regulation to clinical use,” Pharmacological Reviews. Pharmacol Rev 2006;58(3):488-520.
12. Choi S. Lysosomal Enzyme Glucocerebrosidase Protects against Aβ1-42 Oligomer-Induced Neurotoxicity; PLOS ONE 2015; (2): 1-18.

Autophagy in alzheimer's disease

Pelin Kelicen Uğur

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara Turkey

Beta-amiloid peptit (Aβ) birikimi Alzheimer Hastalığı'nın (AH) patolojisinde önemli bir role sahiptir. AH'nin belirteci olan bu protein inklüzyonlarının birikimi, protein üretimi ile bozunma süreçleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır [1]. Makrootofaji (otofaji) Aβ'nın parçalanma süreçlerinden biridir. Genetik ve deneysel veriler, Alzheimer hastalarının beyinlerinde lizozomal (otofajik) yolaklardaki anormalliklerin varlığını doğrulamıştır [2]. Bu nedenle, AH patofizyolojisinin, özellikle Aβ birikimi, sinir koruyucu yolaklar ve otofajinin araştırılması, AH ile mücadelede terapötik stratejiler belirlememizde yol gösterici olabilir [3].

Bu konuşmada, statinler, fosfodiesteraz enzim inhibitörleri (PDEI) ve liziziomal depo hastalıklarında (LDH) kullanılan yetim ilaçlar gibi üç ilaç grubunun, AH mekanizmasında etkili sinir koruyucu ve otofaji yolakları üzerindeki etkileri açıklanmaya çalışılacaktır [4,5].

Sestrinler, strese duyarlı proteinler olup, redoks fonksiyonunda, otofaji ve yaşlanmada önemli role sahiptirler [6]. Sirtuinler ise, hücreye oksidatif veya genotoksik stres gibi çeşitli sataşmalarda kilit rol oynayan, otofaji ve hücre metabolizması için önemli deasetilazlardır [7].

Çalışmalar, hiperkolesterolemi tedavisinde başarıyla kullanılan statinlerin AH'nın başlamasını ve gelişmesini önleme potansiyelini göstermiştir. Deneysel çalışmalar, statinlerin Aβ üretimini azalttığını, inflamatuar yanıtları baskıladığını, nöronları Aβ ve oksidatif stresin neden olduğu nörotoksisiteden koruduğunu göstermiştir [8,9].

Çalışmamızda Aβ1-42'ye maruz bırakılan insan nöroblastoma (SH-SY5Y) hücrelerinde atorvastatinin sinir koruyucu, kompansatuvar (SESN2 ve SIRT1) ve otofaji yolakları (LC3II) üzerindeki etkisini gösterdik. Bu bulgular doğrultusunda SESN2, SIRT1 ve LC3II'nin Aβ hasarı sırasında hücresel bütünlüğün ve homeostazın korunmasında rol oynadığı ve atorvastatinin bu proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek sinir korunmasına aracılık ettiği sonucuna vardık [4].

Fosfodiesterazlar (PDE'ler), siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) kendi inaktif 5'-monofosfatlarına metabolize eden metalofosfohidrolaz enzimleridir [10]. Seçici PDEi'ler ile siklik nükleotid hidrolizini bloke etmenin yararı, AH gibi çeşitli beyin patolojilerinde görülebilir [11].

Çalışmamızda, Aβ25-35 uygulanan fare hipokampal nöron hücrelerinde (HT-22) üç PDEI'nin (levosimendan, vinposetin ve ibudilast), sinir koruyucu (SESN2 ve SIRT1) ve otofaji aracılı gen ve protein yolakları (mTOR, ATG5, BECN1) üzerindeki etkilerini gösterdik. Bu çalışmada gözlenen PDEI aracılı SIRT1 artışının, farklı otofaji bileşenleri aracılığıyla otofaji aktivasyonunu arttırabileceğini düşünmekteyiz [5].

Gaucher hastalığı (GH) nadir, kalıtımsal bir LDH'dır ve lizozomlarda normalde yıkımı gerçekleşen bileşiklerin yıkılamaz olduğu bir lizozom hasarı mevcuttur. Glukoserebrosidaz (GC)'ı kodlayan GBA1 genindeki homozigot mutasyonlar, lizozomların yıkım kapasitelerini düşürmekte ve yanlış katlanan proteinlerin birikimine neden olmaktadır. Yapılan araştırmalarda Alzheimer hastalarının postmortem hipokampal beyin dokularında ve Aβ1-42 oligomerlerlerine maruz bırakılan primer nöronlarda, GC protein seviyelerinin ve enzimatik aktivitelerinin önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak GC hasarı AH patolojisinde yer almaktadır ve GC aktivitesinin artışını sağlayacak potansiyel terapotik yaklaşımlar AH'nda ümit vaadedici olabilecektir denebilir [12].Günümüzde GH, enzim yerine koyma tedavisini içeren rekombinant GC analoğu ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Bu ilaçlardan biri de taligluseraz-α'dır. Çalışmamızda HT-22 hücre kültürlerinde Aβ1-42 indüksiyonuyla artan SESN2 ve p-mTOR/mTOR ekspresyonunun taligluseraz-α ile azaldığını gözlemledik ve rekombinant GC analoglarınınAH tedavisinde yeri olabileceği sonucuna vardık.

AH'nda mevcut tedavi seçenekleri, nöronal yapının korunmasından ziyade daha çok semptomatik ve nörotransmitter odaklıdır. AH tedavisinde nöronal hasara karşı stratejiler geliştirmeyi hedefleyen bir sinir koruyucu molekül arayışı devam etmektedir. Statinlerin, PDEİ'lerin ve LDH tedavisinde kullanılan yetim ilaçların potansiyelleri ümit vaadedicidir.

The accumulation of beta-amyloid peptide (Aβ) plays a major role in the pathologic phases of Alzheimer's Disease (AD) [1]. The accumulation of these proteinaceous inclusions which are the characteristic of the AD is due to the imbalance between protein production and degradation processes [2]. Macroautophagy (hereafter, autophagy) is one of the degradation processes of Aβ , and genetic and experimental evidence have confirmed the presence of abnormalities in the lysosomal (autophagic) mechinary in AD brains. Therefore, the investigation of AD pathophysiology, particularly Aβ aggregation, oxidative stress and autophagy can provide therapeutic strategies to combat AD [3].

In this talk, the effects of three drug groups such as statins, PDEIs and orphans on the neuroprotective and autophagy pathways in the mechanism of AD will be explained [4, 5].

Sestrins have been emphasized as the stress-sensing proteins in the regulation of redox-function, aging and autophagy. Sirtuins are the deacetylases that play key role during cell response to a variety of stresses, such as oxidative or genotoxic stress and are crucial for cell metabolism [6, 7].

Many studies have shown the potential of statins that have been used successfully in the treatment of hypercholesterolemia, to prevent the onset and development of AD. Experimental studies have shown that statins reduce Aβ production, suppress inflammatory responses, protect neurons from neurotoxicity induced by Aβ and oxidative stress [8, 9].

Therefore, we demonstrated the effect of atorvastatin on the neuroprotective and the compensatory pathways (SESN2 and SIRT1) of Aβ neurotoxicity, and on the autophagy marker LC3II in the Aβ1-42-exposed neuroblastoma (SH-SY5Y) cells. Therefore, in line of these findings, we concluded that SESN2, SIRT1 and LC3II have roles in maintaining cellular integrity and homeostasis during Aβ insult and atorvastatin mediates its role by effecting expressions of these proteins [4].

Phosphodiesterases (PDEs) are metallophosphohydrolase enzymes that metabolize secondary messengers, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP), into their own inactive 5'-monophosphates [10]. The benefit of blocking cyclic nucleotide hydrolysis with selective PDE inhibitors (PDEIs) can be seen in various brain pathologies [11].

Therefore, we investigated the effect of three PDEIs (levosimendan, vinpocetine and ibudilast), on the neuroprotective SIRT1 and SESN2, via activation of AMPK and subsequent inhibition of mTOR signaling pathway and autophagy-related genes/proteins (ATG5, BECN1 and LC3II) in the Aβ25-35-stimulated mouse hippocampal neuronal cells (HT-22). We suggest that the PDEI-mediated SIRT1 increase observed may advocate autophagy activation through different autophagy components [5].

Gaucher disease (GH) is a rare, inherited and the most common LDH. Homozygous mutations in the GBA1 gene encoding glucocerebrosidase (GC) reduce the degradation capacity of lysosomes and cause accumulation of misfolded proteins. Studies have shown that GC protein levels and enzymatic activities are significantly reduced in postmortem hippocampal brain tissues of Alzheimer's patients and in primary neurons exposed to Aβ1-42 oligomers. Currently, GH is treated with recombinant GC analogue drugs, including enzyme replacement therapy. One of these drugs is taliglucerase-α. In our study, we observed that Aβ1-42-induced p-mTOR/mTOR protein expression in decreased by taliglucerase-α in HT-22 cell cultures (data ready to publish). Based on these findings, GC damage is involved in the pathology of AD, and it can be said that potential therapeutic approaches that will increase GC activity may be promising in [12].

Current treatment options of AD are rather symptomatic and neurotransmitter oriented rather than the most important aspect: protecting the neuronal structure. Thus, a new class of neuroprotective molecules that have targeted strategies against nerve damage can constitute a new approach to treatment of AD. The potential of statins, PDEIs and orphan drugs used in the treatment of LDH is likely to be promising for AD.

Kaynaklar/References:

1. Brettschneider J et al. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. Nat Rev Neurosci 2015; 16: 109 – 120.

2. Usenovic M and Krainc D. Lysosomal dysfunction in neurodegeneration: the role of ATP13A2/PARK9. Autophagy 2012; 8: 987 – 988.

3. Rubinsztein DC et al. Potential therapeutic applications of autophagy. Nat Rev Drug Discov 2007; 6: 304 – 312.

4. Çelik H et al. Effect of atorvastatin on Aβ1-42-induced alteration of SESN2, SIRT1, LC3II and TPP1 protein expressions in neuronal cell cultures. J Pharm Pharmacol 2020;72(3):424-436.

5. Saygisever-Faikoglu K et al. Effect of Three PDEIs on Neuroprotective and Autophagy Proteins in vitro AD Model. Kubra Int. J. Pharmacol. 2021; 17 (4): 169-179.

6. Shi, X et al. Sestrin2, as a negative feedback regulator of mTOR, provides neuroprotection by activation AMPK phosphorylation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in rat pups. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017; 37: 1447-1460.

7. Lee, I. et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2008; 105: 3374-3379.

8. Zhang Q et al. Autophagy activation: a novel mechanism of atorvastatin to protect mesenchymal stem cells from hypoxia and serum deprivation via AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway. Stem Cells Dev 2012; 21: 1321–1332.

9. Zhang L et al. Atorvastatin prevents amyloid- b peptide oligomer-induced synaptotoxicity and memory dysfunction in rats through a p38 MAPK-dependent pathway. Acta Pharmacol Sin 2014; 35(6): 716–726.

10. van Staveren WC, Markerink-van Ittersum M, H. W. Steinbusch, and de Vente J, The effects of phosphodiesterase inhibition on cyclic GMP and cyclic AMP accumulation in the hippocampus of the rat. Brain Res. 2001; 888(2): 275–286,

11. Bender. A. T. and Beavo J. A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular regulation to clinical use," Pharmacological Reviews. Pharmacol Rev 2006;58(3):488-520.

12. Choi S. Lysosomal Enzyme Glucocerebrosidase Protects against Aβ1-42 Oligomer-Induced Neurotoxicity; PLOS ONE 2015; (2): 1-18.

Evidence of neuroprotective effects of cannabinoid-profiled agents in neurotoxic models

Prof. Dr. Abel Santamaria

National Institute of Neurology and Neurosurgery Mexico City, Mexico

The endocannabinoid system comprises endocannabinoids such as anandamide (AEA), cannabinoid receptors CB1 and CB2, transporters, and synthesis and degrading enzymes such fatty acid amide hydrolase (FAAH). Several reports in literature support a role of the ECS as an important target to reduce N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAr)-mediated glutamatergic excitotoxicity, inflammation, oxidative stress and energy depletion in the CNS at the experimental level, thus promoting cell survival and neuroprotection. In this presentation, evidence on the neuroprotective properties of endocannabinoids, synthetic cannabinoids and inhibitors of the cannabinoid degradation enzyme FAAH, collected from our group and others, is shown and described. Modulation of hyper-excitability and reduction of neurodegenerative events has been obtained from both in vitro and in vivo experiments through the use of AEA, oleamide (ODA), WIN 55,212-2, and URB-597 in the toxic models produced by the excitotoxin quinolinic acid (QUIN), the parkinsonian pro-toxin 6-hydroxydopamine (6-OHDA) and the selective mitochondrial toxin 3-nitropropionoic acid (3-NP). The results of our studies, and from other groups, demonstrate the preservation of cell viability and redox activity in synaptosomal fractions, primary neuronal cell cultures, brain tissue slices, and brain tissues from intracerebrally-lesioned animals by these agents, as well as motor and morphological improvement. Together, these findings suggest that partial activation of CB1/CB2 receptors accounts for the neuroprotective patters elicited by these cannabinoid-profiled agents. Conclusions discuss specific protective mechanisms and emphasize the potential therapeutic role that cannabinoids possess and display for the design of viable treatments against neurodegenerative disorders.

Alzheimer hastalığına karşı potansiyel hedef olarak endokannabinoid sistem

Zübeyir Elmazoğlu[1,2], Edgar Rangel-López[3], Abel Santamaria[3], Çimen Karasu[1]

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

[2]Kimya Bölümü, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, Türkiye

[3]Laboratory of Excitatory Amino Acids, Ulusal Nöroloji ve Nöroşirürji Enstitüsü, Meksika

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel bozuklukların eşlik ettiği ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH'nın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hücre dışı amiloid beta (Aß) peptitlerinin birikimi, tau hiperfosforilasyonuna bağlı olarak artan hücre içi nörofibriler yumak oluşumu, nöronal hücre kaybı, nöroinflamasyon ve redoks düzensizlikleri patogenezin karmaşık mekanizmalarını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar, kronik hiperglisemi, hiperlipidemi, insülin direnci ve oksidatif stres ile karakterize Diabetes mellitus'ta (DM) hipokampal nöronların dejenerasyonunun ve bilişsel işlevlerdeki azalmanın hızlandığı gösterilmiştir. DM'nin, AH oluşumunda veya ilerlemesinde önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar, oksidatif stres, ileri protein oksidasyonu, mitokondriyal fonksiyon kaybı ve inflamasyon gibi birçok ortak yolağın her iki hastalığın patogenezinde de rol oynadığını ortaya koymuştur. Endokannabinoid sistem (EKS) ve düzenleyicilerinin bazı nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkileri olduğunu gösteren yeni çalışmalar bulunmaktadır. Endokannabinoid sistem ve modülatörleri, merkezi sinir sisteminde birçok patolojik ve fizyolojik işlevde yer aldığından glukolipotoksisite, nöroinflamasyon ve redoks stresinin aracılık ettiği AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda araştırılması önem arz etmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada endokannabinoidler araşidoniletanolamid (AEA) ve 2-araşidonilgliserol (2-AG), sentetik kannabinoidler CP 55-940 ve WIN 55,212-2 ve yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) inhibitörü URB-597 ajanlarının primer hipokampal nöronlarda hiperglisemi (HG) +oligomerik amiloid β (Aβ1-42) ile oluşturulmuş nörotoksik modeldeki potansiyel nöroprotektif etkilerinin araştırılaması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Primer hipokampal hücrelere yüksek glukoz (GLU, 150 mM, 24 saat) uygulandıktan sonra in vitro DM-AH modelini oluşturmak üzere yüksek glukoz varlığında Aβ1-42 (500 nM, 24 saat) uygulanmıştır. Protektif etki değerlendirilmesi için, hücrelere 6 saat boyunca artan konsantrasyonlarda (1 nM-1 µM) kannabinoid türevleri uygulandıktan sonra in vitro DM-AH modelinine maruz bırakılmıştır. Hücre canlılığı, apoptoz/nekroz, reaktif oksijen türevleri oluşumu (ROS), Aβ plaklarının birikimi, mitokondri membran potansiyeli (ΔΨm), intrinsik antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx, GRx) akitiviteleri, oksidatif-nitrozatif stres son ürünleri (AGE, HNE, 3-NT), inflamatuvar (p-NfkB, iNOS, IL-1β, TNF-α), antioksidan (p-Nrf2), nörogenetik (p-CREB) ve metabolik (p-GSK3β) protein düzeyleri konfokal mikroskop, western blot ve ELISA analizleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kannabinomimetikler, oksidatif-nitrozatif son ürünleri ve inflamatuar belirteçleri konsantrasyona bağlı olarak farklı oranlarda azaltırken; hücre canlılığını, ΔΨm ve antioksidan enzim kapasitesini anlamlı ölçüde artırmıştır. Ayrıca p-Nrf2, p-CREB ve p-GSK3β protein seviyelerini de anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, kannabinomimetiklerin, antioksidan, anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etkileri nedeniyle hipergliseminin eşlik ettiği AH'de potansiyel terapötik etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı; Hiperhlisemi; Amiloid beta peptid, Endokannabinoid Sistem, Nöroprotektif

Bu çalışma, TÜBİTAK-CONACYT İkili İşbirliği kapsamında desteklenmiştir (Proje no: 315S088)

Endocannabinoid system as potential target against alzheimer's disease

Zübeyir Elmazoğlu[1,2], Edgar Rangel-López[3], Abel Santamaria[3], Çimen Karasu[1]

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

[2] Department of Chemistry, Middle East Technical University, Ankara, Turkey

[3] Laboratory of Excitatory Amino Acids, National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez, Mexico City, Mexico

Objectives: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease accompanied by cognitive disorders. Although the pathogenesis of AD has not been clearly elucidated, accumulation of extracellular amyloid beta (Aß) peptides, increased intracellular location of neurofibrillary tangles due to tau hyperphosphorylation, neuronal cell loss, neuroinflammation and redox stress constitute the complex mechanisms of the pathogenesis. Several studies suggested that the degeneration of hippocampal neurons and the decrease in cognitive functions are accelerated in Diabetes mellitus (DM) characterized by chronic hyperglycemia, hyperlipidemia, insulin resistance and oxidative stress. Current treatment regimens are unable to counteract the multiple mechanisms involved in AD. Studies showing that DM is an important risk factor in the generation or progression of AD revealed that many common pathways such as oxidative stress, advanced protein oxidation, mitochondrial dysfunction, and inflammation play a role in the pathogenesis of both diseases. There are new studies indicating that the endocannabinoid system (ECS) and its regulators have protective effects in some neurodegenerative disorders. Since the endocannabinoid system and its modulators are involved in many pathological and physiological functions in the central nervous system, they are worth investigating in neurodegenerative diseases such as AD mediated by glucolipotoxicity, neuroinflammation and redox stress. Therefore, herein we aimed to investigate the potential neuroprotective properties of the endocannabinoids arachidonylethanolamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), the synthetic cannabinoids CP 55-940 and WIN 55,212-2, and the fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitor URB597, on a combined hyperglycemia HG+oligomeric amyloid β peptide (Aβ1-42) neurotoxic model in primary hippocampal neurons.

Materials-Methods: Primary hippocampal neurons were treated with high glucose (GLU, 150 mM, 24 h), then co-treated with Aβ1-42 (500 nM, 24 h) to induce DM-AD as an *in vitro* neurotoxicity model. For protection experiments, cells were treated with the increasing concentrations (1 nM to 1 µM) of cannabinoid agents for 6 h, then exposed to *in vitro* DM-AD model. Cell viability, apoptosis/necrosis, intracellular levels of reactive oxygen species (ROS), Aβ aggregation profile, mitochondria membrane potential (ΔΨm), antioxidant enzymes (SOD, CAT, GPx and GRx) activities, end-products of oxidative-nitrosative stress (AGE, HNE adducts and 3-NT), and endpoints of inflammatory responses (p-NfkB, iNOS, IL-1β and TNF-α) and antioxidant (p-Nrf2), neurogenetic (p-CREB) and metabolic (p-GSK3β) protein levels were all quantified by confocal microscopy, western blot and ELISA analysis.

Results: Cannabinomimetics were able to reduce oxidative-nitrosative endpoints and inflammatory markers in a differential manner and promote cell viability, ΔΨm and antioxidant enzymes capacity. Morever, p-Nrf2, p-CREB and p-GSK3β protein levels were increased by cannabinomimetics.

Conclusions: According to our findings, cannabinoidomimetics can be considered as potential therapeutic agents against AD concominant with hyperglycemia due to their antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects.

Keywords: Alzheimer's disease; Hyperglycemia; Amyloid beta peptide, Endocannabinoid system, Neuroprotection

This study was financially supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (Grant No: 31S088)

Mikroglial risk faktörlerinin alzheimer hastalığındaki rolü

Hande Karahan

Indiana University, USA

Alzheimer hastalığı (AH) üzerine yapılan insan genetik çalışmaları pek çok genetik risk faktörünü tanımlayarak hastalığın anlaşılmasına önemli ölçüde katkıda bulundu. Son zamanlarda, pek çok AH genetik risk varyantları beynin doğal immun hücreleri olan mikroglialarda yüksek oranda ya da selektif olarak eksprese olan genlerde tanımlandı. Bu çalışmalar, AH patolojisine karsı gelişen mikroglial immun yanıttaki bozulmaların hastalık patogenezinde önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Çeşitli *in vitro* çalışmalar farklı mikroglia tiplerinin AH'de koruyucu ve/veya zararlı etkilere yol açabileceğini gösterdiği için mikroglial AH risk faktörlerinin bu hücrelerin fonksiyonlarını *in vivo* koşullarda nasıl etkilediği hala belirsizliğini korumaktadır. Bu genetik risk faktörlerinin fonksiyonel etkilerinin belirlenmesi, özellikle mikroglialarda, hastalık patogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlayabilir.

Geniş kapsamlı insan genetik çalışmalarının birinde *Abelson interactor family member 3 (ABI3)* geninde nadir bir varyant tanımlanmış ve bu varyant gec-baslangicli AH riski ile ilişkilendirilmiştir. Fakat *ABI3* geninin AH etiyolojisindeki rolü ve beyindeki fizyolojik fonksiyonları bilinmemektedir. Bunu anlamak için AH transgenik fare modeli kullanarak ABI3 fonksiyon kaybının hastalığın patolojik özelliklerini nasıl etkilediğini değerlendirdik. *ABI3* geninin etkilediği önemli mikroglial fonksiyonları tanımlamak ve bunun hastalık patogenezini nasıl etkilediğini belirlemek için kapsamlı fonksiyonel ve transkriptomik analizler gerçekleştirdik. Amiloid ve diğer patolojilerdeki belirgin değişikliklerin yani sıra mikroglial fagositoz ve immun yanıtta rol alan genlerde *ABI3* geninin modülasyonuna bağlı değişimler saptadık. Sonraki çalışmalarda altta yatan mekanizmaları aydınlatabilmek amacıyla bu fonksiyonları *in vitro* yöntemlerle araştırdık. Fonksiyonel çalışmalar ABI3 fonksiyon kaybının β-amiloid birikimini ve nöroinflamasyonu etkileyerek AH gelişme riskini artırabileceğini gosterdi. Sonuç olarak, bu bulgular mikroglialarin AH patolojisinde hastalığa yon verebilme rollerini güçlendirmektedir.

The role of microglial risk factors in alzheimer's disease

Hande Karahan

Indiana University, USA

Human genetics studies of Alzheimer's disease (AD) significantly contributed to our understanding of the disease by identifying many genetic risk factors. Recently, many AD risk variants were identified in or near the genes that are highly or selectively expressed in microglia, the innate immune cells of the brain. These studies suggest that aberrant microglial immune responses to the initial AD pathology may play critical roles in the pathogenesis of AD. Because multiple *in vitro* studies have demonstrated protective and/or detrimental effects of different types of microglia in AD, how microglial AD risk genes regulate the function of these cells *in vivo* remain elusive. Determining the functional consequences of these genetic risk factors in AD, particularly in microglia, can provide invaluable insight into the pathobiology of the disease.

In one of these large-scale human genetics studies, a rare coding variant was identified in the Abelson interactor family member 3 (*ABI3*) gene and this variant is associated with increased risk of late-onset AD. However, the role of ABI3 in the etiology of AD and its physiological functions in the brain remain unknown. To address this question, we determined whether loss of ABI3 function affects pathological features of AD in a transgenic mouse model of AD. We performed comprehensive functional and transcriptomic analyses to identify the key microglia functions regulated by the *Abi3* gene and how it contributes to disease pathogenesis. In addition to a significant alteration in amyloid and other related pathology, we identified selective dysregulation of genes implicated in microglial phagocytosis and immune response after modulation of the *Abi3* gene. We further investigated these functions *in vitro* to dissect out the underlying mechanisms. Our functional study has provided evidence that loss of ABI3 function may increase the risk of developing AD by affecting amyloid-β accumulation and neuroinflammation. Taken together, these findings strengthen the disease-driving role of microglia in AD pathology.

Uydu Sempozyumu

Preklinik veriden klinik veriye geçiş: farmakoloğun sorumlulukları

Hakan S. Örer

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 34450 İstanbul

Yeni ilaç keşfi araştırma-geliştirmeye dayalı uzun ve pahalı bir süreçtir. Temel araştırmadan başlayarak hayvan deneyleri, toksikolojik profilin ortaya çıkarılması ve ardından klinik aşamaya geçiş kritik aşamaları oluşturur. En başından itibaren temel araştırma dönemine bakıldığında, çoğu kez fikirlerin ilk ortaya çıkışı "ilaca" odaklı değildir. Temel biyomedikal araştırma artık her temel bilim araştırmacısı tarafından benzer yöntemlerle büyük ölçüde multidisipliner yaklaşımla yapılan ve canlıda ilaçlanabilir (druggable) hedeflerin bulunması ve bunlara yönelik ajanların tasarlanması ile yürüyen bir etkinliktir. Bu aşamada endüstri kadar akademik araştırma kurumlarının da anlamlı bir biyolojik yolak keşfederek ilaç keşfine katkı yapma potansiyeli vardır. Binlerce hastalık ve bu hastalıklara yönelik geliştirilme potansiyeli olan binlerce ajan bu bağlamda tartışılıyor (bazen fizyolojiyi daha iyi anlamak gerekiyor) ve eldeki olanaklar (bilimin geldiği seviye…) dahilinde bir tıbbi ihtiyacın en uygun şekilde karşılanabilmesi için bir karar veriliyor. Bu aşamada klinik ve preklinik alanlardan her türlü özgeçmişe sahip araştırmacı kritik karar verme süreçlerinde yer alır. İhtiyaç saptandıktan sonra, ikinci bir yol ayrımı bu ihtiyacın hangi yapıda bir ajanla karşılanacağıdır. Küçük kimyasal molekül yapısında ilaç adaylarının geliştirilmesi, sentez ve yapı-etki ilişkisi alanında yetkin kimyacıların vereceği kararla ilerliyor. Biyolojik ilaçlarda ise moleküler biyologlar benzer bir konumda. İlk karar aşamalarının ardından süreç yine multidisipliner ve ortaklaşa çalışmalarla ilerliyor. Bir ürüne dönüşme olasılığı güçlendikçe aday moleküllerin optimizasyonu ve hücredeki hedefleri daha ayrıntılı olarak karakterize ediliyor ve giderek alana özgü uzmanlıklar öne çıkıyor. Temel bilimlerin katkısıyla başlatılan süreçte klinik faz araştırmaları ilerledikçe klinik tıbbın ağırlığı artıyor.

Klinik araştırmaya geçiş için ilaç adayının hayvan deneyleriyle etkili ve güvenli olduğu gösterilmiş ve sağlık otoritesi tarafından "yeni araştırma ilacı" olarak kabul edilmiş olması gereklidir. İlaç adayının etkili ve güvenli olduğunun gösterildiği hayvan deneyleri verisinin değerlendirilmesi ile faz 1 klinik araştırmaların yürütülmesi farmakoloji açısından belki de en kritik dönemdir. Çünkü burada verilecek kararlar ve daha da önemlisi bu kararlara temel olacak araştırma tasarımları zorunlu şekilde "farmakoloji alan bilgisini" öne çıkarmaktadır. Bir ilacın geliştirilmesi için geçen 10-15 yıllık bir sürecin yaklaşık tam ortasına gelen bu aşamayı farmakolojinin kreşendosu olarak adlandırabiliriz.

Klinik önce araştırma döneminde farmakolog (ya da toksikolog) hatasız bir şekilde doz-cevap eğrisinde insanlar için potansiyel zararlı olabilecek etkileri tanımlamakla görevlidir. Toksikoloji ile farmakoloji arasında sınır giderek belirsizleşirken, bu çerçevede ikisi arasındaki farkın işin niteliğinden çok, bakış açısı ile ilgili olduğu görülmektedir. Toksikoloji bir ajana maruz kalma sonucunda ortaya çıkan advers etkilere odaklanırken, farmakolog dozla ilişkilendiren istenen ve istenmeyen geniş bir etki spektrumuna odaklanır.

Hayvan deneyleriyle ilaç adayının araştırılan klinik durumla ilişkili etki profili ile advers etkilerini ortaya çıkarmak için temkinli ve iterasyona dayalı kompleks algoritmalar kullanılır. Temel araştırma sırasında öncü molekül optimizasyonu sürecinde yapılan kısa süreli (akut) değerlendirmeler ve temel farmakokinetik araştırmalar "final" toksikoloji için bir prelüt olarak kabul edilir.

Her aday ilaç için faz 1 aşamasına geçmeden asgari olarak hangi toksikoloji parametrelerin bilinmesi gerektiği ayrı ayrı belirlenir. Burada da iyi bir risk-fayda analizi yapılmalıdır (1). Farmakologlar bu risk-fayda analizinde baş rol oynarlar ve özellikle kullanılacak dozların belirlenmesinde eşik değer olacak bir toksik doz ile advers etki göstermeyen etkili doz (no observed adverse effect level-NOAEL)'un hesaplanmasında çoğu kez esas sorumlu konumundadırlar. Farmakoloji-toksikoloji tartışmasına dönülecek olursa, toksikolojik bakış yukarıda belirtildiği gibi genellikle "bir ajana maruz kalma" esasına dayalı iken, farmakolojik bakış, etkililiğin ne olduğu en başından itibaren bilindiği için, fizyolojik cevaplar üzerinden NOAEL ve NOEL (no observed effect level-etki görülmeyen doz seviyesi)'in tahmin edilebilir olduğunu öne çıkarır. Bu şekilde yapılan değerlendirme ilaç araştırmaları terminolojisinde "toksikoloji" olarak adlandırılsa da esasen farmakolojiyi işaret eder ve fonksiyona dayalı ampirik güvenlilik farmakolojisi olarak da adlandırılabilir (3). Hayvan deneyleri ile aday ilacın etkili ve güvenli olduğu sınırların belirlenmesi kliniğe geçiş için olmazsa olmaz bir koşul olsa da bu verinin insana uyarlanabilmesi ancak belli sınırlar içinde yapılabilir. Hayvan deneylerinin süresi uzadıkça (>2 ay) insanda olası toksik etkilere rastlanma olasılığının arttığı ve bu yolla yaklaşık %70'inin saptandığı kabul edilmektedir. Bu etkilerin de %60'tan fazlası faz 1 sırasında saptanmaktadır (2).

İlaç araştırmaları mevzuatı uyarınca, faz 1 klinik araştırmalar bir farmakoloğun sorumluluğunda yürütülür. Bu aşamada yeni molekülün güvenliliğinin belirlenmesi esas olduğundan, kanser ilaçları gibi sitotoksik ajanlar dışında kalan faz 1 araştırmaları sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilir. Temel olarak toksik (advers) etkiler gözlenir, çalışma popülasyonuna uygun ölçeklere göre puanlandırılır ve raporlanır. Bu nedenle araştırılan hastalığa ilişkin riskler, hayvan deneylerinden elde edilen toksikoloji profili ve araştırma ilacına ait bilinen uyarılar ve önlemler çalışma başlamadan önce yorumlanmalı ve gerekli unsurlar protokole eklenmelidir. Bu iş de farmakoloğun sorumluluğundadır. Protokolde ayrıca hangi koşullarda araştırmanın durdurulacağı ve dozun nasıl değiştirileceği de yer almalıdır. Farmakologlar burada da doz eskalasyonu ve ileri aşamalarda kullanılacak dozların belirlenmesinde anahtar rol oynarlar. Kanser ilaçları gibi sitotoksik ilaçlar için bu özellikle önemlidir.

Sonuç olarak, farmakoloji alan bilgisi ve «uzmanlığı» temel ve klinik ilaç araştırmalarında olmazsa olmaz bir unsurdur. İlaç araştırmaları ve «milli ilaç» geliştirilmesi öncelikli bir ulusal politika olarak açıklanmıştır. COVID-19 pandemisi de klinik araştırmanın önemini kamuoyunun gündemine sokabilmiştir. Dolayısıyla, yavaş da olsa bir araştırma kültürü ve ar-ge sektörünün geliştiği görülmektedir. Bu durumu farmakoloji alanı için bir fırsat olarak görüp, farmakoloji eğitiminin bu çerçevede yeniden yapılandırılması sağlanmalıdır. İlaç araştırmalarında önemli ve belirleyici bir ağırlığı olan farmakolojinin rolü üniversite-sanayi çevrelerine ve kamuoyuna da ayrıca anlatılması gereklidir.

1. Dorato, M. A., & Engelhardt, J. A. (2005). The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition(s). Regul Toxicol Pharmacol, 42(3), 265-274

2. Baird, T. J., Caruso, M. J., Gauvin, D. V., & Dalton, J. A. (2019). NOEL and NOAEL: A retrospective analysis of mention in a sample of recently conducted safety pharmacology studies. J Pharmacol Toxicol Methods, 99, 106597

3. Olson, H., Betton, G., Robinson, D., Thomas, K., Monro, A., Kolaja, G., . . . Heller, A. (2000). Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. Regul Toxicol Pharmacol, 32(1), 56-67

Erken faz klinik çalışmalar neden gerekli? Klinik araştırmacı bakış açısıyla

Fatih Demirkan

Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye

Why are early phase clinical trials necessary? From a clinical researcher perspective

Fatih Demirkan

Dokuz Eylül University, Turkey

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

9. Klinik Toksikoloji Sempozyumu/9th Clinical Toxicology Symposium

Gıda toksikolojisi

Gıdalarda katkı maddeleri ve etik dışı davranışlar

Yaman Gökçek

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Gıda katkı maddeleri, tek başına gıda olarak tüketilmeyen ve gıdanın karakteristik bileşeni olarak kullanılmayan maddelerdir. Gıdalara, onların görünüm ve lezzetlerinin tüketicinin isteği doğrultusunda olması ve raf ömürlerinin uzaması amacıyla eklenirler. Tek başlarına gıda olarak kullanılmamalarına ve gıda yerine geçmemelerine rağmen; güvenli gıda elde etmek, üretim ve tüketimdeki teknolojik ihtiyaç, beslenme alışkanlıklarımızın değişmesi ve hazır gıda tercihi gibi sebepler yüzünden ihtiyaç duyulurlar. Günümüzde, sentez yoluyla laboratuvarlarda üretilebiliyor olmalarının yanı sıra, inançları ve kişisel tercihleri konusunda tüketiciye alternatif seçenekler sunmalarından dolayı da çekicilik kazanmaktadırlar. Kalite ve standardizasyon, güvenilirlikle birlikte kullanıldığında sağlığı da beraberinde getireceği için, zararsız katkı maddelerinin izin verilen miktarda tüketiciye sunulması çok önemlidir. Bununla birlikte, tüketicinin de ne yediğini bilmesi gerekir.

Tüketicinin sağlığını ve ülke ekonomisini direkt olarak etkileyen bir başka önemli konu ise gıdalarda etik dışı davranışlar ve tağşişlerdir. Hileli gıda, tüketicileri yanıltarak onların sağlık ve ekonomik yönden zararlara uğrattığı gibi; haksız rekabet yüzünden, üreticilerin de zarar görmesine sebebiyet vermektedir. Bilim, gıdalardaki etik dışı davranışları ortaya çıkarsa da, küçük yaşlardan başlatılacak olan eğitim, yasal denetimler ve ciddi yaptırımlarla desteklenmediği sürece yeterli olmayacaktır.

Bu mini derlemede, kısaca, gıdalardaki katkı maddeleri ve etik dışı davranışlar değerlendirilmiştir.

Additives and unethical behaviours in food

Yaman Gökçek

Istanbul Yeni Yüzyıl Üniversity, Faculty of Pharmacy, The Department of Biochemistry

Food additives are substances that are not consumed as nutrient alone and are not used as a characteristic component of food. They are added to food in order to make their appearance and taste in line with the consumer's request and to extend their shelf life. Although they are not used as food alone and cannot replace food; they are needed due to reasons such as obtaining safe food, the technological need in production and consumption, the change in our eating habits, and the preference of convenience food. Today, besides being able to be produced in laboratories by synthesis, they are also attractive because they offer alternative options to the consumer regarding their beliefs and personal preferences. As quality and standardization will bring health when used with reliability, it is very important to present harmless additives to the consumer within allowable amount. In addition, the consumer also should know what s/he is eating.

Another important issue that directly affects the health of the consumer and the Country's economy is unethical behaviour and adulteration in food. Fraudulent food misleads consumers and harms them in terms of health and economy. Due to unfair competition, it also causes damage to the producers. Although science reveals unethical behaviours in food, it will not be enough unless it is supported by education from childhood, legal inspections, and serious sanctions.

In this mini-review, additives and unethical behaviours in food were briefly evaluated.

Gıdalardaki tehlikeler: mikotoksinler, mantarlar ve pestisitler

Türkan Yurdun

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı (E)

Gıda zehirlenmeleri, metaller, katkı maddeleri, hormonlar, mikroorganizmalar, pestisitler ve doğal toksik maddeleri içeren gıdaların tüketimi ile oluşur. Gıdaların küflerle kontaminasyonu, dünya çapında işlenmiş ve tarımsal ürünlerin üretimi, dağıtımı ve tüketiminde çok önemlidir. Mikotoksinler, belirli küfler (mantarlar) tarafından üretilen ve gıdalarda bulunabilen doğal olarak oluşan toksinlerdir. Mikotoksinlere maruz kalma, mikotoksikozis adı verilen toksik sendromlara neden olabilir. Mikotoksin bulaşmış gıda ve yemlerin tüketimi insanlarda ve hayvanlarda karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etkileri nedeniyle akut veya kronik toksisiteye yol açar. Mikotoksinler, başta *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium* cinsi olmak üzere birçok küf cinsi tarafından üretilir. 300'den fazla mikotoksin tanımlanmıştır ve aflatoksinler, trikotesenler, zearalenon, fumonisinler, okratoksinler ve patulin gıdalarda yaygın olarak bulunur ve dünya çapında öngörülemeyen ve devam eden gıda güvenliği sorunlarına neden olur.

Mantar tüketimi tüm dünyada yaygındır. Toplayıcıların zehirli bir türü yenilebilir olarak yanlış tanımlaması nedeniyle mantar zehirlenmeleri meydana gelebilir. Ölümcül mantar zehirlenmelerine amatoksinleri içeren mantarlar neden olur ve amatoksinler esas olarak *Amanita*, *Lepiota* ve *Galerina* türleri tarafından üretilir. Amatoksinler arasında α- ve β-amanitinler en çok çalışılan toksinlerdir. RNA polimeraz II inhibisyonu ve oksidatif stres sonucu hepatosellüler yetmezliğe neden olurlar. *Amanita phalloides* ölümlerin çoğundan sorumludur. Mantar zehirlenmesinin teşhis edilmesi zordur ve sıklıkla hastaneye yatış gerektirir. Erken teşhis ve tedavi hayat kurtarıcı olabilir.

Pestisitler, tarım, sanayi ve sağlık alanlarında birçok fayda sağlayan fiziksel, kimyasal veya biyolojik aktif maddelerdir. Ürün kayıplarını azaltmak veya ortadan kaldırmak için zararlıları, hastalıkları, yabani otları, mikroorganizma ve böcek istilasını kontrol etmek için tarımsal üretimde yaygın olarak kullanılmaktadır. Pestisitlerin gıda ve içme suyundaki kalıntılarına, mesleki ve çevresel maruz kalınmasıyla sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin endişeler hızla artmaktadır. Çeşitli kanser türleri, diyabet, astım, Alzheimer gibi nörodejeneratif bozukluklar, amyotrofik lateral skleroz, kardiyovasküler hastalıklar, kronik nefropatiler, doğum kusurları ve üreme bozuklukları gibi kronik hastalıklar ile pestisitler arasındaki ilişkiye ait kanıtlar bulunmaktadır.

Bu mini derlemede gıdalardaki tehlikelerin varlığı, oluşumu, kontrolü ve sağlığa etkileri değerlendirilmiştir.

Hazards in food: mycotoxins, mushrooms and pesticides

Türkan Yurdun

Marmara University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology (R)

Food poisoning occurs with the consumption of foods containing metals, additives, hormones, microorganisms, pesticides and natural toxic substances. Contamination of food with molds is crucial in the production, distribution and consumption of processed and agricultural products around the world. Mycotoxins are naturally occurring toxins produced by certain molds (fungi) and can be found in food. Exposure to mycotoxins can cause toxic syndromes called mycotoxicosis. The consumption of mycotoxin-contaminated food and fodder may cause acute or chronic toxicity in humans and animals due to its carcinogenic, mutagenic, and teratogenic effects. Mycotoxins are produced by a number of fungal genera, primarily *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Fusarium* genus. More than 300 mycotoxins have been identified and aflatoxins, trichothecenes, zearalenone, fumonisins, ochratoxins, and patulin are commonly found in foods and cause unpredictable and ongoing food safety problems worldwide.

Mushroom consumption is widespread all over the world. Mushroom poisoning can occur because collectors misidentify poisonous species as edible. Fatal mushroom poisonings are caused by amatoxin-containing mushrooms and amatoxins are mainly produced by *Amanita*, *Lepiota*, and *Galerina* species. Among the amatoxins, α- and β-amanitins are the most studied ones. Due to RNA polymerase II inhibition and oxidative stress, they cause hepatocellular failure. *Amanita phalloides* (death cap) is responsible of most of the deaths. Mushroom poisoning is difficult to diagnose and often requires hospitalization. Early diagnosis and treatment can be life-saving.

Pesticides are physical, chemical or biological active substances that provide many benefits in agriculture, industry and health. It is widely used in agricultural production to control pests, diseases, weeds, microorganism and insect infestation to reduce or eliminate crop losses. Concerns about the health effects of pesticides in food and drinking water residues and occupational and environmental exposures are rapidly growing. There is evidence for the relationship between pesticides and chronic diseases such as various types of cancer, diabetes, asthma, neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, amyotrophic lateral sclerosis, cardiovascular diseases, chronic nephropathies, birth defects and reproductive disorders.

In this mini review, the presence, occurrence, control and health effects of hazards in foods were evaluated.

Gıdalarda biyojenik aminler

Durişehvar Özer Ünal

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Beyazıt, İstanbul

Gıda güvenliği, dünya çapında tüketici ve sağlık kurumlarının temel endişelerinden biridir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Gıda Güvenliği Japonya Komisyonu (FSCJ), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), vb.). DSÖ'ye göre, 200'den fazla hastalık gıda yoluyla bulaşıyor ve nüfusun büyük çoğunluğu hastalanarak yaşamlarının bir noktasında gıda kaynaklı bir hastalık geçiriyorlar.

Aminoasitlerin karboksil grubunun dekarboksilasyonu veya aldehit veya ketonların aminasyon ve deaminasyonu sonucu oluşan bileşiklerdir. İnsan ve hayvanların biyolojik fonksiyonlarında önemli rol oynayan biyojenik aminler, sinir sistemi ve kan basıncı kontrolünde metabolik fonksiyonların yerine getirilmesinde ve nükleik asit sentezinde azot kaynağı olarak kullanılmaktadır. Biyojen aminler düşük molekül ağırlıklı azotlu organik baz yapısındaırlar Örneğin: putresin, kadaverin, tiramin, feniletilaminhistamin, pirolin gibi polar veya yarı polar bileşiklerdir. Biyojen aminler hem vücudumuzda sentezlenmekte hem de gıdalarla alınmaktadır. Normal koşullarda gıdalarla insan vücuduna alınan biyojen aminler vücudun sindirim sisteminde bulunan diamino oksidaz (DAO), monoamino oksidaz (MAO), ve histamin-N-metil transferaz enzimleriyle detoksifiye edilmektedir. Böylece çok yüksek miktarda tüketildiğinde insan sağlığı üzerine olumsuz bir etki göstermektedirler. Bu nedenle gıdalarda bozunmayı ve biyogen amin oluşumunu engellemek için tuz oranı yükseltilmekte belirli sıcaklık ve pH da tutulmaktadırlar. Biyogen aminlerin gıdalarda analizleri aynı zamanda bozunmanın ve toksik etkinin belirlenmesi için önemlidir.

Biyojen aminlerin nitel ve nicel tayinleri için kromatografi, kapiler elektroforez, flourimetri gibi yöntemler kullanılmaktadır. Genel olarak gıdaların matriksi kompleks olduğundan kromatografik analizden önce ekstraksiyon ve saflaştırma işlemlerinin uygulanması gerekmektedir. Özellikle nötr ve asidik pH larda biyojen aminlerin polarlıkları birbirinden oldukça farklıdır. Bu pH larda biyojen aminler tuzları şeklindedir. pH 11,5 in üzerinde ise biyojen aminler serbest bazları şeklindedir ve polarlıkları birbirine daha yakındır. Biyojen aminlerin ve biyojen amin tuzlarının polarlıklarının birbirinden az veya çok farklı olması, dikkate alınarak ekstraksiyon ve saflaştırma işlemleri kayıplara neden olmadan yapılabilmelidir.

Ülkemizde gıdalarda bulunan biyojen aminlerde histamin dışında belirlenmiş yasal üst sınır değeri bulunmamaktadır. Sadece balıklarda histamin miktarının 200mg/kg'ı aşmaması gerektiği bildirilmiştir. Avrupa Birliği balık etindeki histamin yasal limitini 10 mg/100g belirtirken, bu limit FDA (Food Drug Administration) tarafından 5 mg olarak belirtilmiştir.

Bu amaçla, biyojen aminlerin gıdalarda analizleri önem taşımaktadır.

Biogenic amines in foods

Durişehvar Özer Ünal

İstanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry Beyazıt, İstanbul

Food safety is one of the main concerns of consumers and healthcare institutions worldwide. European Food Safety Authority (EFSA), Food and Drug Administration (FDA), Japan Commission for Food Safety (FSCJ), World Health Organization (WHO), etc.). According to WHO, more than 200 diseases are transmitted through food, and the vast majority of the population will fall ill and have a foodborne illness at some point in their lives.

They are compounds formed as a result of decarboxylation of the carboxyl group of amino acids or amination and deamination of aldehydes or ketones. Biogenic amines, which play an important role in the biological functions of humans and animals, are used as a nitrogen source in the nervous system and blood pressure control, performing metabolic functions and nucleic acid synthesis. Biogenic amines are low molecular weight nitrogenous organic bases. For example, they are polar or semi-polar compounds such as putrescine, cadaverine, tyramine, phenylethylamine, histamine, pyrroline. Biogenic amines are both synthesized in our body and taken with food. Under normal conditions, biogenic amines taken into the human body with food are detoxified by the enzymes of diamino oxidase (DAO), monoamino oxidase (MAO), and histamine-N-methyl transferase in the digestive system of the body. Thus, they have a negative effect on human health when consumed in very high amounts. For this reason, in order to prevent degradation and biogenic amine formation in foods, the salt rate is increased and they are kept at a certain temperature and pH. Analysis of biogenic amines in foods is also important for the determination of degradation and toxic effects.

Methods such as chromatography, capillary electrophoresis and fluorimetry are used for the qualitative and quantitative determination of biogenic amines. In general, since the matrix of foods is complex, extraction and purification processes should be applied before chromatographic analysis. Especially at neutral and acidic pHs, the polarities of biogenic amines are quite different from each other. At these pHs, biogenic amines are in the form of salts. If the pH is above 11.5, biogenic amines are in the form of their free bases and their polarities are closer to each other. Considering the polarities of biogenic amines and biogenic amine salts are more or less different from each other, extraction and purification processes should be carried out without causing losses.

Methods such as chromatography, capillary electrophoresis and fluorimetry are used for the qualitative and quantitative determination of biogenic amines. In general, since the matrix of foods is complex, extraction and purification processes should be applied before chromatographic analysis. Especially at neutral and acidic pHs, the polarities of biogenic amines are quite different from each other. At these pHs, biogenic amines are in the form of salts. If the pH is above 11.5, biogenic amines are in the form of their free bases and their polarities are closer to each other. Considering the polarities of biogenic amines and biogenic amine salts are more or less different from each other, extraction and purification processes should be carried out without causing losses.

In our country, there is no legal upper limit value determined for biogenic amines in foods, other than histamine. It has been reported that the amount of histamine only in fish should not exceed 200mg/kg. While the European Union specifies the legal limit of histamine in fish meat as 10 mg/100g, this limit is specified as 5 mg by the FDA (Food Drug Administration).

For this purpose, the analysis of biogenic amines in foods is important.

Marin toksikolojisi ve fikotoksinler

M. Zafer Gören

Marmara Üniversitesi, Türkiye

Deniz ürünleri oluşan zehirlenmeler marin biyotoksinler tarafından oluşur ki bu toksinler "tehlileli alg patlamaları" olduğu zamanlarda görülür. Çevresel ve iklimsel şartlar bir araya gelince fitoplankton türleri genellikle dinoflagellata veya diatomlar eksponansiyel olarak çoğalır ve aynı hızda toksinleri de üretmeye başlarlar. Tehlikeli alg patlamaları çevrenin polütan maddelerle kirlenmesi ve iklimsel faktörlere bağlıdır.

Binlerce mikroalgal türlerin içinde Alexandrium, Gymnodinium, Dinophysis, Pseudo-nitzschia temel olarak insanlar için toksik olan molekülleri üretir. İstridye, midye, yengeç gibi kabuklu deniz ürünleri, suyu filtre ederek beslenirler, bundan dolayı sudaki mikroalgleri tüketirken onların ürettiği toksinler de bu canlılara geçer ve tüketenler için bir tehdit oluşur. Mikroalgler tarafından *de novo* olarak sentezlenen bu biyotoksinler, kabuklu deniz ürünleri toksinleri olarak bilinir. Aslında kabuklu deniz ürünleri bir çeşit vektörlerdir.

Deniz ürünleri ile oluşan zehirlenmeler semptom ve sendromlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılırlar:

Paralitik Kabuklu Deniz Ürünü Zehirlenmesi (PSP), Amnezik Kabuklu Deniz Ürünü Zehirlenmesi (ASP), Nörotoksik Kabuklu Deniz Ürünü Zehirlenmesi (NSP), Diyareik Kabuklu Deniz Ürünü Zehirlenmesi (DSP) ve Ciguatera (tropikal) Balığı Zehirlenmesi (CFP).

Kimyasal yapılarına göre sekiz çeşit grup marin biyotoksini vardır: Azaspirasidler, Brevetoksinler, Siklik iminler, Domoik asit, Okadoik asit, Pektenotoksinler, Saksitoksinler ve Yessotoksinler. Palyotoksinler ve Tetrodotoksinler de farklı ayrı iki gruptur.

Nörotoksinler voltaja bağlı sodyum kanalları üzerine etki ederler. Bunlar Brevetoksin, Saksitoksin ve Tetradotoksindir. Brevetoksin nöroksik kabuklu deniz ürünü zehirlenmesi, Saksitoksin ve Tetradotoksin paralitik formda zehirlenme yapar. Eksitatör amino asitlere yapıca benzeyen Domoik asit ve analogları ise nöronlardaki spesifik reseptörlere bağlanarak hem nörolojik hem de gastointestinal semptomlar oluşturan amnezik deniz ürünü zehirlenmesi yapar. Bazen nöbet bile görülebilir. Gimnodimin, Spirolidler ve Pinnatoksinler gibi hızlı etkili Siklik iminler, nikotinik asetilkolin reseptörünü bloke ederek kas felcine neden olurlar. Okadoik asit ve Dinofisitoksinler (diyareik toksinler olarak bilinir) ve bunlar polieter yağ asitleridir. Protein fosfatazları *in vitro* olarak inhibe ederler.

Palitoksinler büyük polialkollerdir ve Na^+/K^+-ATPaz'a bağlanarak, pompayı kontrolsüz iyon akışına neden bir iyon kanalına dönüştürür.

Azaspirasidler, Pekteneotoksinler ve essotoksinlerin toksisite oluşturrma mekanizmaları bilinmemektedir. Tedavilerinde yaklaşım genellikle semptomatiktir.

Marine toxicology and phycotoxins

M. Zafer Gören

Marmara University, Turkey

The toxicities occuring due to sea food are produced by marine biotoxins which are produced during “harmful algal blooms”. When the environmental and climatic conditions superimpose, phycoplanktons, generally dinoflagellata or diatoms grow exponentially and start to produce biotoxins at the same rate. Harmful algal blooms are related to the pollution of the environment and climatic factors. Among the thousands of microalgae, Alexandrium, Gymnodinium, Dinophysis, Pseudo-nitzschia are the species that generate molecules that are toxic for human beings. Shellfish like oysters, mussels, crabs feed on the planktons by filtering the water, so while consuming the microalgae they are being contaminated with the toxins and will threaten the humans who eat them. These biotoxins are de *novo* produced by the microalgae and are known as shellfish toxins. In fact the shellfish are vectors.

Shellfish poisoning are classified according to symptoms and syndromes as: Paralytic shellfish poisoning (PSP), Amnesic Shellfish Poisoning (ASP), Neurotoxic Shellfish Poisoning (NSP), Diarrhetic Shellfish Poisoning (DSP) and Ciguatera fish (tropical) Poisoning (CFP).

The marine biotoxins are classified into eight groups according to their chemical structures: Azaspiracids, Brevetoxins, Cyclic imines, Domoic acid, Okadoic acid, Pectenotoxins, Saxitoxins and Yessotoxins. Paliotoxins and Tetradotoxins are two other distinct groups.

Neurotoxins act on voltage gated sodium channels. These are Brevotoxins, Saxitoxins and Tetradotoxins. Brevetoxins produce Neurotoxic Shellfish Poisoning but Saxitoxins and Tetradotoxins procuce Paralytic form of Shellfish Poisoning. As Domoic acid and analogues structurally resemble excitatory amino acids, they generate Amnesic form of Shellfish Poisoning with gastrointestinal symptoms. Sometimes seizures can be observed. The fast acting Cyclic imines like Gymnodimins, Spirolids and Pinnatoxins block acetylcholine receptors and and produce paralysis. Okadoic acid and Dynositoxins (known as Diarrhetic toxins) are polyether fatty acids and inhibit protein phosphatases *in vitro.*

Paliotoxins *are* large polyalcohols and bind to Na^+/K^+-ATPase and causing the ions to flow in an uncontrolled way through the pump. The mechanism of action of Azaspiracids, Pectenotoxins and Yessotoxins are not known. The treatment approach is usually symptomatic in all types.

Panel/Session 8: “Cell signalling pathways and new therapeutic targets in cancer”

Doksorubisine dirençli meme kanserinde fotodinamik tedavi

Doç. Dr. Ahmet Altun

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas-Türkiye

Fotodinamik terapi (PDT), onkolojik olmayan hastalıkların yanı sıra çeşitli tip ve konumlardaki kanserlerin tedavisinde kullanılan modern ve invaziv olmayan bir terapi şeklidir. İyi terapötik sonuçlar ve PDT'nin diğer terapötik protokollerle paralel uygulanabilme olasılığı, onu tıbbın birçok alanında daha yaygın olarak kullanılmasını sağlar (1). PDT dermatoloji, onkoloji, jinekoloji, üroloji ile ilgili hastalıklarda ve kanser tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

Fotodinamik terapi, ışığa duyarlı bir bileşiğin lokal veya sistemik uygulamasına dayanır. Patolojik dokularda yoğun bir şekilde biriken ışığa duyarlılaştırıcı-ışığa duyarlılaştırıcı parçacıklar, uygun dalga boyundaki ışığı emerek, istenmeyen hücrelerin seçici olarak yok edilmesine yol açan olaylar dizisini başlatır.

Hastalar, seçici etkisi nedeniyle fotodinamik tedaviyi iyi tolere eder. Fotodinamik uygulamalar ağrısızdır ve prosedürlerinin basitliği genel kullanıma izin verir. Fotodinamik terapi, kronik inflamasyon tedavisinde de kullanılır ve ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde heyecan verici bir alternatiftir (2,3). Meme kanseri için çok iyi bilinen bir kemoterapötik olan doksorubisin (4, 5), DNA çapraz bağlanma hasarını indükleyerek kanser hücrelerini öldürür, bu da uygun şekilde onarılmazsa çift iplik kopmalarına ve nihai hücresel ölüme yol açar (6, 7). Kanıtlar, doksorubisinin kardiyotoksisite olabildiği yüksek konsantrasyonlarda kanser önleyici etkiye sahip olduğunu göstermiştir (8). Doksorubisin kemoterapisinin uzun süreli kullanımı, diğer ajanlarla kombinasyon tedavisi ile üstesinden gelinebilecek ilaca dirençliliğe yol açar (9, 10).

Literatürdeki çarpıcı kanıtlar, PDT'nin, diğer tüm seçenekler başarısız olduktan sonra sıklıkla son çare olarak verilmesine rağmen, kanser hastalarının tedavisi için umut verici klinik sonuçlar gösterdiğini göstermektedir. PDT'nin başka türlü yanıt alınamayan refrakter hastalar için kullanılması, dünya çapında çok sayıda hastaya fayda sağlamıştır. Büyük ölçüde ileri evre hastalığın palyasyonunu sağlamak, aynı zamanda bazı erken evre kanserlerin kalıcı tedavilerini elde etmek için kullanılmaktadır. PDT'nin aşağıdaki gibi benzersiz etki mekanizmalarına sahip olduğu görülmektedir: (I) kemorezistansı tersine çeviren ve tümörleri moleküler inhibitörlere karşı duyarlı hale getiren; (II) gelişmiş ilaç dağıtımı için vasküler geçirgenliği modüle etmek ve/veya besin tümörlerini aç bırakmak için vasküler oklüzyonu indüklemek; ve (II) anti-tümör bağışıklığının uyarılması (11).

Bu konuşma, kemoterapötik dirençli meme kanseri hücrelerine yönelik fotodinamik terapiye yeni yaklaşımı özetleyecek ve konuyla ilgili kendi yakın tarihli birkaç çalışmamı sunacaktır.

Photodynamic therapy on doxorubicin resistant breast cancer

Assoc. Prof. Dr. Ahmet Altun

Sivas Cumhuriyet University, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Sivas-Turkey

Photodynamic therapy (PDT) is a modern and non-invasive form of therapy, used in the treatment of non-oncological diseases as well as cancers of various types and locations. Good therapeutic results and the possibility of the parallel application of PDT with other therapeutic protocols make it more commonly used in many fields of medicine [1]. PDT has been successfully used in dermatology, oncology, gynecology urology and cancer treatment.

Photodynamic therapy is based on a photosensitive compound's local or systemic application - the photosensitizer, which is intensely accumulated in pathological tissues. The photosensitizer particles absorb light of the proper wavelength, launching the activation processes leading to the selective destruction of the unwanted cells.

Patients well tolerate photodynamic therapy because of its selective action. Photodynamic applications are painless, and the simplicity of their procedure allows for general use. Photodynamic therapy is also used in the treatment of chronic inflammation and is an exciting alternative in the therapy of drug-resistant bacterial infections [2,3]. Doxorubicin, a very well-known chemotherapeutic for breast cancer (4, 5), kills cancer cells by inducing DNA-crosslinking damage, which if not properly repaired, leads to double strand breaks and ultimate cellular death (6, 7). Evidence showed that doxorubicin had anti-cancer effect at a higher concentration which produce cardiotoxicity (8). Prolonged use of doxorubicin chemotherapy with long term leads to drug resistant which could be overcome by combination treatment with other agents 9, 10).

The grooving evidence in the literature show that PDT has demonstrated promising clinical results for the treatment of cancer patients despite often being given as a last resort after all other options have failed. The use of PDT to address otherwise refractory disease has benefitted numerous patients worldwide —largely to provide palliation of advanced stage disease, but also to obtain durable cures of some early stage cancers. It seems PDT has unique mechanisms of action that: (I) reverse chemoresistance and sensitize tumors to molecular inhibitors; (II) modulate vascular permeability for enhanced drug delivery and/or to induce vascular occlusion to starve tumors of nutrients; and, (II) stimulate anti-tumor immunity (11).

This speech simply will summarize the novel approach to photodynamic therapy to chemotherapeutic resistant breast cancer cells and present few recent studies of my own about the topic.

References:

1. D. Luo, K.A. Carter, D. Miranda, J.F. Lovell, Chemophototherapy: an emerging treatment option for solid tumors, Adv. Sci. 4 (2017) 1600106, https://doi.org/10. 1002/advs.201600106.

2. G.B. Kharkwal, S.K. Sharma, Y.-Y. Huang, T. Dai, M.R. Hamblin, Photodynamic therapy for infections: clinical applications, Lasers Surg. Med. 43 (2011) 755–767, https://doi.org/10.1002/lsm.21080.

3. F.F. Sperandio, Y.-Y. Huang, M.R. Hamblin, Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria, Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 8 (2013) 108–120 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550545.

4. Yamashita N, Kanno Y, Saito N, Terai K, Sanada N, Kizu R, et al. Aryl hydrocarbon receptor counteracts pharmacological efficacy of doxorubicin via enhanced AKR1C3 expression in triple negative breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun (2019) 516(3):693–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.119

5. Krausz AE, Adler BL, Makdisi J, Schairer D, Rosen J, Landriscina A, et al. Nanoparticle-Encapsulated Doxorubicin Demonstrates Superior Tumor Cell Kill in Triple Negative Breast Cancer Subtypes Intrinsically Resistant to Doxorubicin. Precis Nanomed (2018) 1(3):173–82. doi: 10.33218/prnano1(3).181029.1

6. Wang X, Xin X, Sun Y, Zou L, Li H, Zhao Y, et al. Chemical Reactivity of Aloe-Emodin and Its Hydroxylation Metabolites to Thiols. Chem Res Toxicol (2019) 32(2):234–44. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00248

7. Moreira TF, Sorbo JM, Souza FO, Fernandes BC, Ocampos FMM, de Oliveira DMS, et al. Emodin, Physcion, and Crude Extract of Rhamnus sphaerosperma var. pubescens Induce Mixed Cell Death, Increase in Oxidative Stress, DNA Damage, and Inhibition of AKT in Cervical and Oral Squamous Carcinoma Cell Lines. Oxid Med Cell Longev (2018) 2018:2390234. doi: 10.1155/2018/2390234

8. Popilski H, Feinshtein V, Kleiman S, Mattarei A, Garofalo M, Salmaso S, et al. Doxorubicin liposomes cell penetration enhancement and its potential drawbacks for the tumor targeting efficiency. Int J Pharm (2020) 592:120012. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120012

9. Buondonno I, Gazzano E, Tavanti E, Chegaev K, Kopecka J, Fanelli M, et al. Endoplasmic reticulum-targeting doxorubicin: a new tool effective against doxorubicin-resistant osteosarcoma. Cell Mol Life Sci (2019) 76(3):609–25. doi: 10.1007/s00018-018-2967-9

10. Kim J, Shim MK, Yang S, Moon Y, Song S, Choi J, et al. Combination of cancer-specific prodrug nanoparticle with Bcl-2 inhibitor to overcome acquired drug resistance. J Control Release (2020) S0168-3659(20):30646–5W. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.065.

11. Bryan Q. Spring, Imran Rizvi, Nan Xu, Tayyaba Hasan. The role of photodynamic therapy in overcoming cancer drug resistance. Photochem Photobiol Sci. 2015 August ; 14(8): 1476–1491. doi:10.1039/c4pp00495g.

5-lipoxygenase pathway in cancer

Steinhilber D.[1]

[1] Goethe University Frankfurt, Institute of Pharmaceutical Chemistry, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt, Germany

5-Lipoxygenase (5-LO) is well known as key enzyme which catalyzes the initial two steps in the biosynthesis of leukotrienes. Furthermore, the enzyme was shown to be involved in the development of certain types of cancer including different kinds of leukemia. Previous studies with 5-LO inhibitors revealed that certain inhibitors also inhibit Wnt signalling and that this does not seem to be due to the interruption of 5-LO–mediated lipid but due to the generation of a catalytically inactive form of 5-LO which prevents nuclear translocation of b-catenin [1]. As a consequence, we found that pharmacologic inhibition of 5-LO interfered strongly interfered with the aberrant stem cell capacity of PML/RARa-expressing leukemic hematopoietic stem cells. Application of lipoxygenin, a direct 5-LO inhibitor, also inhibits hedgehog, TGFb, BMP and Activin A signalling suggesting a more general role of 5-LO as regulator of developmental pathways [2]. Recent data suggest that 5-LO has a noncanonical function as it regulates gene expression via the interference with transcription factors [3].

Another link between cancer development and 5-LO is provided by a genome wide screen for p53 target genes. Interestingly, ChIP-seq analysis revealed that 5-LO is a direct p53 target gene and that 5-LO expression is induced by genotoxic stress via actinomycin D or etoposide treatment in a p53-dependent manner and antagonizes p53 transcriptional activity [4]. Many cancer cells aberrantly express 5-LO which seems to contribute to cell proliferation.

1. Roos, J et al. (2014) 5-Lipoxygenase is a candidate target for therapeutic management of stem cell-like cells in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 74, 5244-5255.
2. Brand, S et al. (2018) Combined Proteomic and In Silico Target Identification Reveal a Role for 5-Lipoxygenase in Developmental Signaling Pathways. *Cell Chem Biol*, 25:1095-1106.
3. Häfner AK, et al. (2019) Beyond leukotriene formation-The noncanonical functions of 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 142:24-32.
4. Gilbert, B et al. (2015) 5-Lipoxygenase is a direct p53 target gene in humans. *Biochim Biophys Acta* 1849, 1003-1016.

Kanser kronoterapisini iyileştirmeye yönelik adımlar: preklinik kronotoksisite ve kronoefikasite çalışmaları

Alper Okyar

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD, Beyazıt-İstanbul-TÜRKİYE

Sirkadiyen zamanlama sistemi (SZS), ilaçların zamana bağlı etkilerinden 10 kata kadar sorumludur ve bu kronofarmakolojinin önemini desteklemektedir. Zamana bağlı etkide görülen farklılıklar ciddi advers/toksik etkileri olan antikanser ajanlar için özellikle önemlidir. SZS'in aydınlık-karanlık (12:12) siklusunda senkronize edilmiş kemirgen modellerinde 40 antikanser ilacının toksisitesini büyük ölçüde değiştirdiğini göstermiştir. Bu bulgular kronotoksisite kavramının yani ilaçların toksik etkilerinde periyodik ve öngörülebilir değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. 2011'den beri farmakolojide sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesi konusunda artan bir farkındalık söz konusudur. Dozlama süresi, antikanser tedaviye toleransı 5 kata kadar artırmakta ve deneysel çalışmalarda etkinliği neredeyse iki katına çıkarmaktadır. Farelerdeki preklinik çalışmalarımız, özellikle, antikanser ajanların farmakolojisine katkıda bulunabilecek olan Faz I, II ve III ilaç detoksifikasyon/eliminasyon süreçlerindeki ritmik değişiklikleri desteklemektedir. Çalışmalarımız sirkadiyen veya zamana bağlı farmakokinetik ve kronotoksisite/kronoetkililik mekanizmalarını anlamaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca, sirkadiyen bozulma karsinojeneze ve kanserin ilerlemesine neden olabilir. Zamana bağlı farklılıkların yanı sıra cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite, hastalık durumları, genetik polimorfizm ve fenotipik özellikler gibi birçok faktör ilaçların terapötik yanıtlarında büyük değişkenliğe yol açmaktadır. Klinik öncesi kronofarmakolojik çalışmalar, antikanser ajanların yan etkilerini en aza indirgemek ve tedavi etkinliğini artırmak için en uygun doz zamanını belirlemeye yardımcı olur. Bu, hastanın uyumunu ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve advers/toksik etkiler nedeniyle yükselen tedavi maliyetini düşürmeyi de sağlar. Kronofarmakolojik yaklaşımların yanı sıra, sistem biyolojisi ve sistem farmakolojisi yaklaşımları da antikanser ajanların güvenli ve etkin kullanımına katkıda bulunmakta, hassas ve kişiselleştirilmiş tıbbı desteklemektedir.

Kaynaklar:

1- Levi F & Okyar A et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010; 50: 377-421.
2- Levi F & Okyar A. Expert Opin Drug Deliv 2011 8(12):1535-41.
3- Dallmann R, Levi F & Okyar A. Trends Mol Med 2016; 22(5):430-45.
4- Öztürk et al. Int J Mol Sci 2017, 18, 2168; doi:10.3390/ijms18102168.
5- Cederroth et al. Cell Metab 2019; 10.1016/j.cmet.2019.06.019.

Approaches to improve outcomes in cancer chronotherapy: preclinical chronotoxicity and chronoefficacy studies

Alper Okyar

İstanbul University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology, Beyazit-Istanbul-TURKEY

The circadian timing system (CTS) is responsible for time-dependent effects of drugs up to 10-fold and this is supporting the need for an increased understanding of chronopharmacology. This is particularly important for anticancer agents which have serious adverse/toxic effects. The CTS largely modifies the extent of toxicity of 40 anticancer drugs in LD- synchronized (Light-Dark, 12:12) rodent models. These findings led to the concept of chronotoxicity, in other words, the occurrence of periodic and predictable changes in the toxic effects of medications. Since 2011, there has been increased awareness on the regulation of circadian rhythms in pharmacology. Dosing time improved anticancer treatment tolerability up to 5-fold and nearly doubled efficacy in experimental studies. Our preclinical studies in mice particularly indicate the rhythmic changes in Phase I, II and III drug detoxification/elimination processes which may contribute to pharmacology of anticancer agents. Thuscircadian or time-dependent pharmacokinetics further helps to understand the mechanism of these chronotoxicity/chronoefficacy pattern. Furthermore, circadian disruption may cause carcinogenesis and cancer progression. Beside the time-dependent differences, many factors including gender, age, physical activity, disease states, genetic polymorphism and phenotypic properties lead to a large variability in the therapeutic responses of drugs. The preclinical chronopharmacologic studies help to determine the most appropriate dosing time of anticancer agents to minimize their side effects and enhance treatment efficacy. This enables to improve the patient's adherence and quality of life and to reduce treatment cost due to adverse/toxic effects. We may claim that chronopharmacological as well as the systems biology and systems pharmacology approaches may contribute the safely and effective use of anticancer agents, and supports the precision and personalized medicine.

References:

1- Levi F & Okyar A et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010; 50: 377-421.
2- Levi F & Okyar A. Expert Opin Drug Deliv 2011 8(12):1535-41.
3- Dallmann R, Levi F & Okyar A. Trends Mol Med 2016; 22(5):430-45.
4- Öztürk et al. Int J Mol Sci 2017, 18, 2168; doi:10.3390/ijms18102168.
5- Cederroth et al. Cell Metab 2019; 10.1016/j.cmet.2019.06.019

Panel/Session 9: ”Türkiye’de klinik araştırmalar”

Klinik araştırmalarda neredeyiz?

Nihan Burul Bozkurt

AİFD Sağlık Politikaları Direktörü, Türkiye

Ülkemizin temel hedefleri arasında, ilaç sektörümüzün Ar-Ge ve inovasyon odaklı olarak geliştirilmesi yer almaktadır. Bu hedefe parallel olarak Onbirinci Kalkınma Planında da öncelikli sektörler arasında yer alan “İlaç ve Tıbbi Cihaz” sektörü için temel amaç; küresel pazardaki rekabet gücümüzün artırılması ve değer zincirinde ülkemizi daha üst konuma taşımak olarak belirlenmiştir. Belirlenen temel politikalar arasında; “*Klinik araştırmalarda ülkemizin bölgede lider ülke konumuna gelmesini sağlamak*” yer almaktadır.

İçinde bulunduğumuz pandemi dönemi bizlere ülkelerin ilaç ve aşı geliştirme süreçlerinde ne kadar etkin olması gerektiğini bir kez daha göstermiştir. “Yerli ilaç” ve “Yerli molekül” hedefleri doğrultusunda güçlü bir temel araştırma, pre-klinik çalışma ve klinik araştırma altyapısına ve bilgi birikimine sahip olmak, olmazsa olmazlar arasındadır.

İlaç Ar-Ge’sinin en önemli basamaklarından olan klinik araştırma altyapısının ülkemizde geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Son yıllarda ülkemizde ilaç Ar-Ge değer zincirine verilen önem, bu konudaki irade ve teşvikler artarak devam etmektedir.

Ülkemizin coğrafi konumu, nüfusu, hastalık çeşitliliği, sağlık hizmetleri altyapısı, üniversite ve eğitim araştırma hastanelerindeki kalifiye insan gücü ve uluslararası düzenlemeler ile uyumlu mevzuata sahip olması çok uluslu klinik araştırmalarda da paydaş olunması konusunda önemli fırsatlar sunmaktadır. Mevcut durumda Türkiye’nin global klinik araştırmalardan aldığı pay beklenenin ve potansiyelinin altında olmakla birlikte, artış eğilimindedir. Ülkemizde yürütülen klinik araştırmaların nitelik ve nicelik yönünden artırılması adına çalışmalar yürütülmekte, alınması gereken aksiyonlar paydaşlarla işbirliği içerisinde hayata geçirilmektedir. Klinik araştırmalar açısından ülke olarak hedeflerimize ulaşılabilmesi için ilgili kamu kurum/kuruluşları, endüstri temsilcileri, sivil toplum kuruluşları ve diğer paydaşlarla yürütülmekte olan etkin iş birlikteliklerinin sürdürülmesi gerekmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun (TİTCK) son yıllarda başvuru değerlendirme ve izin süreçlerinde gerçekleştirdiği iyileşme ile birlikte, Ülkemiz araştırma başlatma süreleri açısından Avrupa ülkeleri ile yarışır duruma gelmiştir. Kurum, Klinik Araştırmalar Portalında kamuya açık olarak araştırmalara ait daha detaylı ve kapsamlı bilgileri şeffaf olarak yayımlamaktadır.

Türkiye’de klinik araştırmalar ağırlıklı olarak üniversite hastaneleri ile Sağlık Bakanlığına bağlı eğitim ve araştırma hastanelerinde yürütülmektedir. Bu hastanelerin koordinatörlüğünde gerekli şartları sağlayan diğer sağlık kurumları da araştırmalarda yer alabilmektedir. Faz I araştırmalar TİTCK tarafından onay verilen merkezlerde yürütülebilmektedir. Türkiye’de 2013 yılında 2 adet faz I merkezi varken 2021 yılı Ekim ayı itibari ile bu sayı 13’e çıkmıştır.

Klinik araştırmalar alanında son yıllarda önemli başarılar kaydedilmiştir. Bununla birlikte ilerleme sağlanması gereken farklı alanlar da bulunmaktadır. Klinik araştırmalar alanında yapılması gerekenler somut olarak ortaya konulmuş olup paydaşların etkin işbirliği ve kararlılığı ile aksiyonların hayata geçirilmesi Türkiye’nin hedefine emin adımlarla ilerlemesini sağlayacaktır.

Where are we in clinical trials?

Nihan Burul Bozkurt

Association of Research-Based Pharmaceutical Companies AIFD

Among the main objectives of our country is the development of the pharmaceutical industry focusing on R&D and innovation. Parallel to this goal; increasing our competitiveness in the global market and moving Turkey to a higher position in the value chain have been mentioned as the main objective for the "Pharmaceuticals and Medical Devices" sector, in the Eleventh Development Plan. “To ensure that our country becomes the leading country in the region in the area of clinical trials” is among the main policies determined.

The COVID 19 pandemic has once again shown us, how important drug and vaccine development capabilities are for countries. It is essential to have a strong basic research, preclinical study and clinical trial infrastructure and know-how in line with the goals of "innovative medicine" and "innovative molecule".

It is of great importance to develop the clinical trial infrastructure, which is one of the most important steps of pharmaceutical R&D, in our country. In recent years, the importance given to the pharmaceutical R&D and incentives on this issue continue to increase in Turkey.

Our country's geographical location, population, disease diversity, health services infrastructure, legislation in line with international regulations, qualified researchers in universities and training and research hospitals offer considerable opportunities to be a partner in multinational clinical trials. In the current situation. Turkey's share in global clinical trials is below than expected according to its potential, but it is on an increasing trend. Efforts are carried out in order to increase the quality and quantity of clinical trials conducted in our country, and the actions to be taken are implemented in cooperation with the stakeholders. In order to achieve our goals as a country in terms of clinical trials, it is necessary to maintain effective cooperation with relevant public institutions/organizations, industry representatives, non-governmental organizations and other stakeholders.

In recent years, with the improvement in the evaluation and approval times of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TİTCK), Turkey has become competitive with European countries in terms of trial initiation times. The Agency publishes detailed and comprehensive information about the clinical trials transparently via the Clinical Trials Portal.

In Turkey, clinical trials are mainly carried out in university hospitals and training and research hospitals affiliated to the Ministry of Health. Under the coordination of these hospitals, other health institutions that meet the necessary infrastructure can also take part in the trials. Phase I studies can only be conducted in centers approved by TITCK. While there were 2 phase I centers in Turkey in 2013, this number increased to 13 as of October 2021.

Turkey has achieved significant success in the field of clinical trials in recent years. However, there are still further areas where progress needs to be made. What needs to be done in the field of clinical trials has been put forward concretely. Effective cooperation and determination of the stakeholders and the implementation of actions will enable Turkey to take firm steps towards its goal.

Klinik araştırmalarda yeni tasarımlar

Saadettin Kılıçkap

Liv Hospital, Türkiye

Klinik araştırmalar toplumu temsil etme niteliğindeki uygun sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalar olup gerçek evreni daha kısa sürede ve daha düşük maliyet ile tahmin etmeye çalışmaktadır. İlaç klinik çalışmaları genelde preklinik çalışmaları takiben faz I'den faz IV'e kadar çalışmalar olup farklı amaç ve farklı hipotezleri değerlendirmek üzere yapılır. Ancak süreç oldukça uzundur ve bir molekülün bir endikasyonda onaylı ilaç haline gelebilmesi için yaklaşık olarak 10-15 yıl sürmektedir. Bu süreç içerisinde her 10.000 aday molekülden sadece 1'i ilaç olmayı başarabilir.

Preklinik çalışmalarda klinik çalışmalara geçmeden önce bir molekülün etkisi ve beraberinde farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri incelenir. Faz 1 çalışmalar sağlıklı veya hasta gönüllülerde yapılır ve burada da farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin tespiti amacıyla yapılır. Faz II çalışmalarda ise ilacın terapötik doz aralığının belirlenmesi, etkinlik ve güvenlik değerlendirmesi temel amaçtır. Faz III klinik çalışmalar is ilacın standart tedavi ile karşılaştırıldığı üstünlük (superiority), alt olmama (non-inferiority) ve eşdeğerlik çalışmaları olarak tasarlanabilir. Burada çok sayıda gönüllü çalışmaya dahil edilir. Alınma ve dışlama kriterlerini karşılayan hastalar çalışmada değerlendirilir ve sonuç olarak ilacın etkinliği ve toksisitesi hakkında bilgi toplanır. Bu çalışmalar sıklıkla randomize kontrollü ve genellikle çift kör veya açık etiketli çalışmalardır. Faz IV çalışmalar ise postmarketing çalışmalardır. İlacın klinik çalışma düzeninde belirlenemeyen toksisitesinin değerlendirilmesini amaçlar.

Son zamanlarda klasik çalışma tasarımları yerini adaptif çalışma tasarımlarına bırakmıştır. Hem daha kısa sürede tamamlanması, hem daha ucuz olması hem de farklı endikasyon ve tedaviden fayda görecek uygun hastanın belirlenmesi yeni tasarımlar sayesinde belirlenebilir. Örneğin adaptif çalışma tasarımları tek bir faz çalışmadan ziyade Faz I ve II veya Faz II veya Faz III hibrid çalışma tasarımları şeklinde tasarlanabilir. Bu sayede gerektiğinde ilave kohortlar çalışmaya dahil edilebilir, hasta alım ve dışlama kriterleri değişebilir, sonlanım noktaları değişebilir ve doğal olarak örneklem sayısı da değişkenlik gösterebilir. Ayrıca basket çalışması gibi tek bir hedef ve çoklu organ tümörleri veya umbrella çalışma tasarımında olduğu gibi tek bir organ ve farklı hedef moleküller üzerinden çalışma tasarlanabilir. Bu yeni çalışma tasarımları PFS2, DoR veya çoklu primer sonlanım noktası kullanımına izin vermektedir. Ancak özellikle immunoterapötik ajanlarla görülen hiperprogresyon, oligoprogresyon veya psödoprogresyon yeni klinik çalışma tasarımlarına ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir

Uygulamalarda yaşanan zorluklar

Sabriye Duran Tüm

AbbVie, Türkiye

Türkiye Klinik Araştırma Alanında sahip olduğu fırsatlar, Dünya'da Klinik Araştırma nerede? Türkiye olarak biz bu resmin neresindeyiz.

AIFD'nin desteğiyle, araştırma şirketi IQVIA tarafından hazırlanan "Türkiye İçin Klinik Araştırma Stratejisinin Faydaları-Yenilik Temelli Büyüme İçin Yol Haritası" başlıklı rapordan yola çıkarak Türkiye'de klinik araştırmaların yaratacağı ekonomik değerin yanı sıra sosyal ve bilimsel faydalara katkı sağlamaktadır. Klinik araştırmalar Türkiye'deki bilimsel gelişimi, küresel bilgi birikiminin Türkiye'ye aktarılması yoluyla hızlandırmaktadır. Klinik araştırmalara katılan Türk bilim insanları, yeni tedavilerle ilgili bilgi edinmenin ve erken deneyim kazanmanın yanı sıra ilaç geliştirme süreci ve yeni tedavi alanları ile ilgili güncel eğitimler alma, uluslararası bilimsel ağlara dahil olma, çalışma sonunda hazırlanacak uluslararası yayınlarda yer alma, ulusal/uluslararası karar verici komitelerde görev alma imkânı da elde etmektedir.

Türkiye, ilaç pazarı büyüklüğünde dünyada 17'nci sırada yer alırken, toplam klinik araştırma sayısında 26'ncı sırada yer alıyor. Türkiye'de klinik araştırma yatırımlarını artıran araştırmacı ilaç firmaları, halihazırda yürütülen 529 adet sektör destekli klinik araştırma aracılığıyla (529 adet sektör destekli klinik araştırma için 159 Milyon Dolarlık yatırım yapıldı) 15 bin hastaya yenilikçi ilaç, sağlık teknolojisi ve tedavilere erken erişim imkânı sunuyor. Türkiye'nin ilk 10 klinik araştırma ülkesi arasına girmek için ise araştırma sayısını yaklaşık olarak üç katına çıkarması gerekiyor.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun son yıllarda başvuru değerlendirme ve izin süreçlerinde gerçekleştirdiği iyileşmeyle birlikte ülkemiz araştırma başlatma süreleri açısından Avrupa ülkeleri ile yarışır duruma gelmiştir.

Ülkelerin Klinik araştırma cazibesini belirleyen faktörler ve Klinik Araştırma alanında küresel trendler nelerdir? Türkiye olarak Klinik Araştırmaların artmasına yönelik fırsatlarımız ve olası senaryolar neler olabilir?

Difficulties in practices

Sabriye Duran Tüm

AbbVie, Turkey

Opportunities Turkey Has in the Field of Clinical Trials; Where is Clinical Trial in the World? Where is Turkey in this picture?

Based on the report titled “Benefits of Clinical Trial Strategy for Turkey - Roadmap for Innovation-Based Growth” prepared by the research company IQVIA with the support of AIFD, it contributes to the social and scientific benefits as well as the economic value to be created by clinical trials in Turkey. Clinical trials accelerate the scientific developments in Turkey through transferring global knowledge into Turkey. In addition to obtaining information about new treatments and gaining experience in advance, Turkish scientists taking part in clinical trials also take the opportunity to receive up-to-date training for drug development process and new treatment areas, engage in international scientific network, get involved in international publications to be prepared at the end of a study, and participate in national/international decision-making committees.

Turkey ranks 17th in the world in terms of pharmaceutical market size and 26th in the total number of clinical trials. Research-based pharmaceutical companies that have increased their investments in clinical trials in Turkey offer 15,000 patients compassionate use for innovative drugs, health technology and treatments through 529 industry-supported clinical trials (159 million USD was invested for 529 industry-supported clinical trials). In order to be among the top 10 clinical trial countries, Turkey needs to triple the number of its current trials.

With the improvement in application evaluation and authorization processes by the Turkish Medicines and Medical Devices Agency in recent years, Turkey has been able to compete with European countries in terms of trial initiation times.

What are the factors that determine countries' clinical trial appeal and what are the global trends in the field of Clinical Trials? What are our opportunities and possible scenarios for increasing the number of Clinical Trials in Turkey?

Konferans/Conference 7

Pharmacogenomics – discovery to implementation

Munir Pirmohamed

Wolfson Centre for Personalised Medicine, Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, L69 3GL

Pharmacogenetics/genomics has been around for a long time, and it is only now that we are beginning to think about large scale implementation. Although there have been many discoveries, i.e. associations between phenotypes (drug efficacy and safety) and genotypes, there is still a need to undertake more discovery work. It is important to remember that most of the discovery work has focused on pharmacokinetic genes, but very little has been done on pharmacodynamic genes. This represents an opportunity, particularly in the era of genome-wide approaches where it will lead to the identification of novel loci, which would not otherwise have been discovered using candidate gene approaches. It is important that any discovery is also linked to translation into clinical practice. This has generally been slow and fragmented. Worldwide, however, there is now greater emphasis on implementation, with many different approaches and areas being investigated including pre-emptive genotyping. The latter is being explored in a number of centres of excellence in the US. To date, no healthcare system in the world has implemented pharmacogenomics for the whole population. The implementation of pharmacogenomic testing on demand from healthcare professionals in the UK NHS is being evaluated. A pilot where dihydropyrimidine dehydrogenase (*DPYD*) genotyping was introduced has been a huge success, and further drug-gene pairs are being explored. The presentation will consider the whole spectrum from discovery to implementation into clinical practice.

Konferans/Conference 8

Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease

Gökhan Hotamışlıgil

Harvard University, USA

The field of immunometabolism encompasses investigation of the regulatory pathways which control interactions between immune and metabolic responses as critical drivers of chronic disease. In the last three decades it has become clear that overlapping and redundant inflammatory pathways play pleiotropic and important roles in metabolism, and that the metabolic state is a critical determinant of immune function. Additionally, components of both the innate and adaptive immune system modulate metabolism. Immunometabolic mechanisms are central to chronic metabolic diseases which have become an alarming threat to global health.

Adipocytes have been a key focus of research in this field. Studies have shown that adipocytes produce and regulate many metabolic and hormonal signals, with profound effects on systemic endocrine equilibrium. In the setting of metabolic stress and during obesity, metabolically active cells exhibit an inflammatory response which is key to the pathogenesis of insulin resistance and diabetes. Molecular mechanisms underlying the link between inflammatory responses and hormone action include obesity-related activation of the serine/threonine kinases such as JNK, PKC and CaMK and other stress signaling cascades as well as changes in cellular calcium fluxes, endoplasmic reticulum structure and function. In this lecture, I will present the molecular mechanisms involved in integration of stress responses and how they impact metabolic homeostasis and how these mechanisms can be utilized for novel preventive and treatment approaches to the management of obesity, diabetes and related pathologies.

SÖZLÜ BİLDİRİLER
ORAL ABSTRACTS

04 Kasım 2021, Perşembe / 04 November 2021, Thursday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi 1 / Central Nervous System Pharmacology 1 A Salonu / Hall A 14:20-15:50 Oturum Başkanı / Chair: Ayşe Pınar YAMANTÜRK		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S1/O1	Farelerde uzun süreli sosyal izolasyonun beyinde 3H-flunitrazepam bağlamasına etkisi	**Derya OKTAY,** İsmail Hakkı ULUS
S2/O2	Major depresif bozukluk hastalarında serum S100B ve CD163 düzeylerinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi ve SSRI tedavisine bağlı olası değişimlerinin incelenmesi	**Aydın Sinan APAYDIN**, Süreyya BARUN, Zuhal KOÇ APAYDIN, Ceylan BAL, Mustafa UĞURLU, Gamze GÖK
S3/O3	Vortioksetin, TLR-2 aracılı nöroinflamasyonu hedefleyerek rotenon ile indüklenen parkinson hastalığında motor ve bilişsel bozuklukları iyileştirir	**Dilara NEMUTLU SAMUR**, Güven AKÇAY, Sendegül YILDIRIM, Ayşe ÖZKAN, Tuğçe ÇEKER, Narin DERİN, Gamze TANRIÖVER, Mutay ASLAN, Aysel AĞAR, Gül ÖZBEY
S4/O4	Sıçanlarda pentilentetrazol ile indüklenen nöbetler üzerinde agmatin, spermin ve spermidinin etkileri	Duygu İNCE KARA, Ayşe ÖZÇETİN ŞENÖZ, **Tuğçe USKUR**, Tayfun GÖZLER, Burcu ÇEVRELİ, Tayfun UZBAY
S5/O5	Alzheimer hastalığında plazma diazepam bağlayıcı inhibitörünün inflamatuar, oksidatif stres ve nörodejeneratif belirteçlerle ilişkisi	**Mustafa GÖKÇE**, Halil Aziz VELİOĞLU, Muhammed Yunus BEKTAY, Eray Metin GÜLER
S6/O6	B12 vitamininin sıçanlarda morfinle oluşturulmuş koşullandırılmış yer tercihi testindeki etkilerinin incelenmesi	**Tuğçe USKUR**, Fatma ÜNLÜ TAŞDEMİR, Aykut ÖZTÜRK, Haktan SÖNMEZ, Zeynep Gizem TODURGA SEVEN, Gökhan FAİKOĞLU, Kübra SAYGISEVER-FAİKOĞLU, Sibel ÖZYAZGAN, Okan YILLAR, Ahmet Gökhan AKKAN
S7/O7	Lakozamid ile birlikte karbamazepin, fenobarbital veya valproik asit kullanımının hepatik metabolizma üzerindeki in vitro etkileri	**Ayşe Mine YILMAZ GÖLER**, Tülin ALTINOLUK, Yekta ÇULPAN, Yasemin SELALMAZ, Filiz ONAT, Rezzan GÜLHAN, Medine I. GÜLÇEBİ
S8/O8	Anti-nöbet ilaçların lakozamid konsantrasyonu üzerindeki etkisi	**Yasemin SELALMAZ**, Hatice ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN, Rezzan GÜLHAN, Filiz ONAT, İpek MİDİ, Kadriye AĞAN, Medine GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU

04 Kasım 2021, Perşembe / 04 November 2021, Thursday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi 1 / Cardiovascular System Pharmacology 1 B Salonu / Hall B 14:20-15:50 Oturum Başkanı / Chair: Fatma AKAR		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S9/O9	MRGD reseptör agonisti olan alamandin, anjiyotensin II ile oluşturulmuş hipertansiyon modelinde mas reseptör agonisti AVE0991'e ek antihipertansif ve terapötik etkiler sağlar	**Lokman Hekim TANRIVERDİ**, Onural ÖZHAN, Ahmet ULU, Azibe YILDIZ, Burhan ATEŞ, Nigar VARDI, Hacı Ahmet ACET, Hakan PARLAKPINAR
S10/O10	Sıçanlarda lipopolisakkarit ile oluşturulan septik şok modelinde 20-hete mimetik 5,14-hedge'nin antihipotansif etkisine BKca kanallarının MaxiKβ alt biriminin etkinleşmesi katkıda bulunmaktadır	**Bahar TUNÇTAN**, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Demet Sinem GÜDEN, Ömer BAHÇELİ, Mehmet Furkan HORAT, Seyhan ŞAHAN FIRAT, Ayşe Nihal SARI, John R. FALCK, Kafait U. MALIK
S11/O11	Kronik öngörülemeyen hafif stresin neden olduğu vasküler disfonksiyon üzerine propolisin vazoprotektif etki mekanizmalarının araştırılması	**Gülşen ÇELEBI**, Semil Selcen GÖÇMEZ, Gökhan DURUKSU, Tijen UTKAN
S12/O12	İzole-perfüze sıçan arka bacak damar yatağında siyatik sinir stimülasyonu ile oluşturulan vazodilatasyon üzerine nitrik oksit, prostaglandinler, opioiderjik sistem ve kolinerjik sistemin katkısı	Zayed ALZAYED, **İsmail BAZZAZ**, Kansu BÜYÜKAFŞAR
S13/O13	The role of senescent fibroblasts in tissue remodeling, development of inflammation, and arrhythmias post-MI	**Elif ŞENGÜN**, Brett BAGGETT, Nilüfer N. TURAN, Eric MI, Bianca KUN, John SEDIVY, Gideon KOREN
S14/O14	TNF-alfa ile indüklenmiş insan umbilikal ven endotel hücre kültüründe (HUVEC) amentoflavonun antiinflamatuar etkinliğinin araştırılması	**Fatih Can TÜRK**, Burak ÖNAL
S15/O15	Beers kriterlerine göre daha genç ve ileri yaşlı hipertansif hastalara birinci basamak sağlık merkezlerinde yazılmış olan reçetelerin karşılaştırılması	**Mert KAŞKAL**, Selcan TULU, Volkan AYDIN, Caner VIZDIKLAR, Ömer ATAÇ, Ahmet AKICI
S16/O16	Losartan tedavisi altında hipertansif atak geçiren hastalarda MDR1 gen polimorfizmleri ve losartan plazma düzeylerinin ilaç yanıtıyla ilişkisi	**Üzeyir ÇİMEN**, Esra TUĞ, Neşet NEŞETOĞLU, Duri Şehvar ÜNAL, Osman KARAKUŞ, Yeşim KINACI ÇİMEN, Gültekin KADI, Ömer Faruk TURAN, Ahmet DEMİRCAN, Canan ULUOĞLU

04 Kasım 2021, Perşembe / 04 November 2021, Thursday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Akılcı İlaç Kullanımı / Rational Drug Use C Salonu / Hall C 14:20-15:50 Oturum Başkanı / Chair: Bilgen BAŞGUT		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S17/O17	Akılcı ilaç kullanımı ve sağlık okur yazarlığı	**Filiz ÖZYİĞİT**, Nuriye DEĞİRMEN
S18/O18	Histamin H2-reseptör antagonistlerinin kullanım trendinin araştırılması	**N. İpek KIRMIZI**, Volkan AYDIN, Ahmet AKICI
S19/O19	İntörn hekimlere yönelik akılcı ilaç kullanımı eğitimine rasyonel bakış: farmakoekonomik yansımalar	**Aykut ÖZTÜRK**, Atilla TOPÇU
S20/O20	Bronşit tanısı olan çocuk hastalarda olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi	**Neda TANER**, Müferiye ESKİTOĞLU
S21/O21	Geriatri yaş grubunda potansiyel uygunsuz antidepresan kullanımının Türkiye ölçeğinde ve erişkin popülasyon ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi	**Osman KARAKUŞ**, Fatma İŞLİ, Mesil AKSOY, Hakan ERGÜN, Canan ULUOĞLU
S22/O22	Akılcı ilaç kullanımı eğitiminde klinik akıl yürütme becerisine yönelik yeni bir elektronik sınav: “Contextended Questions”	**Özlem COŞKUN**, Yavuz Selim KIYAK, Canan ULUOĞLU, Işıl İrem BUDAKOĞLU
S23/O23	Akılcı ilaç kullanımı; hekimlerin tutum ve bilgilerinin incelenmesi	**Sema ORAL**
S24/O24	Escherichia coli etkenli toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde üçüncü basamak sağlık kuruluşundaki hekimlerin antibiyotik tercihlerinin akılcı ilaç kullanımı yönünden incelenmesi	**Nebile Büşra ÇİTİL ALTINOK**, Gülay SEZER, Pınar SAĞIROĞLU, Mustafa Altay ATALAY

05 Kasım 2021, Cuma / 05 November 2021, Friday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi 2 / Central Nervous System Pharmacology 2 A Salonu / Hall A 15:20-16:50 Oturum Başkanı / Chair: Mehmet CANSEV		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S25/O25	Lakozamid ile anti-nöbet ilaçların birlikte uygulanmasının karaciğer hücre canlılığı üzerindeki etkileri	**Tülin ALTINOLUK**, Ayşe Mine YILMAZ GÖLER, Yekta ÇULPAN, Yasemin SELALMAZ, Filiz ONAT, Rezzan GÜLHAN, Medine İ. GÜLÇEBİ
S26/O26	Genetik absans epilepsili sıçanlarda deksmedetomidin: akut absans status epileptikus modeli	**Melis YAVUZ**, Filiz ONAT
S27/O27	İntraserebroventriküler enjekte edilen YNT-185'in Strasbourg orijinli genetik absans epilepsili sıçanlarda görülen diken-ve-dalga deşarjları üzerine etkisi	**Aylin TOPLU**, Melis YAVUZ, Nihan ÇARÇAK, Zoltán MOLNÁR, Filiz ONAT
S28/O28	Aripiprazolün kronik konstriksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı ve rezerpinle indüklenen fibromiyalji modellerindeki farmakolojik etkinliği	**Yağmur OKÇAY**, Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN
S29/O29	İvermektinin alkol bağımlılığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi	**Oruç YUNUSOĞLU**, Yıldıray BAŞBUĞAN
S30/O30	Otoimmün ensefalit gelişiminde rol alan N-Metil D aspartat reseptör antikorlarının wistar sıçanlarda epileptik nöbetler ve davranış üzerine etkileri	**Şura AKAT**, Hande YÜCEER, Canan Aysel ULUSOY, Cem İsmail KÜÇÜKALİ, Filiz ONAT, Erdem TÜZÜN, Nihan ÇARÇAK YILMAZ
S31/O31	Hidrojen sülfür ile uyarılan mezenkimal kök hücrelerin periferik nöropatide etkisi	**Olcay KIROĞLU**, Fatih BERKTAŞ, Erkan MAYTALMAN, Emine EKMEN ÖZ, Fazilet AKSU
S32/O32	Farelerde kronik öngörülemeyen hafif stres modelinde dipironun antidepresan ve anksiyolitik etkilerinde endokannabinoid sistem ve TRPV1 reseptörlerinin rolü	**Ruhan Deniz TOPUZ**, Mehmet Zahid ÇETİNKAYA, Dilşat ERÜMİT, Kübra DUVAN AYDEMİR, Özgür GÜNDÜZ, Çetin Hakan KARADAĞ, Ahmet ULUGÖL

05 Kasım 2021, Cuma / 05 November 2021, Friday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi 2 / Cardiovascular System Pharmacology 2 B Salonu / Hall B 15:20-16:50 Oturum Başkanı / Chair: Sönmez UYDEŞ DOĞAN		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S33/O33	Siçanlarda isoproterenol ile oluşturulan miyokard hasarında ivabradinin doz bağımlı tedavi edici etkisinin araştırılması	Miray ALTUNTAŞ, **Mehmet GÜNATA**, Seyhan POLAT, Alaadin POLAT, Lokman Hekim TANRIVERDİ, Nigar VARDI, Yılmaz ÇİĞREMİŞ, H. Ahmet ACET, Hakan PARLAKPINAR
S34/O34	Ofloksasin ile indüklenmiş deneysel kardiyotoksisite modelinde Fondaparinuks'un etkisi	**Müslime BİLİCİ**, Yasemin GÖKALP, Mehmet GÜNATA, Jülide AKAYCAN, Seyhan POLAT, Lokman Hekim TANRIVERDİ, Nigar VARDI, Yılmaz ÇİĞREMİŞ, H. Ahmet ACET, Hakan PARLAKPINAR
S35/O35	Sıçanlarda monokrotalin ile oluşturulmuş pulmoner arteriyel hipertansiyon modelinde alamandin, melatonin ve alamandin-melatonin kombinasyonunun etkilerinin araştırılması	**Seyhan POLAT**, Mehmet GÜNATA, Onural ÖZHAN, Azibe YILDIZ, Nigar VARDI, Emre SÖNMEZ, Necip ERMİŞ, Seyfullah Taha İNAN, Hakan PARLAKPINAR
S36/O36	Fare aortasinda karbon monoksit aracılı vasküler yanıtlar ve diğer gazotransmiterler ile ilişkisi	**Özlem ÖZEN**, Emine Nur ÖZBEK, Günay YETİK-ANACAK, Gönen ÖZŞARLAK-SÖZER
S37/O37	Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası retinal vasküler bulgular	**Burak ÖREN**, Gözde AKSOY AYDEMİR
S38/O38	Serotoninin (5-HT) vazokonstriktif etkilerinde hidrojen sülfür (H2S)'ün rolü	Nazlıcan BELEN, **Emine Nur ÖZBEK**, Hatice BAKIRCI, Günay YETİK ANACAK
S39/O39	Glabridinin BKCa aktivasyonu ile genç ve yaşlı sıçanların torasik aortunda vazodilatör etkisi	**Muhammed Fatih DOĞAN**, Yasemin ŞAHİN, Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATİP, İzzettin HATİP, Osman ÇİFTÇİ
S40/O40	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu koroner arter hastalığı olan hastaların sağ atriyum dokularında pro matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) enzim aktivitesinin rolü	**Meltem DURSUN**, Şeniz İNANÇ, Gönen ÖZŞARLAK SÖZER, Emre DEMİR, Gülgün OKTAY, Tahir YAĞDI, Zeliha KERRY

05 Kasım 2021, Cuma / 05 November 2021, Friday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Klinik Farmakoloji / Clinical Pharmacology C Salonu / Hall C 15:20-16:50 Oturum Başkanı / Chair: Alper İSKİT		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S41/O41	Türkiye'de birinci basamakta yönetilen akut gastroenterit vakalarında reçeteleme paterninin izlenmesi: sekiz yıllık trend analizi	**Fatma İŞLİ**, Hande KONŞUK ÜNLÜ, Mesil AKSOY, Esma KADI, Bahar GÜÇİZ DOĞAN
S42/O42	Klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi ve etik kurullara başvuru süreçlerinde karşılaşılan güçlükler	**Bahar ERBAŞ**
S43/O43	Bir üniversite klinik araştırmalar etik kurulunun değerlendirmelerine retrospektif bakış: 5 yıllık deneyim	**Canan ULUOĞLU**, Ali Kağan COŞKUN, Utku AYKAN
S44/O44	Türkiye'deki faz I klinik araştırmalara genel bakış	**Selçuk ŞEN**
S45/O45	COVID-19 pandemisinde geleneksel ve tamamlayıcı tip kullanımı ve ilişkili faktörler	Hatice İKİIŞIK, Elif OĞUZ, **Feyza KUTAY YILMAZ**, Mehmet Akif SEZEROL, Yusuf TAŞÇI, Berna TERZIOĞLU BEBITOĞLU, Işıl MARAL
S46/O46	Türkiye'de en çok tüketilen ilaçların kiralite özelliklerinin ve maliyete yansımalarının incelenmesi	Volkan AYDIN, Ayfer BAHAR, **Caner VIZDIKLAR**, Ahmet AKICI
S47/O47	Yerli aşının klinik faz çalışmalarına katılan gönüllüler ile anket çalışması	Zafer SEZER, Ahmet İNAL, **Seda CAYMAZ YILMAZ**
S48/O48	Gelişmekte olan ülkelerdeki biyobenzerlerin farmakoekonomik açıdan değerlendirilmesi	**Ahmet Ozan ÖZGEN**, Devrim DEMİR DORA

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations İnflamasyon / Inflammation A Salonu / Hall A 09:30-11:00 Oturum Başkanı / Chair: Eyüp Sabri AKARSU		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S49/O49	RXR agonisti beksarotenin LPS'nin neden olduğu enflamatuvar hiperaljeziyi önleyici etkisine TLR4/MyD88'e bağımlı pro-enflamatuvar, antiapopitotik ve antienflamatuvar sinyal ileti yolları katkıda bulunmaktadır	**Ömer BAHÇELİ**, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Mehmet Furkan HORAT, Seyhan ŞAHAN FIRAT, Bahar TUNÇTAN
S50/O50	Farelerde oluşturulan kronik deneysel otoimmün ensefalomiyelit modelinde çözünebilir epoksit hidrolaz inhibisyonunun terapötik etkisine FLC β4 aracılıklı antiapopitotik sinyal ileti yolunun etkinliğindeki artma katkıda bulunmaktadır	**Mehmet Furkan HORAT**, Şefika Pınar ŞENOL, Ömer BAHÇELİ, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Seyhan ŞAHAN FIRAT, Serhan SEVİM, Bahar TUNÇTAN
S51/O51	Centaurea lycopifolia ekstraksiyon içeren kontrollü salinimli oral emülsiyon formülasyonun analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin araştırılması	**Sonia EBRAHIMI**, Serpil DEMİRCİ, Umay MERVEGÜVEN, Özden TARI, Çağrı AVCI, İlker ÜNAL, Fazilet AKSU
S52/O52	Hava yolu hiperreaktivitesi ve inflamatuvar yanıt oluşumunda FABP4'ün rolü	**Nurdan DAĞTEKİN**, M. Furkan BURAK, Karen E. INOUYE, Gürol TUNÇMAN, Deniz KALELİ DURMAN, Gökhan S. HOTAMIŞLIGİL
S53/O53	Tchihatchewia isatidea ekstresinin in vitro ve in vivo anti-inflamatuvar etkileri	**Elif GÜN**, Serhat SEVGİ, Seçkin ENGİN, Elif Nur BARUT, Burak BARUT, Vildan SERDAROĞLU, Arzu ÖZEL, Yeşim KAYA YAŞAR, Gülin REND
S54/O54	Alerjik astım patofizyolojisinde kannabinoiderjik sistem ilişkili mekanizmaların araştırılması	**Fatma UYSAL**, Saliha Ayşenur ÇAM, Seyfullah Oktay ARSLAN
S55/O55	Farede lipopolisakkarit ile indüklenen solunum yolu inflamasyonu ve bronşiyal hiperreaktivite üzerine endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü asimetrik dimetilarjinin'in etkileri	**Yasemin KARAMAN**, Yeşim KAYA-YAŞAR, Turgut Emrah BOZKURT, Sevgen Çelik ÖNDER, İnci ERDEMLİ
S56/O56	Deneysel sepsis modelinde artemisinin ve hidroksiklorokinin proinflamatuar sitokin üretimi üzerine etkilerinin araştirilmasi	**Mustafa BÜYÜKCAVLAK**, İpek DUMAN, Duygu ERYAVUZ ONMAZ, Ali ÜNLÜ, Ateş DUMAN

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Sinyal İleti Farmakolojisi / Signal Transduction Pharmacology B Salonu / Hall B 09:30-11:00 Oturum Başkanı / Chair: Mustafa ARK		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S57/O57	Sıçanlarda siklofosfamidin neden olduğu hepatotoksisitede hidrojen sülfürün rolü	**Fikriye Yasemin ÖZATIK**, Orhan ÖZATIK, Yasemin TEKŞEN, Havva KOÇAK, Neziha Senem ARI, Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL
S58/O58	NLRX1 ligandı dokozahekzaenoik asidin LPS'nin neden olduğu enflamatuvar hiperaljeziyi önleyici etkisine TRAF6/IKK/IkB-a/NF-kB sinyal ileti yolunun etkinliğindeki azalma katkıda bulunmaktadır	**Dilşah Ezgi YILMAZ**, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Seyhan ŞAHAN FIRAT, Bahar TUNÇTAN
S59/O59	Tavşan izole alt özefagus sfinkterinde elektriksel alan uyarısı aracılı nörojenik kasılma yanıtları üzerine Hidrojen Sülfür'ün gevşetici etkisinin mekanizmasının araştırılması	**Ayşegül KOÇ**, Derya Sebile KOÇ, Celil İlker AŞKIN, Halil KARA, Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN, Sevil ÖZGER İLHAN, Yusuf SARIOĞLU
S60/O60	Dekspantenol'ün UVB ile indüklenen korneal hasar modeline HIF-1α/VEGF yolağı üzerinden etkisi	Gülşah SOFU USTA, Umut KARACA, Özlem ÖZMEN, Yalçın ERZURUMLU, Halil AŞCI, **Deniz ÇATAKLI**
S61/O61	Korneal debridasyon modelinde rejeneratif etkileri olan östrojenin (17β-estrodiol) terapötik rolü	Gülşah USTA, Umut KARACA, Yalçın ERZURUMLU, Özlem ÖZMEN, Mehtap SAVRAN, **Nursel HASSEYİD**
S62/O62	Kafeik asit fenil ester erektil fonksiyonu artırır.	**Emine Nur ÖZBEK**, Derya Selcen SALMANOĞLU, Günay YETİK-ANACAK,
S63/O63	Yeni sentezlenmiş aldoz redüktaz inhibitörlerinin (CMTI ve COTI) hiperglisemik ortamda 6-ohda ile indüklenmiş PC12 hücrelerinin metabolik karbonhidrat yolakları üzerindeki potansiyel terapötik etkisi	**Damla KARACABAY**, Zübeyir ELMAZOĞLU, Hakan BOYUNAĞA, Lucia KOVACIKOVA, Milan STEFEK, Çimen KARASU
S64/O64	Deneysel akut kolesistit modeli oluşturulmuş kobay izole safra kesesi şeritlerinde hidrojen sülfür yanıtının incelenmesi	**Hakan ÇELİK**, Ahmet ALTUN, Bülent SARAÇ, İhsan BAĞÇİVAN, Şahin YILDIRIM

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Kanser / Cancer C Salonu / Hall C 09:30-11:00 Oturum Başkanı / Chair: Gökhan OTO		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S65/O65	Primer beyin tümörü hastalarında iyonize radyasyon tedavisinin dinamik tiyol/disülfit homeostazi üzerindeki etkileri	**Ahmet SARACALOĞLU**, Ayşe Gülbin KAVAK, İhsan KARSLIOĞLU, Şeniz DEMİRYÜREK, Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK
S66/O66	Kapesitabinin ve metabolitlerinin erkek farelerde uygulama zamanına bağlı farmakokinetiği	**Yasemin Kübra AKYEL**, Dilek ÖZTÜRK CİVELEK, Narin ÖZTÜRK SEYHAN, Işıl GAZİOĞLU, Zeliha PALA KARA, İbrahim Halil KAVAKLI, Alper OKYAR
S67/O67	Oksaliplatinin tolere edilebilirliğinde ve farmakokinetiğinde uygulama zamanı ve kriptokrom bağımlı değişiklikler	**Narin ÖZTÜRK SEYHAN**, Yasemin Kübra AKYEL, Şeref GÜL, Melis ÇELİK, Ali Cihan TAŞKIN, Aziz SANCAR, İbrahim Halil KAVAKLI, Alper OKYAR
S68/O68	Kolesterol metabolizması meme kanser hücrelerindeki tamoksifen direnciyle bağlantılı olabilir	Burcu YÜCEL, **Saniye ADA**
S69/O69	A549 akciğer kanseri hücre hattında gümüş karben komplekslerinin çeşitli mirRNA ekspresyon profillerine etkisi	**Yasemin ŞAHİN**, Fatma Nihan CANKARA, Osman ÇİFTÇİ, Muhammed Fatih DOĞAN, Mücahit SEÇME, Enes EVREN, Nevin GÜRBÜZ, İsmail ÖZDEMİR
S70/O70	Kemoterapi ile oluşturulan mekanik allodinide vildagliptin duloksetinin etkisini artırıyor mu?	**Mohammad Turdi HAMEDI**, Zafer SEZER, Arzu HANIM YAY

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Ürogenital Sistem Farmakolojisi / Urogenital System Pharmacology B Salonu / Hall B 15:20-16:50 Oturum Başkanı / Chair: Semil Selcen GÖÇMEZ		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S71/O71	Deneysel olarak oluşturulmuş akut böbrek yetmezliğinde Etanersept'in koruyucu etkisi	**Mehmet KARA,** Mehmet Fatih SÖNMEZ, Hasan Basri ULUSOY
S72/O72	Sıçan korpus kavernozumunda diyabete bağlı gelişen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler üzerine ursodeoksikolik asidin etkileri	**İrem Ç. NALBANTOĞLU**, Serhat SEVGİ, Gökçen KERİMOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN, Nuri İhsan KALYONCU
S73/O73	Sıçanlarda sisplatin ile indüklenen nefrotoksisite üzerine humik asidin etkileri	**Ender TEKEŞ**, Coşkun SILA
S74/O74	Akut insan rekombinant relaksin uygulamasının in-vitro indüklenmiş diyabetik sıçan korpus kavernosumunun gevşeme yanıtlarına etkisi	**Selin ACAR**, Özge GÜNER, Mehmet ATEŞ, Tijen KAYA TEMİZ, Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER
S75/O75	Sıçanda kavernöz sinir hasarı modelinde astragalozit-IV'ün erektil fonksiyon ve kavernozal fibrozis üzerine etkileri	**Serhat SEVGİ**, İrem Ç. NALBANTOĞLU, Yeşim K. YAŞAR, Gökçen KERİMOĞLU, Sabri Murat KESİM
S76/O76	Ostolün erektil fonksiyondaki etkilerine hidrojen sülfürün katkısı var mıdır?	**Elif ALAN**, Günay YETİK-ANACAK, Gülnur SEVİN
S77/O77	Yüksek-fruktozlu diyet testiküler MAPK yolağını aktive etmektedir	**Onur Gökhan YILDIRIM**, Fatma AKAR
S78/O78	Sistit oluşturulmuş fare mesanesinde görülen detrusor kasılma bozukluklarında H2S donörü GYY4137 koruyucu etki göstermektedir	**Merve DENİZALTI,** Andreas PAPAPETROPOULOS, Nezahat Tuğba KANDİLCİ

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Sözlü Sunumlar / Oral Presentations Diğer / Other C Salonu / Hall C 15:20-16:50 Oturum Başkanı / Chair: Zeliha YAZICI		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
S79/O79	İnsan STING, AL5AP ve SARS-COV-2 spike proteinleri arasında moleküler mimikri varlığı: COVID-19 koagulasyon mekanizması için bulgu	**Süleyman AYDIN**, Ayça ÇAKMAK
S80/O80	Sıçanlarda 5-fluorourasil ile oluşturulmuş gastrointestinal mukozitte berberinin terapötik etkisi	**Melike KIRCADERE**, Nuşin HARMANCI, Ezgi EROĞLU, Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL, Erhan ŞAHİN, Semra YİĞİTASLAN
S81/O81	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat kullanımının kornea endotel morfolojisi ve kalınlığı üzerine etkisi	**Gözde AKSOY AYDEMİR**, Emre AYDEMİR, Merve KALINLI
S82/O82	Deneysel uygulanan doksorubisin+agomelatonin rat akciğerlerine etkisinin histopatolojik değerlendirilmesi	**Ramazan Oğuz YÜCEER**, İbrahim Metin ÇIRIŞ
S83/O83	Agomelatin'in sisplatin ile indüklenmiş ototoksisite modelinde etkilerinin araştırılması	Tuğba PARMAKSIZ, **Seyhan POLAT**, Emrah VARAN, Yüksel TOPLU, Mehmet GÜNATA, Lokman Hekim TANRIVERDİ, Azibe YILDIZ, Nigar VARDI, Merve DURHAN, Yılmaz ÇİĞREMİŞ, Hakan PARLAKPINAR
S84/O84	Akrilamid ve selenyum uygulamasının rat akciğeri üzerine deneysel etkisi	**Şakir PEKGÖZ**

S1

Farelerde uzun süreli sosyal izolasyonun beyinde 3h-flunitrazepam bağlanmasına etkisi

Derya OKTAY, İsmail Hakkı ULUS

Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Covid-19 pandemisi nedeni ile yaşanan sosyal izolasyonun insanlarda davranış değişiklikleri yaptığı ileri sürülmüştür. Deney hayvanı farelerde ise, uzun süreli "sosyal izolasyonunun" saldırganlığı arttırdığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı sosyal izolasyon koşullarında tutulan farelerin beyin bölgelerinde 3H-Flunitrazepam bağlanmasında değişiklik olup olmadığını belirlemektir.

Gereç-Yöntem: Grup halinde kafeslerinde tutulan beyaz (Swiss Albino, 20-25 gram) erkek fareler tek tek kafeslere konuldu ve birbirlerini görmeleri önlendi. İzole edilen fareler grup halindeki kontrol farelerle beraber aynı kontrollü (22-24 oC, 12 saat aydınlık-karanlık) ortamda 3 ay tutuldular. Sürenin sonunda kafeslere 2. bir fare eklendi ve 5. dakika içinde yeni eklenen fareye saldırı olup olmadığı belirlendi. İzole saldırgan ve grup halindeki kontrol fareler öldürüldü ve beyinleri hızla çıkarılarak soğutulmuş cam üstünde korteks, hipokampus, korpus striatum, beyin sapı, hipotalamus ve serebellum disekte edildi. 10 hacim soğutulmuş sukroz içinde (0.32 M) homojenize edilerek çökertme-yıkama yoluyla membran parçaları bağlanma için hazırlandı. Membran preparatları Tris-HCl tamponu içinde (50 mM, pH=7.4) çözülerek 2 seri tüpe (10 mM diazepam içeren ve içermeyen) 0,2 ml olarak dağıtıldı ve 6 farklı konsantrasyonda (3,2-320 nM) 3H-Flunitrazepam (86 Ci/mmol, Amersham, Londra) ile 0.3 ml içinde +4 oC 1 saat süreyle inkübe edildi. Süre sonunda homojenatlar vakum altında GF/B filtrelerden süzüldü. Filtreler 3 kez yıkandı ve radyoaktivite sayıldı (Packard Tricarp 3385).

Bulgular: İzole saldırgan farelerde 3H-Flunitrazepam bağlanma afinitesi beyin sapında düşerken, hipotalamus ve hipokampusta yükseldi. Maksimum 3H-Flunitrazepam bağlanması ise, beyin sapında yükselirken (kontrol=41±4 ve izolasyon=57±6 pmol/gram doku; $p<0.05$) diğer bölgelerde bir değişme olmadı.

Sonuç: Bu bulgular farede sosyal izolasyonun beyinde 3H-Flunitrazepam bağlanmasını değiştirdiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Benzodiazepin reseptörleri, Stres, Saldırganlık, Fare, Sosyal İzolasyon

O1

Effect of long term social isolation on 3h-flunirazepam binding in mice brain

Derya OKTAY, İsmail H. ULUS

Acıbadem Mehmet Ali Aydinlar University Medical School, Department of Pharmacology Ataşehir, İstanbul

Objectives: Social isolation during Covid-19 pandemia induced behavior changes in humans. In experimental animals chronic isolation associate with increase in aggression. The aim of this study was to determine whether isolation alters in 3H-flunitrazepam binding in mouse brain.

Materials-Methods: Male mice (Swiss albino, 20-25 gram) were housed individually or groups of 4-5 in a controlled environment (22-24 oC, 12 h light-dark) for 3 months. At the end of period, second mouse was added into the cage of individually housed mouse and observed for 5 min to determine any aggressive attack to intruder. Isolated aggressive and control mice were killed, brain rapidly removed, cortex, hippocampus, hypothalamus, corpus striatum, brain stem and cerebellum were dissected, homogenized in 10 volume ice-cold sucrose (0.32 M), membrane for binding study were prepared by few times washing-centrifugation. 3H-Flunitrazepam binding was determined by incubating 0.2 ml of tissue homogenate with six increasing concentrations (3,2-320 nM) of 3H-Flunitrazepam (86 Ci/mmol, Amersham, Londra) in a 0,3 ml final volume of Tris-HCl buffer at +4 oC with or without presence of 10 mmol cold diazepam. The incubations were terminated after 1 h by vacuum filtration through GF/B filters, filters washed 3 times, and their radioactivity were determined in liquid scintillation counter (Packard Tricarp 3385).

Results: Affinity of 3H-Flunitrezepam binding decreased at brain stem and, increased hypothalamus and hippocampus in isolated-aggressive mice. 3H-Flunitrezam binding increased in brain stem and remained unchanged in all other brain parts.

Conclusions: These findings show that chronical social isolation alters 3H-Flunitrezam binding in mice brain.

Keywords: Benzodiazepine receptors, Stress, Mice, Social isolation, Aggressive behaviors

S2

Major depresif bozukluk hastalarında serum s100b ve cd163 düzeylerinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi ve ssri tedavisine bağlı olası değişimlerinin incelenmesi

Aydın Sinan APAYDIN[1], Süreyya BARUN[2], Zuhal KOÇ APAYDIN[3], Ceylan BAL[4], Mustafa UĞURLU[4], Gamze GÖK[4]

[1]Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karabük, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

[3]Karabük Üniversitesi, Karabük, Türkiye

[4]Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, majör depresif bozukluk (MDB) hastalarında selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) tedavisi yanıtlarında S100B ve CD163 düzeylerinin duygusal ve bilişsel bozukluklar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışma tek kollu, öncesi-sonrası deneysel çalışma olarak yürütülmüştür. MDB grubuna Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D), Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği (HAM-A), Stroop testi, iz sürme (TM) testi ve sayı dizisi öğrenme testleri yapılmış ve CD163 ve s100B düzeylerini karşılaştırmak için sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu dahil edildi. MDB hastaları 3 ay takip edildikten sonra ilk testler ve kan ölçümleri tekrarlandı.

Bulgular: 29 MDB hastasının ve 26 sağlıklı kontrolün verileri analiz edildi. MDB grubunda HAM-D, HAM-A, iz sürme testi-B puanları ve CD163 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.01$). MDB grubundaki sayı dizisi öğrenme testi düzeyi (medyan, 8,0; IQR, 8,0), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü (medyan, 14,0; IQR, 6,0) ($p<0,001$). MDB grubunda izlemin 3. ayında HAM-D, HAM-A, Stroop test 1 ve Stroop test 5 puanları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Stroop test 4 ve Sayı dizisi öğrenme testi puanları anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0.05$), CD163 seviyeleri sınırda anlamlıydı ($p=0.054$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, MDB'deki nöroinflamasyonun hastalık semptomlarının nedenlerinden biri olabileceğini, antidepresan tedavinin bu tabloyu düzeltebileceğini düşündürmektedir. MDB tedavisinde hastalık semptomlarına yönelik tedaviye ek olarak nöroinflamasyonu önleyen ilaçlar üzerinde de daha fazla çalışılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Major depresif bozukluk, nöroinflamasyon, stroop test, CD163, S100B

O2

The relationship between serum s100b and cd163 levels with cognitive functions and possible changes due to ssri therapy in major depressive disorders

Aydın Sinan APAYDIN[1], Süreyya BARUN[2], Zuhal KOÇ APAYDIN[3], Ceylan BAL[4], Mustafa UĞURLU[5], Gamze GÖK[4]

[1]Karabük University Training and Research Hospital Department of Neurosurgery, Karabuk, Turkey

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

[3]Karabük University Training and Research Hospital Department of Psychiatry, Karabuk, Turkey

[4]Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine Ankara City Hospital Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

[5]Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine Ankara City Hospital Department of Psychiatry, Ankara, Turkey

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the relationship between S100B and CD163 levels and emotional and cognitive disorders in response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) treatment in major depressive disorder (MDD) patients.

Methods: The study was conducted as a single-arm before-after experimental study. A control group of healthy individuals was included to compare the levels of S100B, CD163, the Hamilton depression rating scale (HAM-D), Hamilton anxiety rating scale (HAM-A), Stroop test, trail making (TM) test, and serial digit learning (SDL) test with patients having MDD. After the MDD patients were followed for 3 months, initial tests and blood measurements were repeated.

Results: Data of 29 MDD patients and 26 healthy controls were analyzed. The HAM-D, HAM-A, trail making test-B scores and CD163 levels in the MDD group were statistically higher than the control group ($p<0.01$). The SDL test level in the MDD group (median, 8.0; IQR, 8,0) was statistically lower than the control group (median, 14.0; IQR, 6,0) ($p<0.001$). In the MDD group, in the 3rd month of follow-up, the HAM-D, HAM-A, Stroop test 1, and Stroop test 5 scores were statistically significantly lower than before the treatment ($p<0.05$). While the Stroop test 4 and SDL scores were significantly higher ($p<0.05$), CD163 levels were borderline significant ($p=0.054$).

Conclusion: The findings of this study suggest that neuroinflammation in MDD may be one of the causes of disease symptoms, and antidepressant treatment may improve this picture. In the treatment of MDD, it is thought that more studies should be done on drugs that prevent neuroinflammation in addition to the treatment for disease symptoms.

Keywords: Major depressive disorder, neuroinflammation, Stroop test, CD163, S100B

S3

Vortioksetin, tlr-2 aracılı nöroinflamasyonu hedefleyerek rotenon ile indüklenen parkinson hastalığında motor ve bilişsel bozuklukları iyileştirir

Dilara NEMUTLU SAMUR[1], Güven AKÇAY[2], Sendegül YILDIRIM[3], Ayşe ÖZKAN[4], Tuğçe ÇEKER[5], Narin DERİN[6], Gamze TANRIÖVER[3], Mutay ASLAN[5], Aysel AĞAR[4], Gül ÖZBEY[7]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

[2]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

[4]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

[5]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

[7]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Amaç: Parkinson hastalığı (PH), dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan hasarla ilişkili motor ve motor olmayan semptomlarla karakterizedir. Vortioksetin, potansiyel prokognitif etkileri olan multimodal bir serotonerjik antidepresandır. Bu çalışma, vortioksetinin rotenon ile indüklenen PH sıçan modelinde motor fonksiyonlar, uzamsal öğrenme ve bellek ve depresyon-benzeri davranışlar üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç-Yöntem: Erkek Sprague-Dawley sıçanlara 28 gün boyunca her gün rotenon (2 mg/kg, s.c.) ve/veya vortioksetin (10 mg/kg, s.c.) uygulandı. Davranış testlerinde motor fonksiyonlar (rotarod, katalepsi, açık alan), depresyon-benzeri davranışlar (sükroz tercihi testi), anksiyete (yükseltilmiş artı labirent) ve uzamsal öğrenme ve bellek yetenekleri (yeni nesne tanıma ve Morris'in su tankı) değerlendirildi. Daha sonra belirli beyin bölgelerinde immünohistokimyasal, nörokimyasal ve biyokimyasal analizler yapıldı.

Bulgular: Vortioksetin tedavisi, rotenon kaynaklı nörodejenerasyonu belirgin şekilde azalttı, motor ve bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirdi, anksiyete-benzeri parametreleri etkilemeden depresyon-benzeri davranışları azalttı. Vortioksetin ayrıca bozulmuş inflamatuvar yanıtı düzeltti ve beyin dokularındaki nörotransmitter seviyelerini değiştirdi. İlginç bir şekilde, PH sıçanlarının yalnızca substansiya nigra dokusunda kontrol grubuna kıyasla Toll-benzeri reseptör-2 (TLR-2) ekspresyonunda bir artış ve tirozin hidroksilaz (TH) immünoreaktivitesinde bir azalma saptanmıştır. Dolayısıyla, vortioksetinin bazal gangliyonlarda motor fenotipi etkilemeyen hafif bir disfonksiyona neden olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma, vortioksetinin, rotenon ile indüklenen PH modelinde nörodejenerasyon ile ilişkili bilişsel bozulmanın yanı sıra motor disfonksiyon üzerinde de faydalı etkileri olduğunu göstermektedir. Bu faydalı etkilerin altında yatan olası mekanizmalar, vortioksetin aracılı TLR-2 inhibisyonunu ve nörokimyasal parametrelerde değişimleri kapsamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Toll-benzeri reseptörler, Nörodejenerasyon, Vortioksetin

O3

Vortioxetine ameliorates motor and cognitive impairments in the rotenone-induced parkinson's disease via targeting tlr-2 mediated neuroinflammation

Dilara NEMUTLU SAMUR[1], Güven AKÇAY[2], Sendegül YILDIRIM[3], Ayşe ÖZKAN[4], Tuğçe ÇEKER[5], Narin DERİN[6], Gamze TANRIÖVER[3],

Mutay ASLAN[5], Aysel AĞAR[4], Gül ÖZBEY[7]

[1]Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, 07058, Antalya, TURKEY

[2]Now at Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, 07450, Antalya, TURKEY

[3]Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, 07058, Antalya, TURKEY

[4]Now at Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, 19200, Çorum TURKEY

[5]Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, 07058, Antalya, TURKEY

[6]Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, 07058, Antalya, TURKEY

[7]Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, 07058, Antalya, TURKEY

Objectives: Parkinson's disease (PD) is characterized by motor and non-motor symptoms associated with dopaminergic and non-dopaminergic injury. Vortioxetine is a multimodal serotonergic antidepressant with potential procognitive effects. This study aimed to explore the effects of vortioxetine on motor functions, spatial learning and memory, and depression-like behavior in the rotenone-induced rat model of PD.

Materials-Methods: Male Sprague-Dawley rats were administered daily with the rotenone (2 mg·kg−1, s.c.) and/or vortioxetine (10 mg·kg−1, s.c.) for 28 days. Motor functions (rotarod, catalepsy, open-field), depression-like behaviors (sucrose preference test), anxiety (elevated plus maze), and spatial learning and memory abilities (novel object recognition and Morris water maze) were evaluated in behavioral tests. Then immunohistochemical, neurochemical, and biochemical analyses on specific brain areas were performed.

Results: Vortioxetine treatment markedly reduced rotenone-induced neurodegeneration, improved motor and cognitive dysfunction, decreased depression-like behaviors without affecting anxiety-like parameters. Vortioxetine also restored the impaired inflammatory response and affected neurotransmitter levels in brain tissues. Interestingly, an increase in Toll-like receptor-2 (TLR-2) expression and a decrease in tyrosine hydroxylase (TH) immunoreactivity were detected only in the substantia nigra tissue of PH rats compared to the control group. Therefore, it was observed that vortioxetine caused a mild dysfunction in the basal ganglia that did not affect the motor phenotype.

Conclusions: The present study indicates that vortioxetine has beneficial effects on motor dysfunction as well as cognitive impairment associated with neurodegeneration in the rotenone-induced PD model. Possible mechanisms underlying these beneficial effects cover TLR-2 inhibition and changes in the neurochemical parameters of vortioxetine.

Keywords: Parkinson's disease, Toll-like receptors, Neurodegeneration, Vortioxetine

S4

Sıçanlarda pentilentetrazol ile indüklenen nöbetler üzerinde agmatin, spermin ve spermidinin etkileri

Duygu İNCE KARA[1], Ayşe ÖZÇETİN ŞENÖZ[1], **Tuğçe USKUR**[2], Tayfun GÖZLER[1], Burcu ÇEVRELİ[1], Tayfun UZBAY[1]

[1]Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]Beykent Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Merkezi sinir sisteminin (MSS) karmaşık ve kronik bir hastalığı olan epilepsi önemli nörolojik sorunlardan biridir. Yeni ilaç hedefleri, epilepsi tedavisinde daha etkili seçenekler sunabilir. Bu çalışma, bazı poliaminlerin sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetler üzerindeki etkilerini araştırmak için tasarlandı.

Gereç-Yöntem: Yetişkin dişi (250-300 g) Wistar albino sıçanlar denek olarak alındı. Sıçanlar rastgele gruplara ayrıldı (her grup için n = 8). Spermin (2-8 mg/kg), spermidin (20-80 mg/kg), agmatin (160 mg/kg) veya salin sıçanlara intraperitoneal (ip) yolla PTZ'den 30 dakika önce (40 mg/kg, ip) enjekte edildi. PTZ tedavisinden hemen sonra nöbetlerin başlama zamanı ve şiddeti değerlendirildi.

Bulgular: Spermidinin tüm dozları nöbetlerin başlama süresini önemli ölçüde kısalttı (sırasıyla p = 0.000, p = 0.000 ve p = 0.000) ve 20 ve 80 mg/kg dozlarında nöbetlerin şiddetini önemli ölçüde artırdı (sırasıyla p = 0,007 ve p = 0,033). Spermin tedavisi, 4 mg/kg dozunda nöbetlerin başlama süresini önemli ölçüde kısalttı (p = 0,002). Spermin (4 mg/kg) nöbet şiddetini önemli ölçüde artırırken (p = 0.01; Dunnet testi), diğer dozlarda nöbet şiddetinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. Agmatin (100 mg/kg) nöbetler üzerinde herhangi bir anlamlı etkiye neden olmadı.

Sonuç: Sonuçlarımız, spermidin ve sperminin PTZ ile indüklenen nöbetler üzerinde bazı alevlendirici etkiler ürettiğini ancak agmatinin herhangi bir etki oluşturmadığını gösterdi. Bu veriler beyinde poliamin yolağının epilepsi tedavisi için yeni ve önemli bir alan olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöbet, Spermin, Spermidin, Agmatin, Pentilentetrazol

O4

Exacerbating effects of spermine and spermidine but not agmatine on pentylenetetrazole-induced seizures in rats

Duygu İNCE KARA[1], Ayşe ÖZÇETİN ŞENÖZ[1,2], **Tuğçe USKUR**[4], Tayfun GÖZLER[1], Burcu ÇEVRELİ[1], Tayfun UZBAY[1,3]

[1]Üsküdar University, Neuropsychopharmacology Application and Research Center (NPFUAM), İstanbul, Turkey

[2]Üsküdar University, Faculty of Humanities and Social Sciences, Department of Psychology, İstanbul, Turkey

[3]Üsküdar University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Turkey

[4]Beykent University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

Objectives: Epilepsy, a complex and chronic disease of central nervous system (CNS), is an important neurological problem in the world. New drug targets in brain may offer more effective options for epilepsy treatment. This study was organized to investigate the effects of some polyamines on pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizures in rats.

Materials-Methods: Adult female (250–300 g) Wistar albino rats were subjects. Rats assignet into several groups randomly (n = 8 for each group). Spermine (2-8 mg/kg), spermidine (20-80 mg/kg), agmatine (160 mg/kg) or saline were injected to rats by intraperitoneal (ip) route 30 min prior to PTZ (40 mg/kg, ip) injection. Immediately after PTZ treatment, onset time and severity of the seizures were evaluated.

Results: Spermidine treatments significantly shortened onset time of the seizures at all doses using in the study ($p = 0.000$, $p = 0.000$ and $p = 0.000$, respectively). It significantly increased severity of the seizures at doses of 20 and 80 mg/kg ($p = 0.007$ and $p = 0.033$, respectively). Spermine treatment significantly shortened onset time of the seizures at dose of 4 mg/kg ($p = 0.002$). While spermine (4 mg/kg) increased severity of the seizures significantly ($p = 0.01$; Dunnet's test), it did not produce any significant change on severity of the seizures at other doses. Agmatine (100 mg/kg) produced any significant effect on the seizure.

Conclusions: Our results suggested that spermidine and spermine but not agmatine produced some exacerbating effects on PTZ-induced seizures. This data points out that the brain polyamine pathway is a new and important area for the treatment of epilepsy.

Keywords: Seizure, Spermine, Spermidine, Agmatine, Pentylenetetrazole

S5

Alzheimer hastalığında plazma diazepam bağlayıcı inhibıtörünün inflamatuar, oksidatif stres ve nörodejeneratif belirteçlerle ilişkisi

Mustafa GÖKÇE[1], Halil Aziz VELİOĞLU[2], Muhammed Yunus BEKTAY[3], Eray Metin GÜLER[4]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Teknoloji Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

[3]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Alzheimer Hastalığı, bilim camiasının halen tedavisini aradığı hastalıklardan biridir. Bu bağlamda yeni bir periferik plazma biyobelirteç geliştirilmesi, gelecekte tanı araştırmalarına yardımcı olacaktır. Bu çalışmanın amacı, Diazepam Bağlayıcı İnhibitörlerinin Alzheimer hastalığı prognozu için inflamatuar bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını görmektir.

Gereç-Yöntem: Toplam 120 kişi üç gruba ayrıldı. Çalışmaya henüz tedaviye başlamamış yeni tanı almış 40 Alzheimer hastası (NDG), 5 yıl önce tanı almış 40 hasta (D5YG) ve 40 sağlıklı kontrol grubu (KG) dahil edildi. Diazepam Bağlanma İnhibitörü (DBI) seviyeleri, oksidatif stres, inflamatuar ve nörodejeneratif belirteçler bu üç grupta incelendi.

Bulgular: Plazma DBI seviyeleri, Oligomerik Aβ, Total Tau, glial fibriller asidik protein (GFAP), a-sinüklein, IL-1, IL-6, TNF-a, oksidatif stres indeksi (OSI), yüksek duyarlı c-reaktif protein (hsCRP) ve DNA hasarının hepsinin D5YG ve NDG'de CG'den daha yüksek olduğu gösterildi (p 0,001).

Sonuç: DBI, Alzheimer hastalığı için olası bir terapötik hedef ve olası bir plazma biyobelirteç olabilir. Ayrıca klinisyenlere bilişsel ve nörodejeneratif testleri içeren kapsamlı bir inceleme yapmalarında yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diazepam Bağlayıcı İnhibitörü, Alzheimer's hastalığı, Biyobelirteç, İnflamasyon, Oksidatif Stres

O5

Association of plasma diazepam binding inhibitor with inflammatory, oxidative stress and neurodegenerative markers in alzheimer's disease

Mustafa GÖKÇE[1], Halil Aziz VELİOĞLU[2], Muhammed Yunus BEKTAY[3], Eray Metin GÜLER[4]

[1]Bezmialem Vakif University School of Pharmacy Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

[2]Istanbul Medipol University, Health Sciences and Technology Research Institute, Istanbul, Turkey

[3]Bezmialem Vakif University School of Pharmacy Department of Clinical Pharmacy, Istanbul, Turkey

[4]Department of Medical Biochemistry, Faculty of Hamidiye Medicine, University of Health Sciences, Istanbul Turkey

Objectives: Alzheimer's disease is one of the diseases that the scientific community is still searching for a cure for. The development of a novel peripheral plasma biomarker will help for diagnostic research in the future. The goal of this study is to see if Diazepam Binding Inhibitor may be used as an inflammatory biomarker for Alzheimer's disease prognosis.

Materials-Methods: A total of 120 people were separated into three groups. The study comprised 40 newly diagnosed Alzheimer's patients (NDG) who had not yet begun treatment, 40 patients diagnosed 5 years ago (D5YG), and 40 healthy control groups (CG). Diazepam Binding Inhibitor (DBI) levels, oxidative stress, inflammatory, and neurodegenerative indicators were examined across these three groups.

Results: Plasma levels of DBI, Oligomeric Aβ, Total Tau, glial fibrillary acidic protein (GFAP), a-synuclein, IL-1, IL-6, TNF-a, oxidative stress index (OSI), high-sensitive c-reactive protein (hsCRP), and DNA damage were all shown to be higher in D5YG and NDG than CG (p 0.001).

Conclusions: DBI might be a prospective therapeutic target for Alzheimer's disease and a possible plasma biomarker. It can also assist clinicians in performing a thorough examination that includes cognitive and neurodegenerative testing.

Keywords: Diazepam binding inhibitor, Alzheimer’s disease, biomarker, inflammation, oxidative stress

S6

B12 vitamininin sıçanlarda morfinle oluşturulmuş koşullandırılmış yer tercihi testindeki etkilerinin incelenmesi

Tuğçe USKUR[1], Fatma ÜNLÜ TAŞDEMİR[2], Aykut ÖZTÜRK[2], Haktan SÖNMEZ[2], Zeynep Gizem TODURGA SEVEN[3], Gökhan FAİKOĞLU[1], Kübra SAYGISEVER-FAİKOĞLU[2], Sibel ÖZYAZGAN[2], Okan YILLAR[1], Ahmet Gökhan AKKAN[4]

[1]Beykent Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[3]Haliç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[4]Bezmialem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Morfin orta ve şiddetli ağrılar için en etkili analjeziklerden birisidir. Morfin suistimali ve bağımlılığı uluslararası bir sorundur. Bununla birlikte B12 vitaminin morfinin bağımlılık süreçleri üzerindeki rolünü araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Burada morfine bağlı koşullu yer tercihi testi (CPP) üzerinde B12 vitaminin etkilerinin ve olası mekanizmalarının araştırıldığı CPP modeli ilaçların ödüllendirici etkilerinin ölçülmesinde kullanılır. Sıçanlar siyah tarafı (grid) beyaz tarafa (mesh) tercih ettiği için "yanlı" CPP prosedürü çalışıldı. Biz bu çalışmada, B12 vitaminin morfinle koşullanmış yer tercihi testinde etkilerini araştırmayı ve olası mekanizmalarını incelemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Deney habitasyon, ön koşullandırma, koşullandırma ve koşullandırma sonrası aşamalarını takip etti. Yetişkin erkek (250-300 g) Wistar albino sıçanlar rastgele 3 gruba ayrıldı (her grup için n = 8): kontrol (salin), morfin (10 mg/kg) ve B12 vitamini (2 mg/kg) ile morfin kombinasyon grubu. Salin, morfin (10 mg/kg) ve B12 vitamini ile morfin kombinasyonunun CPP etkisi değerlendirildi. Tüm ilaçlar ve salin sıçanlara intraperitoneal (ip) yolla enjekte edildi.

Bulgular: Morfin (10 mg/kg) salin grubuna göre anlamlı düzeyde CPP üretti ($p<0.0001$). B12 vitamini morfine bağlı oluşan bu yer tercihini azalttı ancak bu istatiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Sonuçlarımız, morfinin yer tercihi oluşturduğunu ve bu yer tercihinin B12 vitamini ile azalma potansiyeli olduğunu gösterdi. Bu veriler; farklı dozlarda B12 vitaminin bu prosedürde araştırılması gerektiğine ve B12 vitaminin morfin bağımlılığı tedavisi için yeni ve önemli bir alan olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Morfin, B12 vitamini, CPP, Bağımlılık, Sıçan(lar)

O6

Investigation of the effects of vitamin b12 on morphine induced conditioned place preference in rats

Tuğçe USKUR[1], Fatma Ünlü TAŞDEMİR[2], Aykut ÖZTÜRK[2], Haktan SÖNMEZ[2], Zeynep Gizem TODURGA SEVEN[3], Gökhan FAİKOĞLU[1],

Kübra SAYGISEVER FAİKOĞLU[2], Sibel ÖZYAZGAN[2], Okan YILLAR[1], Ahmet Gökhan AKKAN[4]

[1]Beykent University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

[2]İstanbul Cerrahpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Turkey

[3]Haliç University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Turkey

[4]Bezmialem University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Turkey

Objectives: Morphine is one of the most effective analgesics for moderate to severe pain. Morphine abuse and addiction is an important international problem. However, there are few studies investigating the role of vitamin B12 on morphine addiction. Here, the effects and possible mechanisms of action of vitamin B12 on morphine induced conditioned place preference (CPP), a model used for measuring the rewarding effects of drug abuse in rats, was investigated. The CPP apparatus was considered "biased" as the rats preferred the grid side to the mesh side. In this study, we aimed to investigate the effects and possible mechanisms of vitamin B12 on the morphine-conditioned place preference test.

Materials-Methods: The experiment followed habituation, pre-conditioning, conditioning, and post conditioning sessions. Male Wistar albino rats weighing 250-300 g were divided into three groups: control (saline), morphine (10 mg/kg), and combination group (2 mg/kg vitamin B12 plus 10 mg/kg morphine) (n = 8 for each group). The CPP effects of morphine, saline, and combination group were evaluated. All the drug and saline administrations were performed by intraperitoneal (ip) injections.

Results: Morphine (10 mg/kg) produced CPP that was statistically significant relative to saline-injected rats. Morphine-induced CPP was nonsignificantly reversed by pretreatment with vitamin B12.

Conclusion: Our results showed that morphine induces place preference and this place preference has the potential to be reduced by vitamin B12. These data suggests that different doses of vitamin B12 should be investigate on morphine induces CPP and that vitamin B12 may be a new and important area for the treatment of morphine addiction.

Keywords: Morphine, Vitamin B12, CPP, Dependence, Rat(s)

S7

Lakozamid ile birlikte karbamazepin, fenobarbital veya valproik asit kullanımının hepatik metabolizma üzerindeki in vitro etkileri

Ayşe Mine YILMAZ GÖLER[1], Tülin ALTINOLUK[2], Yekta ÇULPAN[3], Yasemin SELALMAZ [4], Filiz ONAT[5], Rezzan GÜLHAN[3], Medine İ. GÜLÇEBİ[3]

[1]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Istanbul, Türkiye

[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Bölümü, Istanbul, Türkiye

[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Bölümü, Istanbul, Türkiye

[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Bölümü, Istanbul, Türkiye

[5]Acıbadem Üniveristesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Bölümü, Istanbul, Türkiye

Amaç: Karbamazepin ve fenobarbital hepatik sitokromP450 (CYP) metabolizma enzimlerini indükleyerek, valproik asit ise inhibe ederek ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. Yeni jenerasyon anti-nöbet ilaçlardan (ASD) biri olan lakozamid (LCM), CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolizma olmaktadır. Çalışmamızda lakozamid ile birlikte kullanılan ASD'lerin CYP enzimleri üzerindeki etkilerini in vitro yöntemlerle mRNA düzeyinde araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İnsan hepatoselüler karsinom hücrelerine (HepaRG veya HepG2) terapötik konsantrasyonlarda karbamazepin, fenobarbital veya valproik asit uygulanmasının ardından, kuyucuklara kanda minimum veya maksimum terapötik konsantrasyonlara (Cmin veya Cmaks) karşılık gelecek şekilde LCM eklendi. Hücre örneklerinde CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçüldü ve değişiklikler kat değişimi (FC) değerleri olarak hesaplandı. FC değerleri 0,5'in altında kalan gen ekspresyonları inhibisyon, 2'nin üzerinde olanlar ise indüksiyon olarak değerlendirildi ve GraphPad Prism 8 ile analiz edildi.

Bulgular: HepaRG hücrelerinde en yüksek mRNA ekspresyonu CYP2C19 ve CYP3A4 genlerinde karbamazepin ve LCMCmin'nin birlikte uygulandığı gruplarda (sırasıyla, FC:5,2; FC:1009,9) saptanırken, CYP2C9 gen ekspresyonu, fenobarbital ile LCMCmin uygulanan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu (FC:795,16). HepaRG hücrelerinde valproik asit ile LCMCmaks uygulanan grupta en düşük CYP gen ekspresyonu CYP3A4 olarak tespit edildi (FC:2,3). HepG2 hücrelerinde ise CYP genlerinin ekspresyonları anlamlı değişiklik göstermedi.

Sonuç: CYP enzim ekspresyonunun daha yüksek oranda gerçekleştiği HepaRG hücre hattı deneylerinden elde ettiğimiz sonuçlar özellikle karbamazepin ve fenobarbitalin CYP genlerinin ekspresyonlarını değiştirerek (sırasıyla CYP2C19-CYP3A4 ve CYP2C9) LCM ile etkileşmeye girebileceğine işaret etmektedir. Sonuçlarımızın doğrulanması için LCM konsantrasyonunun eş zamanlı olarak ölçülmesi ve deney sayılarının arttırılması planlanmaktadır.

Çalışmamız Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (119R041) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lakozamid, HepaRG, metabolizma, indüksiyon, inhibisyon

O7

In vitro effects of carbamazepine, phenobarbital, or valproic acid combined with lacosamide on hepatic metabolism

Ayşe Mine YILMAZ GÖLER[1], Tülin ALTINOLUK[2], Yekta ÇULPAN[3], Yasemin SELALMA [4], Filiz ONAT[5], Rezzan GÜLHAN[3], Medine İ. GÜLÇEBİ[3]

[1]Department of Medical Biochemistry, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[2]Department of Physiology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[3]Department of Medical Pharmacology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[4]Department of Medical Pharmacology, Acibadem University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Objective: Carbamazepine and phenobarbital can cause drug-drug interactions by inducing hepatic cytochrome P450 (CYP) metabolism enzymes, while valproic acid inhibits them. Lacosamide (LCM), one of the new generation anti-seizure drugs (ASD), is metabolized by CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4 enzymes. In our study, we aimed to investigate the effects of ASDs used together with LCMon CYP enzymes at the mRNA level by in vitro methods.

Materials and Methods: Following administration of therapeutic concentrations of carbamazepine, phenobarbital, or valproic acid to human hepatocellular carcinoma cells (HepaRG or HepG2), LCM was added to the wells corresponding to the minimum or maximum therapeutic concentrations in the blood (Cmin or Cmax). The mRNA expression levels of CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4 genes in cell samples were measured by real-time polymerase chain reaction and the changes were calculated as fold change (FC) values. Gene expressions with FC values below 0,5 were considered inhibition, and those above 2 were considered induction and analyzed with GraphPad Prism 8.

Results: While the highest mRNA expression in HepaRG cells was detected for the CYP2C19 and CYP3A4 genes in the groups treated with carbamazepine and LCMCmin together (FC:5.2; FC:1009.9 respectively), CYP2C9 gene expression was found to be significantly higher in the phenobarbital and LCMCmin group (FC:795.16). In HepaRG cells, the lowest CYP gene expression was detected for CYP3A4 in the group treated with valproic acid and LCMCmax (FC:2.3). Expressions of CYP genes in HepG2 cells did not change significantly.

Conclusion: Our results from HepaRG cell line experiments, in which CYP enzyme expression is higher, indicate that especially carbamazepine and phenobarbital may interact with LCM by changing the expressions of CYP genes (CYP2C19-CYP3A4 and CYP2C9, respectively). In order to confirm our results, it is planned to measure the LCM concentration simultaneously and increase the number of experiments.

Our work is supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (119R041).

Keywords: Lacosamide, HepaRG, metabolism, induction, inhibition

S8

Anti-nöbet ilaçların lakozamid konsantrasyonu üzerindeki etkisi

Yasemin SELALMAZ[1], Hatice ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN[2], Rezzan GÜLHAN[1], Filiz ONAT[3], İpek MİDİ[2], Kadriye AĞAN[2], Medine GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Anti-nöbet ilaçların farmakokinetik açıdan en önemli ilaç-ilaç etkileşmesi ilaç metabolizmasının indüksiyonu ya da inhibisyonudur. Karbamazepin, fenobarbital ve valproik asit hepatik enzimler üzerinde etkileri olan anti-nöbet ilaçlardır. Lakozamid klinik kullanıma son yıllarda girmiş olan yeni jenerasyon anti-nöbet ilaçlardandır. Bu çalışmada lakozamid ile monoterapi ya da politerapi altındaki epilepsili hastalarda serum lakozamid ve metaboliti O-desmetil lakozamid konsantrasyonlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza tek başına lakozamid ya da karbamazepin, fenobarbital veya valproik asit ile birlikte lakozamid kullanan epilepsili hastalar (n=23) dahil edildi. Lakozamidin kandaki minimum ve maksimum konsantrasyonlarını ölçmek için hastalardan lakozamid alımından hemen önce (Cmin) ve 2 saat sonra (Cmaks) kan örnekleri toplandı. Lakozamid ve O-desmetil lakozamid konsantrasyonları sıvı kromatografisi kütle spektrometrisi yöntemi ile ölçüldü. Lakozamid konsantrasyonunun (mg/L), lakozamid dozuna (mg/kg/gün) oranı (C/D) ile lakozamid konsantrasyonunun (mg/L), O-desmetil lakozamid konsantrasyonuna (mg/L) oranı (C/C), monoterapi ve politerapi grubu arasında karşılaştırıldı. Verilerin analizinde GraphPad Prism 8 kullanıldı.

Bulgular: Monoterapi ve politerapi-karbamazepin grubu arasında lakozamid Cmin C/D oranları (sırasıyla 0,5±0,05 ve 0,3±0,04) ve Cmaks C/D oranlarının (sırasıyla 0,7±0,06 ve 0,5±0,06) karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$, iki yönlü ANOVA, post-hoc Tukey testi). Ayrıca politerapi-karbamazepin grubunun hem lakozamid Cmin hem Cmaks C/C oranı monoterapi grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla Cmin için 1,6±0,1 ve 3,6±0,7; Cmaks için 0,2±0,1 ve 4,9±0,9, $P<0.05$, Student's t testi).

Sonuç: Sonuç olarak lakozamid ve karbamazepinin eş zamanlı kullanımı ilaç-ilaç etkileşmesine yol açarak serum lakozamid konsantrasyonunda düşmeye yol açabilir. Ayrıca serum lakozamid düzeyi takibinde Cmin ya da Cmaks kullanılabilir. Çalışmamız Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (119R041) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, karbamazepin, fenobarbital, valproik asit, ilaç-ilaç etkileşmesi

O8

Effect of anti-seizure drugs on lacosamide concentration

Yasemin SELALMAZ[1], Hatice ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN[2], Rezzan GÜLHAN[1], Filiz ONAT[3], İpek MİDİ[2], Kadriye AĞAN[2], Medine GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, University of Marmara, Istanbul, Turkey

[2]Department of Neurology, University of Marmara, Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

[3]Department of Medical Pharmacology, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Objective: The most important drug-drug interaction of anti-seizure drugs in terms of pharmacokinetics is the induction or inhibition of drug metabolism. Carbamazepine, phenobarbital, and valproic acid are anti-seizure drugs that have effects on hepatic enzymes. Lacosamide is one of the new generations of anti-seizure drugs that has entered clinical use in recent years. This study aimed to compare serum lacosamide concentrations and its metabolite O-desmethyl lacosamide levels in patients with epilepsy under monotherapy or polytherapy with lacosamide.

Materials-Methods: Patients with epilepsy (n=23) using lacosamide alone or lacosamide in combination with carbamazepine, phenobarbital, or valproic acid were included in our study. To measure the minimum and maximum blood concentrations of lacosamide, blood samples were collected from patients just before (Cmin) and 2 hours after (Cmax) lacosamide ingestion. Lacosamide and O-desmethyl lacosamide concentrations were measured by the liquid chromatography-mass spectrometry method. The ratio of lacosamide concentration (mg/L) to lacosamide dose (mg/kg/day) (C/D) and the ratio of lacosamide concentration (mg/L) to O-desmethyl lacosamide concentration (mg/L) (C/C) were compared between monotherapy and polytherapy groups. GraphPad Prism 8 was used to analyze the data.

Results: Comparison of lacosamide Cmin C/D ratios (0.5±0.05 and 0.3±0.04, respectively) and Cmax C/D ratios (0.7±0.06 and 0.5±0.06, respectively) between monotherapy and polytherapy-carbamazepine groups was found to be statistically significant ($P<0.05$, two-way ANOVA, post-hoc Tukey test). In addition, both lacosamide Cmin and Cmax C/C ratios of the polytherapy-carbamazepine group were significantly lower than the monotherapy group (respectively; 1.6±0.1 and 3.6±0.7 for Cmin; 0.2±0.1 and 4.9±0.9 for Cmax, $P<0.05$, Student's t-test).

Conclusion: In conclusion, combined use of lacosamide and carbamazepine may lead to drug-drug interactions, resulting in a decrease in serum lacosamide concentration. In addition, Cmin or Cmax can be used to monitor serum lacosamide levels.

Our work is supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (119R041).

Keywords: Epilepsy, carbamazepine, phenobarbital, valproic acid, drug-drug interaction

S9

Mrgd reseptör agonisti olan alamandin, anjiyotensin ıı ile oluşturulmuş hipertansiyon modelinde mas reseptör agonisti ave0991'e ek antihipertansif ve terapötik etkiler sağlar

Lokman Hekim TANRIVERDİ, Onural ÖZHAN, Ahmet ULU, Azibe YILDIZ, Burhan ATEŞ, Nigar VARDI, Hacı Ahmet ACET,

Hakan PARLAKPINAR

İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye

Amaç: MrgD reseptör agonisti, alamandin (ALA) ve Mas reseptör agonisti AVE0991, yakın zamanda renin-anjiyotensin sisteminin koruyucu bileşenleri olarak tanımlanmıştır. ALA ve AVE0991'in anjiyotensin (Ang) II ile oluşturulmuş hipertansiyonda kardiyovasküler fonksiyon ve yeniden şekillenme üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

Gereç-Yöntem: Sprague Dawley sıçanlar, 4 haftalık subkutan Ang II (80 ng/kg/dk) infüzyonlarına veya salin kontrolüne tabi tutuldu ve son 2 hafta süresince ALA (50 µg/kg), AVE0991 (576 µg/kg) veya ALA+AVE0991 ile tedavi edildi. Sistolik kan basıncı (SKB) ve kalp hızı (KH) değerleri, tedaviden 1, 15 ve 29 gün sonra kuyruk manşet pletismografisi kullanılarak kaydedildi. Ötenaziden sonra, biyokimyasal ve histopatolojik analizler ve ayrıca vasküler cevaplar için kalp ve torasik aort çıkarıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Ang II grubunda SKB anlamlı olarak arttı. Ayrıca, Ang II kardiyak ve aortik siklofilin-A (CYP-A), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve kardiyomiyosit dejenerasyonunda artışa neden oldu, ancak vasküler gevşemede azalmaya neden oldu. KH, matriks metalloproteinaz-2 ve -9, NADPH oksidaz-4 ve lizil oksidaz seviyeleri gruplar arasında benzer düzeylerdeydi. ALA, AVE0991 ve ilaç kombinasyonu, anti-hipertansif etkilerinin yanında vasküler cevapları da iyileştirdi. Ang II+ALA+AVE0991 grubunun kalplerinde sırasıyla inflamasyon ve oksidatif yolak ile ilişkili MCP-1 ve CYP-A seviyeleri ile ilgili azaldı. Vasküler anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 seviyeleri, Ang II uygulamasıyla azaldı ancak kardiyak düzeyler benzerdi. Ang II+ALA+AVE0991 grubunda bu değerler Kontrol grubuna benzerdi.

Sonuç: Deneysel verilerimiz, ALA ve AVE0991 kombinasyonunun, Ang II'nin neden olduğu hipertansiyonda SKB, oksidatif stres, inflamasyon ve vasküler gevşeme yanıtlarını azaltmada etkili olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Alamandin, Ang II, AVE0991, Hipertansiyon

O9

Alamandine, an mrgd receptor agonist provides additional antihypertensive and therapeutic effects to ave0991, a mas receptor agonist in an angiotensin ii-induced hypertension model

Lokman Hekim TANRIVERDİ[1], Onural ÖZHAN[1], Ahmet ULU[2], Azibe YILDIZ[3], Burhan ATEŞ[2], Nigar VARDI[3], Hacı Ahmet ACET[1], Hakan PARLAKPINAR[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[2]Department of Histology and Medical Embriology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[3]Department of Chemistry, Faculty of Art and Science, Inonu University, Malatya, Turkey

Objectives: The MrgD receptor agonist, alamandine (ALA) and Mas receptor agonist, AVE0991 have recently been identified as protective components of the renin-angiotensin system. We evaluated the effects of ALA and AVE0991 on cardiovascular function and remodeling in angiotensin (Ang) II-induced hypertension.

Materials-Methods: Sprague Dawley rats were subject to 4-week subcutaneous infusions of Ang II (80 ng/kg/min) or saline control after which they were treated with ALA (50 µg/kg), AVE0991 (576 µg/kg), or ALA+AVE0991 during last 2 weeks. Systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) values were recorded at 1, 15, and 29 days post-treatment using tail-cuff plethysmography. After euthanization, the heart and thoracic aorta were removed for subsequent biochemical and histopathological analysis and also for vascular responses.

Results: SBP significantly increased in Ang II group when compared to the control group. Furthermore, Ang II also caused an increase in cardiac and aortic cyclophilin-A (CYP-A), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and cardiomyocyte degeneration, but produced a decrease in vascular relaxation. HR, matrix metalloproteinase-2 and -9, NADPH oxidase-4, and lysyl oxidase levels were comparable among groups. ALA, AVE0991, and the drug combination produced anti-hypertensive effects and alleviate vascular responses. The inflammatory and oxidant process related to MCP-1 and CYP-A levels, respectively, decreased in the hearts of the Ang II+ALA+AVE0991 group. Vascular but not cardiac angiotensin-converting enzyme-2 levels decreased with Ang II administration but were similar to the Ang II+ALA+AVE0991 group.

Conclusions: Our experimental data showed the combination of ALA and AVE0991 was effective for reducing SBP, oxidative stress, inflammation, and vascular-relaxation responses in Ang II-induced hypertension.

Keywords: Alamandine, Ang II, AVE0991, Hypertension

S10

Sıçanlarda lipopolisakkarit ile oluşturulan septik şok modelinde 20-hete mimetik 5, 14-hedge'nin antihipotansif etkisine bkca kanallarının maxıkβ alt biriminin etkinleşmesi katkıda bulunmaktadır

Bahar TUNÇTAN[1], Şefika Pınar ŞENOL[1], Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU[1], Demet Sinem GÜDEN[1], Ömer BAHÇELİ[1], Mehmet Furkan HORAT[1], Seyhan ŞAHAN FIRAT[1], Ayşe Nihal SARI[1], John R. FALCK[2], Kafait U. MALIK[3]

[1]Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

[2]Texas Üniversitesi, Southwestern Tıp Merkezi, Biyokimya Departmanı, Dallas, Amerika Birleşik Devletleri

[3]Tennessee Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Departmanı, Memphis, Amerika Birleşik Devletleri

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlarda lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan septik şokta, 20-hidroksieikozatetraenoik asit (20-HETE) mimetik N-[20-hidroksieikoza-5(Z),14(Z)-dienoil]glisin (N-[20-hydroxyeicosa-5(Z),14(Z)-dienoyl]glycine; 5,14-HEDGE)'nin antihipotansif etkisine arteriyel large-conductance Ca2+-activated K+ (BKca) kanallarının large conductance voltage and calcium-activated potassium subunit β (MaxiKβ) alt biriminin katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Deneylerde kullanılan sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır: (1) Serum fizyolojik (SF), (2) LPS, (3) SF+5,14-HEDGE, (4) LPS+5,14-HEDGE, (5) SF+6,15-HEDGE ve (6) LPS+5,14-HEDGE+6,15-HEDGE. 5,14-HEDGE (30 mg/kg) ve/veya 6,15-HEDGE (30 mg/kg), intraperitoneal SF (4 ml/kg) veya LPS (10 mg/kg) enjeksiyonundan 1 saat sonra subkütan yoldan uygulanmıştır. Sıçanlara SF veya LPS uygulanmasından önce ve 1, 2, 3 ve 4 saat sonra ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp hızı (KH) kayıtları alınmıştır. Deneyler sonunda sıçanlardan torasik aort, süperiyor mezenterik arter ve pulmoner arter alınmıştır. Dokularda G proteini ile kenetli reseptör kinaz etkileştirici (*G protein-coupled receptor kinase interactor*; GIT) 1/protein kinaz C (PKC) α, GIT1/proto-onkojen tirozin-protein kinaz (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase*; c-Src), MaxiKβ, PKCα, MaxiKβ/PKCα, MaxiKβ/c-Src ve MaxiKβ/fosforile tirozin proteinlerinin etkileşmelerindeki değişiklikleri belirleyebilmek amacıyla ko-immünopresipitasyon çalışmaları yapılmıştır.

Bulgular: Sıçanlara LPS uygulanmasından sonra 4. saatte OAB 33 mm/Hg azalmış, KH 102 atım/dakika artmıştır. LPS uygulanan sıçanların dokularında GIT1'in PKCα'dan ayrılması ve MaxiKβ'in PKCα ve c-Src ile birleşmesinin yanı sıra, MaxiKβ'nın tirozin fosforilasyonu azalırken, GIT1 ile c-Src'nin birleşmesi artmıştır. LPS'nin neden olduğu bu değişiklikler 5,14-HEDGE ile önlenmiştir. 5,14-HEDGE ile 20-HETE'nin vazokonstriktör etkisinin yarışmalı antagonisti olan *N*-[20-hidroksieikoza-6(*Z*),15(*Z*)-dienoil]glisin ise, 5,14-HEDGE'nin etkilerini geri çevirmiştir.

Sonuç: Bulgularımız, 5,14-HEDGE'nin LPS uygulanan sıçanların arteriyel dokularında MaxiKβ'nın etkinliğindeki artmaya bağlı olarak BK_{ca} kanalının etkisizleşmesinin ardından gelişen vazokonstriksiyon sonucunda antihipotansif etkisini oluşturabileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2019-1-AP3-3471) ve Robert A. Welch Foundation (I-0011) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkarit, Vasküler hiporeaktivite, Hipotansiyon, MaxiKβ, 20-HETE

O10

Activation of maxikβ subunit of bkca channels contributes to the antihypotensive effect of 5, 14-hedge, a 20-hete mimetic, in lipopolysaccharide-induced septic shock model in rats

Bahar TUNÇTAN[1], Şefika Pınar ŞENOL[1], Meryem TEMİZ-REŞİTOĞLU[1], Demet Sinem GÜDEN[1], Ömer BAHÇELİ[1], Mehmet Furkan HORAT[1], Seyhan ŞAHAN-FIRAT[1], Ayşe Nihal SARI[1], John R. FALCK[2], Kafait U. MALIK[3]

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

[2]Department of Biochemistry, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

[3]Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Tennessee Center for Health Sciences, Memphis, TN, USA

Objectives: This study aimed to investigate the contribution of the arterial large conductance voltage and calcium-activated potassium subunit β (MaxiKβ) subunit of the large-conductance Ca^{2+}-activated K^+ (BK^{ca}) channels to the antihypotensive effect of *N*-[20-hydroxyeicosa-5(*Z*), 14(*Z*)-dienoyl] glycine (5,14-HEDGE), a 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) mimetic, in lipopolysaccharide (LPS)-induced septic shock in rats.

Materials-Methods: Rats were divided into 6 groups: (1) Saline, (2) LPS, (3) saline+5,14-HEDGE, (4) LPS+5,14-HEDGE, (5) saline+6,15-HEDGE, and (6) LPS+5,14-HEDGE+6,15-HEDGE. 5,14-HEDGE (30 mg/kg) and/or 6,15-HEDGE (30 mg/kg) was administrated subcutaneously 1 hour after intraperitoneal injection of saline or LPS (10 mg/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. At the end of the experiments, thoracic aorta, superior mesenteric artery, and pulmonary artery were collected from all animals. Co-immunoprecipitation studies in these tissues were conducted to determine changes in G protein-coupled receptor kinase interactor (GIT) 1/protein kinase C (PKC) α, GIT1/proto-oncogene tyrosine-protein kinase (c-Src), MaxiKβ/PKCα, MaxiKβ/c-Src, and MaxiKβ/phosphorylated tyrosine interactions.

Results: MAP reduced by 33 mmHg, HR increased by 102 beats/minute at 4 hours following LPS injection. In the tissues of LPS-treated rats, the dissociation of GIT1 from PKCα and association of MaxiKβ and PKCα and c-Src as well as MaxiKβ tyrosine phosphorylation was decreased; whereas the association of GIT1 and c-Src was increased. 5,14-HEDGE prevented these LPS-induced changes. A competitive antagonist of vasoconstrictor effect of 20-HETE, *N*-[20-hydroxyeicosa-6(*Z*), 15(*Z*)-dienoyl]glycine also reversed the effects of 5,14-HEDGE in the tissues of rats treated with LPS.

Conclusions: Our findings suggest that activation of MaxiKβ in the arterial tissues of LPS-treated rats leads to the inactivation of the BK_{ca} channel and consequently to vasoconstriction, which contributes to the antihypotensive effect of 5,14-HEDGE.

[This work was supported by the grants from Mersin University (2019-1-AP3-3471) and Robert A. Welch Foundation (I-0011)].

Keywords: Lipopolysaccharide, Vascular hyporeactivity, Hypotension, MaxiKβ, 20-HETE

S11

Kronik öngörülemeyen hafif stresin neden olduğu vasküler disfonksiyon üzerine propolisin vazoprotektif etki mekanizmalarının araştırılması

Gülşen ÇELEBİ[1], Semil Selcen GÖÇMEZ[1], Gökhan DURUKSU[2], Tijen UTKAN[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

[2]Kocaeli Üniversitesi, Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Kronik stress ve depresyonun kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır. Propolisin kronik öngörülemeyen hafif stresin (KÖHS) neden olduğu vasküler disfonksiyonu iyileştirdiğini önceki çalışmamızda gösterdik. Bu çalışmada, KÖHS' e maruz kalan sıçanlarda propolisin yararlı vasküler etkisinin olası mekanizmalarının araştırılmasını amaçladık.

Gereç-Yöntem: Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Stres ve stres+propolis gruplarındaki sıçanlara farklı tip stresörler 35 gün boyunca günlük olarak uygulandı. Kontrol+propolis ve stres+propolis gruplarına stres protokolü sırasında propolis ekstresi (100 mg/kg/gün) oral yoldan uygulandı. KÖHS periyodu sonunda kan ve torasik aorta örnekleri toplandı. Stres modelini değerlendirmek için serum kortikosteron düzeyleri ölçüldü. Torasik aort preparatlarında vasküler reaktivite ölçüldü. Vazorelaksasyon mekanizmalarını araştırmak için, kümülatif propolis yanıtları L-NAME ve indometasin inkübasyonunun ardından alındı. Ayrıca torasik aortada TNFα, IL-1β, eNOS ve SOD ekspresyonları ölçüldü.

Bulgular: Serum kortikosteron seviyeleri stres protokolünden sonra anlamlı düzeyde arttı ($p<0.05$). Stres grubunda, TNFα ve IL-1β ekspresyonları kontrole göre anlamlı düzeyde artarken, eNOS ve SOD ekspresyonları ve endotel bağımlı gevşemeler kontrole göre anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$). Propolis, vasküler fonksiyon ve protein ekspresyonlarındaki değişiklikleri düzeltti. Propolisin neden olduğu vazorelaksasyonlar, L-NAME ve indometazin in vitro inkübasyonundan sonra anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$).

Sonuç: Kronik propolis uygulaması antiinflamatuar ve antioksidan etkilerle endotelyal fonksiyondaki KÖHS-nedenli değişiklikleri önleyebilir. Damarlarda propolis tedavisinin ardından endotelyal NOS ve siklooksijenaz aktivitesinin düzelmesi, bu faydalı etkiye katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Propolis, vasküler fonksiyon, kronik stres, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres

O11

Investigation on the mechanisms involved in the vasoprotective effects of propolis on chronic unpredictable mild stress-induced vascular dysfunction in rats

ÇELEBİ Gülşen[1], GÖÇMEZ Semil Selcen[1], DURUKSU Gökhan[2], UTKAN Tijen[1]

[1]Kocaeli University, Medical School, Department of Pharmacology, Kocaeli, TURKEY

[2]Kocaeli University Center for Stem Cell and Gene Therapies Research and Practice, Institute of Health Sciences, Kocaeli, TURKEY

Objectives: Chronic stress and depression have crucial role in the development of cardiovascular diseases. We have previously shown that propolis ameliorated chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced vascular dysfunction. In this study, we aimed to investigate the possible mechanisms of beneficial vascular effect of propolis in the UCMS-exposed rats.

Materials-Methods: Male Wistar albino rats were used. The rats in stress and stress+propolis groups were subjected to different types of stressors daily for 35 days. The extract of propolis (100 mg/kg/day) was administered orally to control+propolis and stress+propolis groups during stress protocol. At the end of the CUMS period, blood and thoracic aorta samples were collected. Serum corticosterone levels were measured to evaluate the model of stress. Vascular reactivity was measured in thoracic aorta preparations. To explore the mechanisms of vasorelaxation, cumulative propolis responses were recorded after incubation of L-NAME and indomethacin. In addition, the expressions of TNFα, IL-1β, eNOS and SOD in the thoracic aorta were assessed.

Results: Serum corticosterone levels significantly increased after stress protocol ($p<0.05$). In stress group, endothelium-dependent relaxations, and also eNOS and SOD expressions were significantly decreased, while the expressions of TNFα and IL-1β were significantly upregulated compared to controls ($p<0.05$). Propolis improved vascular function and alterations of protein expressions. Propolis-induced vasorelaxations significantly decreased after in vitro incubation of L-NAME and indomethacin ($p<0.05$).

Conclusions: Chronic treatment with propolis may prevent CUMS-induced changes in endothelial function by antiinflamatuar and antioxidant effects. Improvement of endothelial NOS and cyclooxygenase activity in vasculature after propolis treatment may contribute this beneficial effect.

Keywords: Propolis, vascular function, chronic stress, inflammatory cytokines, oxidative stress

S12

İzole-perfüze sıçan arka bacak damar yatağında siyatik sinir stimülasyonu ile oluşturulan vazodilatasyon üzerine nitrik oksit, prostaglandinler, opioiderjik sistem ve kolinerjik sistemin katkısı

Zayed ALZAYED, **İsmail BAZZAZ**, Kansu BÜYÜKAFŞAR

Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

Giriş: Egzersiz sonrası kan basıncında belirgin bir düşme olduğu bilinmektedir (egzersiz-sonrası-hipotansiyon, ESH). Ayrıca iskelet kaslarının elektrikle uyarılması, egzersiz sırasında görülenlere benzer kardiyovasküler değişikliklere neden olmaktadır. ESH oluşmasında pek çok mekanizma ileri sürülmüştür; örneğin, kardiyak out-puttaki değişmeler, vasküler direnç düşmesi, kan volumündeki azalma (MacDonald, 2002, Cléroux et al., 1992), cilt vazodilatasyonu (Franklin et al., 1993), sempatik ve afferent sinir aktivitesindeki değişiklikler gibi (Collins and DiCarlo,1993; Hoffmann et al., 1990a; Hoffmann and Thorén, 1988). Sonuç olarak, iskelet kasları sadece denge ve hareketlerin oluşması ve kontrolünü sağlamaz aynı zamanda kardiyovasküler sistemin homeostazına da katkı sağlar. Bu çalışmada izole-perfüze sıçan arka bacak damar yatağı perfüzyon basıncı ölçülerek ve aynı anda bacağı inerve eden motor sinirler uyarılarak meydana gelen perfüzyon basıncı düşmesinde nitrik oksidin, prostaglandinlerin, opiyaterjik ve kolinerjik sistemlerin olası katkıları araştırıldı.

Yöntem: Wistar sıçanlarının sakrifikasyonunu takiben iliak arteri kanüle edilip bacak, kalça ile beraber tamamen gövdeden ayrıldı. Kanüle edilen iliak arter, sıcaklığı 37 oC'de sabit tutulan ve %95 O_2 + %5 CO_2 gazlandırılan Krebs solüsyonu ile sürekli perfüze edildi. Arka bacak kaslarını inerve eden motor sinire kanca elektrodlar yerleştirildi. Perfüzyon basıncı bir basınç transdüsırı aracılığıyla kayıt sistemine aktarıldı. Dengelenmeden sonra perfüzyon basıncı, $2x10^{-6}$ M fenilefrin ile artırılıp motor sinir elektriksel olarak uyarıldı (5V, 0.5 ms, 0.5-1-2 Hz) ve elde edilen vazodilatör yanıtlar, L-NAME ($5x10^{-5}$ M), naloxon (10^{-7} M), indometazin (10^{-5} M), atropin ($2x10^{-6}$ M) ve fizostigmin (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda değerlendirildi.

Bulgular: Motor sinir uyarımı sonucu oluşturulan vazodilatasyonlar, atropin, fizostigmin, L-NAME veya nalokson ile değişmezken indometazin varlığında kısmen süprese edildi.

Sonuç: İzole-perfüze sıçan arka bacak damar yatağında motor sinir uyarımı ile oluşturulan vazodilatasyonda nitrerjik, opiyaterjik ve kolinerjik sistemin değil ama kısmen prostaglandinlerin rolü olabilir.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimince desteklenmiştir (TK-TP2-9)

Anahtar Kelimeler: Arka bacak damar yatağı, Siyatik sinir, Vazodilatasyon

O12

Role of nitric oxide, prostaglandins, opiatergic and cholinergic system in the vasodilatation induced by sciatic nerve stimulation in the isolated-perfused rat hind limb vascular bed

Zayed ALZAYED, **İsmail BAZZAZ**, Kansu BÜYÜKAFŞAR

Department of Pharmacology, Medical Faculty, Mersin University

Introduction: A decrease in blood pressure after a bout of exercise has been reported (post-exercise hypotension, PEH). Moreover, electrical-stimulation of skelatal muscle may also induce such vasodilatation. Several mechanisms have been proposed for PEH such as changes in cardiac output, a decrease in vascular resistance and blood volume, skin vasodilatation, changes in sympathetic and afferent nerve activities. Conclusively, skelatal muscle does not only control body balance and movement it may also contribute substantially to the homeostasis of cardiovascular system. In this study, we investigated possible role of nitric oxide, prostaglandins, opioidergic as well as cholinergic system in the sciatic nerve-mediated decrease in perfusion pressure in the isolated-perfused rat hind limb vascular bed.

Methods: Following sacrification of rats by exanguination, the abdomen was opened immediately and iliac artery was cannulated through which warm (37oC) and aerated (95% O_2+5% CO_2) Krebs solution was infused. Hind limb was removed and placed on a plexiglass cradle that was continuously perfused with warm water (37oC). Perfussion pressure was measured via a pressure transducer (COMMMAT) and recorded on a data acquisition system (BIOPAC). Sciatic nerve was hooked with platinum electrodes for electrical stimulation. Perfussion pressure was increased by $2x10^{-6}$ M phenylephrine. After a steady state vasoconstriction was obtained sciatic nerve was stimulated with an increasing frequencies (5V, 0.5, 1, 2 Hz, 0.5 ms). Vasodilatory responses to the electrical stimulation were tested in the presence or absence of L-NAME ($5x10^{-5}$ M), atropine ($2x10^{-6}$ M), physostigmine (10^{-6} M), indomethacine (10^{-5} M) and naloxon (10^{-7} M)

Finding: The vasodilatations were suppressed in part in the presence of indomethacine but not of L-NAME, atropine, physostigmine and naloxon.

Conclusion: Prostaglandins but not nitric oxide, opioidergic or cholinergic system may take a role, at least in part, in the sciatic nerve-mediated decrease in perfusion pressure in the isolated-perfused rat hind limb vascular bed.

This study was financially supported by Mersin University Scientific Research Projects Unit (TK-TP2-9)

Keywords: hind limb vascular bed, sciatic nerve, vasodilatation

O13

The role of senescent fibroblasts in tissue remodeling, development of inflammation, and arrhythmias post-mi

Elif ŞENGÜN[1], Brett BAGGETT[2], Nilufer N. TURAN[2], Eric MI[2], Bianca KUN[3], John SEDIVY[3], Gideon KOREN[2]

[1]Brown University, Rhode Island Hospital and Istanbul University, Providence, Amerika Birleşik Devletleri

[2]Brown University and Rhode Island Hospital, Providence, Amerika Birleşik Devletleri

[3]Brown University, Providence, Amerika Birleşik Devletleri

Objectives: Cellular senescence is a stress response characterized by an irreversible loss of proliferative capacity, accompanied by senescence-associated secretory phenotype (SASP) composed of pro-inflammatory cytokines, chemokines, and growth factors. In this study we characterize the arrhythmogenic cardiac consequences and molecular mechanisms underlying tissue remodeling changes in impaired or accelerated cardiac myofibroblast (CMF) senescence and the pro-inflammatory SASP during post-Myocardial Infarction (MI) wound healing process using genetically modified mice.

Material-Methods: 4-month-old male and female Pstn-Cre(+/-) p53(fl/fl) and Pstn-MerCreMer(+/-) MDM2(fl/fl) mice were anesthetized for MI surgery via direct ligation of the left anterior descending artery. Echocardiography was performed on all mice to assess changes in cardiac structure and function post-MI. Senescence-associated β-galactosidase staining was applied to detect and quantify senescent cells. Immunofluorescence staining identified senescent cell types. qPCR was performed to quantitate the expression of known senescent genes and SASP factors in the infarct zone (IZ), infarct border zone (IBZ), and remote zone (RZ).

Results: Pstn-Cre(+/-) p53(fl/fl) mice displayed significantly decreased CMF senescence 2 weeks post-MI in the scar compared to littermate control p53(fl/fl) mice. We observed a similar trend in the IBZ, but this did not reach statistical significance. Pstn-MCM(+/-) MDM2(fl/fl) mice showed significantly increased CMF senescence in the IZ compared to wild type mice. We observed a similar trend in the IBZ, but this did not reach statistical significance. In all mice, we observed essentially no senescence in the RZ.

Conclusions: During the post-MI wound healing process, a significant increase and persistence of CMF senescence likely contributes to pathological tissue remodeling via SASP-mediated pro-arrhythmogenic chronic inflammation or potentially via direct cell-cell interactions between senescent CMFs and myocytes in the IBZ.

Funding: E. S. is supported by TUBITAK (BIDEB 2214-A).

Keywords: Cellular senescence, post-MI tissue remodeling, inflammation, cardiac myofibroblasts

S14

Tnf-alfa ile indüklenmiş insan umbilikal ven endotel hücre kültüründe (huvec) amentoflavonun antiinflamatuar etkinliğinin araştırılması

Fatih Can TÜRK, Burak ÖNAL

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, istanbul, Türkiye

Amaç: TNF-α ile indüklenip inflamasyon ve ateroskleroz modeli oluşturulan insan umbilikal ven endotelyal hücre kültüründe (HUVEC), amentoflavonun antiinflamatuar ve anti aterosklerotik etkinliğinin göstergesi olarak ICAM-1, VCAM-1, NF-κB, IL-6 ve IL-8 üzerine etkilerinin araştırmak.

Gereç - Yöntem: TNF-α ile indüklenip inflamasyon ve ateroskleroz modeli oluşturulan insan umbilikal ven endotelyal hücre kültüründe, 10 ng/ml dozunda TNF-α uygulamasının 6 saat öncesinde, 10 ng/ml TNF-α uygulaması ile eş zamanlı ve 10 ng/ml TNF-α uygulamasından 6 saat sonra olmak üzere her gruba 20'şer mikromolar amentoflavon uygulandı. Toplamda 24 saat inkübasyondan sonra endotel hücrelerindeki ICAM-1, VCAM-1, NF-κB, IL-6 ve IL-8 göreceli mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri qRT-PCR ve ELISA metodları kullanılarak ölçümlendi. İstatistik testi olarak ANOVA ve Tukey-Kramer testleri uygulandı.

Bulgular: TNF-α uygulanan grupta; ICAM-1, VCAM-1, NF-κB, IL-6 ve IL-8 göreceli mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. TNF-α uygulanan gruba kıyasla, amentoflavon uygulanan her üç grupta da bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi ($p<0.05$)

Sonuç: Kontrol grubuna kıyasla, TNF-α uygulanan grupta tüm inflamatuar mediatörlerin artışı, HUVEC kültüründe inflamasyon gelişimi ve ateroskleroz modelinin başarı ile oluşumu lehine yorumlandı. Amentoflavon uygulanan üç grupta da bu parametrelerin TNF-α grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüşü amentoflavonun inflamasyon ve ateroskleroz gelişimi üzerine hem profilakside hem hastalık başladığında progresyonunu önlemede hem de tedaviye yönelik olumlu etkileri olabileceği yönünde değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Amentoflavon, HUVEC, İnflamasyon, Adezyon, NF-Kb

O14

Investigation of antiinflammatory activity of amentoflavone in tnf-α-induced human umbilical vein endothelial cell culture (huvec)

Fatih Can TÜRK, Burak ÖNAL

Biruni University Medical School Department of Medical Pharmacology

Objective: To investigate the antiinflammatory and anti atherosclerotic effects of amentoflavone on ICAM-1, VCAM-1, NF-κB, IL-6 and IL-8 in TNF-α induced human umbilical vein endothelial cell culture (HUVEC) atherosclerosis and inflammation model.

Material and Method: Human umbilical vein endothelial cell culture was induced with 10 ng/ml TNF-α. 20 micromolar amentoflavone was applied to each group; 6 hours before TNF-α administration / simultaneously with TNF-α administration / 6 hours after TNF-α administration. The relative mRNA and protein expression levels of ICAM-1, VCAM-1, NF-κB, IL-6 and IL-8 in endothelial cells after 24 hours of incubation were measured using the qRT-PCR and ELISA methods. ANOVA and Tukey-Kramer tests were used as statistical tests.

Results: The relative mRNA and protein expression levels of ICAM-1, VCAM-1, NF-κB, IL-6 and IL-8 were significantly higher in the TNF-α treated group compared to the control group. Compared to the group treated with TNF-α, there was a statistically significant decrease in these parameters at the groups which amentoflavone was applied ($p < 0.05$)

Conclusions: Compared to the control group, the increase of all inflammatory mediators in the TNF-α treated group was interpreted in favor of the development of inflammation and atherosclerosis model in HUVEC culture. Compared to the TNF-α group, all three groups administered with amentoflavone showed significant decrease in the relative mRNA and protein expression levels of ICAM-1, VCAM-1, NF-κB, IL-6 and IL-8. Amentoflavone seemed to have positive effects to prevent the development of inflammation and atherosclerosis, preventing its progression when the disease started and at the treatment of atherosclerosis and vascular injury.

Keywords: Amentoflavone, HUVEC, Inflammation, Adhesion, NF-Kb

S15

Beers kriterlerine göre daha genç ve ileri yaşlı hipertansif hastalara birinci basamak sağlık merkezlerinde yazılmış olan reçetelerin karşılaştırılması

Mert KAŞKAL[1], Selcan TULU[1], Volkan AYDIN[2], Caner VIZDIKLAR[1], Ömer ATAÇ[3], Ahmet AKICI[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, İstanbul, Türkiye

[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, İstanbul, Türkiye

[3]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, İstanbul, Türkiye

Amaç: Hipertansiyon yönetiminde öncü rol oynayan birinci basamakta çalışan hekimlerin özellikle yaşlı hastaların tedavilerini düzenlerken sergileyebilecekleri yaklaşımların bilinmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada genç yaşlı ve ileri yaşlı hipertansif hastalara yazılan reçetelerde Beers kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 2016 yılında İstanbul'da hizmet veren 4293 aile hekimliği biriminden sistematik örneklemeyle seçilen 1431 tanesi tarafından oluşturulan, geriatrik (≥65 yaş) hastalara yazılan ve "esansiyel hipertansiyon" tanısı içeren reçeteler incelendi. Reçetelerin yazıldığı 65-79 yaş arası hastalar "genç yaşlı" (GY), ≥80 yaş hastalar ise "ileri yaşlı" (İY) olarak kabul edildi. Reçetelerde yer alan ilaçlar, 2015 yılı Beers kriterlerine göre geriatrik yaş grubunda kullanımının uygunluğu açısından değerlendirildi. Kullanımı uygun olmayan ilaçların GY ve İY gruplarındaki dağılımları karşılaştırıldı.

Bulgular: "Hipertansiyon" tanısı içeren reçetelerde yer alan ilaçların 1.621.031'i GY'lere ve 526.458'i İY'lere yazılmıştı. Bu ilaçların GY'lerde %6,6'sı, İY'lerde ise %6,8'i ($p<0.00001$) Beers kriterlerine göre uygunsuz olarak değerlendirildi. Uygunsuz ilaçların sırasıyla %70,5 ve %66,2'si non-steroid antiinflamatuar ilaçlardan oluşmaktaydı. Kardiyovasküler ilaçlar içinde uygunsuz ilaç bulunma durumu İY'lerde GY'lere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla %3,2 ve %2,7 $p<0.00001$). Antihipertansif ilaçlar içinde uygunsuz ilaç bulunma durumu da İY'lerde GY'lere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla %2,8 ve %2,6, $p=0.00327$). En sık karşılaşılan uygunsuz antihipertansif her iki grupta da doksazosin idi (sırasıyla GY'lerde %98,5 ve İY'lerde %98,1).

Sonuçlar: İY'lerde daha belirgin olmak üzere hipertansif yaşlı hastaların birinci basamakta tedavileri düzenlenirken "uygunsuz" kabul edilen ilaçların azımsanmayacak oranda reçete edildiği dikkati çekmektedir. Bu yaş gruplarındaki hipertansif hastalarda çok gerekmedikçe alfa blokerler gibi antihipertansiflerin yanı sıra özellikle uygunsuz analjezik kullanımından kaçınılmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antihipertansif, yaşlı, birinci basamak, uygunsuz ilaç, reçeteleme

O15

Comparison of prescriptions written in primary health care centers for younger and older aged geriatric hypertensive patients according to beers criteria

Mert KAŞKAL[1], Selcan TULU[1], Volkan AYDIN[2], Caner VIZDIKLAR[1], Ömer ATAÇ[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 Public Health, School of Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey

Objectives: In order to provide more effective service in primary care, there is a need for studies specific to different geriatric groups, which may require alternative approaches in the treatment of diseases such as hypertension, whose incidence increases with age. In this study, it was aimed to evaluate inappropriate drug use in old and very old patients.

Material-Methods: In this retrospective cross-sectional study, the prescriptions were examined including the diagnosis of "essential hypertension" prescribed to geriatric(≥65 years) patients and 1431 from 4293 family medicine units in Istanbul in the year 2016 selected by systematic sampling. The patients aged between 65-79 years were considered as "old" (O) and patients ≥80 years were considered as "very old" (VO). The inappropriate drugs in the prescriptions were evaluated in elderly according to Beers Criterias. The distribution of drugs inappropriate for O and VO groups were compared.

Results: A total 1.621.031 drugs from prescriptions with the diagnosis of "hypertension" were prescribed to O and 526.458 to VO. 6.6% of these drugs in O and 6.8% in VO were classified as inappropriate according the Beers Criterias ($p<0,00001$). 70.5% and 66.2% of inappropriate drugs consisted of non-steroid anti-inflammatory drugs respectively. Among the cardiovascular drugs, inappropriate drugs were significantly higher in VO compared to O (3.2% and 2.7% respectively, $p<0,00001$). Inappropriate prescriptions among antihypertensives were significantly higher in VO compared to O (2.8% and 2.6% respectively, $p=0,0032$). The most frequently encountered inappropriate antihypertensive was doxazosin in both groups (98.5% and 98,1% respectively).

Conclusion: It is noteworthy that drugs that are considered "inappropriate" are prescribed at a substantial rate to geriatric patients in primary care especially to VO group. This study points out the necessity of avoiding the use of antihypertensive agents such as alpha-blockers and inappropriate analgesics unless absolutely necessary in geriatric hypertensive patients.

Keywords: Antihypertensive, elderly, primary care, inappropriate medicine, prescribing

S16

Losartan tedavisi altında hipertansif atak geçiren hastalarda mdr1 gen polimorfizmleri ve losartan plazma düzeylerinin ilaç yanıtıyla ilişkisi

Üzeyir ÇİMEN[1], Esra TUĞ[2], Neşet NEŞETOĞLU[3], Duri Şehvar ÜNAL[3], Osman KARAKUŞ[2], Yeşim KINACI ÇİMEN[1], Gültekin KADI[4], Ömer Faruk TURAN[2], Ahmet DEMİRCAN[2], Canan ULUOĞLU[2]

[1]Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[4]Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Losartan tedavisi altında hipertansif atakla acil servise başvuran hastalarda, p-glikoproteini kodlayan ve çoklu ilaç direncinde rol alan MDR1 gen polimorfizmleri ile plazma losartan ve EXP3174 (metabolit) düzeylerinin ilaç yanıtıyla ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Üçüncü basamak acil servislerde çok merkezli gerçekleştirilen araştırmaya, losartan (50-100 mg/gün) tedavisi altında iken (ortalama kullanım 7,09±4,97 yıl) hipertansif atakla gelen 50 hasta (18 erkek, 32 kadın) (66,18±13,33 yaş) "hipertansif atak" grubu olarak, hipertansiyon nedeniyle losartan kullanmakta iken başka şikayetle gelen 50 hasta (28 erkek, 22 kadın) (68,26±9,56 yaş) "kontrol grubu" olarak alındı. Plazma losartan ve EXP3174 düzeyleri tandem kütle spektrometrisiyle ölçüldü. MDR1 G2677T/A, C3435T ve C1236T polimorfizmleri "TagMan SNP Genotyping Assay Real Time PCR" kitiyle analiz edildi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi, kategorik olmayan değişkenler Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, tek yönlü varyans analiziyle değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında G2677T/A polimorfizmi açısından fark bulunmadı. C3435T ve C1236T polimorfizmlerinde sırasıyla, TT ve CT genotiplerinde anlamlı fark vardı (p=0,024 ve 0,043). Hipertansif atak grubunda plazma losartan ve EXP3174 konsantrasyonları ortanca cinsinden 113,61 ng/ml ve 19,87 ng/ml; kontrol grubunda 114,25 ng/ml ve 16,95 ng/ml olarak belirlenmiş, istatistiksel fark izlenmemiştir.

Sonuç: Hipertansif atak C3435T TT genotipinde sık, C1236T CT genotipinde daha nadir görülmekteydi. Kontrollerin C3435T genotiplerinde plazma losartan düzeyi fark göstermekle birlikte (p=0,034), klinik korelasyon bulunmadı. Hipertansif atakla başvuran hastaların plazma losartan ve EXP3174 düzeylerinin belirlendiği ve MDR1 polimorfizmleri ile karşılaştırıldığı ilk çalışma olma niteliği olan çalışmamız, farmakogenetik araştırmalar için yol gösterici olabilmesinin yanında, terapötik ilaç izlemi ve düzenli tedaviye rağmen hipertansif atak geçiren hastaların etkili ve akılcı tedavisi için yönlendirici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, MDR1, polimorfizm, losartan, EXP3174

O16

The correlation of mdr1 gene polymorphisms and losartan plasma levels with drug response in patients with hypertensive attack under losartan treatment

Üzeyir ÇİMEN[1], Esra TUĞ[2], Neşet NEŞETOĞLU[3], Duri Şehvar ÜNAL[3], Osman KARAKUŞ[4], Yeşim KINACI ÇİMEN[5], Gültekin KADI[6],

Ömer Faruk TURAN[6], Ahmet DEMİRCAN[6], Canan ULUOĞLU[4]

[1]Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine

[2]Gazi University, Faculty of Medicine, Drug Application and Research Center

[3]Istanbul University Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry

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

[5]Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine

[6]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine

Objective: It was aimed to investigate the relationship between drug response and MDR1 gene polymorphisms that encode p-glycoprotein, plasma losartan and EXP3174 (metabolite) levels in patients admitted to the emergency department with a hypertensive episode under losartan treatment.

Materials-Methods: 50 patients (18 men, 32 women; 66.18±13.33 years) who presented with hypertensive attack while under losartan treatment (50-100 mg/day) (mean use 7.09±4.97 years) as the "hypertensive attack" group, and 50 patients (28 males, 22 females; 68.26±9.56 years) who presented with other complaints while using losartan for hypertension as the "control group" were included in the multicenter study conducted in tertiary emergency services. Plasma losartan and EXP3174 levels were measured by tandem mass spectrometry. MDR1 G2677T/A, C3435T, C1236T polymorphisms were analyzed with the "TaqMan SNP Genotyping Assay Real-Time PCR" kit. Categorical variables were evaluated with Chi-square test; non-categorical variables were assessed with Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, one-way ANOVA.

Results: There was no difference between the groups in terms of G2677T/A polymorphism. There was a significant difference between groups for C3435T and C1236T polymorphisms, in TT and CT genotypes , respectively (p=0.024,p=0.043). Median plasma losartan and EXP3174 concentrations were 113.61 ng/ml, 19.87 ng/ml in the hypertensive attack group; 114.25 ng/ml, 16.95 ng/ml in the control group, respectively and no statistical difference was observed.

Conclusion: Hypertensive attack was seen frequently in 3435TT genotype and less frequently in 1236CT genotype. Although plasma losartan level was different in C3435T genotypes of the controls (p=0.034), no clinical correlation was found. As far as we know, our study is the first study in which the plasma losartan/EXP3174 levels of patients presenting with a hypertensive attack were determined and compared with MDR1 polymorphisms. This research may be informative for the effective and rational treatment of patients who have hypertensive episodes despite therapeutic drug monitoring and regular treatment.

Keywords: Hypertension, MDR1, polymorphism, losartan, EXP3174

S17

Akılcı ilaç kullanımı ve sağlık okur yazarlığı

Filiz ÖZYİĞİT[1], Nuriye DEĞİRMEN[2]

[1]Bandırma Onyedi Eylül Ünv. Tıp Fak, Bandırma, Türkiye

[2]KSBÜ Sağlık Bilimleri Ünv. Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kütahya, Türkiye

Amaç: Çalışmada katılımcıların Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) ve Sağlık Okuryazarlığı (SOY) düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem; Araştırma Ocak-Haziran 2019 tarihleri arasında yapılan kesitsel ve tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Çalışmaya Türkiye'de Ege bölgesinde bir şehirde Aile Sağlığı Merkezine başvuran 316 hasta ve hasta yakını dahil edildi. Çalışmanın verileri, Tanıtıcı özellikler bilgi formu ve Türkiye Sağlık Okur Yazarlığı Ölçeği (TSOY-32) ile toplandı. Katılımcılara genel anlamda ilaç, ilaç kullanma, muhafaza etme durumları hakkında davranış ve tercihleri tespit edildi. AİK'da Sağlık Okuryazarlık düzeylerini belirlemeye yönelik sorular soruldu. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulun'dan 27.02.2019/03 tarih/sayılı izin alındı. Veriler SPSS 16. 0 paket programında frekans ve yüzdelik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Araştırma kapsamındaki bireylerin %62,2'i kadın, %37,8'i erkek olup, yaş ortalaması 35, 38±17,51 yıldır. Çalışma TSOY ölçeği puanı %26,55 sorunlu-sınırlı bulundu. 16-25 yaş arasındaki bireyler sağlıkla ilgili bilgiye daha kolay ulaşabilmektedir. Hastalar, ilaçlarını bir dolap içinde (%32,9), buzdolabında (%31,6) ve oda içinde (%35,4) muhafaza ettiklerini bildirdi. Çalışmamızda komşu, arkadaş tavsiyesi ile ilaç kullanma oranımız %43 olarak bulundu. Komşu arkadaş tavsiyesi ile ilaç kullanmayanların daha yüksek SOY düzeyinin bulunduğu söylenebilir. Araştırmada ilaçların son kullanım tarihine dikkat etmeyenlerin oranı %16,5 olarak bulundu.

Sonuç: Öğrenim düzeyi düşük olanların TSOY ölçeği ile belirlenen SOY düzeyi daha düşüktür. Düşük eğitim düzeyine sahip hastaların sağlıkla ilgili bilgiyi anlama, sağlıkla ilgili bilgiye ulaşma, sağlıkla ilgili bilgiyi kullanma ve uygulama, hastalıklardan korunma ve sağlığın geliştirilmesi konusunda daha fazla zorluk yaşadıkları söylenebilir. AİK konusunda farkındalık ve SOY düzeyinin yükseltilmesi için gerek kurumsal gerekse ulusal düzeyde eğitimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sağlık okur yazarlığı, Akılcı ilaç, Farmakoloji

O17

Rational drug use and health literacy

Filiz ÖZYİĞİT[1], Nuriye DEĞİRMEN[2]

[1]Bandırma Onyedi Eylül University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology. Bandırma, Turkey

[2]Kütahya Health Sciences University Faculty of Health Sciences Midwifery Department. Kütahya, Turkey

Objectives: In the study, it was aimed to determine the Rational Drug Use (RDU) and Health Literacy (SHL) levels of the participants.

Materials-Methods: The research is a cross-sectional and descriptive study conducted between January – June 2019.316 patients and their relatives who applied to Family Health Centers in a city in the Aegean region of Turkey were included in the study. The data of the study were collected with the Descriptive Characteristics Information Form and the Turkish Health Literacy Scale (TSOY-32). In general, the behaviors and preferences of the participants about the drug, drug use, storage and supply stops were determined. Questions were asked to determine the Health Literacy levels in the RDU. Permission dated 27.02.2019/03 was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee. The data were evaluated as frequency and percentage in the SPSS 16.0 package program

Results: 62.2% of the individuals within the scope of the study were female and 37.8% were male, with a mean age of 35. 38±17.51 years. The TSOY scale score of the study was found to be 26. 55% problematic-limited. Individuals between the ages of 16 and 25 have easier access to health information. Patients reported that they kept their medicines in a cupboard (32.9%), in a refrigerator (31.6%) and in a room (35.4%). In our study, the rate of using drugs with the recommendation of a neighbor or friend was found to be 43%. It can be said that those who do not use drugs with the advice of a neighbor have a higher level of SHL. In the study, the rate of those who did not pay attention to the expiration date of the drugs was found to be 16.5%.

Conclusions: Those with low educational level have a lower SHL level, which is determined by the TSOY scale. It can be said that patients with low education levels have more difficulties in understanding health-related information, accessing health-related information, using and applying health-related information, preventing diseases and promoting health. Institutional and national trainings are needed in order to raise awareness and level of SHL on RDU

Keywords: Health literacy, Rational medicine, Pharmacology

S18

Histamin h2-reseptör antagonistlerinin kullanım trendinin araştırılması

N. İpek KIRMIZI[1], Volkan AYDIN[1], Ahmet AKICI[2]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Histamin (H2)-reseptör antagonistleri çeşitli üst gastrointestinal sistem şikayetlerinin tedavisinde sıkça başvurulan ilaç gruplarındandır. Bu çalışma ile H2-antagonistlerinin kullanım trendinin ülke düzeyinde incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Türkiye'de 2014-2017 yılları arasında satışı yapılan H2-antagonistlerinin 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 H2-antagonistlerinin etkin madde, ilaç uygulama yolu, ilaca ayakta tedavide ve hastanede erişim gibi ilaç kullanım parametrelerinin dağılımı incelendi.

Bulgular: Çalışma periyodu içinde H2-antagonistlerinin kullanımının %11,7 arttığı belirlendi (2014'de 11,4 DID iken 2017'de 12,7 DID). İlaç grubunun enteral kullanımı bu süre içinde %23,6 azalırken (6,1 DID'den 4,7 DID'ye), enjektabl kullanımı %53,0 artmıştı (5,2 DID'den 8,0 DID'ye). Dört yıl içinde H2-antagonistleri tüketimin ayakta tedavide %21,4 azaldığı, hastane şartlarında ise %57,2 arttığı belirlendi. Çalışma periyodunun tamamında en sık kullanılan H2-antagonistinin ranitidin (2014'de 5,8 DID iken 2017'de 8,4 DID) olduğu, bunu famotidin (2014'de 4,8 DID iken 2017'de 3,7 DID) ve nizatidinin (2014'de 0,8 DID iken 2017'de 0,6 DID) izlediği saptandı. Çalışmanın ilk yılı ve son yılı ile yapılan incelemede ranitidin kullanımının arttığı (%46,6) famotidin ve nizatidin kullanımının ise (sırasıyla, %22,6 ve %31,7) azaldığı belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmaya göre H2-antagonistlerinin kullanım trendinin etkin madde, uygulama yolu ve uygulanma yeri ile ilişkili değişim sergilediği ortaya kondu. Buna göre söz konusu ilaçların özellikle enjektabl kullanımlarının artış kaydettiği ve bu şekildeki kullanıma daha elverişli ortam sayılabilecek şekilde hastane koşullarındaki kullanımın önemli ölçüde artmakta olduğu dikkati çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Histamin H2-reseptör antagonistleri, asit baskılayıcı ajan kullanımı, farmakoepidemiyoloji

O18

Investigation of the utilization trend of histamine h2-receptor antagonists

N. İpek KIRMIZI[1], Volkan AYDIN[2], Ahmet AKICI[3]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Medical Pharmacology, International School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

[3]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

Objectives: Histamine (H2)-receptor antagonists are among the drug groups frequently used in the treatment of various upper gastrointestinal system complaints. The aim of this study was to examine the trend of use of H2-antagonists at the country level.

Materials-Methods: The data of H2-antagonists sold in Turkey between 2014-2017 were obtained through the IQVIA company. The consumption trend of these drugs was determined in units of DID (defined daily dose per 1000 inhabitants per day) calculated on the basis of box sales data. In addition, the distribution of drug use parameters of H2-antagonists such as active substance, route of administration, access to the drug in outpatient and inpatient were examined.

Results: It was determined that the utilization of H2-antagonists increased by 11.7% over the study period (from 11.4 DID in 2014 to 12.7 DID in 2017). Enteral use of the drug group decreased by 23.6% (from 6.1 DID to 4.7 DID), while injectable use increased by 53.0% (5.2 DID to 8.0 DID). It was determined that the consumption of H2-antagonists decreased by 21.4% in outpatient treatment and increased by 57.2% in inpatient treatment within four years. The most commonly used H2-antagonist during the entire study period was ranitidine (5.8 DID in 2014 versus 8.4 DID in 2017), followed by famotidine (4.8 DID in 2014 versus 3.7 DID in 2017) and nizatidine (while it was 0.8 DID in 2014, it was 0.6 DID in 2017). The trend from the first to the last year of the study showed increased use of ranitidine (46.6%) versus a declining figure in each of famotidine and nizatidine (22.6% and 31.7%, respectively).

Conclusions: The utilization trend of H2-antagonists seems to vary in relation to the active substance, route of administration and place of administration. Accordingly, it is noteworthy that the utilization of these drugs, especially injectables, has increased and the use in hospital conditions, which can be considered a more favorable environment for such practice, is increasing significantly.

Keywords: Histamine H2-receptor antagonists, utilization of acid suppressing agents, pharmacoepidemiology

S19

İntörn hekimlere yönelik akılcı ilaç kullanımı eğitimine rasyonel bakış: farmakoekonomik yansımalar

Aykut ÖZTÜRK, Atilla TOPÇU

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize, Türkiye

Amaç: Tıp fakültelerinde gittikçe yaygınlaşan ancak standardize edilmeyen akılcı ilaç kullanımı eğitiminin önemi ve bu eğitimin bir parçası olması gereken ya da ayrı bir ders olarak anlatılması gereken farmakoekonominin intörn hekimler üzerine etkisinin somut sayısal verilerle araştırılması.

Yöntem: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi 6. Sınıf öğrencilerden gönüllü 40 doktor adayına simülasyon kampı stajı içerisinde yer alan akılcı ilaç kullanımı ve farmakoekonomi eğitiminden önce ve sonrasında 4 adet hipertansiyon öyküsüne sahip vakaya reçete yazmaları istenmiştir. Reçete edilen ilaçlar etkililik, güvenlik, uygunluk ve maliyet yönünden ders öncesi ve sonrasıyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Akılcı ilaç kullanımı eğitimi öncesinde reçete edilen 160 ilacın tamamı etkili, güvenli ve uygun bulunmuştur. İlaçların toplam maliyeti ise eğitim öncesi 3142.00 TL ortalama ilaç başına 19,6 TL'idi. Eğitim sonrası toplam maliyet ise 2929.00 TL ve ilaç başına ortalama 18,3 TL bulundu. Eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında %7'lik bir maliyet azalması tespit edilmesine rağmen eşleştirilmiş örneklem T-testi sonucuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,097)

Sonuç: Ülkemizde birçok tıp fakültesinde akılcı ilaç eğitimi veriliyor olsa da bu eğitim hem verilme dönemi hem de içerik açısından standarttan oldukça uzaktır. Bunun yanında farmakoekonominin giderek artan önemi, sağlık bütçesinin doğru dağılım gösterebilmesi, sağlıkta maliyet-yarar veriminin arttırılması gibi uzun vadeli sekonder getireceği katma değer düşünülerek hekimlerin bu konu hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları sağlanmalıdır. Bu sebeple öncelikle mezuniyet öncesi tıp fakültesi eğitim programları olmak üzere hekimlerin eğitiminde farmakoekonominin yer alması düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç, Farmakoekonomi, Klinik farmakoloji, Tıp eğitimi

O19

A rational perspective on rational drug use education for intern doctors: pharmacoeconomic reflections

Aykut ÖZTÜRK, Atilla TOPÇU

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize

Objectives: The importance of rational drug use education, which is becoming increasingly widespread but not standardized in medical faculties, and the effect of pharmacoeconomics, which should be a part of this education or should be taught as a separate course, on intern doctors with concrete numerical data.

Materials-Methods: Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine 6th grade students were asked to write prescriptions to 40 volunteer doctor candidates who had a history of hypertension before and after the rational drug use and pharmacoeconomics training included in the simulation camp internship. Prescribed drugs were compared before and after the course in terms of efficacy, safety, suitability, and cost.

Results: All 160 drugs prescribed before the rational drug use training were found to be effective, safe and appropriate. The total cost of drugs was 3142.00 TL before the training and 19.6 TL per drug. The total cost after the training was 2929.00 TL and an average of 18.3 TL per drug. Although a cost reduction of 7% was detected before and after the training, it was not statistically significant according to the paired sample T-test result. (p=0.097)

Conclusions: Although rational drug education is given in many medical faculties in our country, this education is far from the standard in terms of both the period and content. Besides, considering the increasing importance of pharmacoeconomics, the correct distribution of the health budget, and the long-term secondary added value it will bring, such as increasing the cost-benefit efficiency in health, physicians should be provided with sufficient information on this subject. For this reason, pharmacoeconomics should be considered in the education of doctors, primarily in undergraduate medical school education programs.

Keywords: Rational drug, Pharmacoeconomics, Clinical pharmacology, Medical education

S20

Bronşit tanısı olan çocuk hastalarda olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi

Neda TANER, Müferiye ESKİTOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi, Istanbul, Türkiye

Amaç: Akut bronşit, çocuklarda hastaneye yatışların en yaygın ve önde gelen nedenlerinden biridir. Akut bronşit tedavisi genellikle semptomatiktir ve bu hastalıkta ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. İlaçların eşzamanlı kullanımı ilaç etkileşimlerine neden olur. Bu etkileşimler tedavinin başarısını etkiler. Çalışmamızın amacı bronşit tanısı almış çocuk hastalarda ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Bu retrospektif çalışma, 2019-2021 yılları arasında hastaneye yatırılan bronşit tanısı almış 99 kişi (K= 51; E= 48) üzerinde yapılmıştır. Bu etkileşimler Medscape veri tabanı kullanılarak ortaya konmuştur.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 5,17±2,31'dir. Çalışmada toplam 69 ilaç etkileşimi bulundu ve bunların çoğunun (%63,6) Yakından İzleme düzeyinde etkileşim olduğu tespit edildi. Etkileşim sayısının sırasıyla ilaç sayısı ile pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulundu ($p<0,001$). Etkileşim sayısı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$). Çalışmamızda bazı hastalarda etkileşim gözlenmezken bazı hastalarda 4 etkileşim görülmüştür.

Sonuç: Sağlık çalışanları polifarmasi konusunda daha dikkatli olmalı ve akılcı ilaç kullanımı konusunda daha bilinçli olmalıdır. Sağlık profesyonellerinin ilaç etkileşimi konusundaki farkındalıkları artırılarak ilaç etkileşimi en aza indirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Bronşit, İlaç Etkileşimi, pediyatri

O20

Investigation and evaluation of potential drug-drug interactions in pediatric patients diagnosed with bronchitis

Neda TANER[2], Müferiye ESKİTOĞLU[1]

[1]İstanbul Medipol University, Institute Of Health Science, Clinical Pharmacy

[2]İstanbul Medipol University, School Of Pharmacy, Dept. Of Clinical Pharmacy

Acute bronchitis is one of the most common and leading causes of hospitalization in children. Treatment of acute bronchitis is usually symptomatic and in this disease, analgesic and anti-pyretic drugs are frequently used. Simultaneous use of drugs causes drug interactions. These interactions are important for the success of the treatment. The aim of our study is to evaluate drug-drug interactions in pediatric patients diagnosed with bronchitis. This retrospective study was conducted on 99 individuals (F= 51; M= 48), patients diagnosed with bronchitis hospitalized between 2019-2021. These interactions have been revealed using the Medscape database.The mean age of the patients was 5.17±2.31. A total of 69 drug interactions were found in the study, and most of them (63.6%) were found to be interactions at the Monitor Closely level. It was found that the interaction number was positively and statistically significantly correlated with the number of drugs in the order ($p<0.001$). There was no significant relationship between interaction number and age ($p>0.05$). While no interaction was observed in some patients in our study, there were 4 interactions in some patients. Healthcare professionals should be more careful about polypharmacy and should be more conscious about rational drug use. Drug interaction can be minimized by improving the awareness of health professionals about drug interaction.

Keywords: Bronchitis, Drug Interaction, Pediatry

S21

Geriatri yaş grubunda potansiyel uygunsuz antidepresan kullanımının Türkiye ölçeğinde ve erişkin popülasyon ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Osman KARAKUŞ[1], Fatma İŞLİ[2], Mesil AKSOY[2], Hakan ERGÜN[3], Canan ULUOĞLU[4]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye

[2]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye

[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara, Türkiye

Amaç: Yaşlılarda kronik hastalıkların ve polifarmasinin yaygın olması dışında yaşla artan fizyolojik değişiklikler uygunsuz ilaç kullanım potansiyelini arttırmaktadır. Çalışmanın amacı Türkiye'de Beers Kriterlerine göre geriatrik popülasyonda uygunsuz antidepresan ilaç reçeteleme davranışını araştırmak ve genç popülasyon ile karşılaştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Araştırmaya konu olan veriler, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu yönetimindeki "Reçete Bilgi Sistemi" aracılığıyla elde edilmiştir. 2019 yılında aile hekimleri tarafından yazılan bütün elektronik reçeteler , İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflamasına (İBBS) ve yaş gruplarına göre (15-24; 25-64; 65-79; 80 ve üzeri) değerlendirilmiştir. Beers kriterlerine göre uygunsuz antidepresan kullanımı; (1) "Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre" potansiyel uygunsuz ilaçlar (PUİ) ve (2) "Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar" olarak sınıflandırılmıştır. Hesaplamalar potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçetelerin, o yıl yazılan bütün reçete oranları üzerinden yapılmıştır.

Bulgular: Türkiye'de 2019 yılında 15 yaş ve üstündeki tüm bireylere 139.288.644, geriatrik gruba 44.621.603 adet reçete yazılmıştır. Nüfus dağılımına göre reçete yazılma oranı geriatrik grupta artmıştır (65-79 yaş için %10'a %25, 80 yaş ve üzeri için %2'ye %7, $p<0,05$). PUİ içeren reçete sayısı 25-64 yaşta 615.427 (tüm reçetelerin %0,7'si), 65 yaş ve üstünde 281.128 adettir (tüm reçetelerin %0,6'sı). En sık reçete edilen PUİ, yaşlılarda paroksetindir (%63,6). Geriatrik popülasyona 1.762.784 adet (tüm reçetelerin %3,95'i) "Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar"ı içeren reçete yazılmıştır. Bütün reçetelerin %35'i 65 yaş ve üzerine yazılırken, "Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar"ı içeren reçetelerin %36,4'ü yazılmıştır ($p<0,05$). Tüm reçetelere oranla yaşlılıkta daha fazla yazılanlar sitalopram, essitalopram, maprotilin, mirtazapin ve sertralindir.

Sonuç: Aile hekimlerinin yaşlılarda potansiyel uygunsuz antidepresanları, erişkinlere göre daha az reçete ettikleri gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beer Kriterleri, Antidepresan, Geriyatri

O21

A comparison of potentially inappropriate antidepressant use in the geriatric age group with the adult population in Turkey

Osman KARAKUŞ[1], Fatma İŞLİ[2], Mesil AKSOY[2], Hakan ERGÜN[3], Canan ULUOĞLU[1]

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

[2]The Turkish Medicines and Medical Devices Agency

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

Objectives: Apart from the high prevalence of chronic diseases and related polypharmacy, physiological changes caused by aging increase the potential inappropriate drug use. The aim was to investigate the inappropriate antidepressant drug prescribing behavior in the geriatric population according to the Beers Criteria in Turkey and to compare it with the young population.

Materials-Methods: The data were obtained through the "Prescription Information System" managed by the TITCK. All electronic prescriptions written by family physicians in 2019 were evaluated according to the "Statistical Regional Units Classification (NUTS)" and age groups (15-24; 25-64; 65-79; ≥80). Potentially inappropriate use of antidepressants according to Beers criteria has been classified as (1) "Potentially inappropriate drugs (PID) according to organ, system and treatment category" and (2) "Drugs that should be used with caution" (DUWC). Calculations are based on the proportion of all prescriptions written in 2019 to the prescriptions containing potentially inappropriate antidepressants.

Results: 139,288,644 prescriptions were written to all individuals ≥15, and 44,621,603 prescriptions for≥65. The rate of prescribing increased with age (10%vs25% for 65-79, 2%vs7% for ≥80, $p<0.05$). Total number of PID is 615,427 (0.7%) for 25-64, 281.128 (0.6%) for≥65. Most commonly prescribed PID is paroxetine (63.6%) for≥65. The geriatric population was prescribed 1,762,784 (3.95%) prescriptions containing DUWC. While 35% of all prescriptions were written for≥ 65, 36.4% of prescriptions containing DUWC were written ($p<0.05$). Citalopram, escitalopram, maprotiline, mirtazapine, and sertraline were more commonly prescribed for≥65.

Conclusion: Family physicians prescribe potentially inappropriate antidepressants less frequently for elderly than in the young.

Keywords: Beers Criteria, Antidepressant, Geriatrics

S22

Akılcı ilaç kullanımı eğitiminde klinik akıl yürütme becerisine yönelik yeni bir elektronik sınav: "contextended questions"

Özlem COŞKUN[1], Yavuz Selim KIYAK[1], Canan ULUOĞLU[2], Işıl Irem BUDAKOĞLU[1]

[1]Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

[2]Tıbbî Farmakoloji, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Akılcı ilaç kullanımı (AİK) açısından, "Klinik Akıl Yürütme" önemli bir beceridir. *"ContExtended Questions (CEQ)"*, "Klinik Akıl Yürütme"nin hem öğretimi hem ölçümü için geliştirilmiş, olguya dayalı yeni bir tür ölçme aracıdır. Çalışmanın amacı, CEQ türünde sorular içeren AİK sınavına dair öğrenci görüşlerinin değerlendirilmesidir.

Gereç-Yöntem: CEQ, olguyu basamak basamak veren çoktan seçmeli bir sınav türüdür. Öğrenciler, olguyla ilgili olarak sunulmuş önerme cümlelerinden, birden fazla seçeneği "Doğru" veya "Yanlış" olarak işaretleyebilir. Bazı seçenekler artı puanlıyken bazıları eksi puanlıdır. Seçeneklerin puanları, klinikteki önemine göre ağırlıklandırılarak uzmanlar tarafından belirlenir. Bu sınavın geri bildirimli ve geri bildirimsiz olmak üzere iki sürümü mevcuttur. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem-4 AİK Stajı'nda Groningen (WHO 6-Step) Modeli'ne göre yapılan öğretim sonrası 10 Eylül 2021'de gerçekleştirilen sınava 331 Dönem-4 öğrencisi katılmıştır. Sınavda iki olguya (Hipertansiyon ve Rinosinüzit), altı problem çözme basamağına uygun olarak toplam 16 soruya yer verilmiştir. Sorular arasında öğrencilere geri bildirim verilmemiştir. Sınav, çevrimiçi ortamda gerçekleştirilmiştir. Öğrenciler web tarayıcıları üzerinden şifreleri ile sisteme giriş yapmıştır. Öğrencilerin 161'i (%48, 6) sınav sonrasında elektronik ortamda uygulanan anketle görüşlerini gönüllü olarak bildirmiştir. 7'li Likert Ölçeği kullanarak ifadeleri puanlamışlardır. Sınav sonuçları ve anketten elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin 100 üzerinden ortalamaları 81,67±6,81'dir. Katılımcılar 7 üzerinden ortalama olarak; soruların anlaşılırlığına 6,00±1,09, sınav arayüzü kullanışlılığına 5,93±1,23, soruların gerçek hayatta karşılaşılan olguları içerip içermediğine 6,26±0,87, soruların gerçek bir hasta ile karşılaşma hissi yaratma gücüne 5,56±1,54 vermiştir. Öğrencilerin %86,34'ü (n=139), sınavın "Klinik Akıl Yürütme" becerisini geliştirmiş olan öğrenciler için avantajlı olduğunu, %13,66'sı (n=22) ise ezber yapan öğrencilerin daha yüksek puan alacağı türden bir sınav olduğunu belirtmiştir.

Sonuç: CEQ, AİK eğitiminde "Klinik Akıl Yürütme" gibi üst düzey bilişsel becerileri ölçmeyi hedefleyen yeni bir araçtır. Basamak basamak ilerleyerek hasta-hekim görüşmesinin tedavi basamaklarını simüle etmiştir. Özellikle geri bildirimli sürümü, öğretime destek amaçlı biçimlendirici sınavlarda kullanmaya daha uygundur.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, ContExtended Questions, CEQ, klinik akıl yürütme, test

O22

A novel assessment tool for clinical reasoning skill in rational drug use training: "contextended questions"

Özlem COŞKUN[1], Yavuz Selim KIYAK[1], Canan ULUOĞLU[2], Işıl İrem BUDAKOĞLU[1]

[1]Medical Education and Informatics, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

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

Objectives: Clinical reasoning skill (CR) is important in terms of Rational Drug Use (RDU). ContExtended Questions (CEQ) is a new case-based tool to teach and assess CR. This study aims to evaluate student feedback on RDU exam that consists of CEQ.

Materials-Methods: CEQ is a multiple-choice test that presents the case step-by-step as an evolving scenario. Students can mark more than one option as "True" or "False" from the propositional sentences presented about the scenario. Some of the options have "+", some "-"point. Options are weighted by experts according to their clinical importance. CEQ has two versions: With feedback, without feedback. 331 Year-4 medical students have participated in the exam on September10, 2021 after RDU Clerkship, which has been developed using WHO 6-Step Model, in Gazi University Medical Faculty. There were two cases (hypertension/rhinosinusitis), total of 16 questions nested in cases following 6-step. We used "without feedback" version. It was implemented online. They signed in through web-based browsers using their passwords. 161 (48. 6%) students voluntarily provided feedback using electronic form. They rated statements using 7-point Likert Scale. The data of the exam and feedback form were analyzed to report descriptive statistics.

Results: The mean score of the exam was 81.67±6.81 out of 100. Out of 7, the mean score of "the questions were clear" was 6.00±1.09, "the interface was easy to use" 5.93±1.23, "the questions were close to real clinical practice" 6.26±0.87, "the questions were felt real patient encounter" 5.56±1.54. 86.34% (n=139) of the students stated the exam is advantageous for those who improved CR skills.13.66 (n=22) stated the students who learned by rote would get higher scores.

Conclusions: CEQ is a new tool to assess higher levels of cognitive skills such as CR in RDU training. It simulated the treatment process in a physician-patient encounter by evolving step-by-step. Especially the "with feedback" version is more suitable for formative exams that support training.

Keywords: Rational drug use, ContExtended Questions, CEQ, clinical reasoning, test

S23

Akılcı ilaç kullanımı; hekimlerin tutum ve bilgilerinin incelenmesi

Sema ORAL

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye

Amaç: Akılcı ilaç kullanımı (AİK); kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en uygun maliyetle ve kolayca sağlayabilmeleridir. Akılcı olmayan ilaç kullanımı dünya çapında ciddi bir sorundur. AİK ve ilaç kötüye kullanımının önlenmesi ile ilgili birçok konuda hekimlerin belirleyici rolleri bulunmaktadır. Bu çalışma, hekimlerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve tutumlarını ortaya koyarak gerekli düzenlemelerin yapılabilmesi için bilimsel veriler sunmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tipte, tanımlayıcı nitelikte olan bu araştırma, bir eğitim ve araştırma hastanesinde, katılımcıların AİK hakkındaki bilgi ve tutumlarına yönelik sorulardan oluşan anket şeklinde, 2018 yılında yapıldı. Araştırma örneklemi olarak hastanede çalışan tüm hekimler seçildi. Yanlış, eksik veya gönüllü olmayan bireyler çalışmadan çıkarıldı (n = 67).

Bulgular: Hekimlerin %59.7'si işe başlamadan önce aldıkları farmakoloji eğitiminin yeterliliğine inanmamaktadır. AİK konusunda eğitim alanların yaklaşık yarısı, eğitimi hastane AİK ekibi tarafından verilen toplantılarda aldığını belirtmektedir. Hekimlerin %50'si değişik sebeplerle hastalar tarafından talep edilen ilaçları yazmaktadır. Katılımcı hekimlerin yüksek oran, hastanın gıda takviyesi (n=50; %76.9) ya da bitkisel ürün (n=52; %80) kullanıp kullanmadığını sorgulamamaktadır. Katılımcıların %80.6'sı orijinal ilaç ile jenerik ilaç arasında etki bakımından fark olduğunu düşünüyor ve %56. 9'u reçete ettiği ilacın biyoeşdeğerinin verilmesini doğru bulmuyor. Katılımcıların %32.8'inin K-ilaç listesi yok. En sık reçete ettikleri ilaçların başında analjezik grubu ilaçlar geliyor. Advers etki bildirimi yapma oranı %23.1. Katılımcılar ilaçlarla ilgili bilgi düzeylerinde en kötü oldukları alanların 'ilaçların farmakolojik özellikleri' ve 'etkileşimler' konusunda olduğunu belirtiyorlar. Yaş grupları arasında; hastanın gıda takviyesi alıp almadığını sorgulama alışkanlıklarında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Farmakoloji eğitiminin yeterliliğine inananlarla inanmayanlar arasında; hastaya ilaç ile ilgili bilgi verdikten sonra, hastanın anlayıp anlamadığını kontrol etme oranları bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Sonuç: Bu çalışma, hekimlerin son derece önemli olan AİK'ya yönelik bilgi ve tutumlarını analiz ederek; hekimlerin bu konuda oldukça fazla eksiklerinin ve hatalarının olduğunu göz önüne koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, hekim, farmakoloji

O23

Rational drug use; investigation of physicians' attitudes and knowledge

Sema ORAL

University of Health Sciences Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey

Objectives: The rational use of drugs (RUD) requires that, patients receive medications appropriate to their clinical needs in doses that meet their own individual requirements for an adequate period of time and at the lowest cost. Irrational drug use is a severe and worldwide problem. Physicians have decisive roles in many issues concerning rational drug use and preventing drug misuse. This study aims to present scientific data to make the necessary regulations by revealing physicians' knowledge and attitudes towards rational drug use.

Materials-Methods: This is a cross-sectional, descriptive study conducted as a survey consisting of questions about participants' knowledge of RUD and attitudes towards it in a training and research hospital in 2018. All phycisians working in the hospital were selected as the research sample. Incorrect, incomplete, or non-volunteer individuals were excluded from the study (n = 67).

Results: %59.7% of the physicians stated that they did not believe in the adequacy of the pharmacology training they received during preservice education. Nearly half of those who received training on RUD state that they received the training at the meetings given by the hospital RUD team. 50% of physicians prescribe drugs requested by patients for various reasons. A high percentage of participating physicians do not question the patient uses food supplements (n=50; 76.9%) or herbal products (n=52; 80%). 80.6% of the participants think that there is a difference between the original drug and the generic drug in terms of effect, and 56.9% don't find it appropriate to deliver the bioequivalent of the prescribed drug. 32.8% of physicians do not have a P-drug list. Analgesic group drugs are the most frequently prescribed drugs. The rate of reporting adverse effects is 23.1%. Participants state that the areas where they are worst in their knowledge about drugs are in the "pharmacological properties of drugs" and "interactions". Among age groups; There is a significant difference in the habits of questioning whether the patient takes food supplements. Between those who believe in the adequacy of pharmacology education and those who do not; there is a significant difference in the rate of checking whether the patient understands after giving information about the drug to the patient.

Conclusions: This study analyzes physicians' knowledge and attitudes towards the RUD; it has been shown that physicians have a lot of deficiencies and errors in this regard.

Keywords: Rational drug use, physician, pharmacology, medicine

S24

Escherichia coli etkenli toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde üçüncü basamak sağlık kuruluşundaki hekimlerin antibiyotik tercihlerinin akılcı ilaç kullanımı yönünden incelenmesi

Nebile Büşra ÇİTİL ALTINOK[1], Gülay SEZER[1], Pınar SAĞIROĞLU[2], Mustafa Altay ATALAY[2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ, Türkiye

[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ, Türkiye

Amaç: *Escherichia coli*'ye (*E. coli*) bağlı olarak gelişen toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında (ÜSE) hekimlerin tedavideki antibiyotik tercihlerinin o hastalardaki direnç durumları da dikkate alınarak akılcı ilaç kullanımı yönünden incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Poliklinikleri'nden Haziran 2018 - Eylül 2019 tarihleri arasında ÜSE ön tanısı ile Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve idrarlarında *E. coli* üremesi tespit edilen hastalar içerisinden rastgele seçilen 210 hastaya ait antibiyotik duyarlılık test sonuçları ve reçetelerindeki antibiyotikler retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Bu hastalara ait reçetelerde ÜSE tedavisi için toplam 298 adet antibiyotiğin reçetelendiği görülmüştür. Hekimler tarafından en çok reçetelenen ilk 5 antibiyotiğin sırasıyla siprofloksasin, sefiksim, fosfomisin, nitrofurantoin ve ampisilin+fenazopiridin olduğu belirlenmiştir. Reçeteye yazılmış antibiyotiklerden yaklaşık % 64'ünün hastaların idrar kültürü duyarlılık test sonuçlarına göre uygun olarak, % 21'inin o hastaların antibiyotik duyarlılık testlerinde bakılmamış olduğu ve % 15'ının ise test sonucunun o antibiyotiklere karşı dirençli çıkmış olan hastalara reçete edilmiş oldukları tespit edilmiştir.

Sonuç: Ampirik tedavide nitrofurantoin ve fosfomisin gibi duyarlılıklarını yüksek olarak tespit ettiğimiz antibiyotiklerin tercih edilmesinin akılcı bir yaklaşım olacağı, ve siprofloksasin, sefiksim ve ampisilin gibi direnç oranlarının % 20'nin üzerinde olduğunu tespit ettiğimiz antibiyotiklerin kullanılmasının uygun olmayacağı düşünülmüştür. Antibiyotik direnci tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline geldiğinden ampirik tedavinin toplumdaki direnç durumunun göz önüne alınarak yapılması hem hasta sağlığı hem de ekonomik açıdan önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, Antibiyotik direnci, Escherichia coli, Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonları

O24

Investigation of antibiotic preferences of a third stage healthcare physicians in the treatment of community-acquired urinary tract infections caused by escherichia coli in terms of rational drug use

Nebile Büşra ÇİTİL ALTINOK[1], Gülay SEZER[1], Pınar SAĞIROĞLU[2], Mustafa Altay ATALAY[2]

[1]University of Erciyes Faculty of Medicine, Department of Pharmacology - Kayseri

[2]University of Erciyes Faculty of Medicine, Department of Microbiology – Kayseri

Objectives: It is aimed to examine the antibiotic preferences of physicians in the treatment of community-acquired urinary tract infections (UTI) caused by *Escherichia coli (E. coli)* in terms of rational drug use, taking into account the resistance status of these patients.

Materials-Methods: The antibiotic susceptibility test results and the antibiotics in the prescriptions of 210 patients whose urine samples were sent to the Microbiology Laboratory between June 2018 and September 2019 from the Erciyes University Faculy of Medicine Hospitals outpatient clinics with a diagnosis of UTI and were found to have *E. coli* growth in their urine samples were analyzed retrospectively.

Results: It was observed that a total of 298 drugs were prescribed for UTI in the prescriptions of randomly selected 210 patients. It was determined that the 5 antibiotics most frequently prescribed by physicians were ciprofloxacin, cefixime, fosfomycin, nitrofurantoin, and ampicillin+phenazopyridine, respectively. It was determined that approximately 64% of the prescribed antibiotics were in accordance with the urine culture susceptibility test results of the patients, 21% were not examined in the antibiotic susceptibility tests, and 15% were prescribed to the patients whose test results were resistant to those antibiotics.

Conclusions: According to our analysis, it can be stated that it would be a rational approach to prefer antibiotics with high sensitivity such as fosfomycin and nitrofurantoin in empirical treatment, and it would not be appropriate to use antibiotics with resistance rates above 20% such as ciprofloxacin, cefixime and ampicillin. Since antibiotic resistance has become an important health problem all over the world, it is important for both patient health and economy to consider the antibiotic resistance when applying empirical treatment.

Keywords: Rational drug use, Antibiotic resistance, Escherichia coli, Community-acquired urinary tract infections

S25

Lakozamid ile anti-nöbet ilaçların birlikte uygulanmasının karaciğer hücre canlılığı üzerindeki etkileri

Tülin ALTINOLUK[1], Ayşe Mine YILMAZ GÖLER[2], Yekta ÇULPAN[3], Yasemin SELALMAZ[3], Filiz ONAT[4], Rezzan GÜLHAN[3], Medine İ. GÜLÇEBİ[3]

[1]Marmara Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]Marmara Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]Marmara Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılan karbamazepin, valproik asit ve fenobarbitalin karaciğer hücre canlılığı üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni jenerasyon anti-nöbet ilaçlardan biri olan lakozamidin hepatotoksik etkileri birkaç vaka raporu ile bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, lakozamidin insan karaciğer hücrelerinin canlılığına olan etkilerini hem tek başına hem de diğer anti-nöbet ilaçlar ile birlikte uygulandığı koşullarda incelemektir.

Gereç ve Yöntem: İnsan hepatoselüler karsinom (HepG2) hücre hattı besiyeri içinde çoğaltıldıktan sonra 96 kuyucuklu plağa ekildi. Tüm grupların kuyucuklarda altılı tekrar halinde uygulandığı 3 tekrarlı deneylerde, karbamazepin, valproik asit ve fenobarbital terapötik konsantrasyonlarda 72 saat boyunca uygulandı. Bunu takiben hücrelere 24 saat boyunca kanda minimum ve maksimum konsantrasyonlarına eşdeğer olacak şekilde hem tek başına hem de diğer anti-nöbet ilaçlarla birlikte lakozamid uygulandı. Hücre canlılığı XTT yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. İstatistiksel analizde One-way ANOVA ve post-hoc Tukey test kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık değeri olarak belirlendi.

Bulgular: Hücre canlılığının fenobarbital uygulanan gruplarda arttığı (112,2±9,3%), valproik asit uygulanan gruplarda ise canlılık oranının azaldığı gözlendi (68,5±18,2%). Lakozamidin hücre canlılığını azalttığı tespit edilirken (Cmin: 94,3±5,2% Cmaks: 86,1±10,5%), gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı.

Sonuç: Lakozamidin hepatositlerin canlılığı üzerindeki etkileriyle ilgili elde ettiğimiz bulguların doğrulanması için farklı karaciğer hücre hatlarında yapılan deneylere ihtiyaç vardır. Hepatotoksisite ile ilgili in vitro araştırmalarda anti-nöbet ilaçların klinikte birlikte kullanımı ile ilaç-ilaç etkileşmesi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmektedir (Proje no: 119R041).

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, hepatotoksisite, HepG2, ilaç-ilaç etkileşmesi

O25

The effects of application of lacosamide and anti-seizure drugs on liver cell viability

Tülin ALTINOLUK[1], Ayşe Mine YILMAZ GÖLER[2], Yekta ÇULPAN[3], Yasemin SELALMAZ[3], Filiz ONAT[4], Rezzan GÜLHAN[3], Medine İ. GÜLÇEBİ[3]

[1]Department of Physiology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[2]Department of Biochemistry, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[3]Department of Medical Pharmacology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[4]Department of Medical Pharmacology, Acibadem University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Objective: The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital, which are used in the treatment of epilepsy, on liver cell viability are well known. The hepatotoxic effects of lacosamide, one of the new generation anti-seizure drugs that has been started to be used in recent years, were reported in a few case reports. The aim of this study was to investigate the effects of lacosamide on the viability of human liver cells, both alone and in combination with other anti-seizure drugs.

Materials and Methods: The human hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line was seeded in media in a 96-well plate. Carbamazepine, valproic acid, and phenobarbital were administered at therapeutic concentrations for 72 hours in triplicate, with 6 replicates in each group per plate. Subsequently, lacosamide, at equal concentrations to its minimum or maximum concentrations in the blood, was administered for 24 hours, either alone or in combination with other anti-seizure drugs. Cell viability was measured spectrophotometrically using the XTT method. Data were expressed as mean ± standard error. One-way ANOVA and post-hoc Tukey test were used for statistical analysis. $P < 0.05$ was determined as statistical significance.

Results: The cell viability increased in the phenobarbital administered groups (112.2±9.3%), while the viability decreased in the valproic acid applied groups (68.5±18.2%). Although, it was found that lacosamide decreased cell viability (Cmin: 94.3±5.2% Cmax: 86.1±10.5%), there was no statistical significance between the groups.

Conclusion: Further studies using different liver cell lines are needed to confirm our findings on the effects of lacosamide on hepatotoxicity. Drug-drug interactions, which is an undesirable challenge in the clinical use of anti-seizure drugs, should be considered when planning in vitro studies to research hepatotoxicity. This study is funded by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (Project no: 119R041).

Keywords: Epilepsy, hepatotoxicity, HepG2, drug-drug interaction

S26

Genetik absans epilepsili sıçanlarda deksmedetomidin: akut absans status epileptikus modeli

Melis YAVUZ[1], Filiz ONAT[2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, İstanbul, Türkiye

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

Amaç: Status epileptikus (SE) mortalitesi oldukça yüksek bir tablodur[1]. Absans SE, konvülzif olmayan bir SE olup, ancak yakın zamanda tanımlanabilmiş ve patofizyolojik değişikliklere neden olduğu bulunmuştur[2]. Bu klinik durumun arkasındaki olası hasarı ve patofizyolojiyi araştıracak bir hayvan modeli günümüzde bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ilk defa, akut farmakolojik bir absans SE modeli ortaya koymaktayız.

Gereç-Yöntem: Genetik bir absans epilepsisi modeli olan Strasbourg'dan Genetik Absans Epilepsili (GAERS) 3-4 aylık erkek sıçanlara, spesifik bir alfa 2 adrenerjik reseptör (α2AR) agonisti olan deksmedetomidin (0, 1, 0, 5 ve 2, 5 µg) farklı dozlarda intraserebroventriküler olarak enjekte edildi ve hayvanlardan 3 saat boyunca elektroensefalografi kaydı alındı. Diken-ve-dalga deşarjların (DDD) toplam süresi ve sayıları ile, her bir DDD'nin ortalama süresi değerlendirildi. Bloklar halinde görülen absans SE sınıflandırıldı. Bir başka grup GAERS'e de ön tedavi olarak etosüksimit verildi ve daha sonra 2, 5 µg deksmedetomidin enjekte edildi.

Bulgular: Enjeksiyon üzerine deksmedetomidin, GAERS'lerde absans SE olaylarını indükledi. 31.43±2.53 dakikalık bir uyku indüksiyonunu takiben, 1 dakikadan 26 dakikaya kadar sürekli devam eden DDD aktivitesi gözlemlendi. Deksmedetomidinin 2,5 µg dozu toplam DDD süresini artırdı ("Zaman" etkisi: $F(8.333)=21,11$; $p<.001$; "Tedavi" etkisi: $F(4,333)=12,47$; $p<.001$) ve etosüksimit ön-tedavisi bu absans SE'leri tamamen engelledi.

Sonuç: Bu çalışma, ilk defa bir absans SE modeli sunmakta olup, absans SE'nin mekanizmalarını incelemek için gelecekteki çalışmalara değerli bir araç sağlamaktadır. Sonuçlarımız, absans epilepsisinde DDD'lerin oluşması veya sonlandırılmasında α2AR'ın rolünü güçlendirmektedir.

Patent Başvuru No: 2021/014211

1- Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohracher A, et al. Yetişkinlerde status epileptikus epidemiyolojisi: Epilepsi insidansı, nedenleri ve **Sonuç**ları üzerine popülasyona dayalı bir çalışma. 2019;60:53-62. 2- Avdic U, Ahl M, Chugh D, Ali I, Chary K, Sierra A, et al. Sıçanlarda konvülsif olmayan status epileptikus beyin patolojisine yol açar Epilepsi. 2018 Mayıs;59:945-958.

Anahtar Kelimeler: GAERS, absans status epileptikusu, alfa 2 adrenerjik reseptörler, deksmedetomidin

O26

Dexmedetomidine in gaers: an acute absence status epilepticus model

Melis YAVUZ[1], Filiz ONAT[2]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

Objectives: Status epilepticus (SE) is a highly mortal condition[1]. Absence SE is a non-convulsive SE, only recently classified and found to cause pathophysiological changes[2]. There is no animal model to investigate the possible pathophysiology and damage behind this clinical condition. Here, we propose an acute pharmacological model of absence SE.

Materials-Methods: Different doses of a specific alpha 2 adrenergic receptor (α2AR) agonist, dexmedetomidine, (0. 1, 0. 5 and 2. 5 µg) were injected intracerebroventricularly to the 3-4 months old male Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS), a genetic model of absence epilepsy. Electroencephalography from animals were recorded for 3 hours. The total duration and numbers of spike-and-wave discharges (SWDs) and the duration of each SWD were evaluated. The blocks of absence SE events have been classified. Ethosuximide was given as a pre-treatment to another group of GAERS and then the animals were injected with 2. 5 µg dexmedetomidine.

Results: Upon injection, dexmedetomidine induced absence SE events in GAERS. Following sleep induction for 31.43±2.53 min, followed by continuous SWDs over 1 min up to 26 min. The 2.5 µg dose of dexmedetomidine increased the total SWDs ("Time" effect: $F(8,333)=21.11$, $p<.001$; "Treatment" effect: $F(4,333)=12.47$, $p<.001$), and ethosuximide pre-treatment completely blocked these events.

Conclusions: This study presents the first absence SE model which provides a valuable tool to study the nature of the absence SE in future studies. Our results strengthen a role of α2AR in SWD generation or termination in absence epilepsy.

Patent Application No: 2021/014211

1- Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohracher A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes Epilepsia. 2019;60:53-62.

2- Avdic U, Ahl M, Chugh D, Ali I, Chary K, Sierra A, et al. Nonconvulsive status epilepticus in rats leads to brain pathology Epilepsia. 2018 May;59:945-958.

Keywords: GAERS, absence status epilepticus, alpha 2 adrenergic receptor, dexmedetomidine

S27

İntraserebroventriküler enjekte edilen ynt-185'in strasbourg orijinli genetik absans epilepsili sıçanlarda görülen diken-ve-dalga deşarjları üzerine etkisi

Aylin TOPLU[1], Melis YAVUZ[2], Nihan ÇARÇAK[3], Zoltán MOLNÁR[4], Filiz ONAT[5]

[1]Marmara Üniversitesi, Istanbul, Türkiye

[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Istanbul, Türkiye

[3]İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Istanbul, Türkiye

[4]Oxford Üniversitesi, Fizyoloji Ab. D., Anatomi ve Genetik Bölümü, Oxford, Birleşik Krallık

[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Istanbul, Türkiye

Amaç: Oreksin, oreksin-1 ve oreksin-2 reseptörlerini etkileyen; yalnızca lateral hipotalamustaki nöronlardan üretilen uyku/uyanıklığı düzenleyen bir nöropeptidtir (1, 2). Oreksin reseptörleri, kemirgen beynindeki katman 6b kortikal nöronlarda güçlü bir şekilde eksprese edilir ve bu nöronların bazıları geniş intrakortikal ve talamik projeksiyonlara sahiptir. Uyku regülasyonu ile ilgili çalışmalarda laboratuvar ortamında geliştirilen YNT-185, non-peptid oreksin tip-2 reseptör agonistidir. Çalışmamızda; YNT-185'in intraserebroventriküler (ISV) enjeksiyonu ile Strasbourg orijinli genetik absans epilepsili sıçanlarda (GAERS) görülen diken-ve-dalga deşarjlarının (DDD) üzerinde düzenleyici bir rolü olabileceği hipotezini test ettik.

Yöntemler: Bu çalışmada, ketamin (100 mg/kg, i.p) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p) anestezisi altında stereotaksik cerrahi işlem uygulanarak ISV rehber kanül ile (AP:-1,0; ML:1,4; V:4,1 mm) bilateral elektroensefalografi (EEG) kayıt elektrodları GAERS (n=5) kafatasına yerleştirildi. Bir haftalık derlenme süresi sonrası hayvanlardan 3 saatlik bazal EEG kaydı alındı. Sonraki gün 100 nmol/10uL ISV YNT-185 enjeksiyonundan sonra 3 saat EEG kaydı alındı. EEG sinyalleri Powerlab 8S EEG kayıt sistemi ile kaydedildi ve LabChart 8.0 Windows programı ile analiz edildi. Paired t testi kullanıldı ($p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi).

Bulgular: YNT-185'in ISV enjeksiyonu sonrası DDD'lerin kümülatif süresinde ve her bir DDD'nin süresinde bazal kayda göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p<0, 05$).

Tartışma ve Sonuçlar: Bulgular, YNT-185'in GAERS'lerde görülen DDD oluşumunda bazal EEG kaydına göre azalmaya yol açtığını göstermektedir. GAERS'de orexinin ilk kez DDD'ler üzerindeki baskılayıcı etkisinin ve nöropeptiderjik absans nöbetleri üzerinde modüle edici bir etkiye sahip olabileceğini düşündürdüğünü gösterilmiştir. Buradaki zorluk, bu etkinin kortikal veya subkortikal düzeyde aracılık edip etmediğini belirlemektir. YNT-185'in DDD oluşumu üzerine etkisini daha iyi anlayabilmek için çalışmamızı kapsamlandırmayı hedeflemekteyiz.

Kaynaklar: 1- 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.

2- Furutani, N. , Hondo, M. , Kageyama, H. , Tsujino, N. , Mieda, M. , Yanagisawa, M. , . . . & Sakurai, T. (2013). Neurotensin co-expressed in orexin-producing neurons in the lateral hypothalamus plays an important role in regulation of sleep/wakefulness states. PloS one, 8(4), e62391.

Anahtar Kelimeler: Oreksin, Absans Epilepsi, YNT-185, GAERS, EEG

O27

Effects of intracerebroventricular injection of ynt-185 on spike-and-wave discharges of genetic absence epilepsy rats from strasbourg

TOPLU A.[1,2], YAVUZ M.[3], ÇARÇAK N.[4], MOLNÁR Z.[5], ONAT F.[2,6]

1-Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

2-Department of Neuroscience, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

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

4-Department of Pharmacology, School of Pharmacology, Istanbul University, Istanbul, Turkey

5-Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

6-Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

Objectives: Orexin, a neuropeptide, regulates sleep and wake rhythms through orexin-1 and orexin-2 receptors and is produced from the lateral hypothalamus neurons (1, 2). Orexin receptors are strongly expressed in layer 6b cortical neurons in the rodent brain, and some of these neurons have extensive intracortical and thalamic projections. YNT-185 as a non-peptide orexin type-2 receptor agonist has been investigated in several studies related to sleep. In this study, we tested the hypothesis that YNT-185 might have a modulatory role on spike-and-wave discharges (SWDs) of genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS).

Methods: We inserted stereotaxically an ICV guide cannula (AP:-1.0; ML: 1.4; V:4.1 mm) and bilateral electroencephalography (EEG) recording electrodes on skull of GAERS (n=5) under ketamine (100 mg/kg, i.p.) and xylazine (10 mg/kg, i.p.) anesthesia. After a one-week recovery period, 3-hour basal EEG recordings were obtained from animals. Next day, the dose of 100 nmol/10uL YNT-185 was administered. Before and after the injection, EEG signals were recorded with Powerlab 8S EEG recording system and analyzed with LabChart 8.0 Windows program. Paired t test was used ($p<0.05$ was considered significant).

Results: The injection of ICV YNT-185 statistically decreased the cumulative duration of SWDs and duration of each SWD when compared to baseline recording ($p< 0.05$).

Conclusions: The findings showed that YNT-185, a non-peptide orexin type-2 receptor agonist, reduces SWD compared to basal SWD in GAERS. The challenge is to determine whether this effect is mediated on cortical or subcortical level. We further continue this study in order to understand the effect of YNT-185 on SWD.

References: 1- 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.

2- Furutani, N., Hondo, M., Kageyama, H., Tsujino, N., Mieda, M., Yanagisawa, M., ... & Sakurai, T. (2013). Neurotensin co-expressed in orexin-producing neurons in the lateral hypothalamus plays an important role in regulation of sleep/wakefulness states. PloS one, 8(4), e62391

Keywords: GAERS, EEG, Abcence Epilepsy, YNT-185, Orexin

S28

Aripiprazolün kronik konstriksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı ve rezerpinle indüklenen fibromiyalji modellerindeki farmakolojik etkinliği

Yağmur OKÇAY[1], Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Amaç: Aripiprazol; çeşitli afektif bozuklukların tedavisinde kullanılan ve özgün bir etki mekanizmasına sahip atipik antipsikotik ilaçtır. Atipik antipsikotik ilaçlar arasında ekstrapiramidal etkiler başta olmak yan etkileri açısından daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Daha önce periferik antinosiseptif ve nöroprotektif etkinliği bildirilmiştir. Tetiklediği mekanizmalardan hareketle kronik ağrı kontrolünde de etkin bir tedavi sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, aripiprazolün nöropatik ağrı ve fibromiyalji üzerine olası etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Nöropatik ağrı üzerine etkinin değerlendirilmesi için kronik konstriksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı modeli ve fibromiyalji üzerine etkinin değerlendirilmesi için rezerpin ile indüklenen fibromiyalji modeli olmak üzere iki farklı deneysel modelde intraperitoneal (*i.p.*) olarak uygulanan 1, 5 ve 10 mg/kg aripiprazolün olası antiallodinik etkisi elektronik von Frey cihazı ile değerlendirildi ve referans ilaçlar olarak sırasıyla 30 mg/kg pregabalin ve 30 mg/kg duloksetin etkileri ile karşılaştırıldı. Her iki modelde de ilacın etkili bulunan en düşük dozu kullanılarak aktivite kafesi deneyi yapıldı ve lokomotor aktivite üzerine etkisi değerlendirildi. Ayrıca her iki modelde de oluşturulan iki gruba aripiprazol ile referans ilaçların kombine uygulaması yapılarak kombine tedavi avantajı araştırıldı.

Bulgular: Aripiprazolün, nöropatik ağrı üzerinde 5 ve 10 mg/kg dozlarda, fibromiyalji üzerinde ise tüm dozlarda antiallodinik etki gösterdiği belirlendi. Mevcut tedavilere kombine edilmesi ile daha düşük doz ile pregabalin etkisine benzer seviyelerde etkiye ulaşılabildiği gözlendi. Aripiprazol nöropatik ağrı gruplarında 5 mg/kg dozda lokomotor aktivitede hafif bir düşüşe sebep olmakla birlikte fibromiyalji gruplarında 1 mg/kg dozda lokomotor aktiviteyi değiştirmedi.

Sonuç: Bu bulgulardan hareketle aripiprazolün nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavilerinde tek başına veya mevcut ilaçlara ek olarak kullanılabilme potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavilerinde yeni tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunacak preklinik veriler sunmaktadır. Aripiprazolün bu hastalıklardaki etki mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aripiprazol, Nöropatik ağrı, Fibromiyalji, Mekanik allodini

O28

Effect of aripiprazole on the models of chronic constriction injury-induced neuropathic pain and reserpine-induced fibromyalgia

Yağmur OKÇAY[1], Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN[2]

[1]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey

[2]Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Eskisehir, Turkey

Objectives: Aripiprazole is an atypical antipsychotic drug with a unique mechanism of action used in the treatment of various affective disorders. Among atypical antipsychotic drugs, it has been shown to have a safer side effect profile, especially in terms of extrapyramidal effects. Aripiprazole is shown to have neuroprotective and antinociceptive activities and is thought to be of potential use in chronic pain types considering the triggered mechanisms. In this study, it was aimed to investigate the possible effect of aripiprazole on the experimental models of neuropathic pain and fibromyalgia.

Materials-Methods: The possible antiallodynic effect of 1, 5 and 10 mg/kg aripiprazole administered intraperitoneally (*i.p.*) in chronic constriction injury-induced neuropathic pain and reserpine-induced fibromyalgia models was evaluated with the electronic von Frey test and compared with the effects of reference drugs 30 mg/kg pregabalin and 30 mg/kg duloxetine, respectively. Locomotor activity was evaluated with activity cage using the lowest effective dose in both models. In addition, the advantage of combination therapy was investigated with combined treatment of aripiprazole and the reference drugs.

Results: Aripiprazole exhibited an antiallodynic effect on neuropathic pain model at the doses of 5 and 10 mg/kg and on fibromyalgia model at all doses. Combined treatment showed potential in effective treatment with lower doses. While 5 mg/kg of aripiprazole caused a slight decrease in locomotor activity in neuropathic groups, no significant alteration was observed with 1 mg/kg dose in fibromyalgia groups.

Conclusions: Based on these data, it is thought that aripiprazole has the potential to be used alone or as an adjuvant in the management of neuropathic pain and fibromyalgia. The results obtained from this study provide preclinical data that will contribute to new treatment approaches. Further research is required to enlighten the mechanism of action of aripiprazole in treatment of these diseases.

Keywords: Aripiprazole, Neuropathic pain, Fibromyalgia, Mechanical allodynia

S29

İvermektinin alkol bağımlılığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Oruç YUNUSOĞLU[1], Yıldıray BAŞBUĞAN[2]

[1]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye

Amaç: Alkol kullanım bozukluğu (AUD) olarak da bilinen alkol bağımlılığı dünya genelinde giderek artan multifaktöriyel ve kronik bir problemdir. AUD için güncel farmakoterapilerin yeterli olmadığı ve psikososyal müdahalelerden daha az kullanıldığı görülmektedir. Bununla birlikte, psikososyal terapiye farmakolojik bir ek tedavi olmadan hastaların yaklaşık 3/4'ü bir yıl içinde alkol tüketmeye devam etmektedir. Bu nedenle alkol bağımlılığının tedavisinde yeni farmakolojik ajanların araştılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İvermektin, geniş spektrumlu bir antiparaziter avermektindir. Ayrıca ivermektin alkol bağımlılığının nörobiyolojisinde önemli olan P2X4R, GABA, nAChR ve NMDA sistemleri üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Araştırmamızda, ivermektin'in farelerde koşullandırılmış yer seçimi testinde alkol bağımlılığı üzerine etkisini değerlendirdik.

Gereç-Yöntem: Koşullanma protokolü, alıştırma, pre-test, koşullanma, post-test, sönme ve nüks uygulamalarından oluşturuldu. Pre-test'de 15 dakika boyunca bölmelerdeki geçirdikleri süre saptandı. Koşullandırma döneminde hayvanlar düzeneğe alınarak 30 dakika süre boyunca koşullanma dönemi başlatıldı. Koşullandırma döneminde, tek günlerde etanol (2 g/kg), çift günlerde serum fizyolojik veya ivermektin (1 ve 5 mg/kg, i. p.) uygulaması yapılarak 30 dakika koşullandırma yapıldı. Sönme ortaya çıktıktan sonra tek doz etanol (0. 4 g/kg, i. p.) uygulaması yapılarak nüks değerlendirildi. Testlerde ara kesmeler kaldırıldıktan sonra hayvanlar düzeneğe alınarak 15 dakika teste tabi tutuldu. İstatistik olarak önce tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ardından Newman-Keuls testi kullanıldı.

Bulgular: Etanol, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yer tercihi oluşturdu. Yüksek doz ivermektin (5 mg/kg, i. p.), kontrol gurubuna göre etanole bağlı yer tercihini azalttı. Ayrıca her iki dozda ivermektin (1 ve 5 mg/kg, i. p.) alkole bağlı sönmeyi hızlandırdı ve yüksek doz ivermektin (5 mg/kg, i. p.) düşük doz alkole bağlı nüksü (reinstatement) azalttı. Etanol göreceli olarak lokomotor aktiviteyi artırdı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca, etanol tek başına ve ivermektinle motor koordinasyonu değiştirmedi.

Sonuç: Sonuç olarak ivermektin koşullandırılmış yer seçimi testinde alkol bağımlılığı üzerine etkili bulundu. Sonuçlarımız literatürdeki ivermektinin alkol bağımlılığı üzerine yapılan edimsel koşullandırma testinin Sonuçlarına benzerlik göstermektedir. İleride yapılacak çalışmalarda mekanistik çalışmaların yapılması öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alkol bağımlılığı, koşullandırılmış yer seçimi, fare, ivermektin, klasik koşullanma

O29

Investigation of the effect of ivermectin on alcohol dependence

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Bolu Izzet Baysal University, Bolu, Turkey

[2]Department of Internal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Van Yuzuncu Yil University, Van, Turkey

Objectives: Alcohol dependence, also known as alcohol use disorder (AUD), is a multifactorial and chronic problem that is increasing worldwide. Current pharmacotherapies for AUD appear to be insufficient and less used than psychosocial interventions. However, approximately 3/4 of the patients continue to consume alcohol within a year without a pharmacological adjunct treatment to psychosocial therapy. Therefore, there is a need to search for new pharmacological agents in the treatment of alcohol dependence. Ivermectin is a broad-spectrum antiparasitic avermectin. In addition, it has been shown that ivermectin has an effect on the P2X4R, GABA, nAChR, and NMDA systems, which are important in the neurobiology of alcohol dependence. In our research, we evaluated the effect of ivermectin on alcohol dependence in the conditioned place preference test in mice.

Materials-Methods; The conditioning protocol was created from practice, pre-test, conditioning, post-test, extinction, and relapse. In the pre-test, the time they spent in the compartments for 15 minutes was determined. During the conditioning period, the animals were set up and the conditioning period was started for 30 minutes. During the conditioning period, 30 minutes of conditioning was performed by applying ethanol (2 g/kg) on odd days and saline or ivermectin (1 and 5 mg/kg, i. p.) on even days. After extinction appeared, relapse was evaluated by administering a single dose of ethanol (0. 4 g/kg, i. p.). After the intermediate cuts were removed in the tests, the animals were placed in the apparatus and subjected to the test for 15 minutes. The one-way analysis of variance (ANOVA) and then Newman-Keuls test were used statistically.

Results; Ethanol created a significant place preference compared to the control group. High-dose ivermectin (5 mg/kg, i. p.) decreased ethanol-related place preference compared to the control group. In addition, both doses of ivermectin (1 and 5 mg/kg, i. p.) accelerated alcohol-induced extinction. High-dose ivermectin (5 mg/kg, i. p.) reduced low-dose alcohol-induced reinstatement. Ethanol relatively increased locomotor activity, but not statistically significant. Also, ethanol alone and with ivermectin did not alter motor coordination.

Conclusions; As a result, ivermectin was found to be effective on alcohol dependence in the conditioned place preference test. Our results are similar to the results of the operant conditioning test on alcohol dependence of ivermectin in the literature. It is envisaged that mechanistic studies will be carried out in future studies.

Keywords: Alcohol dependence, ivermectin, conditioned place preference, mice, classical conditioning

S30

Otoimmün ensefalit gelişiminde rol alan n-metil d aspartat reseptör antikorlarının wistar sıçanlarda epileptik nöbetler ve davranış üzerine etkileri

Şura AKAT[1], Hande YÜCEER[2], Canan Aysel ULUSOY[2], Cem İsmail KÜÇÜKALI[2], Filiz ONAT[3], Erdem TÜZÜN[2],

Nihan ÇARÇAK YILMAZ[1]

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

[2]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı, istanbul, Türkiye

[3]Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, istanbul, Türkiye

Amaç: Otoimmün ensefalitler (OE) bağışıklık sistemimizin temel bileşenleri olan antikorların sinir iletimi ve sinir hücrelerinin plastisitesindeönemli işlevleri olan hedef proteinlere bağlanmasını takiben gelişen sinir hücresi hasarı kökenli nöroimmünolojik bozukluklardır. OE olgularında bilişsel bozukluklara ek olarak hareket sistemi ve uyku bozuklukları ile epileptik nöbetler gözlenmekte olup söz konusu bulguların gelişiminden sorumlu moleküler ve sinirsel mekanizmalar bilinmemektedir. Bu çalışmada OE gelişiminden sorumlu N-metil D aspartat reseptörü (NMDAR) antikoru pozitif otoimmün ensefalitli hastaların kan örneklerinden elde edilen serum antikorlarının (IgG) pasif transferi ile oluşturulan OE hayvan modelinde epileptik nöbetler ve davranış üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: NMDAR antikoru pozitif hastalardan ve elde edilen total IgG ile sağlıklı deneklerden elde edilen kontrol serum sıçanlarda lateral ventrikül içine kronik olarak 11 gün boyunca uygulanmış ve uygulama boyunca ve sonrasında elektroensefalografi (EEG) kaydı alınarak spontan nöbet gelişimi incelenmiştir. Antikor uygulaması öncesinde ve sonunda hayvanlara davranış testleri uygulanmıştır. Davranış testlerinin bitiminde nöbet eşiğinde meydana gelebilecek olası değişiklikleri tespit etmek amacı ile subkonvülsif dozda (35 mg/kg) intraperitoneal yoldan pentilentetrazol uygulaması yapılmış ve EEG'de akut olarak indüklenen diken-ve-yavaş dalga deşarjların (DDD) oluşumu yönünden incelenmişlerdir.

Bulgular: NMDAR antikor infüzyonu sırasında ve sonrasında hayvanlarda herhangi bir spontan nöbet ve EEG'de epileptiform aktivite gözlenmemiştir. NMDAR antikor uygulanan grupta, PTZ enjeksiyonunu takiben indüklenen DDD'lerin EEG'de ortaya çıkmasına kadar geçen latens sürenin ve toplam DDD süresinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Açık alan testindeki horizontal ve vertikal akitivitenin yanı sıra rotarod'daki gecikme süresi, maksimum hız ve toplam mesafenin NMDAR antikorları ile önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Bu bulgular NMDAR antikorlarının hastalığın erken dönemlerinde pro-konvülsif değil anti-konvülsif etkiye neden olabileceğini ve talamokortikal projeksiyonlarda GABAerjik aktivitenin artışı ile DDD'lerin süresini uzatabileceğini düşündürmektedir. Epileptik nöbetlerin immunopatogenezinde NMDAR antikorlarının karmaşık rollerinin aydınlatılması için deney hayvanlarında planlanacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: otoimmün ensefalit, NMDAR, antikor, epilepsi, Wistar

O30

The effects of n-methyl-d-aspartate receptor antibodies in the development of autoimmune ensephalitis on epileptic seizures and behavior in wistar rats

Şura AKAT[1], Hande YÜCEER[2], Canan Aysel ULUSOY[2], Cem İsmail KÜÇÜKALİ[2], Filiz ONAT[3, 4], Erdem TÜZÜN[2], Nihan ÇARÇAK YILMAZ[1]

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

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

[3]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, Istanbul, Turkey

[4]Department of Neuroscience, Health Sciences Institute, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

Objectives: Autoimmune encephalitis (AE) are neuroimmunological disorders caused by nerve cell damage developing after the antibodies bind to target proteins those have functions in neuronal transmission and plasticity. In addition to cognitive and memory impairment; epileptic seizures, locomotor abnormalities and sleep disorders are commonly observed in AE. The molecular and neuronal mechanisms underlying the development of these symptoms are unknown. Here we aimed to investigate the effects of epileptic seizures and behavior in animal model of AE developed by passive transfer of serum antibodies (IgG) obtained from blood samples of the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) positive patients with AE.

Materials-Methods: Total IgG obtained from NMDAR antibody positive patients and control serum obtained from healthy subjects were administered into the lateral ventricle of Wistar rats for 11 days, and spontaneous seizure development was investigated along with electroencephalography (EEG) during and after the administration. Behavioral tests were applied before and after the antibody administration. Finally, subconvulsive dose of pentylenetetrazole (PTZ) was administered intraperitoneally to detect possible changes in the seizure threshold, and acutely induced spike-and-wave discharges (SWDs) were evaluated in the EEG.

Results: Spontaneous seizures and epileptiform activity were not observed on the EEG during and after NMDAR antibody infusion. Latency time from PTZ injection to emergence of SWDs and SWD duration were significantly increased in anti-NMDAR group compared to control. Also, horizontal and vertical activity in Open Field Maze as well as latency, maximum speed, and total distance in rotarod were significantly decreased with NMDAR antibodies ($p<0.05$).

Conclusions: Results suggest that NMDAR antibodies may cause anti-convulsive rather than pro-convulsive effects in the early stages of the disease, and may prolong the SWD duration by increasing GABAergic activity in thalamocortical projections. Further studies in experimental animals are needed to elucidate the complicated role of NMDAR antibodies in the immunopathogenesis of epileptic seizures.

Keywords: autoimmune encephalitis, NMDAR, antibody, epilepsy, Wistar

S31

Hidrojen sülfür ile uyarılan mezenkimal kök hücrelerin periferik nöropatide etkisi

Olcay KIROĞLU[1], Fatih BERKTAŞ[1], Erkan MAYTALMAN[2], Emine EKMEN ÖZ[3], Fazilet AKSU[4]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

[2]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

[3]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: Periferik sinir hasarı (PSH) ağrı, motor fonksiyon bozukluğu gibi ciddi bulgularla seyreden ve tedavisinde birçok kimyasalın uygulandığı önemli bir klinik tablodur. Son yıllarda mezenkimal kök hücre (MKH) uygulamalarının PSH'nın tedavisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. MKH'lerin proliferasyonu, migrasyonu ve rejeneratif etkilerinde kültür ortamına konan maddelerin rolü olduğu gösterilmiştir. Hidrojen sülfür (H2S) hasarlı sinir dokusunda rejeneratif etkisi olduğu gösterilen uçucu bir gazdır. Bu çalışmada, PSH oluşturulan farelerde H2S ile uyarılan MKH uygulamasının ağrı ve motor fonksiyon parametreleri üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (Proje No:10940) desteklenmiştir.

Gereç-Yöntem: Farelerde siyatik sinir ligasyon tekniğiyle mononöropati oluşturduktan 24 saat sonra plasentadan elde edilen MKH ve 72 saat önceden NaHS ile uyarılan MKH (NaHS-MKH) hasarlı doku bölgesine intramüsküler uygulandı. Deney grupları kontrol, sham, nöropati, nöropati+MKH, nöropati+NaHS-MKH olarak oluşturuldu. Gruplarda 2.,4.,6.,8.ve 10.haftada soğuk allodini ve motor koordinasyon ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Soğuk allodini ölçümlerinde ağrı eşiğinin nöropati+NaHS-MKH gurubunda 4. Haftadan itibaren ve MKH grubunda ise 6. Haftadan itibaren nöropati grubuna göre arttığı tespit edildi. Her iki grupta da bu artışın 10. Haftaya kadar devam ettiği ve NaHS-MKH grubunda bu düzelmenin MKH grubuna göre daha belirgin olduğu belirlendi. Motor fonksiyonların hem MKH hem de NaHS-MKH grubunda nöropatili gruba göre 2. Haftadan itibaren zamana bağlı düzeldiği ve bu düzelmenin NaHS-MKH grubunda daha belirgin olduğu ölçüldü.

Sonuç: Periferik nöropatili gruplara uygulana MKH ve NaHS-MKH hem allodini hem de motor fonksiyonlarda nöropatili gruba göre belirgin iyileşme oluşturdu. Ayrıca NaHS-MKH uygulanan gurupta bu iyileşmenin MKH grubuna göre daha erken başladığı ve belirgin olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Hidrojen sülfür, mezenkimal kök hücre, nöropati, allodini, motor fonksiyon

O31

Effect of mesenchymal stem cells stimulated with hydrogen sulfide on peripheral neuropathic

Olcay KIROĞLU[1], Fatih BERKTAŞ[1], Erkan MAYTALMAN[2], Emine Ekemen Öz[3], Fazilet Aksu[4]

[1]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

[2]Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

[3]Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

[4]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

Objectives: Peripheral nerve damage (PSH) progresses with pain and motor dysfunction. Mesenchymal stem cell (MSC) applications play an important role when treating PSH. Substances placed in the culture environment deter proliferation, migration, and regenerative effects of MSCs. Hydrogen sulfide (H2S) has a regenerative effect on damaged nerve tissue. We investigated the effects of HS-induced MSC administration on pain and motor function parameters in PSH-induced mice. The study was supported by Çukurova University Scientific Research Projects Unit (Project No:10940).

Materials-Methods: MSC was obtained from the placenta. 24 hours after inducing mononeuropathy with the sciatic nerve ligation technique in mice, MSC and MSC stimulated with NaHS (NaHS-MSC) were administered intramuscularly to the damaged tissue area. Five groups were created (control-sham-neuropathy- neuropathy+MSC-neuropathy+NaHS-MSC). Cold allodynia and motor coordination measurements were performed in the groups at the 2nd, 4th, 6th, 8th, and 10th weeks.

Results: In cold allodynia, measurements showed that pain threshold increased from the 4th week in the neuropathy+NaHS-MSC group and from the 6th week in the MSC group compared to the neuropathy group. This increase continued for 10 weeks in both groups and improvement was more pronounced in the NaHS-MSC group compared to the MSC group. Motor functions improved in the 2nd week in both MSC and NaHS-MSC groups compared to the neuropathy group, it was more pronounced in the NaHS-MSC group.

Conclusion: MSC and NaHS-MSC applied to peripheral neuropathy groups produced significant improvement in both allodynia and motor functions compared to the neuropathy group. It was determined that this improvement started earlier in NaHS-MSC and was more pronounced than in the MSC group.

Keywords: Hydrogen sulfide, mesenchymal stem cell, neuropathy, allodynia, motor function

S32

Farelerde kronik öngörülemeyen hafif stres modelinde dipironun antidepresan ve anksiyolitik etkilerinde endokannabınoıd sistem ve trpv1 reseptörlerinin rolü

Ruhan Deniz TOPUZ[1], Mehmet Zahid ÇETİNKAYA[1], Dilşat ERÜMİT[1], Kübra DUVAN AYDEMİR[2], Özgür GÜNDÜZ[2],

Çetin Hakan KARADAĞ[2], Ahmet ULUGÖL[3]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Trakya, Edirne, Türkiye

[3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Trakya, Edirne, Türkiye

Amaç: Dipiron dünyada yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaç olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, santral etkilerine ve endokannabinoid sistem ile ilişkisine dikkat çekmektedir. Endokannabinoid sistem, anksiyete, depresyon, korku, iştahın düzenlenmesi, ağrı ve öğrenme-bellek gibi süreçlerde önemli rol oynar. Bu çalışmada, farelerde kronik öngörülemeyen hafif stres modelinde amigdalada endokannabinoid düzeylerinin değişip değişmediğini ve dipironun antidepresan ve anksiyolitik etkilerine kannabinoid ve TRPV1 reseptörlerinin aracılık edip etmediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Fareler, öncelikle 6 haftalık kronik öngörülemeyen hafif stres protokolüne tabi tutuldu, ardından davranış deneyleri yapıldı. Çalışmanın ilk bölümünde, davranış deneyleri sırasında dipiron (150, 300, 600 mg/kg, i.p.) enjeksiyonu yapıldı. İkinci bölümde, kannabinoid reseptörlerinin ve TRPV1 reseptörünün dipironun etkilerine aracılık edip etmediğini gözlemlemek için CB1 antagonisti AM 251 (1 mg/kg, ip), CB2 antagonisti AM630 (1mg/kg, ip) ve TRPV1 antagonisti kapsazepin (3 mg/kg, ip) tek başına veya 300 mg/kg dipiron ile kombine olarak uygulandı. Endokannabinoid ve N-açiletanolamin seviyeleri amigdalada LC-MS/MS ile ölçüldü.

Bulgular: Kronik öngörülemeyen hafif stres modelinde farelerde amigdalada AEA, 2-AG, PEA, OAE düzeylerinde değişiklik olmadı; dipiron, 300 ve 600 mg/kg dozlarında antidepresan ve anksiyolitik etkiler gösterdi; ayrıca dipiron, endokannabinoid ve N-açiletanolamin seviyelerini arttırdı.

Sonuçlar: Dipiron 300 ve 600 mg/kg dozlarında antidepresan ve anksiyolitik etki oluşturmaktadır. Dipironun anksiyolitik etksinde CB1 reseptörlerinin rol oynadığı buna karşın endokannabinoid ve benzeri moleküllerin düzeylerinin antidepresan etkisinde rol oynamadığı ancak TRPV1 gibi diğer mekanizmaların etkili olabileceği görülmüştür.

*Bu çalışma Trakya Üniversitesi Araştırma Kurulu tarafından (TUBAP 2019/277) desteklenmiştir.

*Bu çalışma European Journal of Pharmacology Cilt 908'de yayınlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Stres, endokannabinoid, dipiron, amigdala

O32

The role of endocannabinoid system and trpv1 receptors in the antidepressant and anxiolytic effects of dipyrone in chronic unpredictable mild stress in mice

Ruhan Deniz TOPUZ, Mehmet Zahid ÇETİNKAYA, Dilşat ERÜMİT, Kübra DUVAN AYDEMİR, Özgür GÜNDÜZ, Çetin Hakan KARADAĞ,

Ahmet ULUGÖL

Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Trakya University, 22030-Edirne, Turkey

Objectives:Although dipyrone is a widely used analgesic and antipyretic drug in the world. its mechanism of action is not fully clarified. Recent studies have drawn attention to its central effects and its relationship with the endocannabinoid system. The endocannabinoid system plays important roles in processes such as anxiety, depression, fear, regulation of apetite, pain and learning-memory. In this study, we aimed to investigate whether endocannabinoid levels change in the amygdala in chronic unpredictable mild stress model in mice and whether cannabinoid and TRPV1 receptors mediate antidepressant and anxiolytic effects of dipyrone.

Materials and Methods: Mice were submitted to chronic unpredictable mild stress protocol of 6-weeks, then behavioral test were performed. In first part of study, during behavioral test dipyrone injected at doses (150, 300, 600 mg/kg, i.p.). In the second part the CB1 antagonist AM 251 (1 mg/kg, i.p.), the CB2 antagonist AM630 (1mg/kg, i.p.), and the TRPV1 antagonist capsazepine (3 mg/kg, i.p.) were administered alone or combined with 300 mg/kg dipyrone to observe if these receptors mediate dipyrone effects. Endocannabinoid and N-acylethanolamines levels were measured by LC-MS/MS in amygdala.

Results: There were no changes in AEA, 2-AG, PEA, OAE levels in the amygdala in mice in the chronic unpredictable mild stress model; dipyrone exerted antidepressant and anxiolytic effects at doses of 300 and 600 mg/kg; also dipyrone enhances endocannabinoid and N-acylethanolamine levels. Its anxiolytic effect is mediated by CB1 receptors, whereas TRPV1 receptors mediated its antidepressant action.

Conclusions: Dipyrone has been observed antidepressant and anxiolytic effects at doses of 300 and 600 mg/kg resulting in anxiolytic activity through CB1 receptors, whereas the levels of endocannabinoid and similar molecules do not play a role in its antidepressant effect and that other mechanisms such as TRPV1 are important.

*This work was supported by a grant from Trakya University Research Council (TUBAP 2019/277).

*This study published in the European Journal of Pharmacology in Volume 908.

Keywords: Stress, endocannabinoid, dipyrone, amygdala

S33

Sıçanlarda isoproterenol ile oluşturulan miyokard hasarında ivabradinin doz bağımlı tedavi edici etkisinin araştırılması

Miray ALTUNTAŞ[1], **Mehmet GÜNATA**[2], Seyhan POLAT[2], Alaadin POLAT[3], Lokman Hekim TANRIVERDİ[2], Nigar VARDI[4], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[5], H. Ahmet ACET[2], Hakan PARLAKPINAR[2]

[1]Lisans öğrencisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, Türkiye

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

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

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

[5]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Amaç: Miyokard hasarı yüksek mortalite ve morbiditeye sahip önemli bir kardiyovasküler hastalık grubudur. Selektif bir If kanal inhibitörü ve bradikardik etkisi olan ivabradinin kalp ve damar endotel hücrelerinde antioksidatif ve antiinflamatuvar etkilere de sahip olduğu bilinmektedir. Biz de bu çalışmamız ile ivabradinin isoproterenol (İSO) ile indüklenen miyokard hasarı modelindeki doz bağımlı etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda kontrol grubunda 8 ve deney gruplarında 12'şer tane olacak şekilde toplam 44 adet Wistar albino sıçan, basit randomizasyon ile (1) Kontrol, (2) ISO (2 gün boyunca 150 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal (ip) İSO uygulandı), (3) İSO+DDİ (2 gün boyunca 150 mg/kg/gün dozunda ip İSO uygulandı ve 4 gün boyunca 1 mg/kg/gün peroral (po) ivabradin uygulandı), (4) İSO+YDİ (2 gün boyunca 150 mg/kg/gün dozunda ip İSO uygulandı ve 4 gün boyunca 10 mg/kg/gün po yüksek doz ivabradin uygulandı) gruplarına ayrıldı. Deneyin 5. günü karotis kanülasyonu yapıldı, hemodinamik (kan basıncı ve kalp hızı) ve elektrokardiyografik (EKG) parametreler hesaplandı. Ardından yüksek doz aneztezi verilerek deney sonlandırıldı. Alınan kan örneklerinden CK-MB, troponin, BUN ve kreatinin ölçüldü. Ek olarak kalp dokusundan da biyokimyasal (MDA, GSH, SOD, CAT) ve histopatolojik (kardiyomiyosit dejenerasyonu, granülasyon, interstisyel ödem) incelemeler yapıldı.

Bulgular: Hemodinamik ve EKG değişiklikleri açısından İSO+DDİ grubunda QRS süresinde kontrol grubuna göre kısalma ve İSO+YDİ grubunda ise İSO+DDİ grubuna göre uzama tespit edildi. Serum parametrelerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. İSO+YDİ grubunda hem İSO hem de kontrol grubuna göre GSH seviyesinde anlamlı bir artış izlendi. İSO grubunda kontrol grubuna göre MDA değerinin azaldığı ve bu azalmanın hem İSO+YDİ hem de İSO+YDİ gruplarında anlamlı olarak devam ettiği bulundu. İSO grubunda kontrol grubuna göre granülasyon dokusu, dejenere kardiyomiyosit ve interstisyel ödem yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi. Ancak granülasyon dokusu ve dejenere kardiyomiyosit yoğunluğunun İSO+DDİ ve İSO+YDİ gruplarında belirgin şekilde azaldığı tespit edildi.

Sonuç: İSO ile oluşturulan miyokard hasarında ivabradinin iyileştirici etkileri histopatolojik olarak gösterilmesine karşılık biyokimyasal ve hemodinamik parametreler ile desteklenememiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür: Bu çalışmamız, TÜBİTAK 2209-A programı kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Miyokard hasarı, isoproterenol, ivabradin, antioksidan, sıçan

O33

Investigation of the dose-dependent therapeutic effect of ivabradine in isoproterenol-induced myocardial injury in rats

Miray ALTUNTAŞ[1], **Mehmet GÜNATA**[2], Seyhan POLAT[2], Alaadin POLAT[3], Lokman Hekim TANRIVERDİ[2], Nigar VARDI[4], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[5],

H. Ahmet ACET[2], Hakan PARLAKPINAR[2]

[1]Medical Student, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[3]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[4]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[5]Department of Medical Biology of Genetics, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

Objectives: Myocardial injury is an important cardiovascular disease group with high mortality and morbidity. It is known that ivabradine, a selective If channel inhibitor and bradycardic effect, also has antioxidative and anti-inflammatory effects on cardiac and vascular endothelial cells. Therefore, this study aimed to investigate the dose-dependent effects of ivabradine in the isoproterenol (ISO)-induced myocardial injury model.

Materials-Methods: In our study, a total of 44 Wistar albinos, 8 in the control group and 12 in each of the experimental groups, were administered by simple randomization (1) Control, (2) ISO (150 mg/kg/day intraperitoneal (ip) ISO was administered for 2 days), (3) ISO+LDI (150 mg/kg/day ip ISO was administered for 2 days and 1 mg/kg/day peroral (po) ivabradine was administered for 4 days), (4) ISO+HDI (150 mg/kg/day ip ISO was administered for 2 days and 10 mg/kg/day po ivabradine was administered for 4 days). On the 5th day of the experiment, carotid cannulation was performed, hemodynamic (blood pressure and heart rate) and electrocardiographic (ECG) parameters were calculated. Then, the experiment was terminated by giving high-dose anesthesia. CK-MB, troponin, BUN, and creatinine were measured from the blood samples taken. In addition, biochemical (MDA, GSH, SOD, CAT) and histopathological (cardiomyocyte degeneration, granulation, interstitial edema) examinations were performed on heart tissue.

Results: Regarding hemodynamic and ECG changes, QRS duration was shortened in the ISO+LDI group compared to the control group and prolonged in the ISO+HDI group compared to the ISO+LDI group. No significant difference was observed in serum parameters. In addition, a significant increase in GSH levels was observed in the ISO+HDI group compared to both the ISO and control groups. It was shown that the MDA value decreased in the ISO group compared to the control group, and this decrease continued significantly in both ISO+LDI and ISO+HDI groups. A statistically significant increase was observed in the density of granulation tissue, degenerated cardiomyocytes, and interstitial edema in the ISO group compared to the control group. However, granulation tissue and degenerated cardiomyocyte density were significantly decreased in ISO+LDI and ISO+HDI groups.

Conclusions: Although the curative effects of ivabradine in myocardial damage induced by ISO were demonstrated histopathologically, they could not be supported by biochemical and hemodynamic parameters. Therefore, further studies are needed on this subject.

Funding: This research is supported by the TÜBİTAK 2209-A program.

Keywords: Myocardial ischemia, isoproterenol, ivabradine, antioxidant, rat

S34

Ofloksasin ile indüklenmiş deneysel kardiyotoksisite modelinde fondaparinuks'un etkisi

Müslime BİLİCİ[1], Yasemin GÖKALP[1], Mehmet GÜNATA[2], Jülide AKAYCAN[3], Seyhan POLAT[2], Lokman Hekim TANRIVERDİ[2], Nigar VARDI[4], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[5], H. Ahmet ACET[2], Hakan PARLAKPINAR[2]

[1]Lisans öğrencisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, Türkiye

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

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

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

[5]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Amaç: Kardiyak hasara bağlı gelişen ölüm oranındaki artışlar neticesinde tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Klinikte sıkça kullanılan ofloksasin (OFL)'in de kardiyotoksisite yaptığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Fondaparinuks'un son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda kardiyak hasar üzerinde inflamatuvar yanıtı, oksidatif stresi azalttığı ve endotel disfonksiyonunu düzelttiği kardiyotoksisite üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği savunulmaktadır. Biz de bu çalışmamız ile fondaparinuks'un OFL ile indüklenen kardiyotoksisite üzerindeki profilaktik etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda her grupta 8 sıçan olacak şekilde toplam 24 adet Wistar albino, basit randomizasyon ile (1) Kontrol, (2) Kardiyotoksisite (50 mg/kg dozunda OFL günde 2 kez 1 hafta intraperitoneal (ip)), (3) Profilaksi (3mg/kg dozunda günde 2 kez 1 hafta fondaparinuks subkutan uygulanmasını takiben 10. dk'da 50 mg/kg ip OFL) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Deney sonlandırılırken karotis kanülasyonu yapıldı ve hemodinamik parametreler (kan basıncı ve kalp hızı) ölçüldü. Ayrıca elektrokardiyografik (EKG) incelemeler yapıldı ve PR, QTc, QRS süreleri hesaplandı. Alınan kan örneklerinden CK-MB, troponin, kan üre nitrojeni ve kreatinin ölçüldü. Ek olarak kalp dokusundan da biyokimyasal (MDA, GSH, SOD, CAT) ve histopatolojik (kardiyomiyosit dejenerasyonu, infiltrasyon, ödem ve hemoraji) incelemeler yapıldı.

Bulgular: EKG'de QRS süresinin OFL grubunda azaldığı görüldü ve fondaparinuks grubunda aynı değişiklik devam etti. Kardiyak ritim açısından da iyileşme görülmedi. Serum biyokimyasında gruplar arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Doku biyokimyasında; CAT'ın, kontrol grubuna göre hem profilaksi hem de kardiyotoksisite gruplarında anlamlı arttığı tespit edildi. OFL grubunda dejenere kardiyomiyosit yoğunluğu ve interstisyel ödemde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış ve kan damarlarında belirgin bir dilatasyon saptandı. Buna karşılık fondaparinuks grubunda interstisyel ödem ve damar dilatasyonunun devam ettiği; kardiyomiyosit dejenerasyonunun ise kardiyotoksisite grubuna göre anlamlı azaldığı saptandı.

Sonuç: OFL ile deneysel kardiyotoksisite oluştuğu gösterilmiş olup; fondaparinuks kardiyotoksisite üzerinde histopatolojik açıdan iyileştirici etkiler göstermesine karşılık; biyokimyasal ve hemodinamik parametreler ile desteklenememiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür: Bu çalışmamız, TÜBİTAK 2209-A programı kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyotoksisite, fondaparinuks, antioksidan, ofloksasin, sıçan

O34

The effect of fondaparinux in a experimental model of ofloxacin induced cardiotoxicity

Müslime BİLİCİ[1], Yasemin GÖKALP[1], Mehmet GÜNATA[2], Jülide AKAYCAN[3], Seyhan POLAT[2], Lokman Hekim TANRIVERDİ[2], Nigar VARDI[4], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[5], H. Ahmet ACET[2], Hakan PARLAKPINAR[2]

[1]Medical Student, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[3]Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[4]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

[5]Department of Medical Biology of Genetics, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

Objectives: Cardiovascular diseases have become a significant health problem due to the increase in the death rate due to cardiac damage worldwide. There are studies showing that ofloxacin (OFL), which is frequently used in the clinic, also causes cardiotoxicity. As a result of recent studies, it has been argued that fondaparinux may have positive effects on cardiotoxicity by reducing the inflammatory response on cardiac damage, reducing oxidative stress, and improve endothelial dysfunction. We aimed to investigate the prophylactic effects of fondaparinux on ofloxacin (OFL)-induced cardiotoxicity in this study.

Materials-Methods: For this study, twenty-four Wistar albino were randomly divided into three groups: Group (1) Control; Group (2) Cardiotoxicity (50 mg/kg OFL was given intraperitoneally (ip) twice daily for 1 week); Group (3) Prophylaxis (After subcutaneous administration of fondaparinux at a dose of 3 mg/kg twice daily for 1 week, 50 mg/kg ip OFL at 10 minutes.) At the end of the experiment carotid cannulation was performed, and hemodynamic parameters (blood pressure and heart rate) were measured. Also, electrocardiographic (ECG) examinations were performed, and PR, QTc, and QRS times were calculated. CK-MB, troponin, blood urea nitrogen, and creatinine were measured from the blood samples taken. Besides, examinations on heart tissue were performed biochemical (MDA, GSH, SOD, CAT) and histopathological (cardiomyocyte degeneration, infiltration, edema, and hemorrhage).

Results: A decrease in QRS duration in the OFL group was observed in the ECG, and the same change continued in the fondaparinux group. There was no improvement in cardiac rhythm either. There was no significant difference between the groups in serum biochemistry. It was determined that CAT increased significantly in both prevention and cardiotoxicity groups compared to the control group in tissue biochemistry. There was a substantial increase in degenerated cardiomyocyte density and interstitial edema in the OFL group compared to the control group, and a significant dilatation of blood vessels was detected. On the other hand, interstitial edema and vessel dilatation continued in the fondaparinux group; cardiomyocyte degeneration was significantly reduced compared to the cardiotoxicity group.

Conclusions: Experimental cardiotoxicity has been shown to occur with OFL. Although fondaparinux shows histopathological curative effects on cardiotoxicity; could not be supported by biochemical and hemodynamic parameters. Further studies are needed on this subject.

Funding: This research is supported by the TÜBİTAK 2209-A program.

Keywords: Cardiotoxicity, fondaparinux, antioxidant, ofloxacin, rat

S35

Sıçanlarda monokrotalin ile oluşturulmuş pulmoner arteriyel hipertansiyon modelinde alamandin, melatonin ve alamandin-melatonin kombinasyonunun etkilerinin araştırılması

Seyhan POLAT[1], Mehmet GÜNATA[1], Onural ÖZHAN[1], Azibe YILDIZ[2], Nigar VARDI[2], Emre SÖNMEZ[3], Necip ERMİŞ[3], Seyfullah Taha İNAN[1], Hacı Ahmet ACET[1], 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

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

Amaç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) güncel tedavilere rağmen progresif ve fatal seyretmektedir. Bu çalışmada, kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkileri daha önce gösterilen alamandin (ALA), melatonin (MEL) ve ALA-MEL kombinasyonunun (ALAMEL) PAH'taki olası koruyucu etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: 10 haftalık erkek sıçanlar, basit randomize olarak Kontrol (n=10), monokrotalin (MCT) (n=12), ALA (n=12), MEL (n=12) ve ALAMEL (n=12) gruplarına ayrıldı. Kontrol harici gruplarda 1. gün 60 mg/kg tek doz subkutan (sc) MCT ile PAH oluşturulurken; 1-35. günler arasında ALA grubuna 50 µg/kg/gün intraperitoneal (ip) ALA, MEL grubuna 10 mg/kg/gün ip MEL ve ALAMEL grubuna ise ALA-MEL kombinasyonu uygulandı. Deney sonunda ekokardiyografik ve invazif hemodinamik ölçümler yapıldı. Kalp ve akciğer doku örnekleri alınarak morfometrik ve histopatolojik analizler yapıldı.

Bulgular: Ekokardiyografik olarak ölçülen diyastol sonu sağ ventrikül çapı/diyastol sonu sol ventrikül çapı (RV/LV) oranı, MCT grubunda artarken *(p<0,001)*; ALA ve ALAMEL gruplarında azalmış bulundu *(p<0,001)*. Sağ ventrikül sistolik basıncı (RVSP), MCT grubunda artmış olup *(p=0,008)*; MEL grubunda düşme eğiliminde bulundu *(p=0,062)*. MCT grubunda sağ ventrikül serbest duvar ağırlığı/sol ventrikül + interventriküler septum ağırlığı (RV/LV+IVS) oranı artmış olup *(p<0,001)*; MEL grubunda azalmış bulundu *(p<0,001)*. Akciğerde; ALA, MEL ve ALAMEL gruplarında, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve interstisyel ödemi içeren histopatolojik değişikliklerde *(p<0,0001)*, pulmoner arteriyollerin intima-media kalınlığı (TIM) *(p<0,0001)* ile çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) *(p<0,05)* ve α-düz kas aktin (α-SMA) *(p<0,0001)* immünoreaktivitesinde azalma izlendi. Histopatolojik iyileşme MEL ve ALAMEL gruplarında ALA grubuna göre *(p<0,0001)*; α-SMA'daki azalma ise ALAMEL grubunda ALA ve MEL gruplarına göre daha fazlaydı *(p<0,005)*.

Sonuç: ALA, MEL ve ALA-MEL kombinasyonunun, sıçanlarda MCT ile oluşturulan PAH modelinde koruyucu etkileri olduğu bulundu. Çalışma sonuçlarımızı destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza TCD-2020-2275 kodlu proje kapsamında destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, sağ ventrikül sistolik basıncı, monokrotalin, alamandin, melatonin

O35

Investigation of the effects of alamandine, melatonin, and alamandine-melatonin combination in a model of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats

Seyhan POLAT[1], Mehmet GÜNATA[1], Onural ÖZHAN[1], Azibe YILDIZ[2], Nigar VARDI[2], Emre SÖNMEZ[3], Necip ERMİŞ[3], Seyfullah Taha İNAN[1],

Hacı Ahmet ACET[1], Hakan PARLAKPINAR[1]

[1]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya, Turkey

[2]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya, Turkey

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

Objectives: Pulmonary arterial hypertension (PAH) has a progressive and fatal course despite current treatments. In this study, it is aimed to compare the possible protective effects of alamandine (ALA), melatonin (MEL), and ALA-MEL combination (ALAMEL) in PAH, whose beneficial effects in cardiovascular diseases have been shown before.

Materials-Methods: 10-week-old male rats were randomly divided into Control (n=10), monocrotaline (MCT) (n=12), ALA (n=12), MEL (n=12) and ALAMEL (n=12) groups. While PAH was induced by 60 mg/kg single dose subcutaneous (sc) MCT on day 1 in all groups except the control group; 50 µg/kg/day intraperitoneal (ip) ALA was administered to the ALA group, 10 mg/kg/day ip MEL was administered to the MEL group, and ALA-MEL combination was administered to the ALAMEL group between days 1-35. Echocardiographic and invasive hemodynamic measurements were performed at the end of the experiment. Heart and lung tissue samples were taken and morphometric and histopathological analyzes were performed.

Results: Echocardiographically measured end-diastolic right ventricular diameter/end-diastolic left ventricular diameter (RV/LV) ratio increased in the MCT group *(p<0,001)*; it was found to be decreased in ALA and ALAMEL groups *(p<0,001)*. Right ventricular systolic pressure (RVSP) was increased in the MCT group *(p=0,008)*; it was found in a decreasing trend in the MEL group *(p=0,062)*. The ratio of right ventricular free wall weight/left ventricle + interventricular septum weight (RV/LV+IVS) was increased in the MCT group *(p<0,001)*; it was found to be decreased in the MEL group *(p<0,001)*. Histopathological changes including inflammatory cell infiltration and interstitial edema *(p<0,0001)* in the lungs, intima-media thickness (TIM) *(p<0,0001)*, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) *(p<0,05)*, and α-smooth muscle actin (α-SMA) *(p<0,0001)* immunoreactivity of the pulmonary arterioles were decreased in the ALA, MEL and ALAMEL groups. Histopathological improvement was higher in the MEL and ALAMEL groups when compared with the ALA group *(p<0,0001)*. The decrease in α-SMA was higher in the ALAMEL group when compared with the ALA and MEL groups *(p<0,005)*.

Conclusions: The ALA, MEL, and ALA-MEL combination were found to have protective effects in the MCT-induced PAH model in rats. Further studies are needed to support our study results.

We would like to thank İnönü University Scientific Research Projects Coordination Unit for supporting our study within the scope of the project with code TCD-2020-2275.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, right ventricular systolic pressure, monocrotaline, alamandine, melatonin

S36

Fare aortasında karbon monoksit aracılı vasküler yanıtlar ve diğer gazotransmiterler ile ilişkisi

Özlem ÖZEN, Emine Nur ÖZBEK, Günay YETİK-ANACAK, Gönen ÖZŞARLAK-SÖZER

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye

Amaç: Gerçekleştirilen çalışma CO gazotransmiterinin fare aortasında damar tonusu üzerindeki etkisini ve bu süreçte diğer gazotransmitterlerle olan etkileşimini incelemektedir.

Gereç-Yöntem: Farelerden izole edilen aortalar ring myograph kullanılarak doz-cevap yanıtları alınmıştır. ACh'a verilen gevşeme yanıtı %40 dan fazla olan dokular endotelli kabul edilmiştir. Çalışmalarda NO ve CO etkileşimini incelemek için kontrol grubuna karşılık L-NAME inkübasyonu (0,1mM) yapılan gruplarda kümülatif CORM-2 ($10\text{-}6^{-3}x10^{-4}$M) yanıtları alınmıştır. Kümülatif fenilefrin ($3x10^{-9}$-10^{-4}M) yanıtlarına L-NAME ve CORM-2 (0,2mM) inkübasyonunun etkileri incelenmiştir. CO ve H_2S gazotransmitterleri arasındaki etkileşim ise H_2S üreten enzim substratı L-sistein(1mM), eksojen H_2S donörü NaHS(1mM) ve seçici olmayan H_2S inhibitörü AOAA (10mM) inkübasyonları varlığında kümülatif CORM-2 doz-yanıt deneyleri yapılarak araştırılmıştır. L-sistein ile stimule edilen H_2S düzeyine eksojen CO'in etkisi, CORM-2 (0,2mM) inkünbasyonu ile metilen mavisi deneyi gerçekleştirilerek belirlenmiştir.

Bulgular: L-NAME inkübasyonu kümülatif CORM-2 yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmaktadır.Yapılan çift yönlü eşleştirilmiş student t test sonucuna göre Emaks değerleri arasında (kontrol 80,27±5,53, L-NAME ink. 58,74±4,56, $p<0,01$) ve PD2 (kontrol 4,54±0,33, L-NAME ink. 2,59±0.65, $p<0,05$) değerleri arasında anlamlı fark görülmüştür. Kümülatif fenilefrin yanıtları öncesi yapılan L-NAME inkübasyonu kasılma yanıtlarını artırırken CORM-2 inkübasyonu bu kasılmayı azaltmakta ve iki inkübasuyonun birlikte yapılması durumunda kasılma değeri kontrol grubuna yaklaşmaktadır.

L-sistein ve NaHS inkübasyonu yapılan gruplarda kümülatif CORM-2 gevşemeleri endotelli dokularda kontrol grubuna göre azalma gösterirlen, endotelsiz dokularda artış göstermiştir. AOAA inkübasyonu kontrol grubuna göer fark yaratmamıştır. Metilen mavisi deneyleri sonucunda CORM-2 inkübasyonu L-sistein ile situmule edilen H_2S düzeyini artırmıştır.

Sonuç: Çalışma kapsamında elde edilen eksojen CO kaynaklı vasodilatasyon ve maksimum kasılma sonuclarında endotele bağlı meydana gelen farklılıklar, NO gazotransmiteri ile etkileşimi açıkça ortaya koymaktadır. CO ve H_2S gazotransmitterleri arasındaki etkileşim Sonuçları aynı zamanda dokunun endotelli ve endotelsiz olma durumundan da etkilenmiştir. Metilen mavisi deneyi sonucunda ise CORM-2 kaynaklı CO'in enzim kaynaklı H_2S düzeylerini artırdığı ortaya konmuştur.

TYL-2019-20636 numaralı proje Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit, CORM, vasküler reaktivite, gazotransmiter

O36

Carbon monoxide mediated vascular responses and interactions with other gasotransmitters in mouse aorta

Özlem ÖZEN, Emine Nur ÖZBEK, Günay YETİK-ANACAK, Gönen ÖZŞARLAK-SÖZER

Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Izmir Turkey

Aim: The study carried out mainly focuses on the CO gasotransmitter; examines its effect on vascular tone in the mouse aorta and its interaction with other gasotransmitters during this process.

Material-Method: Dose-response studies were performed on aorta rings isolated from mice by using the ring myograph device. Tissues with more than 40% ACh relaxation were considered endothelial intact.To examine the interaction between NO and CO, cumulative CORM-2(10-6-3x10-4M) dose-response experiments were performed with L-NAME(0,1mM) incubation versus the control group. Cumulative fenilefrin(3x10-9-10-4M) dose-response study was performed with L-NAME and CORM-2(0,2mM) incubations.The interaction between CO and H_2S was investigated by cumulative CORM-2 dose-response experiments in the presence of H_2S enzyme-substrate L-cysteine(1mM), exogenous H_2S donor NaHS(1mM), and non-selective H_2S inhibitor AOAA(10mM) incubations. The effect of CO on the L-cysteine stimulated H_2S level was determined by performing the methylene blue assay.

Results: L-NAME incubation significantly reduced cumulative CORM-2 vasodilation compared to the control. Two-tailed paired student's t-test showed statistically significant differences in Emax (Control 80,27±5,53, L-NAME ink. 58,74±4,56**) and PD2 (Control 4,54±0,33, L-NAME ink. 2,59±0.65*) values of two groups. L-NAME incubation before cumulative phenylephrine responses increased contraction, while CORM-2 incubation decreased, and when two incubations are done together the contraction approached the control.

In L-cysteine and NaHS groups, cumulative CORM-2 relaxation decreased in rings with healthy endothelial tissue compared to the control but increased in non-endothelial rings. AOAA incubation didn't alter the results. Methylene blue assay show CORM-2 incubation increased the L-cysteine stimulated H_2S level.

Conclusion: Endothelium-related differences in exogenous CO-induced vasodilation and maximum contraction changes obtained within the scope of the study reveal the interaction between CO and NO. Moreover, the interaction results between CO and H_2S was affected by the endothelial tissue integrity of the ring. Methylene blue experiment revealed that CORM-2 increased basal H_2S levels.

Supported by Ege University research fund TYL-2019-20636.

Keywords: CORM, vascular reactivity, gasotransmitters, carbon monoxide

S37

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası retinal vasküler bulgular

Burak ÖREN[1], Gözde AKSOY AYDEMİR[2]

[1]Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adıyaman, Türkiye

[2]Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adıyaman, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olan hastalarda intravitreal ranibizumabın retina damar çapı üzerindeki etkisini inceledik.

Gereç-Yöntem: Daha önce tedavi görmemiş neovasküler YBMD'li 11 hastanın 18 gözü ranibizumab tedavisinin ilk üç ayında incelendi. Retinal arter ve venlerin kalibreleri ve merkezi retinal arteriyel ve ven eşdeğerleri tedavi süresince kaydedildi.

Bulgular: Tedavide retina arterlerinin çapının yanı sıra santral retina arteriyel eşdeğerinde önemli bir azalma oldu. Retina damarlarının kalibreleri de azaldı, ancak anlamlı değildi.

Sonuç: Bu çalışma ilk kez neovasküler YBMD için ranibizumab tedavisi altında retinal arteriyel çapta olası önemli bir azalmayı göstermektedir. İntravitreal anti VEGF tedavisine verilen bu yanıtın aynı zamanda retinal vasküler homeostazda bir iyileşmeye işaret edip etmediğini doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: retina damar çapı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, intravitreal tedavi

O37

Retinal vascular findings after intravitreal ranibizumab treatment for age-related macular degeneration

Burak ÖREN[1], Gözde AKSOY AYDEMİR[2]

[1]Ophthalmology Department, Adıyaman University Training and Research Hospital, Adıyaman, Turkey

[2]Ophthalmology Department, Adıyaman University Training and Research Hospital, Adıyaman, Turkey

Objectives: In this study, we examined the effect of intravitreal ranibizumab on retinal vessel diameter in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Materials-Methods: Eighteen eyes of eleven treatment naive patients with neovascular AMD were examined during the first three months of treatment with ranibizumab. The calibers of retinal arteries and veins and the central retinal arterial and vein equivalent were registered over the course of treatment.

Results: There was a significant reduction in the diameter of retinal arteries as well as in the central retinal arterial equivalent in treatment. The calibers of the retinal veins were also reduced, but not significantly.

Conclusions: This study demonstrates for the first time a possible significant reduction in retinal arterial caliber under ranibizumab treatment for neovascular AMD. Further studies are needed to verify whether this response to intravitreal anti VEGF treatment also signifies an improvement in retinal vascular homeostasis.

Keywords: retinal vascular caliber, Age-related Macular Degeneration, Intravitreal Treatment

S38

Serotoninin (5-ht) vazokonstriktif etkilerinde hidrojen sülfür (h2s)'ün rolü

Nazlıcan BELEN, **Emine Nur ÖZBEK**, Hatice BAKIRCI, Günay YETİK ANACAK

[1]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim DALI, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Hidrojen sülfür (H_2S)'ün, vasküler tonus üzerindeki etkileri türe, vasküler yataklara ve konsantrasyonuna göre farklılık göstermektedir. H_2S donörlerinin fare aortasında yüksek konsantrasyonlarda gevşemeye, düşük konsantrasyonlarda kasılmaya neden olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde düşük konsantrasyonlarında kasılmaya neden olan diğer bir vazoaktif molekül ise 5-HT'dir. Sıçan aortik düz kas hücreleri ve istridye solungaçlarında 5-HT'nin H_2S düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Her ne kadar 5-HT'nin solungaçlarda oluşturduğu kasılmaların H_2S tarafından potansiyalize edildiği gösterilmişse de, 5HT'nin vazokonstriktör etkilerine H_2S'in aracılık edip etmediği henüz araştırılmamıştır. Bu sebeple çalışmamızda 5-HT-H_2S arasındaki ilişkiyi aydınlatmayı hedefledik.

Yöntemler: H_2S oluşumu üzerine etkiler metilen mavisi yöntemiyle, vasküler tonusa etkiler myografta izole organ banyosu deneyleriyle, fare aortasında ve H_2S sentez inhibitörü AOAA (10 mM, 30 dk.), varlığında/yokluğunda araştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde ANOVA ve sonrasında eşleştirilmemiş-t test, veya Bonferroni test kullanılmıştır.

Bulgular: Fare aortasında H_2S sentezleyen enzimlerin substratı olan L-sistein H_2S oluşumunu artırdı. L-sistein'in uyardığı H_2S oluşumu 5-HT (0.1 mM) varlığında anlamlı düzeyde arttı ve bu artış AOAA ile inhibe oldu ($p < 0.001$, n=9). AOAA, 5-HT-bağımlı kasılma yanıtlarını hem Emaks hem de pD2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı ($p<0.01$, n = 10-7). L-sistein (10-3 M) inkübasyonu ise, 5-HT kasılma yanıtlarını anlamlı ölçüde artırdı ($p<0,05$, n=5) ve bu artış AOAA ile geri çevrildi ($p<0,001$, n=9). 5-HT kasılma yanıtları için pD2 değeri, L-sistein varlığında değişmezken, AOAA varlığında önemli ölçüde azaldı ($p<0,01$, n=5).

Sonuç: Fare aortasında 5-HT endojen H_2S üretimini artırmıştır. H_2S inhibisyonu 5-HT kasılma yanıtlarını azaltırken H_2S sentezini artıran L-sistein ise 5-HT kasılma yanıtlarını anlamlı düzeyde artırmıştır. Tüm bulgularımız 5-HT'nin fare aortasında neden olduğu kasılma yanıtlarına H_2S'in katkısının olabileceğini ortaya koymuştur.

Teşekkür: 114s448 nolu tübitak projesi ile laboratuvarımızda H_2S-hedefli ilaç molekülleri araştırılmaya başlanmış ve bu konseptin devamı olarak bu araştırma da 2020-21428 nolu proje kapsamında Ege Üniversitesi-BAP tarafından desteklenmiştir. Bu kapsamda Ege Üniversitesi ve Tübitak'a teşekkür ederiz.

Anahtar Kelimeler: serotonin, hidrojen sülfür, vasküler reaktivite

O38

The role of hydrogen sulfide (h2s) in the vasoconstrictive effects of serotonin (5-ht)

Nazlıcan BELEN, **Emine Nur ÖZBEK**, Hatice BAKIRCI, GÜNAY YETİK-ANACAK

Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, İzmir, Turkey

Introduction-Aim: The effects of hydrogen sulfide (H_2S) on vascular tone vary by vascular beds and concentration.In mouse aorta, H_2S donors induce relaxation at high concentrations but contraction at low concentrations. Another vasoactive molecule causing contraction at low concentrations is 5-HT. It has been shown that 5-HT increase H_2S levels in rat aortic smooth muscle cells and oyster gills. Although it is known that 5-HT- contractions in the gills are potentiated by H_2S, whether H2S have a role in 5-HT-induced vasoconstriction is not known. Therefore we aimed to investigate the relationship between 5-HT-H_2S.

Methods: Effects on H_2S formation were investigated by methylene blue method, effects on vascular tone were investigated by myograph, in mouse aorta in the presence/absence of H_2S synthesis inhibitor AOAA(10mM, 30min.). ANOVA, Unpaired-t-test, and Bonferroni -tests were used as statistical analyses.

Results: L-cysteine, which is the substrate of enzymes synthesizing H_2S, increased the formation of H_2S in mouse aorta. L-cysteine-induced H_2S formation was increased in the presence of 5-HT(0.1 mM), and this increase was inhibited by AOAA significantly at both Emax and pD2 levels ($p<0.01$,n=9). L-cysteine (10-3 M) incubation caused a significant increase in 5-HT contraction ($p<0.05$, n=5) and this increase was reversed by AOAA ($p<0.001$,n=9). The pD2 value for 5-HT contractile responses did not change in the presence of L-cysteine but decreased significantly in the presence of AOAA ($p<0.01$,n=5).

Conclusion: 5-HT increased endogenous H2S production in mouse aorta. While H_2S inhibition significantly decreased 5-HT-induced contractions, L-cysteine, which stimulates H_2S synthesis, increased it. All our findings revealed that H_2S may contribute to the contractile responses caused by 5-HT in mouse aorta.

Acknowledgments: H_2S-targeted molecules were investigated in our lab thanks to Tubitak 114s448 project and this concept is continued by current research which is supported by Ege-University-BAP 2020-21428. Thus we thank both Tubitak and Ege University.

Keywords: serotonine, hydrogen sulfide, vascular reactivity

S39

Glabridinin bkca aktivasyonu ile genç ve yaşlı sıçanların torasik aortunda vazodilatör etkisi

Muhammed Fatih DOĞAN, Yasemin ŞAHİN, Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATİP, İzzettin HATİP, Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Amaç: Glabridin meyan kökünün hidrofobik fraksiyonunda bulunan biyoaktif bir izoflovandır. Bu çalışmada sıçan torasik aortunda glabridinin vazodilatör etki mekanizmasının aydınlatılması ve glabridin etkisinin yaşa bağlı değişikliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Aort damarları izole organ banyosuna asılarak gerilim değişiklikleri izometrik olarak kaydedildi. Endotelli ve endotelsiz damar halkalarında prekontraksiyon oluşturmak için potasyum klorür (KCl, 45 mM) veya fenilefrin (FE, 1 mM) organ banyolarına eklendi. Glabridin prekontrakte edilen aort halkalarına kümülatif olarak 10-7 M, 10-6 M ve 10-5 M konsantrasyonlarda banyolara verildi. Glabridin ile indüklenen gevşemeler kalsiyuma duyarlı potasyum kanal (BKCa) inhibitörü tetraetilamonyum (TEA, 1mM) ve voltaja duyarlı potasyum kanal (KV) inhibitörü 4-aminopridin (4-AP, 1 mM) varlığında analiz edildi.

Bulgular: Glabridin hem yaşlı hem de genç sıçanların torasik aortunda endotel bağımsız olarak konsantrasyona bağlı bir gevşeme sağladı. Yaşlı sıçan aortlarında glabridine verilen gevşeme tepkileri genç sıçanlara göre daha fazlaydı ($p<0.01$). Glabridinin bazal gerilim üzerindeki etkisi önemsizdi. Glabridin kaynaklı gevşemeyi TEA anlamlı olarak inhibe etti ($p<0.001$). Ancak 4-AP'nin gevşemeler üzerinde etkisi olmadı. Bununla birlikte, TEA'nın glabridin gevşemesi üzerindeki inhibitör etkisi genç sıçanlarda daha güçlüydü.

Sonuç: Glabridin endotelden bağımsız ve konsantrasyona bağlı bir şekilde sıçan torasik aort halkalarında gevşemeye yol açtığı tespit edildi. Ayrıca yaşlı sıçan aortları glabridinin gevşetici etkisine daha duyarlıydı. Glabridinin vazodilatör etki mekanizması, BKCa kanallarının aktivasyonu ile ilişkili olabilir. Glabridinin bu vazodilatör etkisi vasküler hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Glabridin, BKCa, Potasyum kanalları, Vazodilatasyon, Sıçan aortu

O39

Vasodilator effect of glabridin on thoracic aorta of young and aged rats through bkca activation

Muhammed Fatih DOĞAN, Yasemin ŞAHİN, Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATİP, İzzettin HATİP, Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Denizli, Turkey

Aims: The effects and mechanism of action of glabridin in the thoracic aorta of aged and young rats were investigated using the organ bath system in this study.

Methods: The aortic rings were mounted for isometric tension recording in a Krebs-Henseleit solution-containing organ bath of 20 ml. The rings were firstly studied under conditions of increased tone precontracted by potassium chloride (KCl, 45 mM) or phenylephrine (PE, 1 mM). To investigate the endothelium-mediated effect of glabridin in endothelium-intact and -denuded aortic rings, glabridin was added to bath solutions in cumulatively increasing doses of 10-7 M, 10-6 M, and 10-5 M. Glabridin-induced relaxations were investigated in the presence of large-conductance Ca+2-activated K+ (BKCa), and voltage-gated K+ ion (KV) channels inhibitor tetraethylammonium (TEA, 1 mM) and 4-aminopyridine (4-AP, 1 mM), respectively.

Results: Glabridin produced a concentration-dependent vasorelaxation in the thoracic aorta of both aged and young rats that was endothelium-independent. The relaxation responses to glabridin in aged rat aortas were greater than in young rats ($p<0.01$). The effect of glabridin on basal tension was insignificant. TEA significantly inhibited glabridin-induced relaxation ($p<0.001$), but 4-AP had no effect. The effect of TEA on glabridin relaxation was stronger in young rats.

Conclusion: The results revealed that glabridin elicited relaxation in the rat thoracic aortic rings in an endothelium-independent and concentration-dependent manner. Furthermore, aged rat aortas were more sensitive to glabridin's relaxant effect. The mechanism of relaxation may be related to the activation of BKCa channels. Glabridin's vasodilator effect may be beneficial in many vascular diseases.

Keywords: Glabridin, BKCa, Potassium channels, Vasodilation, Rat aorta

S40

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu koroner arter hastalığı olan hastaların sağ atriyum dokularında pro matriks metalloproteinaz-2 (mmp-2) enzim aktivitesinin rolü

Meltem DURSUN[1], Şeniz İNANÇ[2], Gönen ÖZŞARLAK SÖZER[3], Emre DEMİR[4], Gülgün OKTAY[2], Tahir YAĞDI[4], Zeliha KERRY[3]

[1]CO Tıbbi Araştırma ve Danışmanlık, Denizli, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Son yıllarda yapılan araştırmalar düşük (KYdEF) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KYkEF) sendromları altında yatan patofizyolojik mekanizmalarının ayırıcı nitelikteki önemli farklılığa sahip olduğu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın amacı, insan kalbinin sağ atriyum dokusunun izoproterenole verdiği fonksiyonel yanıtların değerlendirilmesi, MMP-2, MMP-9 ve doku tipi MMP inhibitörlerinin (TIMP) düşük (KydEF) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin (KYkEF) patolojisindeki rollerini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Sağ atriyumlardan izole edilen trabekül preparatları, %95 O2 ve %5 CO2 ile gazlandırılan ve Tyrode çözeltisi içeren organ banyolarında 30 dakika dinlendirildi. Paralel platin elektrodlarla 0,5 Hz frekansta, 30-40 V eşikte 5 milisaniye süre ile uyarılarak stabilize edildi. Kümülatif izoproterenol (10-9 – 10-4 M) konsantrasyon yanıt eğrileri alındı. Protein düzeylerini saptamak amacıyla, MMP-2, MMP-9 proteini için jelatin zimografi; TIMP-2 proteini için western blotting deneyleri yapıldı.

Bulgular: Sağ atriyumlardan izole edilen trabeküllerde izoproterenole verilen kontraktil yanıt KYdEF hasta grubunda, KYkEF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır (Emaks, mNW: 2.19 ± 0.36 ; 4.873 ± 1.523, p=0.0004, Eşleştirilmemiş Student's t Test). Ayrıca proMMP-2 ve TIMP-2 ekspresyonu, KYkEF hasta grubunda KYdEF hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır. MMP-9 ekspresyonunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Remodeling sırasında artan MMP-2 ekspresyonu, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği grubunda izoproterenole verilen kontraktil yanıtın, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği grubuna göre daha az olmasına neden olmuş olabilir. Aynı zamanda artan TIMP-2 aktivitesi, MMP-2'nin ekspresyonun artışından kaynaklanabilir. MMP-2'nin doku tipi inhibitörü olan TIMP-2, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel bir ilaç hedefi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp Yetmezliği; Ejeksiyon Fraksiyonu; MMP-2

O40

The role of pro-matrix metalloproteinase-2 (mmp-2) enzyme activity in the tissues of the right atrium of patients with coronary artery disease with preserved ejection fraction

Meltem DURSUN[1], Şeniz İNANÇ[2], Gönen ÖZŞARLAK SÖZER[3], Emre DEMİR[4], Gülgün OKTAY[2], Tahir YAĞDI[4], Zeliha KERRY[3]

[1]CO Research, İstanbul, Türkiye

[2]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Balçova, İzmir, Türkiye

[3]Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Bornova, İzmir, Türkiye

[4]Ege University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Bornova, İzmir, Türkiye

Objectives: Recent studies have revealed that the pathophysiological mechanisms underlying low (KYdEF) and preserved ejection fractional heart failure (KYkEF) syndromes have significant differences in their differential nature. The aim of this study to the evaluation of the functional response of the human heart izoproterenol right atrial tissue MMP-2, MMP-9 and tissue-type MMP inhibitors (TIMP) low (KydEF) and preserved (KYkEF) to investigate their role in the pathology of heart failure fractional ejection.

Materials and Methods: Trabecular preparations isolated from the right atria were rested for 30 minutes in organ baths gassed with 95% O2 and 5% CO2 and containing Tyrode solution. It was stabilized by stimulation with parallel platinum electrodes at a frequency of 0. 5 Hz for a period of 5 milliseconds at a threshold of 30-40V. Cumulative isoproterenol (10-9–10-4M) concentration response curves were obtained. In order to determine the protein levels, gelatin zymography was performed for MMP-2, MMP-9 protein; western blotting experiments were performed for TIMP-2 protein.

Results: Contractile response to isoproterenol in trabeculae isolated from the right atria increased statistically significantly in the KYdEF patient group compared to the KYkEF group. (Emax, mNW: 2. 19 ± 0. 36 ; 4. 873 ± 1. 523, p=0. 0004, Unpaired Student's t Test) In addition, proMMP-2 and TIMP-2 expression are statistically significantly greater in the KYkEF patient group than in the KYdEF patient group. There was no statistically significant difference dec MMP-9 expression between the two groups.

Conclusions: Increased MMP-2 expression during remodeling may have caused a less contractile response to isoproterenol in the preserved ejection fractional heart failure group than in the low ejection fractional heart failure group. Also, increased TIMP-2 activity can be caused by an increase in the expression of MMP-2. TIMP-2, a tissue-type inhibitor of MMP-2, may be a potential drug target for the treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: Heart Failure; Ejection Fraction; MMP-2

S41

Türkiye'de birinci basamakta yönetilen akut gastroenterit vakalarında reçeteleme paterninin izlenmesi: sekiz yıllık trend analizi

Fatma İŞLİ[1], Hande KONŞUK ÜNLÜ[2], Mesil AKSOY[1], Esma KADI[1], Bahar GÜÇİZ DOĞAN[3]

[1]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi, Ankara, Türkiye

[2]Hacetepe Üniversitesi, Halk Sağlığı Enstitüsü Sağlık Araştırmaları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[3]Hacetepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Akut Gastroenterit (AGE), toplumda sık görülmesi ve bazı durumlarda mortal seyretmesi sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışma ile sağlık hizmetinde önemli bir basamak olan birinci basamakta AGE yönetiminin sekiz yıllık periyotta değerlendirilmesi ve antibiyotik reçetelemesinde mevcut durumun ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: 2013-2018 yılları arasında Türkiye'nin tüm illerinde Aile Hekimlerince AGE tanısıyla elektronik ortamda oluşturulan ve "Reçete Bilgi Sistemi"ne aktarılan protokoller incelenmiştir. Bu protokollerde reçete yazma ve reçetelerde antibiyotik bulunma durumunun bölgeye ve döneme göre değişiminin ayrıntılı değerlendirilmesi yapılmıştr.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan her yılda 2 milyonun üzerinde protokolün oluşturulduğu ve bu protokollerin de oldukça yüksek bir yüzdesinin reçete ile sonlandığı görülmüştür (%77,0- %89,0). Protokol sayılarında yıllar içinde belirgin bir değişim olmamasına rağmen antibiyotik bulunan reçete yüzdesinde yıllar içinde bir azalmanın olduğu gözlenmiştir. Antibiyotik bulunan reçete yüzdesinin 2013 yılında %62,6'dan 2018 yılında %44,3'e gerilediği görülmüştür. Aylara göre yapılan değerlendirmede antibiyotik bulunan reçete yüzdesinin yaz mevsimine denk gelen aylarda arttığı tespit edilmiştir. Coğrafi bölge açısından incelendiğinde tüm yıllarda Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz Bölgesi antibiyotik bulunan reçete yüzdesi en yüksek bölgelerdir. İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması-Düzey 1'e göre yapılan değerlendirmede ise Güneydoğu Anadolu, Akdeniz ve Orta Anadolu Bölgeleri antibiyotik bulunan reçete yüzdesi en yüksek olan bölgelerdir.

Sonuç: İlaç kullanımıyla ilgili güncel durumun ortaya konulması, alınacak önlemlerin ve düzeltici faaliyetlerin belirlenmesinde, ayrıca öncelikli alanlara yönelik planlamaların yapılmasında faydalı olacaktır. AGE yönetiminde antibiyotik reçetelemesi üzerine yapılan analizler, akılcı ilaç kullanımına katkı sunacaktır. Faaliyetlerin hayata geçirilmesinde bölgesel farkların gözetilmesi, uygulamaların başarısını artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Reçeteleme, Antibiyotik, Birinci Basamak, Akut Gastroenterit

O41

Monitoring the prescribing pattern in acute gastroenteritis cases managed at primary health care in Turkey: an analysis of eight-year-long trend

Fatma İŞLİ[1], Hande KONŞUK ÜNLÜ[2], Mesil AKSOY[1], Esma KADI[1], Bahar GÜÇİZ DOĞAN[3]

[1]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Department of Rational Use of Medicines, Ankara, Turkey

[2] Hacettepe University, Institute of Public Health, Department of Health Research, Ankara, Turkey

[3]Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey

Objectives: Acute Gastroenteritis (AGE) is an important public health problem because it is prevalent in the society and proves mortal in some cases. This study is intended to make an eight-year-long evaluation of AGE management and present the current state in antibiotics prescription at Primary Health Care, which is a significant level in health services.

Material-Method: The protocols that were created on electronic system by the diagnosis of AGE and transferred to "Prescription Information System" by the Family Physicians in all the provinces of Turkey between 2013 and 2018 were examined. These protocols were evaluated in terms of the writing prescriptions and presence antibiotics on the basis of region and period.

Results: It was found that over 2 million protocols were written and majority of them resulted in a prescription (77.0%-89.0%) every year. Even though there was not a certain change in the numbers of protocols over the years, there appeared a decrease in the percentage of the prescriptions with antibiotics. While the percentage of prescriptions with antibiotics was 62.6% in 2013, it was reduced to 44.3% in 2018. The percentage of prescriptions with antibiotics was on the increase in the summer months. The percentage of prescriptions with antibiotics was the highest in Southeast Anatolia and Mediterranean regions in all years. According to the evaluation based on Nomenclature of Territorial Units for Statistics-1, Southeast Anatolia, Mediterranean and Central Anatolia regions were the highest in terms of the percentage of prescriptions with antibiotics.

Conclusions: The presentation of the current state in the use of drugs will be useful in determining the measures to take and the corrective activities as well as in making plans for privileged fields. The analyses made on the prescription of antibiotics in the management of AGE will contribute to rational use of medicines. Keeping the regional difference in mind while putting the activities in force will enhance the success of the practices.

Keywords: Prescribing, Antibiotics, Primary Health Care, Acute Gastroenteritis

S42

Klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi ve etik kurullara başvuru süreçlerinde karşılaşılan güçlükler

Bahar ERBAŞ

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, İSTANBUL, Türkiye

Amaç: Klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi ve etik kurullara (EK) başvuru süreçlerinde karşılaşılan güçlüklerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Tıbbi alanlarda araştırma yapan araştırıcılar hazırlanan ankete katılmaya davet edilmiş, demografik bilgiler ve sonuçlar sıklık olarak ifade edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya (K/E:108/36) toplam 144 (yaş ortalaması 38,8±16,4) kişi katılmıştır. Araştırıcıların %70,1'inin dahili, %25,7'sinin cerrahi, %4,2'sinin temel bilimler alanında araştırma yaptığı, %45,8'inin üniversite, %33,6'sının eğitim araştırma hastanesi, diğerlerinin devlet hastanesi ve diğer kuruluşlarda çalışmakta olduğu, %48,6'sının Marmara, %14,6'sının Akdeniz, %13,9'unun Ege bölgelerinden katıldığı tespit edilmiştir. Araştırıcıların %76,4'ünün SCİ-SCIE kapsamında, %13,9'unun sadece ulusal dergilerde yayını olduğu, %37,5'inin ilaç araştırması yaptığı (%55,4 gözlemsel, %32,1 Faz-3, %21,4'ünün Faz-4, %17,8 Faz-1-2) görülmüştür. Araştırmalar esnasında en çok karşılaşılan güçlüklerin başında %50,7 ile dergide yayınlama sürecinin geldiği, bunu mali-teknik destek eksikliği (%42,3), EK başvuru süreci (%33,8) ve istatistiksel analiz sürecinin izlediği (%33,1), araştırıcıların %75,7'sinin çalıştığı kurumdan, %84'ünün diğer kurumlardan destek almadığı, %64,3'nün araştırıcılara desteği yetersiz bulduğu, %59,7'sinin araştırmalardaki katılımcıların farklı taleplerine maruz kaldığı,%84'ünün katılımcı dahil ederken güçlük çektiği saptanmıştır. Etik kurul başvurusu sürecindeki zorlukların başlıcalarının EK'ların istedikleri düzeltmelerin bazılarının gereksiz olması (%40), EK başvuru sürecinin uzun olması (%30) ve ile formların/sekreteryanın açıklamalarının zor anlaşılır olması(%20) olduğu araştırıcılarca belirtilmiştir. Araştırıcıların %11,8'i EK'ları konularına hakim bulmamıştır. Araştırıcıların %45,1'nin klinik araştırmalarla ilgili ulusal düzenlemeleri okumadığı, %74,3'ünün tıp eğitimi esnasında verilen klinik araştırma eğitiminin yetersiz bulduğu, %85,3'ünün klinik araştırmalarla ilgili eğitim almak istediği görülmüştür. Katılanlardan 24'ünün EK üyeliği yapmış/yapmakta olduğu ve EK'da en çok güçlük yaşadıkları konuların başvuru dosyalarının yetersiz/özensiz olması (%76,9), resmi düzenlemelerin yetersiz olması (% 34,6) ve yöneticiler/üçüncü kişilerce baskı oluşturulması (%26,9) olduğunu belirttikleri saptanmıştır.

Sonuç: Araştırıcıların en çok araştırmaları yayınlama, mali-teknik destek ve EK başvuru süreçlerinde zorlandığı, klinik araştırmalar hakkında eğitim almak istedikleri, EK'ların en önemli sorununun ise başvuru dosyalarının yetersiz/özensiz olması olduğu görülmektedir. Bu alanlarda adım atılması araştırma sayısı ve kalitesinin artmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Klinik araştırmalar, etik kurullar, araştırmalarda güçlükler

O42

Difficulties encountered in the process of conducting clinical research and obtaining ethics committee approval

Bahar ERBAŞ

Demiroğlu Bilim University Medical Faculty, Department of Pharmacology, ISTANBUL

Objectives: It is aimed to determine the difficulties encountered in clinical research and application processes to ethics committees (EC).

Materials-Methods: Researchers conducting research in medical fields were invited to participate in the prepared questionnaire, and demographic information and results were expressed as frequency.

Results: A total of 144 researcher (mean age 38.8±16.4) participated in the study (F/M:108/36). 70.1% of the researchers conducted research in internal medicine, 25.7% in surgery, 4.2% in basic sciences, 45.8% in university, 33.6% in training and research hospital, 48.6% from the Marmara, 14.6% from the Mediterranean, and 13.9% from the Aegean regions. 76.4% of the researchers had publications within the scope of SCI-SCIE, 13.9% only published in national journals, 37.5% conducted drug research (55.4% observational, 32.1% Phase-3, 21% Phase-4, 17.8% Phase-1-2). The most common difficulties encountered during the research were the publication process in the journal with 50.7%, followed by the lack of financial-technical support (42.3%), the EC application process (33.8%) and the statistical analysis process (33.1%). 75.7% of the researchers did not receive any support from the institution they work in, 84% did not receive support from any other national/international institutions, 64.3% found insufficient the research supports to researchers, 59.7% were exposed to different demands of the participants in the researches, 84% was found difficult to include the participants. Researchers stated that the main difficulties in the EC application process are that some of the corrections requested by the ECs are unnecessary (40%), the EC application process is long (30%), and the explanations of the forms/secretariat are difficult to understand (20%). 11.8% of the researchers did not find ECs to be competent on their subjects. It was observed that 45.1% of the researchers did not read the national regulations regarding clinical research, 74.3% found the clinical research training provided during medical education insufficient, and 85.3% wanted to receive training on clinical research. Twenty four of the participants were also members of the ethics committee, and these participants stated that the most difficult issues they had in the EC were that the inadequate application files (76.9%), insufficient official regulations (34.6%) and the pressure created by the managers/third parties (26.9%).

Conclusion: It is determined that the researchers have the most difficulty in publishing the researches, providing financial-technical support and EC application processes, and they want to receive training on clinical research. However, the most important problem of the EC members is insufficient application files. Taking steps in these areas can help to increase the number and quality of studies.

Keywords: Clinical Research, Ethics Committee, Difficulties in Conducting Clinical Research

S43

Bir üniversite klinik araştırmalar etik kurulunun değerlendirmelerine retrospektif bakış: 5 yıllık deneyim

Canan ULUOĞLU[1], Ali Kağan COŞKUN[2], Utku AYKAN[1]

[1]GÜTF, Ankara, Türkiye

[2]SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Amaç: İnsanın yararını hedefleyen tıbbi araştırmaların planlanmasından, bilimsel bir dergide yayınlanmasına kadar geçen süreçler, bir dizi düzenleme ile güvence altına alınır. Bu sürecin takibinde etik kurullar (EK) önemli bir rol oynamakta, araştırmaları bilimsel ve etik yönden değerlendirmektedir. Bu çalışmada, bir üniversitenin "Klinik Araştırmalar Etik Kurulu"nun, 5 yıllık deneyimlerinin gözden geçirilmesi ve EK'un zorlandığı noktalar ile dosyalardaki temel eksiklerin raporlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma 1.Ocak.2014 - 31.Aralık.2018 tarihleri arasını kapsayan retrospektif kesitsel bir çalışmadır. İlgili tarihlerde Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapılan başvuru sayısı/yeri/tipi, kabul/ret oranları, düzeltme talebi sayısı, karar alma süresi, ret nedenleri (teknik, bilimsel, etik) değerlendirilmiştir.

Bulgular: İlgili tarihlerde 1429 başvuru yapılmıştır. 1323 (%92,58) girişimsel olmayan, 55 klinik faz, 15 ilaç dışı klinik, 9 tıbbi cihaz, 27 gözlemsel ilaç araştırması mevcuttur. 1429 dosyanın 1057 tanesi (%73,96), minör düzeltmeler ile ilk incelemede kabul edilmiştir. 15 tanesi ilk değerlendirmede olmak üzere toplam 21 adet dosya ret edilmiştir (%1,46). Geriye kalan 357 dosya (%24,98) düzeltme talepleri ile EK gündemine tekrar alınmıştır ancak 97 tanesinde (%6,78) araştırıcı EK'a dönüş yapmamıştır. Bu dosyalardaki temel düzeltme talebinin, yanlış başvuru ve yöntemsel hatalar olduğu görülmektedir. Ret dosyalar, EK'a dönüş yapmayan dosyalarla birlikte değerlendirildiğinde %8.24 başvurunun EK'dan onay almamış olduğu izlenmektedir. Ret edilen 21 başvurudan 3 tanesi Faz-3, 11 tanesi girişimsel olmayan, 7 tanesi bitkisel ürün veya gıda takviyesi araştırmalarıdır. Ortalama karar alma süresi 23,6±5.2 gün; düzeltme talebi olan dosyalarda 52,1± 4.3 gündür. Ret edilen dosyalardan 19 (%90,5) tanesinde bilimsel nedenler, 12 (%57) tanesinde etik nedenler, 8 (38,1) tanesinde teknik nedenler rapor edilmiştir.

Sonuç: Minör düzeltmeler dışlanırsa, başvuruların dörtte birinde EK düzeltme talebinde bulunarak ilgili dosyalar için bilimsel ve etik danışmanlık vermektedir. Başvuruların büyük bölümünü girişimsel olmayan araştırmalar oluşturmaktadır. Ret edilen her 10 dosyadan 9'unda ret gerekçesi bilimsel nedenlerdir. EK onayı almayan tüm başvurular değerlendirildiğinde en çok yanlış başvuru, yöntemsel ve etik sorunlarla karşılaşıldığı izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Etik kurul, ret, kabul, değerlendirme

O43

The evaluations of a university clinical research ethics committee: a retrospective review of 5 years experience

Canan ULUOĞLU[1, 3], Ali Kağan COŞKUN [2, 3], Utku AYKAN[1]

[1]Gazi University, School of Medicine, Dept. of Medical Pharmacology

[2]UHS, Gülhane School of Medicine, Dept. of General Surgery

[3]Gazi University, Health Sciences Institute, Dept. of Medical Education

Aim: Ethics committees (EC) evaluate research from an ethical and scientific point of view. We aimed to review the 5 years of experience of the "Clinical Research Ethics Committee" of Gazi University and to report the difficulties and the main defects in the files.

Material and Method: The research is a retrospective cross-sectional study which consists of files submitted between January 1, 2014-December 31, 2018. The number/location/type of applications, acceptance/rejection rates, the number of correction requests, the decision-making time and the reasons for rejection (technical, scientific, ethical) were evaluated.

Results: Out of 1429 applications, there were 1323 (92.58%) non-invasive, 55 clinical-phase, 15 non-drug clinic, 9 medical-device, 27 observational-drug study. 1057 (73.96%) files were accepted at the initial review with minor corrections. 21 files were rejected (1.46%). The remaining 357 files (24.98%) were brought back to the EC agenda with correction requests, but in 97 (6.78%) files, the researchers did not return their evaluation to the EC. The main correction request in these files was wrong application and methodological errors. In total, 8.24% of all applications did not receive approval from the EC. Of the 21 rejected applications, there were three Phase-3, 11 non-invasive, 7 herbal product or food supplement studies. While the average decision-making time was 23.6±5.2 days, it was 52.1± 4.3 days for files with correction requests. The reasons for rejected files were scientific in 19 (90.5%), ethical in 12 (57%), technical in 8 (38.1%).

Conclusion: If minor revisions are excluded, in one quarter of the applications, EC requests correction and provides scientific and ethical consultancy. Most of the applications were non-invasive studies. In 9 out of 10 rejected files, the reason for rejection was scientific reasons. It is observed that the applications that do not receive the EK approval are mostly wrong application, methodological and ethical problems.

Keywords: Ethics committee, approval, evaluation, rejection

S44

Türkiye'deki faz I klinik araştırmalara genel bakış

Selçuk ŞEN

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

Amaç: Faz I klinik araştırmalar, insanlar üzerinde ilk çalışmalar olarak tanımlanabilir ve temel olarak yeni bir tıbbi müdahalenin güvenliliğini test etmek amacı ile yapılmaktadırlar. Bu çalışma Türkiye'deki faz I klinik araştırmaların güncel manzarasını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç-Yöntem: ClinicalTrials. gov veritabanına kayıt edilmiş tüm erken faz I ve faz I klinik araştırmalar çıkartıldı (son erişim: Eylül 2021). Bir sonraki adımda, sonuçlar tanımlayıcı analiz için filtrelendi ve değerlendirildi.

Bulgular: Türkiye için ClinicalTrials.gov veritabanında kayıtlı klinik araştırmaların toplam sayısı 7503'tü. Tüm kayıtlı klinik araştırmalar içerisinde, faz I ve erken faz I klinik araştırmaların toplam sayısı 100'dü. Bu 100 kayıt içerisinde, 9 kayıt biyoeşdeğerlilik, 2 kayıt preklinik çalışmalardı. Kalan 89 çalışma tanımlayıcı analize dahil edilmiştir. Erken faz I, faz I ve kombine faz I/II araştırmaların sayısı sırasıyla 16,44 ve 29'du. Kayıtlı araştırmalar içerisinde endüstri sponsorluğunun katılımı %57 (51/89) idi. Kayıtlı araştırmaların 26'sı pediatrik popülasyonu dahil ediyordu. Son beş yılda (2016 ve sonrası), 2011 ile 2015 arası ve 2010 öncesi ilk kez gönderilen (kayıt edilen) araştırmaların sayısı sırasıyla 44,36 ve 9'du. Tamamlanmış ve güncel katılımcı alınan araştırmaların yüzdesi sırasıyla %48 (43/89) ve %21 (19 /89) idi. Kalan diğer kayıtların durumu aktif fakat güncel olarak katılımcı alınmıyor (n=8), sonlandırıldı (n=6), bilinmiyor(n=13) şeklinde idi. Ek olarak, 6 faz I klinik araştırması devam eden COVID-19 pandemisi ile ilişkiliydi.

Sonuç: Son 10 yıl içerisinde faz I klinik araştırma sayısında gözle görülür bir artış olmuştur, ancak, Türkiye'deki faz I klinik araştırmaların güncel toplam sayısı beklenilen düzeyde değildir. Yeni faz I merkezlerinin kurulmasına ek olarak, kurumlar ve düzenleyici otoriteler ilaç geliştirmenin erken klinik fazları konusunda iyileştirmeler yapmaya devam etmeli ve işbirliklerini arttırmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Klinik araştırmalar, Faz I, Türkiye

O44

Overview of phase I clinical trials in Turkey

Selçuk Şen

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Division of Clinical Pharmacology, Istanbul, Turkey

Objectives: Phase I clinical trials can be defined as first-time in humans studies and are mainly performed to test the safety of a new medical intervention. This work aimed to overview the current landscape of phase I clinical trials in Turkey.

Materials-Methods: All early phase I and phase I clinical trials registered in the ClinicalTrials. gov database was extracted for Turkey (Last accessed: September 2021). At the next step, the results were filtered and evaluated for descriptive analysis.

Results: The total number of registered clinical trials was 7503 in the ClinicalTrials.gov database for Turkey. The total number of phase I and early phase I clinical trials was 100 among all registered clinical trials. Of these 100 records, 9 records were bioequivalence studies, and 2 records were preclinical studies. The remaining 89 studies were included in descriptive analysis. The numbers of early phase I, phase I, and combined phase I / II trials were 16, 44, and 29 respectively. The involvement of industry sponsorship was 57% (51/89) in registered trials. Twenty-six of the registered studies were including the pediatric population. The numbers of first-posted (registered) trials in the last five years (2016 and after), between 2011 and 2015, before 2010 were 44, 36, and 9 respectively. The percentages of trials having the status of completed and currently recruiting participants were 48% (43/89) and 21% (19/89) respectively. The status of other remaining records were active but currently not recruiting participants (n=8), terminated (n=6), and unknown (n=13). Additionally, 6 phase I clinical trials were related to the ongoing COVID-19 pandemic.

Conclusions: There was a considerable increase in the number of phase I clinical trials last decade, however, the current total number of phase I clinical trials in Turkey is not at the expected level. In addition to the establishment of new phase I clinical trial centers, both institutions and regulatory authorities should continue to make improvements and increase the collaborations in the field of early clinical phases of drug development.

Keywords: Clinical trials, Phase I, Turkey

S45

Covid-19 pandemisinde geleneksel ve tamamlayıcı tıp kullanımı ve ilişkili faktörler

Hatice İKIIŞIK[1], Elif OĞUZ[2], **Feyza KUTAY YILMAZ**[1], Mehmet Akif SEZEROL[3], Yusuf TAŞÇI[3], Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU[2], Işıl MARAL[1]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

[3]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstütüsü, İstanbul, Türkiye

Giriş: Özellikle bitkisel kökenli besin desteklerini kapsayan geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamalarının COVID-19 enfeksiyonundan korunma ve tedavisinde kullanımına yönelik internet kaynakları ve sosyal medyada yer alan, genelde herhangi bir kanıta dayanmayan bilgiler bu uygulamaların artmasına ve bilinçsiz bir şekilde kullanılmasına yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pandemi sürecinde aile sağlığı merkezine başvuran hastaların GETAT uygulamalarına yönelik davranışlarını ve GETAT kullanımına ilişkin faktörleri belirlemektir.

Gereç-Yöntem: Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmaya İstanbul ilinde iki aile sağlığı merkezine başvuran ve araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formunu cevaplamayı kabul eden 18 yaş üstü gönüllü bireyler dahil edilmiştir. Anketin ilk bölümü sosyodemografik bilgilerle ilgili, ikinci bölüm ise pandemi döneminde GETAT kullanım sıklığı, davranışları, tercihleri ve kullanım sürelerini belirleyen sorulardan oluşmuştur. Veriler SPSS 22 programında analiz edilmiş ve p anlamlılık düzeyi 0, 05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 352 kişi dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 37.8±15.0 yıl olup, çoğunluğu kadındı (%67.6). Salgın öncesi dönemde katılımcıların %9,7'si GETAT yöntemlerini sık ; %39,2'si bazen, %51,1'i ise hiç kullanmadığını belirtti. Salgın döneminde GETAT kullanım oranı %34,1'dir. GETAT yöntemi olarak katılımcıların büyük çoğunluğu (%87,5) bitkisel ürün ve takviye ürün kullanımını tercih etmiştir. Salgın döneminde GETAT kullananların en fazla kullanım nedeni bağışıklık sistemini güçlendirmek (%77,5) olup, büyük çoğunluğu (% 67,5) sadece COVID-19'dan korunmak amacı ile kullandığını bildirdi. GETAT kullananların % 41,7'si internet, sosyal medya ya da yakınından bilgi aldığını belirtti. Katılımcıların %30'u GETAT'a başlarken kullanmakta olduğu diğer ilaçları kestiğini ve % 51,7'si oluşabilecek yan etkilerle ilgili bilgi almadığını söyledi. Bununla birlikte 2 kişi yan etkilerden dolayı kullandığı bitkisel ürünü kesmiştir. Katılımcıların % 58,1'i kullandığı ürünü aktar ya da internetten almış olup, % 73,7'si en az üç ürün ve %57'si en az 5 ürün kullanmıştır. Salgın döneminde GETAT kullanımı oranı yaş ve eğitim durumuna göre farklılık göstermedi. (p>0,05).

Sonuç: COVID-19 pandemisi sürecinde GETAT kullanımının başta bitkisel ve takviye ürünlerde olmak üzere arttığı görülmektedir. Halkın bu konuda bilinçlendirilmesi ve yanlış kullanımların önlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 pandemisi, geleneksel ve tamamlayıcı tıp, bitkisel ürün

O45

Traditional and complementary medicine use and associated factors in the covid-19 pandemic

Hatice İKIIŞIK[1], Elif OĞUZ[2], **Feyza KUTAY YILMAZ**[1], Mehmet Akif SEZEROL[3], Yusuf TAŞÇI[3], Berna TERZIOĞLU BEBITOĞLU[2], Işıl MARAL[1]

[1]Department of Public Health, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University, İstanbul

[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University, İstanbul

[3]Institute of Health Sciences, Istanbul University, Department of Public Health, Üsküdar Provincial Health Directorate, İstanbul, Turkey

Introduction: The non-evidence-based informations on the internet and social media about the use of traditional and complementary medicine (TCM), especially in herbal products for the prevention and treatment of COVID-19 infection, leads to the increase and unconscious use of these practices. The aim of this study is to determine the behaviors of patients who applied to the family health center during the COVID-19 pandemic process about TCM applications and the factors related to the use of TCM.

Material and method: The volunteers over the age of 18 who applied to two family health centers in Istanbul and agreed to answer the questionnaire prepared by the researchers were included in this descriptive study. The first part of the questionnaire was about sociodemographic information, and the second part included questions about the frequency of use of TCM during the pandemic period, behaviors, preferences and duration of use. The data were analyzed in the SPSS 22 program and the p significance level was accepted as 0. 05.

Results: A total of 352 participants were recruited. The mean age of the participants was 37,8±15,0 years and the majority were females (67.6 %). A 9.7% of the participants stated that they used TCM methods frequently, 39.2% sometimes and 51.1% never used before pandemic.TCM use was reported by 34.1%.of the participants during the pandemic period. The majority of the participants (87.5%) preferred the use of herbal products and supplements for TCM. The most common reason for using TCM during the epidemic period was to strengthen the immune system (77.5%), and the majority (67.5%) reported that they used it only for the purpose of protection from COVID-19. A 41.7% of TCM users stated that they got information from internet, social media or their relatives. A 30% of the participants reported that they stopped other drugs they were using when starting GETAT, and 51.7% did not receive information about possible side effects. However, 2 people discontinued the herbal product they used due to side effects. 58.1% of the participants bought the product they used by transfer or online, 73.7% of them used at least three products and 57% of them at least 5 products. The rate of use of TCM during the epidemic did not differ according to age and educational status. ($p>0.05$).

Conclusions: TCM use increased during the COVID-19 pandemic mainly in herbal products and supplements. It is necessary to raise awareness of the public on this issue and to prevent misuse.

Keywords: COVID 19 pandemic, traditional and complementary medicine, herbal product

S46

Türkiye'de en çok tüketilen ilaçların kiralite özelliklerinin ve maliyete yansımalarının incelenmesi

Volkan AYDIN[1], Ayfer BAHAR[2], **Caner VIZDIKLAR**[2], Ahmet AKICI[2]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

Amaç: Moleküllerin geometrik özelliğinden kaynaklanan kiralite, ilaçların etkililik ve güvenlilik profillerini etkileyebilen parametrelerden biridir. Çeşitli sağlık otoriteleri ilaçların olabildiğince saf enantiyomer olarak geliştirilmesini önermektedir. Bu çalışmada Türkiye'de en çok kullanılan 100 etkin maddenin kiralite detaylarının ve bunların maliyete yansımalarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: IQVIA Türkiye biriminden edinilen, 2019 yılına ait ülke geneli satış verileri kullanılarak en çok kutu satışı yapılan 300 farklı ticari markaya (975 farklı farmasötik formda/yitilikte) erişildi. Bu ürünlerin kutu bazındaki satış rakamları etkin maddelerine göre sınıflanarak en çok kullanılan 100 etkin madde belirlendi. Söz konusu etkin maddeler Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) sınıflamasının 1. düzeyine göre gruplandırıldı ve kiralite durumları incelendi. Etkin maddelerin 2019 yılı reel maliyetleri depocu çıkış fiyatı üzerinden Türk Lirası (TL) olarak değerlendirildi ve kiralite durumlarına göre maliyetleri hesaplandı.

Bulgular: Türkiye'de 2019 yılında en çok tüketilen 100 ilacın %28,0'ının akiral, %72,0'ının kiral olduğu saptandı. Kiral ilaçların %59,7'si saf enantiyomer, %40,3'ü kiral karışımdı. ATC-1 düzeyinde yalnızca "N-sinir sistemi"nde akiral ilaçlar, diğer dokuz grupta ise kiral ilaçlar baskındı. Kiral ilaçlar özelinde, "R-solunum sistemi", "N-sinir sistemi", "M-kas ve iskelet sistemi" ve "C-kardiyovasküler sistem" ilaçlarında kiral karışımlar, diğer gruplarda ise saf enantiyomerler baskındı. "H-hormonlar" ve "J-antiinfektifler" içerisindeki kiral ilaçların tamamı saf enantiyomerdi. En sık tüketilen ilk 10 ilacın dördü kiral karışım, üçü akiral ve geri kalan üçü ise saf enantiyomerdi. İlk üç ilaç sırasıyla parasetamol, diklofenak ve asetilsalisilik asit idi ve bunların hepsi akiraldi. İncelenen ilaçların toplam maliyeti 7,01 milyar TL idi. Akiral ilaçlar toplam maliyetin %29,6'sını oluştururken, kiral karışımlar tüm kiral ilaçların maliyetinin %46,2'sini, saf enantiyomerler ise %53,8'ini oluşturmaktaydı.

Sonuç: Bu çalışmada en çok kullanılan ilaçlar içinde saf enantiyomerlerin sayı ve maliyet bakımından öne çıktığı saptandı. Kullanım alanlarına göre ilaçların kiralite dağılımları farklılık göstermekteydi. Bu tespitler, ilaç geliştirme trendlerindeki değişimlerin pazardaki dağılıma yansıdığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: stereoizomerizm, sık kullanılan, rasemat, tek enantiyomer, maliyet

O46

Investigation of the chiral characteristics of the most commonly utilized drugs in Turkey and their reflections on cost

Volkan AYDIN[1], Ayfer BAHAR[2], **Caner VIZDIKLAR**[2], Ahmet AKICI[2]

[1]Istanbul Medipol University, International School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

[2]Marmara University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

Objectives: Chirality, which is related to geometric properties of molecules, might affect efficacy and safety of drugs. Various health authorities recommend new drugs be developed as pure enantiomers as possible. We aimed to examine chirality details of the most commonly utilized 100 drugs in Turkey and their reflections on cost.

Materials-Methods: Using nationwide sales data of 2019 from IQVIA Turkey, 300 brands (in 975 pharmaceutical forms/strength) with highest box sales were obtained. Sales figures of brands based on boxes sold were classified by active substances to determine the most commonly utilized 100 active substances. These were grouped by first level of Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and their chiral status were examined. Real costs arising from warehouse exit prices were evaluated in Turkish liras (TL) and their distribution by chiral status were calculated.

Results: We identified 28.0% of top 100 drugs as achiral and 72.0% as chiral. 59.7% of chiral drugs were pure enantiomers and 40.3% were chiral mixtures. Achiral drugs were predominant in “N-nervous system”, whereas chirals were more common in other nine ATC-1 groups. Among chiral drugs, mixtures were more frequent in “R-respiratory system”, “N-nervous system”, “M-musculoskeletal system” and “C-cardiovascular system”, while pure enantiomers were predominant in other groups. All chiral drugs in "H-hormones" and "J-antiinfectives" were pure enantiomers. Four of top 10 drugs were chiral mixtures, three were achiral and three were pure enantiomers. Top three drugs (paracetamol, diclofenac, and acetylsalicylate) were achiral. Total cost was 7.01 billion TL, of which achiral drugs accounted for 29.6%. Chiral mixtures constituted 46.2% of chiral drug costs, whereas pure enantiomers comprised 53.8%.

Conclusions: Pure enantiomers were prominent among most commonly utilized drugs in terms of amount and cost. Chiral distribution of drugs differed by usage areas. These results reveal that changes in drug development trends are reflected to market distribution.

Keywords: stereoisomerism, top-selling, racemate, single enantiomer, cost

S47

Yerli aşının klinik faz çalışmalarına katılan gönüllüler ile anket çalışması

Zafer SEZER[1,2], Ahmet İNAL[1,2], **Seda CAYMAZ YILMAZ**[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ, Türkiye

[2]Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, KAYSERİ, Türkiye

Amaç: Bu çalışma ile Covid 19'a karşı geliştirilen yerli aşının faz 1 veya faz 2 klinik araştırmalarına katılan gönüllülerin sosyo-demografik özelliklerinin ve aşı ve klinik çalışmalara bakış açılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışma faz 1 veya faz 2 klinik araştırmalarına katılmak için başvuran gönüllüler ile yüz yüze yapılan bir anket çalışmasıdır. Ankette gönüllülere kapalı, açık uçlu veya likert tipi sorular sorulmuştur. Çalışmada gönüllülerden cinsiyet, yaş, eğitim, yaşadığı yer, medeni durum, meslek gibi kişisel bilgileri toplanmıştır. Gönüllülere, aşı olmaktan, bir klinik araştırmaya katılmaktan dolayı duyulan endişeleri ve klinik araştırmalara bakış açıları ile alakalı sorular sorulmuştur.

Bulgular: Çalışmamıza 18-64 yaş aralığında 230 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Gönüllüler anketteki soruları klinik faz araştırmalarının farklı aşamalarında cevaplamışlardır; %8, 3'ü(n=19) faz 1(2. dozlama sonrası), %34, 3'ü(n=79) faz 2(tarama dönemi), %17, 4(n=40) faz 2(1. dozlama sonrası), %40(n=92) faz 2(2. dozlama sonrası). Gönüllülerin aşı ile ilgili endişe düzeyleri 5'li likert ölçeğinde (1puan=kesinlikle endişe duyuyorum 2 puan=endişe duyuyorum 3 puan=kararsızım, 4puan =endişe duymuyorum, 5puan=kesinlikle endişe duymuyorum) değerlendirildiğinde aşı öncesi (n=79) ortalama skoru 3, 8 iken aşı olan gönüllülerde(n=151); ortalama skoru 4, 15 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki aşı gönüllülerinin bundan sonra başka bir klinik ilaç veya aşı çalışmasına katılma isteği ortalama 3, 92 (1=kesinlikle katılmak istemem, 2=katılmak istemem, 3=kararsızım, 4=katılırım, 5=kesinlikle katılırım) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada Covid 19'a karşı geliştirilen ilk yerli aşının klinik araştırmasına katılan gönüllülerin endişe seviyelerinin düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Gönüllüler bu klinik araştırmaya katılma sebepleri arasında yerli aşının gelişimine ve bilime katkı sağlamak olduklarını belirtmişlerdir. Gönüllülerin çoğu gelecekteki başka ilaç ve aşı çalışmalarına katılma yönünde istekli olduklarını belirtmişlerdir.

Anahtar Kelimeler: aşı, klinik çalışma, gönüllü, anket

O47

Survey study with volunteers participating in clinical phase studies of domestic vaccine

Zafer SEZER[1,2], Ahmet İNAL[1,2], **Seda Caymaz YILMAZ**[1]

[1]Erciyes University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

[2]Hakan Çetinsaya Good Clinical Practice and Research Center

Aim: It was aimed to evaluate the socio-demographic characteristics of the volunteers who participated in the phase 1 or phase 2 clinical trials of the domestic vaccine developed against Covid 19 and their perspectives on the vaccine and clinical studies.

Materials-Methods: This study is a survey study which was performed face to face with the volunteers applying that participated to phase 1 or phase 2 clinical trials. In the survey, closed, open-ended or likert type questions were asked to the volunteers. In the study, personal information such as gender, age, education, place of residence, marital status, occupation were collected from the volunteers. Volunteers were asked about their concerns related vaccinating and participating in a clinical trial, and their perspectives on clinical trials.

Results: 230 healthy volunteers between the ages of 18-64 participated in our study. Volunteers answered the questions of survey at different stages in the clinical phase trials; 8. 3%(n=19) phase 1(after second dosing), 34. 3%(n=79) phase 2(screening period), 17. 4%(n=40) phase 2(after first dosing), 40%(n=92) phase 2(after second dosing). The level of the volunteer's anxiety was evaluated with the 5-point likert scale (3 point=undecided, 4 point=not worried, 5=definitely not worried), it was 3. 8 before vaccinated (n=79) while it was 4. 15 after vaccinated (n=151). The mean score of desire of who participated to this trial to participate to another clinical medicine or vaccine trial after that was 3. 92.

Conclusion: In this study, it was observed that the anxiety level of the volunteers who participated in the clinical trial of the first domestic vaccine developed against Covid 19 were low. Volunteers stated that among the reasons for participating in this clinical trial, they contributed to the development of the domestic vaccine and to science. Most of the volunteers expressed their willingness to participate in further clinical studies in the future.

Keywords: vaccine, survey, volunteers, clinical trials

S48

Gelişmekte olan ülkelerdeki biyobenzerlerin farmakoekonomik açıdan değerlendirilmesi

Ahmet Ozan ÖZGEN[1], Devrim DEMİR DORA[2]

[1]Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, Antalya, Türkiye

[2]Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Amaç: Biyoteknolojik ürün üretim süreçlerinin birçok ülke tarafından geliştirilebilmesi ve bu ürünlerin kullanımının yaygınlaşması, biyolojik ürünlere ilişkin verilerin ve deneyimlerin önemli bir düzeye ulaşmasını sağlamıştır. Jenerik/Biyobenzer ilaçların yaygınlaşmasıyla piyasasındaki rekabetin artması, ve gelişmekte olan ülkelerin sağlık harcamalarını oransal olarak düşürmesi, tüm ilaç sektörünü, üretim ve tedarik maliyetlerini düşürmeye, birçok ürün için pazarlama ve satış faaliyetlerini durdurmaya zorlamaktadır.

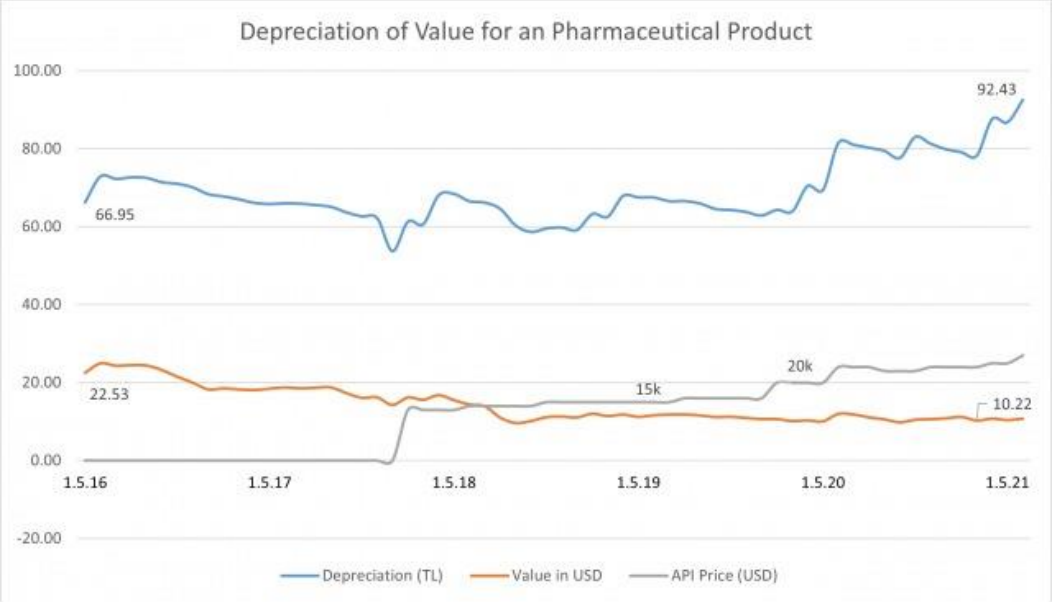
Bu çalışmada, Türkiye ve Arnavutluk ilaç pazarlarından elde edilen veri seti üzerine, biyolojiklerin, risk, fayda ve maliyet analizleri için çeşitli yöntemler sunulmaktadır.

Gereç-Yöntem: Arnavutluk biyolojik ithâlat verisine, yerel bir ecza deposundan, Türkiye için ilaç kamu ödeme değişimlerine TEBRP arayüzünden, Türkiye TÜFE verisine TUİK sisteminden erişilmiştir.

Veri setinde yer alan ilaçlar, ilk olarak, Python, versiyon 3. 9. 7'de bir algoritma kullanılanarak etken madde ve marka adı dikkate alınarak etiketlenmiştir. Etiketlenen veri seti daha sonra, analiz için R, versiyon 4. 1. 0'e aktarılarak, zaman serisi formatına dönüştürülmüştür (ÖZGEN, 2021/2021b).

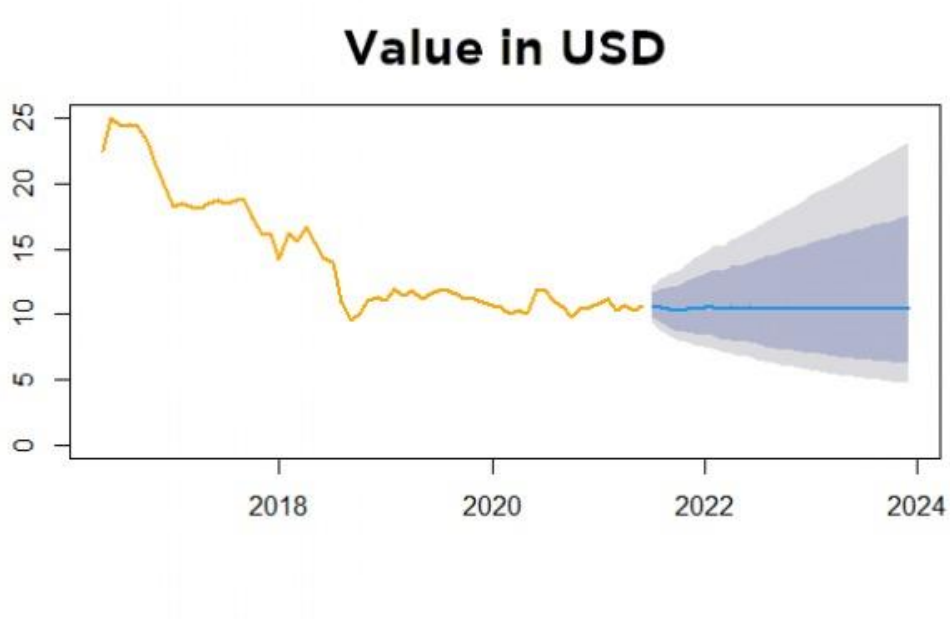
Analiz için kullanılan enflasyon verisi ve gelecek fiyat beklentisi R'da gerçekleştirilmiştir (ÖZGEN, 2021/2021a).

Bulgular: Türkiye'de ruhsatlandırılmış, Türkiye menşeli bir biyobenzerin 2016 ile 2021 yılları arasında, kamu ödenen fiyatında gerçekleşen değişiklikler ve TL / USD bazında değer değişimi Şekil 1'de görülmektedir.



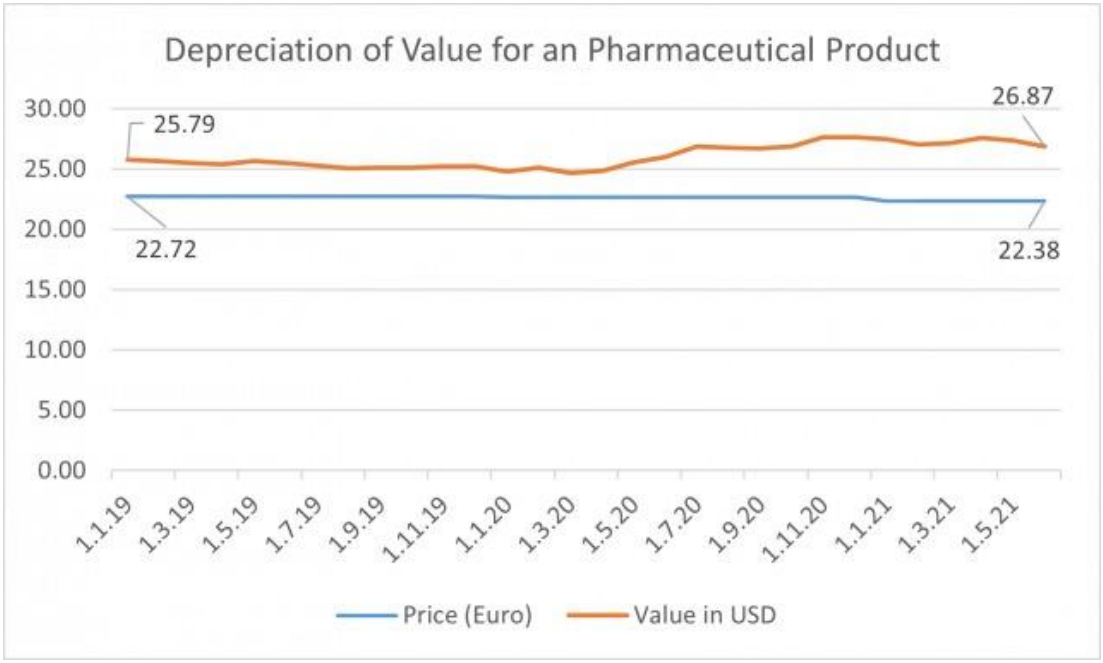
Şekil - 1: Farmasötik bir ürün için değer kaybı / Türkiye

Aynı biyobenzerin 2024 yılına kadar gerçekleşebilecek değer değişimi (USD bazında) ise tahmin yapılarak Şekil 2'de görselleştirilmiştir.



Şekil - 2: Farmasötik bir ürün için dolar bazında değer kaybı tahmini / Türkiye

Aynı referans ürünün biyobenzeri olan başka bir üretici tarafından Arnavutluk'ta ruhsatlandırılmış ürünün Euro / USD bazında değer değişimi Şekil 3'te görülmektedir. Arnavutluk otoritesi 2019'dan beri ürünün fiyatında değişiklik yapmamıştır.



Şekil - 3: Farmasötik bir ürün için değer kaybı / Arnavutluk

Sonuç: Eldeki verilerin analizi sonucunda, Arnavutluk otoritesi ilgili biyobenzerin fiyatında yakın zamanda olumlu bir güncelleme yapmasa bile, Türkiye ile karşılaştırıldığında pazar erişimi için daha iyi bir tercih olduğu gözükmektedir. Ayrıca aynı referans ilaca farklı bir biyobenzer ürün geliştirerek Türkiye ilaç pazarında dağıtımını yapmak isteyen firmalar, değer kaybını gözeterek, üretim, üretim planlama, dağıtım ve pazarlama faaliyetlerini, fayda/maliyet gözeterek organize etmelidirler.

Kaynaklar: Biosimilar medicines: Overview | European Medicines Agency. (n. d.). Retrieved 30 September 2021, from https://www. ema. europa. eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview

Crommelin, D. J. A. , Sindelar, R. D. , & Meibohm, B. (Eds.). (2013). Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications (4th ed.). Springer-Verlag. https://doi. org/10. 1007/978-1-4614-6486-0

ÖZGEN, A. O. (2021a)/(2021b). Forecasting Pharmaceutical Products with intermittent demand. https://github. com/OzgenOzan/forecastpharma / https://github. com/OzgenOzan/labelproduct (Original work published 2021)

Anahtar Kelimeler: biyobenzer ilaçlar, tahmin, veri bilimi, R programlama dili

O48

Pharmacoeconomic evaluation of biosimilar in developing countries

Ahmet Ozan ÖZGEN[1], Devrim DEMİR DORA[1, 2, 3]

[1]Akdeniz University, Health Sciences Institute, Department of Medical Biotechnology, Antalya, Turkey

[2]Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Antalya, Turkey

[3]Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Gene and Cell Therapy, Antalya, Turkey Correspondence

Objectives: Pharmaceutical biotechnology is a discipline that manages all scientific, technical and legal processes of biotechnological drugs, vaccines and diagnostic materials. Biosimilars are similar products that are not identical as in structure, to the reference biological product.

The development of biotechnological product production processes in many countries and the widespread use of these products have enabled the data and experience on biological products to reach a significant level. The increased competition caused by the rise of generic/biosimilar drugs, and the proportional decrease in health expenditures in developing countries force the entire pharmaceutical industry to reduce production and supply costs, and to stop marketing and sales activities for many products.

In this study, various methods for risk, benefit and cost analyzes of biologic drugs are presented on the data set obtained from the Turkish and Albanian pharmaceutical markets.

Materials-Methods: Albanian biological import data were accessed from a local pharmaceutical warehouse, changes in prices of the biologics for Turkey were accessed from the TEBRP interface, and Turkey's CPI data were accessed from the TUIK system.

The drugs included in the dataset were first labeled regarding the active ingredient and brand name using an algorithm in Python, version 3. 9. 7. The labelled dataset was then converted to time series by exporting to R, version 4. 1. 0 for analysis.

Inflation data and future price expectation analysis are carried out in R.

Results: The changes in the price of a biosimilar which is licensed in Turkey, between 2016 and 2021 and the depreciation in value on TL / USD rate are seen (Figure 1).

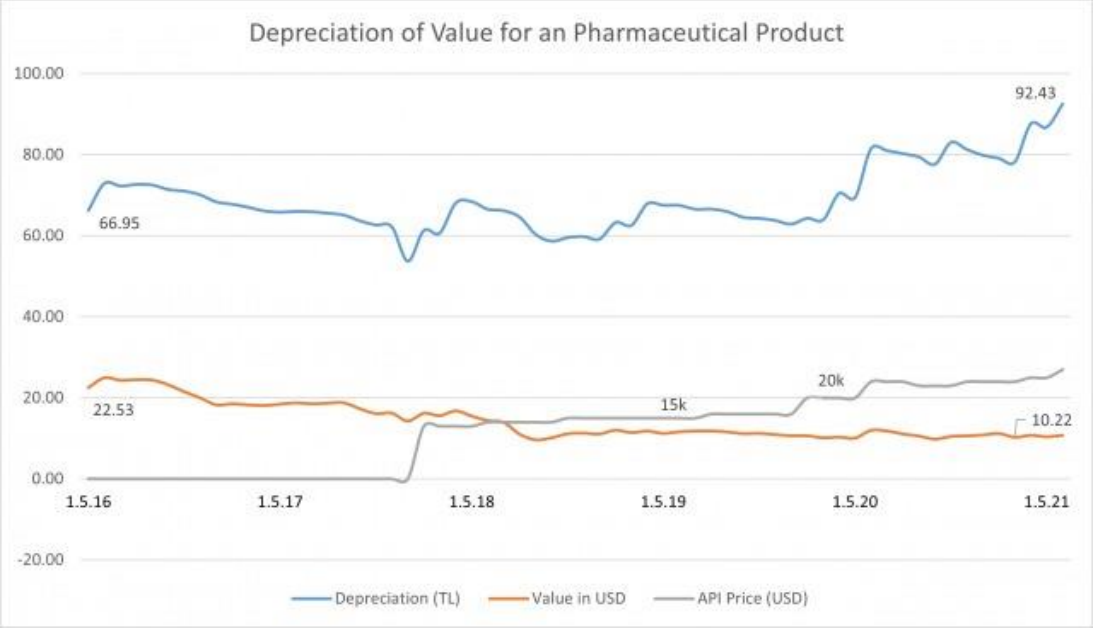


Figure - 1: Depreciation of value for a pharmaceutical product / Turkey

The depreciation of value (in USD basis) of the same biosimilar until 2024 is visualized with forecasted data (Figure 2).

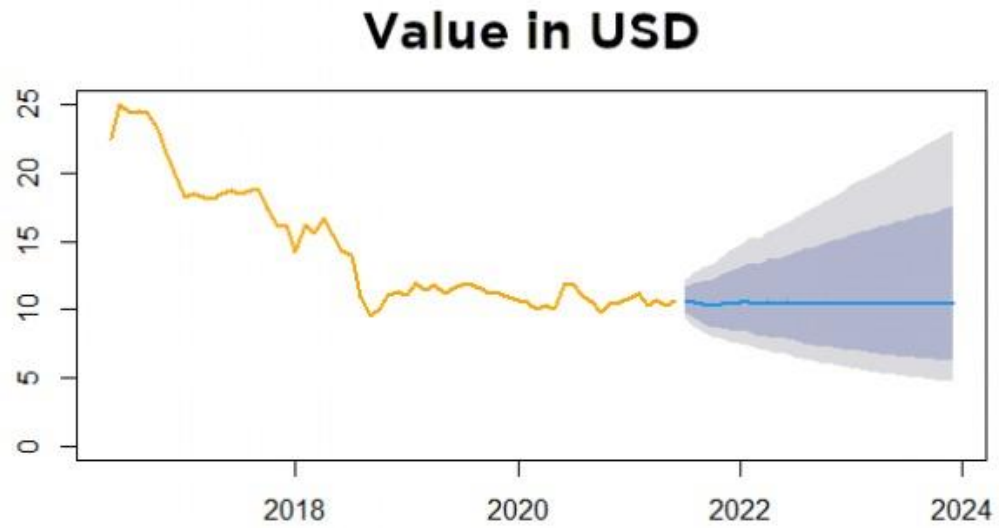


Figure - 2: Forecasted depreciation of value for a pharmaceutical product / Turkey

The depreciation of value for the same biosimilar which is licensed in Albania by another manufacturer, on Euro / USD rate (Figure 3). It should be noted that there has been no change in the price since 2019 as the decision of the Albanian Agency.

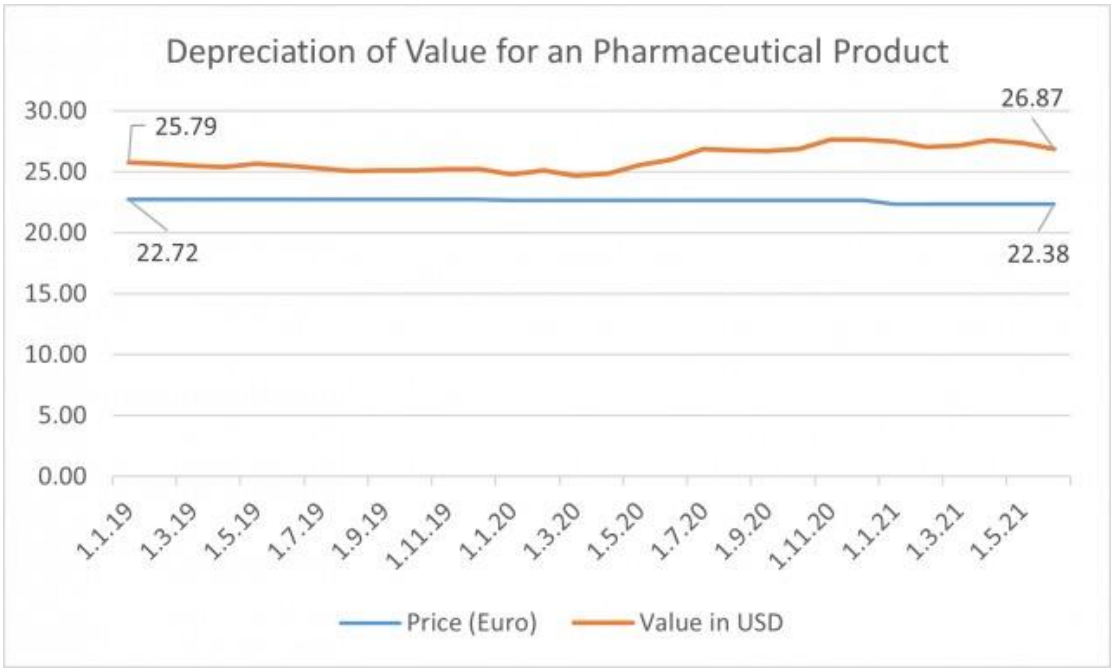


Figure - 3: Depreciation of value for a pharmaceutical product / Albania

Conclusions: Based on the analysis of the data used, although the Albanian pharmaceutical agency is not expected to update the price of the analyzed biosimilar anytime soon, it appears to be a better choice for market access compared to Turkey. In addition, companies that want to develop a different biosimilar product for the same reference drug and distribute it in the Turkish pharmaceutical market should organize their production, production planning, distribution and marketing activities by considering the cost/benefit.

Keywords: Biosimilar Pharmaceuticals, Data Science, Forecasting, R programming language

S49

Rxr agonisti beksarotenin lps'nin neden olduğu enflamatuvar hiperaljeziyi önleyici etkisine tlr4/myd88'e bağımlı pro-enflamatuvar, antiapopitotik ve antienflamatuvar sinyal ileti yolları katkıda bulunmaktadır

Ömer BAHÇELİ, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Mehmet Furkan HORAT, Seyhan ŞAHAN FIRAT,

Bahar TUNÇTAN

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, bir *toll* benzeri reseptör (*toll-like receptor*; TLR) 4 agonisti olan lipopolisakkarit (LPS) ile farelerde oluşturulan enflamatuvar hiperaljezi modelinde retinoit X reseptörü (RXR) agonisti beksarotenin santral sinir sistemi (SSS)'de TLR4/miyeloit farklılaşma faktörü (*myeloid differentiation factor*; MyD) 88'e bağımlı pro-enflamatuvar ve antiapopitotik sinyal ileti yolları üzerindeki etkisinin araştırılması *amaçlanmıştır*.

Gereç-Yöntem: Deneylerde 5 gruba ayrılan farelerin beyin ve omurilik dokuları kullanılmıştır: (1) Serum fizyolojik (SF) (10 ml/kg; intraperitoneal [i. p.]) (n= 4), (2) LPS (10 mg/kg; 10 ml/kg; i. p.) (n= 4), (3) dimetilsülfoksit (DMSO) (4 ml/kg; subkütan [s. k.]) (n= 4), (4) SF+beksaroten (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. k.) (n= 4) ve (5) LPS+beksaroten (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. k.) (n= 4). Doku homojenatlarından hazırlanan süpernatantlarda β-tübülin, tümör nekrozlaştırıcı faktör (*tumor necrosis factor*; TNF) reseptörü ile ilişkili faktör (*TNF receptor-associated factor*; TRAF) 6, kB inhibitörü (*inhibitor of kB*; IkB)-α, fosforile IkB-α, IkB kinaz inhibitörü (*IkB kinase*; IKK) α/β/Γ, fosforile IKKα/β/Γ, fosforile IKKΓ, mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz (*mitogen-activated protein kinase*; MAPK) kinaz (*MAPK kinase*; MEK) 1/2, fosforile MEK1/2, ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (*extracellular signal-regulated kinase*; ERK) 1/2, fosforile ERK1/2, c-Jun, fosforile c-jun, Akt1, fosforile Akt1, siklik adenozin monofosfat yanıt elementi bağlayıcı protein (*cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein*; CREB) 1, fosforile CREB1, B hücresi lenfoma protein (*B-cell lymphoma*; Bcl)-2 ve peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*; PPAR) α/β/Γ proteinlerinin ekspresyonu *immunoblotting* yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Endotoksemik farelerin dokularında Akt1, CREB1, Bcl-2, PPARα/β/Γ protein ekspresyonundaki/etkinliğindeki azalmaya, TRAF6, IkB-α, IKKα/β/Γ, MEK1/2, ERK1/2 ve c-jun protein ekspresyonundaki/etkinliğindeki artmanın eşlik ettiği gözlenmiştir. LPS'nin neden olduğu bu değişiklikler beksaroten ile önlenmiştir.

Sonuç: *Bulgularımız*, beksarotenin SSS'de hem TLR4/MyD88'e bağımlı pro-enflamatuvar IRAK4/IRAK1/2/TRAF6/TAK1/IKKα/β/Γ/IkB-α/NF-κB ve TRAF6/TAK1/MEK1/2/ERK1/2/AP-1 sinyal ileti yolu etkinliğindeki azalma hem de TIRAP/PI3K/Akt1/CREB1/Bcl-2 antiapopitotik sinyal ileti yolu etkinliği ile antianflamatuvar PPARα/β/Γ proteinlerinin ekspresyonunda artmaya yol açarak LPS'nin neden olduğu enflamatuvar hiperaljeziyi önleyebileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2021-1-TP2-4299) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkarit, Enflamatuvar hiperaljezi, Beksaroten, RXR, TLR4/MyD88 sinyal ileti yolu

O49

Tlr4/myd88-dependent pro-inflammatory, antiapoptotic, and antiinflammatory signaling pathways contribute to preventive effect of bexarotene, a rxr agonist, against lps-induced inflammatory hyperalgesi

Ömer BAHÇELİ, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ-REŞİTOĞLU, Mehmet Furkan HORAT, Seyhan ŞAHAN-FIRAT, Bahar TUNÇTAN

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mersin University, Mersin, Turkey

Objectives: The aim of this study was to investigate the effect of retinoid X receptor (RXR) agonist bexarotene on toll-like receptor (TLR)/myeloid differentiation factor (MyD) 88-dependent pro-inflammatory and antiapoptotic signaling pathways in the central nervous system (CNS) in inflammatory hyperalgesia model induced by a TLR4 agonist, lipopolysaccharide (LPS), in mice.

Materials-Methods: Brain and spinal cord tissues of mice divided into 5 groups were used in the experiments: (1) saline (10 ml/kg; i. p.) (n= 4), (2) LPS (10 mg/kg; 10 ml/kg; i. p.) (n= 4), (3) dimethyl sulfoxide (DMSO) (4 ml/kg; s. c.) (n= 4), (4) saline+bexarotene (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. c.) (n= 4) ve (5) LPS+bexarotene (10 mg/kg; 4 ml/kg; s. c.) (n= 4). Supernatants prepared from tissue homogenates will be used for the measurement of expression of β-tubulin, tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor (TRAF) 6, inhibitor of kB (IkB)-α, phosphorylated IkB-α, inhibitor of IkB kinase (IKK) α/β/Γ, phosphorylated IKKα/β/Γ, mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MAPK kinase; MEK) 1/2, phosphorylated MEK1/2, extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2, phosphorylated ERK1/2, c-Jun, phosphorylated c-jun, Akt1, phosphorylated Akt1, cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein (CREB) 1, phosphorylated CREB1, B-cell lymphoma (Bcl)-2, and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α/β/Γ proteins by using the immunoblotting method.

Results: It was observed that decreased protein expression/activity of Akt1, CREB1, Bcl-2, PPARα/β/Γ was associated with increased TRAF6, IkB-a, IKKα/β/Γ, MEK1/2, ERK1/2, and c-jun protein expression/activity in the tissues of endotoxemic mice. The LPS-induced changes were also prevented by bexarotene.

Conclusions: Our findings suggested that a decrease in the pro-inflammatory TLR4/MyD88-dependent IRAK4/IRAK1/2/TRAF6/TAK1/IKKα/β/Γ/IkB-α/NF-κB and TRAF6/TAK1/MEK1/2/ERK1/2/AP-1 signaling pathways as well as an increase in the antiapoptotic TIRAP/PI3K/Akt1/CREB1/Bcl-2 signaling pathway and antiinflammatory PPARα/β/Γ proteins in the CNS of mice participates in the protective effect of bexarotene against inflammatory hyperalgesia induced by LPS.

[This work was supported by the grant from Mersin University (2018-1-TP3-2814).]

Keywords: Lipopolysaccharide, Inflammatory hyperalgesia, Bexarotene, RXR, TLR4/MyD88 signaling pathway

S50

Farelerde oluşturulan kronik deneysel otoimmün ensefalomiyelit modelinde çözünebilir epoksit hidrolaz inhibisyonunun terapötik etkisine flc β4 aracılıklı antiapopitotik sinyal ileti yolunun etkinliğindeki artma katkıda bulunmaktadır

Mehmet Furkan HORAT[1], Şefika Pınar ŞENOL[1], Ömer BAHÇELİ[1], Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU[1], Seyhan ŞAHAN FIRAT[1], Serhan SEVİM[2], Bahar TUNÇTAN[1]

[1]Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

[2]Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, farelerde miyelin oligodendrosit glikoprotein $(MOG)_{35-55}$ peptit kullanılarak oluşturulan kronik deneysel otoimmün ensefalomiyelit (DOE) modelinde çözünebilir epoksit hidrolaz (çEH) inhibisyonunun hastalık bulguları üzerindeki yararlı etkisinin mekanizmasının fosfolipaz C (FLC) β4 aracılıklı antiapopitotik sinyal ileti yolu ile ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Deneylerde 3 gruba ayrılan C57BL/6 dişi farelerin beyin ve omurilik dokuları kullanılmıştır: (1) MOG35-55 peptit (200 mg/fare; 0.1 ml/fare; subkütan [s.k.])+pertusis toksin (PT) (400 ng/fare; 0.1 ml/fare; intraperitoneal [i.p.])+sodyum fosfat tamponu (SFT) (0.1 ml/fare; i.p.), (2) MOG35-55 peptit (200 mg/fare; 0.1 ml/fare; s.k.)+PT (400 ng/fare; 0.1 ml/fare; i.p.)+dimetilsülfoksit (DMSO) (0.1 ml/fare; i.p.) ve (3) MOG35-55 peptit (200 mg/0.1 ml/fare; s.k.)+PT (400 ng/fare; 0.1 ml/fare; i.p.)+trifluorometoksifenil-3-(1-propiyonilpiperidin-4-il)üre (TPPU) (3 mg/kg; 0.1 ml/fare; i.p.). Doku homojenatlarından hazırlanan süpernatantlarda çEH, FLC β4, Akt1, fosforile Akt1, mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz kinaz (mitogen-activated protein kinase kinase; MEK) 1/2, fosforile MEK1/2, ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (extracellular signal-regulated kinase; ERK) 1/2, fosforile ERK1/2, siklik adenozin monofosfat yanıt elementi bağlayıcı protein (cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein; CREB) 1, fosforile CREB1 ve B-cell lymphoma (Bcl)-2 proteinlerinin ekspresyonu immunoblotting yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: TPPU uygulanan farelerin dokularında, SFT ve DMSO gruplarına göre, çEH protein ekspresyonunun daha düşük, FLC β4, fosforile Akt1, fosforile MEK1/2, fosforile ERK1/2, fosforile CREB1 ile Bcl-2 proteinlerinin ekspresyonunun daha yüksek olduğu, ayrıca Akt1, MEK1/2, ERK1/2 ve CREB1 protein ekspresyonunun değişmediği görülmüştür.

Sonuç: Bulgularımız, TPPU ile çEH inhibisyonunun DOE'de görülen hastalık bulgularını azaltıcı etkisine, farelerin santral sinir sisteminde antiapopitotik FLC β4/Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 sinyal ileti yolu etkinliğindeki artmanın katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2021-1-TP3-4394) ve TÜBİTAK (221S092) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler: Çözünebilir epoksit hidrolaz, TPPU, Kronik deneysel otoimmün ensefalomiyelit, Apopitoz, FLC β4/Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 sinyal ileti yolu

O50

Increased activity of plc β4-mediated antiapoptotic signaling pathway contributes to the therapeutic effect of soluble epoxide hydrolase inhibition in chronic eae model in mice

Mehmet Furkan HORAT1, Şefika Pınar ŞENOL[1], Ömer BAHÇELİ[1], Meryem TEMİZ-REŞİTOĞLU[1], Seyhan ŞAHAN-FIRAT[1], Serhan SEVİM[2],

Bahar TUNÇTAN[1]

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

[2]Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey

Objectives: The aim of this study was to investigate the mechanism of the beneficial effect of soluble epoxide hydrolase (sEH) inhibition on disease signs in relation to antiapoptotic phospholipase C (PLC) β4-mediated signaling pathway in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model induced by myelin oligodendrocyte glycoprotein $(MOG)_{35-55}$ peptide in mice.

Materials-Methods: Brains and spinal cords of C57BL/6 female mice divided into 3 groups were used in the experiments: (1) MOG35-55 peptide (200 mg/mouse; 0.1 ml/mouse; subcutaneous [s.c.])+pertusis toxin (PT) (400 ng/mouse; 0.1 ml/mouse; i.p.)+phophate-buffered saline (PBS) (0.1 ml/mouse; i.p.), (2) MOG35-55 peptide (200 mg/mouse; 0.1 ml/mouse; s.c.)+PT (400 ng/fare; 0.1 ml/mouse; i.p.)+dimethyl sulfoxide (0.1 ml/mouse; i.p.), and (3) MOG35-55 peptide (200 mg/0.1 ml/mouse; s.c.)+PT (400 ng/mouse; 0.1 ml/mouse; i.p.)+trifluoromethoxyphenyl-3-(1-propionylpipe-ridin-4-yl)urea (TPPU) (3 mg/kg; 0.1 ml/mouse; i.p.). Supernatants prepared from tissue homogenates were used for the measurement of sEH, PLC β4, Akt1, phosphorylated Akt1, mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) 1/2, phosphorylated MEK1/2, extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2, phosphorylated ERK1/2, cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein (CREB) 1, phosphorylated CREB1, and B-cell lymphoma (Bcl)-2 protein expression by using the immunoblotting method.

Results: It was observed that, compared to the PBS and DMSO groups, protein expression of sEH was lower, expression PLC β4, phosphorylated Akt1, phosphorylated MEK1/2, phosphorylated ERK1/2, phosphorylated CREB1, and Bcl-2 proteins was higher, and expression of Akt1, MEK1/2, ERK1/2, and CREB1 proteins was not changed in the tissues of mice-treated with TPPU.

Conclusions: Our findings suggest that increased activity of antiapoptotic PLC β4/Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 signaling pathway in the central nervous system of mice contributes to the attenuating effect of sEH inhibition by TPPU on signs of the disease seen in DOE.

[This work was supported by the grants from Mersin University (2021-1-TP3-4394) and TUBITAK (221S092).]

Keywords: Soluble epoxide hydrolase, TPPU, Experimental autoimmune encephalomyelitis, Apoptosis, PLC β4/Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 signaling pathway

S51

Centaurea lycopifolia ekstraksiyon içeren kontrollü salınımlı oral emülsiyon formülasyonun analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin araştırılması

Sonia EBRAHİMİ[1], Serpil DEMİRCİ[2], Umay MERVE GÜVEN[2], Özden TARI[2], Çağrı AVCI[3], İlker ÜNAL[4], Fazilet AKSU[5]

[1]Çukurova Üniversitesi/Biyoteknoloji, Adana, Türkiye

[2]Çukurova Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi, Adana, Türkiye

[3]Çukurova Üniversitesi/Veteriner Fakültesi, Adana, Türkiye

[4]Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

[5]Çukurova Üniversitesi/Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada halk arasında antiromatizmal olarak kullanılan Centaurea lycopifolia (CL) ekstresinden hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonunun analjezik ve antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Çalışmada CL bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanol ekstraksiyonu içeren kontrollü salınımlı oral emülsiyon formülasyonları hazırlanarak farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma ile ülkemize endemik bir türün analjezik ve antiinflamatuvar etkileri ilk kez in vivo olarak araştırılarak bulunan sonuçlar bundan sonraki çalışmalar için yol gösterici olabilecektir.

Yöntem: Kurutulmuş toz haline gelen bitki materyali çözücü olarak %99.9 metanol ile karıştırılarak, çalkalayıcı ile 24 saat oda sıcaklığında özümlendi ve ekstre edildi. Ekstre içinde bulunan fenolik asitlerin tayini LC-MS/MS yöntemi ile yapıldı. Mikroemülsiyon sistemi için, üçgen faz diagramlarından yararlanıldı. Bir ön formülasyon çalışması yapılarak, Farklı yüzey aktif madde, yardımcı yüzey etkin maddeler, İzopropil miristat, Tween 80, Propilen glikol 499 ve etanol kullanılarak ideal bir mikroemülsiyon sistemi hazırlandı. Formulasyon 400, 600, 800 mg/kg dozlarda, ekstre ve placebo içerecek şekilde hazırlandı. Analjezik aktivite tail flick ve hot-plate testleri ile değerlendirildi. Antiinflamatuvar aktivite için karageninle inflamasyon oluşturularak Randal-Sellito ve Pletismometre testleri yapıldı. Ekstraksiyonun etkisi standart analjezik-antiinflamatuvar bir ilaç olan aspirinle karşılaştırıldı.

Bulgular: CL bitki ekstraktının içerisinde en yüksek oranda quinik asit, klorojenik asit, protokateşik asit, vanillin, hesperidin, fumarik asit, vanilik asit, kafeik asit, siringik asit, p-kumarik asit gibi fenolik asitler bulundu. Hazırlanan plasebo ve ekstre yüklü mikroemülsiyon formülasyonlarının, homojen, transparan, termodinamik olarak kararlı yağ ve su dispersiyonları olduğu görüldü. Farmakolojik testlerde kullanılan dozlarda ekstrakt formülasyonunun aspirine yakın analjezik ve antiinflamatuar etkileri olduğu görülmüştür

Sonuç: Çalışmada, CL ekstraktinin mikroemülsiyon formülasyonunun özellikle düşük dozlarında farelerde analjezik etki, sıçanlarda anti-inflamatuar etki gösterdiği bulunmuştur. Bu, "biyoyararlanımı yüksek, yan etki profili düşük ve böylece hasta uyuncu iyi olan bir analjezik/antiinflamatuvar ilaç formülasyonü hazırlanması" amacımıza uygun bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Centaurea lycopifolia, Analjezik etki, Antiinflamatuvar etki, Hot plate, Fare.

O51

Investigation of analgesic and anti-inflammatory effects of controlled release oral emulsion formulation containing centaurea lycopifolia extraction

Sonia EBRAHIMI[1], Serpil DEMİRCİ[2], Umay Merve GÜVEN[3], Özden TARI[4], Çağrı AVCI[5], İlker ÜNAL[6], Fazilet AKSU[7]

[1]Çukurova University, Institute of Science, Department of Biotechnology, Adana

[2]Çukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany, Adana

[3]Çukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Adana

[4]Çukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Adana

[5]Çukurova University, Faculty of Veterinary Medicine, Preclinical Sciences, Adana

[6]Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of biostatistics, Adana

[7]Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Adana

Objective: In this study, the analgesic and anti-inflammatory effects of the microemulsion formulation prepared from Centaurea lycopifolia (CL) extract were investigated, which is used as an antirheumatic among the public. In the study, controlled-release oral emulsion formulations containing methanol extraction from the aerial parts of the CL plant were prepared and their pharmacological effects were investigated. In this study, analgesic and anti-inflammatory effects of a species endemic to our country were investigated for the first time in vivo, and the results obtained will be a guide for future studies.

Method: The dried powdered plant material was mixed with 99.9% methanol as a solvent and extracted with a shaker at room temperature for 24 hours. Determination of phenolic acids in the extract was made by LC-MS/MS method. Triangular phase diagrams were used for the microemulsion system. An ideal microemulsion system was prepared by using different surfactants, co-surfactants, Isopropyl myristate, Tween 80, Propylene glycol 499, and ethanol. The formulation was prepared at doses of 400, 600, 800 mg/kg, containing extract and placebo. Analgesic activity was evaluated with tail-flick and hot-plate tests. For anti-inflammatory activity, inflammation was created with carrageenan and Randal-Sellito and Plethysmometry tests were performed. The effect of extraction was compared with aspirin, a standard analgesic-anti-inflammatory drug.

Results: Phenolic acids such as quinic acid, chlorogenic acid, protocatechuic acid, vanillin, hesperidin, fumaric acid, vanillic acid, caffeic acid, syringic acid, p-coumaric acid were found to be the highest in the CL plant extract. It was observed that the prepared placebo and extract loaded microemulsion formulations were homogeneous, transparent, thermodynamically stable oil and water dispersions. It has been observed that the extract formulation has analgesic and anti-inflammatory effects close to aspirin at the doses used in pharmacological tests.

Conclusion: In the study, it was found that the microemulsion formulation of CL extract had an analgesic effect in mice and an anti-inflammatory effect in rats, especially at low doses. This was evaluated as a result in line with our purpose of “preparing an analgesic/anti-inflammatory drug formulation with high bioavailability, low side-effect profile and thus good patient compliance”.

Keywords: Centaurea lycopifolia, Analgesic effect, Anti-inflammatory effect, Hot plate, Mouse

S52

Hava yolu hiperreaktivitesi ve inflamatuvar yanıt oluşumunda fabp4'ün rolü

Nurdan DAĞTEKİN[1, 2], M. Furkan BURAK[2, 3], Karen E. INOUYE[2], Gürol TUNÇMAN[2], Deniz KALELİ DURMAN[1],

Gökhan S. HOTAMIŞLIGİL[2, 4]

[1]Farmakoloji ABD, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Turkey

[2]Sabri Ülker Center for Metabolic Research, Molecular Metabolism, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

[3]Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

[4]Broad Institute of Harvard-MIT, Boston, MA, USA

Hava yolu inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile karakterize astım gibi olan heterojen hastalıkların patogenezinde henüz anlaşılamamış pek alan bulunmaktadır. Astım patogenezinde yağ asidi bağlayıcı protein (FABP4) veya adiposit protein-2(aP2) olarak bilinen proteinin rolünü ortaya koyan çalışmalar son derece kısıtlıdır. FABP4'un hem hücre içinde hem de dolaşımda bulunan hormonal formlarından hangilerinin patojeneze katkısı olduğu, FABP4'un hava yolunda hangi mekanizmalar üzerinden etkili olduğu ve bu etkiden sorumlu hücresel kaynağı bilinmemektedir. Bu çalışmada FABP4'un alerjik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu hiperreaktivitesi üzerindeki rolünün araştırılabilmesi için FABP4 genini kontrollü olarak ve arzu edilen hedef hücrelerde genetik olarak silebilmeyi mümkün kılan FABP4-f/f fare modelinde çalışmalar başlatılmıştır. Astım patogenezinde etkili FABP4'un kaynağının belirlenmesi için, önce dokuya spesifik olarak FABP4'dan yoksun deney gruplarının oluşturulması planlanmış ve bu model oluşturulup karakterize edilmiştir. Ardından yapılan pilot deneylerde, OVA veya HDM ile indüklenen deneysel FABP4-f/f-fare (kontrol grubu) alerjik astım modelinde metakolinin artan dozları ile gerçekleştirilen bronkoprovokasyon testi sonrasında R_N ve R_{rs} değerlerinde kontrol grubuna göre bir anlamlılık gözlenmemiştir. Bu nedenle, doku spesifik olarak FABP4'dan yoksun deney gruplarındaki çalışmalar yapılamamıştır. Bu modelin optimizasyonu sürmektedir. FABP4'un hava yolları inflamasyonundaki rolünü değerlendirmek üzere çalışmaya in vitro ortamda insan bronşiyal epitel (BEAS-2B), fare akciğer epitel (MLE-12) ve alveolar makrofaj (MH-S) hücre kültürlerinde devam edilmiştir. Rekombinant FABP4 uygulamasına bağlı olarak, BEAS-2B hücre kültüründe CCL2, TSLP; MLE-12 ve MH-S hücre kültüründe CCL2 gen ekspresyonları artmıştır. LPS uygulanan MH-S hücre kültüründe FABP4 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Epitel hücrelerde ise FABP4 gen ekspresyonu ve kültür ortamında FABP4 proteini tespit edilmemiştir. Sonuç olarak in-vitro deneylerden elde edilen ön veriler FABP4'un, sitokin üretimini tetiklediğini ve alerjen maruziyetine bağlı gelişen inflamatuvar yanıtı arttırabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma Harvard Üniversitesi Halk Sağlığı Okulu Hotamışlıgil Laboratuvarı/Sabri Ülker Merkezi tarafından desteklenmiştir. Nurdan Dağtekin, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (BİDEB 2211/A-2214/A) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Adipoz doku, aP2, FABP4, İnflamasyon

O52

The role of fabp4 on airway hyperresponsiveness and the formation of inflammatory response in asthma pathogenesis

Nurdan DAĞTEKİN[1, 2], M. Furkan BURAK[2, 3], Karen E. INOUYE[2], Gürol TUNÇMAN[2], Deniz KALELİ DURMAN[1],

Gökhan S. HOTAMIŞLIGİL[2, 4]

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

[2]Sabri Ülker Center for Metabolic Research, Molecular Metabolism, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

[3]Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

[4]Broad Institute of Harvard-MIT, Boston, MA, USA

There are several unexplained areas in the pathogenesis of heterogenous diseases such as asthma, characterized by chronic airway-inflammation and bronchial-hyperresponsiveness. Researches on the role of fatty acid binding protein (FABP4) also known as adipocyte-protein-2 (aP2) in asthma pathogenesis are limited. It's not known which of the hormonal forms of FABP4, both intracellular and circulating, contribute to asthma pathogenesis ,the mechanism by which FABP4 exerts its effect on airways, and the cellular source responsible for its effect. In this study, studies were initiated in the FABP4-f/f-mouse model, which makes it possible to genetically delete the FABP4 gene in desired target cells, in order to investigate the role of FABP4 on allergic airway inflammation and airway hyperreactivity. In order to determine the source of FABP4 in the pathogenesis of asthma, firstly, tissue specific FABP4 deficient experimental models were planned and this model was developed and characterised. Then, in pilot experiments, bronchoprovocation was performed with increasing concentrations of methacholine in OVA or HDM induced experimental allergic-asthma-models in FABP4-f/f-mice (control group) and no difference was observed in R_N and R_{rs} values.Therefore tissue specific models were not studied and optimization of this model is ongoing. In-vitro studies were conducted on human bronchial epithelial cells (BEAS-2B), mouse lung epithelial cells (MLE-12), murine alveolar macrophages (MH-S) to evaluate the role of FABP4 protein in airway inflammation. CCL2,TSLP gene expressions in BEAS-2B; CCL2 gene expression in MLE-12 and in MH-S were increased by recombinant-FABP4 treatment. It was observed that FABP4-gene expression was significantly increased in LPS-treated alveolar-macrophages. FABP4-gene expression as well as FABP4 protein were not detected in epithelial cell culture. In conclusion,preliminary data from invitro experiments have shown that FABP4 might trigger the production of cytokines and potentiate the inflammatory-response due to allergen exposure.

The present work was supported by Harvard T.H. Chan School of Public Health/Sabri Ulker Center-Hotamisligil Laboratory. Nurdan Dagtekin is supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (BIDEB 2211/A-2214/A)

Keywords: Asthma, Adipose tissue, aP2, FABP4, Inflammation

S53

Tchihatchewia isatidea ekstresinin in vitro ve in vivo anti-inflamatuvar etkileri

Elif GÜN[1], Serhat SEVGİ[1], Seçkin ENGİN[1], Elif Nur BARUT[1], Burak BARUT[2], Vildan SERDAROĞLU[3], Arzu ÖZEL[2], Yeşim KAYA YAŞAR[1], Gülin RENDA[4]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi, İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon, Türkiye

[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Amaç: T Türkiye'de endemik bir tür olan *Tchihatchewia isatide*, 'Allı gelin' ve 'Boya çiçeği'olarak bilinmektedir. Halk arasında antitüssif ve yara iyileştirici olarak kullanılmakla birlikte literatürde bitkinin anti-inflamatuvar etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda *Tchihatchewia isatide* toprak üstü ekstrelerinin anti-inflamatuvar etkisi inflamatuvar mediyatörlerin oluşumunda rol oynayan siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) ve 15-lipoksijenaz (15-LO) enzimleri üzerine in vitro enzim inhibisyonu çalışmaları ve in vivo akut inflamasyon modeli kullanılarak değerlendirilmiştir.

Gereç- Yöntem: *Tchihatchewia isatidea*'nın toprak üstü kısımlarından n-butanol, hekzan, metanol ekstreleri hazırlandı. Ekstrelerin COX-1, COX-2 ve 15-LO aktivitelerine etkisi in vitro spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi. Yüksek oranda enzim inhibisyonu oluşturan ekstrenin anti-inflamatuvar etkinliği formalin ile indüklenen pençe ödemi modelinde değerlendirildi. Bu amaçla, 8-12 haftalık dişi Balb/c farelerin(n=8/grup) sağ arka pençelerine intraplantar formalin (%1, 20 µl) enjeksiyonu yapıldı. Formalin uygulamasından 30 dakika önce farelere taşıyıcı (serum fizyolojik), ekstre (10 mg/kg ve 100 mg/kg) ve diklofenak (10 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı. Formalin uygulamasından 30, 60 ve 120 dakika sonra ödem kalınlığı (mm) ve ödem hacmi (µl) sırasıyla kumpas ve pletismometre ile ölçüldü. Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak sunuldu. Ekstrenin kimyasal bileşimi, sıvı kromatografisi–yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi(LC-HRMS)yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: *Tchihatchewia isatidea* n-butanol ekstresi (TIBE) COX-1, COX-2 ve 15-LO enzimleri üzerinde en potent inhibitör etkinlik gösterdi (sırasıyla IC50 değerleri 51.25, 104.96 ve 47.98 µg/mL). In vivo akut inflamasyon modelinde, TIBE (10 mg/kg ve 100 mg/kg) ve diklofenak formalin ile indüklenen ödem kalınlığı ve hacmindeki artışı anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$). LC-HRMS analizinde TIBE'nin ana bileşikleri fumarik asit, valinik asit, p-kumarik asit ve salisilik asit olarak tespit edildi.

Sonuç: *Tchihatchewia isatidea*'nin COX-1, COX-2 ve 15-LO enzim inhibisyonu ve güçlü anti-inflamatuvar etkinlik oluşturduğu ilk kez gösterilmiştir. Potansiyel güçlü bir anti-inflamatuvar bileşik /bileşiklerin tespiti ve anti-inflamatuvar etkinin detaylı mekanizması karşılaştırmalı ileri çalışmalarla yürütülmektedir. Bu çalışma Tarım ve Orman Bakanlığı, DKMP Genel Müdürlüğü, 12. Bölge Trabzon Şube Müdürlüğü tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: allı gelin, anti-inflamatuvar, inflamasyon, pençe ödemi, siklooksijenaz

O53

In vitro and iv vivo anti-inflammatory effect of tchihatchewia isatidea extract

Elif GÜN[1], Serhat SEVGİ[1], Seçkin ENGİN [1], Elif Nur BARUT[1], Burak BARUT[2], Vildan SERDAROĞLU[3], Arzu ÖZEL[2, 3], Yeşim YAŞAR KAYA[1, 3],

Gülin RENDA[3, 4]

[1]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Trabzon, Turkey

[2]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Trabzon, Turkey

[3]Karadeniz Technical University, Drug and PharmaceuticalTechnology Application and Research Center, Trabzon, Turkey

[4]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Trabzon, Turkey

Objective: *Tchihatchewia isatide*, an endemic species in Turkey, is known as 'Reddish bride' or 'Paint flower'. It has been commonly used as an antitussive or a wound healer in folk medicine although its antiinflamatory effect has not been demonstrated previously. The aim of this study was to evaluate the anti-inflammatory effect of Tchihatchewia isatide on a) inhibition of the in vitro activity of cyclooxygenase isoforms (COX-1 and COX-2) and 15-lipoxygenase (15-LO),enzymes that produce inflammatory mediators, and b) inhibition of acute inflammation in vivo.

Materials-Methods: N-butanol, hexane, methanol extracts were prepared from the aerial parts of *Tchihatchewia isatidea*, and the inhibitory activities on COX-1, COX-2 and 15-LO were evaluated by spectrophotometric method.In formalin-induced paw edema test, 8-12 weeks old female Balb/c mice(n=8/group)received intraplantar formalin (1%, 20 µL) into the right hind paws to induce paw edema. Vehicle (saline), extract (10 mg/kg and 100 mg/kg), diclofenac (10 mg/kg) were administrated intraperitoneally 30 minutes before formalin injection.The edema thicknesses (mm) and volume (µl) were measured 30, 60 and 120 minutes after formalin administration by a caliper and a plethysmometer. A liquid chromatography–high resolution mass spectrometricanalysis was performed to identify the chemical composition of the extract.

Results: N-butanol extract of *Tchihatchewia isatidea* (TIBE) had the most potent inhibitory activity on COX-1, COX-2 and 15-LO enzymes (IC50= 51.25, 104.96 and 47.98 µg/mL, respectively). TIBE (10 mg/kg and 100 mg/kg) and diclofenac significantly reduced formalin-induced paw edema thickness and volume ($p<0.05$).The major compounds of TIBE were determined as fumaric acid, vanillic acid, p-coumaric acid and salicylic acid.

Conclusion: To our knowledge, it is the first study demonstrating that *Tchihatchewia isatidea* exhibited an anti-inflammatory effect partially through COX and 15-LO inhibition. Further studies will be performed to identify the main compound responsible for this effect.

This study was supported by Ministry of Agriculture and Forestry, General Directorate of Nature Conservation and National Parks.

Keywords: anti-inflammatory, inflammation, cyclooxygenase, paw edema, reddish bride

S54

Alerjik astım patofizyolojisinde kannabinoiderjik sistem ilişkili mekanizmaların araştırılması

Fatma UYSAL, Saliha Ayşenur ÇAM, Seyfullah Oktay ARSLAN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada; alerjik astım modeli oluşturulan farelerde, solunum yolu inflamasyonu ve immün cevaplar üzerinde kannabinoiderjik sistemin rolü araştırıldı.

Gereç-Yöntem: Balb/c fareler, ovalbümin ile duyarlılaştırılıp provoke edilerek alerjik astım modeli oluşturuldu. CB1 seçici agonisti ACEA ve CB2 seçici agonisti JWH133 ayrı ayrı gruplara 0.5, 3, 5 mg/kg dozlarında i.p. uygulandı. Reseptör antagonizma çalışmaları AM251 ve AM630 ile yapıldı. Penh değerleri, metakolin provokasyonu altında, tüm vücut pletismografı ile, in vivo olarak kaydedildi. BAL sıvısında inflamatuvar hücre sayımı yapıldı. Serum pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyleri ELISA ile ölçüldü. İstatistiksel anlamlılık tek yönlü ANOVA veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak belirlendi ve $p<0.05$ olarak ifade edildi.

Bulgular: Duyarlılaştırılan hayvanlarda inhale OVA provokosyonu, Penh değerlerini, serum IL-4, IL-5, IL-13 düzeylerini, BAL sıvısındaki eozinofil, nötrofil, lenfosit, makrofaj sayılarını, peribronşiyoler-perialveoler bölgedeki inflamasyonu artırdı. JWH133, Penh değerlerini, serum sitokin düzeylerini, BAL sıvısındaki inflamatuvar hücre göçünü ve peribronşiyoler-perialveoler bölgedeki inflamasyonu doza bağlı olarak azalttı. AM251, hastalık grubuna göre artan Penh değerlerini, BAL sıvısındaki inflamamatuvar hücre göçünü ve peribronşiyoler-perialveoler bölgedeki inflamasyonu düşürdü. ACEA ve JWH133'ün birlikte uygulanması, tek başına JWH133 uygulamasıyla azalan Penh değerlerini, serum sitokin düzeylerini, BAL sıvısındaki inflamatuvar hücre göçünü ve peribronşiyoler-perialveoler bölgedeki inflamasyonu artırdı. AM251 ile ACEA'nın birlikte uygulandığı grupta Penh değerleri ve BAL sıvısındaki inflamatuvar hücre göçü, yalnız AM251 uygulanan gruba göre daha yüksek bulundu. AM630 ile JWH133'ün birlikte uygulandığı grupta BAL sıvısındaki inflamatuvar hücre göçü ve serum sitokin düzeyleri, yalnız AM630 uygulanan gruba göre daha düşük bulundu.

Sonuç: Alerjik astımda kannabinoiderjik sistemin belirgin bir müdahalesi vardır. CB2 agonizması ve CB1 antagonizması solunum yolu aşırı duyarlılığı ile inflamasyonunu azaltmakta ve immünmodülatör etki göstermektedir. Kannabinoiderjik sistemin antiastmatik etkisinde, CB1/CB2 reseptörlerinden bağımsız mekanizmalar da rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Alerjik astım, CB1 ve CB2 reseptörleri, JWH133, AM251, Pletismograf

O54

Investigation of cannabinoidergic system-related mechanisms in the pathophysiology of allergic asthma

Fatma UYSAL, Saliha Ayşenur ÇAM, Seyfullah Oktay ARSLAN

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine

Objective: In this study; the role of the cannabinoidergic system on airway inflammation and immune responses was investigated in mouse model of allergic asthma.

Materials-Methods: Balb/c mice were sensitized and provoked with ovalbumin to create a model of allergic asthma. CB1 selective agonist ACEA and CB2 selective agonist JWH133 were administered i.p. to separate groups at doses of 0.5, 3 and 5 mg/kg. Receptor antagonism studies were performed with AM251 and AM630. Penh values were recorded in vivo by whole body plethysmograph under methacholine challenge. Inflammatory cell count was performed in BAL fluid. Serum levels of pro-inflammatory cytokines were measured by ELISA. Statistical significance was determined using One-way ANOVA or Kruskal-Wallis test and expressed as $p<0.05$.

Results: In sensitized animals, provocation with inhaled OVA increased Penh values, serum IL-4, IL-5, IL-13 levels, eosinophil, neutrophil, lymphocyte, macrophage counts in BAL fluid, inflammation in peribronchiolar-perialveolar region. JWH133 decreased Penh values, serum cytokine levels, inflammatory cell migration in BAL fluid and inflammation in the peribronchiolar-perialveolar region in a dose-dependent manner. AM251 decreased Penh values that increased, inflammatory cell migration in BAL fluid and inflammation in the peribronchiolar-perialveolar region compared to the disease group. Co-administration of ACEA and JWH133 increased Penh values, serum cytokine levels, inflammatory cell migration in BAL fluid, and inflammation in the peribronchiolar-perialveolar region, which decreased with JWH133 administration alone. Penh values and inflammatory cell migration in BAL fluid were found to be higher in the group in which AM251 and ACEA were administered together than in the group that was administered AM251 alone. Inflammatory cell migration and serum cytokine levels in BAL fluid were found to be lower in the group in which AM630 and JWH133 were administered together compared to the group that was administered AM630 alone.

Conclusions: There is a marked interference of the cannabinoidergic system in allergic asthma. CB2 agonism and CB1 antagonism reduce airway hyperresponsiveness and inflammation, and show immunomodulatory effects. CB1/CB2 receptor-independent factors may also play a role in the observed antiasthmatic effect.

Keywords: Allergic asthma, CB1 and CB2 receptors, JWH133, AM251, Plethysmograph

S55

Farede lipopolisakkarit ile indüklenen solunum yolu inflamasyonu ve bronşiyal hiperreaktivite üzerine endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü asimetrik dimetilarjinin'in etkileri

Yasemin KARAMAN[1], Yeşim KAYA-YAŞAR[2], Turgut Emrah BOZKURT[1], Sevgen ÇELİK ÖNDER[3], İnci ERDEMLİ[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, ANKARA, Türkiye

[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

Amaç: Nitrik oksit (NO) metabolizmasındaki değişiklikler solunum yolu inflamasyonu ile seyreden hastalıkların patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) endojen bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür ve NO düzeyinin regülasyonunda önemli rol oynar. Çalışmamızda; farede lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan deneysel solunum yolu inflamasyonunda ADMA'nın bronşiyal hiperreaktivite ve solunum yolu inflamasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Farelere (dişi, Balb/c) intranazal (i. n.) LPS (0, 1 mg/ml), kontrol grubuna ise PBS uygulandı. LPS uygulamasından 1 saat önce ve 24 saat sonra farelere i. n. ADMA (30mg/kg) verildi ve 48. saatte anesteziye edilen farelerin trakeaları kanüle edilerek ventilatöre bağlandı. İntratrakeal metakolin (1, 5–48 mg/mL) uygulanarak, solunum yolu direncinde meydana getirdiği doza bağımlı artış *in vivo* olarak ölçüldü. Farelerden bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örnekleri elde edilerek bu örneklerde inflamatuvar hücre sayımı yapıldı ve IL-1β, IL-6 düzeyleri ölçüldü. Farelerin akciğerleri izole edildi ve parankimal, peribronşiyal inflamasyon değerlendirildi.

Bulgular: LPS grubunda solunum yolu direnci (E_{max}=8, 16±0, 58;n=9) kontrol grubuna (E_{max}=4, 50±0, 48; n=7) göre anlamlı olarak arttı. LPS, BAL sıvısı örneklerinde nötrofil hücre sayısı [(%77, 82±15, 39;n=5 (LPS); %2, 62±2, 10;n=5 (kontrol)] ve IL-1β, IL-6 konsantrasyonlarında artışa yol açtı [(IL-1β için 32, 70±8, 00pg/ml;n=5 (LPS); 8, 39±0, 37pg/ml;n=5 (kontrol); IL-6 için 162, 18pg/ml±20, 69;n=5 (LPS); 47, 47pg/ml±0, 75;n=5 (kontrol)]. LPS uygulaması ile farelerin akciğerlerinde parankimal ve peribronşiyal nötrofil infiltrasyonu gözlendi. Solunum yolu fonksiyonu ölçümü sırasında metakolin yanıtından 15 dakika önce solunum yollarına akut olarak ADMA (200nmol/kg) uygulaması solunum yolu direncindeki artışı engelledi (E_{max}=5, 28±0, 60;n=11). Ayrıca i. n. ADMA (30mg/kg) uygulaması da solunum yolu direncindeki artışı önledi (E_{max}=5, 22±0, 31;n=6). ADMA (30mg/kg), BAL sıvılarındaki nötrofil sayısındaki (%16, 36±7, 32;n=6) ve IL-1β, IL-6 (sırasıyla 7, 42pg/ml±0, 35;n=6; 44, 83pg/ml±0, 81;n=6) konsantrasyonlarındaki artışı, akciğer dokularındaki parankimal ve peribronşiyal inflamasyonu engelledi.

Sonuç: ADMA'nın inflamasyon parametreleri üzerindeki koruyucu etkilerinden indüklenebilir NOS (iNOS) inhibisyonu ve buna bağlı olarak suprafizyolojik düzeyde NO oluşumunu engelleyerek, hücreleri NO'nun toksik etkilerine karşı korumasının rolü olabilir. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (HÜBAB) tarafından TSA-2017-14475 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik dimetilarjinin, solunum yolu inflamasyonu, lipopolisakkarit, bronşiyal hiperreaktivite

O55

The effects of endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine on lipopolysaccharide-induced airway inflammation and bronchial hyperreactivity in mice

Yasemin KARAMAN[1], Yeşim KAYA-YAŞAR[2], Turgut Emrah BOZKURT[1], Sevgen ÇELİK ÖNDER[3], İnci ŞAHİN-ERDEMLİ[1]

[1]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology

[2]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Trabzon, Turkey

[3]Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey

Objectives: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitor and plays an important role in the regulation of nitric oxide (NO) levels. In this study; the effects of ADMA on bronchial hyperreactivity and airway inflammation were investigated in experimental airway inflammation induced by lipopolysaccharide (LPS) in mice.

Materials-Methods: Intranasal (i. n.) LPS (0. 1 mg/ml) was administered to mice (female, Balb/c) and the control group received PBS. ADMA (30mg/kg) was applied by i. n. route 1 hour before and 24 hours after LPS administration. 48 hours after LPS application, mice were anesthetized, cannulated and connected to the ventilator. Dose-dependent increase in airway resistance was measured *in vivo* by intratracheal administration of methacholine (1. 5–48 mg/mL). Inflammatory cells were counted and IL-1β, IL-6 levels were measured in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid samples. Parenchymal and peribronchial inflammation was determined in the lungs.

Results: Airway resistance was significantly increased in the LPS group (E_{max}=8. 16±0. 58;n=9) when compared to that of control group (E_{max}=4. 50±0. 48; n=7). LPS led to an increase in neutrophil cell count [(77. 82%±15. 39 (LPS); 2. 62%±2. 10;n=5 (control)] and IL-1β, IL-6 levels in BAL fluid [(32. 70±8. 00pg/ml;n=5 (LPS); 8. 39±0. 37pg/ml;n=5 (control) for IL-1β; 162. 18pg/ml±20. 69;n=5 (LPS); 47. 47pg/ml±0. 75;n=5 (control) for IL-6]. Parenchymal, peribronchial neutrophil infiltration was observed in the lungs from LPS group. ADMA (200nmol/kg) which was applied acutely 15 minutes before methacholine response prevented the increase in airway resistance (E_{max}=5. 28±0. 60;n=11). I. n. ADMA (30mg/kg) administration also inhibited the increase in airway resistance (E_{max}=5. 22±0. 31;n=6). ADMA (30mg/kg) prevented the increase in neutrophil counts (16. 36%±7. 32;n=69) and IL-1β, IL-6 (7. 42pg/ml±0. 35;n=6; 44. 83pg/ml±0. 81;n=6; respectively) concentrations in BAL fluids and parenchymal, peribronchial inflammation in lung tissues.

Conclusions: Protective effects of ADMA may be due to inhibition of inducible NOS (iNOS) and preventing NO formation at supraphysiological concentrations and, thus protecting the cells from detrimental effects of NO. This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (grant number: TSA-2017-14475).

Keywords: Asymmetric dimethylarginine, airway inflammation, lipopolysaccharide, bronchial hyperreactivity

S56

Deneysel sepsis modelinde artemisinin ve hidroksiklorokinin proinflamatuar sitokin üretimi üzerine etkilerinin araştırılması

Mustafa BÜYÜKCAVLAK[1], İpek DUMAN[2], Duygu ERYAVUZ ONMAZ[3], Ali ÜNLÜ[3], Ateş DUMAN[1]

[1]Selçuk Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

[3]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Amaç: Sepsiste inflamatuar yanıt, tümör nekroz faktörü α (TNF-α), interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-10 dahil olmak üzere bazı pro- ve anti-inflamatuar sitokinler aracılığı ile ortaya çıkar ve şekillenir. Hidroksiklorokin ve artemisinin, immünomodülatör özelliklere sahip antimalaryal ilaçlardır. Bir rat sepsis modelinde artemisinin ve hidroksiklorokinin sitokinler üzerindeki etkilerini araştırdık.

Gereç-Yöntem: Wistar Albino türü yirmidört rat, randomize olarak altışarlı dört gruba ayrıldı. Kontrol grubuna oral serum fizyolojik, sepsis grubuna oral serum fizyolojik ve intraperitoneal lipopolisakkarit toksin (LPS), artemisinin ve hidroksiklorokin ile tedavi edilen sepsis gruplarına intraperitoneal LPS enjeksiyonundan bir gün ve iki saat önce oral 33, 33 mg/kg artemisinin veya hidroksiklorokin verildi. LPS uygulamasından üç saat sonra kan örnekleri alındı. Sitokin ölçümleri için ELISA kullanıldı.

Bulgular: İntraperitoneal LPS uygulamalarından üç saat sonra kontrol ratlara kıyasla serum TNF-α (146, 19±19, 16'ya karşı 106, 09±26, 82), IL-1 (8, 70±2, 08'e karşı 3, 37±1, 08) ve IL-6 (11, 33±2, 57'ye karşı 6, 14±1, 02) düzeylerinde anlamlı artış saptadık (p<0, 01), IL-10 artışı (255, 91±38, 79'a karşı 205, 36±10, 95) ise istatiksel olarak anlamsızdı. Tüm proinflamatuar sitokinlerde istatistiksel olarak anlamlı artış olması, LPS uygulanan ratlarda sepsisin başlangıcını doğruladı. Artemisinin: Sepsis grubuyla karşılaştırıldığında, artemisinin ile ön tedavi, serum IL-1 düzeylerini istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı (8, 70±2. 08'e karşı 5, 63±0. 93) (p<0, 01). TNF-α (146, 19±19, 16'ya karşı 120, 05±15, 73), IL-6 (11, 33±2, 57'ye karşı 8, 61±3, 62) ve IL-10 (255, 91±38, 79'a karşı 232, 73±37, 19) düzeylerindeki düşüş ise istatiksel olarak anlamsızdı. Hidroksiklorokin: Sepsis grubuyla karşılaştırıldığında hidroksiklorokin ile ön tedavi, serum IL-1 (8, 70±2, 08'e karşı 5, 23±1, 18) ve IL-6 (11, 33±2, 57'ye karşı 6, 39±1, 57) düzeylerini istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı (p<0. 01). TNF-α (146, 19±19, 16'ya karşı 117, 47±14, 80) ve IL-10 (255, 91±38, 79'a karşı 215, 21±20, 37) düzeylerindeki düşüşler istatiksel olarak anlamsızdı.

Sonuç: Hem artemisinin hem de hidroksiklorokin ile ön tedavinin, ratlarda LPS'nin neden olduğu sepsisten üç saat sonra proinflamatuar sitokinlerin salınımını azaitması, sepsisteki sitokin fırtınasını önlemede her iki ilacın da olası bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Serum sitokin üretimindeki azalma, hidroksiklorokin tedavisi ile IL-1 ve IL-6; artemisinin tedavisi ile IL-1 için belirgindir.

Anahtar Kelimeler: artemisinin, sitokin, hidroksiklorokin, interlökin, sepsis

O56

Investigation of the effects of artemisinin and hydroxychloroquine on proinflammatory cytokine production in experimental sepsis model

Mustafa BÜYÜKCAVLAK[1], İpek DUMAN[2], Duygu ERYAVUZ ONMAZ[3], Ali ÜNLÜ[3], Ateş DUMAN[1]

[1]Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Konya, Turkey

[2]Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Konya, Turkey

[3]Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Konya, Turkey

Objectives: Inflammatory response in sepsis is mediated by pro-and anti-inflammatory cytokines, including tumour necrosis factor α (TNF-α), interleukin-1 (IL-1), IL-6, and IL-10. Hydroxychloroquine and artemisinin are antimalarial drugs with immunomodulatory properties. We investigated the effects of artemisinin and hydroxychloroquine on cytokines in a rat model of sepsis.

Materials-Methods: Twenty-four Wistar-Albino rats were randomised into four groups of six rats. Control group received oral saline, sepsis group received oral saline, and intraperitoneal lipopolysaccharide toxin (LPS), artemisinin, and hydroxychloroquine treated sepsis groups received oral 33. 33 mg/kg of artemisinin or hydroxychloroquine, one day and two hours before intraperitoneal LPS injection. Blood samples were obtained three hours after LPS challenge. ELISA was used to measure cytokines.

Results: We detected significant increases in serum TNF-α (146. 19±19. 16 vs 106. 09±26. 82), IL-1 (8. 70±2. 08 vs 3. 37±1. 08), and IL-6 (11. 33±2. 57 vs 6. 14±1. 02) levels compared to control rats three hours after intraperitoneal administration (p<0. 01), while the increase of IL-10 (255. 91±38. 79 vs 205. 36±10. 95) was nonsignificant. Statistically significant increases in all pro-inflammatory cytokines confirmed the onset of sepsis in LPS treated rats. Artemisinin: Compared to the sepsis group, pre-treatment with artemisinin resulted in significant downregulation of serum IL-1 levels (8. 70±2. 08 vs 5. 63±0. 93) (p<0. 01). The decrease in TNF-α (146. 19±19. 16 vs 120. 05±15. 73), IL-6 (11. 33±2. 57 vs 8. 61±3. 62), and IL-10 (255. 91±38. 79 vs 232. 73±37. 19) levels were insignificant. Hydroxychloroquine: Compared to sepsis group, pre-treatment with hydroxychloroquine resulted in significant downregulation of serum IL-1 (8. 70±2. 08 vs 5. 23±1. 18) and IL-6 (11. 33±2. 57 vs 6. 39±1. 57) levels (p<0. 01). The decrease in TNF-α (146. 19±19. 16 vs 117. 47±14. 80), and IL-10 (255. 91±38. 79 vs 215. 21±20. 37) levels were insignificant.

Conclusions: Pre-treatment with both artemisinin and hydroxychloroquine attenuates the release of proinflammatory cytokines three hours after LPS induced sepsis in rats suggesting a possible role for both drugs in preventing cytokine storm in sepsis. The downregulation in serum cytokines is prominent for IL-1 and IL-6 with hydroxychloroquine and IL-1 with artemisinin.

Keywords: artemisinin, cytokine, hydroxychloroquine, interleukin, sepsis

S57

Sıçanlarda siklofosfamidin neden olduğu hepatotoksisitede hidrojen sülfürün rolü

Fikriye Yasemin ÖZATİK[1], Orhan ÖZATİK[2], Yasemin TEKŞEN[1], Havva KOÇAK[3], Neziha Senem ARI[2], Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL[4]

[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı., Kütahya, Türkiye

[2]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı., Kütahya, Türkiye

[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı., Kütahya, Türkiye

[4]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı., Kütahya, Türkiye

Amaç: Siklofosfamid (CP), yaygın olarak kullanılan bir antikanser ve immünosupresan ajandır. Ancak şiddetli toksisiteler nedeniyle CP'nin kullanımı sınırlıdır. Hidrojen sülfür (H_2S), vücuttaki çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda önemli düzenleyici roller oynayan gaz halinde bir sinyal molekülüdür. H_2S'ün CP kaynaklı hepatotoksisiteye karşı etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, Sprague-Dawley sıçanlarında CP kaynaklı karaciğer hasarına karşı H_2S'nin hepatoprotektif etkisini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Hepatotoksisite, CP'nin (200 mg/kg) tek doz intraperitoneal (ip) uygulanmasıyla indüklendi. Sıçanlar, tek doz CP enjeksiyonunun (200 mg/kg) uygulanmasından 7 gün önce ve 7 gün sonra bir H_2S salgılayan ajan olan sodyum hidrosülfür (NaHS, 25, 50 ve 100 µmol/kg, ip) kullanılarak H2S tedavisine tabi tutuldu. CP'nin neden olduğu hepatotoksisite, karaciğer fonksiyonunun biyokimyasal analiz ve histopatolojik değerlendirme ile test edilmesiyle değerlendirildi. Karaciğer homojenatlarında H_2S, nitrik oksit, cGMP, IL-6 ve IL-10 seviyeleri ELISA ile belirlendi.

Bulgular: H_2S tedavisi, karaciğerde CP kaynaklı inflamasyonu, histolojik değişiklikleri ve apoptozu önemli ölçüde azalttı. Bu çalışma, H_2S 50 µmol/kg'ın, anti-enflamatuar ve anti-apoptotik etkilerle CP'nin neden olduğu hepatotoksisiteyi iyileştirdiğini göstermiştir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları, H_2S'nin, CP ile ilişkili hepatotoksisiteyi azaltmak için CP tedavisine ek olarak faydalı göründüğünü ve dolayısıyla CP'nin terapötik etkinliğini artırabileceğini ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: Hidrojen sülfür, Siklofosfamid, Hepatotoksisite

O57

The role of hydrogen sulfide in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats

Fikriye Yasemin ÖZATİK[1], Orhan ÖZATİK[2], Yasemin TEKŞEN[1], Havva KOÇAK[3], Neziha Senem ARI[2], Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL[4]

[1]Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology. Kutahya/TURKEY

[2]Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embriology. Kutahya/TURKEY

[3]Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry. Kutahya/TURKEY

[4]Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology. Eskisehir/TURKEY

Objectives: Cyclophosphamide (CP) is a commonly used anticancer and immunosuppressant agent. However the use of CP is limited due to severe toxicities. Hydrogen sulfide (H_2S) is a gaseous signaling molecule that plays important regulatory roles in various physiological functions within the body. The effect of H_2S against CP-induced hepatotoxicity is unknown. This study was aimed to evaluate the hepatoprotective effect of H_2S against CP-induced hepatic damage in Sprague-Dawley rats.

Material and Methods: Hepatotoxicity was induced by the single intraperitoneal (ip) administration of CP (200 mg/kg). Rats were treated H_2S treatment by using a H_2S releasing agent, sodium hydrosulfide (NaHS, 25, 50 and 100 µmol/kg, ip) 7 days before and 7 days after the administration of a single ip injection of CP (200 mg/kg). CP-induced hepatotoxicity was evaluated by testing liver function with biochemical analysis and histopathological evaluation. The levels of H_2S, nitric oxide, cGMP, IL-6 and IL-10 in liver homogenates were determined by ELISA.

Results: H_2S cotreatment significantly reduced CP-induced inflammation, histological changes, and apoptosis in the liver. The present study demonstrated that H_2S 50 µmol/kg recovers CP-induced hepatotoxicity by anti-inflammatory and anti-apoptotic effects.

Conclusion: The results of the study revealed that H_2S seems to be beneficial as an adjunct to CP treatment to reduce CP-related hepatotoxicity, and thereby can increase the therapeutic efficacy of CP.

Keywords: Hydrogen sulfide, Cyclophosphamide, Hepatotoxicity

S58

Nlrx1 ligandı dokozahekzaenoik asidin lps'nin neden olduğu enflamatuvar hiperaljeziyi önleyici etkisine traf6/ıkk/ıkb-a/nf-kb sinyal ileti yolunun etkinliğindeki azalma katkıda bulunmaktadır

Dilşah Ezgi YILMAZ, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Seyhan ŞAHAN FIRAT, Bahar TUNÇTAN

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, lipopolisakkarit (LPS) ile farelerde oluşturulan enflamatuvar hiperaljezi modelinde dokozahekzaenoik asit (DHA)'nın tümör nekrozlaştırıcı faktör reseptörü ile ilişkili faktör (*tumor necrosis factor receptor-associated factor*; TRAF) 6/κB inhibitörü (*inhibitor of κB*; IκB) kinaz (*IκB kinase*; IKK)/IκB-α/nükleer faktör-κβ (*nuclear factor-κB*; NF-κB) sinyal ileti yolu üzerindeki etkisinin antienflamatuvar nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı (*nucleotide binding oligomerization domain-like receptor*; NLR) X1 (NLRX1) ile ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Deneylerde kullanılan fareler 7 gruba ayrılmıştır: (1) Serum fizyolojik (SF), (2) LPS, (3) LPS+DHA (1 mg/kg), (4) LPS+DHA (2 mg/kg), (5) SF+DHA (3 mg/kg), (6) LPS+DHA (3 mg/kg) ve (7) LPS+DHA (10 mg/kg). DHA (10 ml/kg) SF (10 ml/kg) ya da LPS (10 mg/kg; 10 ml/kg) ile birlikte intraperitoneal yoldan uygulanmıştır. SF veya LPS enjeksiyonundan 6 saat sonra farelerin 30 saniye içinde termal uyarıya tepki verme süreleri değerlendirilmiştir. Deneyler sonunda farelerden beyin ve omurilik alınmıştır. Doku homojenatlarında NLRX1 ile TRAF6, IKKα, IKKβ, fosforile IKKα/IKKβ, IKKγ, fosforile IKKγ, K63 veya K48 ile bağlantılı ubikuitinlenmiş (K63 U veya K48 U) proteinlerinin birlikteliklerindeki değişiklikleri belirleyebilmek amacıyla ko-immünopresipitasyon çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca, dokularda IκB-α, fosforile IκB-α, NF-κB p65, fosforile NF-κB p65 ve interlökin (*interleukin*; IL)-1β proteinlerinin ekspresyonu *immunoblotting* yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: LPS uygulanmasından 6 saat sonra farelerin termal uyarıya yanıt verme sürelerinin kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. LPS'nin neden olduğu hiperaljezi 3 ve 10 mg/kg dozlarda DHA ile önlenmiştir. İmmünopresipitasyonun NLRX1 ile yapıldığı LPS uygulanan farelerin dokularında NLRX1, IKKα, IKKβ, fosforile IKKα/IKKβ, IKKγ ile fosforile IKKγ proteinlerinin ekspresyonu artmış, TRAF6 ile K63 U proteinlerinin ekspresyonu azalmış ve K48 U protein ekspresyonu değişmemiştir. Ayrıca, LPS uygulanan farelerin dokularında IκB-α protein ekspresyonu azalırken, fosforile IκB-α, NF-κB p65, fosforile NF-κB p65 ve IL-1β proteinlerinin ekspresyonu artmıştır. DHA etkili olan düşük dozunda (3 mg/kg) uygulandığında ise, LPS'nin neden olduğu K63 U ve IκB-a protein ekspresyonundaki azalma ile fosforile IKKα/IKKβ, fosforile IKKγ, fosforile IκB-α, NF-κB p65, fosforile NF-κB p65 ve IL-1β proteinlerinin ekspresyonundaki artma önlenmiştir. Öte yandan, DHA, LPS'nin NLRX1, TRAF6, IKKα, IKKβ ve IKKγ proteinlerinin ekspresyonunda neden olduğu değişiklikleri önlememiştir. **Sonuç:** Bulgularımız, NLRX1 ligandı DHA'nın enflamatuvar hiperaljeziyi önleyici etkisine, LPS'ye yanıt olarak santral sinir sisteminde TRAF6'dan ayrılan NLRX1'in, K63 U bağlantısı üzerinden ubikuitinlenmesindeki artışın ardından IKK kompleksine bağlanması sonucunda IKKα/IKKβ, IKKγ, IκB-α ve NF-κB etkinliği ile IL-1β protein ekspresyonundaki azalmanın katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2019-3-TP3-3773) ve TÜBİTAK (219S353) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler

Lipopolisakkarit, Enflamatuvar hiperaljezi, NLRX1, TRAF6/IKK/IκB-a/NF-κB sinyal ileti yolu, Dokozahekzaenoik asit

058

A decrease in the traf6/ikk/ikb-a/nf-kb signaling pathway activity contributes to the preventive effect of docosahexaenoic acid, a nlrx1 ligand, against lps-induced inflammatory hyperalgesia

Dilşah Ezgi YILMAZ, Şefika Pınar ŞENOL, Meryem TEMİZ-REŞİTOĞLU, Seyhan ŞAHAN-FIRAT, Bahar TUNÇTAN

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mersin University, Mersin, Turkey

Objectives: The aim of this study was to investigate the effect of docosahexaenoic acid (DHA) on tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6/inhibitor of κB (IκB) kinase (IKK)/IκB-α/nuclear factor (NF-κB) pathway in relation to antiinflammatory nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor (NLR) X1 (NLRX1) in lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory hyperalgesia model in mice.

Materials-Methods: Mice were divided into 7 groups: (1) Saline, (2) LPS, (3) LPS+DHA (1 mg/kg), (4) LPS+DHA (2 mg/kg), (5) saline+DHA (3 mg/kg), (6) LPS+DHA (3 mg/kg) ve (7) LPS+DHA (10 mg/kg). DHA (10 ml/kg) was injected simultaneously with saline (10 ml/kg) or LPS (10 mg/kg) intraperitoneally. Reaction time to thermal stimuli within 30 seconds was evaluated in mice that received either saline or LPS after 6 hours. At the end of the experiments, brains and spinal cords were collected from animals. In the tissue homogenates, co-immunoprecipitation studies were conducted to determine the changes in the association of NLRX1 with TRAF6, IKKα, IKKβ, phosphorylated IKKα/IKKβ, IKKγ, phosphorylated IKKγ, K63- or K48-linked ubiquitinated (K63 U or K48 U) proteins. In addition, IκB-α, phosphorylated IκB-α, NF-κB p65, phosphorylated NF-κB p65, and interleukin (IL)-1β protein expression by using the immunoblotting method.

Results: It was observed that 6 hours after LPS administration, the response time of mice to thermal stimulation was significantly less than those in the control group. LPS-induced hyperalgesia was prevented with 3 and 10 mg/kg doses of DHA. In the tissues of LPS-treated mice in which immunoprecipitation was performed with NLRX1, the expression of NLRX1, IKKα, IKKβ, phosphorylated IKKα/IKKβ, IKKγ, and phosphorylated IKKγ proteins was increased, the expression of TRAF6 and K63 U proteins was decreased, and the expression of K48 U protein did not change. In addition, IκB-α protein expression was decreased in the tissues of LPS-treated mice, while the expression of phosphorylated IκB-α, NF-κB p65, phosphorylated NF-κB p65, and IL-1β proteins was increased. When DHA was administered at a low effective dose (3 mg/kg), it prevented the decrease in the expression of K63 U and IkB-α proteins and the increase in the expression of phosphorylated IKKα/IKKβ, phosphorylated IKKγ, phosphorylated IκB-α, NF-κB p65, phosphorylated NF-κB p65, and IL-1β proteins in the NLRX1-immunoprecipitated tissues of LPS-treated mice. On the other hand, DHA did not prevent LPS-induced changes in the expression of NLRX1, TRAF6, IKKα, IKKβ, and IKKγ proteins.

Conclusions: Our findings suggested that, in the central nervous system, a decrease in the activity of IKKα/IKKβ, IKKγ, IκB-α, and NF-κB in addition to IL-1β protein expression as a result of binding to the IKK complex after increased ubiquitination via the K63 U linkage following dissociation of NLRX1 from TRAF6 in response to LPS contributes to the preventive effect of NLRX1 ligand, DHA, against inflammatory hyperalgesia.

[This work was supported by the grants from Mersin University (2019-3-TP3-3773) and TUBITAK (219S353).]

İngilizce Anahtar Kelimeler

Lipopolysaccharide, Inflammatory hyperalgesia, NLRX1, TRAF6/IKK/IkB-a/NF-kB signaling pathway, Docosahexaenoic acid

S59

Tavşan izole alt özefagus sfinkterinde elektriksel alan uyarısı aracılı nörojenik kasılma yanıtları üzerine hidrojen sülfür'ün gevşetici etkisinin mekanizmasının araştırılması

Ayşegül KOÇ[1], Derya Sebile KOÇ [2], Celil İlker AŞKIN[2], Halil KARA[1], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN[2], Sevil ÖZGER İLHAN[2], Yusuf SARIOĞLU[3]

[1]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[3]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Hidrojen sülfür (H_2S), gastrointestinal sistemde inhibitör etkili bir gaz nörotransmitterdir. Yapılan çalısmalarda, çeşitli dokularda önemli miktarda sentezlendiği ve gevşetici etkisinin olduğu gösterilmiştir. H_2S'in çeşitli dokularda nitrik oksit (NO) ile etkileşiminin olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmada tavşan izole alt özefagus sfinkterinde elektriksel alan uyarısına bağlı nörojenik kasılma yanıtlarının üzerine H_2S'in gevşetici etkisinde NO ve potasyum kanallarının katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada Yeni Zelanda albino erkek yetişkin tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar anestezi edildikten sonra karın orta hat bölgesinden açılarak mide ile özefagus bileşkesindeki alt özefagus sfinkteri çıkarıldı. Elde edilen şeritler, 20 ml'lik Krebs-Henseleit solüsyonu içeren organ banyosunda bir ucu organ askısına bir ucu da transdüsera bağlanarak yerleştirildi. Elektriksel Alan Uyarısı(EAU) aracılı kasılma yanıtları elde edildi.NO bağımlı ve NO bağımsız(L-NAME varlığında) gruplarda EAU aracılı kasılma yanıtları üzerine kümülatif dozlarda NaHS (H_2S salıvericisi, 10^{-6}- $3x10^{-3}$ M)) ve L-Sistein (H_2S prekürsörü, 10^{-5}-$3x10^{-3}$ M)'in etkisi değerlendirildi. NaHS'nin etkileri, Glibenklamid (ATP bağımlı (K_{ATP}) kanal blokörü) ve TEA (non-selektif K^+ kanal blokörü) varlığında yeniden değerlendirildi.

Bulgular: NO bağımlı ve NO bağımsız gruplarda, NaHS ve L-Sistein, EAU aracılı kasılma yanıtlarını, istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttı ($p<0.05$).NO bağımsız grupta gevşeme yanıtlarında azalma tespit edildi ($p<0.05$).NO bağımlı grupta, EAU aracılı kasılma yanıtları üzerine NaHS'nin gevşetici etkisi Glibenklamid varlığında değişmezken, TEA varlığında NaHS'nin gevşetici etkisi azaldı ($p<0.05$).NO bağımsız ortamda, EAU aracılı kasılma yanıtları üzerine NaHS'nin gevşetici etkisi hem Glibenklamid varlığında hem de TEA varlığında azaldı ($p<0.05$).

Sonuç: Bu sonuçlar alt özefagus sfinkterinde hidrojen sülfürün gevşetici etkisinin nitrik oksit ile ve potasyum kanalları ile ilişkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidrojen sülfür, alt özefagus sfinkteri, elektriksel alan uyarısı, potasyum kanalları, nitrik oksit

O59

Investigation of the mechanism of the relaxing effect of hydrogen sulfide on electrical field stimulation-induced neurogenic contractile responses in rabbit isolated lower esophageal sphincter

Ayşegül KOÇ[1], Derya Sebile KOÇ [2], Celil İlker AŞKIN[2], Halil KARA[1], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN[2], Sevil ÖZGER İLHAN[2], Yusuf SARIOĞLU[3]

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

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

[3]İstinye University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

Objectives: Hydrogen sulfide (H_2S) is a gaseous neurotransmitter with an inhibitory effect in the gastrointestinal tract. Studies have shown that H_2S is synthesized in a significant amount in various tissues and has a relaxing effect. It has also been shown that H_2S interacts with NO in various tissues. The aim of the study is to investigate the contribution of nitric oxide and potassium channels in the relaxant effect of H_2S on neurogenic contraction responses due to electrical field stimulation(EFS) in rabbit isolated lower esophageal sphincter.

Materials-Methods: The New Zealand albino male adult rabbits were used for this study. After animals were anesthetized the abdomen was opened from the midline region and from the junction of the stomach and esophagus lower esophageal sphincter was removed.The obtained strips were placed one end attached to the strap and the other end to the transducer in an organ bath containing 20 ml of Krebs-Henseleit solution and EFS-mediated contraction responses were obtained.Cumulative doses of NaHS (H_2S releaser,10-6-3x10-3M) and L-Cysteine (H_2S precursor,10-5-3x10-3M) on EFS-mediated contractile responses in NO-dependent and NO-independent (in the presence of L-NAME) groups) were evaluated.The effects of NaHS were reevaluated in the presence of the Glibenclamide (ATP-dependent(K_{ATP}) channel blocker) and TEA (non-selective K^+ channel blocker).

Results: NaHS and L-Cysteine decreased EFS-mediated contractile responses statistically significantly in NO-dependent and NO-independent groups ($p<0.05$).A decrease in relaxation responses was detected in the NO independent group ($p<0.05$).In the NO-dependent group, the relaxing effect of NaHS on EFS-mediated contractile responses didn't change in the presence of Glibenclamide meanwhile the relaxing effect of NaHS decreased in the presence of TEA ($p<0.05$).In NO-independent group, the relaxant effect of NaHS on EFS-mediated contractile responses was decreased in the presence of both Glibenclamide and TEA ($p<0.05$).

Conclusion:These results show that the relaxant effect of hydrogen sulfide in the lower esophageal sphincter is related to nitric oxide and potassium channels.

Keywords: Hydrogen sulfide, Lower esophageal sphincter, Electrical field stimulation, Potassium channels, Nitric oxide

S60

Dekspantenol'ün uvb ile indüklenen korneal hasar modeline hif-1α/vegf yolağı üzerinden etkisi

USTA G[1], KARACA Umut[1], ÖZMEN Ö[2], ERZURUMLU Y[3], AŞÇI H[4], **ÇATAKLI D**[4]

[1]Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Suleyman Isparta, Turkey

[2]Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary, Department of Patology, Burdur, Turkey

[3]Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Isparta, Turkey

[4]Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Isparta, Turkey

Amaç: Bu çalışma, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve hipoksi indüklenebilir faktör-1alfa (HIF-1α) ile ilgili mekanizmalar aracılığıyla anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri bilinen Dekspantenolün (DEX), Ultraviole B ışınına (UVB) maruziyet ile oluşan korneal hasar modeli üzerindeki olası olumlu etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Ayrıca, fototoksik keratit benzeri patolojilerin hücre içi yolaklar düzeyinde aydınlatılması çalışmanın temel hedeflerindendir.

Gereç-Yöntem: Korneal hasar modeli oluşturmak amacıyla anestezi altındaki ratların sağ gözü 30 dakika boyunca UVB ışınına maruz bırakıldı. Sol göz kontrol grubu olarak değerlendirilip, herhangi bir invaziv işlem gerçekleştirilmedi. Wistar albino ratlar (n=16) rastgele dört gruba ayrıldı. Kontrol grubunda(n=8) girişimsel müdahale yapılmayıp, ratlar normal şartlarda bekledi, UVB grubunda (n=8) ratların sağ gözleri 30 dakika UVB'ye maruz bırakıldı, UVB+DEX (n=8) grubunda ratların sağ gözleri 30 dakika UVB'ye maruz bırakılıp, çalışmada araştırılması amaçlanan DEX (4x1) topikal solüsyonu uygulandı, DEX (n=8) grubuna topikal DEX (4x1) solüsyonu uygulandı. Hasar modeli 72 saattinde enükleasyon sonrası korneal dokular histopatolojik, immünohistokimyasal analizlerle ve kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Histopatolojik analizler sonucunda UVB grubunda korneal epitelde dejeneratif değişiklikler ve korneal neovaskülarizasyon gözlemlenirken, DEX tedavisi ile bu patolojik bulguların azaldığı gözlemlendi. İmmünohistokimyasal bulgular VEGF ekspresyonunun UVB+DEX grubunda UVB grubuna göre anlamlı derecede arttığını ortaya koymuştur ($p<0.001$). Ayrıca, UVB maruziyeti HIF-1α ve VEGF mRNA ekspresyon seviyelerini azaltırken, UVB+DEX grubunda bu proteinlerin ekspresyonlarında istatiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.001$).

Sonuç: UVB ışınına bağlı korneal epitel hasarında Dekspantenol koruyucu etki göstermiş olup, benzer kornea patolojilerinde de yararlı etkileri olabileceği yönünde ışık tutmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dekspantenol, Korneal hasar, UVB ışını, VEGF, HIF-1α

060

The effect of dexpanthenol on the uvb-induced corneal damage model via hif-1α/vegf pathway

USTA G[1], KARACA Umut[1], ÖZMEN Ö[2], ERZURUMLU Y[3], AŞÇI H[4], **ÇATAKLI D**[4]

[1]Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Suleyman Isparta, Turkey

[2]Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary, Department of Patology, Burdur, Turkey

[3]Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Isparta, Turkey

[4]Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Isparta, Turkey

Objectives: This study aimed to investigate possible favourable effects of DEX that has known anti-inflammatory and anti-oxidant properties on corneal injury model that was induced by UVB exposure via acting through VEGF and HIF-1α related mechanisms. Also, enlightening of pathologies such as phototoxic keratitis at level of intracellular pathways were proposed.

Material-Methods: To comprise corneal injury, the right eye of the rats that were under anesthesia was exposed to UVB light for 30 minutes. The left eye was evaluated as a control group, and no invasive procedure was applied. Wistar albino rats (n=16) were randomly divided into four groups. In the Control group, there is no invasion applied; these group of rats have waited under normal conditions; in the UVB group (n=8) , the right eyes of rats were exposed to UVB for 30 minutes, in the UVB+DEX (n=8) group, the right eyes of the rats were exposed to UVB for 30 minutes, and DEX (4x1) topical solution was applied four times a day, for the DEX (n=8) group, topical DEX solution was applied on the right eyes of rat. The occurred injury on corneal tissues was evaluated 72 hours after enucleation by histopathological, immunohistochemical analyses, and quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) method

Results: As a result of histopathological analyses, degenerative alterations in corneal epithelium and corneal neovascularization was observed in the UVB group, while these pathological findings were attenuated with DEX treatment. Immunohistochemical findings revealed that VEGF expression was significantly increased in the UVB+DEX group compared to the UVB group ($p<0.001$). Also, while UVB exposure caused a decrement in HIF-1α and VEGF mRNA expression levels, in the UVB+DEX group, these levels increased significantly ($p<0.001$).

Conclusion: Dexpanthenol showed a protective effect in the corneal injury model constituted by UVB exposure. It sheds light on the beneficial effects of this agent in similar phototoxic keratitis pathologies.

Keywords: Dexpanthenol, Corneal Injury, UVB, VEGF, HIF-1α

S61

Korneal debridasyon modelinde rejeneratif etkileri olan östrojenin (17β-estrodiol) terapötik rolü

Gülşah USTA[1], Umut KARACA[1], Yalçın ERZURUMLU[2], Özlem ÖZMEN[3], Mehtap SAVRAN[4], **Nursel HASSEYİD**[4]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Süleyman Isparta, Türkiye

[2]Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

[3]Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

[4]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Amaç: Kornea, gözün dış ortama maruz kalan ve çeşitli nedenlerle zarar görmesi muhtemel bir parçası olduğu için yaralanmaya oldukça yatkındır. Kornea aşınması (çizik kornea veya çizik göz) en yaygın göz yaralanmalarından biridir. Estradiolün (Estro) yara iyileşmesini desteklediği ve antiinflamatuar etkilere sahip olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmadaki kornea aşınma modelinde Estro'nun etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: On altı adet rat; kontrol, ABR (Abrazyon), ABR+Estro ve Estro olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Anestezi altında sıçanların sağ gözünün kornea epiteli kazınarak kornea aşınma modeli oluşturuldu. Sol gözler kontrol olarak kabul edildi ve herhangi bir işlem yapılmadı. Estro alan grupların gözlerine günde 4 kez topikal 17β estro damlatıldı. Uygulamadan 72 saat sonra hayvanlar 80-100 mg/kg Ketamin/ 8-10 mg/kg Xylazine anestezisi ile sakrifiye edildi. Her iki göz dokusu; histopatotolojik, immünohistokimyasal ve genetik analizler için alındı.

Bulgular: ABR grubunda histopatolojik olarak belirgin hiperemi, hafif kanamalar ve inflamatuar hücre infiltrasyonları saptandı. ABR grubunda interlökin-1β (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) seviyeleri en yüksek düzeyde saptanırken VEGF düzeyi en düşük seviyede gözlendi. Estro tedavisi bu parametreleri tersine çevirdi. Buna ek olarak ABR grubundaki keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve e-cadherin seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla azalma gösterdi. KGF ve e-Cadherin düzeyi ABR+Estro grubunda ABR grubuna göre anlamlı olarak arttı (sırasıyla p = 0. 027 ve p = 0. 002).

Sonuç: Estro, IL-1β ve TNF-α düzeylerini azaltarak inflamasyonu geriletmiş, KGF ve e-Cadherin düzeylerini artırarak yara iyileşmesinin proliferasyon fazını desteklemeye katkıda bulunmuştur. Bu sayede gözün epitelizasyonuna olumlu katkılar sağladığı için klinikte kornea aşınması durumunda ideal ilaç adayı olabilme potansiyeli taşımaktadır. İleride diğer göz patolojilerinde veya yara iyileşmesine dayalı çeşitli çalışmalarda Estro'nun etkinliği daha kapsamlı çerçevede değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Abrazyon, İnflamasyon, Kornea, e-cadherin, östradiol

O61

Therapeutic role of estrogen (17β-estrodiol) with regenerative effects in a model of corneal debridation

Gülşah USTA[1], Umut KARACA[1], Yalçın ERZURUMLU[2], Özlem ÖZMEN[3], Mehtap SAVRAN[4], **Nursel HASSEYİD**[4]

[1]Suleyman Demirel University, Department of Surgical Medicine, Department of Ophthalmology

[2]Alanya Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine Department of Histology-Embryology

[3]Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry

[4]Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objectives: The cornea is very prone to injury, as it is a part of the eye that is exposed to the external environment and is likely to be damaged for various reasons. Corneal abrasion (scratched cornea or scratched eye) is one of the most common eye injuries. Estradiol (Estro) has been shown in various studies to support wound healing and have anti-inflammatory effects. Corneal wound healing is an important medical problem that needs to be treated. For this purpose, we aimed to evaluate the effect of Estro in the corneal abrasion model.

Materials-Methods: Sixteen rats; were divided into four groups as control, ABR (Abrasion), ABR+Estro and Estro. A corneal abrasion model was created by scraping the corneal epithelium of the right eye of rats under anesthesia. Left eyes were considered as controls and no action was taken. Topical 17β estro was instilled into the eyes of the groups receiving estro 4 times a day. Animals were sacrificed 72 hours after administration with 80-100 mg/kg Ketamine/8-10 mg/kg Xylazine anesthesia. Both eyes were taken for histopathological, immunohistochemical and genetic analysis.

Results: Histopathologically significant hyperemia, mild hemorrhages and inflammatory cell infiltrations were detected in the ABR group. Interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) levels were highest in the ABR group, while VEGF levels were the lowest. Estro treatment reversed these parameters. In addition, keratinocyte growth factor (KGF) and e-cadherin levels in the ABR group decreased compared to the control group. KGF and e-cadherin levels were significantly increased in the ABR+Estro group compared to the ABR group ($p = 0.027$ and $p = 0.002$, respectively).

Conclusion: Estro regressed inflammation by decreasing IL-1β and TNF-α levels, and contributed to supporting the proliferation phase of wound healing by increasing KGF and e-cadherin levels. In this way, it has made positive contributions to the epithelialization of the eye. Therefore, it has the potential to be an ideal drug candidate in case of corneal abrasion in the clinic. In the future, the efficacy of Estro can be evaluated more comprehensively in other eye pathologies or in various studies based on wound healing.

Keywords: Abrasion, Estradiol, Inflammation, Cornea, e-cadherin

S62

Kafeik asit fenil ester erektil fonksiyonu artırır

Emine Nur ÖZBEK[1], Derya Selcen SALMANOĞLU[2], Günay YETİK ANACAK[1]

[1]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[2]Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Teknolojiler Anabilim dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Propolisten izole edilen bir flavanoid olan kafeik asit fenetil esterin (CAPE) aortada ve koroner arterlerde doza bağlı gevşemeye neden olduğu bilinmektedir. CAPE ile benzer antikanser, anti-diyabetik, vazodilatör, anti-platelet, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilere sahip resveratrolün de penil dokuda endojen hidrojen sülfür (H_2S) sentezini artırdığını ve penil dokuda gevşetici etkilerinde H_2S'in rol oynadığını gösterdik. Literatür araştırmamızda da CAPE'nin fibrotik karaciğer dokusunda endojen H_2S üretimini sağlayan CSE enziminin ekspresyonu ve endojen H_2S oluşumundaki azalmayı geri çevirdiği görülmüştür. Ama penil dokuda gevşetici etkisi olup olmadığı ve H_2S'in rolü henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle CAPE 'nin penil dokuda gevşetici etkisinin olup olmadığını ve H_2S'in rolünü araştırmak istedik.

Yöntemler: Myografta izole organ banyosu deneyleriyle CAPE'nin kümülatif dozlarının (3. 10^{-6}-10^{-3}M) fare penil dokuda gevşetici etkileri olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca CAPE (10µM) inkübasyonunun H_2S sentezinde substrat L-sisteinin neden olduğu gevşeme yanıtlarına etkileri incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde ANOVA, eşleştirilmemiş-t test ve Bonferroni Post. Hoc test kullanılmıştır.

Bulgular: CAPE (10^{-4}-10^{-3}M) fare penil dokusunda fenilefrin (30µM) ön kastırma sonrası konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtı oluşturdu (p<0, 001, ANOVA, n=5). CAPE (10 µM) inkübasyonu ise, L-sistein gevşeme yanıtlarında anlamlı ölçüde artışa neden oldu (p<0, 01, ANOVA, n=5).

Sonuç-Yorum: Çalışmamız CAPE'nin penil dokuda gevşemeye neden olduğunu ve bu gevşetici etkilerinde H_2S'in de rol oynadığını göstermiştir. Sonuçlarımız Cape'nin erektil fonksiyona katkıda bulunabileceği ve erektil disfonksiyon tedavisinde potansiyel taşıyabileceği fikrini ortaya koymaktadır.

Teşekkür: 114s448 numaralı TÜBİTAK projesi ile laboratuvarımızda H_2S-hedefli ilaç molekülleri araştırılmaya başlanmış ve bu konseptin devamı olarak bu araştırma da 2020-21428 nolu proje kapsamında Ege Üniversitesi-BAP tarafından desteklenmiştir. Bu kapsamda Ege Üniversitesi ve TÜBİTAK'a teşekkür ederiz.

Anahtar Kelimeler: hidrojen sülfür, erektil disfonksiyon, vaskuler reaktivite, kafeik asit fenetil ester

O62

Caffeic acid phenyl ester increases erectile function

Emine Nur ÖZBEK[1], Derya Selcen SALMANOĞLU[2], Günay YETİK-ANACAK[1]

[1]Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, İzmir, Turkey

[2]Ege University, Enstitue of Science, Department of Biomedical Technologies, İzmir, Turkey

Introduction and Aim: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an flavanoid isolated from propolis, was found to cause dose-dependent relaxation in the aorta and coronary arteries. We showed that resveratrol with similar effects to CAPE (anticancer, antidiabetic, vasodilator, antiplatelet, anti-inflammatory and antioxidant), increases the synthesis of endogenous hydrogen sulfide (H_2S) in penile and H_2S plays a role in its relaxant effects in penile tissue. It has been shown that in fibrotic liver tissue CAPE recover decreased expression of the CSE enzyme, which provides endogenously H_2S production, and the formation of endogenous H2S. But whether it has a relaxing effect on penile tissue and the role of H_2S has not been investigated yet. Therefore, we wanted to investigate whether CAPE has a relaxant effect on penile tissue and the role of H_2S.

Methods: The effect of cumulative (3. 10^{-6}-10^{-3}M) CAPE on relaxant effects on mouse penile tissue was investigated by isolated organ bath experiments on myograph, Beside the effect of CAPE(10µM) incubation, on the relaxation induced by L-cysteine which is the substrate of H_2S synthesis were investigated. ANOVA and Unpaired t-test or Bonferroni post hoc. test were used in statistical analyses.

Results: Cape (10^{-4}-10^{-3}M) caused concentration dependent relaxation in phenylephrine (30µM) pre-contracted mice penile tissues ($p<0.001$, ANOVA, n=5). CAPE (10 µM) incubation resulted in a significant increase in L-cysteine-induced relaxation ($p<0.01$, ANOVA, n=5).

Conclusion-Comment: Our study showed that CAPE caused relaxation in penile tissue and H_2S plays a role on ıts relaxant effects. Our results suggest that CAPE may be contribute to erectile function and could be potential in the treatment of erectile dysfunction.

Acknowledgment: With the TUBITAK Project-114s448, H_2S-targeted drug molecules were started to be researched in our laboratory, and as a continuation of this concept, this research was supported by Ege University-BAP project 2020-21428. In this context, we would like to thank Ege University and TUBITAK.

Keywords: caffeic acid phenethyl ester, hydrogen sulfide, erectile dysfunction, vascular reactivity

S63

Yeni sentezlenmiş aldoz redüktaz inhibitörlerinin (cmti ve coti) hiperglisemik ortamda 6-ohda ile indüklenmiş pc12 hücrelerinin metabolik karbonhidrat yolakları üzerindeki potansiyel terapötik etkisi

Damla KARACABAY[1], Zübeyir ELMAZOĞLU[2], Hakan BOYUNAĞA[3], Lucia KOVACIKOVA[4], Milan STEFEK[4], Çimen KARASU[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

[2]Ortadoğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü, ANKARA, Türkiye

[3]Ankara Medipol Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

[4]Deneysel Famakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü, Slovak Bilimler Akademisi, Bratislava, Slovakya

Amaç: Diabetes mellitusta (DM) görülen kronik hipergliseminin (HG), Parkinson hastalığı (PH) gibi nörodejeneratif hastalıkların etyolojisinde doğrudan ilişkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Her iki hastalığın da patogenezinde görülen metabolik düzensizlik bu yolaklarda kritik role sahip Aldoz redüktazları (AR) potansiyel bir hedef haline getirmektedir. Bu çalışmada *in vitro* koşullarda oluşturulan HG-PH modelinde yeni sentezlenmiş karboksimetillenmiş merkaptotriazinoindol AR inhibitörlerinin (CMTI, COTI) metabolik karbonhidrat yolaklarında Pasteur, Warburg veya Crabtree etkileri üzerinden potansiyel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: NGF ile farklılaştırılmış PC12 hücrelerine yüksek glukoz (HG, 75 mM, 72 saat) varlığında 6-OHDA (100 µM, 8 saat) uygulanarak HG-PH oluşturulmuştur. Oluşturulan *in vitro* HG-PH modelinde yeni sentezlenmiş aldoz redüktaz inhibitörleri olan CMTI, COTI ve ticari ilaç olan Epalrestat (EPA) bileşiklerinin (1, 5, 10, 50 µM) aerobik veya anaerobik glikolize yönelimleri laktat, sitrat ve glikojen seviyeleri ELISA ve radyoaktif işaretleme yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: NGF ile farklılaştırılmış PC12 hücrelerine HG+ 6-OHDA uygulanması ile sitrat/laktat (S/L) oranı 2. 1 (p<0. 01), depo glikojen miktarı ise 1. 3 kat azalmıştır (p<0. 05). Bu modelde CMTI (10 µM) uygulanması ile depo glikojen miktarı 4. 4 kat artarken (p<0. 01), S/L oranı 1 µM konsantrasyonda 1. 13 kat artmıştır (p<0. 05). Artan konsantrasyonlarda COTI uygulanması ile depo glikojen miktarı değişmezken (p>0. 05), S/L oranı 1. 12-1. 28 kat artmaktadır (p<0. 05). Öte yandan EPA uygulanmasıyla 1 ve 10 µM konsantrasyonlarda depo glikojen miktarı sırasıyla 1. 34 ve1. 59 kat artarken (p<0. 05), S/L oranı uygulanan konsantrasyonlarda anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (p>0. 05).

Sonuç: Elde edilen *in vitro* bulgularımız, yeni sentezlenmiş AR inhibitörlerinin (CMTI; COTI) Pasteur etkisinden yararlanılarak DM-PH ya karşı mantıklı bir yaklaşım olabileceğini göstermiştir. TÜBİTAK-215S197 kodlu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperglisemi, Parkinson Hastalığı, PC12 hücreleri, Aldoz redüktaz inhibitörleri

O63

The potential therapeutic effects of newly synthesized aldose reductase inhibitors (cmti and coti) on the pathways of carbohydrate metabolism in 6-ohda induced pc12 cells under hyperglycemic condition

Damla KARACABAY[1], Zübeyir ELMAZOĞLU[1, 2], Hakan BOYUNAGA[3], Lucia KOVACIKOVA[4], Milan STEFEK[4], Çimen KARASU[1]

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

[2]Department of Chemistry, Middle East Technical University, Ankara, Turkey

[3]Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ankara Medipol University, Ankara, Turkey

[4]Institute of Experimental Pharmacology and Toxicology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia

Objectives: Recent studies demonstrated that the chronic hyperglycemia (HG) in Diabetes Mellitus (DM) is directly related with the etiology of neurodegenerative diseases like Parkinson's Disease(PD). The metabolic disruption seen in the pathogenesis of both diseases made Aldose Reductase enzyme (AR), which has a critical role in these pathways, a potential target. In this study, we aimed to investigate the potential effects of novel carboxymethylated mercaptotriazinoindole inhibitor of aldose reductase (CMTI, COTI) on the metabolic carbohydrate pathways via Pasteur, Warburg or Crabtree effect in an in vitro HG-PD model.

Materials-Methods: HG-PD model was established by the treatment of 6-OHDA (100 µM, 8 h) in NGF-differentiated PC12 cells under high glucose (HG, 75 mM, 72 h) conditions. The tendency of newly synthesized AR inhibitors (CMTI, COTI) and a commercial drug Epalrestat (EPA) compounds (1, 5, 10, 50 µM) to aeorbic or anaerobic glycolysis in vitro HG-PD model was measured by lactate, citrate and glycogen levels via ELISA and radioactive labelling methods.

Results: The citrate/lactate (C/L) ratio and the glycogen depot in HG+ 6-OHDA treated NGF- differentiated PC12 cells was decreased by 2. 1 ($p<0.01$) and 1. 3 fold ($p<0.05$) respectively. In that model, the treatment with CMTI (10 µM) increased glycogen storage by 4. 4 fold ($p<0.01$), while the C/L ratio was increased by 1. 13 fold in 1 µM concentration only ($p<0.05$). The amount of stored glycogen did not change with the increasing concentrations of COTI ($p>0.05$), however the C/L ratio was increased 1. 12-1. 28 fold ($p<0.05$). On the other hand, EPA treatment at 1 and 10 µM concentrations increased the glycogen depot 1. 34 and 1. 59, respectively. The C/L ratio was not significant changed ($p>0.05$).

Conclusions: Our in vitro results demonstrated that the newly synthesized AR inhibitors (CMTI, COTI) might have a plausible approach against DM-PD by taking advantadge of Pasteur effect mostly.

Supported by TUBITAK-215S197.

Keywords: Hyperglycemia, Parkinson's Disease, PC12 cells, Aldose reductase inhibitors

S64

Deneysel akut kolesistit modeli oluşturulmuş kobay izole safra kesesi şeritlerinde hidrojen sülfür yanıtının incelenmesi

Hakan ÇELİK, Ahmet ALTUN, Bülent SARAÇ, İhsan BAĞÇİVAN, Şahin YILDIRIM

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Amaç: Hidrojen sülfürün varlığı gastrointestinal sistemde gösterilmiştir ancak safra kesesi ile ilgili etkilerinin literatürü sınırlıdır. Çalışmamızda; daha önce gösterilmemiş olan hidrojen sülfürün safra kesesi üzerindeki etkisini ve inflamasyon sonrası bu etkinin değişimini araştırdık.

Gereç/Yöntem: 4-6 aylık kobaylar kontrol, sham ve deney grubu olarak ayrılmıştır. Kontrol grubunda safra kesesi eksize edilerek oluşturulan şeritler organ banyosunda incelenmiştir. Sham ve deney grubunda ise safra kesesi boynu bağlandıktan 48 saat sonra eksize edilerek deneysel akut kolesistit modeli elde edilmiştir. Akut kolesistit tablosu IL-1, IL-6, TNF-α ve histolojik inceleme ile doğrulanmıştır. Tüm gruplarda NaHS ile gevşeme yanıtları , Karbakol ve Elektriksel Alan Uyarıcı (EAU) kasılmalar sonrası da NaHS yanıtları kaydedilmiştir. Oluşan yanıtların endojen hidrojen sülfür ve nitrik oksit ilişkisi inhibitörler eklenerek incelenmiştir.

Bulgular: Karbakol ile kasılan safra kesesi striplerinde; 3x10-3 M NaHS'in gevşetici etkilerinin göre kontrol grubunda %75 ±3 olduğu , deney grubunda ise %100 ±2 olduğu görülmüştür. Deney grubunda gevşeme yanıtı %25 daha fazla tespit edilmiştir. (n=6; p<0. 05)EAU aracılı kasılma yanıtlarına ortamda guanetedin ve indometazin varlığında bakıldığında NaHS deney grubunda %17 daha fazla gevşemiştir. (n=6; p<0. 05) Ortamda L-NAME varlığında NaHS deney grubu $3x10^{-3}$ M NaHS %17. 5 daha fazla gevşemeye sebep olmuştur. (n=6; p<0. 05)İnhibitör maddeler DL-PAG, L-NAME varlığında gruplar arasında bir farklılık bulunmamıştır. Kontrol ve deney gruplarında yapılan histolojik incelemelerde akut kolesistiti doğrulayacak şekilde Ashof-Rokitansky sinüslerinin varlığının azaldığı , kesenin hacminin artışına bağlı düz kas yapısında incelme, epitelde lokosit infiltrasyonu ve hemorajiler görülmüştür. Kan örneklerinde ise IL-1, IL-6 ve TNF-α seviyelerin arttığı tespit edilmiştir. (n=6; p<0. 05)

Sonuç : Hidrojen sülfür kobay safra kesesinde hem kontrol hemde deney grubunda konsantrasyon bağımlı gevşemeye sebep olmuştur. Bu gevşeme miktarı akut kolesistit grubunda hem karbakol ile kasılma sonrası hemde EAU aracılı kasılma sonrası daha fazla olmuştur. Veriler bu gevşemenin NO bağımsız olduğunu göstermiştir.

Bu araştırma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından T-720 proje numarası ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: akut kolesistit, safra kesesi, hidrojen sülfür

O64

Investigation of hydrogen sulfide response in experimental acute cholecystitis model on guinea pig isolated gallbladder strips

Hakan ÇELİK, Ahmet ALTUN, Bülent SARAÇ, İhsan BAĞÇİVAN, Şahin YILDIRIM

Cumhuriyet University School of Medicine, Department of Pharmacology, Sivas

Objective:The presence of hydrogen sulfide has been demonstrated in the gastrointestinal tract, but the literature about gallbladder is limited. In our study;We investigated effect of hydrogen sulfide on the gallbladder, which has not been shown before, and the variation of this effect after inflammation

Materials/Methods:4-6-month-old guinea pigs were divided into control, sham, and experimental groups. In the control group, the strips formed by excision of the gallbladder were taken into the organ bath. The gallbladder neck was excised 48 hours after ligation in the Sham and experimental group, and acute cholecystitis was achieved. IL-1, IL-6, TNF-α and histological examination were performed to confirm acute cholecystitis. Relaxation responses with NaHS and NaHS responses after Carbachol and Electrical Field Stimulating(EAU) contractions were recorded in all groups. The relationship between endogenous hydrogen sulfide and nitric oxide of the responses was investigated by inhibitory substances.

Results:Gallbladder strips contracted with carbachol, the relaxing effects of 3x10-3M NaHS were 75±3% in the control group and 100%±2% in the experimental group. The relaxation response was determined 25% more in the experimental group. (n=6; p<0. 05)When the EAU-mediated contraction responses were examined in the presence of guanethidine and indomethacin, NaHS relaxed 17% more in the experimental group. (n=6;p<0. 05) In the presence of L-NAME ;NaHS experimental group 3x10-3M NaHS caused 17. 5% more relaxation. (n=6;p<0. 05)There was no difference between the groups in the presence of inhibitory substances DL-PAG, L-NAME. Histological preparations in the experimental groups showed that Ashof-Rokitansky sinuses decreased, thinning the smooth muscle structure due to the increase in the volume of the sac, leukocyte infiltration, and hemorrhages in the epithelium, confirming acute cholecystitis. IL-1, IL-6, and TNF-α levels were increased in blood samples. (n=6;p<0. 05)

Conclusion:Hydrogen sulfide caused concentration-dependent relaxation in gallbladder in both control and experimental groups. This amount of relaxation was more significant in the acute cholecystitis group after contraction with both carbachol and EAU. The data showed that this relaxation was unrelated to Nitric oxide.

Cumhuriyet University Scientific Research Projects Commission supported investigation via project number T-720.

Keywords: acute cholecystitis, gallbladder, hydrogen sulfide

S65

Primer beyin tümörü hastalarında iyonize radyasyon tedavisinin dinamik tiyol/disülfit homeostazi üzerindeki etkileri

Ahmet SARACALOĞLU[1], Ayşe Gülbin KAVAK[2], İhsan KARSLIOĞLU[2], Şeniz DEMİRYÜREK[3], Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK[1]

[1]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Gaziantep, Türkiye

[2]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, Gaziantep, Türkiye

[3]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji i AD, Gaziantep, Türkiye

Glioblastoma erişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörüdür. Bakım standardı, tümörün maksimum cerrahi rezeksiyonun ardından radyasyon ve temozolomid kemoterapisini içermektedir. Bu çalışmanın amacı, primer beyin tümörlü hastalarda iyonize radyasyon tedavisinin serum tiyol/disülfit homeostazı üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Bu prospektif çalışmaya primer beyin tümörü olan toplam 17 yetişkin hasta ve 35 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalardan radyoterapiye başlamadan önce (radyoterapi öncesi) ve radyoterapinin 30. fraksiyonunda (radyoterapi sırasında) hastaneye başvuruda venöz kan örnekleri alındı. Hastalar bir Synergy lineer hızlandırıcı (Elekta AB, Stockholm, İsveç) kullanılarak toplam 60 Gy dozda ışınlandı. Serum doğal ve total tiyol seviyeleri ölçüldü ve dinamik disülfür bağlarının miktarları ve oranları hesaplandı. Ortalama doğal tiyol, total tiyol ve disülfit düzeylerinde radyoterapi öncesi, radyoterapi sırasındaki ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Disülfit/doğal tiyol oranı, radyoterapi öncesi (%34. 8±19. 1) ve radyoterapi sırasındaki (%37. 5±20. 2) gruplarda kontrol grubundan (%24. 3±10. 2, P<0. 05) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Radyoterapi sırasındaki grupta disülfit/total tiyol oranı (%20. 3±5. 6) yüksek iken, doğal tiyol/total tiyol oranı (%59. 4±11. 3) kontrol grubuna göre düşük (sırasıyla %15. 7±4. 9 ve %68. 6±9. 8) bulunmuştur (P<0. 05). Radyoterapi öncesi ve radyoterapi sırasındaki gruplar arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışma, primer beyin tümörlü hastalarda dinamik tiyol/disülfit homeostaz oranlarının radyoterapiden etkilendiğini gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Total tiyol, primer beyin tümörü, iyonize radyasyon, doğal tiyol

O65

Effects of ionizing radiation therapy on dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with primary brain tumor

Ahmet SARACALOĞLU[1], Ayşe Gülbin KAVAK[2], İhsan KARSLIOĞLU[2], Şeniz DEMİRYÜREK[3], Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

[2]Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

[3]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

Glioblastoma is the most common primary brain tumor in adults. Standard of care includes maximal surgical resection of the tumor followed by radiation and temozolomide chemotherapy. The purpose of this study is to evaluate the effects of ionizing radiation therapy on the serum thiol/disulphide homeostasis in patients with primary brain tumor. A total of 17 adult patients with primary brain tumor and 35 healthy control subjects were enrolled in this prospective study. Venous blood samples were collected on admission to the hospital before starting radiotherapy (pre-radiotherapy) and at the 30th fraction of the radiotherapy (during-radiotherapy). Patients were irradiated at a total dose of 60 Gy using a Synergy linear accelerator (Elekta AB, Stockholm, Sweden). Serum native and total thiol levels were measured, and the amounts of dynamic disulphide bonds and ratios were calculated. The average native thiol, total thiol, and disulphide levels were not significantly different between pre-radiotherapy, during-radiotherapy, and control groups. Disulphide/native thiol ratio in pre-radiotherapy (34. 8±19. 1%) and during-radiotherapy (37. 5±20. 2%) groups were significantly higher than the control values (24. 3±10. 2%, P<0. 05). While disulphide/total thiol ratio was high (20. 3±5. 6%), native thiol/total thiol ratio (59. 4±11. 3%) was low in during-radiotherapy group when compared to controls (15. 7±4. 9% and 68. 6±9. 8%, respectively) (P<0. 05 for all). There were no significant changes between pre-radiotherapy and during-radiotherapy groups. This study was the first to show that ratios of the dynamic thiol/disulphide homeostasis was affected by radiotherapy in patients with primary brain tumor.

Keywords: Native thiol, total thiol, primary brain tumor, ionizing radiation

S66

Kapesitabinin ve metabolitlerinin erkek farelerde uygulama zamanına bağlı farmakokinetiği

Yasemin Kübra AKYEL[1], Dilek ÖZTÜRK CİVELEK[2], Narin ÖZTÜRK SEYHAN[1], Işıl GAZİOĞLU[3], Zeliha PALA KARA[1], İbrahim Halil KAVAKLI[4], Alper OKYAR[1]

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

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

[3]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]Koç Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Amaç: Sirkadiyan ritimler birçok biyolojik fonksiyonu etkilemektedir. Buna bağlı olarak, ilaçların farmakokinetiğinde, toksisitesinde ve etkinliğinde zamana bağlı farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Yüksek toksisite potansiyelleri nedeniyle, antikanser ilaçların farmakokinetiğinde uygulama zamanına bağlı değişikliklerin belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, bir antikanser ilaç olan kapesitabin ve metabolitlerinde, uygulama zamanına bağlı olarak oluşan farmakokinetik değişiklikleri erkek farelerde değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Fareler, Zeitgeber Saat 0'da (ZT0) ışık açılmak üzere, 12 saat aydınlık- 12 saat karanlık (LD12:12) düzeninde senkronize edilmiştir. Kapesitabin (500 mg/kg) C57BL/6J soyu farelere, ZT1, ZT7, ZT13 veya ZT19'da (her zaman noktası için n=5) oral yol ile uygulanmıştır. Kapesitabin uygulamasından 0.25, 0.5, 1, 2, 4 ve 6 saat sonra farelerden kan örnekleri alınmıştır. Plazma ve karaciğer örneklerinde, kapesitabin, 5'-DFCR ve 5'-DFUR'un konsantrasyonları, HPLC-UV metoduyla; 5-FU'nun konsantrasyonları ise LC-MS metoduyla belirlenmiş ve farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır.

Bulgular: Kapesitabin, 5'DFUR ve 5-FU'nun plazma Cmaks ve AUC0-6sa değerleri, farelerin dinlenme periyodu (ZT1 ve ZT7) sırasında, aktivite periyodundan (ZT13 ve ZT19) daha yüksektir ($p<0.05$, ANOVA). Benzer şekilde, karaciğerde 5'DFUR ve 5-FU'nun Cmaks ve AUC0-6sa değerleri dinlenme periyodu boyunca aktivite periyodundan daha yüksektir ($p<0.05$, ANOVA). Kapesitabin ve 5'DFCR'nin karaciğer konsantrasyonları arasında ise zamana bağlı anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kapesitabin uygulanan farelerde 5-FU'ya sistemik maruziyet, dinlenme periyodunda dinlenme periyoduna göre 6-12 kat daha yüksek bulunmuştur (**$p<0,01$, ANOVA).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları, kapesitabin ve metabolitlerinin farmakokinetiğinin, uygulama zamanına bağlı anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen veriler, kanserde kapesitabinin kronoterapötik yaklaşım ile daha güvenli kullanımına yardımcı olma potansiyeli taşımaktadır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TDK-2018-30939.

Anahtar Kelimeler: Kapesitabin, Kronofarmakokinetik, Kronoterapi, Kanser, Sirkadiyan ritim

O66

Dosing-time dependent pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites in male mice

Yasemin Kübra AKYEL[1], Dilek ÖZTÜRK CİVELEK[2], Narin ÖZTÜRK SEYHAN[1], Işıl GAZİOĞLU[3], Zeliha PALA KARA[1], İbrahim Halil KAVAKLI[4],

Alper OKYAR[1]

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

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

[3]Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkey

[4]Departments of Molecular Biology and Genetics, Chemical and Biological Engineering, Koc University, Istanbul, Turkey

Objectives: Circadian rhythms affect many biological functions. Thus, pharmacokinetics, toxicity and efficacy of drugs can show temporal variations. It is important to determine time-dependent pharmacokinetics of anticancer drugs due to their high toxicity potential. The aim of this study was to evaluate dosing time-dependent pharmacokinetic differences of anticancer drug capecitabine and its metabolites in male mice.

Materials-Methods: Mice were synchronized with 12h of Light and 12h of Dark (LD12:12), with light onset at Zeitgeber Time 0 (ZT0). Capecitabine (500 mg/kg) was orally administered to C57BL/6J mice at ZT1, ZT7, ZT13 or ZT19 (n=5 for each time points). Blood samples were collected at 0.25, 0.5, 1, 2, 4 and 6 h after administration of capecitabine. Plasma and liver concentrations of capecitabine, 5'-DFCR and 5'-DFUR were determined by using HPLC-UV and 5-FU was determined using a LC-MS method. Pharmacokinetic parameters were calculated.

Results: Plasma C_{max} and $AUC_{0\text{-}6h}$ values of capecitabine, 5'DFUR and 5-FU were higher during the rest span (ZT1 and ZT7) than the activity span (ZT13 and ZT19) ($p<0.05$, ANOVA). Similarly, C_{max} and $AUC_{0\text{-}6h}$ values of 5'DFUR and 5-FU in liver were higher during the rest span than activity span ($p<0.05$, ANOVA), while there was no significant difference in liver concentrations of capecitabine and 5'DFCR. Systemic exposure to 5-FU in capecitabine-treated mice was 6-12 fold higher during the rest span than the activity span (**$p<0,01$, ANOVA).

Conclusions: Results of the study suggest that pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites show significant dosing time-dependent differences. The data may help for safer use of capecitabine in cancer with chronotherapeutic approach.

This study was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project number: TDK-2018-30939.

Keywords: Capecitabine, Chronopharmacokinetics, Chronotherapy, Cancer, Circadian rhythm

S67

Oksaliplatinin tolere edilebilirliğinde ve farmakokinetiğinde uygulama zamanı ve kriptokrom bağımlı değişiklikler

Narin ÖZTÜRK SEYHAN[1], Yasemin Kübra AKYEL[1], Şeref GÜL[2], Melis ÇELİK[3], Ali Cihan TAŞKIN[4], Aziz SANCAR[5],

İbrahim Halil KAVAKLI[3], Alper OKYAR[1]

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

[2]İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]Koç Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

[4]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[5]Department of Biochemistry and Biophysics, School of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, Amerika Birleşik Devletleri

Amaç: Sirkadiyan saat, antikanser ilaçların farmakokinetiğini, etkinliğini ve toksisitesini etkileyerek kanser tedavisine verilen yanıtlar da dahil olmak üzere memelilerde birçok fizyolojik fonksiyonu kontrol eder. Çalışmamızda, oksaliplatin farmakokinetiği ve toksisitesi üzerine hem uygulama zamanı hem de saat geni kriptokrom (*Cry)*-bağımlı değişikliklerin incelenmesi ve RNA dizilimi ile altta yatan mekanizmanın aydınlatılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Üç gün boyunca sabit karanlıkta tutulan kriptokrom 1/2 nakavt (*Cry1*$^{-/-}$*Cry2-/-* DKO) veya yabanıl tip (C57BL/6J, YT) farelere tek doz oksaliplatin (12 mg/kg, i.p.) iki sirkadiyan zamanda (CT8/CT16, Circadian Time) uygulanmıştır. İlaca bağlı toksisite; ölüm oranı ve kilo kaybı ile değerlendirilmiştir. Oksaliplatin farmakokinetiği ICP-MS ile incelenmiştir. Üç gün boyunca 12 mg/kg i.p. oksaliplatinin uygulanmasının ardından, farelerin karaciğerinde RNA dizilimi yapılmıştır.

Bulgular: Oksaliplatin toksisitesi, en az kilo kaybının görüldüğü CT16'da ilaç uygulanan YT farelerde CT8'de ilaç uygulananlara göre daha az bulunmuştur (p<0. 05). YT farelerde gözlenen bu kronotoksisite paterni DKO farelerde gözlenmemiştir. Oksaliplatinin hem plazmadaki C_{maks} (CT8 için p<0. 02; CT16 için p<0.001) hem de $AUC_{0\text{-}24sa}$ (CT8 için p<0.05; CT16 için p<0. 01) değerleri DKO'lara kıyasla YT'lerde daha yüksek bulunmuştur, bu fark CT16'da daha belirgindir. Karaciğerde oksaliplatinin $AUC_{0\text{-}24sa}$ değeri, CT8'de ilaç uygulanan YT farelerde CT16'ya göre daha yüksektir (p<0.05). RNA dizilimi, oksaliplatin detoksifikasyonundan sorumlu glutatyon S-transferaz genlerinin (*Gst*) ekspresyonlarında, YT ve DKO farelerde ilaç uygulama zamanına bağlı önemli farklılıklar göstermiştir.

Sonuç: Oksaliplatin, CT8'e kıyasla CT16'da uygulandığında, düzgün saat fonksiyonuna sahip YT'lerde daha iyi tolere edilmiştir. DKO farelerde sirkadiyen toksisite paterni bozulmuştur. Oksaliplatin farmakokinetiği, ilaç uygulama zamanından bağımsız olarak YT ve DKO'larda önemli farklılıklar göstermiştir. RNA dizilimi, oksaliplatin toksisitesi ve farmakokinetiğindeki dozlama zamanı ve *Cry*-bağımlı varyasyonların, oksaliplatin detoksifikasyonu/metabolizması ile ilgili gen ifadelerindeki değişikliklerden kaynaklanabileceğini göstermiştir. CRY1/2 proteinleri, oksaliplatin farmakokinetiğinde ve toksisitesinde ve dolayısıyla ilaç dozunun en iyi zamanının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TSG-2017-24537.

Anahtar Kelimeler: Oksaliplatin, Kronofarmakokinetik, Kronotoksisite, Kriptokrom 1/2 nakavt fareler, Sirkadiyan saat

O67

Dosing-time and cryptochrome dependent changes in oxaliplatin tolerability and pharmacokinetics

Narin ÖZTÜRK SEYHAN[1], Yasemin Kübra AKYEL[1], Şeref GÜL[2], Melis ÇELİK[3], Ali Cihan TAŞKIN[4], Aziz SANCAR[5], İbrahim Halil KAVAKLI[3],

Alper OKYAR[1]

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

[2]Biotechnology Division, Department of Biology, Faculty of Science, İstanbul University, İstanbul, Turkey

[3]Department of Molecular Biology and Genetics, Koc University, Istanbul, Turkey

[4]Department of Laboratory Animal Science, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

[5]Department of Biochemistry and Biophysics, School of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA

Objectives: Circadian clock controls many physiological functions in mammals including responses to cancer therapy by affecting pharmacokinetics, efficacy and toxicity of anticancer drugs. We aimed to investigate dosing-time and clock gene *Cry*-dependent variations in oxaliplatin pharmacokinetics and toxicity, and identify the mechanistic basis by RNA-sequencing.

Materials-Methods: Cryptochrome double-knockout (*Cry1*$^{-/-}$*Cry2-/-* DKO) or wild-type (C57BL/6J, WT) mice kept in constant darkness (DD, three days) were treated with a single dose oxaliplatin (12 mg/kg, i.p.) at two circadian times (CT8/CT16). Drug-induced toxicity was assessed by mortality and body weight loss. Oxaliplatin pharmacokinetics was evaluated with ICP-MS. RNA-sequencing was performed in livers following 12 mg/kg i.p. oxaliplatin for three days.

Results: Oxaliplatin toxicity was less severe in WTs following dosing at CT16, as compared to CT8, as shown with least body weight loss ($p<0.05$). This chronotoxicity pattern of the drug was not observed in DKOs. Both plasma C_{max} ($p<0.02$ for CT8; $p<0.001$ for CT16) and $AUC_{0\text{-}24h}$ ($p<0.05$ for CT8; $p<0.01$ for CT16) of oxaliplatin were higher in WTs compared to DKOs, which the difference was more evident at CT16. Liver $AUC_{0\text{-}24h}$ of oxaliplatin was higher in WTs following dosing at CT8 compared to CT16 ($p<0.05$). RNA-sequencing indicated that expressions of glutathione S-transferase genes (*Gst*) responsible for oxaliplatin detoxification showed significant variations depending on dosing-time in WT and DKO mice.

Conclusions: Oxaliplatin was better tolerated in WTs with proper clock function at CT16 compared to CT8. The circadian toxicity pattern was disrupted in DKOs. Oxaliplatin pharmacokinetics demonstrated significant differences in WT and DKOs independent of dosing-time. RNA-sequencing indicated that dosing-time and *Cry*-dependent variations in oxaliplatin toxicity and pharmacokinetics, can be attributed to the changes in gene expressions related to oxaliplatin detoxification/metabolism. CRY1/2 proteins play important role in oxaliplatin pharmacokinetics and toxicity.

This study was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project number: TSG-2017-24537.

Keywords: Oxaliplatin, Chronopharmacokinetics, Chronotoxicity, Cryptochrome Double-Knockout Mice, Circadian Clock

S68

Kolesterol metabolizması meme kanser hücrelerindeki tamoksifen direnciyle bağlantılı olabilir

Burcu YÜCEL, **Saniye ADA**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Bilim ve İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB), Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü, İstanbul

Amaç: Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanserinin gelişimi östrojen düzeyi, kalıtsal yatkınlık ve obezite gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Bu faktörlerden biri östrojen reseptör (ER) değişiklikleridir. ER, bir steroid hormon reseptörüdür ve östrojen tarafından indüklendiğinde, onkojenik sinyal yollarını aktive eder. Tamoksifen, seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür, östrojen hormonunun hücrelere girmesini engeller, bu nedenle meme kanseri hücre gelişimini engeller. Transmembran protein 97 (TMEM97), opiat reseptörü olarak işlev gören sigma reseptörü 2'dir. Meme kanseri hücrelerinde yüksek TMEM97 ekspresyonu bulunmuştur, bu nedenle olası onkogen olarak tanımlanır. TMEM97'ye yüksek afinite gösteren moleküllerden biri tamoksifendir. Bu çalışmanın amacı, TMEM97'nin tamoksifen için bir hedef olup olamayacağını araştırmak ve tamoksifen direncinin moleküler temelini anlayarak yeni ilaç hedeflerini belirlemektir.

Gereç-Yöntem: MCF7, MDA-MB, MCF10A hücreleri, hem FBS hem de LPDS'li serum içeren DMEM besiyerinde kültüre alındı. TMEM97 knock-out hücreleri, Crispr/Cas9 yöntemiyle MCF7 Hücrelerinden üretildi.

Bulgular: MCF7 hücrelerinin tüm dozlarda tamoksifene daha duyarlı olduğu belirlendi. MCF7 hücrelerinde TMEM97 protein ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve bu hücre hattının tamoksifene daha duyarlı olduğu görüldü. TMEM97 knock-out hücrelerinin kontrol hücre hattına göre daha dirençli olduğu bulundu. Hücre canlılığı testi için, hücreler mL'sinde 15.000 hücre olacak şekilde 96'lı well plate ekildi ve ardından hücreler, belirlenen konsantrasyonlarda Tamoksifen ile muhamele edildi. Hücre canlılığı, ATP-base cell titer glo kullanılarak ölçüldü. TMEM97 protein seviyesi western blotlama ile gösterildi.

Sonuç: Daha yüksek TMEM97 ekspresyonuna sahip meme kanseri örnekleri tamoksifene duyarlıdır. Knock-out hücreler ilaca daha dirençli olduğundan, TMEM97 ifadesi tamoksifen duyarlılığı için önemli bir gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: MCF7, Tamoksifen, TMEM97, Meme kanseri, Kolesterol

Finansal olarak Tübitak 3501-118S251 ile desteklenmiştir.

O68

Cholesterol metabolism could be related to tamoxifen resistance in breast cancer cells

Burcu YÜCEL, **Saniye ADA**

İstanbul Medeniyet University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, İstanbul

İstanbul Medeniyet University, Medical Faculty, Department of Medical Biochemistry, İstanbul

İstanbul Medeniyet University, Science and Advanced Technology Application and Research Center, İstanbul

Presidency of Turkish Health Institutes (TÜSEB), Turkish Biotechnology Institute, Istanbul

Objectives: The development of breast cancer, which is the most common type of cancer in women worldwide, is associated with various factors such as estrogen level, hereditary predisposition and obesity. One of these factors is estrogen receptor (ER) changes. ER is a steroid hormone receptor and when is induced by estrogen, activated downstream oncogenic signaling pathways. Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulators,inhibits estrogen hormone from entering cells, therefore inhibits breast cancer cell development. Transmembrane protein 97 (TMEM97), was identified as the sigma receptor 2 which acts as opiate receptor. High TMEM97 expression has been found in breast cancer cells, thus it is defined as presumptive oncogene. One of the molecules with high affinity for TMEM97 is tamoxifen. The aim of this study was to investigate whether TMEM97 could be a target for tamoxifen and is to identify new drug targets could help to understand molecular basis of tamoxifen resistance.

Materials-Methods: MCF7, MDA-MB, MCF10A cells were cultured in DMEM Medşum complemented w/ either FBS or LPDS. TMEM97 knock-out cells were generated from MCF7 Cells by Crispr/Cas9 method. For cell viability assay, Cells were plated in 96-well plates at a concentration of 15.000 cells/mL, then cells were treated with desired concentrations of Tamoxifen. cell viability was measured using ATP-based cell titer glo assay. TMEM97 protein level was demonstrated by western blotting.

Results: MCF7 cells were determined more sensitive to tamoxifen at all doses. As TMEM97 protein expression was observed higher in MCF7 cells and this cell line was found more sensitive to tamoxifen. It was found that TMEM97 knockout cells were more resistant compared to control cell line.

Conclusions: Breast cancer cells that have higher TMEM97 expression are found sensitivity to tamoxifen. TMEM97 expression might be an important indicator for tamoxifen sensitivity as knockout cells are more resistant to the drug.

Keywords: MCF7, Tamoxifen, TMEM97, Breast cancer, Cholesterol

Financially supported by Tübitak 3501-118S251.

S69

A549 akciğer kanseri hücre hattında gümüş karben komplekslerinin çeşitli mirna ekspresyon profillerine etkisi

Yasemin ŞAHİN[1], Fatma Nihan CANKARA[2], Osman ÇİFTÇİ[1], Muhammed Fatih DOĞAN[1], Mücahit SEÇME[3], Enes EVREN[4], Nevin GÜRBÜZ[4], İsmail ÖZDEMİR[4]

[1]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

[2]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

[3]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

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

Amaç: Akciğer kanserinin tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olması yeni teşhis ve tedavi yöntemlerine olan ihtiyacı arttırmaktadır. Metal karben komplekslerinin anti-tümoral etkileri nedeniyle kanser tedavisinde etkili ve güvenli potansiyel bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Onkogenler olarak işlev gören miRNA'lar insan kanserinde önemli bir role sahiptir. Çalışmanın amacı, yeni sentezlenen gümüş karben komplekslerinin A549 hücre hattı üzerinde çeşitli miRNA ekspresyon profillerinin araştırılmasıdır.

Gereç- Yöntem: Yeni sentezlenen gümüş karben komplekslerinin MTS yöntemi ile sitotoksite analizi yapıldı. IC50 konsantrasyonları uygulanarak, belirlenen inkübasyon süresi sonunda total RNA izolasyonu ve miRNA cDNA sentezi yapıldı. miR-21, miR-130a, miR-133a, miR-146a, miR-155, miR-200a, miR-210, miR-223 ve miR-224 ekspresyonları RT-PCR yöntemiyle belirlendi. Sitotoksite analizinde ve IC50 konsantrasyonlarının belirlenmesinde GraphPad Prism (7. versiyon) programı, RT-PCR verilerinin analizinde ise internet tabanlı Gene Globe platformunda RT² Profiler™ PCR Array Data Analysis programı kullanıldı.

Bulgular: A549 hücre hattında 48 saatteki IC50 konsantrasyonları EE-40, EE-41 ve EE-52 kompleksleri için sırasıyla 3. 21 µM, 2. 30 µM ve 1. 51 µM; sisplatin için ise 26. 97 µM olarak bulundu. EE-40 kompleksi için 7 miRNA (miR-21, miR-130a, miR-146a, miR-200a, miR-210, miR-223 ve miR-224) ekspresyonu, EE-41 kompleksi için 5 miRNA (miR-130a, miR-155, miR-200a, miR-223 ve miR-224) ekspresyonu ve EE-52 kompleksi için 2 miRNA (miR-21 ve miR-224) ekspresyonu anlamlı olarak ($p< 0.05$) azaldı.

Sonuç: Sentezlenen gümüş karben kompleksleri sisplatin ile karşılaştırıldığında anti-proliferatif etkinliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Özellikle EE-40 kompleksinin miRNA ekspresyonlarındaki anlamlı değişikler dikkate alındığında; miR-130a, miR-146a, miR-200a ve miR-224'ün akciğer kanseri teşhisinde yeni belirteçlere aday olabileceği ve sentezlenen EE-40 kompleksinin tedavide potansiyel bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu özgün komplekslerin farklı kombinasyonlarının denenmesi bu alanda geliştirilecek olan yeni farmakolojik ajanların tespitine ve çeşitliliğine imkan sağlayacaktır. Ancak sentezlenen komplekslerle ilgili moleküler mekanizmanın aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Elde ettiğimiz tüm sonuçlar değerlendirildiğinde yapılan çalışmanın akciğer kanseri teşhis ve tedavisi ile ilgili literatüre önemli katkılar sağlayacağı açıktır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, A549 hücre hattı, Gümüş karben kompleksi, miRNA

O69

Effect of silver carben complex on various mirna expression profiles on a549 lung cancer cell line

Yasemin ŞAHİN[1], Fatma Nihan CANKARA[2], Osman ÇİFTÇİ[1], Muhammed Fatih DOĞAN[1], Mücahit SEÇME[3], Enes EVREN[4], Nevin GÜRBÜZ[4], İsmail ÖZDEMİR[4]

[1]Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Denizli, Turkey

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

[3]Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Denizli, Turkey

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

Aims: The fact that lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide increases the need for new diagnosis and treatment methods. Due to its anti-tumoral effects, metal carbene complexes are thought to be an effective and safe potential agent in the treatment of cancer. miRNAs acting as oncogenes have an important role in human cancer. The aim of the study is to investigate various miRNA expression profiles of newly synthesized silver carbene complexes on the A549 cell line.

Methods: The cytotoxicity analysis of the newly synthesized silver carbene complexes was done by the MTS method. By applying IC50 concentrations, total RNA isolation, and miRNA cDNA synthesis were performed at the end of the determined incubation period. miR-21, miR-130a, miR-133a, miR-146a, miR-155, miR-200a, miR-210, miR-223, and miR-224 expressions were determined by RT-PCR method. GraphPad Prism (version 7) program was used for cytotoxicity analysis and determination of IC50 concentrations, and RT² Profiler™ PCR Array Data Analysis program on the internet-based Gene Globe platform was used for the analysis of RT-PCR data.

Results: IC50 concentrations at 48 hours on the A549 cell line were 3. 21 µM, 2. 30 µM, and 1. 51 µM for EE-40, EE-41, and EE-52 complexes, respectively; for cisplatin, it was found to be 26. 97 µM. Expression of 7 miRNAs (miR-21, miR-130a, miR-146a, miR-200a, miR-210, miR-223, and miR-224) for the EE-40 complex, expression of 5 miRNAs (miR-130a, miR-155, miR-200a, miR-223, and miR-224) for the EE-41 complex and expression of 2 miRNAs (miR-21 and miR-224) for the EE-52 complex were significantly decreased ($p< 0.05$).

Conclusion: Compared with cisplatin, the synthesized silver carbene complexes were found to have higher anti-proliferative activity. Considering the significant changes in miRNA expressions of the EE-40 complex; It is thought that miR-130a, miR-146a, miR-200a, and miR-224 may be candidates for new markers in the diagnosis of lung cancer and the synthesized EE-40 complex may be a potential agent in the treatment. In addition, testing different combinations of these unique complexes will enable the detection and diversity of new pharmacological agents to be developed in this field. However, the molecular mechanism of the synthesized complexes needs to be clarified. When all the results we have obtained are evaluated, it is clear that the study will make important contributions to the literature on the diagnosis and treatment of lung cancer.

Keywords: Lung cancer, A549 cell line, Silver carbene complex, miRNA

S70

Kemoterapi ile oluşturulan mekanik allodinide vildagliptin duloksetinin etkisini artırıyor mu?

Mohammad Turdi HAMEDI[1], Zafer SEZER[2], Arzu HANIM YAY[3]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

[2]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kayseri, Türkiye

[3]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji -Embriyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada sıçanlarda kemoterapi ile indüklenen mekanik allodinide duloksetinin vildagliptin ile kombinasyonunun etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 6-8 haftalık 200-250 gr ağırlığındaki erkek Sprague Dawley sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Çalışmada 30 sıçan rastgele 5 gruba eşit şekilde dağıtılmıştır. Kontrol grubundaki sıçanlar hariç tüm sıçanlara 4 hafta boyunca haftada iki kez intraperitoneal yoldan oksaliplatin 4 mg/kg dozda uygulanmıştır. Vildagliptin 10 mg/kg, duloksetin 30 mg/kg ve kombine grupta duloksetin 10mg/kg, vildagliptin 30mg/kg oral yoldan 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Çalışmanın 0. , 4. , 11. , 18. ve 25. günlerinde yapılan ölçümlerle mekanik ağrı eşiği tespiti elektronik Von Frey testi ile yapılmıştır. Çalışma boyunca sıçanların ağırlıkları da takip edilmiştir. Elde edilen veriler istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Elektronik Von Frey testi ile oksaliplatin uygulanan gruptaki sıçanlarda ağrı eşiğinin kontrole göre anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Duloksetin veya vildagliptinin tek başına oksaliplatin uygulanan hayvanlara verilmesi ile ağrı eşiğinin tekrar yükseldiği görülmüştür. Duloksetinin ağrı eşiğine olan etkisi vildagliptin eklenmesi ile istatiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir.

Sonuç: Kemoterapi ile oluşan nöropatide ilaçların tedavide etkililikleri sınırlıdır. Duloksetin gibi antidepresanların etkililiğinin artırılması için vildagliptin gibi farklı ilaç kombinasyonlarının faydalı olabileceği gösterilen sonuçlarımızın yeni çalışmalarla teyid edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Duloksetin, Vildagliptin, Mekanik Allodini, Sıçan

O70

Does vildagliptin increase the effect of duloxetine on chemotherapy induced mechanical allodynia?

Mohammad Turdi HAMEDI[1], Zafer SEZER[2], Arzu HANIM YAY[3]

[1]Medical Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Erciyes University.

[2]Medical Pharmacology Department, Faculty of Medicine Erciyes University /Hakan Çetinsaya Good Clinical Practice and Research Center

[3]Histology and Embryolgy Department, Faculty of Medicine Erciyes University

Objectives: In this study, it was aimed to investigate the effects of duloxetine and vildagliptin combination on chemotherapy-induced mechanical allodynia in rats.

Materials- Methods: Male Sprague Dawley rats weighing 200-250 g were used in this study. 30 rats were randomly distributed to five groups. Except the control group, all rats received 4mg/kg oxaliplatin (i. p.) twice weekly for 4 weeks. Vildagliptin 10 mg/kg, duloxetine 30 mg/kg, and in the combined group duloxetine 30 mg/kg, vildagliptin 10 mg/kg were administered orally for 4 weeks. On the 0. , 4. , 11. , 18. and 25. days of the study, development of mechanical allodynia was determined by Electronic Von Frey Test. The weight of the rats were followed up during the study. The data were evaluated statistically.

Result: It was observed that the pain threshold decreased in the oxaliplatin-administered group according to control group by electronic Von Frey test. The pain threshold increased again when duloxetine or vildagliptin was administered. The effect of duloxetine on chemotherapy induced mechanical allodynia was increased significantly when it was administered with vildagliptin.

Conclusion: The effect of medicine on chemotherapy induced neuropathy is limited. We need to confirm our results with new studies that the combination with different medicines like vildagliptin for increasing the effect of antidepressant drug duloxetine may be useful in the treatment of neuropathy.

Keywords: Duloxetine, Vildagliptin, Mechanic Allodynia, Rat

S71

Deneysel olarak oluşturulmuş akut böbrek yetmezliğinde etanersept'in koruyucu etkisi

Mehmet KARA[1], Mehmet Fatih SÖNMEZ[2], Hasan Basri ULUSOY[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut böbrek yetmezliği (ABY), glomerüler filtrasyon hızında gelişen azalma ile üre ve diğer azotlu atık metabolitlerin vücutta birikmesine ve kan elektrolit içeriğinin bozulmasına neden olan klinik bir tablodur. Etanercept, TNF-α 'nın hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimini yarışmalı bir şekilde baskılayan bir rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir. TNF-α inhibisyonunun ABY'ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada günümüzde etkili farmakolojik tedavi yöntemi henüz geliştirilememiş olan ABY'de, Etanersept'in koruyucu etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 91 adet Balb-C ırkı dişi erişkin fare alındı. Akut böbrek yetmezliği intraperitoneal folik asit enjeksiyonu ile oluşturuldu. Etanercept, folik asit ile eş zamanlı olarak 0. 7 mg/kg, 3. 5 mg/kg ve 7 mg/kg dozlarında tedavi gruplarına enjekte edildi. Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri çalışmanın 7. gününde ölçüldü. Böbrekler Hematoksilen-Eozin boyama ve Tunel boyama ile histolojik olarak incelendi. Çalışmanın 7. ve 0. günleri arasındaki ağırlık farkı gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırma tek yönlü ANOVA ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma (Post-hoc) testi için Tukey prosedürü kullanıldı. Anlamlı değer p<0. 05 olarak belirlendi.

Bulgular: ABY grubu, tedavi grupları ile karşılaştırıldığında histolojik bulgular, biyokimyasal sonuçlar ve kilo kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu. Folik asit, BUN seviyelerini arttırdı. Artan Etanersept dozları ile bu artış kademeli olarak azaldı. ABY grubunun BUN seviyesi 53. 36±14. 94 mg/dL, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p <0. 05). Etanercept, folik asitten zarar gören böbrek morfolojisini iyileştirdi. Tunel pozitif hücreler sayılarak bir apoptotik indeks yapıldı. ABY grubunda apoptotik hücrelerin kontrol grubuna göre istatistiksel ve anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Etanersept ile tedavi edilen gruplarda apoptotik indeks düşüktü ve renal tübüllerde daha az dilatasyon vardı. ABY grubunun apoptotik indeksi 3. 10 ± 0. 24 bulunmuştur (p <0. 001). Tüm gruplarda kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Sonuç: Etanersept'in ABY gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiği ve bu etkiyi moleküler düzeyde apoptozis mekanizmasını bloke ederek yaptığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Etanersept, Akut Böbrek Yetmezliği, TNF-α, Folik Asit

O71

Protective effect of etanercept in experimentally generated acute kidney failure

Mehmet KARA[1], Mehmet Fatih SÖNMEZ[2], Hasan Basri ULUSOY[1]

[1]Erciyes University Faculty of Medicine Department of Pharmacology

[2]Erciyes University Faculty of Medicine Department of Histology and Embryology

Objective: Acute renal failure (ARF) is a clinical syndrome that causes a decrease in the glomerular filtration rate and leads to an accumulation of nitrogenous waste products and uremic toxins. Etanercept is a recombinant human receptor fusion protein that competitively suppresses the interaction of TNF-α with cell surface receptors. TNF-α inhibition was shown to have a protective effect against ARF. This study investigated the protective effect of Etanercept on ARF.

Materials and Methods: 91 Balb-C female adult mice were included in the study. ARF was created with an intraperitoneal folic acid injection. Etanercept was injected with folic acid in doses of 0.7 mg/kg, 3. 5 mg/kg and 7 mg/kg in treatment groups. Levels of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine were measured on the 7th day of the study. The kidneys were examined histologically with Hematoxylin-Eosin staining and Tunel assay. The weight difference between the 7th and 0th days of the study was compared between the groups. The comparison between the groups was done by one way ANOVA. The Tukey procedure was used for multiple comparison (Post-hoc) test. Significant value was determined as p<0. 05.

Results: When comparing the ARF group with the treatment groups, statistically significant differences were found in terms of histological findings, biochemical results and weight loss (p <0. 05). Folic acid increased BUN levels. This increase was decreased gradually with increased doses of Etanercept. BUN level of ARF group was 53. 36±14. 94 mg/dL (p <0. 05). Etanercept improved kidney morphology damaged by folic acid. An apoptotic index was made by counting Tunel positive cells. In folic acid group, it was determined that apoptotic cells increased statistically and significantly compared to control group. The apoptotic index was low and there were less dilation in the renal tubules in the groups treated with Etanercept. The apoptotic index level of ARF group was 3. 10 ± 0. 24 (p <0. 001). There were no differences in creatinine levels in all groups.

Conclusion: Etanercept may prevent folic acid induced ARF by decreasing apoptosis.

Keywords: Acute renal failure, Etanercept, Folic acid, TNF-α

S72

Sıçan korpus kavernozumunda diyabete bağlı gelişen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler üzerine ursodeoksikolik asidin etkileri

İrem Ç. NALBANTOĞLU[1], Serhat SEVGİ[2], Gökçen KERİMOĞLU[3], Mine KADIOĞLU DUMAN[1], Nuri İhsan KALYONCU1

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

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

[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Emriyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Amaç: Epidemiyolojik veriler, erektil disfonksiyon(ED) prevalansının dünya genelinde yüksek olduğunu göstermektedir. Diyabetik erkeklerde bu prevalans %30'un üzerindedir. ED tedavisinde kullanılan mevcut terapötik yaklaşımların diyabetik ED tedavisindeki etkinlikleri daha düşüktür. Diyabete bağlı olarak kavernoz dokuda gelişen geri dönüşümsüz yapısal fibrotik süreçler bunun önemli bir sebebi olabilir. Bu çalışmada, daha önce farklı dokularda antifibrotik etkileri gösterilmiş olan Ursodeoksikolik asit(UDKA)'in, deneysel diyabet modelinde penil kavernöz dokulardaki hem fonksiyonel parametrelere etkisi hem de TGF-β1/Smad/CTGF yolağı üzerinden antifibrotik etkileri araştırıldı.

Gereç-Yöntem: Çalışmada Sprague-Dawley türü erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlara taşıyıcı veya Streptozotosin (STZ,60 mg/kg) intraperitonal enjekte edilerek non-diyabetik kontrol ve diyabetik gruplar (toplam 6 grup) oluşturuldu. Diyabet indüksiyonunun ardından 8 hafta boyunca kontrol ve diyabet gruplarına UDKA (20 mg/kg, 80 mg/kg dozlarında) oral gavaj ile uygulandı. Fonksiyonel değişkenler olarak intrakavernöz basınç(İKB) ve ortalama arteriyel basınç(OAB) ölçümü yapıldı. Penil kavernöz dokudaki histopatolojik değişikliklerin incelenmesi Masson-Trikrom boyama yöntemi ile yapıldı. Fibronektin, TGF-β1, Smad2/3, p-Smad2, Smad7 ve CTGF moleküllerindeki ekspresyon değişimleri Western blot yöntemi ile incelendi.

Bulgular: UDKA tedavisi, diyabetle azalan maksimum IKB/OAB ve total IKB/OAB oranlarında anlamlı artışa neden oldu ($p<0.001$,$p<0.05$). UDKA uygulanan gruplarda, histolojik incelemelerde diyabetle gelişen konjesyon ve ödemin oldukça azaldığı gözlendi. Ayrıca, bağ doku ve kollajen miktarı azalırken düz kas miktarında artış görüldü. Western blot sonuçlarına göre; diyabetik kontrol grubunda TGF-β1, Smad2/3, p-Smad2, Smad7, CTGF, fibronektin protein ekspresyonlarındaki artışların, UDKA tedavisi ile doza bağımlı şekilde anlamlı olarak azaldığı gösterildi.

Sonuç: UDKA, diyabet modelinde penil kavernöz dokuda TGF-β1/Smad/CTGF sinyalizasyonunu inhibe ederek fibrozisi azaltmıştır. TGF-β1/Smad/CTGF yolağı, diyabete bağlı ED'de potansiyel terapötik bir hedef olabilir.

*Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibrozis, diyabet, Smad, korpus kavernozum

O72

The effects of ursodeoxycolic acid on diabetes-induced functional and structural changes in the rat corpus cavernosum

İrem Ç. NALBANTOĞLU[1], Serhat SEVGİ[2], Gökçen KERİMOĞLU[3], Mine KADIOĞLU DUMAN[1], Nuri İhsan KALYONCU[1]

[1]Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology

[2]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology

[3]Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embriology

Objectives: Epidemiological data indicate the prevalence of erectile dysfunction(ED) is high worldwide. This is over 30% in diabetic men. Current approaches used in treatment of ED are less effective in diabetic-ED. Irreversible structural fibrotic processes in cavernous tissue due to diabetes may be an important reason. In this study, effects of Ursodeoxycholic acid(UDCA), which was previously shown to have antifibrotic effects, on both functional parameters and TGF-β1/Smad/CTGF pathway in cavernous tissues in diabetes model were investigated.

Materials-Methods: Sprague-Dawley rats were used. Non-diabetic control and diabetic experimental groups were formed, by injecting vehicle or Streptozotocin (STZ,60 mg/kg) i.p. After diabetes induction, UDCA(20 mg/kg,80 mg/kg) was administered via gavage to control and diabetes groups for 8 weeks. Intracavernous pressure(ICP) and mean arterial pressure(MAP) were measured as functional variables. Examination of histopathological changes in penile cavernous tissue was carried out by Masson-Trichrome-staining method. Expression changes in fibronectin, TGF-β1, Smad2/3, p-Smad2, Smad7 and CTGF molecules were analyzed by Western-blot method.

Results: UDCA treatment caused a significant increase in maximum ICP/MAP and total ICP/MAP ratios that decreased with diabetes ($p<0.001$,$p<0.05$). In treatment-groups, the congestion and edema developed with diabetes were decreased considerably. In addition, while the amount of connective tissue and collagen decreased, the amount of smooth muscle increased. According to Western-blot results, the increases in TGF-β1,Smad2/3,p-Smad2,Smad7,CTGF,fibronectin protein expressions were significantly decreased with UDKA treatment in a dose-dependent manner.

Conclusions: UDKA reduced fibrosis by inhibiting TGF-β1/Smad/CTGF signaling in cavernous tissue in diabetes model. The TGF-β1/Smad/CTGF pathway may be a potential therapeutic target in diabetes-induced ED.

*Our study is funded by Karadeniz Technical University Scientific Research Projects Unit.

Keywords: Fibrosis, diabetes, Smad, corpus cavernosum

S73

Sıçanlarda sisplatin ile indüklenen nefrotoksisite üzerine humik asidin etkileri

Ender TEKEŞ, Coşkun SILAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ÇANAKKALE, Türkiye

Amaç: Sıçanlarda sisplatine bağlı nefrotoksisitede oksidatif strese bağlı hasar rol oynamaktadır. Sisplatin uygulaması ile gelişen nefrotoksisitenin antioksidan özellikleri bilinen humik asit uygulaması ile önlenip önlenemeyeceğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca koruyucu etki varsa, ilgili etkinin olası mekanizmalarını aydınlatmak amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda 200-300 gram erkek Wistar sıçanlar kullanıldı (n=42). Deney hayvanları her grupta 7 hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır: Kontrol (Saline % 0.9); Humik asit 40 mg/kg; Sisplatin 10 mg/kg i.p. tek doz; Sisplatin + Humik asit 10 mg/kg/gün; Sisplatin + Humik asit 20 mg/kg/gün; Sisplatin + Humik asit 40 mg/kg/gün. Çalışmada ilaç uygulamaları günde tek doz periton içi uygulama şeklindedir ve toplam tedavi süresi 7 gündür. Sisplatin tek doz uygulandıktan 5 gün sonra, diğer gruplar ise tedaviye başladıktan 7 gün sonra ksilazin 5 mg/kg ve ketamin 50 mg/kg uygulanarak anestezi sağlanmış ve inceleme için kardiyak kan ve böbrekler alınmıştır. Plazmada üre ve kreatinin; böbrek dokusunda TNF-alfa, IL-10, NF-kappa B, Caspase 3, TAS (Total Antioxidant Status) ve TOS (Total Oxidant Status) düzeyleri belirlenmiştir.

Bulgular: Sisplatin uygulaması ile plazma üre ve kreatinin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Ancak humik asit uygulaması ile bu artışta bir değişiklik olmamıştır. Sisplatin uygulaması ile böbrek dokusunda TNF-alfa, IL-10, NF-kappa B düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Humik asit 10 mg ve 20 mg gruplarında değişiklik olmazken humik asit 40 mg grubunda TNF-alfa, IL-10, NF-kappa B düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür. Ayrıca oksidatif stres parametresi olan TOS düzeyleri sisplatin uygulaması ile kontrol grubuna göre anlamlı olarak artarken, humik asit 40 mg uygulananlarda anlamlı azalma görülmüştür.

Sonuç: Sisplatin ile oluşturulan böbrek hasarının iyileştirilmesinde humik asit 10 ve 20 mg/kg/gün dozları etki göstermezken, humik asit 40 mg/kg/gün dozunun bazı biyokimyasal parametrelerde anlamlı iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Sisplatine bağlı böbrek hasarının önlenmesinde humik asidin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Humik asit, Sisplatin, Nefrotoksisite

O73

The effects of humic acid on cisplatin-induced nefrotoxicity in rats

Ender TEKEŞ, Coşkun SILAN

Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Çanakkale

Objectives: Oxidative stress induced damage plays a role in cisplatin induced nephrotoxicity in rats. It is aimed to evaluate whether the nephrotoxicity developed by cisplatin can be prevented by the administration of humic acid(HA), whose antioxidant properties are known. In addition, if there is a protective effect, it is aimed to illuminate the possible mechanisms of the related effect.

Materials-Methods: Male Wistar rats(200-300g) were used in our study(n=42). Animals were divided into 6 groups with 7 animals in each group: Control;HA40mg/kg;Cisplatin 10mg/kg;Cisplatin+HA10mg/kg;Cisplatin+HA20mg/kg; Cisplatin+HA40mg/kg. In this study, drug administrations were as intraperitoneal administration once a day and the total duration of treatment was 7days. Anesthesia was achieved by administering xylazine 5mg/kg and ketamine 50mg/kg 5days after a single dose of cisplatin was administered, and 7days after the start of treatment in the other groups; and cardiac blood and kidneys were collected for examination. Urea and creatinine in plasma; TNF-alpha,IL-10,NF-kappaB,Caspase3,TAS,TOS levels in kidney tissues were evaluated.

Results: Plasma urea and creatinine levels were significantly increased with cisplatin administration compared to the control group. However, there was no change in that increase with HA application. TNF-alpha,IL-10,NF-kappaB levels in kidney tissue were significantly increased with cisplatin administration. While there was no change in the HA10mg and 20mg groups, there was a significant decrease in TNF-alpha,IL-10,NF-kappaB levels in the HA40mg group. In addition, TOS levels, which is an oxidative stress parameter, were significantly increased with cisplatin administration compared to the control group, while a significant decrease was observed in those administered 40mg of HA.

Conclusions: HA10 and 20mg/kg/day doses did not show any effect on the improvement of kidney damage induced by cisplatin, while HA40mg/kg/day dose was found to provide significant improvement in some biochemical parameters. It is thought that HA might be beneficial in the prevention of cisplatin-induced kidney damage..

Keywords: Humic acid, Cisplatin, Nephrotoxicity

S74

Akut insan rekombinant relaksin uygulamasının in-vitro indüklenmiş diyabetik sıçan korpus kavernosumunun gevşeme yanıtlarına etkisi

Selin ACAR[1], Özge GÜNER[2], Mehmet ATEŞ[3], Tijen KAYA TEMİZ[4], Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İzmir, Türkiye

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

Amaç: Relaksin, ilk olarak dişi üreme sisteminde daha sonra kalpte ve vasküler sistemde etkileri ortaya koyulan peptid yapılı bir hormondur. Bu çalışmanın amacı, insan relaksin-2'sinin rekombinant formu olan serelaksinin, penil dokudaki direkt etkisini ve hiperglisemik koşulda endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Serelaksinin penil dokuda direkt etkisinin olup olmadığı, organ banyosunda korpus kavernosuma (KK) kümülatif 10^{-12}-10^{-7} M serelaksin uygulaması ile doz-cevap eğrisi elde edilerek ortaya koyuldu. Hiperglisemi modeli, KK dokularının 44mM glukoz monohidrat + 120 uM metilglioksal içeren krebs solüsyonu içinde 3 saat inkübasyonu ile oluşturuldu. Serelaksinin hiperglisemik koşulda endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gevşeme yanıtlarıyla değerlendirildi.

Bulgular: KK'da kümülatif serelaksin uygulamasına bağlı gözlenen maksimum gevşeme yanıtı (Emaks) (%45,6 ± 4,6), zamana bağlı spontan gevşeme yanıtının değerlendirildiği kontrol grubu Emaks değeri (%34,5 ± 7,3) ile karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,2). Normoglisemi, hiperglisemi, serelaksin ile ko-inkübe hiperglisemi grupları karşılaştırıldığında, 10-6 M indometazin varlığında elde edilen asetilkolin Emaks değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001 sırasıyla, %40,6 ± 2,5; %29,3 ± 3,1; %17,5 ± 1,6). Hiperglisemik koşulda iloprost ile elde edilen Emaks değeri (%30,0 ± 3,5), normoglisemik koşula göre (%59,1 ± 9,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (p<0,05). Serelaksin ko-inkübe hiperglisemi grubunda iloprost ile elde edilen Emaks değeri (%21,3 ± 5,5) ile hiperglisemi grubunda elde edilen Emaks değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Relaksin hormonunun penil dokudaki etkilerini ortaya koymayı amaçladığımız çalışmamızda, serelaksinin KK'da direkt etki oluşturmadığını gösterdik. Ayrıca serelaksin ko-inkübasyonu, hiperglisemik grupta azalan NO aracılı gevşeme yanıtlarını potansiyelize etti. Vasküler dokuda serelaksinin endotel yanıtları üzerindeki koruyucu etkisi 48 ve 72 saatlik inkübasyonlarla ortaya koyulmuştur. Çalışmamızla serelaksinin KK'da erken dönem in-vitro etkilerini ortaya koymuş olduk. Ancak bu bulguların uzun dönem in-vivo serelaksin etkileri olarak doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Korpus kavernosum, erektil disfonksiyon, diyabet, nitrik oksit, serelaksin

O74

Effect of acute human recombinant relaxin administration on relaxation responses of in-vitro induced diabetic rat corpus cavernosum

Selin ACAR[1], Özge GÜNER[2], Mehmet ATEŞ[3], Tijen KAYA TEMİZ[4], Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER[2]

[1]Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Izmir, Turkey

[2]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Izmir, Turkey

[3]Dokuz Eylül University, Vocational School of Health Services, Izmir, Turkey

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

Objectives: Relaxin is a peptide-structured hormone that is first shown in the female reproductive system, then in the heart and vascular system. The aim of this study was to investigate the direct effect of serelaxin, the recombinant form of human relaxin-2, in penile tissue and its effect on endothelium-mediated relaxation responses in hyperglycemic condition.

Materials-Methods: The direct effect of serelaxin on penile tissue was determined by obtaining a dose-response curve with cumulative 10-12-10-7M serelaxin application to the corpus cavernosum(CC) in the organ bath. The hyperglycemia model was induced by incubation of CC tissues in Krebs solution containing 44mM glucose monohydrate+120uM methylglyoxal for 3 hours. The effect of serelaxin on endothelium-mediated relaxation responses in hyperglycemic condition was evaluated by nitric oxide(NO) and prostacyclin relaxation responses.

Results: The difference was not statistically significant when the maximum relaxation response (Emax) obtained due to cumulative serelaxin administration(45.6±4.6%) in CC was compared with Emax value of the control group with time-dependent spontaneous relaxation responses(34.5±7.3%). When normoglycemia, hyperglycemia, and serelaxin+hyperglycemia groups were compared, difference between Emax values of acetylcholine obtained in the presence of 10-6M indomethacin was found to be statistically significant ($p<0.0001$;respectively 40.6±2.5%; 29.3±3.1%; 17.5±1.6%). Emax value of iloprost in the hyperglycemia group(30.0±3.5%) was statistically significantly decreased compared to the normoglycemia group (59.1±9.7%) ($p<0.05$). The difference between the Emax value of iloprost in the serelaxin+hyperglycemia group(21.3±5.5%) and Emax value obtained in the hyperglycemia group was not statistically significant.

Conclusions: In the present study, serelaxin did not have a direct effect on the CC. In addition, serelaxin co-incubation potentiated the decreased NO-mediated relaxation responses in the hyperglycemic group. The protective effect of serelaxin on endothelial responses in vascular tissue was presented with 48 and 72 hour incubations. Our study has presented early *in-vitro* effects of serelaxin in CC. However, these findings should be confirmed as long-term *in-vivo* effects of serelaxin.

Keywords: Corpus cavernosum, erectile dysfunction, diabetes, nitric oxide, serelaxin

S75

Sıçanda kavernöz sinir hasarı modelinde astragalozit-ıv'ün erektil fonksiyon ve kavernozal fibrozis üzerine etkileri

Serhat SEVGİ[1], İrem Ç. NALBANTOĞLU[2], Yeşim K. YAŞAR[3], Gökçen KERİMOĞLU[4], Sabri Murat KESİM[2]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi/Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

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

[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi/Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabz, Türkiye

[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi/Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Amaç: Radikal prostatektomi (RP)'nin komplikasyonu olan kavernöz sinir (KS) hasarı erektil disfonksiyon (ED) için risk faktörüdür. KS hasarı sonrasında nöronal rejenerasyonun gecikmesi kavernöz dokuda fibrozis gibi histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Kavernöz dokudaki fibrotik süreçte TGF-β1/Smads sinyal yolağının kritik rol oynadığı bilinmektedir. Astragaloside-IV (AS-IV) geleneksel olarak kullanılan bitkisel bir bileşiktir. AS-IV'ün TGF-β1/Smads yolağı ile etkileşerek antifibrotik etki gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada bilateral kavernöz sinir hasarı (BKSH) modelinde AS-IV'ün erektil fonksiyon ve kavernöz dokudaki fibrozis üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: Sprague-Dawley erkek sıçanlarda, izofluran (%2) anestezisi altında kavernöz sinire 3 dakikalık mekanik sıkıştırma uygulanarak deneysel BKSH oluşturuldu. Sham/BKSH grubu sıçanlara BKSH'den sonraki 14 gün boyunca AS-IV tedavisi (1-5 mg/kg/gün; intraperitoneal) uygulandı. Protokol sonunda (15. gün) karotis artere ve kavernöz dokuya basınç transdüsürına bağlı kanül yerleştirilerek ortalama arteriyel basınç (OAB) ve intrakavernöz basınç (İKB) ölçüldü. Erektil fonksiyon: KS'nin elektriksel stimülasyonu ile indüklenen maksimum-İKB/OAB ve total- İKB/OAB değişimleri üzerinden değerlendirildi. Kavernöz dokuda TGF-β1, p-Smad2, Smad2/3, Smad7, fibronektin ekspresyonu western-blotting yöntemiyle ölçüldü. Kavernöz doku kesitleri Masson's Trichrome yöntemiyle histopatolojik olarak incelendi. İstatistiksel analiz one-way ANOVA post hoc Dunnett's testi ile yapıldı. P<0,05 ise fark anlamlı kabul edildi.

Bulgular: BKSH grubunda maksimum-İKB/OAB ve total- İKB/OAB değerleri sham grubuna göre düşük bulundu. AS-IV tedavisi 1-5 mg/kg/gün dozlarında BKSH ile indüklenen erektil fonksiyondaki azalmayı önledi, maksimum-İKB/OAB ve total- İKB/OAB değerleri AS-IV uygulanan BKSH grubunda Sham ile benzer bulundu (P>0,05). Ayrıca AS-IV tedavisi kavernöz dokuda BKSH ile indüklenen TGF-β1, fibronektin ve fosforile-Smad2 ekspresyonundaki artışı, Smad7 ekspresyonundaki azalmayı önledi (P<0,05). AS-IV tedavisi BKSH ile ilişkili düz kas atrofisi ve fibrozis gibi histopatolojik değişiklikleri geri çevirdi, AS-IV tedavisi uygulanan BKSH grubunda düz kas atrofisi ve fibrozis skoru BKSH grubundan düşük bulundu (P<0,05).

Sonuç: Sonuçlarımız AS-IV'ün BKSH modelinde erektil fonksiyondaki azalmayı ve kavernöz dokudaki fibrotik süreci TGF-β1/Smads yolağı üzerine etkisiyle önlediğini göstermiştir. AS-IV'ün KS hasarıyla indüklenen erektil disfonksiyonda terapötik potansiyele sahip olduğu ileri sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Astragalozit-IV, Erektil disfonksiyon, Kavernozal fibrozis, Kavernöz sinir hasarı, TGF-β1/Smad

O75

The effects of astragalosite-iv on erectile function and fibrosis in cavernous nerve injury model in the rats

Serhat SEVGİ[1], İrem Ç. NALBANTOĞLU[2], Yeşim K. YAŞAR[3], Gökçen KERİMOĞLU[4], Sabri Murat KESİM[2]

[1]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Trabzon, Turkey

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

[3]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Trabzon, Turkey

[4]Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Trabzon, Turkey

Objectives: Cavernous nerve (CN) injury, complication of radical prostatectomy (RP), is a risk factor for erectile dysfunction (ED). Neuronal regeneration process after CN injury causes histopathological changes in cavernous tissue. TGF-β1/Smads signaling pathway plays crucial role in fibrotic process. Astragaloside-IV (AS-IV) is traditionally used herbal compound. It has been reported that TGF-β1/Smads pathway mediates the antifibrotic effect of AS-IV. In this study, the effect of AS-IV on erectile function and fibrosis was evaluated in bilateral cavernous nerve injury (BCNI) model.

Material-Methods: BCNI was induced in Sprague-Dawley male rats by applying compression to the CN for 3 minutes under isoflurane anesthesia. Sham/BKSH- AS-IV group received AS-IV treatment (1-5 mg/kg/day; intraperitoneally) for 14 days after BKSH. On the 15th day, mean arterial pressure (MAP), intracavernous pressure (ICP) were measured by inserting pressure transducer-connected cannula into the carotid artery and cavernous tissue. Erectile function was evaluated with the alterations of max-ICP/MAP and total-ICP/MAP. The expression levels of TGF-β1, p-Smad2, Smad2/3, Smad7, fibronectin in cavernous tissue was measured by western-blotting. Cavernous sections were examined histopathologically by Masson's Trichrome method. One-way ANOVA post hoc Dunnett's test was used in statistical analysis. $P<0,05$ is considered as significant.

Results: Max-ICP/MAP and total-ICP/MAP decreased in the BKSH group. AS-IV treatment (1-5 mg/kg/day) prevented the reduction in erectile function; max-ICP/MAP and total-ICP/MAP values were similar to those of Sham in the BKSH-AS-IV group ($P>0.05$). Furthermore, AS-IV reversed the increase TGF-β1, fibronectin, phosphorylated-Smad2 expression and also the decrease in Smad7 expression in BKSH group ($P<0.05$). AS-IV treatment hindered the histopathological alterations such as atrophy and fibrosis related with BCNI ($P<0,05$).

Conclusions: AS-IV augmented erectile function and inhibited fibrotic process in the cavernous tissue by its effect on the TGF-β1/Smads pathway in the BCNI model. It can be suggested that AS-IV has therapeutic potential in erectile dysfunction induced by KS injury.

Keywords: Astragaloside-IV, Cavernosal fibrosis, Cavernous nerve injury, Erectile dysfunction, TGF-β1/Smads

S76

Ostolün erektil fonksiyondaki etkilerine hidrojen sülfürün katkısı var mıdır?

Elif ALAN, Günay YETİK-ANACAK, Gülnur SEVİN

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş-Amaç: Ostol, düz kas gevşetici, antienflamatuvar ve antioksidan etkiler gösteren doğal bir kumarindir. Farmakolojik etkilerinde hidrojen sülfür (H_2S) ile ortak mekanizmalar paylaştığı dikkat çekmektedir. Ostol-H_2S ilişkisinin araştırıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Ostolün erektil fonksiyondaki etkisine H_2S'in katkısının araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Ostolün (100 nM-100 µM) fare korpus kavernozumunda (FKK) fenilefrin ön-kastırma sonrası gevşetici etkisi DMT strip myograph ile araştırılmıştır. Sırasıyla aminooksiasetik asit (AOAA,10 mM, 30 dk.) ve L-nitro arjinin metil ester (L-NAME, 100 µM, 30 dk.) varlığında ostol gevşeme yanıtları tekrarlanarak H_2S ve NO sentezinin rolü değerlendirilmiştir. Ayrıca bu kapsamda L-sistein (10 µM-10 mM) ve asetilkolin (ACh, 1 nM-10 µM) gevşeme yanıtları ostol (20 µM, 15 dk.) varlığında/yokluğunda alınmıştır (n=6-8). Ostolün (20 µM, 100 µM, 30 dk.), FKK homojenatında gerçek-zamanlı H_2S üretimi üzerindeki etkisi bazal ve uyarılmış (L-sistein, 10 mM) koşullarda AOAA (10 mM) varlığında/yokluğunda amperometrik H_2S mikrosensörü (Unisense A/S) ile 37°C'de 40 dk. boyunca ölçülmüştür (n=6-8).

Bulgular: Ostol, konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları oluşturmuştur (P<0.001, ANOVA). L-NAME (P<0.001, ANOVA) ve AOAA (P<0.01, ANOVA), ostole bağlı gevşemeleri inhibe etmiştir. Ostol, ACh (P<0.05 ANOVA) ve L-sistein (P<0.01, ANOVA) gevşeme yanıtlarını arttırmış, bu artışlar AOAA (P<0.01 ANOVA) varlığında geri dönmüştür. Ostol (20 µM ve 100 µM), FKK'da H_2S düzeylerini (Emaks, sırasıyla P<0.05 ve P<0.001, ANOVA) ve H_2S üretim hızını (Eğim, P<0.05, ANOVA) arttırmış ve bu artışlar AOAA ile inhibe olmuştur (P<0.001, ANOVA).

Sonuç: Ostol, FKK'da NO'in yanı sıra H_2S sentezini arttırarak gevşetici etki göstermiştir. Ostol, sildenafil gibi PDE-5 inhibitörlerinin etkisiz kaldığı endotel disfonksiyonu ile ilişkili erektil disfonksiyonda yeni ve etkili bir ilaç adayı olarak kullanılma potansiyeli taşımaktadır. Ayrıca miyokart infarktüsü, diyabet, Alzheimer gibi H_2S biyoyararlanımının bozulduğu diğer hastalıkların tedavisinde de ostolün etkinliği araştırılmalıdır.

Teşekkür: Araştırmacılar, TDK-2021-22681 nolu proje kapsamında Ege Üniversitesi'ne ve 2211-C programı kapsamında TÜBİTAK'a teşekkür etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ostol, Korpus kavernozum, Fare, Erektil fonksiyon, H2S

O76

Does hydrogen sulfide contribute to the effect of osthole on erectile function?

Elif ALAN, Günay YETİK-ANACAK, Gülnur SEVİN

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ege University, Izmir, Turkey

Introduction-Objectives: Osthole is a natural coumarin which has smooth muscle relaxant, anti-inflammatory and antioxidant activities. It is noteworthy that osthole shares common pathway with hydrogen sulfide(H_2S) in terms of its pharmacological effects. There are no studies that have evaluated the osthole-H_2S relation. It is aimed to investigate the contribution of H_2S to the relaxant effect of osthole on erectile function.

Materials-Methods: Relaxant responses to osthole(100nM-100µM) in phenylephrine pre-contracted mouse corpus cavernosum(MCC) was examined by DMT strip myograph. To investigate the roles of H_2S and NO synthesis, osthole relaxations were repeated in the presence of inhibitors, aminooxyacetic acid(AOAA,10mM,30min.) and L-nitro arginine methyl ester(L-NAME,100 µM,30 min.), respectively. Besides, L-cysteine(10µM-10mM) and acetylcholine(ACh,1nM-10µM) relaxation responses were obtained in the presence/absence of osthole(20 µM,15 min.)(n=6-8). Effect of osthole(20 µM,100 µM,30 min.) on real-time H_2S production was measured in the presence/absence of AOAA(10mM) at basal and stimulated(L-cysteine,10 mM) conditions by an amperometric H_2S microsensor (Unisense A/S) for 40 minutes at 37°C in MCC homogenate(n=6-8).

Results: Osthole induced concentration-dependent relaxation responses(P<0.001,ANOVA). L-NAME(P<0.001,ANOVA) and AOAA(P<0.01,ANOVA) inhibited osthole-induced relaxations. Osthole augmented the relaxation responses of ACh(P<0.05,ANOVA) and L-cysteine(P<0.01,ANOVA), which were reversed in the presence of AOAA(P<0.01,ANOVA). Osthole(20µM,100 µM) increased H_2S level(Emax, P<0.05 and P<0.001,ANOVA,respectively) and H_2S production rate(Slope,P<0.05,ANOVA) in MCC, which were inhibited by AOAA(P<0.001,ANOVA).

Conclusions: Osthole caused relaxation by increasing the synthesis of H_2S as well as NO in MCC. Osthole has the potential to be used as a new and effective drug candidate in erectile dysfunction associated with endothelial dysfunction, where PDE-5 inhibitors(sildenafil) are ineffective. In addition, the efficacy of osthole should be investigated in the treatment of other diseases in which H_2S bioavailability is impaired, such as myocardial infarction, diabetes, Alzheimer's.

Acknowledgments: Researchers thank to Ege University and TUBITAK within the scope of the project numbered TDK-2021-22681 and 2211-C program, respectively.

Keywords: Osthole, Corpus cavernosum, Mouse, Erectile function, H2S

S77

Yüksek-fruktozlu diyet testiküler mapk yolağını aktive etmektedir

Onur Gökhan YILDIRIM[1], Fatma AKAR[2]

[1]Artvin Çoruh Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Eczane Hizmetleri Bölümü, Artvin, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Yüksek fruktoz tüketiminin, artan metabolik sendrom prevalansı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağı, germ hücre ve apoptozisin düzenlenmesinin yanı sıra spermatogenezin sürdürülebilmesi için önemlidir. Yüksek fruktozlu diyetin testiküler mitojenik yolak üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, testiküler mitojenik yolak proteinlerinden p38MAPK, ERK1/2 ve JNK1 düzeyleri üzerine yüksek fruktozlu diyetin etkisi incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: Wistar erkek sıçanlara 15 hafta süreyle içme suyu içinde %20 fruktoz verilmiştir. Testiküler *p38mapk*, *erk1*, *erk2* ve *jnk1* gen ekspresyon düzeyleri real-time PCR yöntemi ile tespit edilmiştir. p38MAPK, p-p38MAPK, ERK1/2, p-ERK1/2, JNK1 ve p-JNK1 protein düzeyleri Western blot analizi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Fruktoz tüketen sıçanlarda testiküler *p38mapk*, *erk1* ve *erk2* mRNA ekspresyon düzeylerinde kontrole kıyasla artış eğilimi görülmesine karşın, değişikliklerin anlamlı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, fruktoz tüketiminin testiküler *jnk1* mRNA ekspresyon düzeyini değiştirmediği saptanmıştır. Diyet içinde fruktoz tüketiminin sıçan testiküler p38MAPK, p-p38MAPK ve p-ERK1/2'nin protein düzeylerini kontrole kıyasla artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca, fruktoz tüketen sıçanlarda testis p-p38MAPK/p38MAPK oranında anlamlı bir artış olduğu gözlemlenirken, p-ERK1/2/ERK1/2 oranında kontrole kıyasla anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır. Ek olarak, fruktoz tüketiminin testiküler JNK1 ve p-JNK1'in protein seviyelerinin yanı sıra p-JNK1/JNK1 oranında anlamlı bir azalma belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma bulguları, sıçanlarda yüksek fruktoz tüketiminin, erkek infertilitesiyle ilişkili olan testiküler mitojenik sinyal yolağını aktive ettiği gösterilmiştir.

Kaynaklar: Hannou, S. A., Haslam, D. E., McKeown, N. M., & Herman, M. A. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. The Journal of Clinical Investigation, 128(2), 545-555.

Li, M. W., Mruk, D. D., & Cheng, C. Y. (2009). Mitogen-activated protein kinases in male reproductive function. Trends in Molecular Medicine, 15(4), 159-168.

Wong, C. H., & Cheng, C. Y. (2005). Mitogen-activated protein kinases, adherens junction dynamics, and spermatogenesis: a review of recent data. Developmental Biology, 286(1), 1-15.

Anahtar Kelimeler: Yüksek fruktoz diyeti, MAPK/ERK, JNK1, testis

O77

High-fructose diet activates testicular mapk pathway

Onur Gökhan YILDIRIM[1], Fatma AKAR[2]

[1]Department of Pharmacy Services, Vocational School of Health Services, Artvin Coruh University, Artvin, Turkey

[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Gazi University, Ankara, Turkey

Objectives: High-fructose consumption might be associated with the increased prevalence of metabolic syndrome. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway is important for regulation of germ cell and apoptosis as well as maintenance of spermatogenesis. The influence of high-fructose consumption on testicular mitogenic pathway is not known. In this study, we aimed to investigate the impact of dietary fructose on mitogenic pathway elements, including p38MAPK, ERK1/2 and JNK1 in testicular tissue of the rats.

Materials-Methods: Fructose was given to male Wistar rats as 20% solution in drinking water for 15 weeks. Gene expression levels of *p38mapk*, *erk1*, *erk2* and *jnk1* in the testicular sample of rats were established by real-time PCR. Protein levels of p38MAPK, p-p38MAPK, ERK1/2, p-ERK1/2, JNK1 and p-JNK1 were determined by Western-blot analysis.

Results: There was a tendency toward an increase in the expression level of *p38mapk*, *erk1* and *erk2* mRNA in testicular tissue of fructose-fed rats, but the differences did not achieve a significance level. In addition, fructose consumption did not change the testicular *jnk1* mRNA expression level. Dietary high-fructose markedly elevated protein expression levels of p38MAPK, p-p38MAPK and p-ERK1/2 in the testicular tissue of the rats compared to the controls. Besides, p-p38MAPK/p38MAPK ratio were significantly increased in fructose-fed rats, but not p-ERK1/2/ERK1/2 ratio. In addition, fructose consumption decreased the protein levels of testicular JNK1 and p-JNK1 as well as the p-JNK1/JNK1 ratio.

Conclusions: This study findings suggested that high-fructose consumption in rats activates mitogenic signaling pathway, which might be related to male infertility.

Referance: Hannou, S. A., Haslam, D. E., McKeown, N. M., & Herman, M. A. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. The Journal of Clinical Investigation, 128(2), 545-555.

Li, M. W., Mruk, D. D., & Cheng, C. Y. (2009). Mitogen-activated protein kinases in male reproductive function. Trends in Molecular Medicine, 15(4), 159-168.

Wong, C. H., & Cheng, C. Y. (2005). Mitogen-activated protein kinases, adherens junction dynamics, and spermatogenesis: a review of recent data. Developmental Biology, 286(1), 1-15.

Keywords: Dietary high-fructose, MAPK/ERK, JNK1, testis

S78

Sistit oluşturulmuş fare mesanesinde görülen detrusor kasılma bozukluklarında h2s donörü gyy4137 koruyucu etki göstermektedir

Merve DENİZALTI[1], Andreas PAPAPETROPOULOS[2], Nezahat Tuğba KANDİLCİ[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Atina Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Atina, Yunanistan

Amaç: Sistit, mesanenin inflamasyonu sonucu detrusor düz kasının aşırı aktifleşmesi ile gelişir. Sistitte mesanenin kasılabilirliğinde ortaya çıkan bozuklukların tedavisi hastanın sosyal yaşamını sürdürebilmesi açısından önemlidir. Hidrojen sülfür (H2S) antioksidan etkiye sahip bir gaz transmitterdir. Bu çalışmada, siklofosfamid ile sistit oluşturulmuş fare mesanesinde kasılma yanıtlarındaki değişim üzerine H2S'in etkileri incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: Sistit oluşturulacak farelere tek doz siklofosfamid (300 mg/kg; i.p.), kontrol grubuna %0.9 serum fizyolojik uygulandı. H2S'in antioksidan etkisinin siklofosfamidin oluşturacağı sistitin toksik etkilerini önleyici etkisi olup olmadığının araştırılması amacıyla siklofosfamid uygulamasının 30 dakika öncesinde farelere yavaş H2S donörü GYY4137 (10 mg/kg; i.p.) enjekte edildi. Enjeksiyonlardan 4 saat sonra mesane detrusor düz kas preparatları izole edildi ve modifiye Krebs' içeren 1 ml hacimli banyolara yerleştirildi. Dokular 100 µM b-eskin ile permeabilize edildi. Data, K+ kasılmasının yüzdesi olarak ifade edildi, $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kontrol farelerin detrusor kasında karbakol (50 µ), IP3 (50 µ) ve kafein (5 mM) ile kasılma yanıtları elde edildi (sırasıyla; %21±6.5, %3.4±0.6, %1.4±0.1; n=5-7). Bu kasılma yanıtlarının her biri sistit grubunda anlamlı olarak arttı (sırasıyla; %49.8±9.2, %7.1±1.3, %2.9±0.3; n=5-7, $P<0.05$). Artmış karbakol, IP3 ve kafein kasılma yanıtları, GYY4137 uygulanan farelerde anlamlı olarak azaldı (sırasıyla; 12.8±1.6, %2.9±0.7, %2.1±0.8; n=6, $P<0.05$). Ayrıca, sistit uygulanan farelerde artan karbakol kasılma yanıtları Rho kinaz inhibitörü Y-27632 (1 µM) ve protein kinaz C inhibitörü GF-109203X (5 µM) ile inhibe oldu. Bu inhibisyon sırası ile % 73 ve %79 oranlarında görüldü (n=4-6; $P<0.05$).

Sonuç: Detrusor kasında karbakol, IP3- ve kafein aracılı kasılma yanıtları sistit oluşturulmuş farelerde arttı. Bu kasılma bozukluklarında H2S donörü GYY4137 koruyucu etki gösterdi. Bu koruyucu etki en fazla kasılma yanıtının IP3- aracılı komponentinde görüldü. Hücre içi depolardan karbakol ile indüklenen kalsiyum salıverilmesinin sistit oluşturulmuş detrusor kasındaki artışında sarkoplazmik retikulum IP3- ve kafein kanalları ile Rho kinaz ve protein kinaz C yolaklarının rolü olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Detrusor, Permeabilizasyon, Fare, Siklofosfamid, Sistit

O78

H2s donor gyy4137 has a protective effect on impaired detrusor contractions in cystitis-induced mouse bladder

Merve DENİZALTI[1], Andreas PAPAPETROPOULOS[2], Nezahat Tuğba KANDİLCİ[1]

[1]Hacettepe University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology, 06100, Ankara, Turkey

[2]National and Kapodistrian University of Athens Faculty of Pharmacy Laboratory of Pharmacology, 15771, Athens, Greece

Objectives: Cystitis is developed with overactive detrusor smooth muscle as a result of inflammation of the bladder. Treatment of impaired bladder contractility in cystitis is important for the patient's social life. Hydrogen sulfide (H2S) is a gas transmitter with an antioxidant effect. In this study, the effects of H2S on variable contractile responses in mouse bladder having cyclophosphamide-induced cystitis were investigated.

Materials-Methods: Cystitis was induced by a single injection of cyclophosphamide (300 mg/kg; i.p.) (or saline for control) to mice. Slow-release H2S donor GYY4137 (10 mg/kg, i.p.) was injected 30 minutes before cyclophosphamide. Detrusor smooth muscle strips were isolated 4 h after injections and mounted in 1 ml tissue baths containing modified Krebs' solution. Strips were permeabilized using 100 µM β-escin. Contractions were expressed as a percentage of 80 mM K+ response and $P<0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: Carbachol (50 µM)-, IP3 (50 µM)- and caffeine (5 mM)-induced contractile responses were elicited in detrusor smooth muscle of mice (21±6.5%, 3.4±0.6%, 1.4±0.1%, in respectively; n=5-7). Each of these contractile responses increased significantly in cystitis (49.8±9.2%, 7.1±1.3%, 2.9±0.3%, in respectively; n=5-7, $P<0.05$). These enhanced carbachol-, IP3-, and caffeine-induced contractile responses were decreased with GYY4137-pretreatment (12.8±1.6, 2.9±0.7%, 2.1±0.8%, in respectively; n=6, $P<0.05$). Furthermore, increased carbachol contractile responses in cystitis were inhibited by Rho kinase inhibitor Y-27632 (1 µM) and protein kinase C inhibitor GF-109203X (5 µM). These inhibitions were approximately 73% and 79% (n=4-6; $P<0.05$).

Conclusions: Carbachol-, IP3- and caffeine-induced contractile responses were increased in cyclophosphamide-treated mice detrusor smooth muscle. H2S donor GYY4137 has a protective effect against these impaired contractions, predominantly in IP3-mediated contractile response. We suggest that sarcoplasmic reticulum IP3- and caffeine channels, Rho kinase and protein kinase C pathways all play a role in enhanced carbachol-induced calcium release from intracellular stores in detrusor smooth muscle having cystitis.

Keywords: Detrusor, Permeabilization, Mouse, Cyclophosphamide, Cystitis

S79

İnsan sting, al5ap ve sars-cov-2 spike proteinleri arasında moleküler mimikri varlığı: covid-19 koagulasyon mekanizması için bulgu

Süleyman AYDIN[1], Ayça ÇAKMAK[2]

[1]Anadolu Univ Eczacilik Fak Farmakoloji Ab. D., Eskisehir, Türkiye

[2]Yozgat Bozok Univ Tıp Fak Tıbbi Farmakoloji Ab. D., Yozgat, Türkiye

Amaç: SARS-CoV-2'nin neden oldugu COVID-19 tüm ülkelerde sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve ölüm ile sonuçlanan pnömoninin yanısıra immunolojik, kardiyovasküler ve inme dahil olmak üzere nörolojik komplikasyonlar sözkonusudur. "Stimulator of interferon genes protein" (STING) ve SARS-CoV-2 spike proteini arasında antik moleküler mimikrinin bildirilmiş olmasına dayanılarak, spike ile diğer insan proteinleri arasında da moleküler mimikri varlığı hipotezi kurulmuş ve bu hipotezi test etmek icin biyoinformatik yöntemler kullanılmıştır.

Gereç-Yöntem: Protein bilgileri European Bioinformatics Institute (ftp://ftp. ebi. ac. uk) ftp makinalarından indirilmiş, bilgilerin işlenmesi için tar, gunzip, wget, vi, Imagemagick, enscript ve R kullanilmis, protein dizilenmesi icin Clustal Omega (ver. 1. 2. 4) ve içsel düzensiz proteinler (intrinsically disordered proteins) için IUPred2A, GNU/Linux işletim sistemine ait Bash komutları ile birlikte kullanılmıştır.

Bulgular: İnsan 'Arachidonate 5-Lipoxygenase-Activating Protein' (AL5AP), STING ve SARS-CoV-2 spike proteinleri arasında moleküler mimikrinin var olduğu bulunmuştur. Moleküler mimikri üzerinde rol oynayan kısa dizide (short linear motif) bulunan amino asitler sırasıyla şunlardır: Y[FY][VI]GYL. Bu moleküller arasında sadece STING proteininin içsel düzensiz protein bölgelerine sahip olduğu bulunmuştur.

Sonuç: AL5AP lökotrien biyosentezinde rol oynayan bir proteindir. Moleküler mimikri gösteren STING ve AL5AP proteinlerinin inme ve kardiyovasküler koagulasyondaki rolünün bildirilmiş olması nedeniyle, STING ve AL5AP proteinlerinin COVID-19 ile ilgili koagulasyon ve trombotik komplikasyonlarda rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, STING, Tromboz, Moleküler mimikri, Lökotrien

O79

Molecular mimicry for the human sting, al5ap and sars-cov-2 spike protein: evidence for the mechanism of coagulation of covid-19

AYDIN, S.[1], ÇAKMAK, A.[2]

[1]Anadolu University Faculty of Pharmacy Dept Pharmacology, Eskisehir TURKEY

[2]Yozgat Bozok University Faculty of Medicine Dept Medical Pharmacology, Yozgat TURKEY

Objectives: COVID-19 is caused by SARS-CoV-2 and continuing as a global health crise. It was recognized as pneumonia leading to death with acute respiratory distress (ARDS) but involvement of immunological, cardiovascular and neurological complications including stroke were reported. Because an ancient molecular mimicry for the "stimulator of interferon genes protein" (STING) and spike protein of SARS-CoV-2 was reported, we hypothetized presence of molecular mimicry for spike and other human proteins. Bioinformatical methods were used to test the hypothesis.

Materials-Methods: The protein data was downloaded from the ftp servers of European Bioinformatics Institute (ftp://ftp. ebi. ac. uk). The software for downloading and processing the data were: tar, gunzip, wget, vi, Imagemagick, enscript and R. Clustal Omega (ver. 1. 2. 4) for alignment and IUPred2A for intrinsically disordered proteins with the Bash commands of GNU/Linux were used for the study.

Results: A molecular mimicry for human 'Arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein' (AL5AP), STING and spike protein of SARS-CoV-2 was found. Amino acids of the short linear motif for the mimicry are: Y[FY][VI]GYL. Only STING has intrinsically disordered protein regions but not the other two proteins.

Conclusion: AL5AP play role on the leukotriene biosynthesis. Since STING and AL5AP was reported to play role in stroke and cardiovascular coagulation, the involvement of human STING and AL5AP is suggested on the coagulation and thrombosis related complicatons of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, STING, Thrombosis, Molecular mimicry, Leukotriene

S80

Sıçanlarda 5-fluorourasil ile oluşturulmuş gastrointestinal mukozitte berberinin terapötik etkisi

Melike KIRCADERE[1], Nuşin HARMANCI[2], Ezgi EROĞLU[3], Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL[2], Erhan ŞAHİN[4], Semra YİĞİTASLAN[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

[3]Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[4]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Amaç: Çalışmamızda, sıçanlara 5-florourasil uygulanması ile oluşturulan gastrointestinal mukoza hasarına karşı berberinin terapötik potansiyelinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 6-8 haftalık Wistar Albino erkek sıçanlar kontrol, 5FU, BER75, BER150 ve BER300 olarak 5 gruba ayrılmıştır (n=8/grup). 5FU, BER75, BER150 ve BER300 gruplarına 0-7. günler arasında gün aşırı 5-FU (60 mg/kg, ip) uygulanarak mukozit oluşturuldu. BER75, BER150 ve BER300 gruplarına sırasıyla 75, 150 ve 300 mg/kg/gün dozlarda berberin yine 0-7. günler arasında hergün po uygulandı. Deneyin başında ve sonunda hayvanların vücut ağırlıkları ölçüldü. Total antioksidan aktivite (TAS), total oksidan aktivite (TOS), TNF-α, IL-6 ve NF-κB düzeylerinin serumda tayinleri için ELISA yöntemi kullanıldı. Jejenum ve ileum doku kesitlerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Deneyin sonunda hayvanların vücut ağırlıklarındaki yüzde değişimi (%VA) tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü (her biri için $p < 0,001$), ancak berberin tedavisi 5-FU'in oluşturduğu kilo kaybını düzeltmemiştir. Oksidatif stres indeks değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). IL-6 düzeyi 5FU grubuna kıyasla BER75 grubunda hafif, BER150 ve BER300 gruplarında anlamlı derecede azaldı (sırasıyla, $p>0,05$; $p=0,002$ ve $p=0,002$). TNF-α düzeyi 5-FU grubuna kıyasla BER75, BER150 ve BER300 gruplarında azaldı (sırasıyla $p> 0,05$; $p=0,003$; $p> 0,05$). NF-κB düzeyi kontrol grubuna kıyasla 5FU grubunda bir miktar yüksek bulunmuştur ($p> 0,05$). BER75, BER150 ve BER300 gruplarında ise anlamlı derecede azaldı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0,001$ ve $p<0.05$). Histopatolojik olarak 5-FU grubunda yoğun epitel hasarı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kanama ve ödem odakları görüldü. Tedavi gruplarında ise berberinin doz bağımlı bir şekilde bu hasarı azalttığı tespit edildi.

Sonuç: Berberinin doz bağımlı olarak sıçanlarda 5-florourasil ile oluşturulan gastrointestinal mukozitte potansiyel bir terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir.

*Bu çalışma 201911A106 nolu proje kapsamında Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Berberin, 5-Florourasil, Mukozit, Sıçan

O80

Therapeutic effect of berberine on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats

Melike KIRCADERE[1], Nuşin HARMANCI[2], Ezgi EROĞLU[3], Çiğdem ÇENGELLİ ÜNEL[2], Erhan ŞAHİN[4], Semra YİĞİTASLAN[2]

[1]Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Eskişehir

[2]Lokman Hekim University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara

[3]Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Eskişehir

Objective: To investigate the therapeutic potential of berberine against gastrointestinal mucosal damage induced by 5-fluorouracil in rats.

Materials and Methods: In the study, 6-8 weeks old Wistar Albino male rats were divided into 5 groups as control, 5FU, BER75, BER150, and BER300 (n=8/group). Mucositis was induced by 5-FU (60 mg/kg, ip) every other day between days 0-7 in 5FU, BER75, BER150, and BER300 groups. Berberine at doses of 75, 150, and 300 mg/kg/day was given between the days 0-7 in BER75, BER150, and BER300 groups. The body weights of the animals were measured at the beginning and end of the experiment. ELISA was used for the determination of serum total antioxidant activity (TAS), total oxidant activity (TOS), TNF-α, IL-6, and NF-kB levels. Histopathological evaluation was performed on jejunum and ileum tissue.

Results: At the end of the experiment, the percent change in body weights of the animals (%BW) was significantly lower in the treatment groups than in the controls ($p < 0.001$ for each), but berberine did not improve the 5-FU-induced weight loss. There was no significant difference between the groups in terms of oxidative stress index ($p > 0.05$). IL-6 was slightly decreased in the BER75 group and significantly decreased in the BER150 and BER300 groups compared to the 5FU group ($p>0.05$; $p=0.002$ and $p=0.002$, respectively). TNF-α were decreased in the BER75, BER150 and BER300 groups compared to the 5-FU group ($p> 0.05$; $p=0.003$; $p> 0.05$, respectively). NF-kB was slightly higher in 5FU group compared to control group ($p> 0.05$) and significantly decreased in BER75, BER150, and BER300 groups ($p<0.05$, $p<0.001$, and $p<0.05$, respectively). Histopathologically, intense epithelial damage, inflammatory cell infiltration, bleeding and edema foci were observed in the 5-FU group. Berberine reduced this damage in a dose-dependent manner.

Conclusion: Berberine may be a therapeutic agent in gastrointestinal mucositis induced by 5-fluorouracil.

Keywords: Berberine, 5-Fluorouracil, mucositis, rat

S81

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat kullanımının kornea endotel morfolojisi ve kalınlığı üzerine etkisi

Gözde AKSOY AYDEMİR, Emre AYDEMİR, Merve KALINLI

Adıyaman Universitesi, Adıyaman, Türkiye

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda kornea endotel hücre yoğunluğunu (EHY), morfolojisini ve merkezi kornea kalınlığını (MKK) sağlıklı grup ile karşılaştırmak.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya DEHB olan 64 çocuğun 64 gözü ve 55 sağlıklı bireyin 55 gözü dahil edildi. Hasta grubu metilfenidat (MPH) kullanımına göre 2'ye ayrıldı. Çocuklarda DEHB belirti şiddeti, Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-S) ve Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-48 (CPRS-48) kullanılarak değerlendirildi. Ayrıntılı oftalmolojik muayeneden sonra tüm katılımcılara speküler mikroskopi ölçümü yapıldı. EHY, ortalama hücre alanı (OHA), varyasyon katsayısı (VK), altıgenlik oranı ve MKK değerleri kaydedildi.

Bulgular: Grupta MPH kullanan 34 çocuk ve MPH kullanmayan 30 çocuk vardı. 3 grup arasında yaş ve cinsiyet arasında fark yoktu. MPH kullanan hastalarda MPH olmayanlara göre ortalama EHY ve altıgenlik oranı daha düşüktü (p = 0,001 ve p = 0,007) ve hem VK hem de OHA daha yüksekti (p=0,007 ve p=<0,001). MPH kullanım süresi ile EHY, altıgenlik oranı, VK ve OHA arasında anlamlı korelasyonlar vardı (sırasıyla p=0,015 r=-0.383, p=<0.001 r=-0.686, p=0.008 r=0.417 ve p=<0.001 r=0.638). MPH kullanan hastalarda sağlıklı gruba kıyasla ortalama EHY ve altıgenlik oranı daha düşük (p = <0,001 ve p = <0,001) ve hem VK hem de OHA daha yüksekti (p=0,002 ve p=<0,001). MPH kullanmayan hasta grubu ile sağlıklı grup arasında tüm değerlerde anlamlı fark izlenmedi (p=>0,005). Üç grup arasında MKK açısından anlamlı fark yoktu (p > 0,005).

Sonuç: Literatürde MPH maruziyetinin sıçan kornealarında doza bağlı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Kornea epiteli hafif dozlarda etkilenirken, kornea endoteli yüksek dozlarda etkilenir. Çalışmamızda kullanım süresi ile ortaya çıkan endotel değişiklikleri de bu durumu desteklemektedir. MPH kullanan DEHB grubunda kornea endotel fonksiyonunda değişiklik saptandı ve MPH kullanım süresi arttıkça değişiklik arttı. Uzun süreli MPH tedavisi alan DEHB'li çocuklarda endotel disfonksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, kornea endotel hücre yoğunluğu, kornea endotel fonksiyonu, speküler mikroskopi

O81

The effect of methylphenidate use on corneal endothelial morphology and thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder

Gözde Aksoy AYDEMİR[1], Emre AYDEMİR[1], Merve KALINLI[2]

[1]Ophthalmology Department, Adıyaman University Training and Research Hospital, Adıyaman, Turkey

[2]Child and Adolescent Psychiatry Department, Adıyaman University Training and Research Hospital, Adıyaman

Purpose: To investigate corneal endothelial cell density (ECD), morphology, and central corneal thickness (CCT) in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) compared with healthy subjects.

Methods: Sixty-four eyes of 64 children with ADHD and 55 eyes of 55 healthy subjects were included in this study. The patient group was divided into 2 according to the use of methylphenidate (MPH). The symptom severity of ADHD in the children was evaluated via the use of parent-reported measurements, which were collected using the Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavioral Disorders Screening and rating Scale (T-DSM-IV-S) and Conners Parent Rating Scale-48 (CPRS-48). After detailed ophthalmologic examination, specular microscopy measurement was performed for all participants. ECD, average cell area (ACA), coefficient of variation (CV), hexagonality ratio, and CCT values were recorded.

Results: There were 34 children in the group using MPH and 30 children without MPH. There was no age or gender difference between the 3 groups. Mean ECD and hexagonality ratio were lower (p=0.001 and p=0.007) and both CV and ACA were higher (p=0.007 and p=<0.001) in patients with using MPH when compared to without MPH. There were significant correlations between MPH usage duration and ECD, hexagonality ratio, CV and ACA (p=0.015 r=-0.383, p=<0.001 r=-0.686, p=0.008 r=0.417 and p=<0.001 r=0.638 respectively). Mean ECD and hexagonality ratio were lower (p=<0.001 and p<0.001) and both CV and ACA were higher (p=0.002 and p=<0.001) in patients with using MPH when compared to healthy subjects. There was no significant difference in all values between the patient group who did not use MPH and the healthy subjects (p=>0.005).

Conclusion: In the literature, it has been shown that MPH exposure causes dose-dependent changes in rat corneas. The corneal epithelium is affected in mild doses, while the corneal endothelium is affected in high doses. 1 Endothelial changes occurring with the duration of use in our study also support this situation. Altered corneal endothelial function was found in ADHD with MPH and the alteration increased as MPH usage duration. Care should be taken in terms of endothelial dysfunction in children with ADHD receiving long-term MPH therapy.

Keywords: attention-deficit hyperactivity disorder, corneal endothelial cell density, corneal endothelial function, specular microscopy

S82

Deneysel uygulanan doksorubisin+agomelatonin rat akciğerlerine etkisinin histopatolojik değerlendirilmesi

Ramazan Oğuz YÜCEER, İbrahim Metin ÇIRIŞ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, ISPARTA, Türkiye

Amaç: Çalışmamızda Doksorubisin ve Agomelatoninin rat akciğerlerine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda 32 Wistar Albino türü yetişkin erkek sıçanlar , 4 gruba ayrıldı.1.gruba (kontrol) serum fizyolojik, 2. gruba 12. gün 40mg/kg Doksorubisin , 3. gruba her gün 20 mg/kg Agomelatonin,12. gün 40mg/kg Doksorubisin, 4.gruba her gün 40 mg/kg Agomelatonin,12. gün 40mg/kg Doksorubisin intraperitoneal uygulandı.14. günde sakrifiye edildi. Akciğerler %10 tamponlu formaldehit ile fikse edilip, 24-36 saat takip edilden sonra parafin blok haline getirilerek 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alınıp H&E boyama yapıldı. Ayrıca CD45 immünhistokimya boyama yapıldı.

Bulgular:1. grupta (kontrol) normal histolojik görünüme sahip akciğer alveol, bronş ve parankimi izlenmiştir. 2. grupta alveol septalarında kalınlaşma ile birlikte alveol boşluklarında azalma izlendi. Minimal polimorfonüveli lökösit ve lenfositlerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Bazı dokularda serbest kanama bulguları izlendi. 4. grupta daha belirgin olmak üzere, 3. ve 4. Gruplarda inflamasyonda belirgin azalma izlendi. Kanama bulgusu izlenmedi. İmmünhistokimyasal CD45 ile lenfositler belirgin olarak görüldü.

Sonuç:Çalışmamızda Doksorubisinin akciğerler üzerine toksik etkisi ve Agomelatinin koruyucu etkisini histopatolojik olarak araştırdık. Agomelatonin inflamasyonu azaltma üzerinde belirgin etkisini tespit ettik ve ileride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla klinik uygulamalara katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, agomelatonin, akciğer, patoloji

O82

Histopathological evaluation of the effect of experimentally administered doxorubicin+agomelatonin on rat lungs

Ramazan Oğuz YÜCEER, İbrahim Metin ÇİRİŞ

Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology

Objectives: In our study, it was aimed to examine the histopathological examination of the effects of Doxorubicin and Agomelatonin on rat lungs.

Materials-Methods: In our study, 32 Wistar Albino adult male rats were divided into 4 groups.The 1st group (control) was given physiological saline, the 2nd group 40mg/kg Doxorubicin on the 12th day, the 3rd group 20mg/kg Agomelatonin every day,12. 40mg/kg Doxorubicin per day, 40mg/kg Agomelatonin every day for the 4th group,12. day 40mg/kg Doxorubicin was administered intraperitoneally.It was sacrificed on the 14th day. Lungs were fixed with 10% buffered formaldehyde, followed for 24-36 hours, paraffin blocks were made, and sections of 4-5 micron thickness were taken and H&E staining was performed. In addition, CD45 immunohistochemistry staining was performed.

Results: In group 1 (control), lung alveoli, bronchus and parenchyma with normal histological appearance were observed. In the second group, a decrease in alveolar spaces was observed along with thickening of the alveolar septa. Inflammatory cell infiltration consisting of leukocytes and lymphocytes with minimal polymorphonuclei was observed. Free bleeding findings were observed in some tissues. Significant reduction in inflammation was observed in Groups 3 and 4, more prominently in Group 4. No sign of bleeding was observed. Lymphocytes were clearly seen with immunohistochemical CD45.

Conclusions: In our study, we investigated the toxic effect of doxorubicin on the lungs and the protective effect of agomelatine histopathologically. We have determined the significant effect of agomelatonin on reducing inflammation and it is thought that it may contribute to clinical applications with further comprehensive studies.

Keywords: Doxorubicin, agomelatonin, lung, pathology

S83

Agomelatin'in sisplatin ile indüklenmiş ototoksisite modelinde etkilerinin araştırılması

Tuğba PARMAKSIZ[1], **Seyhan POLAT**[2], Emrah VARAN[3], Yüksel TOPLU[3], Mehmet GÜNATA[2], Lokman Hekim TANRIVERDİ[2], Azibe YILDIZ[4], Nigar VARDI[4], Merve DURHAN[5], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[5], Hakan PARLAKPINAR[2]

[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Lisans öğrencisi, Malatya, Türkiye

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

[3]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

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

[5]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Amaç: Sisplatin (CIS), yaygın kullanılan bir antineoplastiktir. CIS kaynaklı ilerleyici ve geri dönüşümsüz ototoksisite, yüksek insidansıyla dikkat çekmektedir. Agomelatin (AGO)'in, CIS ile indüklenen nörotoksisite ve nefrotoksisiteye karşı koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, AGO'nun, CIS ile indüklenen ototoksisiteye karşı tedavi edici etkililiği ve altta yatan mekanizmaların sıçan modelinde araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Anestezi altında yapılan Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) ölçümleri ile yeterli işitme düzeyine sahip olduğu tespit edilen dişi sıçanlar basit randomize olarak 4 gruba ayrıldı:

1. Kontrol (n=10): Taşıt maddeler uygulandı.

2. CIS (n=12): 4. gün intraperitoneal (ip) 10 mg/kg tek doz CIS uygulandı.

3. AGO+CIS (n=12): 4. gün ip 10 mg/kg tek doz CIS ve 1.-8. günlerde 50 mg/kg peroral (po) AGO uygulandı.

4. AGO (n=10): 1.-8. günlerde 50 mg/kg po AGO uygulandı.

Çalışmanın 4. ve 8. günlerinde DPOAE tekrarlandı. Çalışma sonunda (8. gün) anestezi altında alınan intrakardiyak kan örnekleri biyokimyasal olarak incelenirken; kohlea örnekleri histopatolojik açıdan değerlendirildi.

Bulgular: AGO ve kontrol grupları malondialdehit (MDA, *p=0,108*) ve katalaz (CAT, *p=0,881*) açısından benzerdi. Kontrol ve AGO gruplarıyla karşılaştırıldığında, CIS ve AGO+CIS gruplarında MDA daha yüksek *(p<0,001)*; CAT daha düşüktü *(p=0,007)*. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CIS, AGO ve AGO+CIS gruplarında redükte glutatyon (GSH) daha yüksekti *(p<0,001)*. CIS grubu ile karşılaştırıldığında, AGO+CIS grubunda GSH daha düşüktü *(p<0,001)*. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu *(p=0,175)*. Tüm gruplarda korti organı benzer histolojik görünümdeydi. Stria vaskülaris, CIS grubunda sitoplazmik vakuolizasyon başta olmak üzere çeşitli dejeneratif değişiklikler sergiledi *(p<0,0001)*. AGO'nun CIS grubunda izlenen histopatolojik değişiklikleri belirgin olarak azalttığı gözlendi *(p=0,002)*.

DPOAE amplitüdünde, 8. gün ölçümünde 9996 ve 12000 frekanslarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CIS grubunda anlamlı azalış varken *(p<0,05)*; 8003, 9996, 12000 frekanslarda CIS grubu ile karşılaştığında AGO+CIS grubunda anlamlı artış vardır *(p<0,05)*.

Sonuç: AGO'nun CIS ile indüklenen ototoksisite modelinde koruyucu etkileri olduğu bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımızı destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza 2209-A Programı kapsamında destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederiz.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, ototoksisite, agomelatin, distorsiyon ürünü otoakustik emisyon

O83

Investigation of the effects of agomelatine in the model of cisplatin-induced autotoxicity

Tuğba PARMAKSIZ[1], **Seyhan POLAT**[2], Emrah VARAN[3], Yüksel TOPLU[3], Mehmet GÜNATA[2], Lokman Hekim TANRIVERDİ[2], Azibe YILDIZ[4], Nigar VARDI[4], Merve DURHAN[5], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[5], Hakan PARLAKPINAR[2]

[1]Inonu University, Faculty of Medicine, Undergraduate Student, Malatya, Turkey

[2]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya, Turkey

[3]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Malatya, Turkey

[4]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya, Turkey

[5]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Malatya, Turkey

Objectives: Cisplatin (CIS) is a widely used antineoplastic. Progressive and irreversible ototoxicity which is caused by CIS draws attention with its high incidence. Agomelatine (AGO) is known to have protective effects against CIS-induced neurotoxicity and nephrotoxicity. In this context, it is aimed to investigate the therapeutic efficacy and underlying mechanisms of AGO against CIS-induced ototoxicity in a rat model.

Materials-Methods: Female rats which were found to have an adequate hearing by Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE) measurements performed under anesthesia were randomly divided into 4 groups:

1. Control (n=10): Vehicles were administered. 2. CIS (n=12): A single dose of 10 mg/kg CIS was administered intraperitoneally (ip) on day 4. 3. AGO+CIS (n=12): A single dose of CIS 10 mg/kg ip was administered on day 4 and 50 mg/kg peroral (po) AGO was administered on days 1-8. 4. AGO (n=10): 50 mg/kg peroral (po) AGO was administered on days 1-8.

DPOAE was repeated on days 4 and 8. At the end of the study (day 8), intracardiac blood samples taken under anesthesia were biochemically examined; cochlea samples were evaluated histopathologically.

Results: AGO and control groups were similar in terms of malondialdehyde (MDA, *p=0,108*) and catalase (CAT, *p=0,881*). MDA was higher *(p<0,001)* while CAT was lower *(p=0,007)* in the CIS and AGO+CIS groups when compared with the control and AGO groups. The reduced glutathione (GSH) was higher in the CIS, AGO, and AGO+CIS groups *(p<0,001)* when compared with the control group. The GSH was lower in the AGO+CIS group *(p<0,001)* when compared with the CIS group. There was no significant difference between the groups in terms of superoxide dismutase (SOD) enzyme *(p=0,175)*. The Corti organ had a similar histological appearance in all groups. The stria vascularis exhibited various degenerative changes, mainly cytoplasmic vacuolization, in the CIS group *(p<0,0001)*. It was observed that AGO significantly reduced the histopathological changes observed in the CIS group *(p=0,002)*.

In the CIS group, there was a significant decrease in DPOAE amplitude at 9996 and 12000 frequencies in the 8th-day measurement when compared with the control group *(p<0,05)*. In the AGO+CIS group, there was a significant increase in DPOAE amplitude at 8003, 9996, and 12000 frequencies in the 8th-day measurement when compared with the CIS group *(p<0,05)*.

Conclusions: AGO has been found to have protective effects in the CIS-induced ototoxicity model. Further studies are needed to support our study results.

We would like to thank TÜBİTAK for providing support to our work within the scope of the 2209-A Program.

Keywords: Cisplatin, ototoxicity, agomelatine, distortion product otoacoustic emission

S84

Akrilamid ve selenyum uygulamasının rat akciğeri üzerine deneysel etkisi

Şakir PEKGÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Ana Bilim Dalı, ISPARTA, Türkiye

Amaç: Çalışmada, Akrilamidin akciğer üzerine etkisi ve Selenyumun koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmada 28 Wistar Albino türü yetişkin erkek sıçanlar;1.grubuna (kontrol) 0. günden itibaren 27. güne kadar günde iki doz 1 ml SF, 2. Gruba 0. günden itibaren 27. güne kadar günde tek doz 20 mg/kg Akrilamid 0,5 cc SF' te çözülerek,3. Gruba 0. günden itibaren 27. güne kadar günde tek doz 0,1 mg/kg Selenyum 0,5 cc SF' te çözülerek, 4. Gruba 0. günden itibaren 27. güne kadar günde tek doz 20 mg/kg Akrilamid 0,5 cc ve 0,1 mg/ kg Selenyum (0.5 cc) oral gavaj yöntemiyle verildi. 27. günde sakrifiye edildi. Akciğerler %10 tamponlu formaldehit ile fikse edilip, 24-36 saat takip edildikten sonra parafin blok haline getirilerek 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alınıp H&E boyama yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ve deney grubuna ait karaciğer dokularının kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Abdel-Wahhab ve arkadaşlarının yapmış oldukları skorlamaya göre değerlendirildi. Kontrol grubunda normal histolojik görünüme sahip akciğer dokusu izlenmiştir. 2. grup hayvanlarda akciğer dokularında venöz damar çevresi ve bronşiyol duvarları çevresinde polimorfonüveli lökosit ve lenfositlerden oluşan iltihabi hücre infitrasyonu (+++) izlendi. 3. grup hayvanlarda inflamasyon ve konjesyon görülmedi. 4. grup akciğer parankimi ve alveol duvarlarında ile lenfosit ve inflamatuar hücre artışında azalma izlendi.

Sonuç: Antioksidan olarak kullanılan Selenyumun, Akrilamidin akciğer üzerine toksik etkisini azalmasına yardımcı olduğu ve ileride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla klinik uygulamalara katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Akrilamid, selenyum, akciğer

O84

Experimental effect of acrylamide and selenium application on rat lung

Şakir PEKGÖZ

Süleyman Demirel University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Bioengineering

Objectives: In this study, it was aimed to investigate the effect of acrylamide on the lung and the protective effect of selenium. Material-Method
In the study, 28 Wistar Albino adult male rats; Group 1 (control) received 1 ml of saline twice a day from day 0 to day 27, and group 2 acrylamide 20 mg/kg once a day from day 0 to day 27. By dissolving in ,5 cc SF, 3. From the 0th day to the 27th day, from day 0 to the 27th day, once a day 0.1 mg / kg Selenium dissolved in 0.5 cc saline, to the 4th group from day 0 to the 27th day, once a day 20 mg / kg Acrylamide 0.5. cc and 0.1 mg/kg Selenium (0.5 cc) were given by oral gavage method. It was sacrificed on the 27th day. Lungs were fixed with 10% buffered formaldehyde and followed for 24-36 hours, then paraffin blocks were made, sections of 4-5 micron thickness were taken and H&E staining was performed.

Results: Structural changes in the sections of the liver tissues of the control and experimental groups were evaluated according to the scoring of Abdel-Wahhab et al. Lung tissue with normal histological appearance was observed in the control group. Inflammatory cell infiltration (+++) consisting of polymorphonuclear leukocytes and lymphocytes was observed in the lung tissues around the venous vessels and around the bronchiole walls in the 2nd group animals.3. Inflammation and congestion were not observed in group animals.4. In group lung parenchyma and alveolar walls, a decrease was observed in lymphocyte and inflammatory cell increase.

Conclusion: It was thought that Selenium, which is used as an antioxidant, helps to reduce the toxic effect of Acrylamide on the lung and may contribute to clinical applications with extensive studies to be done in the future.

Keywords: Acrylamide, selenium, lung

POSTER BİLDİRİLER
POSTER ABSTRACTS

05 Kasım 2021, Cuma / 05 November 2021, Friday Poster Sunumları / Poster Presentations Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi / Central Nervous System Pharmacology A Salonu / Hall A 09:50-10:20 Oturum Başkanı / Chair: Kübra ELÇİOĞLU		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
P1	**Bildiri geri çekilmiştir / Abstract was withdrawn**	
P2	Rotenon modeli ile parkinson oluşturulan sıçanlarda borun farmakolojik, davranışsal ve biyokimyasal etkilerinin araştırılması	**Hülya ÖZDEMİR**, Oruç YUNUSOĞLU, Vedat SAĞMANLIGİL, Semih YAŞAR, Neşe ÇÖLÇİMEN, Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU, Ege ÇATALKAYA
P3	Metilfenidatın dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda tau protein ve alfa sınükleinin kan düzeyleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi	Deniz DOĞAN, Süreyya BARUN, Elvan İŞERİ, Samet Can DEMİRCİ, Esra KARA AŞKIN, Dicle BÜYÜKTAŞKIN, Özlem GÜLBAHAR, Tuba Saadet DEVECİ BULUT, Gizem YAZ AYDIN, Enes EZBER, **Gökçen PAYKAL**, Seçil ÖZKAN
P4	Feniramidolün antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinin araştırılması ve farklı moleküller ile karşılaştırılması	**Gökhan FAİKOĞLU**, Fatmanur OTMAR ÖZCAN, Kübra SAYGISEVER-FAİKOĞLU, Sevde NUR BILTEKIN, Tuğçe USKUR, Dündar Okan YILLAR, Barkın BERK, Pelin KELİCEN-UĞUR
P5	Zenginleştirilmiş bir ortamda barındırılan orta yaşlı farelerin beyin fonksiyonları üzerinde glutamaterjik modülasyonun etkisi	Kevser BAYRAK KEÇECİ, **Şule GÖK**, Burcu ÇEVRELİ
P6	Periferik nöropati oluşturulan farelerde hidrojen sülfür ile uyarılan mezenkimal kök hücre uygulaması sonucu dokuların histopatolojik özellikleri	Olcay KIROĞLU, **Fatih BERKTAŞ**, Leman SENCAR, Emine EKEMEN ÖZ, Erkan MAYTALMAN, Fazilet AKSU
P7	Alzheimer hastalığının hücre kültürü modelinde taligluseraz alfa'nın sestrin-2 ve otofaji yolakları üzerine etkisi	**Selma KÖSE**, Pelin KELİCEN-UĞUR
P8	Türkiye'de otizm spektrum bozukluğunda kullanılan psikotropik ajanların profili	Yurdum KARABACAK, Süreyya BARUN, İsmail Mert VURAL, Elif VURAL, Elvan İŞERİ, Esra ŞAFAK YILMAZ, Gökçen PAYKAL, **Enes EZBER**, Fatma İŞLİ, Sena TÜRKEŞ

05 Kasım 2021, Cuma / 05 November 2021, Friday

Poster Sunumları / Poster Presentations

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi / Cardiovascular System Pharmacology

B Salonu / Hall B 09:50-10:20

Oturum Başkanı / Chair: Ebru ARIOĞLU İNAN

NO	BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE	YAZARLAR / AUTHORS
P9	Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonda CYP2J2 ve CYP2C19 enzimlerinin genetik polimorfizmlerinin etkileri	**Mert C. ONGUN**, Nazan Vanlı TONYALI, Ozan KAPLAN, Mustafa ÇELEBİER, Nursabah E. BAŞÇI AKDUMAN, Dilek ŞAHİN, Aykan YÜCEL, Melih Ö. BABAOĞLU
P10	Sıçanlarda sitalopramin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda nikorandilin etkilerinin değerlendirilmesi	**Gözde AKTÜRK**, Serap CİLAKER MIÇILI, Özlem GÜRSOY DORUK, Nil HOCAOĞLU, Pınar AKAN, Bekir Uğur ERGÜR, Samar AHMED, Şule KALKAN
P11	Sıçanlarda amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal KATP kanal açıcı nikorandilin etkisi (ara analiz)	**Orhan ŞAHİN**, Gözde AKTÜRK, Serap CİLAKER MICILI, Özlem GÜRSOY DORUK, Fazilet KARAPINAR, Nil HOCAOĞLU, Bekir Uğur ERGÜR, Pınar AKAN, Yeşim TUNÇOK, Şule KALKAN
P12	Sıçanlarda oluşturulan TİP-2 diyabet modelinde pioglitazonun perivasküler adipoz dokuda endoplazmik retikulum stresi ve otofaji üzerine olan etkilerinin incelenmesi	**Erkan CİVELEK**, Ecem Fatma KARAMAN, Sibel ÖZDEN, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Deniz KALELİ DURMAN
P13	Kalpte hipertansiyona bağlı gelişen inflamazom aktivasyonu ve mitofaji üzerine resveratrol ve düzenli egzersizin etkisi	**Nur Banu BAL**, Muhammed Oğuzhan DÖNMEZ, Mecit Orhan ULUDAĞ, Emine DEMİREL-YILMAZ
P14	Sıçanlarda siprofloksasin ile oluşturulmuş miyokard hasarında Aposinin'in profilaktik ve terapötik etkilerinin araştırılması	**Mehmet ÇOLAK**, Onural ÖZHAN, Azibe YILDIZ, Merve DURHAN, Nigar VARDI, Yılmaz ÇIĞREMİŞ, Cemil ÇOLAK, Ahmet ACET, Hakan PARLAKPINAR
P15	Deneysel hipertansiyon oluşturulan ratlarda dapagliflozin ve enalaprilin VCAM-1, adiponektin, NADPH oksidaz ve endotelin-1 üzerine etkileri	**Elif ONAT**, Duygu Kezban İĞNECİ, Dilan AŞKIN ÖZEK, Ebru ÖNALAN, İlay BURAN, Merve YILMAZ BOZOĞLAN, Engin ŞAHNA
P16	Yüksek fruktozlu mısır şurubuna bağlı gelişen kardiyovasküler hasarda Selenyum'un iyileştirici etkisi	Halil AŞCI, Mehtap SAVRAN, **Mehmet Abdulkadir SEVÜK**, Özlem ÖZMEN
P17	Civciv koryoallantoik membran modelinde sildenafil, hidrojen sülfür aracılığıyla anjiyogenezi indükler.	Gönül ULUS, **Bashir A. YOUSEF**, Emine Nur ÖZBEK, Günay YETİK ANACAK

05 Kasım 2021, Cuma / 05 November 2021, Friday

Poster Sunumları / Poster Presentations

Sinyal İleti Farmakolojisi / Signal Transduction Pharmacology

C Salonu / Hall C 09:50-10:20

Oturum Başkanı / Chair: Işıl ÖZAKÇA GÜNDÜZ

NO	BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE	YAZARLAR / AUTHORS
P18	Crohn hastalarında budesonid ile tedavi öncesi ve sonrasında inflamasyonla ilişkili mikroRNA ekspresyon seviyelerinin araştırılması	**Açelya ÖZGÜL**, Muradiye NACAK, Gülper NACARKAHYA, Nimet YILMAZ
P19	Karamel gıda boyasının insülin üzerindeki etkileri	**Guljahon KHUDOIBERDIEVA**, Beyza Nur ARSLAN, Hacer Sinem BÜYÜKNACAR, Naciye YAKTUBAY DÖNDAŞ, Cemil GÖÇMEN,
P20	Çeşitli izole fare dokularında karamel boyasının süperoksid dismutaz üzerindeki etkileri	**Beyza Nur ARSLAN**, Guljahon KHUDOIBERDIEVA, Hacer Sinem BÜYÜKNACAR, Naciye YAKTUBAY DÖNDAŞ, Cemil GÖÇMEN
P21	Peptik ülser modelinde sıçan fundus şeritlerinin elektriksel alan uyarısına verdiği nörojenik kasılma yanıtlarında melatonin ve nitrik oksidin rolü	**Akbota SKENDEROVA**, Derya SEBİLE KOÇ, Muhammed Cihan GÜVEL, Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN, Canan ULUOĞLU
P22	Diz osteoartriti bulunan hastalarda sinoviyal sıvılarındaki prostanoid düzeyleri ve kıkırdak kabinliği arasındaki ilişki	**Zeynep ÇELİK**, Gülsev ÖZEN, Ekin İlke ŞEN, Tuğba ŞAHBAZ, Gökce TOPAL, Demirhan DIRAÇOĞLU
P23	Sıçanlarda radyokontrast madde nefropatisini önlemede montelukast2in NADPH oksidaz4 ve NF-KB aracılı etkisi	Oğuzhan ŞIMŞEK, **Elif BARIŞ**, Cemre URAL, Canet İNCİR, Selma AYDEMİR, Mukaddes GÜMÜŞTEKİN, Zahide ÇAVDAR, Osman YILMAZ, Seda ÖZBAL, Aylin ARICI
P24	Alfa amanitin ile oluşturulan karaciğer toksisitesinde çörek otu yağı ve nar çekirdeği yağının koruyucu etkileri	**Fatih SEZER**, Zubeyir ELMAZOĞLU, Çimen KARASU, Sevil Özger İLHAN
P25	7-demetil suberosin beyinde H2S sentezini artırır.	**Emine Nur ÖZBEK**, Gökay ALBAYRAK, Şura BAYKAN, Günay YETİK ANACAK
P26	Hidroksiklorokin'in P-glikoprotein substrati talinololün farmakokinetiğine etkisi	**Saeed SAKBANI**, Dilek ÖZTÜRK CİVELEK, Alper OKYAR, Zeliha PALA KARA

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Poster Sunumları / Poster Presentations Akılcı İlaç Kullanımı ve Klinik Farmakoloji 1 / Rational Drug Use and Clinical Pharmacology 1 C Salonu / Hall C 11:10-11:40 Oturum Başkanı / Chair: Sadi ÖZDEM		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
P27	Diyabet mellituslu hastalarda polifarmasi	**Filiz ÖZYİĞİT**, Türkan PAŞALI KİLİT, Kevser ONBAŞI
P28	**Bildiri geri çekilmiştir / Abstract was withdrawn**	
P29	COVID-19 geçiren sağlık personellerinin kendi tedavilerinde kullandıkları ek ilaçlar ve besinler	**Jale AKGÖL**
P30	Yoğun bakim ünitesinde yatan yaşlı hastalarda 2019 Beers, STOPP/V2 kriterleri ve EU(7)-PIM listesine göre potansiyel uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesi: kesitsel bir çalışma	Ferhan DEMİRER AYDEMİR, **Şeyma ÖNCÜ**, Mehmet Nuri YAKAR, Gökalp UTKUGÜN, Necati GÖKMEN, Bilgin CÖMERT, Reyhan UÇKU, Ayşe GELAL
P31	Pediatri hemşirelerinin COVID-19 pandemi sürecinde ilaç kullanımı hakkındaki bilgi ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi	**Ayşe Büşra ABUSSUUTOĞLU**, Yusuf KARATAŞ, Gönül PEKKAN, Zakir KHAN, Ezgi Sena GÖREN, Çağrı BİLEN
P32	COVID-19 salgını sırasında genel popülasyonda tamamlayıcı ve alternatif ilaç kullanımı ve inançları: kesitsel bir anket.	**Ezgi Sena GÖREN ÖZAGİL**, Yusuf KARATAŞ, Zakir KHAN, Ayşe Büşra ABUSSUUTOĞLU, Emine ÖZ, Tansu ERKİŞİ
P33	Adana ilinde eczaneye başvuran hastaların ilaç kullanma alışkanlıkları	**Tansu ERKİŞİ**
P34	Sayın doktor, lütfen bana yardım edin: favipiravir kullanımı olan COVID-19 hastalarının gebelik sonuçları	**Zeynep TIRMIKÇIOĞLU**
P35	Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisinde gıda takviyesi kullanımının değerlendirilmesi	**Zekiye DOĞANTÜRK,** Fatma Sinem SAMİM, Zeynep Pınar APAYDIN, Belgin ALAŞEHİRLİ
P36	Tıp fakültesi 4. 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin farmakovijilans konusundaki farkındalık durumu, bilgi ve görüşlerinin incelenmesi	**Çağıl ÖNAL SİS,** Kemal Gökhan ULUSOY, Oğuzhan YILDIZ, İsmail Mert VURAL

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Poster Sunumları / Poster Presentations Akılcı İlaç ve Klinik Farmakoloji 2 / Rational Drug and Clinical Pharmacology 2 C Salonu / Hall C 11:40-12:10 Oturum Başkanı / Chair: Süreyya BARUN		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
P37	Sosyal Farmakoloji'den konuşalım, senden ve benden konuşalım: öğrenci geri bildirimleri üzerinden bir değerlendirme	**Zeynep TIRMIKÇIOĞLU**
P38	Türkiye kamu hastaneleri kurumuna bağlı sağlık tesisleri örgütlenmesinde farmakolojinin adi yok- II: yine, yeni, yeniden!	**Zeynep TIRMIKÇIOĞLU**
P39	Hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda vorikonazol ile ilişkili advers olayların geriye yönelik değerlendirilmesi	**Özge ERTEM**, Özlem TÜFEKÇİ, Hale ÖREN, Yeşim TUNÇOK, Mahmut Cem ERGON, Mukaddes GÜMÜŞTEKİN
P40	Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinde yapılan advers etki bildirimlerinin değerlendirilmesi	Zakir KHAN, **Emine ÖZ,** Olcay KIROĞLU, Yusuf KARATAŞ
P41	Kedi ve köpeklerde nanomateryal temelli kanser tedavisi	**Umut Gözde ÖZDEMIR**, Fulya ÜSTÜN ALKAN
P42	Hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda çukur plazma vorikonazol konsantrasyonlarının incelenmesi: ön değerlendirme sonuçları	Mert SARILAR, Özge ERTEM, **Ayberk SARAÇ**, Dilek ECE, Muharrem Anıl GÜRKAN, Burçak Tatlı GÜNEŞ, Deniz Yılmaz KARAPINAR, Mukaddes GÜMÜŞTEKİN
P43	Pandemi koşullarında geliştirilen ilaç veya aşı çalışmalarında faz-1 merkez gereklilikleri ve yaşanan sorunlar	**Ahmet İNAL**
P44	Bir üniversite hastanesine başvuran zehirlenme olgularına uygulanan ekstrakorporeal tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi	**Pelin KOCA**, Nil HOCAOĞLU AKSAY, Cihan HEYBELİ, Serkan YILDIZ, Ali ÇELİK
P45	Farmakogenetik testler: 2016-2021 arası olgu sunumlarının analizi	**Nebile HATİBOĞLU**, Özkan KAM, Elif OĞUZ, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday

Poster Sunumları / Poster Presentations

Akılcı İlaç ve Klinik Farmakoloji 3 / Rational Drug and Clinical Pharmacology 3

C Salonu / Hall C 12:10-12:40

Oturum Başkanı / Chair: Şule KALKAN

NO	BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE	YAZARLAR / AUTHORS
P46	Palyatif bakım merkezi hastalarında polifarmasinin değerlendirilmesi	**Fatma Sinem SAMİM**, Zekiye DOĞANTÜRK, Zeynep Pınar APAYDIN, Belgin ALAŞEHİRLİ
P47	Ülseratif kolit hastalarında mesalazin ile tedaviden önce ve sonra inflamasyonla ilişkili mikrorna düzeylerinin analizi	**Zeliha Merve EROĞLU**, Muradiye NACAK, Nimet YILMAZ, Gülper NACARKAHYA
P48	Fibromiyalji sendromlu hastalarda serum kolin, leptin düzeyleri ve klinik bulgu arasındaki ilişki: olgu-kontrol çalışması, ara analiz sonuçları	**Elif BARIŞ**, İzel ÜSTÜNKOL, Gökalp Arif UTKUGÜN, Oğuzhan ŞİMŞEK, Elif AKALIN, Emre HAMURTEKİN, Ayşe GELAL, Reyhan UÇKU, Mualla Aylin ARICI
P49	Bir üniversite hastanesinde sağlık çalışanlarının farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonları hakkında bilgi, tutum ve davranışları	Aylin ARICI, Oğuzhan ŞİMŞEK, **Canet İNCİR**, Ayşe GELAL, Yeşim TUNÇOK, Reyhan UÇKU, Mukaddes GÜMÜŞTEKİN
P50	İthal ilaçlarla ilgili hastaya sunulan bilgi yetersizliğinin ilaç güvenliği ve etik sorunlar açısından analizi	**Banu BURUK**, Müberra Devrim GÜNER, Perihan Elif EKMEKCİ
P51	Artıları ve eksileriyle ilaçların yeniden kullanılması	**Zinnet Şevval AKSOYALP**
P52	Yaşlılarda kendi kendine ilaç tedavisi ve ilişkili faktörler: COVID -19 Pandemisi'nde yapılan uygulamalar	Hatice İKİIŞIK, **Elif OĞUZ**, Mehmet Akif SEZEROL, Yusuf TAŞÇI
P53	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi yüz yüze ve çevrimiçi akılcı ilaç kullanımı eğitimlerinin karşılaştırılması	Nurdan TEKİN, **Zeynep US**, Medine GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU, Hasan Raci YANANLI, Atila KARAALP, Filiz ONAT, Rezzan GÜLHAN
P54	Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi tıbbi farmakoloji polikliniğine başvuran gebelerde favipiravir kullanımının fetüse etkisinin değerlendirilmesi	**Berna ÖZEN**, Zeynep US, Aylin TOPLU, Caner VIZDIKLAR, Yasemin SELALMAZ, Yekta ÇULPAN, Zehra Nur TURGAN AŞIK, Mert KAŞKAL, Nazlı Büşra AÇIKGÖZ, Medine GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU, Atila KARAALP, Rezzan GÜLHAN, Filiz ONAT, Hasan Raci YANANLI
P55	Yeni kuşak oral antikoagülanlarin klinik kullanımında eczacının rolü	İrem DALGIÇ, **Zeynep ÇELİK**, Gökce TOPAL, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Poster Sunumları / Poster Presentations Santral Sinir Sistemi Farmakolojisi 2 / Central Nervous System Pharmacology 2 A Salonu / Hall A 13:50-14:20 Oturum Başkanı / Chair: Nuri KALYONCU		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
P56	Selektif PDE-2 inhibitörü bay 60-7550, PDE-5 inhibitörü sildenafil ve PDE-9 inhibitörü PF-04447943'ün farelerde modifiye artı labirent testinde uzaysal bellek ve yeni obje tanıma testinde görsel bellek üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	**Mine UÇAR,** Emine BEKTAŞ, Fürüzan YILDIZ AKAR, Oğuz MUTLU, Faruk ERDEN
P57	Sıçanlarda rotenon ile indüklenen parkinson hastalığı modelinin tekrarlanabilirliği	**Yekta ÇULPAN**, Zeynep US, Lara ÖZDEN, Rezzan GÜLHAN
P58	Rat beyin dokusunda lipopolisakkaritle indüklenmiş nöroinflamasyon üzerine irbesartan'in etkileri	Mehtap SAVRAN, Nursel HASSEYID, **Orhan İMECİ**, Özlem ÖZMEN
P59	Lipopolisakkarit aracılı beyin hasarında selenyumun etkisi	Mehtap SAVRAN, Özlem ÖZMEN, **Samet COŞAN**
P60	Sıçanlarda girişkenliğin ve sosyal belleğin davranışsal değerlendirilmesi: fare protokolünden uyarlama	**Ahmed Algali SEDAHMED**, Elif ÇINAR, Gül YALÇIN ÇAKMAKLI, Bülent ELİBOL, Banu Cahide TEL
P61	Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1) reseptör agonisti semaglutidin genetik absans epilepsisi sıçan modelinde epileptogenez süreci üzerine etkisi	**Maya JANSIS**, Şura AKAT, Şule Nur MRAJA, Özlem AKDOĞAN, Ufuk EMRE, Filiz ONAT, Nihan ÇARÇAK YILMAZ
P62	Serotonin'in nöroprotektif etkileri için yeni bir hedef: H2S	**Emine Nur ÖZBEK**, Nazlıcan BELEN, Günay YETİK ANACAK
P63	Nörotensinin genetik absans epilepsili sıçanlarda diken-ve-yavaş-dalga deşarjlar üzerine etkisi	**Elif Tuğçe ERDEVE**, Aylin TOPLU, Melis YAVUZ, Zehra Nur TURGAN AŞIK, Nihan ÇARÇAK YILMAZ, Zoltán MOLNÁR, Filiz ONAT

06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday Poster Sunumları / Poster Presentations Vasküler ve Düz Kas Farmakolojisi / Vascular and Smooth Muscle Pharmacology B Salonu / Hall B 13:50-14:20 Oturum Başkanı / Chair: Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER		
NO	**BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE**	**YAZARLAR / AUTHORS**
P64	Tavşan izole mesane düz kasında elektriksel alan uyarısı aracılı kasılma yanıtlarında nikotinin arttırıcı etkisi; kannabinoid ve vanilloid reseptörlerin rolü	Sevil ÖZGER İLHAN, Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN, Yağmur OKCAY, **Derya Sebile KOÇ**, Celil İlker AŞKIN, Ayşe Kübra KİBAR, İsmail Mert VURAL, Yusuf SARIOĞLU
P65	Tavşan korpus kavernozumunda nikotinin elektriksel alan stimülasyonu aracılı gevşeme yanıtlarını artırıcı etkisinde kannabinoiderjik ve vanilloid reseptörlerin rolü	İsmail Mert VURAL, Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN, Derya Sebile KOÇ, **Yağmur OKÇAY**, Celil İlker AŞKIN, Ayşe Kübra KİBAR, Sevil Özger İLHAN, Yusuf SARIOĞLU
P66	Senecio trapezuntinus boiss. Ekstresinin in vitro tokolitik etkisi	**Yeşim KAYA YASAR**, Seçkin ENGİN, Elif Nur BARUT, Elif GÜN, Gülin RENDA, Sena F. SEZEN
P67	Yüksek-fruktozlu diyetin testiküler insulin sinyal yolağı üzerine etkisi	**Onur Gökhan YILDIRIM**, Fatma AKAR
P68	İzole sıçan torasik aortasında yüksek glukoz-oluşumlu vasküler disfonksiyon üzerine resveratrolün etkileri	Semil Selcen GÖÇMEZ, **Gülşen ÇELEBİ**, Tijen UTKAN
P69	Aspirin, TP reseptör antagonisti ve TXA2 sentaz inhibitörünün insan safen ven ve internal mammariyal arterinin vasküler tonusunun üzerine etkilerinin karşılaştırmalı çalışması	**Khadija ALJESRI**, Gülsüm TÜRKYILMAZ, Saygın TÜRKYILMAZ, Gökçe TOPAL, Gülsev OZEN
P70	Ostolün vasküler gevşetici etkisinde hidrojen sülfürün rolünün araştırılması	**Elif ALAN**, Ozan MERT, Gülnur SEVİN
P71	Donepezil'in dana kardiyak ven düz kasına etkileri-temperatürün rolü	Büşra TOPTAŞ, **Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK**
P72	Streptozotosin ile indüklenen TİP-1 diyabetik farelerde adrenomedullinin izole aort halkaları üzerine etkileri	**Gökçen TELLİ**, Bülent GÜMÜŞEL

Santral sinir sistemi farmakolojisi/Central nervous system pharmacology

P1

Bildiri geri çekilmiştir

P1

Abstract was withdrawn

P2

Rotenon modeli ile parkinson oluşturulan sıçanlarda borun farmakolojik, davranışsal ve biyokimyasal etkilerinin araştırılması

Hülya ÖZDEMIR[1], Oruç YUNUSOĞLU[2], Vedat SAĞMANLIGİL[3], Semih YAŞAR[4], Neşe ÇÖLÇİMEN[5], Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU[1], Ege ÇATALKAYA[1]

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

[2]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anablim Dalı, Bolu, Türkiye

[3]Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşe, Türkiye

[4]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Özalp Meslek Yüksekokulu Biyokimya Bölümü, Van, Türkiye

[5]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embiryoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Amaç: Parkinson hastalığı dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu premotor ve motor semptomlar gösteren progresif bir hastalıktır. Bor (B)'un antioksidan özelliği ve bağışıklığı güçlendirici etkisi bilinmektedir. Bu çalışmada sıçanlarda rotenon ile Parkinson tipi demans modeli oluşturup borun sıçanlarda farmakolojik, davranışsal ve biyokimyasal etkileri incelendi.

Gereç-Yöntem: Toplam 52 adet dişi sıçan kullanıldı. Birinci kontrol grubuna (n=6) 21 gün boyunca 0.1ml/kg dozda subkutan (sc) olarak ayçiçek yağı ve ikinci kontrol grubuna (n=6) intraperitoneal (ip) serum fizyolojik (SF) uygulandı. Tedavi gruplarından (n=10) ilk gruba sadece rotenon (2mg/kg), diğer tedavi gruplarına ise rotenon uygulamasından 1 saat önce 5 mg/kg , 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında ip olarak B uygulandı.

Davranış testleri olarak Ludolph hareket analizi skalası, lokomotor aktivite ölçümü, katalepsi ölçümü, kas etkinliğinin ölçülmesi, silindir testi, biyokimyasal ve immuno histokimyasal analizler yapıldı.İstatistiksel değerlendirmeler için Kruskal-Wallis testi,One-Way ANOVA, Tukey Post-Hoc Testi kullanıldı.

Bulgular: Parkinson oluşturulan grup ile tedavi edilen gruplar arasında rota rot, genel hareketler ve kare geçiş testlerine göre fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. B'un oksidatif stresi azaltıp antioksidan kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir. B'un 5 mg/kg ve 10 mg/kg uygulandığı gruplarda striatumda nöronal dejenerasyon, gliozis ve focalencephalomalacia'da azalma görülmesine karşın 20 mg/kg uygulanan grupta bu bulgulara nadiren rastlanmıştır. B'un 20 mg/kg dozu Parkinson grubunda TH immunreaktivitesindeki belirgin azalmayı arttırmış olup TNF-alpha ile iNOS immunreaktivitelerinde ki belirgin artışı azaltmıştır.

Sonuçlar: Sonuç olarak B'un antioksidan etki gösterdiği, davranış üzerindeki etkisinin doza bağlı olarak değiştiği, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendiğinde doz-bağımlı olarak nöronal dejenerasyonu tedavi edici etkisinin olduğu gösterilmiştir.

* Bu çalışma Van YYÜ BAP birimi tarafından (TYL-2020-8960) desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, rotenon, bor, farmakolojik etkisi, oksdatif stres

P2

Investigation of the pharmacological, behavioral and biochemical effects of boron in rats created with rotenon model

Hülya ÖZDEMIR[1], Oruç YUNUSOĞLU[2], Vedat SAĞMANLIGİL[3], Semih YAŞAR[4], Neşe ÇÖLÇİMEN[5], Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU[1], Ege ÇATALKAYA[1]

[1]Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, TR-65100 Van, TURKEY

[2]Bolu İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, TR-14100 Bolu, TURKEY

[3]Near East University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, Nicosia/TRNC-Mersin 10, TURKEY

[4] Van Yuzuncu Yıl University, Özalp Vocational School, Department of Biochemistry, TR-65100 Van, TURKEY

[5]Van Yuzuncu Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, TR-65100 Van, TURKEY

Objective: Parkinson is a progressive disease that shows premotor and motor symptoms as a result of degeneration of dopaminergic neurons. Boron (B) is known for its antioxidant properties and immune-enhancing effects. In this study, we created a Parkinson type dementia model with rotenone in rats and investigated the pharmacological, behavioural and biochemical effects of boron in rats.

Materials-Methods: A total of 52 female rats were used. The first control group (n=6) was administered 0.1ml/kg of sunflower oil subcutaneously (sc) for 21 days, and the second control group (n=6) was administered intraperitoneally (IP) saline (SF). Of the treatment groups (n=10), only rotenone (2mg/kg) was administered to the first group, and B was administered IP to the other treatment groups at doses of 5 mg/kg, 10 mg/kg, and 20 mg/kg 1 hour before rotenone administration. Ludolph movement analysis scale, locomotor activity measurement, catalepsy measurement, measurement of muscle activity, cylinder test, biochemical and immunohistochemical analyzes were performed as behavioural tests. Kruskal-Wallis test, One-Way ANOVA, Tukey Post-Hoc Test were used for statistical evaluations.

Results: There was a statistically significant difference between the Parkinson's group and the treated groups according to the rota-rot, general movements and square crossing tests. B has been shown to reduce oxidative stress and increase antioxidant capacity. Although a decrease was observed in neuronal degeneration, gliosis and focal encephalomalacia in the striatum in the groups in which 5 mg/kg and 10 mg/kg B were administered, these findings were rarely observed in the 20 mg/kg group. and decreased the significant increase in TNF-alpha and iNOS immunoreactivities.

Conclusıons: As a result, it has been shown that B has an antioxidant effect, its effect on behaviour changes depending on the dose, and when examined histopathologically and immunohistochemically, it has a dose-dependent therapeutic effect on neuronal degeneration.

* This study was supported by Van YYU BAP Unit (TYL-2020-8960).

Keywords: Parkinson, boron, rotenone, pharmacological effect, oxidative stress

P3

Metilfenidatın dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda tau protein ve alfa sinükleinin kan düzeyleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi

Deniz DOĞAN[1], Süreyya BARUN[1], Elvan İŞERİ[2], Samet Can DEMİRCİ[2], Esra KARA AŞKIN[2], Dicle BÜYÜKTAŞKIN[2], Özlem GÜLBAHAR[3], Tuba Saadet DEVECİ BULUT[3], Gizem YAZ AYDIN[3], Enes EZBER[1], **Gökçen PAYKAL**[1], Seçil ÖZKAN[4]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, ilk kez dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı almış ve ilaç başlanmamış çocuklar ile yine DEHB tanısı almış ve en az 6 aydır metilfenidat kullanan çocukların serum alfa-sinüklein ve tau protein düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Söz konusu çalışma bahsedilen proteinlerin hastalığın fizyopatolojisi ve ilaç etkisi ile olan ilişkisini değerlendirmek üzere planlanmış gözlemsel bir ilaç çalışmasıdır.

Gereç-Yöntem: Yaşları 0-18 arasında değişen ve her iki cinsiyetten toplam 87 çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve aşağıdaki gruplara ayrılmıştır; 1) Kontrol: (n= 21), 2) DHEB: İlk kez DEHB tanısı alıp henüz hiç ilaç kullanmamış olanlar (n=28, tau) (n=23,alfa-sinüklein) 3) DEHB+Metilfenidat: Tanı almış ve en az 6 aydır kesintisiz olarak ilaç kullananlar (n=32). Serum alfa sinüklein ve tau protein düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür.

Bulgular: DEHB grubunda tau değerleri diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktür. DEHB+Metilfenidat grubunun tau değeri ise DEHB grubundan anlamlı olarak yüksek ($p<0.005$) ve kontrol değerlerinden farksız olarak bulunmuştur. Alfa-sinüklein değeri ise DEHB ve DEHB+Metilfenidat gruplarında kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırası ile; $p=0.001$, $p<0.001$). DEHB+Metilfenidat grubunda ise DHEB grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.004$).

Sonuç: Elde dilen bulgular tau ve alfa-sinüklein proteinlerinin hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini ve/veya metilfenidatın etki mekanizmasına katkıda bulunabileceğini telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tau proteini, Alfa-sinüklein, metilfenidat, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

P3

Investigation of the effects of methylphenidate on serum levels of tau-protein and alpha-synuclein in children with attention deficit and hyperactivity disorder

Deniz DOĞAN[1], Süreyya BARUN[1], Elvan İŞERİ[2], Samet Can DEMİRCİ[2], Esra KARA AŞKIN[2], Dicle BÜYÜKTAŞKIN[2], Özlem GÜLBAHAR[3], Tuba Saadet DEVECİ BULUT[3], Gizem YAZ AYDIN[3], Enes EZBER[1], **Gökçen PAYKAL**[1], Seçil ÖZKAN[4]

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

[2]Gazi University Faculty of Medicine Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara

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

[4]Gazi University Faculty of Medicine Department of Public Health and Preventive Medicine, Ankara

Objective: We were aimed to compare the serum alpha-synuclein and tau protein levels in children who were diagnosed with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) for the first time and in children who were diagnosed with ADHD and on methylphenidate. The present study was planned in order to evaluate the possible relationship of the above-mentioned proteins with the pathophysiology of the disorder and the mechanisms of the drug.

Material-Method: A total of 87 children of both sexes, aged 0-18, divided into the following groups; 1) Control: (n= 21), 2) ADHD: Those who have been diagnosed with ADHD for the first time and have not used any medication (n=28-tau) (n=23,alpha-synuclein) 3) ADHD+Methylphenidate: Those who have been diagnosed ADHD and using drug continuously for at least 6 months (n=32). Serum alpha-synuclein and tau protein levels were measured via ELISA method.

Results: The tau values in the ADHD group were significantly lower than the other groups. The tau value of the ADHD+Methylphenidate group was found to be significantly higher than the ADHD group ($p<0.005$) and was not different from the control values. Alpha-synuclein values were found to be significantly higher in ADHD and ADHD+Methylphenidate groups in comparison with the control group ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively). It was significantly higher in the ADHD+Methylphenidate group than the ADHD group ($p=0.004$).

Conclusion: The findings suggest that tau and alpha-synuclein proteins may play a role in the pathophysiology of the disease and/or contribute to the mechanisms of action of methylphenidate.

Keywords: Tau protein, alpha-synuclein, methylphenidate, attention deficit and hyperactivity disorder

P4

Feniramidolün antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinin araştırılması ve farklı moleküller ile karşılaştırılması

Gökhan FAİKOĞLU[1], Fatmanur OTMAR ÖZCAN[2], Kübra SAYGISEVER-FAİKOĞLU[3], Sevde NUR BİLTEKİN[4], Tugçe USKUR[1], Dündar Okan YILLAR[1], Barkın BERK[5], Pelin KELİCEN-UĞUR[6]

[1]Beykent Üniversitesi, Beykent Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi ve Klinik Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[5]İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, İstanbul, Türkiye

[6]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye, Ankara, Türkiye

Amaç: Feniramidol ile oksikamların farmakofor grubu benzerliği, feniramidolün COX (siklooksijenaz) inhibisyonuna ve anti-inflamatuvar etki mekanizmasına sahip olabileceği fikrini uyandırmaktadır. Ayrıca, COX kristal yapıları ile feniramidolün docking çalışmaları, piroksikam benzeri bir etkileşim modelini doğrulamaktadır. Bu çalışma, hem seçici hem de seçici olmayan ticari inhibitörlerle feniramidolün karşılaştırmalı olarak akut inflamatuar koşullara yanıtını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, feniramidolün her iki izoenzim üzerindeki anti-inflamatuvar aktivitesini ölçmek ve seçicilik indeksini (SI) belirlemek için enzimatik COX aktivite analizi gerçekleştirilmiştir.

Gereç-Yöntem: IFD docking, Maestro (Schrodinger, ABD) modülleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Feniramidol ve standartlar, COX-1 (Ovine) - COX-2 (İnsan rekombinant), florometrik inhibitör ticari tarama test kiti kullanılarak analiz edildi. IC50 ve SI değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Erkek albino (26.57 ± 0.3 g; n=4-6) farelerde Feniramidol (Fen., 65 mg/kg), İbuprofen (İbu., 100 mg/kg) ve Deksametazon (Deks 1mg/kg)'un analjezik ve anti-inflamatuvar aktiviteleri test edildi. Analjezik aktivite için fareler 55°C ± 1°C 'lik sıcak tabla (hot plate) üzerine yerleştirilerek pençe yalama zamanındaki uzama (Δt) hesaplandı. Feniramidol (Fen; 65 mg/kg), aspirin (Asp; 100 mg/kg) ve tiyokolşikozid (Tiy; 0.37 mg/kg)'in analjezik etkileri 1. saatte ölçüldü ve kaydedildi.

Feniramidol (Fen., 65 mg/kg), İbuprofen (İbu., 100 mg/kg) ve Deksametazon (Deks 1mg/kg)'un anti-inflamatuvar etkileri karagenan kaynaklı pençe ödemi testi kullanılarak ölçüldü. İbu ve Deks pozitif kontrol olarak kullanıldı. Ödem oluşumunun karragenle uyarılmasından 30 dakika önce ilaçlar basit şurup içinde (BŞ) oral (p.o.) olarak uygulandı. Karragen uygulanan pençeden elde edilen eksuda sıvısından ELISA kitleri yardımıyla interlökin (IL)1β ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α (sitokin) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Anti-inflamatuvar aktivite için yapılan pençe ödemi testinde, feniramidol (Fen., 65 mg/kg), İbuprofen (İbu., 100 mg/kg) ve Deksametazon (Deks 1mg/kg) tüm ölçüm sürelerinde pençe ödemini anlamlı olarak azaltmıştır.

Feniramidolün, inflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL)1β ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α' yı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gözlendi

Sonuç: Bu sonuçlar ışığında feniramidolün güçlü antiinflamatuvar ve analjezik aktivite gösteren selektif COX-2 inhibitörü olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: COX-2, TNF- α, IL-1β, antiinflamatuvar, feniramidol

P4

Investigation of anti-inflammatory and analgesic effects of phenyramidol and comparison with different molecules

Gökhan FAİKOĞLU[1], Fatmanur OTMAR ÖZCAN[2], Kübra SAYGISEVER-FAİKOĞLU[3], Sevde NUR BİLTEKİN[4], Tugçe USKUR[1], Dündar Okan YILLAR[1], Barkın BERK[5], Pelin KELİCEN-UĞUR[6]

[1]Beykent University-Beykent Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

[2]Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Istanbul

[3]Okmeydani Training and Research Hospital. Department of İnternal Medicine, Istanbul

[4]Istanbul Medipol University, School of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, İstanbul, Turkey

[5]Istanbul Medipol University, School of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Istanbul, Turkey

[6]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Sıhhiye, Ankara, Turkey

Objectives: The pharmacophore group resemblance of phenyramidol with oxicams, provoke an idea that the structure might have a mechanism of action depending on COX inhibition or cytokine production which lead to an anti-inflammatory potency. Moreover, preliminary docking studies of phenyramidol with COX crystal structures confirmed a similar pattern of interaction like piroxicam.

This study targets, to assess its response to acute in ammatory conditions in comparison with both selective and non-selective commercial inhibitors.

Materials-Methods: IFD docking were performed by using Maestro (Schrodinger, USA) modules. Phenyramidol and standarts was tested using a commercial COX-1 (Ovine), COX-2 (Human recombinant), fluorometric inhibitory screening assay kit. IC50 and SI values were statistically evaluated. The mice (26.57 ± 0.3 g; n =4-6 per group) were used for analgesic and anti-inflammatory activity. The mouse was placed on a hot-plate apparatus with a temperature of 55°C ± 1°C, and the latency was measured. Analgesic activity of phenyramidol (65 mg/kg), aspirin (Asp 100 mg/kg) and thiocolchicoside (Thi; 0.37 mg/kg) was measured and recorded.

The anti-inflammatory effects of pheniramidol (Phen., 65 mg/kg), ibuprofen (Ibu., 100 mg/kg), and dexamethasone (Dex 1mg/kg) were measured using the carrageenan-induced paw edema test and interleukin (IL)1β and tumor necrosis factor (TNF)-α (cytokine) levels were measured from the exudate fluid with the help of ELISA kits.

Results: The COX-1/2 inhibitory activities of the phenyramidol and standards were evaluated using the fluorometric inhibitory screening assay method against ovine COX-1 and human recombinant COX-2. For anti-inflammatory activity, pheniramidol (Phen. , 65 mg/kg), ibuprofen (Ibu. , 100 mg/kg), and dexamethasone (Dex 1mg/kg) significantly reduced paw edema at all measurement times. It was observed that pheniramidol significantly decreased the inflammatory cytokines interleukin (IL)1β and tumor necrosis factor (TNF)-α.

Conclusion: According to these results, it can be said that phenyramidol is potent selective COX-2 inhibitor showing effective results in analgesic and anti-inflammatory activity.

Keywords: Phenyramidol, COX-2, TNF-α, IL-1β, Anti-inflammatory

P5

Zenginleştirilmiş bir ortamda barındırılan orta yaşlı farelerin beyin fonksiyonları üzerinde glutamaterjik modülasyonun etkisi

Kevser BAYRAK KEÇECİ[1], **Şule GÖK**[2], Burcu ÇEVRELİ[3]

[1]İstanbul Medipol University, Instiftute of Health, Medical Biology and Genetics, Istanbul/Turkey

[2]İzmir Tınaztepe Universitry, Faculty of Medicine, Pharmacology Department, İzmir/ Turkey

[3]Uskudar University, Neuropsychopharmacology application and Research Center, Istanbul/Turkey

Giriş ve Amaç: Yaşamın ilk aşamalarından itibaren zenginleştirilmiş ortamlarda yetişen hayvanların, ileri yaşlarda nöropsikiyatrik hastalıklara yakalanma riskinin daha az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak daha uyarıcı bir ortamın, zaten yaşlanmış hayvanlarda beyin plastisitesinde ve nörotransmitter sisteminde yaşa bağlı değişikliklere karşı koruma sağlayıp sağlayamayacağı konusu halen araştırılmaktadır. Bu çalışmada, orta yaşlı farelerin motor ve bilişsel işlevlerinin glutamaterjik modülasyon tarafından ne yönde etkileneceğini araştırılmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Erkek BALB/C fareleri (15-16 aylık) zenginleştirilmiş ve standart kafeslerde altı hafta süreyle barındırılmıştır. Bu sürenin son 5 gününde farelere intraperitoneal olarak 5 ve 10 mg/kg dozlarında bir metabotropik glutamat reseptörü 5 (mGluR5) antagonisti olan MPEP uygulanmıştır. Bu sürenin sonunda hayvanlar, motor performanslarını değerlendirmek için lokomotor aktivite testine ve bilişsel becerilerini değerlendirmek için Y labirent testine tabi tutulmuşlardır.

Bulgular: Zenginleştirilmiş kafeslerde barındırılan farelerin lokomotor aktivitesi, standart ortamınki farelerden önemli ölçüde düşük bulundu ($P<0.05$). MPEP ile tedavi bu azalmayı tamamen tersine çevirdi ($P<0.05$). Y labirent testinde her iki ortamdaki farelerin kontrol grupları arasında bir fark bulunmadı. Bununla birlikte, MPEP (5 mg/kg ve 10 mg/kg) ile tedavi, zenginleştirilmiş ortamdaki farelerin performansını iyileştirirken, standart ortamdaki farelerinkinin neredeyse yarısı kadar azalır.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları zenginleştirilmiş çevreye maruz kalmanın orta yaşlı farelerin motor ve bilişsel performansını iyileştirmek için tek başına yeterli olmadığını ve glutamaterjik iletimin modülasyonu tarafından desteklenmesi gerektiğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Zenginleştirilmiş çevre; Orta yaşlı fareler; mGluR5 antagonisti; Lokomotor aktivite; Biliş

P5

The modulation of glutamatergic neurotransmission enhances the impact of the enriched environment in already aged mice

Kevser BAYRAK KEÇECİ[1], **Şule GÖK**[2], Burcu ÇEVRELİ[3]

[1]Istanbul Medipol University, Institute of Health, Medical Biology and Genetics, Istanbul/Turkey

[2]İzmir Tınaztepe Universitry, Faculty of Medicine, Pharmacology Department, İzmir/ Turkey

[3]Uskudar University, Neuropsychopharmacology application and Research Center, Istanbul/Turkey

Introduction: Many studies showed that animals grown up in enriched environments from the earliest stages of life have less risk of having neuropsychiatric diseases at older stages of life. However, whether a more stimulating environment would protect against age-related changes in brain plasticity and neurotransmitter system in already aged animals remains to be investigated. This study aimed to investigate the effects of enriched environment in middle-aged mice's motor and cognitive functions and the role of glutamatergic modulation on environmental impact.

Methods: Male BALB/C mice (15-16 months old) housed in enriched and standard cages for six weeks. At the sixth week, MPEP (6-methyl-2-(phenylethynyl) -pyridine), a metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonist, was administered to the mice at the dose of 5 and 10 mg/kg/day, i.p. for five days. At the end of the treatment period, animals were subjected to locomotor activity and Y maze tests.

Results: The locomotor activity of mice housed in an enriched environment was significantly lower than those of the standard environment ($P<0.05$), treatment with MPEP completely reversed this reduction ($P<0.05$). In the Y maze for assesing memory and cognitive skills, there were no differences in mice's performances between the two environments. However, treatment with MPEP (5 mg/kg and 10 mg/kg) improved the performance of mice in enriched environment, while decreasing by nearly half that of mice in the standard environment.

Conclusions: The results of this study for the first time showed that exposure to the enriched environment alone seems insufficient to improve the motor and cognitive performance of middle-aged mice, it needs to be supported by the modulation of glutamatergic neurotransmission.

Keywords: Enriched environment; Middle-aged mice; mGluR5 antagonist;Locomotor activity; Cognition

P6

Periferik nöropati oluşturulan farelerde hidrojen sülfür ile uyarılan mezenkimal kök hücre uygulaması sonucu dokuların histopatolojik özellikleri

Olcay KIROĞLU[1], **Fatih BERKTAŞ**[2], Leman SENCAR[3], Emine EKEMEN ÖZ[4], Erkan MAYTALMAN[5], Fazilet AKSU[6]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

[4]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[5]Alanya Alaaddin Keykubat Üniverisitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

[6]Çukurova Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: Son yıllarda var olan tedavilere iyi cevap vermediği bilinen periferik nöropati tablosunda mezenkimal kök hücre (MKH) uygulamalarının tedavide önemli rol oynadığı gösterilmiştir. MKH'lerin endojen tamir sürejini başlatmada kültür ortamına konan maddelerin rolü olduğu gösterilmiştir. Hidrojen sülfür (H2S) hasarlı sinir dokusunda rejeneratif etkisi olduğu gösterilen uçucu bir gazdır. Bu çalışmada, periferik nöropati oluşturulan farelerde H2S ile uyarılan MKH uygulamasının sinir-kas dokusu üzerindeki endojen tamir sürecini histopatolojik olarak araştırmak amaçlanmıştır. Çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (Proje No:10940) desteklenmiştir.

Gereç-Yöntem: Farelerde siyatik sinir ligasyon tekniğiyle mononöropati oluşturduktan 24 saat sonra plasentadan elde edilen MKH ve NaHS ile uyarılan MKH (NaHS-MKH) hasarlı doku bölgesine intramüsküler uygulandı. Deney grupları kontrol, sham, nöropati, nöropati+MKH, nöropati+NaHS-MKH olarak oluşturuldu. Tüm gruplardan 10. haftada siyatik sinir ve soleus kası izolasyonu yapılarak histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Nöropati grubunda kas dokusunda miyofibrillerde yapısal bozukluklar, kas hücrelerinin çekirdek ve organellerinde dejeneratif değişiklikler belirlendi.. Miyofibrillerin aralarındaki mitokondriyonların kristalarında harabiyet tespit edildi. Nöropati+MKH ve nöropati+NaHS-MKH gruplarında miyofibrillerde yapısal organizasyonun korunduğu, kas liflerinde hücre çekirdeklerinin genellikle normal yapıda olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Sinir dokusunda, nöropati+MKH ve nöropati+NaHS-MKH gruplarında nöropati grubuna oranla akson ve miyelin kılıfta dejenerasyonun azaldığı, aksoplazmada nörotübül ve nörofilamanların genellikle normal ince yapılarının korunduğu izlendi. Akson sayıları ve çaplarının nöropati grubuna göre arttığı izlendi.

Sonuç: Periferik nöropatide MKH ve NaHS-MKH uygulamasının dejeneratif kas ve sinir dokularında nöropatili gruba göre histopatolojik olarak belirgin iyileşme oluşturduğu belirlendi. NaHS-MKH uygulanan gurupta ile MKH uygulana grup arasında histopatolojik olarak belirgin fark olmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Hidrojen sülfür, mezenkimal kök hücre, nöropati, sinir-kas dokusu, histopatoloji

P6

Istopathological properties of tissue after administration of mesenchymal stem cells stimulated with hydrogen sulfide on peripheral neuropathic mice

Olcay KIROĞLU[1], **Fatih BERKTAŞ**[2], Leman SENCAR[3], Emine EKEMEN ÖZ[4], Erkan MAYTALMAN[5], Fazilet AKSU[6]

[1]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

[2]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

[3]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology

[4]İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

[5]Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

[6]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pharmacology

Objectives: Mesenchymal stem cell (MSC) applications play an important role in the treatment of peripheral neuropathy and do not respond well to existing treatments. Substances placed in culture initiate the endogenous repair process of MSCs. Hydrogen sulfide (H2S) has a regenerative effect on damaged nerve tissue. The endogenous repair process of H2S-induced MSC administered on neuromuscular tissue in mice with peripheral neuropathy was investigated histopathologically. The study was supported by Çukurova University Scientific Research Projects Unit (Project No:10940).

Materials-Methods: MSC was obtained from the placenta. 24 hours after inducing mononeuropathy with the sciatic nerve ligation technique in mice, MSC and MSC stimulated with NaHS (NaHS-MSC) were administered intramuscularly to the damaged tissue area. Five groups were created (control-sham-neuropathy- neuropathy+MSC-neuropathy+NaHS-MSC). Sciatic nerve and soleus muscle were isolated from all groups and examined histopathologically on week 10.

Results: In the neuropathy group, structural disorders in myofibrils and degenerative changes in nuclei and organelles of muscle cells were determined. Destruction was detected in the crystals of mitochondria between myofibrils. In neuropathy+MSC and neuropathy+NaHS-MSC groups, the structural organization was preserved in myofibrils, and cell nuclei in muscle fibers were generally normal. Degeneration of axon and myelin sheath decreased in neuropathy+MSC and neuropathy+NaHS-MSC groups compared to the neuropathy group. Normal fine structures of neurotubules and neurofilaments were generally preserved in the axoplasm. Axon numbers and diameters increased compared to the neuropathy group.

Conclusion: MSC and NaHS-MSC application in peripheral neuropathy caused significant improvement in degenerative muscle and nerve tissues compared to the neuropathy group. No significant histopathological difference was observed between NaHS-MSC and MSC applied groups.

Keywords: Hydrogen sulfide, mesenchymal stem cell, neuropathy, neuromuscular tissue, histopathology

P7

Alzheimer hastalığının hücre kültürü modelinde taligluseraz alfa'nın sestrin-2 ve otofajı yolakları üzerine etkisi

Selma KÖSE[1], Pelin KELİCEN-UĞUR[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye, ANKARA, Türkiye

Alzheimer hastalığı (AH), beyinde amiloid-beta peptid (Aβ) birikimi, nörofibriler yumak oluşumu, nöron kaybı, inflamasyon, bilişsel işlevlerde azalma ve demans ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Son çalışmalar, AH'nin patofizyolojisi ile lizozomal otofajik yolaklar arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı, lizozomal depo hastalıklarından Gaucher hastalığında kullanılan taligluseraz alfa (TAL-α) gibi yetim bir ilacın etkisini *in vitro* AH modelinde araştırmaktır. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresi, mitokondriyal fonksiyon kaybını, inflamasyonu, apoptozu ve protein agregasyonunu azaltan, nörotrofik faktörleri artıran ve mTOR gibi otofajik alt yolları etkileyen sinir koruyucu sestrin-2 (SESN-2) gibi terapötik odakları belirlemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda fare hipokampal nöron hücresi hatları (HT-22) amiloid-beta peptide ($A\beta_{1-42}$; 5 uM; 32 saat) maruz bırakılmış; sestrin-2 (SESN-2) ve rapamisinin memelilerdeki hedefi (mTOR) değişiklikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca TAL-α'nın, SESN-2 ve mTOR üzerindeki etkisi de incelenmiştir.

Hücre canlılığı, $A\beta_{1-42}$ ve farklı TAL-α konsantrasyonlarına maruz bırakılan hücreler üzerinde MTT indirgeme testi ile değerlendirildi. Gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) kullanılarak SESN-2 gen ekspresyonu değerlendirildi. SESN-2 ve p-mTOR/mTOR protein ekspresyon seviyeleri Western blot ile değerlendirildi.

Bulgular: HT-22 hücrelerinde $A\beta_{1-42}$ (5 µM; 32 saat) inkübasyonu ile sinir koruyucu SESN-2 ekspresyonunda kompansatuvar artış gözlendi. TAL-α (8252 ng/ml), eş zamanlı $A\beta_{1-42}$ uygulanan hücrelerde SESN-2 ve p-mTOR/mTOR ekspresyonunu önemli ölçüde azalttı.

Sonuç: Bu çalışma, nadir görülen hastalıkta kullanılan yetim ilaçların yeni hedefleri ve sinir koruyucu etkinliklerinin nörodejeneratif hastalıklarda yeni hedef olabileceklerini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, nöroproteksiyon, sestrin-2, mTOR yolu, otofaji

P7

Effect of taliglucerase-alfa on sestrin-2 and autophagy pathways in cell culture model of alzheimer's disease

Selma KÖSE[1], Pelin KELİCEN-UĞUR[2]

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Sıhhiye, Ankara, Turkey

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by the accumulation of amyloid-beta peptides (Aβ) in the brain and the formation of neurofibrillary tangles, accompanied by neuronal loss and inflammation, decreased cognitive function, and dementia. The recent studies show that there is a close relationship between the pathophysiology of the AD and lysosomal autophagic pathways.

Objective: The aim of our study was to investigate the effects of orphan medicines such taliglucerase alfa (TAL-α) used in Gaucher's disease (one of the lysosomal storage diseases) in *in vitro* AD model. We also aimed to identify therapeutic focuses such as neuroprotective sestrin-2 (SESN-2), which reduces oxidative stress, loss of mitochondrial function, inflammation, apoptosis and protein aggregation, and increases neurotrophic factors and effects autophagic subpathways such as mTOR in neurodegenerative disease such as the AD.

Materials-Methods: In our study, mouse hippocampal neuronal cell line (HT-22) was exposed amyloid-beta peptide ($A\beta_{1-42}$), and changes in the level of SESN-2 and mammalian target of rapamycin (mTOR) were evaluated. We also studied the effect of TAL-α, on neuroprotective SESN-2 and mTOR, one of the autophagy pathways in cell culture model of AD.

Cell viability test was evaluated by MTT reduction assay on the cells exposed to $A\beta_{1-42}$ (5 µM; 32 h) and different concentration of TAL-α. Using real-time PCR (qRT-PCR), SESN-2 gene expression were assessed. SESN-2 and p-mTOR/mTOR protein expression levels were evaluated by Western blot.

Results: The compensatory increase in neuroprotective SESN2 expression was observed with $A\beta_{1-42}$ (5 µM; 32 h) insult in HT-22 cells. TALα (8252 ng/ml) significantly decreased the SESN-2 and p-mTOR/mTOR expression in $A\beta_{1-42}$-exposed cells.

Conclusions: This study reveals new targets and the neuroprotective effect of the orphan drugs used in the rare disease.

Keywords: Alzheimer's disease, neuroprotection, sestrin-2, mTOR pathway, autophagy

P8

Türkiye'de otizm spektrum bozukluğunda kullanılan psikotropik ajanların profili

Yurdum KARABACAK[1], Süreyya BARUN[2], İsmail Mert VURAL[3], Elif VURAL[4], Elvan İŞERİ[5], Esra ŞAFAK YILMAZ[4],

Gökçen PAYKAL[2], **Enes EZBER**[2], Fatma İŞLİ[4], Sena TÜRKEŞ[2]

[1]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[4]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye

[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, Türkiye'de 2013-2016 yılları arasında Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı olan hastalarda nöropsikiyatrik komorbiditelerin ve reçetelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışma tanımlayıcı bir epidemiyolojik çalışma olarak planlanmıştır. Veriler Türkiye İlaç ve Cihaz Kurumu reçete bilgi sisteminden elde edilmiştir. İncelenen reçete sayısı 0-24 yaş grubu için toplam 34. 066'dır. İstatistiksel analizlerde ikili karşılaştırmalar maksadı ile kategorik değişkenlerin tek değişkenli analizi için Ki-kare Testi, sürekli değişkenlerin tek değişkenli analizi için "Fisher Kesin Olasılık Testi", parametrik varsayımlarına göre uygun olanlar seçilerek "Student-t Testi" ve "Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanılmıştır". Çok değişkenli analizde farmasötik kullanım için ilgili risk faktörlerini incelemek amacı ile "Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi" kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenler lojistik modele dahil edilmiştir.

Bulgular: En sık görülen komorbiditeler epilepsi (%29) ve davranış bozuklukları (%25) olarak belirlenmiştir. En çok reçete edilen ilaç gruplarının antipsikotikler (%64,4) ve antiepileptikler (%13,2) olduğu görülmüştür. En çok reçete edilen ilaç risperidon (%28,6) iken, bunu aripiprazol (%13,7) ve valproik asit (%11,3) izlemektedir.

Sonuç: Ülkemizde ilk kez yapılan bu tanımlayıcı farmakoepidemiyolojik çalışma, ileride yapılacak analitik çalışmaların ve politika belirleyici stratejik çalışmaların önünü açacak ve temel bir referans sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, Komorbidite, Türkiye, Farmakoepidemiyoloji, Psikotrop ilaçlar

P8

Profile of psychotropic agents used in autism spectrum disorder in Turkey

Yurdum KARABACAK[1], Süreyya BARUN[2], İsmail Mert VURAL[3], Elif VURAL[4], Elvan İŞERİ[5], Esra ŞAFAK YILMAZ[4], Gökçen PAYKAL[2], **Enes EZBER**[2], Fatma İŞLİ[4], Sena TÜRKEŞ[2]

[1]Turkish Public Health Agency Department of Women and Reproductive Health Turkish Ministry of Health, Ankara

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

[3]University of Health Sciences Gulhane Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology, Ankara

[4]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara

[5]Gazi University Faculty of Medicine Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara

Objectives: In tis study, it was aimed to determine the neuropsychiatric comorbidities and prescriptions in patients with Autism Spectrum Disorder (ASD) in Turkey between the years 2013-2016.

Materials - Methods: This study was planned as a descriptive epidemiological study. Data were obtained from the "prescription information system" of Turkish Medicines and Devices Agency. A total of 34. 066 prescriptions for the 0-24 age group were investigated. For binary comparisons in statistical analysis, Chi-square Test for univariate analysis of categorical variables, Fisher's Exact Probability Test, for univariate analysis of continuous variables, Student's t Test and Wilcoxon Signed Rank Test were used by selecting the appropriate ones according to their parametric assumptions. In multivariate analysis; Multivariate Logistic Regression Analysis was used to examine relevant risk factors for pharmaceutical use. Variables found significant in pairwise comparisons were included in the logistic model.

Results: Most frequent comorbidities were identified as epilepsy (29%) and behavioral disorders (25%). In addition, the most prescribed pharmaceutical group for the patients with ASD was antipsychotics (64.4%) followed by antiepileptics (13.2%). The most prescribed pharmaceutical was risperidone (28.6%), followed by aripiprazole (13.7%) and valproic acid (11.3%).

Conclusions: This descriptive pharmacoepidemiological study has been performed first time in our country. Our results will pave the way for future analytical studies and strategic health policies regarding ASD, providing basic reference.

Keywords: Autism spectrum disorder, comorbidity, Turkey, pharmacoepidemiology, psychotropic pharmaceuticals

P9

Preeklampside ve gestasyonel hipertansiyonda cyp2j2 ve cyp2c19 enzimlerinin genetik polimorfizmlerinin etkileri

Mert C. ONGUN[1], Nazan Vanlı TONYALI[2], Ozan KAPLAN[3], Mustafa ÇELEBİER[3], Nursabah E. BAŞÇI AKDUMAN[3], Dilek ŞAHİN[2], Aykan YÜCEL[2], Melih Ö. BABAOĞLU[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

[3]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Türk toplumunda preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon hastalarında sitokrom P450 (CYP)2J2 ve CYP2C19 genetik polimorfizmlerinin etkilerinin incelenmesidir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 155 sağlıklı gebe ve toplam 168 hasta (58 preeklampsili ve 110 gestasyonel hipertansiyonlu gebe) dahil edildi (Etik kurul izni: H.Ü.-2019/22-04). Genotipler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon analizi (RFLP) yöntemi kullanılarak belirlendi. Dihidroksieikosatrienoik asit (DHET) düzeyi sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS) kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Plazma DHET düzeyleri, hastalarda kontrol grubuna göre % 40,3 oranında azalmış bulundu (p<0,0001). Kontrol ve hasta grupları arasında *CYP2J2*7 (-76G>T)* ve *CYP2C19*2 (681G>A)*, *CYP2C19*17 (-806C>T)* genetik polimorfizmlerinin alel sıklıklarının dağılımında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. *CYP2J2*7* ve *CYP2C19*2, *17* genetik polimorfizmlerinin alel sıklıkları

		Kontrol (n=155)		Gestasyonel Hipertansiyon (n=110)		Preeklampsi (n=58)		p-değeri
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
CYP2J2	*1	287	(92,6)	210	(95,5)	102	(87,9)	0,04
	*7	23	(7,4)	10	(4,5)	14	(12,1)	
CYP2C19	*1	217	(70,0)	118	(53,7)	70	(60,3)	0,004
	*2	36	(11,6)	39	(17,7)	16	(13,8)	
	*17	57	(18,4)	63	(28,6)	30	(25,9)	

Sonuç: Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon hastalarında DHET plazma düzeyleri kontrol grubuna göre %40 dolayında azalmış idi. *CYP2J2*7* ve *CYP2C19 *2, *17* polimorfik alellerinin sıklıkları hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı dağılım gösterdi.

Bulgularımız, DHET plazma düzeylerinin ve CYP2J2*7, CYP2C19*2, CYP2C19*17 genetik polimorfizmlerinin preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonu olan hastaların tanısında ve izleminde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

(Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir, TTU-2019-18400.)

Anahtar Kelimeler: Farmakogenomik, Gebelik, Preeklampsi, Gestasyonel Hipertansiyon, Sitokrom P450 (CYP)

P9

Effects of genetic polymorphisms of cyp2j2 and cyp2c19 enzymes in preeclampsia and gestational hypertension

Mert C. ONGUN[1], Nazan Vanlı TONYALI[2], Ozan KAPLAN[3], Mustafa ÇELEBİER[3], Nursabah E. BAŞÇI AKDUMAN[3], Dilek ŞAHİN[2], Aykan YÜCEL[2], Melih Ö. BABAOĞLU[1]

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

[2]University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

[3]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry, Ankara, Turkey

Objectives: The aim of this study is to investigate effects of the genetic polymorphisms of Cytochrome P450 (CYP)2J2 and CYP2C19 in preeclampsia and gestational hypertension in a Turkish population.

Materials-Methods: Healthy pregnant women (n=155) and patients (n=168; 58 preeclampsia and 110 gestational hypertension) as the study group were included (Ethics board approval: H.Ü.-2019/22-04). Genotypes were analysed by using the polymerase chain reaction (PCR) and restriction analysis (RFLP). Dihydroxyeicosatrienoic acid (DHET) levels were measured using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS).

Results: Plasma DHET levels were decreased by 40.3 % in patients as compared to the control group ($p<0.0001$). Significant differences were found in the allele frequency distributions for *CYP2J2*7* (*-76G>T*) and *CYP2C19*2* (*681G>A*), CYP2C19*17 (*-806C>T*) genetic polymorphisms among control group and two patient groups (Table 1).

Table 1. Allele Frequencies of *CYP2J2*7* and *CYP2C19*2*, **17* Genetic Polymorphisms

		Control (n=155)		Gestational Hypertension (n=110)		Preeclampsia (n=58)		p-value
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
CYP2J2	*1	287	(92.6)	210	(95.5)	102	(87.9)	0,04
	*7	23	(7.4)	10	(4.5)	14	(12.1)	
CYP2C19	*1	217	(70.0)	118	(53.7)	70	(60.3)	0,004
	*2	36	(11.6)	39	(17.7)	16	(13.8)	
	*17	57	(18.4)	63	(28.6)	30	(25.9)	

Conclusion: DHET plasma levels were reduced by about 40% in the patients as compared to the control group. The distribution of the polymorphic alleles for *CYP2J2*7* and *CYP2C19 *2*, **17* were significantly different in patient groups when compared to the control group.

Our results may suggest that DHET plasma levels and CYP2J2*7, CYP2C19*2, CYP2C19*17 genetic polymorphisms may be useful in diagnosis and follow-up of patients with preeclampsia and gestational hypertension.

(This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit, TTU-2019-18400)

Keywords: Pharmacogenomics, Pregnancy, Preeclampsia, Gestational Hypertension, Cytochrome P450

P10

Sıçanlarda sitalopramın indüklediği qt uzaması ve miyokardiyal hasarda nikorandilin etkilerinin değerlendirilmesi

Gözde AKTÜRK[1], Serap CİLAKER MIÇILI[2], Özlem GÜRSOY DORUK[3], Nil HOCAOĞLU[4], Pınar AKAN[3], Bekir Uğur ERGÜR[5], Samar AHMED[6], Şule KALKAN[4]

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

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[5]Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Girne, KKTC

[6]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Sitalopram, selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRİ) arasında kardiyotoksik etki potansiyeli en yüksek antidepresandır. İlaçların indüklediği uzun QT sendromuna (UQTS) ve ventriküler aritmilere yol açabilmektedir. Çalışmamızın amacı, sitalopramın indüklediği QT intervali uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal K_{ATP} (mito-K_{ATP}) kanal açıcı olan nikorandilin koruyucu rolünün araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Çalışmada 44 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Ön çalışmada sitalopramın QT intervalini uzatan dozu 102.2 mg/kg (intraperitoneal, i. p) olarak bulundu. Deney gruplarında sıçanlar; serum fizyolojik (SF)+sitalopram, nikorandil (3 mg/kg, i.p)+sitalopram, 5-hydroxydecanoate (5-HD) (selektif mito-K_{ATP} kanal blokörü, 10 mg/kg, i. p)+sitalopram, 5-HD+nikorandil+sitalopram, olmak üzere randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Sıçanlarda elektrokardiyografik parametreler [QRS süresi, QT intervali, düzeltilmiş QT intervali (QTc), kalp atım hızı (KAH)] ve biyokimyasal parametreler [malondialdehit (MDA), redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD] değerlendirildi, histolojik (histomorfolojik ve immünohistokimyasal) incelemeler yapıldı.

Bulgular: SF'i takiben uygulanan sitalopram başlangıç değerlerine göre QRS süresi ve KAH'da anlamlı değişiklik oluşturmazken ($p>0.05$, $p>0.05$) QT ve QTc intervallerinde anlamlı uzamaya neden oldu ($p<0.05$, $p<0.05$). Sitalopram uygulaması kontrol değerlerine göre histomorfolojik skor ve apoptozda anlamlı artışa neden olurken ($p<0.01$, $p<0.001$), oksidan ve antioksidan parametrelerde anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($p>0.05$). Sitalopram grubu ile karşılaştırıldığında nikorandil, sitalopramın indüklediği QT ve QTc intervalindeki uzamayı engellemedi ($p>0.05$, $p>0.05$), oksidan ve antioksidan parametrelerde anlamlı değişiklik oluşturmadı ($p>0.05$) ancak histomorfolojik skoru ve apoptozu anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$, $p<0.001$).

Sonuç: Bulgularımız, selektif mitokondriyal K_{ATP} (mito-KATP) kanal açıcı nikorandilin sitalopramın indüklediği QT intervali uzamasında koruyucu bir rol oynamadığını, ancak anti-apoptotik etkisi ile sitalopramın indüklediği miyokardiyal hasarı önlediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyotoksisite, sitalopram, KATP kanalları, uzun QT sendromu, nikorandil

P10

Evaluation of the effects of nicorandil on the qt prolongation and myocardial damage induced by citalopram in rats

Gözde AKTÜRK[1], Serap CİLAKER MIÇILI[2], Özlem GÜRSOY DORUK[3], Nil HOCAOĞLU[4], Pınar AKAN[3], Bekir Uğur ERGÜR[5], Samar AHMED[6], Şule KALKAN[4]

[1]Mustafa Kemal University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Hatay, Turkey

[2]Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, Turkey

[3]Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Izmir, Turkey

[4]Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

[5]Kyrenia University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kyrenia, Cyprus

[6]Dokuz Eylul University Graduate School of Health Sciences, Department of Biochemistry, Izmir, Turkey

Objectives: Citalopram is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant that has the highest cardiotoxic effect among the SSRIs. It can lead to drug-induced long QT syndrome (LQTS) and ventricular arrhythmias. The aim of our study is to evaluate the protective effect of nicorandil, a selective mitochondrial KATP (mito-K_{ATP}) channel opener, on the QT interval prolongation and myocardial damage induced by citalopram.

Materials-Methods: Experiments were carried out on 44 male Sprague Dawley rats. In the preliminary study, the dose of citalopram that prolongs the QT interval was found as 102 mg/kg (intraperitoneal, i. p). In the experimental groups rats were randomly divided into four groups: saline+citalopram, nicorandil (3 mg/kg, i. p)+citalopram, 5-hydroxydecanoate (5-HD) (selective mito-K_{ATP} channel blocker, 10 mg/kg, i. p)+citalopram, 5-HD+nicorandil+citalopram. In rats, electrocardiographic [QRS duration, QT interval, corrected QT interval (QTc), Heart rate (HR)] and biochemical parameters [Malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD)] were evaluated, histological (histomorphological and immunohistochemical) examinations were performed.

Results: In ECG of rats administered citalopram following SF, while there was no significant difference in QRS duration and HR ($p>0.05$, $p>0.05$), there was statistically significant prolongation in QT and QTc intervals ($p<0.05$, $p<0.05$) to the baseline. Citalopram administration caused significant increase in histomorphological score and apoptosis grade ($p<0.01$, $p<0.001$), but it didn't cause any difference in the oxidant and antioxidant parameters compared to the control values ($p>0.05$). When compared to citalopram group; nicorandil (3mg/kg, i.p) didn't prevent the prolongation in citalopram-induced QT-QTc intervals ($p>0.05$, $p>0.05$), didn't cause any significant difference in oxidant and antioxidant parameters ($p>0.05$), however it significantly reduced the histomorphological score and apoptosis grade ($p<0.05$, $p<0.001$).

Keywords: Cardiotoxicity, citalopram, KATP channels, long QT syndrome, nicorandil

P11

Sıçanlarda amitriptilinin indüklediği qt uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal katp kanal açıcı nikorandilin etkisi (ara analiz)

Orhan ŞAHİN[1], Gözde AKTÜRK[2], Serap CİLAKER MIÇILI[3], Özlem GÜRSOY DORUK[4], Fazilet KARAPINAR[1], Nil HOCAOĞLU[1],

Bekir Uğur ERGÜR[5], Pınar AKAN[4], Yeşim TUNÇOK[1], Şule KALKAN[6]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İzmir, Hatay, Türkiye

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hisyoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[5]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[6]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji, İzmir, Türkiye

Amaç: Amitriptilin, yüksek kardiyak toksisite riski olan ve QT uzamasına yol açan trisiklik antidepresan bir ilaçtır. Çalışmamızın amacı amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal KATP kanal açıcı olan nikorandilin koruyucu etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 39 adet sıçan kullanıldı. Ön çalışmada amitriptilinin QT intervalini uzatan intraperitoneal (i.p.) dozunun saptanması için 9 adet sıçan kullanıldı. Bu doz 75 mg/kg, i.p. olarak bulundu ($p < 0.05$). Sıçanlar (n=30) randomize olarak beş gruba ayrıldı. Kontrol grubuna i.p. serum fizyolojik (SF) uygulanırken diğer gruplara sırasıyla SF+amitriptilin (75 mg/kg, i.p), nikorandil (3 mg/kg, i.p)+amitriptilin, 5-hidroksidekanoat (5-HD, seçici mito-KATP kanal blokörü 10 mg/kg, i.p) + amitriptilin ve 5-HD + nikorandil+amitriptilin uygulandı. Kardiyak parametreler elektrokardiyogram monitörizasyonu ile kaydedildi. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve histomorfolojik/immünohistokimyasal çalışmalar için kan örnekleri ve kalp dokusu alındı. Kardiyovasküler parametrelerin istatistiksel analizinde varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kardiyak parametre bulguları ara analiz olarak sunulacaktır. Kontrol grubunda kardiyak parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p >0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SF sonrası uygulanan amitriptilin QT intervali, QTc intervali ve QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı uzamaya neden oldu ($p< 0.05$). Amitriptilin uygulanan grupla karşılaştırıldığında nikorandil amitriptilinin indüklediği QT intervali, QTc intervali ve QRS süresindeki uzamayı önlerken, 5-HD anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($p < 0.05$, $p >0.05$). Gruplararasında kalp atım hızı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p >0.05$).

Sonuç: Çalışmamız selektif mitokondriyal KATP kanal açıcı olan nikorandilin amitriptilinin indüklediği kardiyotoksisitede koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin, nikorandil, QT uzaması, kardiyotoksisite, mito- KATP kanalı

P11

Effect of the selective mitochondrial katp channel opener nicorandil on the qt prolongation and myocardial damage induced by amitriptyline in rats (interim analysis)

Orhan ŞAHİN[1], Gözde AKTÜRK[1, 2], Serap CİLAKER MIÇILI[3], Özlem GÜRSOY DORUK[4], Fazilet KARAPINAR[1], Nil HOCAOĞLU[1], Bekir Uğur ERGÜR[3, 5], Pınar AKAN[4], Yeşim TUNÇOK[1], Şule KALKAN[1]

[1]Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

[2]Mustafa Kemal University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Hatay, Turkey

[3]Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, Turkey

[4]Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Izmir, Turkey

[5]Kyrenia University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kyrenia, Cyprus

Objectives: Amitriptyline is a tricyclic antidepressant drug with high cardiac toxicity potential and causes QT prolongation. The aim of this study is to evaluate the protective effect of nicorandil, a selective mito-KATP channel opener, on the QT prolongation and myocardial damage induced by amitriptyline.

Materials-Methods: Experiments were carried out on 39 rats. In the preliminary study, 9 rats were used to determine the intraperitoneal (i.p) dose of amitriptyline that prolongs the QT interval. That dose was found as 75 mg/kg, i.p. ($p< 0.05$). Rats (n=30) were randomized into five groups. Saline was administered to the control, whereas saline+amitriptyline (75 mg/kg), nicorandil (3 mg/kg)+amitriptyline, 5-hydroxydecanoate (5-HD, selective mito-KATP channel blocker 10 mg/kg) + amitriptyline ve 5-HD + nicorandil+amitriptyline were administered to the other groups through i.p way. Cardiac parameters were recorded by electrocardiogram monitorization. Blood samples and heart tissues were taken for evaluating biochemical parameters and histomorphological/immunohistochemical examinations. Statistical analysis of cardiovascular parameters was performed by Repeated measures ANOVA followed by Tukey's multiple comparison tests. $p <0.05$ was accepted as significant.

Results: The results of cardiac parameters will be presented as interim analysis. There was no significant difference in cardiac parameters in control group ($p >0.05$). Amitriptyline injection after saline caused a statistically significant prolongation in the QT interval, QTc interval and QRS duration when compared to the control group ($p <0.05$). Compared with the amitriptyline group, nicorandil prevented prolongation of amitriptyline-induced QT interval, QTc interval and QRS duration, while 5-HD did not change significantly ($p <0.05$, $p >0.05$). There was no statistically significant difference in heart rate among groups ($p >0.05$).

Conclusions: Our results suggest that nicorandil, a selective mito-KATP channel opener, plays a protective role in amitriptyline-induced cardiotoxicity.

Keywords: Amitriptyline, nicorandil, QT prolongation, cardiotoxicity, mito-KATP channel

P12

Sıçanlarda oluşturulan tip-2 diyabet modelinde pioglitazonun perivasküler adipoz dokuda endoplazmik retikulum stresi ve otofaji üzerine olan etkilerinin incelenmesi

Erkan CİVELEK[1], Ecem Fatma KARAMAN[2], Sibel ÖZDEN[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 etrafında bulunan lokal adipoz doku katmanı olan perivasküler adipoz dokunun (PVAD) kardiyovasküler sistem fizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Tip-2 diyabette görülen PVAD disfonksiyonu neticesinde PVAD'ın antikontraktil etkisi ortadan kalkmakta ve PVAD'dan salınan adipokin kompozisyonu değişmektedir. Çalışmamızda tip-2 diyabette gözlenen PVAD disfonksiyonunda endoplazmik retikulum (ER) stresinin ve otofajinin rolünün araştırılması ve klinikte sıklıkla kullanılan bir oral antidiyabetik olan pioglitazonun etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Wistar sıçanlar 4 hafta süresince yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve 4 hafta sonunda 35 mg/kg streptozotosin intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Diyabet grubunda olmayan sıçanlar ise normal yem ile beslenmiş ve streptozotosinin çözücüsü sitrat tamponu intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Diyabet doğrulamasını takiben 4 hafta beklenmiş ve daha sonra 6 hafta boyunca 20 mg/kg pioglitazon oral olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise pioglitazonu süspande etmek için kullanılan metilselüloz verilmiştir. 6 hafta sonunda sıçanlar sakrifiye edilmiş ve torasik PVAD'ları izole edilmiştir. İzole edilen PVAD'larda ER stres ile ilişkili ATF4, CHOP, GRP78 ile otofaji ile ilişkili LC3-II, p62, Beclin mRNA düzeyleri PCR yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Diyabete bağlı olarak PVAD'da ER stres ile ilişkili gen ekspresyonlarında artış gözlenmiştir. Bunun yanı sıra kontrol gruplarında pioglitazon uygulamasına bağlı olarak ER stresin arttığı görülmüştür. Diyabet grubunda pioglitazon uygulamasına bağlı olarak GRP78 gen ekspresyonu anlamı düzeyde yükselmiştir. Otofaji ile ilişkili genlerden LC3-II ve Beclin ekspresyon düzeyleri diyabete bağlı olarak artmış ve diyabetik grupta pioglitazon uygulamasına bağlı olarak azalmıştır. p62 mRNA düzeyi ise pioglitazon uygulamasına bağlı olarak hem kontrol hem de diyabet grubunda artmıştır.

Sonuç: Tip-2 diyabete bağlı olarak ER stres ve otofaji ile ilişkili olan gen ekspresyonlarında artış gözlenmiştir. Pioglitazon uygulamasının ise genel olarak ER stresi artırırken otofajiyi azalttığı tespit edilmiştir. Bulgularımız diyabet koşulunda gerçekleşen PVAD disfonksiyonunun mekanizmasının ve pioglitazonun etkisinin anlaşılmasına katkı sunmaktadır. Bu çalışma TÜBİTAK (Proje No:217S209) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Perivasküler adipoz doku, pioglitazon, tip-2 diyabet, er stres, otofaji

P12

Investigation of the effects of pioglitazone on endoplasmic reticulum stress and autophagy in the perivascular adipose tissue of type-2 diabetic rats

Erkan CİVELEK[1], Ecem Fatma KARAMAN[2], Sibel ÖZDEN[2], Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN[1], Deniz KALELİ DURMAN[1]

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

[2]Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Objectives: Perivascular adipose tissue (PVAT), which is the local adipose tissue layer around the vessels, plays an important role in the physiology of the cardiovascular system. As a result of PVAT dysfunction seen in type 2 diabetes, the anticontractile effect of PVAT is abolished and the composition of adipokine released from PVAT changes. In our study, it was aimed to investigate the role of endoplasmic reticulum (ER) stress and autophagy in PVAT dysfunction observed in type-2 diabetes and to examine the effect of pioglitazone, an oral antidiabetic that is commonly used.

Materials-Methods: Wistar rats were fed high-fat diet for 4 weeks and 35 mg/kg streptozotocin was administered intraperitoneally at the end of 4 week diet period. Rats which are not in the diabetes group were fed with normal chow and citrate buffer, the solvent of streptozotocin, was administered intraperitoneally. 4 weeks after diabetes confirmation, 20 mg/kg pioglitazone was administered orally for 6 weeks. The control group was given methylcellulose, which is used to suspend pioglitazone. After 6 weeks, the rats were sacrificed and their thoracic PVATs were isolated. In isolated PVATs, ER stress-related ATF4, CHOP, GRP78 and autophagy-related LC3-II, p62, Beclin mRNA levels were measured via PCR method.

Results: An increase in ER stress-related gene expressions were observed in PVAT due to diabetes. In addition, it was observed that ER stress increased due to pioglitazone administration in the control groups. In the diabetes group, GRP78 gene expression increased significantly due to pioglitazone administration. The expression levels of LC3-II and Beclin, which are autophagy-related genes, increased due to diabetes and decreased due to pioglitazone administration in the diabetic group. The p62 mRNA level, on the other hand, increased in both control and diabetes groups due to pioglitazone administration.

Conclusions: ER stress and autophagy-related gene expression levels were increased due to type-2 diabetes. Pioglitazone administration was found to increase ER stress and decrease autophagy in general. Our findings contribute to the understanding of the mechanism of PVAT dysfunction in diabetes and the effect of pioglitazone. This study was supported by TUBITAK (Project No:217S209).

Keywords: Perivascular adipose tissue, pioglitazone, type-2 diabetes, er stress, autophagy

P13

Kalpte hipertansiyona bağlı gelişen inflamazom aktivasyonu ve mitofaji üzerine resveratrol ve düzenli egzersizin etkisi

Nur Banu BAL[1], Muhammet Oğuzhan DÖNMEZ[1], Mecit Orhan ULUDAĞ[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, kardiyovasküler hastalıklar için en yaygın ve güçlü risk faktörlerinden biridir. Resveratrol tüketimi ve düzenli egzersiz kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkili yaklaşımlar olarak görülmektedir. Bu çalışmada resveratrol ve düzenli egzersizin Nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) inflamazomu ile ilişkili bazı moleküllerin protein ekspresyonları üzerine etkileri hipertansif sıçanların kalplerinde araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Erkek sıçanlara, 12 hafta boyunca haftada iki kez deoksikortikosteron-asetat enjeksiyonu ve içme suyu içerisinde tuz verilerek hipertansiyon tetiklenmiştir. Son altı hafta boyunca sıçanlara resveratrol (içme suyunda, 15mg/kg) veya düzenli egzersiz (45 dakika, haftada 5 gün) uygulanmıştır. Sıçanların kan basınçları her hafta ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda sol ventrikül dokuları çıkarılmış ve fosforile-NF-κB (p-NF-κB), NLRP3, apoptozla ilişkili benek benzeri protein (ASC), total ve kesilmiş kaspaz-1, total ve kesilmiş interlökin-1β (IL-1β), PTEN ile indüklenen kinaz 1 (PINK1), protein ekspresyonları Western Blot yöntemi ile incelenmiştir.

Bulgular: Resveratrol ve egzersiz uygulaması hipertansif sıçanların kan basıncını düşürmüştür. NLRP3 ve p-NF-κB protein ekspresyonu hipertansif grupta artmış, resveratrol ve egzersiz uygulamaları ise bu artışı geri çevirmiştir. Kesilmiş IL-1β/total IL-1β ve kesilmiş kaspaz-1/total kaspaz-1 oranının hipertansif grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Resveratrol ve egzersiz uygulaması hipertansiyonun neden olduğu bu değişiklikleri düzeltmiştir. ASC protein ekspresyonu tüm gruplarda benzerdir. Hipertansif kalpte PINK1 ekspresyonundaki azalma, resveratrol ve egzersiz uygulaması ile önlenmiştir.

Sonuç: Bulgularımız; resveratrol veya düzenli egzersiz uygulamasının, hipertansiyonun neden olduğu kardiyak inflamatuvar cevapta rolü olan NLRP3 inflamazom aktivasyonunu ve mitofaji azalmasını; önleyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Resveratrol, Egzersiz, İnflamazom, Mitofaji

P13

The effect of resveratrol and regular exercise on hypertension-induced inflammasome activation and mitophagy in the heart

Nur Banu BAL[1], Muhammet Oğuzhan DÖNMEZ[1], Mecit Orhan ULUDAĞ[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 one of the most prevalent and powerful risk factors for cardiovascular diseases. Resveratrol consumption and regular exercise have been proposed as effective approaches in the prevention of cardiovascular diseases. In this study, effects of resveratrol and regular exercise on protein expressions of some molecules associated with Nod-like receptor protein-3 (NLRP3) inflammasome were investigated in heart of hypertensive rats.

Materials-Methods: Hypertension was induced in male rats by twice weekly injection of deoxycorticosterone-acetate and adding salt to drinking water for twelve weeks. The rats were applied resveratrol (in drinking water, 15mg/kg) or regular exercise (45 minutes, 5 days a week) for last 6 weeks. Blood pressures of rats was measured weekly. At the end of the study, left ventricle tissues were isolated and protein expressions of phospho-nuclear factor κB (p-NF-κB), NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein (ASC), total and cleaved caspase-1, total and cleaved IL-1β, PTEN-induced kinase 1 (PINK1) were examined by Western Blot method.

Results: Resveratrol and exercise applications markedly alleviated blood pressure of hypertensive rats. NLRP3 and p-NF-κB protein expressions increased in the hypertensive heart, but resveratrol and exercise treatments reversed these elevations. The ratio of cleaved IL-1β/total IL-1β and cleaved caspase-1/total caspase-1 was higher in the hypertensive group than in the control group. Resveratrol and regular exercise ameliorated these changes caused by hypertension. ASC protein expression was similar in all groups. The decrease in PINK1 expression in the hypertensive heart was prevented by resveratrol and exercise application.

Conclusions: Our findings indicate that resveratrol or regular exercise can prevent NLRP3 inflammasome activation and reduction of mitophagy, which play a role in the cardiac inflammatory response induced by hypertension.

Keywords: Hypertension, Resveratrol, Exercise, Inflammasome, Mitophagy

P14

Sıçanlarda siprofloksasin ile oluşturulmuş miyokard hasarında aposinin'in profilaktik ve terapötik etkilerinin araştırılması

Mehmet ÇOLAK[1], Onural ÖZHAN[1], Azibe YILDIZ[2], Merve DURHAN[3], Nigar VARDI[2], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[3], Cemil ÇOLAK[4], Ahmet ACET[1], 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

[3]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

[4]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Amaç: Siprofloksasin (CFX), çeşitli mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan florokinolon türevi antibiyotiktir. Fakat CFX'in oksidatif stres aracılı miyokard hasarı oluşturduğu bildirilmiştir. Aposinin (APO)'in güçlü bir antioksidan ajan olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı sıçanlarda CFX ile oluşturulmuş miyokard hasarında APO'nun farmakolojik etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: 32 adet *Wistar albino* sıçan randomize dört gruba ayrıldı (n=8): (1) Kontrol grubu; (2) CFX grubu; (3) APO+CFX grubu; (4) CFX+APO grubu. CFX gruplarına bir hafta boyunca günde iki kez CFX (25 mg/kg, i.p.) verildi. APO gruplarına CFX uygulamasından önce veya sonra dört gün boyunca günde bir kez APO (20 mg/kg; i.p.) verildi. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı invazif olarak belirlendi. Deney sonunda EKG kayıtları alındı. Kalp ve torasik aort dokularında biyokimyasal ve histopatolojik analizler yapıldı.

Bulgular: Kalp atım hızı APO uygulanan her iki grupta, kontrol ve CFX gruplarına göre anlamlı olarak azalmış bulundu (p<0,05). Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı CFX uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu (p<0,05). Kalp kesitlerinde, CFX grubunda enflamatuvar hücre infiltrasyonunun arttığı ve bu artışın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,001). Tunika intima media (TİM) kalınlığının CFX grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol ve CFX+APO gruplarında anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi (p<0,05). Kalpte katalaz düzeyi CFX+APO grubunda CFX grubuna göre anlamlı şekilde yükselmiş bulundu (p<0,05). Damarda superoksit dismutaz ve katalaz düzeyleri APO+CFX ve CFX+APO gruplarında CFX grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05).

Sonuç: Bu bulgular CFX'in oluşturduğu miyokard hasarına karşı APO'nun profilaktik ve terapötik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Çalışma sonuçlarımızın desteklenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu proje, TÜBİTAK 2209-A Programı kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aposinin, Kardiyotoksisite, Oksidatif Stres, Sıçan, Siprofloksasin

P14

Investigation of the prophylactic and therapeutic effects of apocynin on ciprofloxacin induced myocardial injury in rats

Mehmet ÇOLAK[1], Onural ÖZHAN[1], Azibe YILDIZ[2], Merve DURHAN[3], Nigar VARDI[2], Yılmaz ÇİĞREMİŞ[3], Cemil ÇOLAK[4], Ahmet ACET[1], Hakan PARLAKPINAR[1]

[1]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Malatya, Turkey

[2]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya, Turkey

[3]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Malatya, Turkey

[4]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Malatya, Turkey

Objectives: Ciprofloxacin (CFX) is a fluoroquinolone-derived antibiotic used to treat various microbial infections. However, CFX has been reported to cause oxidative stress-mediated myocardial injury. It has been shown in studies that apocynin (APO) is a potent antioxidant agent. The aim of our study is to investigate the pharmacological effects of APO on CFX-induced myocardial injury in rats.

Materials-Methods: 32 Wistar albino rats were randomly divided into four groups(n=8): (1)Control group; (2)CFX group; (3)APO+CFX group; (4)CFX+APO group. CFX(25 mg/kg, i.p.) was given to the CFX groups two times a day for a week. APO (20 mg/kg; i.p.) was given to the APO groups once a day for four days before or after the CFX administration. Systolic, diastolic and mean blood pressure and heart rate were determined invasively. ECG recordings were obtained at the end of the experiment. Biochemical and histopathological analyses were performed on cardiac and thoracic aortic tissues.

Results: Heart rate decreased significantly in both APO-administered groups compared to the control and CFX groups ($p<0.05$). Systolic, diastolic and mean blood pressure were found to be significantly decreased in all groups treated with CFX compared to the control group ($p<0.05$). In heart sections, it was found that inflammatory cell infiltration increased in the CFX group and this increase was statistically significant compared to the control group ($p<0.001$). It was found that tunica intima-media (TIM) thickness decreased significantly in the control and CFX+APO groups compared to the CFX group ($p<0.05$). Catalase levels in the heart were significantly increased in the CFX+APO group compared to the CFX group ($p<0.05$). The levels of superoxide dismutase and catalase in the aorta were significantly higher in the APO+CFX and CFX+APO groups compared to the CFX group ($p<0.05$).

Conclusions: These findings show that APO has prophylactic and therapeutic effects against CFX-induced myocardial injury. Further studies are needed to support our results.

This study was supported by TUBITAK 2209-A Project.

Keywords: Apocynin, Cardiotoxicity, Oxidative Stress, Rat, Ciprofloxacin

P15

Deneysel hipertansiyon oluşturulan ratlarda dapagliflozin ve enalaprilin vcam-1, adiponektin, nadph oksidaz ve endotelin-1 üzerine etkileri

Elif ONAT[1], Duygu Kezban IĞNECI[2], Dilan AŞKIN ÖZEK[3], Ebru ÖNALAN[4], İlay BURAN[4], Merve YILMAZ BOZOĞLAN[5], Engin ŞAHNA[5]

[1]Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD, Adıyaman, Türkiye

[2]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Elazığ, Türkiye

[3]Fırat Üniversitesi Kovancılar Meslek Yüksekokulu, Elazığ, Türkiye

[4]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Elazığ, Türkiye

[5]Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye

Dapagliflozin ve enalapril kardiovaskuler sistem üzerinde birçok molekülü etkileyerek kardiovasküler hemaostazisi düzenlemektedir. Bu rat çalışmasında, temel amacımız dapagliflozin ve enalaprilin tek veya kombine uygulama yapılarak, kardiovaskuler sistem üzerinde olası etkileri olan Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (VCAM-1),adiponektin, Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz (NADPH oksidaz) ve endotelin-1 seviyeleri üzerine etkilerinin ne olduğu veya neler olabileceğini aydınlatmayı amaçladık. Ayrıca, bu ilaçların Phe (fenilefrin) kasılma ve Ach (asetilkolin) gevşeme yanıtları üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmamız I.Kontrol II. Hipertansiyon (HT) III. HT+Dapagliflozin (10 mg / kg / day) IV. HT+Enalapril (15 mg / kg / day) V. HT+Dapagliflozin (10 mg / kg / day) +Enalapril (15 mg / kg / day) gruplardan her birinde 7 tane olmak üzere toplam 35 rattan oluştu. Deneysel hipertansiyonun nitric oksit sentaz (NOS) inhibitorü L-NAME 40 mg/kg/day verilerek iki haftada oluştuğu 4 grupta gözlemlendi. Yukarıda uygulanan ilaçlar 3.haftadan itibaren 4 hafta süre ile oral gavaj ile verildi. Deney boyunca, ratların kan basınçları tail-cuff methoduyla kuyruktan 0, 14, 28, ve 42.günlerde ölçüldü. Deney sonunda ratlar sakrafiye edildi. Kan, böbrek ve kalp dokuları alındı. Dokular homojenize edildi. Serum ve doku süpernantlarında VCAM-1,adiponektin, NADPH oksidaz ve endotelin-1 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Aort dokusunda fenilefrin (Phe) kasılma ve asetilkolin (Ach) gevşeme cevapları çalışıldı.

Çalışma sonuçlarına göre, tansiyonun düşürülmesinde enalapril, dapagliflozine göre birinci seçenek olup, kombine verilmesinin de tansiyonun azalmasına katkı yaptığı görüldü. Çalışmada kullanılan ilaçların, VCAM-1,adiponektin, NADPH oksidaz ve endotelin-1 düzeylerini düşürerek tansiyonu regüle ettiği tespit edildi (serumda NADPH oxidaz ve adiponektin hariç). Bu mevcut moleküllerin tansiyonu kontrol altında tutmasında dapagliflozinin etkisinin az olduğu dolayısıyla enalaprilin yerine geçemeyeceği mevcut verilerle teyit edilmiş oldu.

Anahtar Kelimeler: Dapagliflozin, Enalapril, VCAM-1, NADPH oksidaz, Endotelin-1.

P15

The effects of dapagliflozine and enalapriline on vcam-1, adiponectin, nadph oxidose and endotelin-1 in experimental hypertension rats

Elif ONAT

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD

Dapagliflozin and enalapril regulate cardiovascular hemaostasis by affecting many molecules on the cardiovascular system. In this rat study, the main aim is to determine the effects of dapagliflozin and enalapril on the Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM 1), adiponectin, Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase (NADPH oxidase) and endothelin-1 levels which have possible effects on the cardiovascular system. It has also investigated the effects of these drugs on Phe (phenylephrine) contraction and Ach (acetylcholine) relaxation responses.

The experimental study has been organized for a total of five groups of seven rats each. The first group is the control group, the 2nd group is Hypertension (HT), the 3rd group is HT+Dapagliflozin (10 mg / kg / day), the 4th group is HT + Enalapril (15 mg / kg / day) and the 5th group is HT + Dapagliflozin (10 mg / kg / day) + Enalapril (15 mg / kg / day). In 2nd-5th groups, experimental hypertension has been induced in two weeks by giving nitric oxide synthase (NOS) inhibitor L-NAME 40 mg / kg / day to rats. From the 3rd week, the relevant drug combinations have been given to the rats in the HT experimental groups for 4 weeks by oral gavage. During the experiment, the blood pressures of the rats have been measured from the tail with the tail-cuff method on days 0, 14, 28, and 42. At the end of the experiment, the rats were sacrificed. Blood, kidney and heart tissues have been taken and homogenized. VCAM-1, adiponectin, NADPH oxidase and endothelin-1 parameters have been studied using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method in serum and tissue supernants. Phenylephrine (Phe) contraction and acetylcholine (Ach) relaxation responses have been studied in the aortic tissue.

According to the results of the study, enalapril is the first choice compared to dapagliflozin in lowering blood pressure, and it was observed that combined administration contributed to the reduction of blood pressure. It is seen from the experimental results that the drugs regulate blood pressure by lowering VCAM-1, adiponectin, NADPH oxidase and endothelin-1 levels (excluding NADPH oxidase and adiponectin in serum). As a result, it has been confirmed that the dapagliflozin molecule contributes, although not as much as the molecule of enalapril, in lowering blood pressure.

Keywords: Dapagliflozin, Enalapril, VCAM-1, NADPH oxidase, Endothelin-1.

P16

Yüksek fruktozlu mısır şurubuna bağlı gelişen kardiyovasküler hasarda selenyum'un iyileştirici etkisi

Halil AŞCI[1], Mehtap SAVRAN[1], **Mehmet Abdulkadir SEVÜK**[1], Özlem ÖZMEN[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji ABD, Isparta, Türkiye

[2]Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Patoloji ABD, Burdur, Türkiye

Amaç: Günümüzde yaygın olarak hazır gıdalarda kullanılan yüksek dozlu fruktoz şurubunun (YFMŞ) oksidatif stres ve inflamasyona bağlı olarak kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Selenyum (SEL), anti-inflamatuar ve antioksidan özellik gösteren bir eser elementtir. Bu çalışmada YFMŞ'nin oluşturduğu kardiyovasküler toksisitede SEL'in olası koruyucu veya iyileştirici etkilerini araştırmak hedeflenmiştir.

Gereç-Yöntem: Kırk adet Wistar albino cinsi dişi sıçan rastgele 4 gruba ayrıldı. 1) Kontrol grubu: Rutin beslenme programı uygulanmış olup günlük sularına hiçbir etken madde eklenmedi. 2) YFMŞ grubu: %30'luk fruktoz çözeltisi içme suyuna %30 oranında karıştırıldı. 3)YFMŞ + SEL grubu: %30'lik fruktoz çözeltisi içme suyuna %30 oranında karıştırıldıktan sonra 0,3 mg/kg SEL içme suyuna ilave edildi. 4) SEL grubu: 0,3 mg/kg SEL içme suyuna ilave edildi. 6 haftanın sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek kalp ve endotel dokuları alındı. Dokular rutin Hematoksilen Eozin boyama ile değerlendirildi. İmmünohistokimyasal analizle kaspaz-3 (Cas-3), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) belirteçleri değerlendirildi.

Bulgular: Histopatolojik analizlerde YFMŞ grubuna ait kalp dokularında hiperemi ve ödem gözlendi. Buna paralel olarak endotel hücrelerinde kayıp saptandı. SEL grubunda bu patolojilerde düzelme elde edildi. İmmünohistokimyasal analizler sonucunda YFMŞ grubunda ekspresyonları artan Cas-3, TNF- α, IL-1β ve VEGF düzeyleri SEL tedavisi ile anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$).

Sonuç: YFMŞ ile oluşturulan sistemik inflamasyon modelinde meydana gelen kalp ve endotel dokularında oluşan patolojik bulgular, anti-inflamatuar etkinliği olan SEL ile iyileşme gösterdi. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda SEL'in YMFŞ'ye bağlı kardiyovasküler hasar ve buna benzer toksisite durumlarında kullanılabilecek güçlü bir aday olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-inflamatuar, Kardiyotoksisite, Mısır Şurubu, Selenyum

P16

The ameliorative effects of selenium on high fructose corn syrup induced cardiovascular injury

ASÇI H[1], SAVRAN M[1], **SEVÜK MA**[1], ÖZMEN Ö[2]

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

[2]Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary, Department of Patology, Burdur, Turkey

Objective: It has been reported that high-dose fructose syrup (HFCS), which is widely used in convenience foods, has toxic effects on the cardiovascular system via oxidative stress and inflammation. Selenium (SEL) is a trace element with anti-inflammatory and antioxidant properties. In this study, we aimed to investigate the possible protective or ameliorative effects of SEL in cardiovascular toxicity caused by HFCS.

Materials-Methods: Forty Wistar albino female rats were randomly divided into 4 groups. 1) Control group: Routine nutrition program was applied and no active substance was added. 2) HFCS group: 30% fructose solution was mixed into drinking water at a rate of 30%. 3) HFCS+SEL group: After mixing 30% fructose solution with 30% drinking water, 0.3 mg/kg SEL was added to drinking water. 4) SEL group: 0.3 mg/kg SEL was added to drinking water. At the end of 6 weeks, rats were sacrificed and their heart and endothelial tissues were collected. Samples were evaluated by routine Hematoxylin-Eosin staining. Caspase-3 (Cas-3), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) and vascular endothelial growth factor (VEGF) markers were evaluated immunohistochemically.

Results: Histopathological analyzes revealed hyperemia and edema in the heart tissues of the HFCS group. Parallel to this, loss of endothelial cells was detected. In the SEL group, these pathologies improved. As a result of immunohistochemical analysis, it was observed that Cas-3, TNF-α, IL-1β and VEGF levels, whose expressions were increased in the HFCS group, decreased significantly with SEL treatment ($p<0.001$).

Conclusion: Pathological findings in the heart and endothelial tissues in the systemic inflammation model created by HFCS improved with SEL, which has anti-inflammatory activity. Therefore, in line with the data we obtained in our study, we thought that SEL may be a strong candidate to be used in cases of cardiovascular damage and similar toxicity due to HFCS.

Keywords: Anti-inflammatory, Cardiotoxicity, Corn Syrup, Selenium

P17

Civciv koryoallantoik membran modelinde sildenafil hidrojen sülfür aracılığıyla anjiyogenezi indükler

Gönül ULUS[1], **Bashir A. YOUSEF**[2,3], Emine Nur ÖZBEK[3], Günay YETİK ANACAK[3]

[1]Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

[2]Khartoom Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Khartoom, Sudan

[3]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş-Amaç: Anjiyogenez fizyolojik olaylarda hayati bir role sahiptir. Anjiyogenezin uyarılması preeklampsi, pulmoner hipertansiyon, erektil disfonksiyon gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde önemlidir. Bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü sildenafil, vazorelaksan etkilerine ek olarak anjiyogenez stimülasyonu dahil birçok farmakolojik etkiye sahiptir. Üçüncü gasotransmitter olan hidrojen sülfür'ün (H_2S), anjiyogenezi stimüle ettiği bildirilmiştir. Önceki çalışmamız sildenafilin penil dokuda H_2S üretimini artırdığını ve bunun vazorelaksasyon aktivitesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Sildenafilin anjiyojenik etkilerinde H_2S'nin rolü bilinmemektedir. Bu çalışmamızda sildenafilin anjiyogenik etkileri-H_2S ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Yöntemler: Sildenafilin anjiyogenez süreci üzerindeki etkisi, civciv korioallantoik membranı in vivo anjiyogenez modelinde (CAM) araştırıldı. Sildenafilin (30µM, 48 saat) anjiyojenik etkisi, aminooksiasetik asit (AOAA, 1mM) varlığında/yokluğunda araştırıldı ve negatif kontrol (DMSO) ile karşılaştırıldı. Farklı gruplar için anjiyojenik skorlarlama 3 bağımsız gözlemci tarafından değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde eşleştirilmemiş t-test kullanıldı.

Bulgular: Sildenafil'in (30µM/yumurta) CAM modelinde iki günlük inkübasyondan sonra damarlarda neovaskülarizasyonu (tomurcuklanma, filizlenme, ekstravazasyon) önemli ölçüde arttırdı ($p<0,001$, eşleştirilmemiş t-test). Sildenafil'e AOAA eklenmesi, sildenafil kaynaklı CAM neovaskülarizasyonunda önemli bir inhibisyona yol neden oldu ($p<0,05$, eşleştirilmemiş t-test).

Sonuç: Bu veriler sildenafilin anjiyojogenik etkilerinde H_2S'in rol oynadığını göstermektedir.

Teşekkür: 114s448 nolu TÜBİTAK projesi ile laboratuvarımızda H_2S-hedefli ilaç molekülleri araştırılmaya başlanmış ve bu araştırma da konseptin devamı olarak gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda H_2S-hedefli moleküllerin araştırılmasına başlamamızı sağladığı için TÜBİTAK'a teşekkür ederiz

Anahtar Kelimeler: sildenafil, Civciv Koryoallantoik Membran Modeli, hidrojen sülfür, anjiyogenez

P17

Sildenafil promotes angiogenesis through hydrogen sulfide in the chick chorioallantoic membrane model

Gönül ULUS[1], **Bashir A. YOUSEF**[2, 3] Emine Nur ÖZBEK[3], Günay YETİK ANACAK[3]

[1]Department of Biology, Faculty of Science, University of Ege, Izmir, Turkey

[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Khartoum, Khartoum, Sudan

[3]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ege University, Izmir, Turkey

Introduction-Aim: Angiogenesis is crucial in physiological process. Promoting angiogenesis is important for the treatment of several diseases such as preeclampsia, pulmonary hypertension and erectile dysfunction. Sildenafil, a phosphodiesterase 5 inhibitor, has many pharmacological effects in addition to its vasorelaxant activity, including angiogenesis stimulation. Hydrogen sulfide (H_2S) is the third gasotransmitter that has been reported to promote angiogenesis. Our previous work showed that sildenafil causes vasorelaxation through stimulation of H_2S synthesis in penile tissues. Thus we aimed to assess the role of H_2S on the angiogenic effects of sildenafil, since it is not known.

Methods: The effect of sildenafil on the angiogenesis process was investigated by chick chorioallantoic membrane (CAM) assay. The angiogenic effect sildenafil (30µM, 48h) was assessed in the presence/absence of H_2S synthesis inhibitor aminooxyacetic acid (AOAA, 1mM) and compared to the negative control (DMSO). The angiogenic scores for different treatments were evaluated by 3 independent observers. Unpaired t test were used for statistical analysis.

Results: Sildenafil (30µM/egg) significantly increased angiogenesis (budding, sprouting, extravasation) on CAM vessels after two days of incubation compared to vehicle ($p<0,001$, unpaired t-test). Whereas adding AOAA to sildenafil resulted with a significant inhibition of sildenafil induced-CAM neovascularization accompanied by a lack of major vessel networks ($p<0,05$, unpaired t-test n=10).

Conclusion: These data demonstrated that H_2S has an important role in the angiogenic effect of sildenafil. Acknowledgments: H_2S-targeted molecules were investigated in our lab thanks to TUBITAK 114s448 project and this concept is continued by current research. Thus we thank Tubitak for allowing to initiate research for H_2S-targeting molecules.

Keywords: sildenafil, cam assay, hydrogen sulfide, angiogenesis

P18

Crohn hastalarında budesonid ile tedavi öncesi ve sonrasında inflamasyonla ilişkili mikrorna ekspresyon seviyelerinin araştırılması

Açelya ÖZGÜL[1], Muradiye NACAK[1], Gülper NACARKAHYA[2], Nimet YILMAZ[3]

[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

[3]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Crohn hastalığı, sindirim kanalını tutan kronik tekrarlayan inflamatuar bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, mikroRNA (miRNA)' ların inflamatuar süreçlerin düzenlenmasinde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, yeni tanı almış Crohn hastalarında budesonid ile tedavi öncesi ve sonrasında inflamasyonla ilişkili olan mikroRNA (miRNA) ekspresyon seviyelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İnflamatuar olmayan barsak hastalığı teşhisi konmuş 20 gönüllü (kontrol grubu) ile hafif aktiviteli ileoçekal Crohn hastalığı teşhisi konmuş ve budesonid tedavisine başlanılmasına karar verilmiş 20 hasta çalışmaya dahil edildi. MikroRNA-744-3p, miRNA-320a ve miRNA-17-5p ekspresyon seviyeleri Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) yöntemi kullanılarak Crohn hastalarının (budesonid tedavisi öncesi ve sonrasında) ve inflamatuar olmayan barsak hastalığı olan gönüllülerin plazmasından analiz edildi. Gruplar arasında miRNA seviyelerinin karşılaştırılması için SPSS istatistik programı kullanıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi hastalarda miRNA-744-3p, miRNA-320a ve miRNA-17-5p gen ekspresyon seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.000 p=0.002 p=0.000). Tedavi öncesi grup ile tedavi sonrası grup arasında miRNA düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuç: MikroRNA-744-3p, miRNA-320a ve miRNA-17-5p'nin Crohn hastalığı için spesifik biyobelirteçler olabileceği literatürde ilk kez tarafımızdan gösterilmiştir. Diğer taraftan budesonid ile tedavi öncesi ve sonrası miRNA seviyelerinde farklılık olmaması, bu miRNA'ların tedavi yanıtı ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Çalışmanın daha büyük hasta gruplarında yapılması ile sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: CROHN, MİRNA, BUDESONİD

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir (BAP, TF.DT.20.06).

P18

Nvestigation of inflammation-associated microrna expression levels before and after treatment with budesonide in crohn's patients

Açelya ÖZGÜL[1], Muradiye NACAK[1], Gülper NACARKAHYA[2], Nimet YILMAZ[3]

[1]Gaziantep University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology-Gaziantep-Turkey

[2]Gaziantep University Faculty of Medicine Department of Medical Biology-Gaziantep-Turkey

[3]Sanko University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology-Gaziantep-Turkey

Objective: Crohn's disease is a chronic recurrent inflammatory disease of the digestive tract. Studies have shown that microRNAs (miRNAs) have a role in the regulation of inflammatory processes. In this study, it was aimed to investigate the expression levels of microRNA (miRNA) associated with inflammation before and after treatment with budesonide in newly diagnosed Crohn's patients.

Materials-Methods: 20 volunteers (control group) diagnosed with non-inflammatory bowel disease and 20 patients diagnosed with mildly active ileocecal Crohn's disease which decided to start budesonide treatment were included in the study. Expression levels of microRNA-744-3p, miRNA-320a and miRNA-17-5p were analyzed from plasma of Crohn's patients (before and after treatment with budesonide) and volunteers with non-inflammatory bowel disease using Quantitative real-time PCR (qRT-PCR). For comparison of miRNA levels between groups SPSS statistics program was used.

Results: miRNA-744-3p, miRNA-320a and miRNA-17-5p gene expression levels were found to be significantly higher in patients before treatment compared to the control group (p=0.000 p=0.002 p=0.000, respectively). There was no significant difference in miRNA levels between the pre-treatment group and the post-treatment group (p>0.05).

Conclusions: We have shown for the first time in the literature that microRNA-744-3p, miRNA-320a and miRNA-17-5p may be specific biomarkers for Crohn's disease. On the other hand, the lack of difference in miRNA levels before and after treatment with budesonide indicates that these miRNAs are not associated with treatment response. The results need to be confirmed by performing the study in larger patient groups.

Keywords: CROHN, MİRNA, BUDESONİDE

P19

Karamel gıda boyasının insülin üzerindeki etkileri

Guljahon KHUDOIBERDIEVA[1], Beyza Nur ARSLAN[1], Hacer Sinem BÜYÜKNACAR[2], Naciye YAKTUBAY DÖNDAŞ[1], Cemil GÖÇMEN[1]

[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 01330 Adana/Türkiye

[2]Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 01330 Adana/Türkiye

Amaç: Çalışmada, gıda boyası olarak kullanılan karamel (E150d)'in izole fare mesanesi, özofagusu, korpus kavernozumu ve torasik aortasındaki insülin seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Araştırmada *in vitro* yöntem kullanıldı. Kısaca, fareler (Swiss albino, erkek fare) servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra mesane, özofagus, korpus kavernozum ve torasik aorta dokuları izole edilerek içinde serum fizyolojik (Tyrode veya Krebs) solüsyonu bulunan, 37 °C'de muhafaza edilen ve %95 O_2+%5CO_2 ile havalandırılan ortamda karamel (14 mg/ml) ile 2 saat inkübe edildi. İlgili dokularda E150d'nin insülin seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmak için ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Karamel (14 mg/ml), izole fare mesanesindeki insülin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı, bariz bir artışa neden oldu. Ancak aynı konsantrasyondaki karamel, izole fare özofagusundaki insülin seviyeleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadı. Diğer taraftan, aynı konsantrasyondaki E150d, izole fare korpus kavernozumundaki insülin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir azamaya neden oldu. E150d, izole fare torasik aortasında ise insülin seviyelerinde artışa neden oldu. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: E150d'nin izole fare dokuları (mesane, özofagus, korpus kavernozum, torasik aorta)'ndaki insülin seviyeleri üzerindeki etkisi doku türüne göre değişmektedir. Çalışılan izole fare dokuları arasında E150d'nin insülini artırıcı etkisine en hassas olan doku mesanedir.

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 'TSA-2018-10167' Nolu proje olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karamel boyası, insülin, mesane

P19

Effects of caramel food color on insulin

Guljahon KHUDOIBERDIEVA[1], Beyza Nur ARSLAN[1], Hacer Sinem BÜYÜKNACAR[2], Naciye YAKTUBAY DÖNDAŞ[1], Cemil GÖÇMEN[1]

[1] Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, 01330 Adana/TURKEY

[2]Çukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, 01330 Adana/TURKEY

Objectives: In the study, it was aimed to investigate the effects of caramel (E150d), used as a food coloring, on insulin levels in isolated mouse bladder, esophagus, corpus cavernosum and thoracic aorta.

Matherials-Methods: In the study. in vitro method was used. Briefly, after the mice (Swiss albino, male mice) were killed by cervical dislocation, the tissues (bladder, esophagus, corpus cavernosum and thoracic aorta) were isolated. Then they were incubated with caramel (14 mg/ml) for 2 hours in an environment containing Tyrode or Krebs solution, kept at 37 °C and ventilated with 95%O_2+5%CO_2. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method was used to investigate the effects of caramel on insulin levels in related tissues.

Results: Caramel caused a statistically significant, obvious increment in insulin levels in the isolated mouse bladder. But, the same concentration of caramel did not have a statistically significant effect on insulin levels in the isolated mouse esophagus. On the other hand, at the same concentration of E150d caused a slight and insignificant decrease in insulin levels in the isolated mouse corpus cavernosum. It increased insulin levels in isolated thoracic aorta. But this increment was not statistically significant.

Conclusions: Effects of E150d on insulin levels in isolated mouse bladder, esophagus, corpus cavernosum and thoracic aorta change depend on the type of tissue. Among the isolated mouse tissues studied, the tissue most sensitive to the insulin-increasing effect of E150d is the bladder.

This study was supported by Çukurova University Scientific Research Projects Coordination Unit as project numbered 'TSA-2018-10167'.

Keywords: Caramel dye, insulin, bladder

P20

Çeşitli izole fare dokularında karamel boyasının süperoksid dismutaz üzerindeki etkileri

Beyza Nur ARSLAN[1], Guljahon KHUDOIBERDIEVA[1], Hacer Sinem BÜYÜKNACAR[2], Naciye YAKTUBAY DÖNDAŞ[1], Cemil GÖÇMEN[1]

[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 01330 Adana/Türkiye

[2]Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 01330 Adana/Türkiye

Amaç: Gıda boyası olarak yaygın bir şekilde kullanılan karamel (E150d)'in çeşitli izole fare dokuları (mesane, özofagus, korpus kavernozum ve torasik aorta)'ndaki süperoksit dismutaz (SOD) üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Araştırmada in vitro yöntem kullanıldı. Kısaca, fareler (Swiss albino, erkek) servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra mesane, özofagus, korpus kavernozum ve torasik aorta dokuları izole edilerek içinde serum fizyolojik (mesane ve özofagus için Tyrode ; korpus kavernozum ve torasik aorta için Krebs) solüsyonu bulunan, 37 °C'de muhafaza edilen ve %95 O_2+%5CO_2 ile havalandırılan ortamda karamel (14 mg/ml) ile 2 saat inkübe edildi ve ilgili dokularda karamelin SOD üzerindeki etkilerini araştırmak için ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Karamel(14mg/ml), izole fare mesanesindeki SOD seviyelerinde hafif bir azalmaya neden oldu. Fakat izole fare özofagus dokularındaki SOD seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bariz bir artışa neden oldu. Buna ilave olarak, izole fare korpus kavernozumundaki SOD seviyeleri karamel ile artmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun zıttında, aynı konsantrasyondaki karamel, izole fare torasik aortasındaki SOD seviyelerinde azalmaya neden oldu. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Deneysel veriler, karamel boyası (E150d; 14 mg/ml)'nın izole fare mesanesi, özofagusu, korpus kavernozumu ve torasik aortasındaki SOD seviyeleri üzerindeki etkisinin ve etki şiddetinin doku cinsine göre değiştiğini göstermektedir. Çalışılan izole fare dokuları arasında E150d'ye bağlı SOD artışının en fazla olduğu doku özofagustur. Buradaki SOD artışı, ilgili dokuda E150d ile indüklenen süperoksit anyon radikali oluşumundaki artıştan kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 'TSA-2018-10167' Nolu proje olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karamel boyası, superoksid dismutaz, ozofagus

P20

Effects of caramel dye on superoxide dismutase in various isolated mouse tissues

Beyza Nur ARSLAN[1], Guljahon KHUDOIBERDIEVA[1], Hacer Sinem BÜYÜKNACAR[2], Naciye YAKTUBAY DÖNDAŞ[1], Cemil GÖÇMEN[1]

[1]Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, 01330 Adana/TURKEY

[2]Çukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, 01330 Adana/TURKEY

Objectives: It was aimed to investigate the effects of caramel (E150d), which is widely used as a food coloring, on superoxide dismutase (SOD) in various isolated mouse tissues (bladder, esophagus, corpus cavernosum and thoracic aorta).

Matherials-Methods: In the study. in vitro method was used. Briefly, after the mice (Swiss albino, male mice) were killed by cervical dislocation, the tissues (bladder, esophagus, corpus cavernosum and thoracic aorta) were isolated. Then they were incubated with caramel (14 mg/ml) for 2 hours in an environment containing Tyrode (for bladder and esophagus) or Krebs (for corpus cavernosum and thoracic aorta) solution, kept at 37 °C and ventilated with 95%O_2+5%CO_2. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method was used to investigate the effects of caramel on SOD levels in the related tissues.

Results: Caramel caused a slight and statistically insignificant decrement in SOD levels in the isolated mouse bladder. But it caused a statistically significant increment in SOD levels in isolated mouse esophageal tissues. In addition, SOD levels in the isolated mouse corpus cavernosum increased with caramel, but this increment was not statistically significant. In contrast, the same concentration of caramel caused a decrease in SOD levels in the isolated mouse thoracic aorta. However, this decrement was not statistically significant.

Conclusions: Experimental data show that the effect of caramel dye (E150d; 14 mg/ml) on SOD levels in isolated mouse bladder, esophagus, corpus cavernosum and thoracic aorta varies according to tissue type. Among the isolated mouse tissues studied, the tissue with the highest increase in SOD due to E150d is the esophagus. The increase in SOD here may have resulted from the increase in E150d-induced superoxide anion radical formation in the related tissue.

This study was supported by Çukurova University Scientific Research Projects Coordination Unit as project numbered 'TSA-2018-10167'

Keywords: Caramel dye, superoxide dismutase, esophagus

P21

Peptik ülser modelinde sıçan fundus şeritlerinin elektriksel alan uyarısına verdiği nörojenik kasılma yanıtlarında melatonin ve nitrik oksidin rolü

Akbota SKENDEROVA, Derya SEBİLE KOÇ, Muhammed Cihan GÜVEL, Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN, Canan ULUOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Melatonin pineal bez dışında gastrointestinal kanalın enterokromafin hücrelerinden de salgılanan ve gastrointestinal hareketliliğinin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Araştırmanın amacı, peptik ülser modelinde, elektriksel alan uyarısı (EAU) aracılı nörojenik kasılma yanıtlarında melatonin (MLT) ve nitrik oksidin (NO) rolünün araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Deney grupları (1)Kontrol, (2)Ülser (%60 etanol, 5ml/kg oral gavaj), (3)in-vivo Melatonin (sakrifiye edilmeden 30 dakika önce 15mg/kg, i.p), (4)Melatonin+Ülser (ülser geliştirilmeden 30 dakika önce 15mg/kg, i.p melatonin) olarak oluşturulmuştur. Sıçan mide fundus şeritlerinde guanetidin ve indometazin varlığında, EAU (40V,8Hz) aracılı kasılma yanıtları üzerinde L-NAME (NOS inhibitörü), DEA-NO (NO Donörü) ve ayrıca in-vitro melatoninin etkisi araştırılmıştır. Ekzojen kolinerjik yanıtların değerlendirilmesi amacıyla tüm deney gruplarında karbakol yanıtları kaydedilmiştir. Ülserli alan milimetrik olarak ölçülmüştür. Veriler ortalama±standart hata olarak hesaplanmıştır. İstatistiklerde Kruskal-Wallis, Friedman, Mann Whitney U, Wilcoxon testleri kullanılmıştır ($p<0.05$ anlamlı).

Bulgular: Ülser grubunda skor 11.52±1.15 mm, melatonin+ülser grubunda 6.12±0.54 mm olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. EAU aracılı kasılma yanıtları, ülser grubunda anlamlı olarak azalmış olup, KCL yanıtlarında fark bulunmamaktadır. Melatonin+ülser grubunda bu yanıtlarda düzelme olmamıştır. L-NAME, tüm gruplarda EAU kasılma yanıtlarını arttırmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. DEA-NO ve in-vitro melatonin konsantrasyon bağımlı olarak, EAU kasılma yanıtlarını kontrol ve ülser gruplarında azaltmıştır. DEA-NO'nın EAU yanıtları üzerindeki azaltıcı etkisinin kontrol grubunda, ülser grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır. L-NAME varlığında EAU aracılı kasılma yanıtları üzerine konsantrasyon bağımlı melatonin yanıtları değerlendirildiğinde hem kontrol hem de ülser gruplarında EAU kasılma yanıtlarının azaldığı, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bulunmuştur. Karbakol kasılma yanıtları ülser grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır, in-vivo melatonin uygulanmış gruplarda bu azalma normale dönme eğilimindedir.

Sonuç: Melatonin ülser oluşumunu azaltmaktadır. Ülser, fundus düz kasında EAU'nın oluşturduğu nörojenik kasılma yanıtlarını bozmakta ve in-vivo melatonin uygulanması düzelme sağlamamaktadır. Ülserli dokuda NO donörünün etkisinin ve karbakol yanıtlarının azalması oluşan hasarın postsinaptik olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser, melatonin, elektriksel alan uyarısı, nitrik oksid

P21

The role of melatonin and nitric oxide in the response of rat fundus strips to electrical field stimulation in a peptic ulcer model

Akbota SKENDEROVA[1, 2], Derya SEBİLE KOÇ[1], Muhammed Cihan GÜVEL[1], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN[1], Canan ULUOĞLU[1]

[1]Gazi University Medical faculty, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye

[2]Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, School of Medicine, Department of Propaedeutics and Internal Medicine, Turkistan, Kazakhstan

Objective: The aim of the study is to investigate the role of melatonin(MLT) and nitric oxide (NO) on electrical field stimulation(EFS) responses in peptic ulcer model.

Material-Methods: Experimental groups were established as (1)Control, (2)Ulcer (60% ethanol, 5ml/kg oral), (3)in-vivo Melatonin (15mg/kg,ip, 30 minutes before sacrificing), (4)Melatonin+Ulcer(15mg/kg, ip melatonin 30 minutes before ulcer).The effects of L-NAME(NOS-inhibitor), DEA-NO(NO-Donor) and in-vitro melatonin on EFS(40V,8Hz)-mediated contractile responses in the presence of guanethidine and indomethacin in rat stomach fundus strips were investigated.Carbachol responses were recorded in all experimental groups to evaluate exogenous cholinergic responses.The ulcer area was measured as millimeters. Data were calculated as mean±SE.Kruskal-Wallis, Friedman, Mann Whitney U, Wilcoxon tests were used for statistics.

Results: The ulcer score was 11.52±1.15 mm in ulcer group, 6.12±0.54 mm in melatonin+ulcer group;the difference was significant. EFS responses decreased significantly in ulcer group and there was no difference in KCL responses.There was no improvement in these responses in the melatonin+ulcer group.L-NAME increased EFS responses in all groups; no significant difference was found between the groups DEA-NO and in-vitro melatonin decreased EFS responses in a concentration-dependent manner in control and ulcer groups. Reducing effect of DEA-NO on EFS responses was higher in the control than the ulcer group.When responses created by melatonin in a concentration-dependent manner evaluated on EFS-mediated contraction responses in the presence of L-NAME, it was found that these responses were decreased in both control and ulcer groups, but there was no statistical difference.Contractile responses caused by Carbachol were significantly decreased in ulcer group, and this decrease tended to turn back to normal in the in-vivo melatonin groups.

Conclusion: Melatonin reduced ulcer formation. Ulceration disrupts the neurogenic contractions triggered by EFS in fundus, and in-vivo melatonin does not provide improvement on it. Decreased effects of NO donor and carbachol responses in ulcerated tissue suggest that the damage is postsynaptic.

Keywords: Peptic ulcer, melatonin, electrical field stimulation, nitric oxide

P22

Diz osteoartriti bulunan hastalarda sinoviyal sıvılarındaki prostanoid düzeyleri ve kıkırdak kalınlığı arasındaki ilişki

Zeynep ÇELİK[1], Gülsev ÖZEN[1], Ekin İlke ŞEN[2], Tuğba ŞAHBAZ[3], Gökçe TOPAL[1], Demirhan DIRAÇOĞLU[2]

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

[2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Osteoartrit, kıkırdak dejenerasyonu ile karakterize olan ve yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Bu çalışmada, diz osteoartriti olan hastaların sinoviyal sıvılarındaki prostanoidlerin [tromboksan (TxA_2) ve prostasiklin (PGI_2)] düzeyi ile kıkırdak kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya efüzyonlu diz osteoartriti bulunan 16 hasta dahil edilmiştir. PGI_2'nin kararlı metaboliti olan 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ ve TxA_2'nin kararlı metaboliti olan TxB_2 düzeyleri enzim immunoassay yöntemi ile ölçülmüştür. Kıkırdak kalınlığı ultrasonografik yöntemler ile belirlenmiştir.

Bulgular: Sinoviyal sıvıda ölçülen 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ düzeyleri TxB_2 düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. TxB_2/6-keto- $PGF_{1\alpha}$ oranı ile kıkırdak kalınlığı arasında negatif korelasyon bulunmaktadır.

Sonuç: Sinoviyal sıvıdaki TxB_2/6-keto- $PGF_{1\alpha}$ oranı osteoartritli hastalardaki ultrasonografik bulgular ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prostasiklin, tromboksan A2, kıkırdak kalınlığı, diz osteoartriti

P22

Association between synovial fluid prostanoid levels and cartilage thickness in knee osteoarthritis

Zeynep ÇELİK[1], Gülsev ÖZEN[1], Ekin İlke ŞEN[2], Tuğba ŞAHBAZ[3], Gökçe TOPAL[1], Demirhan DIRAÇOĞLU[2]

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

[2]Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

[3]Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Health Application and Research Center, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Istanbul Turkey

Objectives: Osteoarthritis is a common disease characterized by cartilage degeneration. The aim of this study was to investigate the association between prostanoid [thromboxane (TxA_2) and prostacyclin (PGI_2)] levels in synovial fluid and cartilage thickness in patients with knee steoarthritis (OA).

Materials and Methods: 16 patients with knee OA with effusion were included. The levels of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, stable metabolite of PGI_2, and TxB_2, stable metabolite of TxA_2, were measured in synovial fluid using an enzyme immunoassay.

Results: 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ levels were significantly greater than TxB_2 levels in synovial fluid of patients with OA. TxB_2/6-keto- $PGF_{1\alpha}$ ratio was negatively correlated with cartilage thickness.

Conclusion: The ratio of TxB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$ in synovial fluid was found to be associated with ultrasonographic findings in patients with OA.

Keywords: Prostacyclin, thromboxane A2, cartilage thickness, knee osteoarthritis

P23

Sıçanlarda radyokontrast madde nefropatisini önlemede montelukast2ın nadph oksidaz4 ve nf-kb aracılı etkisi

Oğuzhan ŞİMŞEK[1], **Elif BARIŞ**[2], Cemre URAL[3], Canet İNCİR[4], Selma AYDEMİR[5], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[4], Zahide ÇAVDAR[6], Osman YILMAZ[7], Seda ÖZBAL[8], Aylin ARICI[9]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Izmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AbD, İzmir, Türkiye

[3]3Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[5]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[6]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[7]Dokuz Eylül Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı, İzmir, Amerika Birleşik Devletleri

[8]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Amerika Birleşik Devletleri

[9]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Kontrast madde nefropatisinin (KMN) patofizyolojisinde, serbest oksijen radikallerinde (SOR) artış, inflamasyon ve apoptozis bulunmaktadır. SOR oluşumundan NADPH oksidaz (NOX) enziminin böbrek izoformu, membranda p22phox ile ko-lokalize NOX4 sorumludur. Amaç, montelukast profilaksisinin, sıçanlarda KMN'ni önlemede NOX4 ve NF-κB, ekspresyonu aracılı etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Wistar erkek sıçanlar dört gruba randomize edilmişlerdir (n=28): 1.Kontrol (K), 2. KMN, 3. Montelukast (M), 4. M+KMN. Beş gün boyunca ilk iki deney grubuna %0.9 Salin, 3. ve 4. deney gruplarına 10 mg/kg montelukast (intraperitoneal) uygulanmıştır. KMN modeli, 16 saat susuzluk sonrası 15 dakika arayla indometazin ve NG-nitro-L-arjinin metil ester ve 30. dakikada ioheksol (3 g iyot/kg) uygulamalarıyla oluşturulmuştur. Sıçanlar 7. gün sakrifiye edilmiştir. Kandan kreatinin, böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1), böbrek dokusundan NADPH oksidaz enziminin katalitik ünitesi NOX4 ve alt ünite gen ifadesi p22phox, TNF-α, NF-κB ve KIM-1 mRNA ekspresyonları gerçek zamanlı PCR ile incelenmiş, dokulardan histolojik hasar skorlaması, ROS ölçümleri yapılmıştır. Parametrik verilerin analizinde, ANOVA ve post-hoc Tukey testi, non-parametrik verilerin analizinde Kruskal-Wallis ve post-hoc Mann-Whitney-U testleri uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: KMN grubunda, böbrek tübüler hasar skoru, serum KIM-1 düzeyleri, K grubuna göre artmıştır ($p<0.05$). Böbrek dokularında TNF-α, NF-κB, NOX-4, p22phox ve KIM-1 mRNA ekspresyonları ve ROS düzeyleri KMN grubunda K grubuna göre artmıştır ($p<0.001$ ve $p<0.05$). KMN grubunda kontrole göre artan TNF-α, NF-κB, NOX-4, p22phox ve KIM-1 mRNA ekspresyonları ve ROS düzeyleri montelukast profilaksisiyle azalmıştır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Sonuç: KMN modelinde ROS düzeyinde artış, NOX4 ve p22phox ekspresyon artışı ilişkilidir. KMN'sinde, montelukast profilaksisinin, NF-κB ve NOX4 ve p22phox ekspresyonlarını azaltarak koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, montelukast, oksidatif stres, NOX4, p22phox

P23

Nadph oxidase4 and nf-kb mediated effect of montelukast in preventing radiocontrast media nephropathy in rats

Oğuzhan ŞİMŞEK[1], **Elif BARIŞ**[2], Cemre URAL[3], Canet İNCİR[4], Selma AYDEMİR[5], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[4], Zahide ÇAVDAR[6], Osman YILMAZ[7], Seda ÖZBAL[8], Aylin ARICI[9]

[1]Dokuz Eylul University Institute of Health Sciences, Izmir

[2]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir

[3]İzmir University of Economics, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology; Izmir

[4]Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Molecular Medicine, Izmir

[5]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir

[6]Dokuz Eylul University, Department of Laboratory Animals, Izmir

Objectives: The pathophysiology of contrast media nephropathy (CMN) includes increase in free oxygen radicals (SOR), inflammation and apoptosis. The kidney isoform of NADPH oxidase (NOX) enzyme, co-localized NOX4 with p22phox in the membrane, is responsible for the formation of SOR. The aim is to investigate the effect of montelukast prophylaxis mediated expression of NOX4 and NF-kB in preventing CMN in rats.

Materials and Methods: Wistar male rats were randomized into four groups (n=28): 1.Control (C), 2.CMN, 3.Montelukast (M), 4.M+CMN. For five days, 0.9% Saline was applied to the first two experimental groups, and 10 mg/kg montelukast (intraperitoneally) was administered to the 3rd and 4th experimental groups. The KMN model was formed by the administration of indomethacin and NG-nitro-L-arginine methyl ester at 15-minute intervals and iohexol (3 g iodine/kg) at 30 minutes after 16 hours of dehydration. The rats were sacrificed on the 7th day. Blood creatinine, kidney injury molecule-1 (KIM-1), NADPH oxidase enzyme catalytic unit NOX4 from kidney tissue and subunit gene expression p22phox, TNF-α, NF-κB and KIM-1 mRNA expressions were examined by real-time PCR. ROS evaluated from kidney tissue. Histological injury was scored. For parametric data ANOVA and post hoc Tukey test and for non-parametric data Kruskal-Wallis and post hoc Mann-Whitney-U test were used for statistical analysis. $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Renal tubular injury score and serum KIM-1 levels were increased in the CMN group compared to the C group ($p<0.05$). TNF-α, NF-κB, NOX-4, p22phox and KIM-1 mRNA expressions and ROS levels in kidney tissues were increased in the CMN group compared to the C group ($p<0.001$ and $p<0.05$). TNF-α, NF-kB, NOX-4, p22phox and KIM-1 mRNA expressions and ROS levels increased in the CMN group compared to the C group and decreased with montelukast prophylaxis ($p<0.001$ and $p<0.001$).

Conclusion: In the CMN model, an increase in ROS level and increased expression of NOX4 and p22phox are associated. Montelukast prophylaxis has been shown to have a protective effect in CMN by reducing the expressions of NF-κB and NOX4 and p22phox.

Keywords: Contrast-induced nephropathy, montelukast, oxidative stress, NOX4, p22phox

P24

Alfa amanitin ile oluşturulan karaciğer toksisitesinde çörek otu yağı ve nar çekirdeği yağının koruyucu etkileri

Fatih SEZER[1], Zübeyir ELMAZOĞLU[2], Çimen KARASU[1], Sevil Özger İLHAN[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji AD, ANKARA, Türkiye

[2]Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü, ANKARA, Türkiye

Amaç: Çörek otu yağı ve nar çekirdeği yağı antioksidan, antiinflamatuar, hepatoprotektif özelliklere sahiptir. Alfa amanitin pek çok zehirli mantarda bulunan hepatotoksik bir maddedir ve ölümle sonuçlanan mantar zehirlenmelerinin büyük kısmından sorumludur. Bu çalışmada alfa amanitinle oluşturulan karaciğer toksisitesinde çörek otu yağı ve nar çekirdeği yağının koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışma 8 haftalık 36 adet Sprague dawley cinsi erkek sıçan ile gerçekleştirildi. Hayvanlar rastgele 6 gruba ayrıldı. İlk gruba 0, 1 ml salin(ip), 2. gruba 2 ml/kg/gün(7 gün) nar çekirdeği yağı(po), 3. gruba 2 ml/kg/gün(7 gün) çörek otu yağı(po), 4. gruba 3 mg/kg alfa amanitin(ip) ve 2 ml/kg/gün(7 gün) çörek otu yağı(po), 5. gruba 3 mg/kg alfa amanitin(ip) ve 2 ml/kg/gün(7 gün) nar çekirdeği yağı(po), 6. Gruba 3 mg/kg alfa amanitin(ip) uygulandı. 8. Günde hayvanlardan karaciğer dokusu alındı. WB ile hücre ölümünün güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilen cleaved caspase 3 seviyesi incelendi. Verilerin analizinde tek yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi kullanıldı. P<0. 05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Alfa amanitin verilmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Alfa amanitin verilen gruplarda cleaved caspase 3 seviyeleri anlamlı olarak yüksekti($p<0.05$). Cleaved caspase 3 seviyesi alfa amanitin ve nar çekirdeği yağı verilen grupta sadece alfa amanitin verilen gruba göre anlamlı olarak düşüktü($p=0.03$). Alfa amanitin ve çörek otu yağı verilen grup ile sadece alfa amanitin verilen grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi($p=0.98$).

Sonuç: Alfa amanitin ile oluşturulan karaciğer toksisitesinde çörek otu yağı verilmesiyle cleaved caspase 3 seviyesi değişmedi ancak nar çekirdeği yağı verilmesiyle azaldı. Alfa amanitin toksisitesinde nar çakirdeği yağı hepatoprotektif etkiler göstermektedir.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurul İzni(G.Ü.ET-17.091) ve Gazi Üniversitesi BAP desteği(2018-23) ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alfa amanitin, karaciğer toksisitesi, çörek otu yağı, nar çekirdeği yağı

P24

Protective effects of black cumin oil and pomegranate seed oil in liver toxicity caused by alpha amanitin

Fatih SEZER[1], Zübeyir ELMAZOĞLU[2], Çimen KARASU[1], Sevil Özger İLHAN[1]

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

[2]Middle East Technical University, Department of Chemistry, Ankara, Turkey

Objectives: Black seed oil and pomegranate seed oil have antioxidant, antiinflammatory and hepatoprotective properties. Alpha amanitin is a hepatotoxic substance found in many poisonous mushrooms and it is responsible for the majority of fatal mushroom poisonings. In this study, it was aimed to investigate the protective effects of black cumin oil and pomegranate seed oil in liver toxicity caused by alpha amanitin.

Materials-Methods: he study was carried out with 36 8-week-old male Sprague dawley rats. Animals were randomly divided into 6 groups. 0,1 ml saline(ip) to group 1, 2 ml/kg/day(7 days) pomegranate seed oil(po) to group 2, 2 ml/kg/day(7 days) black cumin oil(po) to group 3, 3 mg/kg alpha amanitin(ip) and 2 ml/kg/day(7 days) black cumin oil(po) to group 4, 3 mg/kg alpha amanitin(ip) and 2 ml/kg/day(7 days) pomegranate seed oil(po) to group 5, 3 mg/kg alpha amanitin(ip) to group 6 was administired. Liver tissue was obtained from animals on 8th day. Cleaved caspase 3 level, which is considered a reliable marker for cell death, was examined with WB. One-way ANOVA and post hoc Tukey test were used for data analysis. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: There was no significant difference between the groups not given alpha amanitin($p>0.05$). Cleaved caspase 3 level was significantly higher in groups given alpha amanitin($p<0.05$). Cleaved caspase 3 level in the group given alpha amanitin and pomegranate seed oil was significantly lower than the group given only alpha amanitin($p=0.03$). There was no significant difference between the group given alpha amanitin and black cumin oil and the group given only alpha amanitin($p=0.98$).

Conclusions: Cleaved caspase 3 level did not change with the administration of black cumin oil in liver toxicity induced by alpha amanitin, but decreased with the administration of pomegranate seed oil. Pomegranate seed oil shows hepatoprotective effects in alpha amanitine toxicity. This study was carried out with the permission of Gazi University Ethics Committee (G. Ü. ET-17. 091) and Gazi University BAP support (2018-23).

Keywords: Alpha amanitin, liver toxicity, black cumin oil, pomegranate seed oil

P25

7-demetil suberosin beyinde h2s sentezini artırır

Emine Nur ÖZBEK[1], Gökay ALBAYRAK[2], Şura BAYKAN[3], Günay YETİK ANACAK[1]

[1]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim DALI, İzmir, Türkiye

[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş-Amaç: Hidrojen sülfür (H_2S) pek çok sistemde tedavi hedefi olan bir gazotransmitterdir. Ayrıca beyinde nöromodülatör olarak rol oynamaktadır ve bazı nörodejeneratif hastalıklarda H_2S seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir ve H_2S oluşumunu artıran ilaç adayı moleküllerinin bulunması önemlidir.

Önceki çalışmalarımızda Prangos türlerinden elde edilen ekstrelerin H_2S aracılığıyla erektil fonksiyonu artırabileceğini göstermiştik. Ekstrelerden izole edilen ana moleküllerden biri de 7-demetil suberosindir, ancak 7-demetilsuberosinin H_2S oluşumunu artırıp artırmadığı henüz hiç araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda 7-demetilsuberosinin fare beyin dokusunda H_2S üretimine etkisi araştırılmıştır.

Yöntemler: Moleküllerin H_2S oluşumu üzerine etkileri metilen mavisi yöntemiyle fare beyin homojenatlarında H_2S sentez inhibitörü AOAA (10 mM, 30 dk.) varlığında/yokluğunda araştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde ANOVA ve sonrasında Post. Hoc test olarak eşleştirilmemiş-t test ve Bonferroni testi kullanılmıştır.

Bulgular: H_2S sentezleyen enzimlerin substratı L-sisteinin, fare beyin dokusunda H_2S oluşumunu artırması endojen H_2S oluşumunu konfirme etti. ($p<0,001$). 7-demetilsuberosin inkübasyonu (0,1 mM, 30dk) L-sistein'in-indüklediği H_2S üretimini fare beyin dokusunda anlamlı düzeyde artırdı ($p<0,01$, ANOVA, n=5). Bu artış AOAA ile anlamlı düzeyde inhibe oldu ($p<0,001$, ANOVA, n=5).

Sonuç: Bulgularımız ilk kez 7-demetilsuberosinin endojen H_2S oluşumunu artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmanın 7-demetilsuberosinin etki mekanizması için yeni bir hedef göstermesi ve H_2S'in pek çok sistemde fizyolojik rolü olan bir molekül olması açısından önem taşıdığı ve öncül bir çalışma olduğu düşünülmektedir.

Teşekkür: 114s448 nolu TÜBİTAK projesi ile laboratuvarımızda H_2S-hedefli ilaç molekülleri araştırılmaya başlanmış ve bu konseptin devamı olarak bu araştırma da 117s116 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir. Bu kapsamda Ege Üniversitesi ve Tübitak'a teşekkür ederiz

Anahtar Kelimeler: hidrojen sülfür, gazotransmitter, 7-demetilsuberosin

P25

7-demethylsuberosin increases h2s synthesis in brain

Emine Nur ÖZBEK[1], Gökay ALBAYRAK[2, 3], Şura BAYKAN[3], Günay YETİK ANACAK[1]

[1]University of Ege, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, İzmir, Turkey

[2]İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botanic, İzmir, Turkey

[3]University of Ege, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botanic, İzmir, Turkey

Introduction-Aim: Hydrogen sulfide(H_2S) is a gasotransmitter with a therapeutic potential in several systems. Beside it is a neuromodulator in the brain and it has been reported that H_2S levels are decreased in some neurodegenerative diseases. Therefore, it is important to find drug candidate molecules that increase H_2S formation. In our studies, we have shown that extracts from Prangos species can contribute to erectile function through H_2S. However whether 7-demethylsuberosine, one of the main molecules isolated from the extracts, increase H_2S formation is not investigated yet. Therefore, we investigated the effect of 7-demethylsuberosine on H_2S production in mouse brain.

Methods: The effects of molecules on H_2S formation were investigated in the presence/absence of the H_2S synthesis inhibitor AOAA(10mM, 30min.) in mouse brain homogenates by methylene-blue method. Unpaired-t-test,ANOVA and Bonferroni-Post-Hoc-test were used in statistical analyses.

Results: L-cysteine; the substrate of the enzymes synthesizing H_2S, increased H_2S formation in mouse brain, confirmed endogenous H_2S formation in these tissues ($p<0.001$). L-cysteine-induced H_2S production were increased by 7-demethylsuberosine incubation (0.1mM, 30min) in brain significantly ($p<0.01$,ANOVA,n=5). These augmentations were reversed by AOAA ($p<0.001$,ANOVA,n=5).

Conclusion: Our findings revealed for the first time that 7-demethylsuberosine can increase the formation of endogenous H_2S in brain tissue. This study may be important by showing a new target for the mechanism of action of 7-demethylsuberosine, and may be a pioneering study since H_2S is a molecule that has a physiological role in many systems.

Acknowledgements: H_2S-targeted molecules were investigated in our lab thanks to TUBITAK 114s448 project and this concept is continued by TUBITAK 117s116. Thus we thank TUBITAK for allowing to initiate research for H_2S-targeting molecules.

İngilizce Anahtar Kelimeler: hydrogen sulfide, gasotransmitter, 7-Demethylsuberosine

P26

Hidroksiklorokin'in p-glikoprotein substratı talinololün farmakokinetiğine etkisi

Saeed SAKBANI[1], Dilek ÖZTÜRK CİVELEK[2], Alper OKYAR[1], Zeliha PALA KARA[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

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

Amaç: Hidroksiklorokin (HCQ) kronik inflamatuar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimalaryal bir ilaçken Covid-19 pandemisinde viral klirenste artma ve azalmış hastalık progresyonu nedeni ile tedavi şemasına dahil edilmiş akabinde yan etki ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşmelerinden dolayı tedaviden çıkartılmıştır. P-glikoprotein (P-gp), karaciğer, beyin, intestinal mukoza, böbrek gibi çeşitli dokularda eksprese olarak ilaçların farmakokinetiğinde ve ilaç-ilaç etkileşmelerinde önemli rol oynayan bir efluks proteinidir. Bu çalışmada, tek doz ve tekrarlanan dozda uygulanan HCQ'nin eş zamanlı uygulanan P-gp substratı talinololün farmakokinetiğine etkilerinin in vivo olarak Wistar albino sıçanlarda incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek doz çalışmasında, HCQ (25 mg/kg) ve talinolol (20mg/kg) Wistar albino erkek sıçanlara oral gavaj ile uygulanmıştır. Tekrarlı uygulamada ise, 7 gün süre ile tekrarlanan dozda HCQ (25 mg/kg) uygulamasını takiben 8. günde tek doz talinolol (20 mg/kg) oral olarak Wistar erkek sıçanlara uygulanmıştır (her grup için n=5). 0.5, 1.,2.,4. ve 5. saatlerde kan örneği alınmış ve talinololün plazma düzeyleri HPLC yöntemi ile tayin edilmiştir. Maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) ve eğri altında kalan alan (AUCtotal) değerlendirilmiştir.

Bulgular: HCQ'nin tek doz uygulaması talinololün Cmaks (0,16±0,09µg/ml vs 0,23±0,1µg/ml; p=0,3095) ve AUCtotal (0,54±0,18µg*sa/ml vs 0,74±0,19µg*sa/ml; p=0,1905) değerlerini 1,4 kat artırırken, 7 günlük uygulama Cmaks (0,22±0,04µg/ml vs 0,19±0,06µg/ml; p=0,8413) ve AUCtotal (0,62±0,11 µg*sa/ml vs 0,53±0,12 µg*sa/ml; p=0,3095) değerlerinde azalmaya neden olmuştur.

Sonuç: HCQ'nun tek doz uygulamasının P-gp substratı talinololün plazma düzeyini artırmasına rağmen, HCQ'nin tek doz ve tekrarlı uygulaması talinololün in vivo maruziyetini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmemiştir. P-gp'nin diğer substratları ile HCQ etkileşimi olup olmadığının sonraki çalışmalar ile değerlendirilmesi önem arz etmekle beraber, bu çalışma HCQ'nin P-gp substratları ile farmakokinetik açıdan etkileşmediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiklorokin, Talinolol, P-glikoprotein, İlaç-ilaç etkileşmesi

P26

The effect of hydroxychloroquine on the pharmacokinetics of the p-glycoprotein substrate talinolol

Saeed SAKBANİ[1], Dilek ÖZTÜRK CİVELEK[2], Alper OKYAR[1], Zeliha PALA KARA[1]

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

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

Objective: While Hydroxychloroquine (HCQ) is an antimalarial drug widely used in the treatment of chronic inflammatory diseases, it was included in the treatment protocol of Covid-19 due to the increase in viral clearance and the decreased disease progression observed, then its authorization as a treatment option for Covid-19 was revoked due to side effects and potential drug-drug interactions. P-glycoprotein (P-gp) is an efflux protein that plays an important role in the pharmacokinetics of drugs and drug-drug interactions as it is highly expressed in various tissues including the liver, brain, intestinal mucosa and kidneys. In this study, we aimed to investigate the effects of single-dose and repeated-dose HCQ administration on the pharmacokinetics of concomitantly administered P-gp substrate Talinolol in vivo.

Materials and Methods: In single-dose group, HCQ (25 mg/kg) and Talinolol (20mg/kg) were administered to Albino Wistar rats with oral gavage. In repeated administration, after repeated administration of HCQ (25 mg/kg) for 7 days, on the 8th day a single dose of Talinolol (20mg/kg) was administered orally (n=5 for each group). Blood samples were taken at 0.5,1,2,4 and 5.hours and plasma levels of Talinolol were determined with validated HPLC method. Cmax and area under the curve (AUCtotal) were evaluated.

Results: A single dose of HCQ increased the Cmax (0.16±0.09µg/ml vs 0.23±0.1µg/ml;p=0.3095) and AUCtotal (0.54±0.18µg*h/ml vs 0.74±0.19µg*h/ml;p=0.1905) of Talinolol by 1.4 times, while 7-day administration resulted in a decrease in Cmax (0.22±0.04µg/ml vs 0.19±0.06µg/ml;p=0.8413) and AUCtotal (0.62±0.11µg*h/ml vs 0.53±0.12µg*h/ml;p=0.3095).

Conclusion: Although single-dose administration of HCQ increased the plasma level of the P-gp substrate Talinolol, single-dose and repeated administration of HCQ had no statistically significant impact on the in vivo exposure of talinolol. Although it is important to evaluate in further studies whether there is HCQ interaction with other P-gp substrates, this study shows that HCQ does not interact with P-gp substrates pharmacokinetically.

Keywords: Hydroxychloroquine, Talinolol, P-glycoprotein, Drug-drug interaction

P27

Diyabet mellituslu hastalarda polifarmasi

Filiz ÖZYİĞİT[1], Türkan PAŞALI KİLİT[2], Kevser ONBAŞI[2]

[1]Bandırma Onyedi Eylül Ünv. Tıp Fak, Bandırma, Türkiye

[2]KSBU Tıp Fak, Kütahya, Türkiye

Amaç: Diyabetes mellitus, birçok kronik hastalığa eşlik eden önemli bir endokrin metabolik hastalıktır. Diyabetes mellituslu bireylerin tedavide kullandıkları diyabet ve diyabet dışı ilaçların incelenerek, polifarmasi oranını ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: Nisan-Temmuz 2019 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran diyabetes mellitusu olan bireylerler alındı. Prospektif, kesitsel tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Diyabetik bireylerin, sosyo-demografik özellikleri, diyabet tedavisinde kullandıkları ilaçları, eşlik eden diğer hastalıklar ve tedavi için kullanılan ilaçlar, ATC sınıflaması yapılarak değerlendirildi. Çalışmada çoklu ilaç kullanımı incelendi.

Bulgular: Kütahya Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-87 (59±11) yaş aralığındaki çalışmaya katılmayı kabul eden 526 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan diyabetik bireylerin %69,6 kadın, %30,4'ü erkekti. Diyabetik bireylerin %83,8'de diyabet hastalığına eşlik eden ek kronik hastalık bulunmaktaydı. En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla, hipertansiyon (%53,6), hiperlipidemi (%41,4) Koronerarter hastalığı (%27,2) idi. Diyabetik bireylerde polifarmasi oranı beş ve üzeri ilaç kullananlar olarak alındığında ,%45,01'di. Kişi başına ortalama ilaç sayısı (4,49±1,93) olarak bulundu

Sonuç: Çalışmamıza katılan diyabet hastalarında polifarmasi oranı yüksek bulundu. Diyabetik bireyin tedavisinde klinisyenlerin reçete düzenleme konusunda polifarmasi için gereken özeni göz ardı etmemesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, polifarmasi, eşlik eden hastalıklar

P27

Polypharmacy in patients with diabetes mellitus

Filiz ÖZYİĞİT[1], Türkan PAŞALI KİLİT[2], Kevser ONBAŞI[3]

[1]Bandırma Onyedi Eylül University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology. Bandırma, Turkey

[2]Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine Department. of Internal Medicine Kütahya, Turkey

[3]Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine Department. of Internal Medicine and Endocrinology, Kütahya, Turkey

Objectives: Diabetes mellitus is an important endocrine metabolic disease that accompanies many chronic diseases. The aim of this study is to reveal the rate of polypharmacy by examining the diabetes and non-diabetic drugs used by individuals with diabetes mellitus.

Materials-Methods: Individuals with diabetes mellitus who applied to Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine Evliya Çelebi Training and Research Hospital Internal Medicine Outpatient Clinic between April and July 2019 were recruited. It is a prospective, cross-sectional descriptive survey study. Socio-demographic characteristics of diabetic ndividuals, drugs used in the treatment of diabetes, other comorbidities and drugs used for treatment were evaluated by using ATC classification. Multiple drug use was examined in the study.

Results: 526 patients aged between 18-87 (59±11) who applied to Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine Evliya Çelebi Training and Research Hospital Internal Medicine Outpatient Clinic were included in the study. 69.6% of the diabetic individuals included in the study were female and 30.4% were male. There was an additional chronic disease accompanying diabetes in 83.8% of diabetic individuals. The most common chronic diseases were hypertension (53.6%), hyperlipidemia (41.4%), and coronary artery disease (27.2%), respectively. The rate of polypharmacy in diabetic individuals was 45.01% when using five or more drugs. The mean number of drugs per person was found to be (4.49±1.93).

Conclusions: The rate of polypharmacy was found to be high in diabetic patients who participated in our study. In the treatment of diabetic individuals, clinicians should not ignore the care required for polypharmacy in prescribing.

Keywords: Diabetes mellitus, polypharmacy, concomitant diseases

P28

Bildiri geri çekilmiştir

P28

Abstract was withdrawn

P29

Covıd-19 geçiren sağlık personellerinin kendi tedavilerinde kullandıkları ek ilaçlar ve besinler

Jale AKGÖL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, pandeminin ilk 1 yılında Covid 19 enfeksiyonu geçiren sağlık personelinin ilaç kullanım davranışlarının araştırılması, kendi tedavilerinde kullandıkları ek ilaç ve besin takviyelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Yöntem: Bu araştırmanın verileri pandemi şartlarında online olarak ulaşılan Covid-19 geçirdiğini beyan eden doktor, diş hekimi, hemşire, eczacı ve diğer sağlık personellerinin gönüllülük esasında 15 soruluk bir anketi cevaplamaları neticesinde elde edilmiştir. Veriler SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 405 sağlık personeli katılmıştır. Sağlık personelinin %98'i tedavilerine destek amaçlı bir eylemde bulunmuşlardır. Katılımcıların kendilerini muayene eden hekimin tavsiyesi olmadan kendi kararlarıyla kullanmaya başladıkları ilaçlar ve oranları şu şekildedir. C vitamini %53.3, D vitamini %48. 1, asetilsalisilik asit %26, 7, parasetamol %23, çinko %26.4, multivitamin tabletler %19, asetilsistein %14.8, famotidin %14.3, subkutan heparin %12.6. Bitkisel ürünlerde ise katılımcıların %11,6'sının kekik yağı soluduğu, %10, 1'inin kekik yağı içtiği, %14.3'ünün zencefil tükettiği belirlenmiştir. Reçetesiz destek ürünlerinden fayda gördüklerini beyan edenlerin oranı ise %44,4' tür.

Sonuç: Katılımcıların tamamına yakını tedavi amacıyla ek bir destek almıştır. Her iki katılımcıdan sadece birinin reçetesiz aldıkları ürünlerden yararlandığını beyan etmesi, Covid 19 tedavisinde tezgah üstü ürünlerin akılcı kullanımını desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid 19, Sağlık Personeli, İlaç, Besin, Akılcı İlaç

P29

Supplemental medicines-nutritions used by health personnel in their own covid-19 treatment schedule

Jale AKGÖL

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objective: İn this study, to investigate drug use behaviors of healthcare personnel who had Covid 19 infection in the first 1 year of the pandemic, it was aimed to determine the additional drugs and nutritional supplements they used in their own treatment.

Material Method: This is a descriptive cross-sectional study. The data were obtained through an online survey voluntarily completed under pandemic conditions by doctors, dentists, nurses, pharmacists, and other health personnel who declared that they had Covid-19.

Results: The study consisted of 405 individuals. 98% of healthcare personnel preferred to support their treatment. The medicines and herbal products that the participants started to use by their own decisions, without the advice of the physician who examined them, and the frequency of their use were vitamin C 53.3%, vitamin D 48.1%, acetylsalicylic acid 26.7%, paracetamol 23%, zinc 26.4%, multivitamin 19%, acetylcysteine 14.8%, famotidine 14.3%, subcutaneous heparin 12.6%. As for herbal products, inhaling thyme oil was noted in 11.6%, drinking thyme oil 10.1%, consuming ginger 14.3% of the participants. Non-prescription support products were found to be beneficial in 44.4%.

Conclusion: Almost all of the participants took a supplement intending to support the treatment. The fact that one out of two participants declared that they benefited from over-the-counter supplements reveals that further studies are needed to support the rational use of over-the-counter products in the treatment of Covid 19.

Keywords: Covid 19, Healtcare Personnale, Medicine, Nutrution, Rational Drug Uses

P30

Yoğun bakım ünitesinde yatan yaşlı hastalarda 2019 beers, stopp/v2 kriterleri ve eu(7)-pım listesine göre potansiyel uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesi: kesitsel bir çalışma

Ferhan DEMİRER AYDEMİR[1], **Şeyma ÖNCÜ**[2], Mehmet Nuri YAKAR[3], Gökalp UTKUGÜN[4], Necati GÖKMEN[3], Bilgin CÖMERT[5], Reyhan UÇKU[6], Ayşe GELAL[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

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

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[5] Medıcana International İzmir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

[6]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan yaşlı hastalarda 2019 Beers Kriterleri, STOPP version 2 (v2) Kriterleri ve EU(7)-PIM Listesi'ne göre potansiyel uygunsuz ilaç kullanım (PUİK) prevalansının, etkileyen risk faktörlerinin ve en sık PUİK olarak değerlendirilen ilaç gruplarının saptanması amaçlandı. Ayrıca mortalite oranlarının ve YBÜ kalış süresinin PUİK ile ilişkisi de inceledi.

Gereç-Yöntem: Kesitsel bir araştırmadır. 8 Haziran 2020-11 Ocak 2021 tarihleri arasında YBÜ'de tedavi gören (n=139) 65 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alındı ve demografik özellikleri, klinik verileri, kullanılan ilaçlarla ilgili laboratuvar bulguları prospektif olarak toplanmıştır. PUİK uygulanan her bir kritere göre değerlendirildi. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin ilişkisi ki-kare analizi, t-testi ve lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Üç kritere göre en az 1 PUİK saptanan hasta sayısı 118 (%84.9) idi (%80.6, %59.7, %48.2, Beers, STOPP/v2 ve EU(7)-PIM listesi, sırasıyla). Tek değişkenli analizde renal replasman tedavisi alıyor olmak ve yüksek ilaç sayısı her üç kritere göre anlamlı olarak PUİK varlığını etkileyen ortak değişkenlerdi (p<0.05). Beers Kriterlerine'inde anksiyolitik ve opioidlerin birlikte kullanımı (%58.3), STOPP/v2 Kriterlerine göre antipsikotik (%26.6), EU(7)-PIM Listesi'ne göre antiaritmik (%23.7) ilaç kullanımları en fazla PUİK'e neden olan ilaçlardı. Üç kritere göre PUİK varlığı ile mortalite arasında ilişki yoktu. Beers Kriterlerine göre PUİK varlığında YBÜ yatış süresi anlamlı olarak daha uzun saptandı (p=0.028).

Sonuç: Üç kritere göre en az 1 PUİK saptanan hasta sayısı 118 (%84.9) idi (%80.6, %59.7, %48.2, Beers, STOPP/v2 ve EU(7)-PIM listesi, sırasıyla). Tek değişkenli analizde renal replasman tedavisi alıyor olmak ve yüksek ilaç sayısı her üç kritere göre anlamlı olarak PUİK varlığını etkileyen ortak değişkenlerdi (p<0.05). Beers Kriterlerine'inde anksiyolitik ve opioidlerin birlikte kullanımı (%58.3), STOPP/v2 Kriterlerine göre antipsikotik (%26.6), EU(7)-PIM Listesi'ne göre antiaritmik (%23.7) ilaç kullanımları en fazla PUİK'e neden olan ilaçlardı. Üç kritere göre PUİK varlığı ile mortalite arasında ilişki yoktu. Beers Kriterlerine göre PUİK varlığında YBÜ yatış süresi anlamlı olarak daha uzun saptandı (p=0.028).

Anahtar Kelimeler: Potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı, yoğun bakım ünitesi, Beers Kriterleri, STOPP Kriterleri, EU(7)-PIM Listesi

P30

Potentially inappropriate medication use in elderly patients treated in intensive care units: a cross-sectional study using 2019 beers, stopp/v2 criteria and eu(7)-pim list

Ferhan DEMİRER AYDEMİR[1], **Şeyma ÖNCÜ**[2], Mehmet Nuri YAKAR[3], Gökalp UTKUGÜN[4], Necati GÖKMEN[3], Bilgin CÖMERT[5], Reyhan UÇKU[6], Ayşe GELAL[4]

[1]Department of Internal Medicine, Division of Intensive Care Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

[2]Department of Pharmacology, Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Afyonkarahisar, Turkey

[3]Department of Anesthesiology and Reanimation, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

[4]Department of Pharmacology, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

[5]Department of Internal Medicine, Division of Intensive Care Medicine, Izmir Medicana International Hospital, Izmir, Turkey

[6]Department of Public Health, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

Objectives: To determine the prevalence of and the risk factors for Potentialy Inappropriate Medication (PIM), the drug groups most commonly evaluated as PIMs in elderly patients in the ICUs by using 2019 Beers Criteria, STOPP version2(v2) Criteria and EU(7)-PIM List. The relation between mortality rate and length of ICU stay with PIMs was also examined.

Materials-Methods: This was a cross sectional study conducted on patients aged ≥65 years, treated in ICUs(n=139) between June 8, 2020 and January 11, 2021. Patients' demographic characteristics, clinical data and laboratory findings about the used drugs were collected prospectively. PIMs were evaluated according to each of the criteria applied. Relationship of dependent and independent variables was evaluated using chi-square analysis, t-test and logistic regression analysis. P<0.05 was considered statistically significant.

Results: The number of patients with at least 1 PIM according to three criteria was 118(84.9%) (80.6%, 59.7%, 48.2%, Beers, STOPP/v2 and EU(7)-PIM List, respectively). In the univariate analysis, receiving renal replacement therapy and high number of drugs were the covariates that significantly affected the presence of PIM according to all three criteria (p<0.05). Combined use of anxiolytics and opioids in Beers Criteria (58.3%), antipsychotics (26.6%) in STOPP/v2 Criteria, and antiarrhythmics (23.7%) in EU(7)-PIM List were the drugs that caused PIM at most. No relationship was found between the presence of PIM and mortality. Length of ICU stay was determined significantly longer in the presence of PIM according to Beers Criteria (p=0.028).

Conclusions: In this study, the prevalence of PIM was determined higher in elderly patients in ICU. Our results supported that 2019 Beers Criteria for ICU patients seems to be more directive in detecting PIMs and determining the prognosis. Reducing the number of drugs administered may be the first step to decrease PIMs in elderly patients in ICU and to maintain the treatment safely.

Keywords: Potentially inappropriate medication, intensive care unit, Beers Criteria, STOPP Criteria, EU(7)-PIM List

P31

Pediatri hemşirelerinin covid-19 pandemi sürecinde ilaç kullanımı hakkındaki bilgi ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi

Ayşe Büşra ABUSSUUTOĞLU, Yusuf KARATAŞ, Gönül PEKKAN, Zakir KHAN, Ezgi Sena GÖREN, Çağrı BİLEN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

Giriş ve Amaç: Küresel COVID-19 salgını tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık, ekonomik ve politik sistemler üzerinde olumsuz etkilere sahip sorunlardan biridir. Bu çalışmada Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan hemşirelerin Covid-19 pandemisi döneminde ilaç kullanımı hakkında bilgi ve alışkanlıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Adana Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan çocuk hemşirelerine Covid-19 pandemisi devam ederken ilaç kullanımı hakkındaki alışkanlık ve bilgi düzeyini sorgulayan 17 soruluk kesitsel tipte anket çalışması 98 çocuk hemşiresine uygulanmış ve anketi 92 kişi cevaplamıştır. İstatistiksel analiz, SPSS ver 21 programı ile yapıldı. Non-parametrik dağılım için Kolomogorov-Smirnov (KS) testiyle analiz yapılmıştır.

Bulgular: Katılımcılardan (n=98) 92'si çalışmayı tamamladı ve analize dâhil edildi. Çalışmaya katılanların n = 16; % 17.4'ü erkek, n = 76; % 82.6'sı kadın idi. Katılımcıların çoğu (n = 57; % 62), pre-pandemik faza kıyasla COVID-19 sırasında ilaç kullanımının arttığını bildirdi. Ek olarak, katılımcılar multivitamin takviyesi kullanımının COVID-19 salgını öncesinde % 17,4'ten salgın sırasında % 29,3'e yükseldiğini belirtmişlerdir. Yaklaşık % 55,4 ve % 51'i sırasıyla antibiyotiklerin ve sıtma ilaçlarının etkili olduğu ve COVID-19 tedavisinde kullanılması gerektiği görüşündeydi. Genel olarak, katılımcıların % 48,9'u, % 7,6'sı ve % 3,2'si sırasıyla multivitaminlerin, bitkisel ürünlerin ve tamamlayıcı ve alternatif tıp tedavilerinin COVID-19 tedavisi için etkili olduğunu ifade edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Pediatri hemşireleri COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili daha fazla bilgi ve eğitim talebinde bulunmuşlardır. Öncelikle pediatri hemşireleri olmak üzere diğer sağlık çalışanları ve halk için akılcı ilaç kullanımı eğitimlerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İlaç tedavisi, Pediatri hemşiresi, Covid-19, Hastane

P31

Evaluation of the knowledge and habits of pediatric nurses about drug use in the covid-19 pandemic process

Ayşe Büşra ABUSSUUTOĞLU[1], Yusuf KARATAŞ[1], Gönül PEKKAN[2], Zakir KHAN[1], Ezgi Sena GÖREN[1], Çağrı BİLEN[1]

[1]Çukurova Universtiy, Department of Medical Pharmacology, Adana

[2]Çukurova Universtiy, Department of Child Health and Disease, Adana

Objectives: The global COVID-19 epidemic is one of the problems that have negative effects on health, economic and political systems in our country as well as all over the world. In this study, it was aimed to determine the knowledge and habits of nurses working in the Department of Pediatrics about drug use during the Covid-19 pandemic.

Material-Methods: A cross-sectional survey of 17 questions, questioning the habits and knowledge of drug use during the Covid-19 pandemic, was conducted among 98 pediatric nurses working in the Pediatric Department of Balcalı Hospital at Adana Çukurova University, and 92 people answered the questionnaire. The statistical analysis was carried out with the SPSS version 21 program. The analysis was performed using the Kolomogorov-Smirnov (KS) test for the non-parametric distribution.

Results: 92 of the participants (n=98) completed the study and were included in the analysis. Study participants n = 16; 17.4% were male, n = 76; 82.6% were women. Most participants (n = 57; 62%) reported increased drug use during COVID-19 compared to the pre-pandemic phase. Additionally, participants noted that the use of multivitamin supplements increased from 17.4% before the COVID-19 outbreak to 29.3% during the epidemic. Approximately 55.4% and 51% were of the opinion that antibiotics and malaria drugs are effective and should be used in the treatment of COVID-19, respectively. Overall, 48.9%, 7.6% and 3.2% of the participants stated that multivitamins, herbal products, and complementary and alternative medicine treatments are effective for the treatment of COVID-19, respectively.

Conclusions: Pediatric nurses have requested more information and training on drugs used in the treatment of COVID-19. The importance of rational drug use training for pediatric nurses, other health workers and the public becomes evident.

Keywords: Medication, Pediatric nurse, Covid-19, Hospital

P32

Covid-19 salgını sırasında genel popülasyonda tamamlayıcı ve alternatif ilaç kullanımı ve inançları: kesitsel bir anket

Ezgi Sena GÖREN ÖZAGİL[1], Yusuf KARATAŞ[2], Zakir KHAN[2], Ayşe Büşra ABUSSUUTOĞLU[1], Emine ÖZ[1], Tansu ERKİŞİ[1]

[1]Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

[2]Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Amaç: Bu çalışma, COVID-19 salgını sırasında genel popülasyonda tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) kullanımı ve inancını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç-Yöntem: Sıkı kilitlenme döneminde (11 Nisan-30 Nisan 2020) Adana, Türkiye Genel nüfusu (≥18 yaş) arasında kesitsel bir çevrimiçi anket gerçekleştirilmiştir. Sosyodemografik özellikler, genel bilgilel, tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı ve inançlar hakkında detaylı bilgiler içeren anket, Whatsapp, Instagram ve Facebook hesapları üzerinden uygun katılımcılar arasında dağıtıldı.

Bulgular: Bu çalışmada toplam 389 katılımcının yaklaşık %39,3'ü (n=153) TAT kullanıcısıydı ve %60,7'si COVID-19 sırasında TAT kullanıcısı değildi. Ek olarak, 61 (%39,8) katılımcı birden fazla formda TAT kullandığını bildirdi. Katılımcıların çoğunluğu bitkisel ilaç (n=66) kullanmış, bunu besin takviyeleri/vitaminler (n=51) izlemiştir. TAT kullanıcıları ile TAT kullanmayanlar arasında cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, gelir ve önceden TAT kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi ($p<0.05$). Sosyal medya (n=204; %52.4) TAT kullanımı için birincil bilgi kaynağıydı. Genel olarak, katılımcıların %33,7'si, %54,8'i ve %39'u TAT tedavilerinin etkili olduğuna, ateş yan etkilerinin olduğuna/güvenli olduğuna ve COVID-19 için kullanılması gerektiğine inanıyordu.

Sonuç: COVID-19 pandemisinin patlak vermesi sırasında, nüfusun önemli bir kısmı TAT kullandığını bildirdi. TAT hakkında farklı inançlar da gözlendi. Daha iyi bir sağlık sistemi için daha iyi yapılandırılmış TAT'a özgü eğitim programları, gelişmiş doktor-hasta iletişimi ve gelecekteki çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Tamamlayıcı ve alternatif tıp, Anket, Genel nüfus, Türkiye

P32

Complementary and alternative medicines use and beliefs among the general population during covid-19 outbreak: a cross-sectional survey

Ezgi Sena GÖREN ÖZAGİL[1], Yusuf KARATAŞ[1], Zakir KHAN[1], Ayşe Büşra ABUSSUUTOĞLU[1], Emine ÖZ[2], Tansu ERKİŞİ[1]

[1]Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Adana

[2]Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul

Objectives: This study was conducted to determine the use and belief about complementary and alternative medicine (CAM) among the general population during the COVID-19 outbreak.

Materials-Methods: A cross-sectional online survey was carried out among the general population (aged ≥ 18 years) of Adana, Turkey during the strict lockdown period (April 11 to April 30, 2020). The survey instrument included details about sociodemographic characteristics, general information, CAM use and beliefs was distributed among eligible participants via social media channels (Instagram, WhatsApp and Facebook accounts).

Results: Out of the total 389 participants, almost 39.3% (n=153) of the participants were the CAM user and 60.7% were non-CAM user during COVID-19 in this study. Additionally, 61 (39.8%) participants reported the usage of more than one form of CAM modalities. Most of them used herbal medicine (n=66), followed by nutritional supplements/vitamins (n=51). A statistically significant difference was observed between CAM users and non-CAM users in gender, age, marital status, level of education, income, and prior use of CAM ($p<0.05$). Social media (n=204; 52.4%) was the primary source of information for CAM use. Overall, 33.7%, 54.8% and 39% of the participants believed that CAM therapies are effective, have fever side-effects/safe and should be use for COVID-19 respectively.

Conclusion: During the outbreak of COVID-19, a significant proportion of the population reported the use of CAM. A divergent beliefs about CAM was also observed. Better-structured CAM-specific educational programs, enhanced physician-patient communication and future multicenter studies are needed for the better health care system.

Keywords: Covid-19, Complementary and alternative medicine, Survey, General population, Turkey

P33

Adana ilinde eczaneye başvuran hastaların ilaç kullanma alışkanlıkları

Tansu ERKİŞİ

Çukurova Üniversitesi Tıbbi farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: Dünya sağlık örgütü ilaçların optimal terapötik etkinlik göstermesi için hastanın tedavi-ilaç uyuncunun %80 veya daha fazla olması gerektiğini bildirmektedir. Akılcı ilaç kullanımı tedavi prensiplerinin temelini oluşturur. Hastaların tedaviye dair yönelimleri bu nedenle önem kazanmaktadır. Güvenli ve etkin bir tedavi için hastanın uyunçtan kaynaklanan sorunlarının dikkate alınması elzemdir. Bu çalışmada Adana ilinde eczaneye başvuran hastaların ilaç kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gerekçe ve Yöntem: Adana ilinde eczaneye başvuran bireylere uygulanacaktır. Çalışma kesitsel tipte bir anket çalışmasıdır. Anket 12 sorudan oluşmakta ve yüz-yüze uygulanmaktadır. Ölçülen minimum gerekli örnek boyutu 377 olacaktır. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (sürüm 21.0) programında yapılacaktır. Yanıt dağılımının %50 olduğu varsayılmakta, hata payı %5 ve güvenirlik seviyesi % 95 olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Şu ana kadar yapılan anket sonuçlarına göre, katılımcılara kime danışarak ilaç kullanıyorsunuz sorusuna % 93'ü doktoruna, % 31'i eczacısına, %5,6'sı komşuları olarak belirtmişlerdir. Katılımcıların % 56,3'ü evde bulunsun diye ilaç aldığını ifade etmiştir. Katılımcıların sadece %26,8'i hastalandığında bitkisel tedaviye yöneldiğini belirtmiştir. Katılımcıların %46,5'i bitkisel ürünlerin yan etki oluşturabileceğini düşünmediğini söylemişlerdir. Katılımcıların %85.9'u tedavilerinden herhangi bir yan etki görürlerse doktora başvuracağını söylemiştir. %69 oranda katılımcı besinlerin ilaçlarla etkileşimi olabileceğini düşünmektedir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda katılımcıların büyük bir kısmının ilaç kullanma alışkanlıklarında ve ilaç güvenliği açısından doktoruna danışırlarken, bitkisel ürünlerde akılcı olmayan ve farmakovijilans açısından bilgi eksiklikleri görülmektedir. Bitkisel ürünlerin akılcı kullanımı, yan etkileri ve tedaviye etkileriyle ilgili daha fazla toplumun bilgilendirilmesinin gerekliliği saptanmıştır. Bu arada çalışmamız hala devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans, akılcı ilaç kullanımı, tedavi uyumu

P33

The drug use habits of patients who applied to the pharmacy in Adana

Tansu ERKİŞİ

Çukurova University - Department of Medical Pharmacology

Aim: Wold Health Organization suggests 80 % coherence between treatment modality and patient's adherence to treatment. Rational drug use is the basis of treatment. Patient complaince with treatment is important. Identification of patient's problems arising from complaince is important for safe and effective treatment. İn this study, evaluation of drug use habbits of patients who applied to the pharmacy is aimed.

Materials and Methods: This is a cross-sectional survey study. It will be applied to patients who apply to the pharmacy in Adana. The guestionnaire consists of 12 guestions and applied face to face. Minimum required sample size will be 377. Statistical analysis, will be done using SPSS(version 21.0) .Response distribution is assumed to be 50 %, margin of error %5 and, confidence level was determined as 95%.

Findings: According to the results of survey so far ; 95 % of participants answered to my doctor, 31% to my pharmacist, 5.6% to my neighbors, to the question of whom do you use medicine by consulting. Of the participants, 56.3% stated that they took medicine , just to have it at home. Only 26.8 % of the participants, reported that they were directed to herbal treatment when they got sick. 46.7 % of participants stated that , they do not think that herbal medicine would not cause any side effects. On the other hand 69% of the participants think that there may be an interaction between the drugs used and the nutrients. Majorıty (85.9%) of them said that, they would consult a doctor, ıf there were any side effects from the treatment.

Results: In the interim evaluation made during this study, irrational use of herbal products while consulting a doctor and lack of knowlwdge in terms of pharmacovigilance were observed in the majority of patients. So that, society should be informed about the rational use of herbal products, their side effects, interactions with other drugs.

Keywords: Pharmacovigilance, rational drug use, compliance with treatment

P34

Sayın doktor, lütfen bana yardım edin: favipiravir kullanımı olan covid-19 hastalarının gebelik sonuçları

Zeynep TIRMIKÇIOĞLU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir, Türkiye

Giriş: COVID-19 hızla yayılan ölümcül bir hastalıktır. Hastalığın spesifik bir tedavisi olmayıp kullanılan ilaçlar ülkeden ülkeye ve zamanla değişmektedir. Favipiravir, COVID-19 tedavisi için deneme aşamasında olan bir ilaçtır ve acil kullanım onayı aldıktan sonra Türkiye gibi bazı ülkelerde hastalara uygulanmaya başlamıştır. Hayvan çalışmalarına göre fetal malformasyonlara neden olabileceği ve gebelikte kontrendike olduğu bildirilmiştir. Favipiravir, Ebola tedavisi için 3. trimesterde tek bir gebede kullanılmış olup bu bebek sağlıklı dünyaya gelmiştir. Erken dönem gebelik maruziyetleri içinse herhangi bir insan verisi bulunmamaktadır. Üretici firma, gebe kalma şüphesi olan kadınlarda tedavi öncesi gebelik testi yapılmasını ve favipiravir tedavisinden sonra en az 7 gün hem erkek hem kadının uygun kontrasepsiyon önlemleri alması gerektiğini vurgulamaktadır.

Gereç- Yöntem: Bu sunumda 2020 yılında Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne gebelikte favipiravir kullanımı nedeniyle başvuruda bulunmuş kadınların gebelik sonuçları tartışılacaktır. Yüz yüze ilaç risk değerlendirmesi sırasında alınan maternal veriler retrospektif olarak incelenmiş, tahimini doğum tarihlerinde gebelerden (ve aile hekimlerinden) gebelik sonuçları ve yenidoğan verileri (doğum kilosu, boyu, baş çevresi) alınmıştır. Çalışmanın başlangıç ve motivasyonu olan, yardım isteyen elektronik "hasta mektupları" da sunulacak olup gebelikte COVID-19 ve favipiravir maruziyetinin hastalar açısından ne ifade ettiği değerlendirilecektir.

Bulgular: Takibi yapılan 29 gebeliğin 5'i kürtajla sonuçlanmştır. Diğer 24 gebelikten 25 canlı bebek (biri ikiz) dünyaya getirmiştir. İkiz bebekler dahil olmak üzere 3 bebek prematür doğmuştur. Doğumların yarısından fazlası sezaryendir. Spontan düşük, ölü doğum ve majör malformasyon yoktur. Doğan bebeklerden birinde patent foramen ovale (minör malformasyon) tespit edilmiş olup 1 yıl içerisinde kapanması beklenmektedir. Tüm bebeklerin doğum kilosu, boyu ve baş çevresi normal sınırlardadır. Canlı doğum yapan annelerin yarısı (11/24) kendilerine doktorları tarafından kürtaj önerildiğini bildirmiştir.

Sonuç: Bu bulgular favipiravirin teratojen olmadığına işaret etmektedir ve ilaçla ilgili ilk veriler olması bakımından önemlidir. Bu veriler gebelikte favipiravir maruziyeti ile karşılaşan gebeler ve hekimler için faydalı olabilir. Bulguları destekleyen daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Favipiravir, gebelik, yenidoğan, koronavirüs, teratojen

P34

Dear doctor, please help me: favipiravir exposure and pregnancy outcome of covid-19 patients

Zeynep TIRMIKÇIOĞLU

Izmir Ataturk Research Hospital, Clinical Pharmacology and Toxicology Unit, Izmir- Turkey

Objective: COVID-19 is a rapidly spreading disease and many people have been infected in a short time. Drugs used in the treatment vary from country to country and over time. Favipiravir is under investigation for the treatment of COVID-19 and given to patients in many countries following emergency use approval. Based on data from animal studies, favipiravir use is contraindicated during pregnancy. Favipiravir increases malformations and decreases fetal viability in experimental animals. Currently, there is no human data except for a single case report on use of favipiravir in pregnancy.

Methods: This presentation includes the letters from a patient seeking help and asking about the effects of favipiravir during pregnancy and the outcomes of 29 pregnant women contacted the Clinical Pharmacology and Toxicology Unit for drug risk assessment.

Results: Of the 29 pregnancies exposed to favipiravir, 5 were electively terminated and 24 resulted in live birth. There were no miscarriages or no stillbirths. Approximately half of the pregnant women who decided to continue their pregnancies (11/24) reported that their doctors had also recommended elective terminations to them. There were 25 live births including one pair of twins. Three children were born premature. Only one of the 25 live born infants had patent foramen ovale. Birth weights, lengths and head circumferences of all infants were within normal range.

Conclusion: The results of the study indicate that favipiravir is unlikely to be a major human teratogen. Although these findings may be useful for the physicians and patients, larger studies are needed due to small number of cases.

Keywords: Favipiravir, pregnancy, newborn, coronavirus, teratogen

P35

Yeni koronavirüs hastalığı (covid-19) pandemisinde gıda takviyesi kullanımının değerlendirilmesi

Zekiye DOĞANTÜRK, Fatma Sinem SAMİM, Zeynep Pınar APAYDIN, Belgin ALAŞEHİRLİ

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

Amaç: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu, yeni tip koronavirüs hastalığı (2019 nCoV, COVID-19) Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Pandemi sürecinin toplumda yol açtığı korku ve panik ile birlikte Covid-19 enfeksiyonundan korunma ve tedavide henüz onaylanmış spesifik bir ilacın bulunmaması insanları farklı alanlarda arayışlara yönlendirmiştir. Bu durumun hastalıktan korunma ve tedavide gıda takviyelerine yönelimi arttırdığını düşünmekteyiz. Ayrıca internet ortamında ve sosyal medyada Covid-19' dan korunmada bağışıklığı arttırmanın önemli olduğunun vurgulanması ve gıda takviyelerinin bağışıklık arttırıcı olarak tavsiye edilmesi de bu ürünlerin kullanımını teşvik etmiştir. Gıda takviyeleri diyeti desteklemek üzere kullanılan bir veya daha fazla besin ögesini (mineraller, vitaminler, amino asitler ve bitkisel droglar) içeren ağızdan alınmak üzere tablet, kapsül ve sıvı formda hazırlanmış ürünler olarak nitelendirilmektedir. Bu çalışmada Şanlıurfa ilinde pandemi sürecinde, Covid 19'a yönelik gıda takviyelerinin kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Tanımlayıcı tipte kesitsel bir anket araştırması olan bu çalışma Mayıs 2021-Haziran2021 tarihleri arasında Şanlıurfa ilinde yürütüldü. Çalışmaya 18-65 yaş arasındaki 500 kişi dahil edildi. Katılımcılara yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanan anket formlarından katılımcıların yaşı, cinsiyeti, COVİD-19'a yönelik gıda takviyesi kullanım durumları ve kullandıkları gıda takviyeleri tespit edildi.

Bulgular: Çalışmada 500 anket incelendi. Katılımcıların %36,4'ü erkek, %63,6'sı kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 30,80±9,42 yıl olarak belirlendi. Katılımcıların %24,4'ü pandemiden önce gıda takviyesi kullanmadığını, pandemide kullanmaya başladığını, %23,4'ü pandemiden önce de gıda takviyesi kullandığını ve pandemide kullanmaya devam ettiğini, % 52'si ise hiç gıda takviyesi kullanmadığını belirtti. Katılımcıların COVİD-19'a yönelik gıda takviyesi kullanım sıklığı %45 olarak saptandı. En sık kullanılan gıda takviyeleri ve bitkisel ürünler tabloda belirtilmiştir. En çok karşılaşılan gıda takviyesi kullanım amaçları ise bağışıklık sistemini güçlendirmek (%36,8), genel sağlığı korumak (%27,8) ve yorgunluk/halsizliği gidermek (%14) idi.

Sonuç: Bu çalışmada pandemi sürecinde COVİD-19'a yönelik gıda takviyesi kullanım sıklığı yüksek bulunmuştur. Gıda takviyelerinin COVİD-19'un önlenmesi veya tedavisindeki rolüne ilişkin veriler yetersizdir. Toplum sağlığı açısından gıda takviyesi, kullanımının kanıta dayalı olması ve COVİD-19'un önlenmesi ve tedavisi konusunda toplumda bilgi düzeyinin arttırılması önem taşımaktadır.

Tablo. Gıda takviyesi kullanımının değerlendirilmesi

Gıda takviyesi kullanımının değerlendirilmesi	**n (%)**
En sık kullanılan gıda takviyeleri	
D vitamini	130 (26)
C vitamini	123 (24, 6)
Çinko	40 (8)
C vitamini-çinko kombinasyonu	37 (7, 4)
Omega-3	36 (7, 2)
En sık kullanılan bitkisel ürünler	
Zerdeçal	36 (7, 2)
Çörek otu	29 (5, 8)
Keçi boynuzu pekmezi	26 (5, 2)
Propolis	19 (3, 8)
Sambucus nigra (Kara mürver)	16 (3, 2)

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Gıda Takviyeleri, Bitkisel ürünler

P35

Evaluation of the food supplements use in the new coronavirus disease (covid-19) pandemic

Zekiye DOĞANTÜRK, Fatma Sinem SAMİM, Zeynep Pınar APAYDIN, Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objectives: The new type of coronavirus disease (2019-nCoV, COVID-19), caused by the Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus, was declared as a pandemic by the World Health Organization in March 2020.

Along with the fear and panic caused by the pandemic process in the society, the lack of a specific drug that has not yet been approved for the prevention and treatment of Covid-19 infection has led people to seek different perspectives. We think that this situation increases the tendency towards food supplements in disease prevention and treatment. In addition, emphasizing the importance of boosting immunity in protection from Covid 19 on the internet and social media and recommending food supplements as immune enhancers also encouraged the use of these products. Food supplements are defined as products prepared in tablet, capsule and liquid form to be taken orally, containing one or more nutrients (minerals, vitamins, amino acids and herbal drugs) used to support the diet. In this study, it was aimed to evaluate the use of food supplements for Covid 19 during the pandemic process in Şanlıurfa province.

Materials-Methods: This study, which is a descriptive cross-sectional survey, was conducted in Şanlıurfa between May 2021 and June 2021. 500 people between the ages of 18-65 were included in the study. The age and gender of the participants, their use of food supplements for COVID-19, the food supplements they used and the purposes of using dietary supplements were determined from the questionnaires applied to the participants by face-to-face interview technique.

Results: 500 questionnaires were analyzed in the study. 36.4% of the participants were male and 63.6% were female. The mean age of the participants was 30.80±9.42 years. 24.4% of the participants stated that they had not used food supplements before the pandemic, they started using them during the pandemic, 23.4% stated that they had used food supplements before the pandemic and continued to use it during the pandemic, and 52% stated that they did not use any food supplements. The frequency of use of food supplements for COVID-19 by the participants was determined as 45%. The most commonly used food supplements and herbal products are listed in the table. The most common food supplement usage purposes were to strengthen the immune system (36.8%), to protect general health (27.8%) and to relieve fatigue/weakness (14%).

Conclusions: In this study, the frequency of use of food supplements for COVID-19 was found to be high during the pandemic process. There is insufficient data on the role of food supplements in the prevention or treatment of COVID-19. In terms of public health, evidence-based use of food supplements and raising awareness about the prevention and treatment of COVID-19 is essential.

Keywords: Covid-19, Dietary supplements, Herbal products

P36

Tıp fakültesi 4. 5. Ve 6. Sınıf öğrencilerinin farmakovijilans konusundaki farkındalık durumu, bilgi ve görüşlerinin incelenmesi

Çağıl ÖNAL SİS[1], Kemal Gökhan ULUSOY[1], Oğuzhan YILDIZ[1], Ismail Mert VURAL[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AbD, ANKARA, Türkiye

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, ANKARA, Türkiye

Amaç: Farmakovijilans, advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalardır1. Farmakovijilans ilacın güvenli ve rasyonel kullanımı açısından önemlidir. Advers ilaç reaksiyonları (AİR) bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı ifade eder1. AİR uluslararası farmakoepidemiyolojik verilere göre halk sağlığını olumsuz yönde etkileyen nedenlerden biridir2. Bu çalışmada bir tıp fakültesi 4. 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin; farmakovijilans ve advers etki konusundaki farkındalığını, bilgi ve görüşlerini değerlendirerek farmakovijilans uygulamalarına ilişkin rollerine yeterince hazırlıklı olup olmadıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışmada, 4 Ekim 2021-15 Ekim 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Gülhane Tıp Fakültesinde (GTF) gerçekleştirildi. Tıp fakültesi 4. 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin farmakovijilans konusunda bilgi, tutum ve uygulamalarını değerlendirmek için 26 soruluk anket uygulandı. Çalışma anketi, tıp fakültesi öğrencilerinin demografik özelliklerini, farmakovijilansa yönelik bilgilerini, tutumlarını ve uygulamalarını değerlendirmek üzere tasarlandı. Tıp fakültesi 4. 5. ve 6 sınıf öğrencileri ve ankete katılmayı kabul eden öğrenciler çalışmaya dahil edildi.

Bulgular:

Sonuç: Türkiye'de yapılan çalışmalar sağlık çalışanlarının farmakovijilans hakkındaki bilgi düzeyi ile AİR rapor etme bilincinin düşük olduğunu göstermiştir3, 4. Ayrıca bir çalışmada hemşirelerin AİR ile karşılaşma sıklığı hekimlere göre daha düşük olmasına rağmen, beyan ettikleri bildirim oranı hekimlerden daha fazla olduğu saptanmış3. Bu nedenle hekimlerde farmakovijilansın önemi hakkında farkındalık yaratmak AİR bildirimi için önem arz etmektedir. Bu çalışmada SBÜ GTF öğrencilerinin farmakovijilans hakkındaki bilgi seviyelerinin ve farkındalık durumunun … olduğu saptandı. AİR bildirim sayısı ise… bulundu. Bu çalışma ile tıp fakültesi eğitiminde farmakovijilans ve AİR rapor edilmesi ile ilgili teorik ve pratik ders müfredatlarının gözden geçirilmesi gerekliliği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans, Advers İlaç Reaksiyonu, Tıp Fakültesi Öğrencileri

P37

Sosyal farmakoloji'den konuşalım, senden ve benden konuşalım: öğrenci geri bildirimleri üzerinden bir değerlendirme

Zeynep TIRMIKÇIOĞLU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir, Türkiye

Amaç: Sosyal farmakoloji, klinik farmakoloji içerisinde nispeten yeni bir alan olup ilaç etkilerini insan temelli değerlendirmesi bakımından önem taşımaktadır. İlaçların kimyasal yapıları ve etki mekanizmalarına yoğunlaşan temel çalışmaların aksine ilacın insan vücuduna girdiği, hatta insan eline geçtiği andan itibaren etkilerinin hangi durumlarda ve ne gibi değişiklikler gösterebileceği üzerinde durur. İlk defa 1960'lı yıllarda "sosyofarmakoloji" adı verilerek, madde kullanan kişilerin davranışlarını inceleyen bir alan olarak tanımlanmış, ancak zaman içerisinde sınırları genişlemiş ve günümüzde pazarlama sonrası ilaç etkinliklerinin gözlenmesine (Faz 4 çalışmalar) kadar uzanmıştır. Sosyal farmakoloji, eski tarihlerden modern topluma ilaç kullanım şekilleri, sağlık sisteminden kaynaklanan ya da bireysel ilaç kullanım problemleri, kişiden kişiye farklılık gösterebilen ilaç etki ve yan etkileri ve bunların takibi, ilaç suistimali, bağımlılık ve madde kullanımına kadar pek çok konuyu içerisinde barındırmaktadır.

Gereç- Yöntem: Sosyal Farmakoloji temelinde, bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi bünyesinde 2018-2021 tarihleri arasında verilmiş olan "İlaç ve Toplum" dersine ait öğrenci geri bildirimleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 59 öğrencinin geri bildirimleri değerlendirilmiştir. Geri bildirim anketi sonuçlarına göre ilk yıl hariç üniversite genel ortalaması, fakülte ortalamasının altında kalırken "İlaç ve Toplum" ders ortalaması üç yıl boyunca her ikisinin de üzerinde seyretmiştir (Tablo 1). Ders içeriğinin ve ana hedeflerinin değerlendirildiği bir diğer ankete göre ise ders ortalaması, üç yıl içerisinde anlamlı bir şekilde artış göstermiştir (4,45 -> 4,78 -> 4,84). 2018-2019 yılı verilerine göre sağlık ve sağlık dışı alanlardaki öğrencilerin genel ders (sırasıyla 4,80 vs 5,0) ve ders içeriği değerlendirmesinin (4,25 vs 4,63) karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür. Sağlık bilimleri öğrencileri dersi zorunlu, diğerleri seçmeli ders olarak almıştır. Tüm öğrencilere ders İngilizce anlatılmıştır. 2020-2021 yılında ders uzaktan eğitimle verilmiştir.

Sonuç: "İlaç ve Toplum" dersi, sadece sağlık alanındakilerin değil, tüm öğrencilerin ilgisini çekmiş ve beğenisini kazanmıştır. Sosyal Farmakoloji, temel farmakolojiden farklı olarak toplumun tamamını konu alan ve ilgilendiren bir konudur. Pek çok disiplinin bir araya gelmesiyle farmakolojinin yeni boyutlar kazanmasını ve daha anlaşılır, daha uygulanabilir bir tarafı olmasını sağlayacaktır.

Tablo 1: Üniversite, fakülte ve "İlaç ve Toplum" dersi ortalamaları

Üniversite Ortalaması	Sağlık Bilimleri Fakülte Ortalaması	"İlaç ve Toplum" Genel Ders Ortalaması	
2018-2019 (sağlık)	4, 54	4, 43	4, 80
2018-2019 (sağlık dışı)	4, 54	4, 43	5, 00
2019-2020 (karma)	4, 46	4, 67	4, 78
2020-2021 (karma)	4, 36	4, 51	4, 95

Anahtar Kelimeler: sosyal farmakoloji, ilaç, toplum, eğitim, sağlık

P37

Let's talk about social pharmacology, let's talk about you and me: an evaluation based on student feedback

Zeynep TIRMIKÇIOĞLU

Izmir Ataturk Research Hospital, Clinical Pharmacology and Toxicology Unit, Turkey

Objective: Social pharmacology is a relatively new field in clinical pharmacology and is important in terms of human-based evaluation of drug effects. Contrary to basic pharmacology studies that focus on the chemical structures and mechanisms of action of drugs, social pharmacology focuses on the changes in drug effects from the moment it enters the human body or even when it is found by people. It was first defined as "sociopharmacology" in the 1960s as a field that studies the behavior of drug-addicted people, but today it has extended to post-marketing drug studies (Phase 4). Social pharmacology includes many topics like drug use patterns from ancient time, drug use problems, drug effects and side effects, drug abuse, addiction and substance use.

Material-Method: The student feedbacks of the "Drug and Society" course, which was given on the basis of Social Pharmacology at a university's health sciences faculty between 2018-2021, were evaluated.

Results: A total of 59 students' feedback was evaluated. According to the results of the feedback survey, the general average of the university, excluding the first year, is below the average of the faculty, while the average of the "Drug and Society" course is higher than both in all three years. (Table 1). According to another survey in which the course content and main objectives were evaluated, the course average increased significantly in three years (4.45 < 4.78 < 4.84). According to the 2018-2019 data, the general course (4.80 vs 5.0, respectively) and content evaluation (4.25 vs 4.63) of students in health and non-health fields were comparable. Health science students took the course as a compulsory course and the others as an elective course. The course language was English. In 2020-2021, the course was given by distance education.

Conclusion: The "Drug and Society" course attracted the attention and appreciation of all students, not just those in the field of health. Social Pharmacology, unlike basic pharmacology, is a subject that covers and concerns the whole society. In the future, it will enable pharmacology to gain new dimensions and to have a more understandable, more applicable side by bringing together many disciplines.

Table 1: Student feedback on university, faculty and "Drug and Society" course

University Average	Faculty of Health Sciences Avarage	"Drug and Society" Course Avarage	
2018-2019 (healthcare)	4. 54	4. 43	4. 80
2018-2019 (non-healthcare)	4. 54	4. 43	5. 00
2019-2020 (mixed class)	4. 46	4. 67	4. 78
2020-2021 (mixed class)	4. 36	4. 51	4. 95

Keywords: Social pharmacology, drug, society, education, health

P38

Türkiye kamu hastaneleri kurumuna bağlı sağlık tesisleri örgütlenmesinde farmakolojinin adı yok- II: yine, yeni, yeniden!

Zeynep TIRMIKÇIOĞLU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, hizmet sunum şartları dikkate alınmak suretiyle personelin unvanı, görevi, çalışma şartları ve süresi, hizmete katkısı, performansı gibi unsurları esas alarak, sağlık personeline yapılacak ek ödemenin oran, usul ve esaslarını belirler. 14. 02. 2013 tarihli ve 28559 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren "Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumuna Bağlı Sağlık Tesislerinde Görevli Personele Ek Ödeme Yapılmasına Dair Yönetmelik" usul ve esasları ile ilgili, farmakoloji uzmanları açısından mağduriyet yaratan hususlara ait bir inceleme 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi'nde bildiri (2017, P-103) olarak sunulmuştur. Tıbbi Farmakoloji uzmanlığının özellikle üniversite dışında Temel Bilim/ Dahili Bilim çıkmazında kalması da 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi'nde bildiri (2013, P-100) olarak sunulmuş ve tartışmaya açılmıştır.

Gereç- Yöntem: İlgili yönetmeliğin 04.03.2020 tarih ve 31058 sayılı revize edilmiş halinde tıbbi farmakoloji uzmanları açısından mağduriyet yaratan hususlar incelenerek yeniden ele alınmıştır.

Bulgular: 04.03.2020 tarih ve 31058 sayılı yeni ek ödeme yönetmeliği Ek-2 "Hizmet Alanı- Kadro Unvan Katsayıları" bölümünde, daha önceki yönetmeliklere benzer şekilde "Tıbbi Farmakoloji" uzmanları için bir katsayı tanımlaması yapılmamıştır. Tüm uzmanlık alanları için, hastane iş gücüne katkıları doğrultusunda farklı katsayılar verilmiş olup laboratuvar branşların performans puanı üretememe durumu nedeniyle kendilerine ortalama puan üzerinden ek ödeme yapılmak suretiyle "2,2" katsayısı tanımlanmıştır. Bununla birlikte önceki yönetmeliğe benzer şekilde "Tıbbi işlem puanı bulunmayan temel tıp bilimleri uzmanları (1,1)" olarak ayrı bir sınıflama mevcut olup pek çok kamu hastanesinde Tıbbi Farmakoloji uzmanları bu kategoride değerlendirilmektedir. Pratisyen tabip (1,2), geleneksel tıp uygulaması yapan tabip (1,30), ilk/acil serviste çalışan temel tıp uzmanı (1,52) şeklinde farklı katsayılar tanımlanarak bu uzmanların belirtilen birimlerde alanı dışında çalışmaya sevk edildiği gözlenmiştir.

Sonuç: Tıbbi Farmakoloji uzmanlığı, Dahili Bilimler içerisinde yer almakta olup bu bölümde uzmanlık eğitimi alan hekimler ***temel tıp bilimi uzmanı değildir.*** Çok değerli bir bilim dalı olan Tıbbi Farmakoloji'de yetişen nispeten az sayıda uzman hekimlerin kamu hastanelerinde bu mağduriyetler nedeniyle kendi işlerini yapamaz hale gelmeleri kabul edilemez. Laboratuvar yönetmelikleriyle birlikte ek ödeme yönetmeliklerinin tekrar değerlendirilmesi ve gerek klinik gerek laboratuvar çalışmaları açısından kamu hastanelerinde tıbbi farmakoloji uzmanlarına yapılan bu ayırımcılık sona erdirilmelidir. Mağdur olan uzman hekimler için idari mahkeme yolu her zaman açıktır; ancak bireysel mücadeleler hem yorucu olmakta hem de diğer hekimlerin hakları açısından bir kazanım sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Eğitim, uzmanlık, tıbbi farmakoloji, temel bilim, dahili bilim

P38

Pharmacology has no name in health organization of Turkish public hospitals association- II: again and again!

Zeynep TIRMIKÇIOĞLU

Izmir Ataturk Research Hospital Clinical Pharmacology and Toxicology Unit, Turkey

Purpose: Turkish Public Hospitals Association determines the rate, procedures and principles of the additional payment to health workers based on factors such as title, working conditions and duration, contribution to the service, performance of the worker. An evaluation of the procedures and principles of "Regulation on Additional Payment (RAP) to Health Workers in Health Organization of Turkish Public Hospitals Association" (dated 14. 02. 2013 and numbered 28559) was presented as a paper at the 24th National Pharmacology Congress (2017, P-103). The "Basic Science / Internal Science" dilemma of the Medical Pharmacology and the fact that the majority of those who take the pharmacology specialization work in non-university positions were also presented and discussed in a paper at the 22nd National Pharmacology Congress (2013, P-100).

Material-Method: According to the revised version of the RAP (dated 04. 03. 2020 and numbered 31058) the issues that cause grievances for medical pharmacology specialists were reevaluated.

Findings: In the Annex-2 "Service Area- Staff Title Coefficients" section of the new RAP dated 04. 03. 2020 and numbered 31058, no coefficient was determined for "Medical Pharmacology" specialists, similar to the previous RAP. Different coefficients were given for all areas of specialization in line with their contribution to the hospital workforce, and a general coefficient of "2. 2" was defined for all laboratory branches due to the inability of to produce performance points. However, similar to the previous RAP, there is a separate classification as "Basic medical sciences specialists without performance points (1. 1)" and in many public hospitals, Medical Pharmacology specialists suffer from being evaluated in this category. It was observed that different coefficients were defined as general practitioner (1. 2), traditional medicine practitioner (1. 3), primary medicine specialist working in the primary/emergency department (1. 52), and pharmacology specialists are directed to work in these units outside their own fields.

Conclusion: Medical Pharmacology specialization is included in Internal Sciences (not Basic Science), and physicians who receive specialization from this department are not basic medical science specialists. It is unacceptable that a relatively small number of specialist physicians trained in Medical Pharmacology, which is a very valuable branch of science, cannot do their jobs in public hospitals due to the grievances. It is obligatory to reevaluate the additional payment regulations together with the laboratory regulations, and to end this discrimination against medical pharmacology specialists in public hospitals. Legal avenues are always open; however, individual struggles are both exhausting and do not provide any gain in terms of the rights of other specialists.

Keywords: Education, specialist, medical pharmacology, basic science, internal science

P39

Hematolojik maligniteli pediatrık hastalarda vorikonazol ile ilişkili advers olayların geriye yönelik değerlendirilmesi

Özge ERTEM[1], Özlem TÜFEKÇİ[2], Hale ÖREN[2], Yeşim TUNÇOK[3], Mahmut Cem ERGON[4], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[3]

[1]İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı -Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda vorikonazol ile ilişkili advers olaylar ve vorikonazolün etkililiği değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: 01.09.2010-01.09.2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji/Onkoloji Servisi' nde hematolojik malignite tedavisi alan hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Vorikonazol tedavisinin ilk ayında tariflenen advers olaylar ve/veya laboratuvar anormalliklerin şiddeti, NCI-CTCAE 5.0[1]' a göre derecelendirildi. Advers olayların nedensellik ilişkisi, üç ayrı nedensellik değerlendirme ölçeğine[2] göre kategorilendi. Vorikonazol ile nedensellik ilişkisi olan olaylar "advers reaksiyon'' olarak sınıflandırıldı. Veriler SPSS-22[3] istatistik 400alüsin ile analiz edildi ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı 400alüs edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın tümünde en az bir advers olay, 23' ünde ise en az bir advers reaksiyon saptandı. Hastaların 40' ında en az bir hepatobiliyer sistemle ilişkili advers olay görüldü. Hastaların 22' sinde bu olaylar birer advers reaksiyondu ve dokuz hastada vorikonazol tedavisinin kesilmesini gerektirdi. Hepatobiliyer advers reaksiyonların, tedavinin ilk iki haftası içinde ortaya çıkıp üçüncü haftada maksimum şiddetine ulaştığı saptandı. Bir hastada amilaz ve lipaz yüksekliği, bir hastada ventriküler ekstrasistol ve bir diğer hastada ise 400alüsinasyon ve korku içerikli rüyalar vorikonazol kullanımı ile "olanaklı" nedensellik ilişkisine sahip diğer advers reaksiyonlardı. Vorikonazol ilişkili herhangi bir advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında yaş grubu, cinsiyet, primer hematolojik malignite, vorikonazol kullanım endikasyonu, komorbidite varlığı, intravenöz idame vorikonazol dozunun yaş ve kiloya göre ürün etiketinde belirtilenden az ya da normal/ fazla olması açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedavi etkililiği değerlendirmesine alınan 28 hastanın üçünde invaziv fungal enfeksiyonda progresyon, birinde ise tedavinin yedinci günü hematolojik malignite ilişkili ölüm geliştiği belirlendi.

Sonuç: Vorikonazol tedavisinin ilk ayında, en sık görülen ve ilacın kesilmesine yol açan advers reaksiyonlar, hepatobiliyer sistem ilişkili advers reaksiyonlardı. Hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalar gereklidir.

[1] Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) 5.0'
[2] Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı (LCAT) ve Naranjo Yöntemi ve Dünya Sağlık Örgütü-Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO-UMC) Nedensellik Değerlendirme Sistemi

[3] Statistical Package for the Social Sciences- version 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)

Anahtar Kelimeler: Vorikonazol, advers olay, advers reaksiyon, invaziv fungal enfeksiyon, pediatrik popülasyon

P39

Retrospective evaluation of voriconazole-related adverse events in pediatric patients with hematological malignancies

Özge ERTEM[1], Özlem TÜFEKÇİ[2], Hale ÖREN[2], Yeşim TUNÇOK[3], Mahmut Cem ERGON[4], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[3]

[1]University of Health Sciences - Izmir Bozyaka Education and Research Hospital

[2]Dokuz Eylul University - Faculty of Medicine- Department of Pediatrics -Division of Pediatric Hematology

[3]Dokuz Eylul University - Faculty of Medicine- Department of Medical Microbiology

[4]Dokuz Eylul University - Faculty of Medicine- Department of Medical Pharmacology

Objectives: This study retrospectively evaluated voriconazole-related adverse events in pediatric patients with hematological malignancies. Data regarding efficacy of voriconazole was also evaluated as secondary objective.

Materials-Methods: Medical records of patients treated in pediatric hematology department between 01.09.2010 and 01.09.2020 reviewed. Severity of the adverse events and/ or laboratory abnormalities described in medical records were graded by the NCI-CTCAE 5.0[1]. Causal relation between voriconazole and the adverse events occurring within the first month of the therapy was evaluated using assessment tools[2]. The events with causal relation to voriconazole are classified as adverse reaction. SPSS-22[3] was used for statistical analysis. p-values of <0.05 were considered statistically significant.

Results: Records of 45 patients included in the study. All patients experienced an adverse event. In twenty-three patients, these events were possible adverse reactions to voriconazole. Hepatobiliary laboratory abnormalities identified in 40 patients and 22 of them categorized as "possible" adverse reactions and led to discontinuation of the drug in 9 patients. These reactions occurred within the first two weeks and reached to maximum grade of severity at the third week. Other adverse reactions with "possible" causal relationship with voriconazole use were a case of amylase and lipase elevation, a case of ventricular extra systole and a case of hallucination and nightmare. There was no significant difference in age group, sex, hematologic diagnosis, indication of voriconazole use and intravenous maintenance dose of voriconazole between the patients with and without an adverse drug reaction to voriconazole. Death attributable to hematological malignancy in one patient and progression of invasive fungal infection in three patients were detected among 28 patients who were included in efficacy evaluation.

Conclusions: Hepatobiliary abnormalities were the most common adverse reactions and the most common cause of treatment discontinuation during the first month of voriconazole use. As retrospective evaluation entirely relies on the records, this may have negatively affected our ability to identify all adverse reactions. Prospective studies with much larger sample size are needed.

[1] United States National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0.
[2] Liverpool Causality Assessment Tool (LCAT), the Naranjo Algorithm and World Health Organization- Uppsala Drug Monitoring Centre (WHO-UMC) Causality Assessment System.
[3] Statistical Package for the Social Sciences- version 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)

Keywords: Voriconazole, adverse event, adverse reaction, invasive fungal infection, pediatric population

P40

Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinde yapılan advers etki bildirimlerinin değerlendirilmesi

Zakir KHAN[1], **Emine ÖZ**[2], Olcay KIROĞLU[1], Yusuf KARATAŞ[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ad, Adana, Türkiye

[2] İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ad, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışma, üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinde, yatan hastalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) oranını ve kalıbını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç-Yöntem: Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde retrospektif kesitsel bir çalışma aracılığıyla, bir yıl süreyle yapılan advers etki bildirimleri incelenmiştir. Raporlar; demografi, AİR tipi, nedensellik, şiddet, ciddiyet, ilaç özellikleri ve sonuçları temelinde incelenmiştir. ADR'lerin nedenselliğini, şiddetini ve ciddiyetini değerlendirmek için sırasıyla WHO-UMC/ Naranjo algoritma ölçeği, Hartwig ve Siegel şiddet ölçeği ve Farmakovijilans Temas Noktası (FTN) kriterleri kullanılmıştır. Veriler iki kez kontrol edilmiş ve ardından ortalama, standart sapma (SD), frekans ve yüzde için SPSS (versiyon 22.0) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde retrospektif kesitsel bir çalışma aracılığıyla, bir yıl süreyle yapılan advers etki bildirimleri incelenmiştir. Raporlar; demografi, AİR tipi, nedensellik, şiddet, ciddiyet, ilaç özellikleri ve sonuçları temelinde incelenmiştir. ADR'lerin nedenselliğini, şiddetini ve ciddiyetini değerlendirmek için sırasıyla WHO-UMC/ Naranjo algoritma ölçeği, Hartwig ve Siegel şiddet ölçeği ve Farmakovijilans Temas Noktası (FTN) kriterleri kullanılmıştır. Veriler iki kez kontrol edilmiş ve ardından ortalama, standart sapma (SD), frekans ve yüzde için SPSS (versiyon 22.0) ile değerlendirilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma AİR'lerin hastanede yatan hastalarda önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. AİR'lerin şiddetli-ciddi tiplerinin izlenmesi ve yönetimi, daha iyi hasta bakımı için değerli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Advers ilaç reaksiyonları, farmakovijilans, antibiyotik, hastane

P40

Evaluation of adverse effect reports in tertiary education and research hospital

Zakir KHAN[1], **Emine ÖZ**[2], Olcay KIROĞLU[1], Yusuf KARATAŞ[1]

[1]Çukurova University Medicine Faculty, Medical Pharmacology Department, Adana, Turkey

[2]Istanbul Medeniyet University Medicine Faculty, Medical Pharmacology Department, Istanbul, Turkey

Objectives: This study was carried out to assess the rate and pattern of adverse drug reactions (ADRs) reporting in hospitalized patients at a tertiary education and research hospital.

Method: In Çukurova University Balcalı Training and Research Hospital through a retrospective cross-sectional study, with one-year, adverse effect reports were examined. Reports were evaluated for demography, causality, severity, seriousness, drug characteristics and outcomes. WHO-UMC/ Naranjo algorithm scale, Hartwig and Siegel severity scale and pharmacovigilance contact point (PVCP) criteria were used to assess the causality, severity, and seriousness of ADRs respectively. The data were double-checked and then entered into SPSS (version 22.0) for mean, standard deviation (SD), frequency and percentage.

Results: There are a total of 61105 hospitalizations during the year, and only 20 spontaneous ADRs were submitted with an incidence rate of 0.03%. Of these, 18 eligible ADRs reporting forms were reviewed according to inclusion criteria. ADRs related to antibiotics (38.8%) were most frequently reported followed by antineoplastic agents (22.2%). Most of the ADRs were related to skin (33.3%). In causality assessment, almost 50% of the reported ADRs were possible and 55.5% were moderate in severity. Moreover, about 83.3% of the ADRs were found to be serious according to PVCP criteria. Among the total patients, 55.5% have recovered from the reactions. ADRs were reported by physicians (66.7%) followed by an assistant doctor (16.7%).

Conclusion: This study shows that ADRs are a significant problem in hospitalized patients. Monitoring and management of severe-serious types of ADRs would be valuable for improved patient care.

Keywords: Adverse drug reactions, pharmacovigilance, antibiotic, hospital

P41

Kedi ve köpeklerde nanomateryal temelli kanser tedavisi

Umut Gözde ÖZDEMİR, Fulya ÜSTÜN ALKAN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanser, kedi ve köpeklerde başlıca ölüm nedenleri arasında ilk sıralardadır. Yaş ile beraber kansere yakalanma insidensi artmaktadır. Kemoterapinin birçok yan etkisi vardır. Nanoteknolojinin uygulanmasıyla ilaç taşınması geliştirilmiş ve bu sayede ilaç hedef dokuya daha etkili bir şekilde ulaşmıştır. Nanomateryallerin tümör hedefleme özelliği pasif veya aktif olabilir. Pasif tümör hedeflemede, nanomateryaller birikme ve tutunma yeteneğini tümörlerde artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi ile kullanır. Nanomateryallerin boyutu, yüzey yükü ve şekli canlı materyallerle etkileşimi için önemli parametrelerdir. Nanomateryallerin yüzeyi hidrofilik bileşenlerle kaplanarak kan proteinleriyle etkileşimlerinin ve makrofajlar tarafından parçalanmaları en aza indirilmeye çalışılır. Aktif tümör hedeflemede, nanomateryallerin yüzeyi tümör spesifik moleküller ile modifiye edilir, böylece nanopartiküller ekstravazasyondan sonra tümör hücrelerini daha spesifik olarak tanır. Kanser belirtecinin tanınmasının ardından reseptör aracılı endositoz gerçekleşir. Aktif hedefleme ile yüksek miktarda ilaç tümör bölgesine ulaşır ve daha derin tümör penetrasyonu meydana gelir. Nanomateryal temelli kemoterapi, ilaçların farmakokinetiğini değiştirerek toksisiteyi ve yan etkileri azaltır. Paclitaxel nanoformulasyonları (PTX), doxorubicin nanoformulasyonları (Doxil/Caelyx, Myocet) ve cisplatin nanoformulasyonları (HA–Pt) veteriner onkolojide kullanılmaktadır. Nanoformulasyon sayesinde etkili ancak zayıf suda çözünebilen paclitaxel veteriner onkolojide kullanılabilmektedir. Doxil tedavilerinde kardiyotoksisite azalmış ve doz kısıtlayıcı faktör olarak sadece kutanöz deri reaksiyonları gözlenmiştir. Cisplatin hyaluronan nanokonjugat (HA–Pt) tedavisi sonucunda cisplatinin ana yan etkisi olan nefrotoksisite gözlenmemiştir. Bu çalışmanın amacı nanopartiküllerin veteriner onkolojide kullanımlarının faydasını, gelişimini ve dezavantajlarını ele almaktır.

Anahtar Kelimeler: Veteriner onkoloji, nanoteknoloji, nanoformulasyon

P41

Nanoparticle-based cancer treatment in veterinary oncology

Umut Gözde ÖZDEMIR, Fulya ÜSTÜN ALKAN

Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology

Cancer is one of the main cause of death in dogs and cats. The incidence of the disease increases with age. Chemotherapy has many side effects. The application of nanotechnology improves drug delivery, thus the drug reaches target tissue more effectively. Tumor targeting features of nanoparticles can be passive or active. In passive tumor targeting, nanoparticles use their ability to accumulation and be retained in tumors by enhanced permeation and retention effects. Scale, surface charge, and configuration of the nanoparticles are important parameters for their interaction in living subjects. Nanoparticles are coated with hydrophilic components to decrease their interaction to minimum with blood proteins and reduce their sequestration by macrophages. In active tumor targeting, the surface of nanoparticles is modified with tumor-targeting molecules, thus nanoparticles recognize tumor cells more specifically after extravasation. After recognition of the unique cancer marker, receptor-mediated endocytosis occurs. By active cancer-targeting method, greater amounts of drug reaches the tumor site and deeper tumor penetration occur. Nanoparticle formulation also changes the pharmacokinetics of antineoplastic drugs, resulting in reduced toxicity and side effects. Paclitaxel nanoformulations (PTX), Doxorubicin nanoformulations (Doxil/Caelyx, Myocet), and cisplatin nanoformulations (HA–Pt) are being used in veterinary oncology. With the nanoformulation, effective but poor water soluble paclitaxel can now be used in veterinary oncology. Doxil treatment demonstrated decreased cardiotoxicity but the only dose-limiting toxicity observed was cutaneous skin reactions. Cisplatin hyaluronan nanoconjugate (HA–Pt) treatment results in no nephrotoxicity, which is the main adverse effect of cisplatin treatment. This study aims to discuss the benefits, development, and disadvantages of the use of nanoparticles in veterinary oncology.

Keywords: Veterinary oncology, nanotechnology, nanoformulation

P42

Hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda çukur plazma vorikonazol konsantrasyonlarının incelenmesi: ön değerlendirme sonuçları

Mert SARILAR[1], Özge ERTEM[1], **Ayberk SARAÇ**[1], Dilek ECE[2], Muharrem Anıl GÜRKAN[1], Burçak Tatlı GÜNEŞ[3],

Deniz Yılmaz KARAPINAR[2], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye

[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İZMİR, Türkiye

[3]İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, İZMİR, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda vorikonazol çukur konsantrasyonlarının dağılımı incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada sunulan vorikonazol çukur konsantrasyon verileri, "Hematolojik Maligniteli Pediatrik Hastalarda CYP2C19 Genotipinin Vorikonazolün Güvenliliği ve Etkililiği Üzerine Etkisi" başlıklı devam eden çalışmamıza dahil edilen 23 hastadan elde edilmiştir. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji/Onkoloji Servisi, Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Servisi ve İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji/Onkoloji servislerinde hematolojik malignite tanısı ile tedavi alan ve bu sırada invaziv fungal enfeksiyon tanısı ya da profilaksisi amacıyla vorikonazol kullanan iki yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir. Hastaların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş olur, kendilerinden ise yazılı rıza alınmıştır. Vorikonazolün 9. dozundan 30 dk önce EDTA' lı tüpe 3 mL tam kan örneği alınmış, hemen plazmaları ayrılarak -20oC' da dondurulmuştur. Dondurulan plazma örnekleri soğuk zincir korunarak dış laboratuvara ulaştırılmış ve burada LC-MS/MS* yöntemi ile vorikonazol çukur plazma konsantrasyonu tayini yapılmıştır. Veriler SPSS-22 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya şu ana kadar dahil edilen hastaların 22'sinde vorikonazol primer profilaksi, birinde ise tedavi endikasyonunda kullanılmıştır. Hastalarda çukur plazma vorikonazol konsantrasyonlarının ortanca değeri 0.37 mcg/mL (IQR: 0.83)' dir. Hastaların beşinde (%21.7) hedef çukur konsantrasyona (1.0-5.5 mcg/mL) ulaşıldığı; 18' inin (%73.8) ise ilaç çukur konsantrasyonunun subterapötik olduğu görülmüştür. Hastaların hiçbirinde, vorikonazol tedavisinin ilk 30 günü içinde ilaç ile ilişkilendirilebilecek bir advers reaksiyon saptanmamıştır. Vorikonazolü tedavi endikasyonunda kullanan ve ilaç düzeyi subterapötik (0.52 mcg/mL) olan bir hasta, vorikonazol tedavisinin 30. gününden sonra exitus kabul edilmiştir.

Sonuç: Bu ön değerlendirme sonuçlarına göre, hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda standart dozlarda vorikonazol kullanımı; hastaların büyük bir kısmında ilacın hedeflenen konsantrasyona ulaşılması için yetersizdir. Ana çalışma sonuçlandığında, çalışma popülasyonunda ilacı metabolize eden CYP2C19 genindeki polimorfizmlerin ortaya konması ve daha çok hastanın dahil edilmesiyle terapötik aralık dışında kalan ilaç düzeyleri ile polimorfizm varlığı arasındaki nedensellik ilişkisi daha net ortaya konulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Vorikonazol çukur konsantrasyonu, advers olay, advers reaksiyon, invaziv fungal enfeksiyon, pediatrik popülasyon

P42

Evaluation of plasma voriconazole concentrations in pediatric patients with hematologic malignancy: preliminary results of an ongoing study

Mert SARILAR[1], Özge ERTEM[1], **Ayberk SARAÇ**[1], Dilek ECE[2], Muharrem Anıl GÜRKAN[1], Burçak Tatlı GÜNEŞ[3], Deniz Yılmaz KARAPINAR[2], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[1]

[1]Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

[2]Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Izmir, Turkey

[3]Izmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Hematology and Oncology, Izmir, Turkey

Objective: This study evaluated trough concentrations of voriconazole in pediatric patients with hematological malignancy.

Material-Method: Data regarding trough concentration of voriconazole is drawn from 23 patients included in our ongoing study entitled "Influence of CYP2C19 genotype on safety and efficacy of voriconazole in pediatric patients with hematologic malignancy". Pediatric patients who aged two and over that were hospitalized with the diagnosis of a hematologic malignancy in hematology/oncology inpatient clinics of three major tertiary center (Dokuz Eylul University Children's Hospital, Ege University Children's Hospital and Izmir Health Sciences University Tepecik Education and Research Hospital) and were receiving voriconazole for prophylaxis or treatment of invasive fungal infection were included in the study. Informed consent was obtained from both the parents and the children. Before 9th dose of voriconazole, 3 mL of whole blood sample was taken into an EDTA containing tube. The samples centrifuged immediately and the plasma fractions stored at -20oC. Maintaining the cold chain, plasma samples were sent to an external laboratory. Trough plasma concentration of voriconazole was determined by LC-MS/MS* method. The data were analyzed using SPSS-22.

Results: Twenty-two patients received voriconazole for prophylaxis of invasive fungal infection, while one received for treatment. The median trough plasma voriconazole concentration of the patients were 0.37 mcg/mL (IQR: 0.83). Target concentration (1.0-5.5 mcg/mL) was achieved in five (21.7%) patients, while 18 (73.8%) patients had a subtherapeutic level. No adverse reactions attributable to the drug were detected within the first 30 days. The patient who used voriconazole for treatment died after the 30th day of voriconazole treatment. Trough voriconazole concentration of that patient was subtherapeutic (0.52 mcg/mL).

Conclusion: According to this preliminary evaluation, in majority of pediatric patients with hematologic malignancy, the standard dose of voriconazole is insufficient to achieve the target concentration. Once the main study is concluded and a much larger sample size is achieved, the causality will be assessed by revealing the polymorphisms in the CYP2C19 gene that metabolizes the drug

Keywords: Voriconazole trough concentration, adverse event, adverse reaction, invasive fungal infection, pediatric population

P43

Pandemi koşullarında gelıştirilen ılaç veya aşı çalışmalarında faz-1 merkez gereklilikleri ve yaşanan sorunlar

Ahmet İNAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kayseri, Türkiye

Amaç: Pandemi koşullarında geliştirilen ilaç veya aşıların Faz 1 aşamasında klinik araştırma yapılan merkezin gereklilikleri ve yaşanan sorunlar hakkında bilgi vermek hedeflenmiştir.

Gereç-Yöntem: Geliştirilen ilaç veya aşı adayının Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma merkezinde Faz 1 çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma esnasında Gönüllü kayıt ve tarama ve izolasyon işlemleri, Klinik işlemleri, ilaç veya aşıların saklama odası gereklilikleri, alınan örneklerin depolama ve transfer işlemleri, gerekli olması halinde yoğun bakım şartları, personelin pandemiye karşı alması gereken önlemler ve arşivlenme gereklilikleri incelenmiştir.

Bulgular: Klinik personeli tarafından tüm koruyucu önlemleri alarak kabul edilen gönüllüler, kayıt, olur ve PCR testinden sonra kliniğe en yakın otelde izolasyona alınmıştır. Gönüllülerin ikinci gün muayene ve laboratuvar işlemleri kliniğe transferleri sağlanarak yapılmıştır. İzolasyon sonunda gönüllülere ilaç ya da aşı uygulaması yapılarak klinikte takipleri sağlanmıştır. Gönüllüler klinikte kaldıkları sürece boş zamanlarını geçireceği dinlenme alanları temin edilmiştir. Klinikte kalınan süre boyunca maske, mesafe, temizlik kurallarına uyum konusunda sık sık uyarılmış, maskeler düzenli olarak 4 saatte bir değiştirilmiştir. Tıbbi acil durumlar için alarm sistemi gönüllünün kullandığı alanlara yerleştirilmiş ve kullanılmıştır. Sorumlu personel tarafından klinikte kullanılan tüm cihazların kalibrasyonları takip edilerek yaptırılması sağlanmıştır. Araştırmada kullanılan aşılar sıcaklık ve nem kontrolü olan, doğrudan güneş ışığına maruz kalmayan odada saklanmıştır. Aşı saklama odası ısı ve nem kaydındaki değişimlere karşı alarm sistemi ile donatılmıştır. Advers olaylara karşı kullanılacak ilaçlarda aynı şartlarda saklanmıştır. Araştırmadaki tıbbi kayıtların arşivlendiği alanın yangına dayanıklı, ısı ve nem takibi yapılan uygun genişlikte olması sağlanmıştır. Gönüllüler klinikten ayrıldıktan sonra ara vizitler için kliniğe her geldiklerinde gerekli işlemler yetkili personel tarafından yapılmıştır.

Sonuç: Geliştirilen ilaç ya da aşı adayının Faz 1 klinik araştırması, insanlar üzerinde ilk defa uygulanan sağlıklı gönüllüler ile yürütülmüş çalışmalardır. Araştırma sırasında klinik merkezin sorumlulukları ve yapması gerekenler gerek dış gerekse iç denetimler ile belirlenerek tamamlanmıştır. Araştırmada en önemli husus olan gönüllü güvenliğinin sağlanması için gerekli tüm tedbirler alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Covid-19, Klinik araştırma, Faz 1

P43

Phase-1 center requirements and problems experienced in drug or vaccine studies developed under pandemic conditions

Ahmet İNAL

Erciyes University, Faculty of Medicine, Hakan Çetinsaya Good Clinical Practise and Research Center

Objectives: It is aimed to provide information about the requirements and problems of the center where clinical research is carried out in the Phase 1 of drugs or vaccines developed under pandemic conditions.

Materials-Methods: Phase 1 studies of the developed drug or vaccine candidate were carried out at the Hakan Çetinsaya Good Clinical Practice and Research Center. During this study, Volunteer registration and screening and isolation procedures, clinical procedures, storage room requirements of drugs or vaccines, storage and transfer procedures of samples taken, intensive care conditions if necessary, precautions to be taken by personnel against the pandemic and archiving requirements were examined.

Results: The volunteers, who were accepted by the clinical staff by taking all protective measures, were isolated in the hotel closest to the clinic after registration, consent and PCR testing. On the second day, examination and laboratory procedures of the volunteers were carried out by transferring them to the clinic. At the end of the isolation, the volunteers were followed up in the clinic by administering drugs or vaccines. Resting areas were provided for the volunteers to spend their free time during their stay at the clinic. During the stay in the clinic, masks were frequently warned about compliance with the mask, distance and cleaning rules, and the masks were changed regularly every 4 hours. For medical emergencies, the alarm system was placed and used in the areas used by the volunteer. The calibrations of all the devices used in the clinic were followed by the responsible staff and it was ensured that they were made. The vaccines used in the study were stored in a room with temperature and humidity control and not exposed to direct sunlight. The vaccine storage room is equipped with an alarm system against changes in temperature and humidity recording. Drugs to be used against adverse events were stored under the same conditions. It was ensured that the area where the medical records in the research were archived was fire resistant, and had an appropriate width where heat and humidity were monitored. After the volunteers left the clinic, the necessary procedures were carried out by authorized personnel each time they came to the clinic for interim visits.

Conclusions: The Phase 1 clinical trial of the drug or vaccine is the first study conducted on humans with healthy volunteers. During the research, the responsibilities and actions of the clinical center were determined by both external and internal audits and completed. All necessary measures were taken to ensure the safety of volunteers, which is the most important issue in the study.

Keywords: Vaccine, covid-19, clinical trials, Phase 1

P44

Bir üniversite hastanesine başvuran zehirlenme olgularına uygulanan ekstrakorporeal tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi

Pelin KOCA[1], Nil HOCAOĞLU AKSAY[1], Cihan HEYBELİ[2], Serkan YILDIZ[2], Ali ÇELİK[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Çalışmada, 01 Ocak 2011-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İlaç ve Zehir Danışma Merkezi'ne (ZDM) danışılan ve ekstrakorporeal tedavi yöntemleri uygulanan zehirlenme olgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmada, ekstrakorporeal tedavi yöntemi uygulanan olguların demografik verileri, zehirlenme özellikleri, klinik belirti ve bulguları, uygulanan ekstrakorporeal tedavi ve ekstrakorporeal tedavi dışı yöntemler, izlem ve sonuç verileri değerlendirildi. DEÜTF ZDM, Nefroloji Bilim Dalı kayıt formları ve hastane otomasyon sisteminden elde edilen veriler, SPSS-24 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) programına kaydedildi. İstatistiksel analizde Student'ın t-testi, Mann-Whitney U, ki-kare testi, Fisher's exact test ve lojistik regresyon analiz yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya zehirlenme nedeniyle ekstrakorporeal tedavi yöntemi uygulanan 75 kişi dahil edildi. Genel yaş ortalaması 51.5±19.7 yıl olup, erkek olgular çoğunluktaydı (45, %60.0). Olguların %58.7'si akut, %25.3'ü kronik, %16.0'ı kronik zeminde akut zehirlenme olarak değerlendirildi. Zehirlenmelerin %58.7'si istem dışı, %41.3'ü istemli idi. En sık zehirlenme etkenleri sırasıyla metanol (%37.3), lityum (%18.7), karbamazepin (%10.7) ve digoksindi (%6.7). Başvuru sırasında olguların %2.7'sinde (2) klinik belirti ve bulgunun olmadığı, %24.0'nda hafif, %26.7'sinde orta, %46.7'sinde ise ağır klinik belirti ve bulguların görüldüğü saptandı. Tüm hastalara uygulanan ekstrakorporeal tedavi yöntemi "hemodiyaliz" olup, olguların yaklaşık üçte birine (%29.3) özgül antidot tedavisi uygulandığı saptandı. Hemodiyaliz uygulama nedeni, olguların %74.7'sinde "maruz kalınan maddenin eliminasyonunun artırılması" iken, %25.3'ünde "renal destek amaçlı" idi. Hemodiyaliz sırasında en sık görülen komplikasyon hipotansiyondu. Olguların %26.7'si servise yatırılıp, %73.3'ü yoğun bakımda izlendi. 50≤ yaş erkeklerin yoğun bakıma yatırılma oranı kadınlara göre anlamlı ölçüde yüksek idi ($p<0.05$). Olguların 21'i (%28.0) öldü.

Sonuç: Ekstrakorporeal tedavi uygulanan zehirlenme olgularının tümüne destek tedavi ve hemodiyaliz uygulanmıştır. Ayrıca, sağkalım üzerinde etkili faktörler olarak tespit edilen; mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastanın 50 yaş ve üzerinde olması, başvuru sırasında GKS'nun 8'in altında olması, hemodiyaliz sırasında hipotansiyon gelişimi, kan pH ve bikarbonat değerlerinin düşük olması önemlidir ve tedavi yönetiminde dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenmeler, Ekstrakorporeal Tedavi, Metanol, İlaç ve Zehir Danışma Merkezi

P44

Evaluation of extracorporeal treatment methods in poisoned patients admitted to an university hospital

Pelin KOCA[1], Nil HOCAOĞLU AKSAY[1], Cihan HEYBELİ[2], Serkan YILDIZ[2], Ali ÇELİK[2]

[1]Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İzmir, Turkey

[2]Dokuz Eylul University, School of Medicine, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, İzmir, Turkey

Objective: To evaluation poisonings concerning treated with extracorporeal methods that were consulted to Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center (DEUDPIC) between January 01, 2011 and December 31, 2017.

Method: In this cross-sectional, descriptive study, demographic data of patients, characteristics of exposures, clinical signs and symptoms, extracorporeal treatment and non-extracorporeal treatment methods, clinical follow-up and outcomes of poisonings were evaluated. The data obtained from standard forms of DEUDPIC, Nephrology Department and data of hospital automation system and then recorded to SPSS-24 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) program. Student's t-test, Mann-Whitney U, chi-square test, Fisher's exact test and logistic regression analysis were used for statistical analysis.

Results: Seventy-five patients who had been treated with extracorporeal treatment for poisoning were included in the study. The mean age of cases was 51.5±19.7 years, and males were dominating (45, 60.0%). Acute exposures were the main type of exposures in 58.7% of the cases, followed by chronic exposure (25.3%) and acute toxicity on chronic use (16.0%). Unintentional exposures were more common (58.7%) than intentional exposures (41.3%). The most frequent agent were methanol (37.3%), lithium (18.7%), carbamazepine (10.7%) and digoxin (6.7%), respectively. There were no clinical signs and symptoms in 2.7% (2) of the cases, 24.0% (18) had mild, 26.7% (20) moderate, 46.7% (35) had severe signs and symptoms of toxicity. In all cases, the hemodialysis was performed. Specific antidotes were given in approximately one third (29.3%) of the cases. The reason of hemodialysis was “increased elimination of the toxin” in 74.7% and “renal support” in 25.3% of the cases. The most common complication during hemodialysis was hypotension. While most of the cases (73.3%, 55) were transferred to the intensive care unit, 26.7% of patients were observed in the emergency room. It was found that the rate of requirement for observation and treatment in intensive care unit was significantly higher in males aged 50 and older than females ($p<0.05$). 21 cases were died (28.0%).

Conclusion: Supportive treatment and hemodialysis were performed in all cases who had been treated with extracorporeal treatment. In addition, important factors on mortality were identified as; requirement of mechanical ventilation, age 50 and over, GCS below 8 at admission, hypotension development during hemodialysis, low blood pH and bicarbonate values are important and should be considered in the management of treatment.

Keywords: Poisonings, Extracorporeal Treatment, Methanol, Drug and Poison Information Center

P45

Farmakogenetik testler: 2016-2021 arası olgu sunumlarının analizi

Nebile HATİBOĞLU, Özkan KAM, Elif OĞUZ, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ad, İstanbul, Türkiye

Amaç: Farmakogenetik, son birkaç yılda hekimlerin advers etkileri önlemek veya ilaç etkinliğini artırmalarına yardımcı olarak yaygınlaşmıştır. Amacımız, farmakogenetik değerlendirmelere ilişkin yakın zamandaki vaka raporlarının, tedavinin bireyselleştirilmesinde olası kullanımına dikkat çekmek için tespit etmekti.

Gereç-Yöntem: 2016-2021 yılları arasında olgu sunumlarında "farmakogenetik" ve "polimorfizm" arama terimlerini kullanarak pubmed literatür taraması yapıldı. 32 olgunun farmakogenetik test bulguları incelendi.

Bulgular: Timidilat sentaz gen ve dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmlerine bağlı kapesitabin kaynaklı dört toksisite kaydedildi. Statin, sertralin ve rosuvastatin ile kaydedilen rabdomiyoliz sırasıyla, CYP3A4 ve SLCO1B1 polimorfizmleri; CYP2C19, SLC6A4 polimorfizmleri ve CYP2C19, NPC1L1 ve OBSCN gen mutasyonlarına bağlı idi. Kolşisin kaynaklı miyopatide ABCB1 polimorfizmi bildirilmiştir.

CYP2C19 ve CYP2C19 polimorfizmlerine bağlı sitalopram-aşırı doz ve düşük bupropion-hidroksibupropion düzeylerinin olduğu psikiyatrik ilaçlarla ilgili raporlar bildirilmiştir. CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP2C19 polimorfizmi ile ilgili klomipramin advers reaksiyonları; CYP2D6 polimorfizmlerine bağlı antipsikotik tedaviye direnç, CYP2D6 ve CYP2C19 polimorfizme bağlı venlafaksin ilişkili kalp yetmezliği saptandı. CYP2D6 polimorfizmlerine bağlı duloksetin, venlafaksin ve ketiapin toksisitesi kaydedildi. Ayrıca başka bir olguda CYP2D6 polimorfizmine bağlı analjezik dirençli venooklüzif ağrı tanımlanmıştır.

Diğer vakalar; CYP2B6 polimorfizmi ile ilişkili ifosfamide bağlı ensefalopati; CYP3A4 polimorfizmi ile ilişkili sunitinib kaynaklı miyelosupresyon; MTHFR varyantı ile ilgili 5-FU kaynaklı geri dönüşümsüz nefropati; MTHFR ve ADORA2A polimorfizmlerine bağlı metotreksat tedavisinde başarısızlık; TPMT polimorfizmi ile ilgili azatioprin kaynaklı advers ilaç reaksiyonları ve UGT1 ve nükleer reseptör PXR polimorfizmi ile ilgili sorafenib kaynaklı ciddi toksisiteler idi.

CYP3A4 ve CYP3A5 polimorfizmleri yetersiz takrolimus kan seviyelerine ve diğer bir ABCB1 gen mutasyonu takrolimus toksisitesine neden olmuştur. Antiretroviral toksisitesi olan HIV pozitif hastada DRD3 polimorfizmi vardı. Bir hastada 5-FU tedavisinden sonra MTHRF gen polimorfizmine bağlı fulminan hepatit gelişti. Nebivololün neden olduğu hiperkalemide ADRB1-B2 polimorfizmi tanımlandı. CYP2C9 polimorfizmi olan bir hastada varfarin doz ayarlaması gerekti.

Sonuç: Farmakogenetik testlerin vaka raporları konunun klinik önemini açığa çıkarmaktadır.

Anahtar Kelimeler: farmakogenetik test, polimorfizm, bireyselleştirilmiş tedavi

P45

Pharmacogenetic testing: case report analyses between 2016-2021

Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objectives: Pharmacogenetics became prevalent over the past several years helping physicians to prevent adverse events or improve drug efficacy. Our aim was to detect recent case reports of pharmacogenetic considerations to highlight the possible usage in treatment individualization.

Materials-Methods: We performed The pubmed literature review using search terms "pharmacogenetics" and "polymorphism" in case reports between 2016-2021 was performed. The pharmacogenetic testing findings of 32 cases are surveyed.

Results: Four capecitabin-induced toxicity due to thymidylate synthase gene and dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphisms were noted. Rhabdomyolysis with statin, sertraline and rosuvastatin noted due to CYP3A4 and SLCO1B1 polymorphisms; CYP2C19, SLC6A4 polymorphisms and CYP2C19, NPC1L1 and OBSCN gene mutations, respectively. ABCB1 polymorphism in colchicine-induced myopathy was reported. Reports of psychiatric drugs including citalopram-overdose and low bupropion-hydroxybupropion levels due to CYP2C19 and CYP2C19 polymorphisms were reported, respectively. Clomipramine adverse reactions related to CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 and CYP2C19 polymorphism; resistance to antipsychotic treatment related to CYP2D6 polymorphisms, venlafaxine-associated heart failure related to CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms were detected. Duloksetin, venlafaksin and ketiapin toxicity related to CYP2D6 polymorphisms were noted. Also, CYP2D6 polymorphism related analgesic-resistant venoocclusive pain was described in another case. Other cases were; Ifosfamide-induced encephalopathy related with CYP2B6 polymorphism; sunitinib-induced myelosuppression related with CYP3A4 polymorphism; 5-FU-induced irreversible nephropathy related with MTHFR varyant; unsuccessful methotrexate treatment related to MTHFR and ADORA2A polymorphisms; azathioprine-induced advers drug reactions related to TPMT polymorphism and sorafenib-induced severe toxicities related to UGT1 and nuclear receptor PXR polymorphism. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms caused insufficient tacrolimus blood levels and other ABCB1 gene mutation caused tacrolimus toxicity. HIV-positive patient with antiretroviral toxicity has DRD3 polymorphism. One patient developed fulminant hepatitis after 5-FU treatment with MTHRF gene polymorphism. ADRB1-B2 polymorphism identified in nebivolol-induced hyperkalemia. Warfarin dose adjustment was needed in a patient with CYP2C9 polymorphism.

Conclusions: The case reports of pharmacogenetic testing revealed its clinical significance.

Keywords: pharmagogenetic testing, polymorphism, treatment individualization

P46

Palyatif bakım merkezi hastalarında polifarmasinin değerlendirilmesi

Fatma Sinem SAMİM, Zekiye DOĞANTÜRK, Zeynep Pınar APAYDIN, Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) palyatif bakımı "yaşamı tehdit eden durumlarda, sorunlarla karşı karşıya olan hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini, ağrılarını, fiziksel, psikososyal boyuttaki diğer sorunlarını erken dönemde belirleyip değerlendirerek ve tedavi eden bir yaklaşım" olarak tanımlamaktadır. Palyatif bakım gerektiren hastalıklar DSÖ tarafından belirlenmiş olup hastalara palyatif bakım merkezlerinde semptomları (ağrı, dispne, yorgunluk vb.) hafifletmeye yönelik farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılarak konforlu bir yaşam sunulmak istenmektedir. Palyatif bakım merkezinde uygulanan tedavilerle küratif bir sonuca ulaşılamaması ve hastalarda komorbid hastalıkların çokluğu nedeniyle polifarmasi ile sıklıkla karşılaşılmaktadır ve bu durum ilaç yan etkisinde, ilaçlar arası etkileşim riskinde, tedavi maliyetinde, hospitalizasyon gereksiniminde, medikal tedaviye uyumsuzluk oranlarında artışa sebep olmaktadır. Bu kapsamda, çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nevin Eruslu Palyatif Bakım ve Umut Evi'nde tedavi gören hastaların polifarmasi ve komorbid hastalıklar açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Araştırma kesitsel ve prospektif olarak planlanmıştır. Aralık 2019 – Mart 2020 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nevin Eruslu Palyatif Bakım ve Umut Evi'nde yatan 100 farklı hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları ve kullandıkları ilaçlara dair bilgiler hastane kayıtları incelenerek elde edilmiş olup hastanın kullandığı ilaçlar incelenirken ilaç sayısının 5 ve 5'in üzerinde olması polifarmasi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın %55'i erkek, %45'i kadın olup hastaların yaş ortalaması 72.4 olarak belirlenmiştir. Hastalarda en sık saptanan komorbid hastalıklar diyabet (%26) alzheimer (%6) ve kardivasküler (%4) hastalıklardır. Hastaların %89'unda polifarmasi saptanmış olup tedavide en sık kullanılan ilaçlar Tablo-1'de belirtilmiştir.

Tablo-1: Palyatif Bakım Merkezi'nde En Sık Kullanılan İlaçlar

İlaç Kullanım oranı (%)

Pantoprozol 86

Meropenem 52

Enoksaparin 44

İnsülin (aspart, graljin) 36

Tramadol 29

Sonuç: Çoğunlukla ileri yaş hastaların bulunduğu palyatif bakım merkezlerinde verilen tedavi esnasında farmakodinamik ve farmakokinetik düzeyde oluşabilecek ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkiler açısından polifarmasi dikkat edilmesi gereken bir konudur.

Anahtar Kelimeler: Palyatif Bakım, Polifarmasi, Komorbid hastalık

P46

Evaluation of polypharmacy in patients of palliative care center

Fatma Sinem SAMİM, Zekiye DOĞANTÜRK, Zeynep Pınar APAYDIN, Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep University Faculty of Medicine, Departent of Medical Pharmacology

Objectives: The World Health Organization (WHO) describes palliative care as an approach that improves quality of life by evalueting and treating pain, and other physical and psychosocial problems of patients and families facing problems in life-threatening situations. Diseases requiring palliative care have been determined by WHO and palliative care provides patients a comfortable life in palliative care centers by using pharmacological and non-pharmacological methods to reduce symptoms (pain, dyspnea, fatigue, etc.). Inability to achieve a curative result with the treatments applied in the palliative care centers and excessive comorbid diseases in the patients constitues polypharmacy and it increases drug side effects, the risk of interaction between drugs, the cost of treatment, the need for hospitalization and the rates of non-compliance with medical treatments. In this study, it was aimed to evaluate polypharmacy and comorbid diseases in the patients treated in Gaziantep University Medical Faculty Nevin Eruslu Palliative Care and Hope Home.

Materials-Methods: The research was planned as cross-sectional and prospective. Between December 2019 and March 2020, 100 different patients were included who hospitalized in Gaziantep University Faculty of Medicine Nevin Eruslu Palliative Care and Hope Home. Demographic characteristics of the patients, their comorbid diseases and the drugs they used were obtained by examining the hospital records and having 5 or more than 5 drugs were accepted as polypharmacy.

Results: 100 patients were included in the study, %55 were male and %45 were female and the mean age of the patients was 72.4. The most common comorbid diseases detected in patients are diabetes (%26), Alzheimer's disease (%6) and cardiovascular diseases(%4). Polypharmacy was detected in % 89of the patients and the most commonly used drugs in the treatments are listed in Table-1.

Table-1: **Most Frequently Used Drugs in Palliative Care Center Drug Ratio of use (%)**

Pantoprazole 86

Meropenem 52

Enoxaparine 44

Insulin (aspart, graljin) 36

Tramadol 29

Conclucion: Polypharmacy is an issue that needs attention in terms of drug interactions and drug side effects that may occur at the pharmacodynamic and pharmacokinetic level during the treatment given in palliative care centers where mostly elderly patients are present.

Keywords: Palliative care, Polypharmacy, Comorbid disease

P47

Ülseratif kolit hastalarında mesalazin ile tedaviden önce ve sonra inflamasyonla ilişkili mikrorna düzeylerinin analizi

Zeliha Merve EROĞLU[1], Muradiye NACAK[1], Nimet YILMAZ[2], Gülper NACARKAHYA[3]

[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

[2]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

[3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Ülseratif kolit (ÜK), kolonu rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutan, yüzeyel mukozal tutulum gösteren, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, sindirim sistemi dışındaki sistemleri de tutan, kronik, inflamatuar bir barsak hastalığıdır. MikroRNA (miRNA)' lar küçük kodlamayan RNA molekülleri olup; gen ifadesinin transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzenlenmesinde fonksiyon gösterir ve inflamatuar yanıt gelişiminde etkileri bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı ÜK hastalığı tanısı almış ve mesalazin tedavisine karar verilmiş gönüllülerde tedavi öncesinde ve sonrasında miRNA-744-3p, miR-17-5p ve miR-320a'nın ekspresyon seviyelerinde meydana gelebilecek değişimleri belirlemek ve hastalık için spesifik bir biyobelirteç olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Ülseratif kolit hastalığı teşhisi konmuş ve mesalazin tedavisine başlanılmasına karar verilmiş 18-65 yaş arası 20 hasta ile incelemeler sonucunda inflamatuar olmayan barsak hastalığı tanısı konan 18-65 yaş arası 20 gönüllü çalışmaya dahil edildi. MikroRNA-744-3p, miRNA-320a ve miRNA-17-5p ekspresyon seviyeleri ÜK hastalarının (mesalazin tedavisi öncesi ve sonrasında) ve inflamatuar olmayan barsak hastalığı olan kontrol grubunun plazmasından quantitative real-time PCR (qRT-PCR) yöntemi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında miRNA seviyelerinin karşılaştırılması için 0,05 düzeyinde anlamlı; gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney u testi, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi hastalarda miRNA-744-3p, miRNA-320a ve miRNA-17-5p gen ekspresyon seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Tedavi öncesi grup ile tedavi sonrası grup arasında miRNA düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Ülseratif kolit hastalığı ve inflamasyonla ilişkili miRNA-744-3p, miRNA-320a ve miRNA-17-5p arasındaki ilişki literatürde ilk kez bu çalışmada değerlendirilmiş olup bu miRNA'ların ÜK hastalığı için spesifik biyobelirteçler olmadığı, mesalazin ile tedavi öncesi ve sonrası bu miRNA seviyelerinde farklılık bulunmadığı, dolayısıyla bu miRNA'ların mesalazin tedavi yanıtı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Sonuçlarımızın doğrulanması için daha büyük hasta gruplarında çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ÜK: ÜLSERATİF KOLİT, miRNA: mikroRNA, mesalazin

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir (BAP, TF.DT.20.04).

P47

Analysis of inflammation-related microrna levels before and after treatment with mesalazin in patients with ulcerative colitis

Zeliha Merve EROĞLU[1], Muradiye NACAK[1], Nimet YILMAZ[2], Gülper NACARKAHYA[3]

[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

[2]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

[3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Objective: Ulcerative colitis (UC) is a chronic, inflammatory bowel disease that involves the colon from the rectum to the proximal without leaving any intact part, shows superficial mucosal involvement, progresses with remission and exacerbations, and also affects systems other than the digestive system. MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules; it functions in the transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression and has effects on the development of inflammatory response. The aim of our study is to determine the changes that may occur in the expression levels of miRNA-744-3p, miR-17-5p and miR-320a before and after the treatment in volunteers diagnosed with UC and decided on mesalazine treatment, and to determine whether there is a specific biomarker for the disease.

Materials and Methods: Twenty patients aged 18-65 years who were diagnosed with ulcerative colitis and decided to start mesalazine treatment, and 20 volunteers aged 18-65 years who were diagnosed with non-inflammatory bowel disease as a result of the investigations were included in the study. Expression levels of microRNA-744-3p, miRNA-320a and miRNA-17-5p were analyzed using quantitative real-time PCR (qRT-PCR) from the plasma of UC patients (before and after mesalazine treatment) and control group with non-inflammatory bowel disease. Significant at the 0.05 level for comparison of miRNA levels between groups; Mann Whitney u test was used for intergroup comparisons and Wilcoxon test was used for intragroup comparisons.

Results: There was no significant difference in miRNA-744-3p, miRNA-320a and miRNA-17-5p gene expression levels in patients before treatment compared to the control group ($p>0.05$). There was no significant difference in miRNA levels between the pre-treatment group and the post-treatment group ($p>0.05$).

Conclusion: The relationship between ulcerative colitis disease and inflammation-related miRNA-744-3p, miRNA-320a and miRNA-17-5p was evaluated for the first time in the literature in this study. It was shown that there was no difference in miRNA levels, thus these miRNAs were not associated with mesalazine treatment response. Studies in larger patient groups are needed to confirm our results.

Keywords: Ulcerative Colitis: UC, microRNA: miRNA, mesalazine

This study was supported by Scientific Research Projects Governing Unit (BAP, TF.DT.20.04).

P48

Fibromiyalji sendromlu hastalarda serum kolin, leptin düzeyleri ve klinik bulgu arasındaki ilişki: olgu-kontrol çalışması, ara analiz sonuçları

Elif BARIŞ[1], İzel ÜSTÜNKOL[2], Gökalp Arif UTKUGÜN[1], Oğuzhan ŞİMŞEK[1], Elif AKALIN[2], Emre HAMURTEKİN[3], Ayşe GELAL[1], Reyhan UÇKU[4], Mualla Aylin ARICI[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, İzmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, İzmir, Türkiye

[3]Doğu Akdeniz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD, Gazimagosa, KKTC

[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, İzmir, Türkiye

Amaç: Fibromiyalji Sendromu (FMS), etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kas iskelet sisteminin kronik ağrılı bir hastalığıdır. Kolin analjezik, anti-inflamatuvar etkili endojen bir maddedir. Leptin, ağrı ve inflamatuvar yanıtta artış gösteren bir adipokindir. Çalışmanın amacı, FMS olan ve olmayan bireylerde serum kolin, leptin ve ağrı düzeylerini karşılaştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Araştırmamız bir olgu kontrol çalışmasıdır. FMS tanılı hastalar (olgular), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran gönüllülerden, kontrol grubu ise, benzer cinsiyetteki, sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Gönüllülerin açlık kan örneklerinden elde edilen serumlarda kolin ve leptin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ağrı şiddetinin belirlenmesi için numerik değerlendirme ölçeği (0-10 cm görsel analog skala, VAS) kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde Student's t-testi, FMS'lu gönüllülerde, serum kolin, leptin düzeyleri ve VAS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. P<0. 05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Ara analiz sonuçlarına göre, çalışmaya katılan tüm gönüllüler kadın ve yaş ortalaması, FMS grubunda (n=25) 45.3 ± 2.5; kontrol grubunda (n=22) 38.5 ± 2.3'tür. FMS grubunda, serum kolin ve leptin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşüktür; ancak kolin düzeyi arasındaki fark sınırda anlamlıdır, leptin düzeyi farkı ise anlamlı değildir (sırasıyla 583.8±102.5-1540±450.4 uM/L p=0.050 ve 77026±10937-171249±47128; p=0.065). FMS'lu gönüllülerin serum kolin ve leptin düzeyleri ile VAS değerleri arasında negatif orta düzeyde korelasyon (sırasıyla R=-0.4955, p<0.01 ve R=-0.5554, p<0.001); kolin ve leptin değerleri arasında pozitif orta düzeyde korelasyon (R=0.4289, p<0.01) bulunmuştur.

Sonuç: FMS'lu hastalarda serum kolin ve leptin düzeylerinin düşük bulunması, kolin ve leptin düzeylerinin ağrı VAS değerleri ile negatif korelasyon göstermesi, kolin ve leptinin FMS kaynaklı ağrıda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamıza gönüllü alımı devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, Ağrı, Kolin, Leptin

P48

Plasma choline levels and the relation with leptin in patients with fibromyalgia syndrome: case-control study, interim analysis results

Elif BARIŞ[1], İzel ÜSTÜNKOL[2], Gökalp Arif UTKUGÜN[1], Oğuzhan ŞİMŞEK[1], Elif AKALIN[2], Emre HAMURTEKİN[3], Ayşe GELAL[1], Reyhan UÇKU[4], Mualla Aylin ARICI[1]

[1]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Pharmacology

[2]İzmir University Economics, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Pharmacology

[3]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Dept. of Physical Medicine and Rehabilitation

[4]Eastern Mediterranean University, Faculty of Pharmacy, Dept. of Medical Pharmacology

[5]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Dept. of Public Health Epidemiology

Objectives: Fibromyalgia Syndrome (FMS) is a chronic painful disease of musculoskeletal system with unknown etiology. Choline is an endogenous substance with analgesic, anti-inflammatory properties. Leptin is an adipokine that induces with pain and inflammation. The aim of the study is to compare serum choline, leptin and pain levels in patients with FMS and healthy controls.

Materials-Methods: Volunteers of this case-control study applied to Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Physical Therapy and Rehabilitation Polyclinic and diagnosed with FMS (cases) constitute FMS group, and healthy volunteers with same sex constitute the controls. Choline and leptin were measured by ELISA in serum from fasting blood samples of volunteers. Numerical assessment scale (0-10cm, visual analog scale, VAS) was used to determine pain severity. Differences between groups evaluated with Student's t-test. Relationship between serum choline, leptin levels and VAS in volunteers with FMS evaluated with Pearson correlation analysis. p<0. 05 was considered significant.

Results: Interim analysis showed that, all volunteers participating in the study were female and mean age was 45.3 ± 2.5 in FMS group (n=25) and 38.5 ± 2.3 in control group (n=22). Serum choline and leptin levels were lower in the FMS group compared to controls; however, the difference is borderline significant (583.8±102.5-1540±450.4 µM/L p=0.050. Difference in leptin levels is not significant (77026±10937-171249±47128, p=0.065). Negative moderate correlation between serum choline and leptin levels and VAS of volunteers with FMS (R=-0.4955, p<0.01 and R=-0.5554, p<0.001, respectively) and positive moderate correlation between choline and leptin values (R=0.4289, p<0.01) was determined.

Conclusions: The low serum choline and leptin levels in patients with FMS and the negative correlation of choline and leptin levels with VAS values suggest that choline and leptin may be associated with FMS-induced pain. We continue to recruit volunteers for our study.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome, Pain, Choline, Leptin

P49

Bir üniversite hastanesinde sağlık çalışanlarının farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonları hakkında bilgi, tutum ve davranışları

Aylin ARICI[1], Oğuzhan ŞİMŞEK[2], **Canet İNCİR**[3], Ayşe GELAL[3], Yeşim TUNÇOK[4], Reyhan UÇKU[5], Mukaddes GÜMÜŞTEKİN[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Izmir, Türkiye

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Izmir, Türkiye

[4]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[5]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Kampüsünde görev yapan hekim ve hemşirelerin farmakovijilans (FV) ve Advers İlaç Reaksiyonları (AİR) konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmada anket dört bölüme ayrılmıştır: Sağlık çalışanlarının 1.demografik özellikleri, FV ve AİR ile ilgili 2.bilgi, 3.tutum ve 4. davranışları değerlendirilmiştir. Bilgi düzeyi bağımlı değişkendir. Bağımlı ve bağımsız değişkenler (sağlık çalışanlarının demografik özellikleri) arasındaki ilişki t-testi, bilgi düzeyi ile tutum arasındaki ilişki korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Sağlık çalışanlarına dağıtılan 819 anketten 466'sı (%56.9) yanıtlanmıştır. Anketi cevaplayanların yarıdan fazlası (%59.2) hekimdir. Sağlık çalışanlarının toplam ortalama bilgi puanı 14.1 ± 3.2 olarak bulunmuştur. Hekimlerin ve hemşirelerin çoğu, AİR'larının rapor edilmesi gerektiği (%93.5 ve %98.3) ve AİR raporlamasının hasta güvenliğini artırdığı (%90.8 ve %92.3) konularında hemfikirdir. Korelasyonda bilgi ve tutum puanları arasında zayıf-pozitif bir ilişki bulunmuştur ($R=0.224$, $p<0.001$). Sağlık çalışanlarının yaklaşık üçte biri (%37.8) günlük pratikleri sırasında AİR ile karşılaştıklarını beyan etmişlerdir.

Sonuç: Bir üniversite hastanesinde çalışan Sağlık çalışanlarının FV ve AİR konularında bilgileri sınırlı; ancak tutumları olumludur. Sağlık çalışanlarının, özellikle bilgi puanı yüksek olanların olumlu tutumları, bu konuda eğitimin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans, Advers İlaç Reaksiyonu, Sağlık Çalışanları, bilgi, tutum, davranış

P49

Knowledge, attitudes and practices of health care professionals about pharmacovigilance and adverse drug reactions in a university hospital

ARICI M. A.[1], ŞİMŞEK O.[2], **İNCİR C.**[1], GELAL A.[1], TUNÇOK Y.[1], UÇKU R.[2], GÜMÜŞTEKİN M.[1]

[1]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, TURKEY

[2]Dokuz Eylul University, Graduate School of Health Sciences, Pharmacology, Izmir TURKEY

[3]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Publich Health, Izmir TURKEY

Objectives: It was aimed to determine the knowledge, attitudes and practices of physicians and nurses working in Dokuz Eylul University Health Campus regarding pharmacovigilance (PV) and Adverse Drug Reactions (ADR).

Materials and Methods: In this cross-sectional study, the questionnaire is divided into four section: Health Care Professionals' (HCPs) 1. demographics, and 2. knowledge, 3. attitudes, and 4. practices about PV and ADR were evaluated respectively. The knowledge level was the dependent variable. The relationship between dependent and independent variables (demographic characteristics of the HCPs) were evaluated by the t-test. The relationship between knowledge level and attitude was evaluated by using correlation analysis $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Total number of 466 (56.9%) of the questionnaires which 819 distributed to HCPs were answered. The 59.2 % of the HCPs were physicians. Total mean knowledge score of HCPs was 14.1 ± 3.2. Most of the physicians and nurses were agreed the ADRs should be reported (93.5% and 98.3%) and ADR reporting increases patient safety (90.8% and 92.3%). There had been found positive-weak relationship between knowledge and attitude points in correlation ($R=0.224$, $p<0.001$). Approximately one third (37.8%) of HCPs stated that they reported the ADRs they observed.

Conclusion: HCPs working in a university hospital have limited knowledge towards PV and ADR; but they have positive attitudes. The positive attitudes of HCPs, especially those with high knowledge scores show the importance of training in this regard.

Keywords: Pharmacovigilance, adverse drug reaction, health care professionals, knowledge, attitude, practice

P50

İthal ilaçlarla ilgili hastaya sunulan bilgi yetersizliğinin ilaç güvenliği ve etik sorunlar açısından analizi

Banu BURUK[1], Müberra Devrim GÜNER[2], Perihan Elif EKMEKCİ[1]

[1]TOBB ETU Universitesi Tip Fakultesi Tip Tarihi ve Etik ABD., Ankara, Türkiye

[2]TOBB ETU Universitesi Tip Fakultesi Tip Farmakloji ABD., Ankara, Türkiye

Amaç: Hali hazırda Türkiye'de ruhsatlandırılmamış ilaçlara erişimi sağlamak üzere TİTCK ve Türk Eczacılar Birliği (TEB) ithal ilaç birimi oluşturmuştur. İlacın reçete edilmesini takiben bu birim aracılığı ile ilaç hastaya ulaştırılır. 2010-2017 yılları arasında ithal edilen ilaç maliyetinin 12,9 Milyar ABD doları olması, bu yolla erişilen ilaçlarla ilgili hastaya sunulacak bilgideki yetersizlik, etik ve güvenlilik sorunlarını beraberinde getirecektir.

Amaç, ithal ilaçlarla ilgili sunulan bilgileri incelemek ve yetersiz bilgi sunumunun yol açabileceği olası güvenlilik ve etik sorunları değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun (TİTCK) sunduğu ithal ilaç listesinde yer alan ilaçlarla ilgili hastalara sunulan bilgiler incelendi, ana dilde sunulan bilgilerle karşılaştırıldı. Etik analiz tutarlılık teorisi kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Kısa ürün bilgisi ve kullanım kılavuzunda sunulan bilgiler ilacın ithal edildiği ülke dilindedir ve yazılı Türkçe bilgi yoktur. İlaçla ilgili sınırlı bilgi sözel olarak hastanın doktoru ve TEB eczacısı tarafından sunulmaktadır.

Yazılı bilginin olmaması hasta sağlığı, sınırlı kaynakların dikkatli kullanımı ve profesyonel etik değerler bağlamında sorunlar doğurmaktadır. Temel etik değerlerin sağlık sistemine entegrasyonundaki eksiklik, bu sorunların ana nedeni olarak kabul edilmelidir.

Sonuç: İthal ilaçlarla ilgili ana dilde sunulan bilgilerin azlığı, yanlış kullanım ve advers ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. Hastaların bilgiye ihtiyaç duydukları her an erişmeleri gerekir ve bu bilgilerin sağlandığından emin olmak düzenleyici otoritenin temel sorumluluklarından biridir. Bu sorumluluklar yeniden ele alınmalı ve mevcut sağlık sistemine özgü etik eksiklikler dikkate alınarak düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: İthal ilaçlar, hasta güvenliği, bilgi alma hakkı, tutarlılık teorisi, etik analiz

P50

An analysis pharmacological safety and ethics issues of insufficient information provided to patients on imported medications

Banu BURUK[1], Müberra Devrim GÜNER[2], Perihan Elif EKMEKÇİ[1]

TOBB ETU Medical School

[1]Department of History of Medicine and Ethics and

[2]Department of Medical Pharmacology. Ankara, Turkey

Objectives: In order to provide patient access to the medications that are not licensed in Turkey yet, TMMDA and Turkish Pharmacist Association (TPA) formed a unit to import these medications. Following prescription, the medication is imported and delivered to the patient. All imported drugs in Turkish pharma between 2010 and 2017 amounts to USD 12 9 billion. The volume of the market is the indicator of the importance of possible ethical issues about insufficient information to the patients.

The aim is to evaluate the information provided with imported medications and to determine the safety and ethical consequences of insufficient information.

Materials-Methods: The list of imported medications provided by Turkish Medicine and Medical Device Agency (TMMDA) and the information provided to the patients about these medications are evaluated and compared with the available information in native language. Ethical analysis of the issue is done by using coherence theory.

Results: The information provided in summary of product characteristics and patient leaflet are in the language of the country which the medication is imported from and lack written information in Turkish. A limited information about the medication is provided by patient's physician and TPA pharmacists' verbally.

Lack of written information creates serious consequences in the context of patient health, prudent use of scarce resources and professional ethical values. Deficiency in the integration fundamental ethical values in healthcare system should be considered as the main cause of these consequences.

Conclusion: The scarcity of information received with imported medications in native language can cause misuse and adverse drug reactions. Patients need to access the information anytime they need and making sure that this information is provided is one of the main responsibilities of the regulatory authority. These responsibilities should be reconsidered and reorganized by taking ethical deficiencies inherent to the existing health system into consideration.

Keywords: Imported medications, patient safety, right to receive information, coherence theory, ethical analysis

P51

Artıları ve eksileriyle ilaçların yeniden kullanılması

Zinnet Şevval AKSOYALP

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD, İzmir, Amerika Birleşik Devletleri

Amaç: Atık ilaç hem ülkemizde hem de dünyada kontrol altına alınamamış önemli bir ekonomik yük ve doğa sorunudur. Tedavinin başarısız olması, istenmeyen yan etkilerin görülmesi, hasta uyuncunun sağlanamaması ve vefat gibi durumlar nedeniyle son kullanma tarihi dolmamış ilaçlar doğaya atılmaktadır. Bu araştırmada son kullanma tarihi geçmemiş ilaçları başka bir hastada kullanmanın artı ve eksilerini ve çeşitli ülkelerin bu konuya yaklaşımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Pubmed, Web of Science and Scopus veri tabanları kullanılarak "(unused OR unexpired) AND (drug OR medicine OR medication) AND reuse" şeklinde tarama yapılmıştır. Ayrıca son kullanma tarihi dolmamış ilaçların yönetimi hakkındaki yaklaşımlar araştırılmıştır.

Bulgular: İlaçların yeniden kullanımının potansiyel ekonomik ve çevresel faydalarının yanı sıra kullanıcılarda bu ilaçlara dair stabilite ve güvenlik endişelerinin olduğu görülmüştür. Kalite ve güvenliği garanti edildiği takdirde hastaların çoğunun iade edilen ilaçları kullanmaya istekli olduğu anlaşılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001'den beri SafeNetRx ve 2005'ten beri SIRUM, Yunanistan'da ise 2016'dan beri GIVMED kuruluşu ile son kullanma tarihi dolmamış ilaçların yeniden kullanımı sağlanabilmektedir. İngiltere ve Hollanda'da ise iade edilen ilaçların kalite kontrolünün ardından başkalarına yeniden dağıtılması için girişimler mevcuttur fakat henüz uygulanmamaktadır. Ülkemizde ise bir başkası tarafından kullanılabilecek bu ilaçlar hakkında bir düzenleme yoktur.

Sonuç: Son kullanma tarihi geçmemiş ilaçların kalite ve güvenliği kontrol edilerek tekrar dağıtımının sağlanması ile hem farmakoekonomik açıdan hem de çevresel açıdan fayda sağlanacak olup, ülkemizde bu konuda düzenlemelerin yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İlaçların yeniden kullanımı, Farmakoekonomi, Geri dönüşüm

P51

Reuse of medicines with pros and cons

Zinnet Şevval AKSOYALP

Izmir Katip Celebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, 35260, Izmir, TURKEY

Objective: Waste medicine is a significant environmental problem and economic burden that cannot manage both in our country and the world. Unexpired medicines are discharged into the environment due to failed treatment, undesirable side effects, inability to patient compliance, and death. In this research, we aim to evaluate the pros and cons of using unused and unexpired medicines in another patient and the approaches of the various countries.

Materials-Methods: We searched as "(unused OR unexpired) AND (drug OR medicine OR medication) AND reuse" in Pubmed, Web of Science and Scopus databases. In addition, approaches to the management of unexpired medicines were investigated.

Results: In addition to the potential economic and environmental benefits of the reuse of medicines, it was observed that there were stability and safety concerns about these medicines in patients. Most of the patients were willing to use these medicines if their quality and safety could be guaranteed. In the United States of America, SafeNetRx since 2001 and SIRUM since 2005, and in Greece GIVMED since 2016, have enabled the reuse of unexpired medicines. In England and Netherlands, there are initiatives to redistribute unused and unexpired medicines after quality control but are not yet performed. In Turkey, there is no regulation on this issue.

Conclusion: Both pharmacoeconomic and environmental benefits can be achieved by testing the quality and safety of unexpired medicines and ensuring their redistribution to other patients. There is a necessity for regulations about these medicines in Turkey.

Keywords: Medicines reuse, Pharmacoeconomics, Recycle

P52

Yaşlılarda kendi kendine ilaç tedavisi ve ilişkili faktörler: covid -19 pandemisi'nde yapılan uygulamalar

Hatice İKIIŞIK[1], **Elif OĞUZ**[1], Mehmet Akif SEZEROL[2], Yusuf TAŞÇI[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]İstanbul üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Giriş Kendi kendine ilaç tedavisi, polifarmasi olasılığının yüksek olması nedeniyle özellikle yaşlılarda birçok risk taşır. Bu çalışmada İstanbul'da evde aşı talebinde bulunan yaşlılarda kendi kendine ilaç kullanma eğilimlerini, SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemisi sürecindeki kullanım sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışma, 22 Şubat-19 Mart tarihleri arasında İstanbul'un orta büyüklükteki bir ilçesinde evde COVID-19 aşı hizmeti almak isteyen yaşlı yetişkinler üzerinde yapılmıştır. Çalışma verileri aşılama sonrası zorunlu bekleme döneminde yüz yüze anket yoluyla toplanmıştır.

Bulgular Yaşlıların %48,7'sinin kendi kendine ilaç tedavisi yaptığını tespit ettik. Polifarmasi varlığı, yardımcı ekipman kullanımı, özellikle baston/koltuk değneği kullanımının kendi kendine ilaç tedavisi prevalansını önemli ölçüde artırdığı görüldü. İlaç kullanımını unutan, ilaç süresini karıştıran, başkalarına ilaç öneren ve evde kullanılmamış/bitmemiş ilaçları bulunduran yaşlılarda kendi kendine ilaç tedavisi anlamlı olarak daha yüksekti. kendi kendine ilaç tedavisinde kullanılan ilacın seçilmesinde en etkili faktör daha önce kullanılmış olması iken, kendi kendine ilaç tedavisini tercih etmede en sık neden hastalığın hafif olduğunun düşünülmesiydi. Katılımcıların %20'si COVID-19 pandemisini önlemek için SM kullandığını belirtti. Vitaminler (%16,4) COVID-19 pandemisi sırasında kendi kendine ilaç tedavisinde en fazla kullanılan ajanlardı.

Sonuç: Bu çalışma, yaşlıların COVID-19 salgını sırasında yüksek oranda kendi kendine ilaç tedavisine sahip olduğunu göstermektedir. Hedefe yönelik sağlık eğitimi ve önleyici girişimlerin faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVİD-19 pandemisi, kendi kendine ilaç tedavisi, yaşlı

P52

Self-medication and related factors in the elderly: their practice in covid -19 pandemic

Hatice İKIIŞIK[1], **Elif OĞUZ**[1], Mehmet Akif SEZEROL[2], Yusuf TAŞÇI[2]

[1]Department of Public Health, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University, İstanbul, Turkey

[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University, İstanbul, Turkey

[3]Institute of Health Sciences, Istanbul University, Department of Public Health, Üsküdar Provincial Health Directorate, İstanbul, Turkey

Introduction: Self-medication has many risks especially in the elderly, due to the high probability of polypharmacy. In this study, we aimed to investigate the tendencies of self-medication, frequency of use during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic process, and related factors in the elderly who request vaccination at home in Istanbul.

Material and method: This descriptive study was carried out on elderly adults who requested to receive COVID-19 vaccination service at home in a medium-sized district of Istanbul, Turkey between February 22 and March 19. Study data were collected by a questionnaire through face-to-face interviews in the mandatory waiting period after vaccination.

Results: We observed that 48.7% of the elderly used self-medication. The presence of polypharmacy, use of auxilary equipment, especially use of canes/crutches significantly increased the prevelance of self-medication. Self-medication was significantly higher in the elderly who forget drug use, confuse medication time, recommend drugs for others and keep unused/unfinished drugs at home. While the most effective factor in choosing the drug used in self-medication was having used it before, the most common reason for choosing self-medication was the thought that the disease was mild. A 20% of them used self-medication to prevent COVID-19 pandemic. Vitamins (16.4%) were the most used agents in self-medication during the COVID-19 pandemic.

Conclusions: This study shows that the elderly had a high rate of self-medication during COVID-19 pandemic. We think that targeted health education and preventive initiatives may be benefical. Keywords: COVID-19 pandemic, self-medication, elderly.

Keywords: COVID-19 pandemic, self-medication, elderly

P53

Marmara üniversitesi tıp fakültesi yüz yüze ve çevrimiçi akılcı ilaç kullanımı eğitimlerinin karşılaştırılması

Zeynep US[1], Nurdan TEKİN[2], Medine GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU[3], Hasan Raci YANANLI[3], Atila KARAALP [3], Filiz ONAT [3], Rezzan GÜLHAN[3]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Bölümü, istanbul, Türkiye

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Amaç: COVID-19 pandemisi nedeniyle dünya genelinde yüz yüze eğitimin yerini çevrimiçi platformlarda yapılan uzaktan eğitim almıştır. Bu bağlamda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1996 yılından bu yana uygulanan Klinik Farmakoloji Stajı ve staj başarısını değerlendirme sınavı olan objektif yapılandırılmış klinik sınav (OSCE) pandemi döneminde çevrimiçi olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacı tıp fakültesi 6. sınıf öğrencilerinin yüz yüze ve çevrimiçi yapılan Klinik Farmakoloji Stajlarının başarılarının OSCE skorları üzerinden karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Yüz yüze staj başarısını değerlendirmek için 2-13 Mart 2020 tarihlerinde yapılan stajın yazılı OSCE verileri, çevrimiçi staj için ise 4-14 Ağustos 2020 tarihlerinde yapılan stajın öğrenciler tarafından sisteme yüklenen 10'ar dakikalık video OSCE verileri kullanılmıştır. Yüz yüze eğitime katılan 80 öğrenci ve çevrimiçi eğitime katılan 52 öğrencinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki stajda ve değerlendirme sınavında aynı hipertansiyon vakaları tartışılmış, problemin tanımlanması, advers etkiler, uyarılar, reçete yazımı gibi sınavın alt başlıkları ayrıca değerlendirilmiştir. İstatiksel analizler için bağımsız t testi yapılmış ve Graphpad-Prism-9 yazılımı kullanılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yazılı OSCE'de öğrencilerin toplam puanı 100 üzerinden 87±4,9 iken video sınavda 71±17,6 olmuştur ($p<0,01$). İlaç dışı tedavi ($p<0,05$) ve ilacın hasta için uygunluğunun ($p<0,01$) değerlendirildiği bölümlerde, yüz yüze eğitim, tedavi hedeflerinin belirlenmesi ($p<0,05$), ilaç ve uygulama formu ($p<0,01$), dozaj ve talimatlar ($p<0,01$), ve uyarıların ($p<0,05$) değerlendirildiği bölümlerde video sınav lehine istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Reçete değerlendirilmesinde ise yazılı (%94±12,4) ve video sınavı (%95±6,8) yapılan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bulgularımız öğrencilerin çevrimiçi eğitim ardından yapılan video sınavda yüz yüze eğitim sonrasında yapılan yazılı sınava göre bazı bölümlerde daha iyi performans sergilemelerine rağmen, sınavın geneline ve toplam aldıkları puana bakıldığında çevrimiçi eğitim sonrası sınavda anlamlı ölçüde daha düşük performans göstermişlerdir. Bu sonuçlar online eğitim yöntemlerinde yapılacak iyileştirmelerle eğitimin veriminin arttırılması gerekliliğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: yüz yüze, çevrimiçi, OSCE, farmakoloji, akılcı ilaç kullanımı

P53

A comparison of face-to-face and online rational pharmacotherapy education in marmara university faculty of medicine

Zeynep US, Nurdan TEKİN, Medina GÜLÇEBİ İDRİZOĞLU, Hasan Raci YANANLI, Atila KARAALP, Filiz ONAT, Rezzan GÜLHAN

Marmara University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul

Introduction: Due to the COVID-19 pandemic, face-to-face education has been replaced by distance education worldwide. The Clinical Pharmacology Clerkship and the objective structured clinical exam (OSCE) for evaluating the success of the clerkship, which has been applied at Marmara University School of Medicine since 1996, was carried out online during the pandemic period. The aim of the study is to compare the success of face-to-face and online OSCE scores of the 6th-grade medical faculty students in Clinical Pharmacology Clerkships.

Material and methods: The written OSCE data of the face-to-face clerkship, which was carried out on 2-13 March 2020, and the video OSCE data of the online clerkship, which was carried out on 4-14 August 2020 were selected. The results of 80 students who participated in face-to-face education and 52 students who participated in online education were compared. The same hypertension cases were discussed in both clerkships and exams. Sub-headings of the exam such as the definition of the problem, adverse effects, warnings, and prescribing were evaluated separately. Independent t-test was performed for statistical analysis and Graphpad-Prism-9 software was used. Data were represented as mean ± standard deviation.

Results: The total score of the students was 87±4.9 out of 100 in the written OSCE and 71±17.6 in the video exam ($p<0.01$). The scores of the non-drug treatment ($p<0.05$) and the suitability of the drug ($p<0.01$) sub-headings were significantly higher in the face-to-face education group. The scores of the drug and the administration form ($p<0.01$), the dosage and instructions ($p<0.01$), and the warnings ($p<0.05$) sub-headings were significantly higher in the online group. There was no significant difference in the prescription scores ($p>0.05$) between the face-to-face (94±12.4%) and online (95±6.8%) groups.

Conclusion: Our findings show that although the students performed better in some sections in the video exam given after the online education compared to the written exam after the face-to-face education, they performed significantly lower in the post-online exam when considering their total score. These results showed the necessity of increasing the efficiency of education with improvements to be made in online education methods.

Keywords: face-to-face, online, OSCE, pharmacology, rational drug use

P54

Marmara üniversitesi pendik eğitim araştırma hastanesi tıbbi farmakoloji polikliniğine başvuran gebelerde favipiravir kullanımının fetüse etkisinin değerlendirilmesi

Berna ÖZEN[1], Zeynep US[1], Aylin TOPLU[1], Caner VIZDIKLAR[1], Yasemin SELALMAZ[1], Yekta ÇULPAN[1], Zehra Nur TURGAN AŞIK[1], Mert KAŞKAL[1], Nazlı Büşra AÇIKGÖZ[2], Medine GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU[1], Atila KARAALP[1], Rezzan GÜLHAN[1], Filiz ONAT [3], Hasan Raci YANANLI[1]

[1]Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[3]Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Favipiravir, in-vitro çalışmalarda Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus-2 (SARS CoV-2)'e karşı güçlü inhibitör etkinlik göstermesi, klinik çalışmalarda ise viral klirensi hızlandırması ve semptomların süresini kısaltması nedeniyle ülkemizde Covid-19 tedavisinde kullanılmaktadır. Favipiravirin gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamakla beraber hayvan deneylerinde teratojen olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın amacı, gebelerde favipiravir maruziyetinin fetüse olası etkilerinin incelenmesidir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 04.12.20-20.09.21 tarihleri arasında gebelikte favipiravir kullanımı nedeniyle polikliniğimize başvuran bütün gebeler dahil edilmiştir. Başvurudan ve beklenen doğum tarihinden bir ay sonra gebelik süreci ve bebek ile ilgili bilgiler toplanmıştır.

Bulgular: Favipiravir kullanan 20 gebeden 2'sinin ilaç maruziyeti 2. trimester'e, 13'ünün maruziyeti ise gebeliğin 3. veya 4. haftasına denk gelmektedir. Gebelerin yarısı favipiravir dışında başka ilaçlar da kullanmıştır. Olguların hepsi gebeliğini devam ettirmiştir. Doğum yapan 7 olgudan 5'inde tıbbi endikasyon nedeniyle sezaryen uygulanmıştır. Gebelerin doğumdaki gestasyonel haftaları 35+4, 35+4, 37+4, 38+2, 40, 40+5 ve 41'dir. 41 haftalık makat geliş ile acil C/S doğan, favipiravirin yanında venlafaksin ve hidroksizin maruziyeti olan bebeğin antenatal dönemde ve postnatal 8. haftada çekilen üriner ultrasonografisinde bilateral böbrek pelvikalisyel yapılarının dilate olduğu gözlenmiştir. Ayrıca aynı bebekte antenatal dönemde kalpte sol ventrikülde 1 adet hiperkojen odak izlenmiş ve bebeğin kardiyak anomali nedeniyle çocuk kardiyolojisi tarafından takipli olduğu bildirilmiştir. Fetal dönemde çoklu ilaç kullanımına maruz kalan, 37+4 haftalık acil sezeryan ile doğan bir başka bebek fetal distres tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedaviye alınmıştır.

Sonuç: İnsanlarda favipiravirin fetüs üzerine etkilerinin literatürde ilk kez raporlandığı çalışmanın preliminar bulguları sunulmuştur. Çalışmanın az sayıda gebe içermesi, abortusla sonuçlanan vakaların da olabileceği ve izlenen anomalilerin çoklu ilaç kullanımına bağlı da ortaya çıkma ihtimali olduğu göz ardı edilmemelidir. Çalışmada yer alan gebelerin ve bebeklerinin takipleri yapılarak veri toplanmaya devam edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Favipiravir, Covid-19, Gebe, Teratojen

P54

Evaluation of favipiravir use during pregnancy in women with covid-19 disease admitted to the outpatient clinics of medical pharmacology

ÖZEN B.[1], US Z.[1], TOPLU A.[1], VIZDIKLAR C.[1], SELALMAZ Y.[1], ÇULPAN Y.[1], TURGAN AŞIK Z. N.[1], KAŞKAL M.[1], AÇIKGÖZ N. B.[2], GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU M.[1], KARAALP A.[1], GÜLHAN R.[1], ONAT F.[3], YANANLI H. R.[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Child Health and Diseases, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

[3]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

Objectives: Favipiravir could be used in COVID-19 disease because of its potent inhibitory effect on severe-acute-respiratory-syndrome-Coronavirus-2 shown in in-vitro experiments and it shortens the duration of the clinical symptoms. Although clinical data for the effects of favipiravir in pregnancy is limited, it has been indicated to increase congenital malformations in animals. Our purpose was to evaluate the effects of favipiravir on the infants exposed to favipiravir prenatally.

Materials-Methods: All pregnant women who were admitted to Marmara University Medical Pharmacology outpatient clinics between December 2020-September 2021 for favipiravir therapy were included. The information about pregnancy and infants were collected one month after the application and the expected birth date.

Results: Favipiravir exposure of 13 out of 20 pregnant women corresponded to the 3rd-4th week of pregnancy. Half of the pregnant women used multiple drugs including favipiravir. All of the cases continued their pregnancy. Cesarean-section was performed in 5 of 7 cases due to medical indication. Gestational weeks of pregnant women at birth are 35+4, 35+4, 37+4, 38+2, 40, 40+5 and 41. The infant prenatally exposed to venlafaxine, hydroxyzine and favipiravir had bilateral dilated renal pelvicalyceal structures in urinary ultrasonography taken at the postnatal 8th week and also he is followed up by the pediatric cardiology due to prenatal diagnosis of cardiac anomaly. Another baby exposed to multiple drugs during the fetal-period, stayed at the neonatal intensive care unit for fetal distress and treated with antibiotics.

Conclusions: The preliminary findings of our study, in which the effects of favipiravir on the fetus in humans were reported for the first time in the literature, suggest that favipiravir may lead to congenital anomalies. Since we could not detect abortions and some of the pregnancies with unwanted effects had multi-drug exposures, follow-up and data collection of the pregnant women on favipiravir therapy should be continued.

Keywords: Favipiravir, Covid-19, Pregnancy, Malformation

P55

Yeni kuşak oral antikoagülanların klinik kullanımında eczacının rolü

İrem DALGIÇ, **Zeynep ÇELİK**, Gökçe TOPAL, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Yeni kuşak oral antikoagülan ilaçlar (YOAK) veya diğer adıyla Direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK), venöz tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisi ile atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmenin önlenmesinde son yıllarda varfarine alternatif olarak sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Varfarin'e göre bazı avantajları olmakla birlikte tedavide kullanımları sırasında oluşabilecek bazı riskler (tromboz/kanama gibi) de söz konusudur. YOAK'ların artan reçetelendirme sıklığı dikkate alındığında, bu ilaçların kullanımında faydalarını potansiyelize etmek ve olası riskleri minimize etmek için hasta danışmanlığı önemlidir. Bu çalışmada, eczacıların YOAK'ların genel özellikleri ve tedavide kullanımları hakkındaki bilgi düzeylerinin ve hastalara sundukları danışmanlıkların değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul ili içerisinde eczanelerde görev yapan 43 eczacı ile bir anket çalışması yapılmıştır (Etik Kurul onayı: 05.02.2020/449). Ayrıca, anketi tamamlayan eczacılara YOAK'lar ile ilgili olarak hazırlanan ve ankette yöneltilen sorulara ilişkin yanıtların da yer aldığı bir bilgilendirme broşürü verilmiştir.

Bulgular: YOAK'ların endikasyonları, kontrendikasyonları, yan etkileri ve hastaya yapılabilecek öneriler hakkında eczacıların bilgi düzeylerinin yeterli olduğu ancak, etki mekanizması, ilaç ve besin etkileşimleri, kullanım özellikleri, varfarine göre avantaj ve dezavantajları konularındaki bilgilerinde güncellemeye ihtiyaç olduğu görülmüştür. Ankete katılan eczacıların %37,2'si YOAK'ların doğru kullanımı ve yan etkileri hakkında hastaları bilgilendirdiğini, %53,5'i kısmen bilgilendirdiğini ifade etmiştir. Çok az sayıdaki eczacı (%7,7) YOAK'lar ile ilgili bir mesleki eğitime katıldığını belirtmiştir.

Sonuç: Eczacıların bir ilaç danışmanı olarak ilaçların doğru kullanımı ve bazı önemli yan etkileri açısından hastaları bilgilendirmeleri, ilaçla ilgili problem oluşumunun önlenmesi, tedavi sonuçlarının ve hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi bakımından önemlidir. Bulgularımız YOAK'ların akılcı kullanımında eczacının danışmanlık rolünü güçlendirmek için güncel bilgilerin verildiği meslek içi eğitimlerin sık aralıklarla yapılmasının ve eczacıların katılımının sağlanmasının önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeni kuşak oral antikoagülanlar, anket, eczacının rolü, akılcı ilaç kullanımı

P55

The role of pharmacist in the clinical use of direct oral anticoagulants

İrem DALGIÇ, **Zeynep ÇELİK**, Gökçe TOPAL, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN

Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

Objectives: New generation oral anticoagulant drugs (NOACs), known as Direct oral anticoagulants (DOACs), have become an alternative to warfarin in recent years for the prevention and treatment of venous thromboembolism and prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Although they have some advantages over warfarin, there are some risks (i. e. , thrombosis/bleeding) that may occur during their use. Given the increasing prescribing frequency of DOACs, patient counseling is important to potentiate their benefits and minimize potential risks. In this study, we aimed to evaluate the level of knowledge of pharmacists about general characteristics and therapeutic uses of DOACs and patient counseling.

Materials and Methods: A questionnaire study was conducted with 43 pharmacists working in pharmacies in Istanbul (Ethical approval: 05.02.2020/449). Pharmacists who completed the questionnaire were given an information brochure about DOACs, including answers to the questions asked in the questionnaire.

Results: Our findings showed that the knowledge level of pharmacists about the indications, contraindications, side effects of DOACs and recommendations to the patients is sufficient, but it seems necessary to update their knowledge on mechanism of action, drug-food interactions, advantages- disadvantages compared to warfarin and usage characteristics of DOACs. 37.2% of the pharmacists stated that they informed patients about the correct use and side effects of DOACs, whereas 53.5% stated that they partially informed them. Very few pharmacists (7.7%) stated that they had attended a professional training on DOACs.

Conclusion: It is important for pharmacists, as a drug consultant, to inform patients about the correct use of drugs and some important side effects, to prevent drug-related problems, to improve treatment results and the patient's quality of life. Our findings draw attention to the importance of frequent professional trainings with up-to-date information and the participation of pharmacists in order to strengthen the pharmacist's consulting role in rational use of DOACs.

Keywords: Direct oral anticoagulants, questionnaire, the role of pharmacist, rational drug use

P56

Selektif pde-2 inhibitörü bay 60-7550, pde-5 inhibitörü sildenafil ve pde-9 inhibitörü pf-04447943'ün farelerde modifiye artı labirent testinde uzaysal bellek ve yeni obje tanıma testinde görsel bellek üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Mine UÇAR[1], Emine BEKTAŞ[2], Fürüzan YILDIZ AKAR[1], Oğuz MUTLU[1], Faruk ERDEN[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, Kocaeli, Türkiye

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye

Yaşlanmayla ortaya çıkan bilişsel işlev kaybının yavaşlatılması veya iyileştirilmesi amacıyla geliştirilen stratejiler arasında fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. PDE-2 ve PDE-9 enzimlerinin hipokampus, striatum, basal ganglion ve kortekste yoğun olarak bulunduğu, PDE-5 enziminin ise akciğer, kaslar, karaciğer ve trombositlerde daha yoğun olmakla beraber beyinde de bulunduğu gösterilmiştir. PDE enziminin inhibisyonu sonucu düzeyleri artan cAMP ve cGMP'nin öğrenme bellek testlerinde olumlu sonuçları bildirilmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, PDE 2, 5 ve 9 inhibitörü olan ilaçlarımızın farelerde öğrenme ve bellek üzerine etkilerini modifiye artı labirent ve yeni obje tanıma testlerinde araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: BALB-c cinsi erkek farelere modifiye artı labirent testinde kazanım denemesinden önce, yeni obje tanıma testinde ise retansiyon denemesinden önce PDE 2 inhibitörü BAY 60-7550 (1mg/kg ve 3mg/kg dozlarında testten 30 dakika önce), PDE-5 inhibitörü Sildenafil (3mg/kg ve 10mg/kg dozlarında testten 1 saat önce) ve PDE-9 inhibitörü PF-04447943 (1mg/kg ve 3mg/kg dozlarında testten 1 saat önce), distile su veya DMSO akut olarak intraperitoneal yolla verildikten sonra davranış parametreleri kaydedilmiştir. Farelerin lokomosyonları 40x40x40 büyüklüğünde olan ve 2.5 cm aralıklarla infrared sensörler yerleştirilmiş saniyede 10 defa tarama yapan lokomotor aktivite cihazında değerlendirilmiştir. Deney sonuçları tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc Tukey testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Lokomotor aktivite farelerin ortalama hızları (cm/sn) ve toplam katettikleri mesafe (cm) olmak üzere iki bileşen üzerinden değerlendirildiğinde sildenafil her iki dozunda da hızı değiştirmeden katedilen mesafeyi anlamlı olarak arttırmıştır, ancak diğer ilaçlar hiçbir lokomosyon parametresini etkilememiştir.BAY 60-7550 (1mg/kg ve 3mg/kg), Sildenafil (3mg/kg ve 10mg/kg) ve PF-04447943 (1mg/kg ve 3mg/kg) modifiye artı labirent testinde 1. gün geçiş latansı üzerine etki göstermezlerken, BAY 60-7550 ve PF-04447943 retansiyon latansını her iki dozlarında da anlamlı olarak kısaltmışlardır. Yeni obje tanıma testinde ise her üç ilaç da tüm dozlarında oran indeksini kontrol gruplarına göre göre anlamlı olarak arttırmışlardır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, PDE enzim inhibitörü ilaçlarımız modifiye artı labirent testinde uzaysal belleği, yeni obje tanıma testinde de görsel belleği olumlu yönde etkilemektedirler. Ancak bu bulguların farklı metod ve dozlarla yapılacak ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uzaysal bellek, Görsel bellek, Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri

P56

Evaluation of the effects of selective pde-2 inhibitor bay 60-7550, pde-5 inhibitor sildenafil and pde-9 inhibitor pf-04447943 on spatial memory in modified elevated plus maze test and on visual memor

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kocaeli University

Objectives: The importance of phosphodiesterase enzyme inhibitors among the strategies developed for slowing or treating the loss of cognitive function that occurs with aging is growing by the day. It has been shown that PDE-2 and PDE-9 enzymes have been found to be highly concentrated in the hippocampus, striatum, basal ganglia, and cortex, whereas PDE-5 enzymes have been found to be more concentrated in the lungs, muscles, liver, and platelets, but also in the brain. Positive results have been reported in learning and memory tests of cAMP and cGMP, which of the levels increase as a result of inhibition of the PDE enzyme. The aim of this study was to investigate effects of BAY 60-7550 (a PDE2 inhibitor), sildenafil (a PDE5 inhibitor) and PF-04447943 (a PDE9 inhibitor) on spatial memory using elevated plus-maze test and on visual memory using novel object recognition test in naive mice.

Materials-Methods: After the intraperitoneal administration of PDE 2 inhibitor BAY 60-7550 (1 and 3 mg/kg, 30 minutes before the test), PDE-5 inhibitor sildenafil (3 and 10 mg/kg, 1 hour before the test), PDE-9 inhibitor PF-04447943 (1 and 3mg/kg, 1 hour before the test) and distilled water or DMSO as the vehicle acutely before the acquisition trial in the elevated plus-maze test, and before the retention trial in the novel object recognition test to the BALB/c male mice, the behavioral parameters of mice were recorded. Locomotion of mice was evaluated in the locomotor activity device which was 40x40x40 in size, with infrared sensors placed at 2.5 cm intervals and scanning 10 times per second. The results of this study have been analyzed with one-way analysis of variance (ANOVA), post hoc Tukey's test.

Results: When the locomotor activity of mice was evaluated with two components: mean speed (cm/s) and total distance moved (cm), sildenafil significantly increased the distance moved in both doses without affecting the speed, whereas other drugs had no effect on any of the locomotion parameters. While BAY 60-7550 (1 mg/kg and 3 mg/kg), sildenafil (3 mg/kg and 10 mg/kg), and PF-04447943 (1 mg/kg and 3 mg/kg) had no effect on the first day tranfer latency in the elevated plus maze test, BAY 60-7550 and PF-04447943 significantly reduced retention latency in both doses. In the novel object recognition test, all three medications increased ratio index significantly at all doses when compared to the control groups.

Conclusions: According to the results of this study, PDE enzyme inhibitor drugs have a positive effect on the spatial memory in the elevated plus-maze test and on the visual memory in the novel object recognition test in mice. However, these results need to be supported by further studies with different methods and doses.

Keywords: Spatial memory, Visual memory, Phosphodiesterase enzyme inhibitors

P57

Sıçanlarda rotenon ile indüklenen parkinson hastalığı modelinin tekrarlanabilirliği

Yekta ÇULPAN[1], Zeynep US[1], Lara ÖZDEN[2], Rezzan GÜLHAN[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Sınıf Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Parkinson Hastalığı'nın (PH) deneysel hayvan modellerinde kullanılan farklı kimyasal ve metotlar mevcuttur. Bu modellerden rotenon ile indüklenen PH modeli günümüzde avantajları sebebiyle sık kullanılmaktadır. Rotenon modellerinden; 21 günlük 1, 5mg/kg/48 saat subkutan uygulanan metot mortalite riskinin düşük olmasıyla öne çıkmaktadır. Çalışmamızda rotenon ile indüklenen ilgili PH modelinin tekrarlanabilirliği değerlendirilmektedir.

Gereç-Yöntem: Yetişkin dişi Wistar sıçanlar; naif, DMSO (rotenonun çözücüsü) ve rotenon grubu olmak üzere 3'e ayrılmıştır. Rotenon grubuna 21 gün boyunca gün aşırı olmak üzere subkutan 1, 5mg/kg rotenon uygulanırken, DMSO grubuna 1ml/kg çözücü uygulanmıştır. Naif grup ise uygulama yapılmamış hayvanlardan oluşturulmuştur. Sıçanların motor aktivite performansları 21 gün sonunda lokomotor aktivite ve rotarod testleri ile ölçülmüştür. Davranış testleri sonrası elde edilen beyinler dopaminerjik nöron belirteci olan tirozin hidroksilaz (TH) antikoru ile immünhistokimya boyamasına alınmış ve boyanan beyin kesitleri striatum için TH dansitesi ve substantia nigra için TH pozitif hücre sayısı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Naif, DMSO ve rotenon gruplarının lokomotor aktivite testindeki ortalama dikey hareketleri sırasıyla 46.5±25.5, 32.0±4.0 ve 4.7±2.3 kez, katedilen toplam mesafeleri sırasıyla 1392±224, 1734±38 ve 543±83cm ve rotarod testinde platform üzerinde kalış süreleri sırasıyla 223±14, 193±28 ve 50±7sn'dir. Naif, DMSO ve rotenon gruplarının ortalama striatum dansiteleri sırasıyla 141±1.1, 143±1.9 ve 136±1.7, substantia nigra için ortalama hücre sayıları ise sırasıyla 29.4±3.3, 31.1±1.9 ve 34.3±1.9'dur. Rotenon grubunun davranış testlerinde DMSO ve naif grubuna göre daha akinetik davrandığı ancak TH immünhistokimya boyamasına göre gruplar arasında belirgin bir fark bulunmadığı görülmektedir.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları 21 günlük 1,5mg/kg/48saat subkutan rotenon modelinde görülen davranış testlerindeki bozulmanın dopaminerjik hücre kaybına bağlı değil rotenonun sistemik toksisitesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, rotenon, nörodejenerasyon, tekrarlanabilirlik

P57

Reproducibility of rotenone induced parkinson's disease model in rats

ÇULPAN Y.[1], US Z.[1], ÖZDEN L.[2], GÜLHAN R[1]

[1]Medical Pharmacology Department, School of Medicine, Marmara University

[2]3rd Grade of Student, School of Medicine, Marmara University

Objectives: There are different chemicals and methods used in experimental animal models of Parkinson's Disease (PD). The rotenone-induced PD model is frequently used today due to its advantages. The rotenone model, administered 1.5mg/kg/48 hours subcutaneously for 21 days, stands out with its low mortality risk. In our study, the reproducibility of this rotenone-induced PD model is evaluated.

Materials and Methods: Adult female Wistar rats were divided into 3 groups as naive, DMSO (vehicle of rotenone) and rotenone group. While 1.5mg/kg of rotenone was administered subcutaneously to the rotenone group every other day for 21 days, 1ml/kg of vehicle was applied to the DMSO group. The naive group consisted of untreated animals. The motor activity performances of the rats were measured at the end of 21 days by locomotor activity and rotarod tests. Brains isolated after behavioral tests were stained for immunohistochemistry with tyrosine hydroxylase (TH) antibody, a dopaminergic neuron marker. The stained brain sections were evaluated with TH density for the striatum and TH positive cell number for the substantia nigra.

Results: The mean vertical movements of the naive, DMSO and rotenone groups in the locomotor activity test were 46.5±25.5, 32.0±4.0 and 4.7±2.3, the total distance traveled was 1392±224, 1734±38 and 543±83cm, the residence time on the platform in the rotarod test was 223±14, 193±28 and 50±7 seconds, respectively. The mean striatum densities of the naive, DMSO and rotenone groups were 141±1.1, 143±1.9 and 136±1.7, while the mean cell numbers for the substantia nigra were 29.4±3.3, 31.1±1.9 and 34.3±1.9, respectively. It was observed that the rotenone group was more akinetic in behavioral tests than the DMSO and naive groups, but there was no significant difference between the groups according to TH immunohistochemistry staining.

Conclusions: The findings of our study suggest that the deterioration in behavioral tests seen in the 21-day 1. 5mg/kg/48h subcutaneous rotenone model may be due to the systemic toxicity of rotenone, not the loss of dopaminergic cells.

Keywords: Parkinson's Disease, Rotenone, Neurodegeneration, Reproducibility

P58

Rat beyin dokusunda lipopolisakkaritle indüklenmiş nöroinflamasyon üzerine irbesartan'ın etkileri

Mehtap SAVRAN[1], Nursel HASSEYİD[1], **Orhan İMECİ**[1], Özlem ÖZMEN[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

[2]Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Patolojisi Ana Bilim Dalı, Burdur, Türkiye

Amaç: Nöroinflamasyon; nörodejeneratif bozukluklar, nöropsikiyatrik hastalıklar ve bilişsel bozukluk vb. gibi sayısız durumun patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan bir bakteriyel endotoksin olan lipopolisakkarit (LPS), ratlarda nöroinflamasyon tablosu oluşturmak için kullanılmaktadır. Bir anjiyotensin reseptör blokörü olan İrbesartan'ın (IRB) çeşitli dokular üzerinde anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-apoptotik özellikleri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, IRB'nin nöroinflamasyonu düzelterek potansiyel nöroprotektif etkilerinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Yirmi dört Wistar Albino cinsi erkek rat sekizerli üç gruba ayrıldı: kontrol grubu, LPS grubu (5 mg/kg, intraperitoneal (i.p.)) ve LPS + IRB grubu (sırasıyla 5 mg/kg i.p. ve 3 mg/kg i.p.). Kontrol grubuna serum fizyolojik (0.5 mg i.p.), diğer gruplara LPS verildikten 1 saat sonra tedavi grubuna IRB, diğer gruplara SF uygulandı. Altı saat sonra, ratlar anestezi altında sakrifiye edildi ve beyin, beyincik ve hipokampus dokuları alındı. Örneklerde kaspaz-3 (cas-3) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ekspresyonları değerlendirildi.

Bulgular: LPS grubunda histopatolojik olarak beyin korteksi, beyincik ve hipokampüsta hiperemi, ödem, nötrofil kemotaksisi, hafif kanamalar ve nöronal dejenerasyon şeklinde inflamasyon gözlendi. Her üç dokuda da cas-3 ve TNF-α ekspresyonları kontrole göre artmış bulundu ($p<0,001$). IRB tedavisiyle cas-3 ve TNF-α ekspresyonlarında azalma saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: IRB, beyin, beyincik ve hipokampusta LPS'nin neden olduğu nöroinflamasyonda iyileşme sağladı. Dolayısıyla klinikte nöroproteksiyon için bir ilaç adayı olabilir. Bununla birlikte, farklı dozlarda ve veriliş yollarındaki olası etkilerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Enflamasyon, İrbesartan, Lipopolisakkarid, Nöroinflamasyon, Nöroproteksiyon

P58

Effects of irbesartan on lipopolysaccharide induced neuroinflammation on rat brain tissue

SAVRAN M[1], HASSEYİD N[1], **İMECİ O**[1], ÖZMEN Ö[2]

[1]Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

[2]Mehmet Akif Ersoy University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology

Objectives: Neuroinflammation has an important role in the pathophysiology of numerous conditions such as neurodegenerative disorders, neuropsychiatric illnesses, and cognitive impairment, etc. Lipopolysaccharide (LPS), a bacterial endotoxin, is used to elicit neuroinflammation in rats. Irbesartan (IRB), an angiotensin receptor blocker, has known to have anti-inflammatory, anti-oxidant, and anti-apoptotic effects on several tissues. In this study, we aimed to evaluate whether IRB has potential neuroprotective effects via ameliorating neuroinflammation.

Materials-Methods: Twenty-four male Wistar Albino rats were divided into three groups of eight as control, LPS treated (5 mg/kg, intraperitoneally (i.p.)) and LPS + IRB treated (5 mg/kg i.p. and 3 mg/kg i.p. respectively). Normal saline was given to control group while LPS was administered to other two. IRB was treated after one hour of LPS administration. After six hours, rats were sacrificed under anesthesia and brain cortex, cerebellum and hippocampus tissues were harvested for histopathological and immunohistochemical analyses. Caspase-3 (cas-3) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) expressions were evaluated in the samples.

Results: In LPS group, inflammation observed as hyperemia, edema, neutrophil chemotaxis, slight hemorrhages and neuronal degeneration in brain cortex, cerebellum and hippocampus histopathologically. In addition, both cas-3 and TNF- α expressions were found to be increased in all three tissues compared to control ($p<0.001$). IRB treatment decreased cas-3 and TNF- α expressions compared to LPS group ($p<0.001$).

Conclusions: IRB ameliorated the neuroinflammation caused by LPS in brain, cerebellum, and hippocampus. Thus, it can be a drug candidate for neuroprotection in clinical practice. However, further studies needed for the possible effects at different doses and uses of administration.

Keywords: Inflammation, Irbesartan, Lipopolysaccharide, Neuroinflammation, Neuroprotection

P59

Lipopolisakkarit aracılı beyin hasarında selenyumun etkisi

Mehtap SAVRAN[1], Özlem ÖZMEN[2], **Samet COŞAN**[1]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

[2]Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi/Veterinerlik Fakültesi Veterinerlik Patolojisi Ana Bilim Dalı, Burdur, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan ve sistemik inflamasyona sebep olan lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmiş serebral korteks, serebellum ve hipokampus hasarında, antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri olan selenyumun (Se) etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem:
Otuz iki rat 4 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu: 1 ml hacimde tek doz % 0.9'luk NaCl (gavaj) ve 24 saat sonra 7 gün boyunca 0.5-1 ml hacimde serum fizyolojik (SF) [intraperitoneal (i.p.)];

LPS grubu: 1 ml hacimde %0.9'luk NaCl (gavaj) ve 24 saat sonra 7 gün boyunca 0.5-1 ml hacimde 0.1 mg / kg LPS i.p.;

LPS+Se grubu: 0.5-1 ml hacimde 4 mg/kg Se (gavaj) ve 24 saat sonra 7 gün boyunca 0.5-1 ml hacimde 0.1 mg / kg LPS i.p.; Se grubu: 0.5-1 ml hacimde 4 mg/kg Se (gavaj) ve 24 saat sonra 7 gün boyunca 0.5-1 ml hacimde SF (i.p.) uygulandı. Hayvanlar, son dozdan 6 saat sonra 50-80 mg/kg Ketamine/ 8-10 mg/ kg Ksilazin ile sakrifiye edilerek serebral korteks, serebellum ve hipokampüs alındı.

Bulgular: Kontrol ve Se gruplarında normal histopatoloji izlenirken, LPS grubunda serebral korteks ve serebellumda şiddetli hiperemi, hafif-orta kanamalar ve çok sayıda dejenere nöron görüldü. Serebellar purkinje hücreleri en çok etkilenen hücrelerdi. Se tedavisi histopatolojik bulguları belirgin olarak iyileştirdi. LPS grubundaki belirgin Caspaz-3 ve tümör nekroz faktör-alfa ekspresyonları, Se tedavisi ile anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$).

Sonuç: LPS'nin neden olduğunu nöron hasarında Se'un iyileştirici etkisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: lipopolisakkarit, selenyum, serebral korteks, serebellum, hipokampus

P59

Effect of selenium on lipopolysaccharide-mediated brain damage

SAVRAN M[1], ÖZMEN O[2], **COŞAN S**[1]

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

[2]Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary, Department of Patology, Burdur, Turkey

Objectives: In this study, it was aimed to evaluate the effect of selenium (Se), which has antioxidant and anti-inflammatory properties, on the damage to the cerebral cortex, cerebellum and hippocampus induced by lipopolysaccharide (LPS) which is in the outer membrane of gram-negative bacteria and causes systemic inflammation.

Materials-Methods: Thirty-two rats were divided into 4 groups.

Control group: Single dose of 0.9% NaCl (gavage) in 1 ml volume and after 24 hours 0.5-1 ml volume of saline (SF) [intraperitoneal (i.p.)] for 7 days;

LPS group: 0.9% NaCl (gavage) in 1 ml volume and after 24 hours 0.1 mg/kg LPS i.p. in 0.5-1 ml volume for 7 days;

LPS+Se group: 4 mg/kg Se (gavage) in 0.5-1 ml volume and after 24 hours 0.1 mg/kg LPS i.p. in 0.5-1 ml volume for 7 days;

Se group: 0.5-1 ml volume of 4 mg/kg Se (gavage) and after 24 hours 0.5-1 ml volume of SF (i.p.) was applied for 7 days. Animals were sacrificed with 50-80 mg/kg Ketamine/8-10 mg/kg Xylazine 6 hours after the last dose and cerebral cortex, cerebellum and hippocampus were harvested.

Results: While normal histopathology was observed in the control and Se groups, severe hyperemia, mild-moderate hemorrhages and many degenerated neurons were observed in the cerebral cortex and cerebellum in the LPS group. Cerebellar purkinje cells were the most affected cells. Se treatment significantly improved histopathological findings. Caspase-3 and tumor necrosis factor-alpha expressions in the LPS group were significantly reduced by Se treatment ($p<0.001$).

Conclusions: Se may have a curative effect on neuron damage caused by LPS.

Keywords: lipopolysaccharide, selenium, cerebral cortex, cerebellum, hippocampus

P60

Sıçanlarda girişkenliğin ve sosyal belleğin davranışsal değerlendirilmesi: fare protokolünden uyarlama

Ahmed Algali SEDAHMED[1], Elif ÇINAR[2], Gül YALÇIN ÇAKMAKLI[3], Bülent ELİBOL[3], Banu Cahide TEL[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

[3]Hacettepe Üniversitesi, Tıp fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaçlar: Amacımız, fareler için kullanılan sosyal bellek ve girişkenlik test protokollerini sıçanlar için standart hale getirmektir.

Yöntemler: Deneylerde 220-280 g ağırlığındaki dişi wistar sıçanları kullanıldı (n=10). Hayvanlar, test gününden 3 gün öncesinden itibaren elle tutularak gözlemciye ve test odasına alıştırıldı. Olası yanlış negatif sonucu dışlamak, test sonuçlarını teyit etmek için sosyal hafızanın işlenmesinden sormulu temel duyuları olan sıçanların koku duyularından yararlanıldı ve koku alma habituasyon/dehabituasyon (OH/D) testi yapıldı. Üç odacıklı sosyal bellek (TCSM) ve iki denemeli sosyal bellek (2TSM) testleri, fare protokollerinden uyarlanarak gerçekleştirildi. Deneyler otomatik bir video izleme sistemi (TSE Videomot2) ile kaydedildi ve veriler GraphPad Prism v. 7 0 programı aracılığıyla analiz edildi.

Bulgular: OH/D testinde; sıçanlar normal koku alabildiği gözlendi. İki farklı sıçan kafesinden aynı yaş ve cinsiyetteki sıçanların sosyal olarak kullandıkları kokularını ($P=0.0197$) ve badem ve su gibi sosyal olmayan kokulardan ($P<0.0001$) ayırt edebilme yeteneğine sahip oldukları gözlendi. Ayrıca tekrarlayan sunumlarla aynı kokuya alışma gösterdiler. TCSM testinin sosyal yenilik kısmında sıçanlar, yeni sıçan içeren odada tanıdık sıçan içerene göre daha fazla zaman harcarken ($P=0.0028$), girişkenlik bölümünde sıçanlar, boş odaya göre sıçan içeren odada daha çok zaman geçirdiler ($P<0.001$). 2TSM'de uyaran sıçan ve yeni sıçanla etkileşime girme süresi arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($P=0.926$); uyaran sıçan ve tanıdık sıçan arasında anlamlı bir fark gözlendi ($P=0.0011$).

Sonuç: Bulgular, sıçanların sosyal bellek sayesinde tanıdık ve yeni sıçanları hatırlayabildiği ve protokollerin başarılı bir şekilde sosyal bellek ve girişkenliği değerlendirmek için sıçanlara uygulanabildiğini göstermektedir. Çalışmamız pilot bir çalışma olmasına rağmen, elde edilen bulgular sıçan modellerinde girişkenlik ve sosyal bellek işlevlerinin test edilmesi durumunda referans olarak değer taşıyacak ve otizm spektrumu bozuklukları ya da hipokampal hasar gibi hastalıkların araştırılmasına yardım edebilecektir.

Anahtar Kelimeler: girişkenlik, Üç odacıklı sosyal bellek (TCSM), iki denemeli sosyal bellek (2TSM) testleri, koku alma habituasyon/dehabituasyon (OH/D) testi, Sıçan

P60

Behavioral assessment of sociability and social memory in rats: adaptation from mice protocols

Ahmed Algali SEDAHMED[1], Elif ÇINAR[2], Gül YALÇIN ÇAKMAKLI[3], Bülent ELİBOL[3], Banu Cahide TEL[1]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey

[2]Department of pharmacology, Faculty of Pharmacy, Zonguldak Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

[3]Department of Neurology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Objectives: Our aim is to adapt and standardize the mice protocols of the social memory and sociability tests for rats.

Methods: Female Wistar rats weighing 220-280g were used (n=10). The animals were handled for habituation in the test room for 3 days before the testing. The olfactory habituation/dishabituation (OH/D) test was executed to ensure normal olfaction and to exclude any false-negative results. The mice protocols for three-chamber social memory (TCSM) and two-trial social memory (2TSM) tests were adapted for rats. The experiments were recorded with an automated video-tracking system (Videomot2, TSE) and data was analyzed using GraphPad Prism7.0.

Results: In the OH/D test, the rats had normal olfaction and they were able to discriminate between the social odors of two different cages of rats with matched age and sex ($P=0.0197$), also between the non-social odors such as almond or water ($P<0.0001$). In addition, they showed habituation to the same odor after repetitive presentations. In TCSM, the rats spent more time in the novel rat's chamber compared to familiar rats during the social novelty session ($P=0.0028$), while the rats spent more time in the chamber with rat rather than the empty chamber in the sociability session ($P<0.001$). In 2TSM, there was no statistically significant difference between the time of interaction with stimulus rat versus novel rat ($P=0.926$). However, a significant difference was observed between the stimulus rat versus the familiar rat ($P=0.0011$) which indicates they can remember the familiar rat.

Conclusion: The rats can recall the social memory of the familiar and novel rats. The protocols were successfully adapted to assess the social memory and sociability in rats. Although this was a pilot study, the findings could be a useful future reference when testing sociability/social memory functions in rat models of various diseases such as autism spectrum disorders or hippocampal damage.

Keywords: Sociability, Three chamber test, Two-trial social test, Olfactory habituation/dishabituation, RAT

P61

Glukagon benzeri peptid 1 (glp1) reseptör agonisti semaglutidin genetik absans epilepsisi sıçan modelinde epileptogenez süreci üzerine etkisi

Maya JANSİS[1], Şura AKAT[1], Şule Nur MRAJA[2], Özlem AKDOĞAN[2], Ufuk EMRE[2], Filiz ONAT[3], Nihan ÇARÇAK YILMAZ[1]

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

[2]İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Glisemik kontrol üzerinde önemli etkileri olan bir inkretin hormon olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'in agonistleri liraglutid ve onun uzun etkili bir analoğu olan semaglutid (SEM) diyabet tedavisi için onaylanış tedavi seçenekleridir. Hipoglisemik etkilerinin yanında beyinde astrositlerin ve mikroglianın proinflamatuar etkilerini modüle ettiği düşünülen GLP-1 agonistlerinin Alzheimer Hastalığı, inme ve epilepsi gibi çeşitli deneysel hayvan modellerinde nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada GLP-1 agonisti SEM'in Strazburg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlarda (GAERS) absans nöbet gelişimi, diğer bir deyişle epileptogenez süreci üzerindeki olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: GAERS sıçanlara henüz nöbetlerin gelişmediği postnatal 21. günden (PN21) den başlanarak 40 gün boyunca PN60.güne kadar SEM (10nmol/kg/gün i.p) ya da serum fizyolojik (SF) ile kronik tedavi uygulanmıştır. PN53. günde hayvanlara ketamin/ksilazin (100mg/kg; 10mg/kg i.p) anestezi altında elektroensefalografi (EEG) kaydı için kortikal vida elektrotlar stereotaksik olarak yerleştirilmiştir. İyileşme döneminin ardından PN60. günde tedavi sonlandırılmış ve PN61.ve 62. günlerde 120 dakika bazal EEG kaydı alınmıştır. Diken-ve-yavaş-dalga-deşarj (DDD) süreleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: PN60. günde SEM uygulanan hayvanlarda uygulama sonrasındaki 120 dakika boyunca DDD'lerin baskılandığı gözlemlenmiştir. PN61 ve PN62. günlerde kaydedilen 120 dakikalık EEG'de ise bu baskılanmanın kısmen devam ettiği gözlenmiş, toplam DDD süresinin SEM grubunda (653.53±79 s) SF uygulanan kontrol grubuna göre (1216±169 s) ~%50 oranında düşük olduğu bulunmuştur. Kronik tedavi sürecinde vücut ağırlıkları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın bulguları GAERS sıçanlara erken dönemde uygulanan SEM'in absans nöbetlerin epileptogenez süreci üzerinde etkili olduğunu işaret etmektedir. Erken gelişim döneminde uygulanan SEM tedavisinin uzun dönemdeki etkilerinini değerlendirilmesine yönelik PN90. ve PN120. günlerdeki kayıtlara ilişkin çalışmalarımız devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Semaglutid, GLP-1 Agonist, Epileptogenez, GAERS

P61

Effect of glukagon-like peptid 1 (glp1) receptor agonist semaglutide on the epileptogenesis process in the rat model of genetic absence epilepsy

Maya JANSİS[1], Şura AKAT[1], Şule Nur MRAJA[2], Özlem AKDOĞAN[2], Ufuk EMRE[2], Filiz ONAT[3, 4], Nihan ÇARÇAK YILMAZ[1]

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

[2]Istanbul Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, Istanbul, Turkey

[3]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

[4]Department of Neuroscience, Health Sciences Institute, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

Objective: Agonists of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), an incretin hormone with important effects on glycemic control, liraglutide and its long-acting analog, semaglutide (SEM), are approved treatment for diabetes. In addition to its hypoglycemic effects, GLP-1, thought to modulate the proinflammatory effects of astrocytes and microglia in the brain, has been shown to have neuroprotective effects in various experimental animal models such as Alzheimer's disease, stroke and epilepsy. This study aimed to investigate the possible effects of the GLP-1 agonist SEM on the development of absence seizures, in other words, on the epileptogenesis process in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS).

Materials and Methods: GAERS were treated chronically with SEM (10nmol/kg/day i.p) or saline for 40 days, starting from postnatal day 21 (PN21), when seizures did not develop yet, until PN60. At PN53, animals were stereotaxically implanted with cortical electrodes for electroencephalography (EEG) recording under ketamine/xylazine (100 mg/kg; 10 mg/kg i.p) anesthesia. Treatment was terminated at PN60 and 120 minutes of baseline EEG was recorded on PN61 and PN62. Spike-and-slow-wave-discharge (SWD) durations were compared to the control.

Results: At PN60, suppression of SWDs was observed for 120 minutes post-administration in SEM treated animals. In the 120-minute EEG recorded on PN61 and PN62, observed suppression partially continued, and the total SWD duration in the SEM group (653.53±79 s) was found to be ~50% lower compared to the saline administrated control group (1216±169 s). During the chronic treatment, there was no significant difference between the groups in terms of body weight ($p>0.05$).

Conclusion: The findings of our study indicate that SEM administered to GAERS rats in the early period is effective on the epileptogenesis process of absence seizures. Our work continues on the recordings at PN90 and PN120 to evaluate the long-term effects of SEM treatment administered in the early developmental period.

Keywords: Semaglutide, GLP-1 Agonist, Epileptogenesis, GAERS

P62

Serotonin'in nöroprotektif etkileri için yeni bir hedef: h2s

Emine Nur ÖZBEK, Nazlıcan BELEN, Günay YETİK ANACAK

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş-Amaç: Yüksek oksijen tüketim oranı nedeniyle beyinin duyarlı olduğu oksidatif stres, alzheimer, parkinson, depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi pek çok nörodenejeneratif hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Hidrojen sülfür (H_2S)'ün bazı nörodejeneratif hastalıklarda azaldığı bildirilmiştir. Sadece nöroprotektif değil aynı zamanda antioksidan bir gazotransmitter olan H_2S'i artıran yaklaşımların nörodejeneratif hastalıklarda yararlı olabileceği düşünülmektedir. Önceki çalışmalarımızda Pyrogallol ile oluşturulan oksidatif streste aortada H_2S seviyelerinin azaldığını göstermiştik ancak beyinde oksidatif streste H_2S düzeyleri yeterince araştırılmamıştır.Serotonin'in de (5-HT) aortik düz kas hücrelerinde ve istiridye solungaçlarında H_2S üretimini artırdığı bildirilmiştir. Ancak beyin dokusunda 5-HT'in H_2S seviyelerine etkisi henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle şimdiki çalışmamızda sağlıklı ve oksidatif stres koşullarında 5-HT'nin beyin dokusunda H_2S üretimini artırıp artırmadığı araştırılmıştır.

Yöntemler: 5-HT'nin H_2S oluşumu üzerine etkileri metilen mavisi yöntemiyle fare beyin homojenatlarında oksidatif stresi indükleyen Pyrogallol (0,1mM, 5 dk.) ve/veya H_2S sentez inhibitörü AOAA (10 mM, 30 dk.) varlığında/yokluğunda araştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde ANOVA ve sonrasında eşleştirilmemiş-t test veya Bonferroni kullanılmıştır.

Bulgular: Sağlıklı fare beyninde 5-HT; L-sistein'in indüklediği H_2S üretimini artırdı ($p<0,01$,eşleştirilmemiş t test, n=5). Pyrogallol L-sistein'in uyardığı H_2S oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttı ($p<0,001$, eşleştirilmemiş t test, n=5) ve bu azalış 5-HT inkübasyonuyla (0,1mM,30dk.) geri döndü ($p <0.05$). AOAA, hem sağlıklı hem de oksidatif stress koşullarında 5-HT'nin neden olduğu H_2S üretimindeki artışı inhibe etti ($p<0,001$, ANOVA, n=5).

Sonuç: Bulgularımız beyinde oksidatif streste H_2S düzeylerinin azaldığını ve 5-HT'nin bu azalmayı geri çevirdiğini göstermiştir. Sonuçlarımız antioksidan, nöroprotektif özellikte bir molekül olan H_2S oluşumunu artırmak suretiyle 5HT'nin, beyin dokusunda oksidatif stresin eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıklarda tedavi potansiyeli olabileceğini ortaya koymuştur.

Teşekkür: 114s448 nolu tübitak projesi ile laboratuvarımızda H_2S-hedefli ilaç molekülleri araştırılmaya başlanmış ve bu konseptin devamı olarak bu araştırma da Ege Üniversitesi 2020-21428 nolu BAP projesi kapsamında desteklenmiştir. Bu kapsamda Ege Üniversitesi ve Tübitak'a teşekkür ederiz.

Anahtar Kelimeler: serotonin, hidrojen sülfür, nörodejeneratif hastalıklar

P62

A new target for neuroprotective effect of serotonin:h2s

Emine Nur ÖZBEK, Nazlıcan BELEN, Günay YETİK-ANACAK

University of Ege, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Izmir, Turkey

Introduction-Aim:Because of high oxygen consumption rate, brain is sensitive to oxidative stress, which plays a role in the pathophysiology of neurodegenerative diseases such as alzheimer's, parkinson's, depression, anxiety, schizophrenia and bipolar disorder. Hydrogen sulfide (H_2S) levels decreases in some neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. Targeting antioxidant and neuroprotective gasotransmitter H2S may be beneficial to neurodegenerative diseases associated with oxidative stress. Our previous studies showed that pyrogallol-induced oxidative stress decreases H_2S level in aorta, but it is not studied in brain well. Although it has been shown that serotonin (5-HT) increases H2S production in aortic smooth muscle cells and oyster gills, the effect of 5-HT on H_2S in brain is not known. Therefore we investigated whether 5-HT increases H_2S production in brain tissue under healthy and oxidative stress conditions.

Methods: The effects of 5-HT on H_2S formation were investigated by methylene blue method in the presence/absence of oxidative stress-induced with Pyrogallol (0.1mM,5 min.) and/or H_2S synthesis inhibitor AOAA(10mM,30min.) in mouse brain homogenates. ANOVA, Unpaired t-test, Bonferroni tests were used for statistical analyses.

Results: In healthy conditions, 5-HT increased L-cysteine-induced H_2S production ($p<0.01$,unpaired-t test, n=5). Pyrogallol significantly decreased L-cysteine-induced H_2S formation ($p<0.001$,unpared-t test, n=5) and it was reversed by 5-HT incubation (0,1mM,30dk.)($p <0.05$, unpaired-t test, n=5).AOAA, inhibited the 5-HT-induced augmentation of H_2S production in both healthy and oxidative stress conditions ($p<0.001$,Anova, n=5).

Conclusion: We conclude that 5-HT reverse the decraesed H_2S level in brain in oxidative stress. Thus 5-HT may be beneficial in neurodegenerative diseases associated with oxidative stress in brain tissue, through increasing formation of H_2S which is antioxidant and neuroprotective.

Acknowledgments: H_2S-targeted molecules were started to be investigated in our lab by TUBITAK project-114s448 and this concept is continued by current research which is supported by Ege-University-BAP 2020-21428. Thus we thank both TUBITAK and Ege University.

Keywords: serotonin, hydrogen sulfide, neurodegenerative illness

P63

Nörotensinin genetik absans epilepsili sıçanlarda diken-ve-yavaş-dalga deşarjlar üzerine etkisi

Elif Tuğçe ERDEVE[1], Aylin TOPLU[2], Melis YAVUZ[3], Zehra Nur TURGAN AŞIK[4], Nihan ÇARÇAK YILMAZ[5], Zoltán MOLNÁR[6], Filiz ONAT [7]

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

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

[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Istanbul, Türkiye

[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Istanbul, Türkiye

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

[6]Oxford Üniversitesi, Oxford, Birleşik Krallık

[7]Acıbadem Üniveristesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Bölümü, İSTANBUL, Türkiye

Amaç: Genetik jeneralize epilepsi sendromlarında gözlenen absans nöbetler ile uyku-uyanıklık durumları arasında yakından bir ilişki bulunmaktadır. Nörontensinin (NT), lateral hipotalamusta oreksinerjik nöronların aktivitesinin sürdürülmesinde ve uyku/uyanıklık durumlarının fizyolojik düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. NT ve oreksin reseptörleri kemirgen beyninde 6b katmanında yer alan, yaygın intrakortikal ve talamik projeksiyonlara sahip kortikal nöronlarda güçlü bir şekilde ekpsresyon gösterirler. Nörotensinin absans nöbetlerin ortaya çıkışında modülatör bir rolünün olabileceği hipotezinden hareketle bu çalışmada absans epilepsinin en yaygın kullanılan genetik hayvan modellerinden biri olan Strazburg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlarda (GAERS) intraserebroventriküler (İSV) yolla uygulanan Nörotensin-1 (NT1) reseptör agonisti NT'nin elektroensefalografide (EEG diken-ve-yavaş-dalga deşarjlar (DDD) üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Yetişkin, erkek GAERS sıçanlara ketamin/ksilazin anestezisi altında, stereotaksik yöntemle İSV kanül ve EEG elektrotları yerleştirilmiştir. Bir haftalık iyileşme sürecinin ardından bazal EEG kaydı alınmış ve üç farklı konsanrasyonda (0.5, 1 ve 1.5 nmol/10 µl) NT ve kontrol grubuna aynı hacimde 10 µl serum fizyolojik ISV yol ile uygulanmış 3 saat boyunca EEG kaydı alınmıştır. Toplam DDD süre, sayı ve ortalama süreleri analiz edilmiştir.

Bulgular: GAERS sıçanlarda toplam DDD süresi ve tek bir DDD'nin ortalama süresinin 1. 5 nmol/10µl NT uygulanan grupta özellikle uygulama sonrası 120. Dakika civarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede baskılandığı bulunmuştur ($p<0.05$), ancak DDD sayısında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Daha düşük konsantrasyonlarda uygulanan NT'nin DDD'ler üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Sonuç: NT'nin GAERS sıçanlarda DDD'ler üzerine baskılaycı etkisinin ilk defa gösterildiği bu çalışma nöropeptiderjik sinyal iletiminin absans nöbetler üzerinde modüle edici etkisi olabileceğini işaret etmektedir. Bu etkinin kortikal mi yoksa subkortikal düzeyde mi sağlandığının ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöropeptid, Absans epilepsi, Nörotensin, GAERS

P63

Effect of neurotensin on spike-and-slow-wave discharges in rats with genetic absence epilepsy

Elif Tuğçe ERDEVE[1], Aylin TOPLU[2, 3], Melis YAVUZ[4], Zehra Nur TURGAN AŞIK[3], Nihan ÇARÇAK YILMAZ[1], Zoltán MOLNÁR[5], Filiz ONAT[2, 6]

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

[2]Department of Neuroscience, Health Science Institute, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

[3]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

[4]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

[5]Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

[6]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey

Objectives: There is a strong relationship between absence seizures and sleep-wake states observed in genetic generalized epilepsy syndromes. Neurotensin (NT) has been shown to play an important role in maintaining the activity of orexin-producing neurons in the lateral hypothalamus as well as physiological regulation of sleep/wake states. NT and orexin receptors are both strongly expressed in layer 6b cortical neurons in the rodent brain and some of these neurons have extensive intracortical and thalamic projections. In this study we tested the hypothesis that NT may have a modulatory role in the occurrence of absence seizures. We studied the effect of intracerebroventricularly (ICV) administered Neurotensin-1 (NT-1) receptor agonist NT on spike-and-wave discharges (SWDs) in electroencephalography (EEG) of Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg (GAERS), the most commonly used rat model of genetic absence epilepsy.

Materials-Methods: ICV cannula and EEG electrodes were stereotaxically implanted in adult male GAERS under ketamine/xylazine anesthesia. After one-week recovery, baseline EEG was recorded and then, NT at three different concentrations (0.5, 1 and 1.5 nmol/10µl) and 10µl of saline to the control group were administered ICV and EEG was recorded for 3 hours. The total duration, number and average duration of SWDs were analyzed.

Results: The cumulative SWD duration and the mean duration of individual SWD in the 1. 5nmol/10µl NT administered GAERS was significantly suppressed especially around the 120 minute of post injection period compared to control ($p<0.05$). However, no significant change was observed in the SWD number. There was no significant effect on SWDs in the groups treated with lower concentrations of NT.

Conclusion: Our study revealed a suppressive effect of NT on SWDs in GAERS for the first time suggesting that neuropeptidergic signaling may have a modulating effect on absence seizures. The challenge is to determine whether this effect is mediated on cortical or subcortical level.

Keywords: Neuropeptide, Absence epilepsy, Neurotensin, GAERS

Vasküler ve düz kas farmakolojisi/Vascular and smooth muscle pharmacology

P64

Tavşan izole mesane düz kasında elektriksel alan uyarısı aracılı kasılma yanıtlarında nikotinin arttırıcı etkisi; kannabinoid ve vanilloid reseptörlerin rolü

Sevil ÖZGER İLHAN[1], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN[1], Yağmur OKÇAY[2], **Derya Sebile KOÇ**[1], Celil İlker AŞKIN [1],

Ayşe Kübra KİBAR[1], İsmail Mert VURAL[2], Yusuf SARIOĞLU[3]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[3]İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Nikotin, nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (nAChR) bir agonisti olarak işlev görür. Bu reseptörler, nörotransmitter ligand bağımlı iyon kanallarının üst ailesine aittir. Daha önceki çalışmalarımızda çeşitli tavşan dokularında elektriksel alan uyarısı (EAU) ile uyarılan kasılma ve gevşeme yanıtlarını artırdığını göstermiş ve bunun sebebinin nikotinin sinir terminallerinden nörotransmitter salınımını kolaylaştırması olabileceğini bildirmiştik. Yapılan çalışmalarda endokannabinoid ve nikotinik sistemler arasında etkileşim olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tavşan izole mesane düz kasında EAU aracılı kasılma yanıtları üzerinde nikotinin arttırıcı etkisinin nikotinin ve endokannabinoid sistemle etkileşiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada Yeni Zelanda yetişkin erkek albino tavşanlar kullanılmıştır. Sakrifikasyonu takiben mesane hızlıca çıkarılmış, sonrasında birbirine eşit şeritler halinde kesilerek doku preparatları hazırlanmıştır. Şeritler 20 ml Krebs-Henseleit solüsyonu içeren izole organ banyolarına asılmış ve 1 g izometrik dinlenme gerimi uygulanmıştır. EAU aracılı kasılma yanıtları elde edildikten sonra, preparatlara 10-4 M konsantrasyonda nikotin uygulaması yapılmış ve 5 uyarı sonrasında EAU durdurulmuştur. Yıkamayı takiben aynı deney prosedürü aynı dokulara bu kez ortamda AM251 (kannabinoid CB1 reseptör antagonisti, 10-6 M), AM630 (kannabinoid CB2 reseptör antagonisti, 10-6M) ve kapsazepin (bir vanilloid reseptör antagonisti, 3 x 10-6M) varlığında tekrarlanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada nikotin, tavşan mesanesinde 4-Hz stimülasyon frekansında EAU-aracılı kasılma yanıtlarını 17.16% ± 2,81% (P<0.0001) oranında artırdı. EAU aracılı kasılma yanıtları üzerinde Nikotinin arttırıcı etkisi, kannabinoid reseptörler antagonistleri AM251, AM630 ve vanilloid reseptör antagonisti kapsazepin varlığında tekrarlandığında anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Sonuç: Bu bulgular tavşan mesane düz kasında nikotinin arttırıcı etkisinde, endokannabinoid ve vanilloid reseptörlerinin nikotinin arttırıcı etkisine katkısı olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Elektriksel alan uyarısı, Mesane, Nikotin, Kannabinoid reseptör, Vaniloid reseptör

P64

Enhancing effect of nicotine on electrical field stimulation elicited contractile responses in isolated rabbit bladder straight muscle; the role of cannabinoid and vanilloid receptors

Sevil ÖZGER İLHAN[1], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN[1], Yağmur OKÇAY[2], **Derya Sebile KOÇ**[1], Celil İlker AŞKIN [1],

Ayşe Kübra KİBAR[1], İsmail Mert VURAL[2], Yusuf SARIOĞLU[3]

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

[2]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara/Turkey

[3]Istinye University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul/Turkey

Objectives:Nicotine acts as an agonist of nicotinic acetylcholine receptors(nAChR). These receptors belong to a superfamily of neurotransmitter-gated ion channels. We previously demonstrated that nicotine increased electrical field stimulation (EFS)-evoked contractile or relaxation responses, possibly by facilitating neurotransmitter release from nerve terminals in various rabbit tissues. Studies have shown that there is an interaction between the endocannabinoid and nicotinic systems. This study aimed to investigate the interaction between nicotine and the endocannabinoid system in the rabbit urine bladder. This study aimed to investigate the enhancing effect of nicotine on EFS-mediated contractile responses in rabbit isolated bladder smooth muscle and its interaction with the endocannabinoid system.

Materials-Methods:The New Zealand albino male adult rabbits were used for this study. Following scarification, urine bladder was rapidly excised and then uniform strips were prepared. Each strip was mounted under 1 g isometric resting tension in an organ bath containing 20 ml of Krebs–Henseleit solution. After obtaining EFS-mediated contractile responses 10-4 M concentrations of nicotine were applied to the preparations and EFS was stopped after 5 stimulations. Following washing, the same experimental procedure was performed with the same tissue in the presence of AM251(a cannabinoid CB1 receptor antagonist, 10-6 M), AM630(a cannabinoid CB2 receptor antagonist, 10-6M), and capsazepine (a vanilloid receptor antagonist, 3 x 10-6M).

Results:Nicotine enhanced the EFS-induced contraction responses by 17.16% ± 2.81% at a 4-Hz stimulation frequency. Cannabinoid receptor antagonists AM251 and AM630 and vanilloid receptor antagonist capsazepine did not significantly alter nicotine-induced EFS contractions. When the enhancing effect of Nicotine on EFS-mediated contractile responses was repeated in the presence of the cannabinoid receptors antagonists AM251, AM630 and the vanilloid receptor antagonist capsazepine, there was no significant difference.

Conclusions:These results show that enhancing effect of nicotine in smooth muscle of rabbit bladder, endocannabinoid system and vanilloid receptors do not contribute to nicotine effects.

Keywords: Electrical field stimulation, Bladder, Nicotine, Cannabinoid receptor, Vaniloid receptor

P65

Tavşan korpus kavernozumunda nikotinin elektriksel alan stimülasyonu aracılı gevşeme yanıtlarını artırıcı etkisinde kannabinoiderjik ve vanilloid reseptörlerin rolü

İsmail Mert VURAL[1], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN[2], Derya Sebile KOÇ[2], **Yağmur OKÇAY**[1], Celil İlker AŞKIN[2],

Ayşe Kübra KİBAR[2], Sevil Özger İLHAN[2], Yusuf SARIOĞLU[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[3]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Farklı izole tavşan dokularında nikotinin elektriksel alan uyarısı (EAU)-aracılı kasılma veya gevşeme yanıtlarını artırdığı gösterilmiştir. Tavşan korpus kavernozumunda EAU aracılı gevşeme yanıtları hem nikotin hem de endokannabinoidler tarafından değişmektedir. Birden çok çalışmada, endokannabinoid ve nikotinik sistemlerin özellikle merkezi sinir sisteminde etkileşime girdiği ortaya konmuştur. Bu çalışmanın amacı tavşan korpus kavernozumunda nikotin ve endokannabinoid sistem arasındaki etkileşimi araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Tavşan korpus kavernozumundan alınan şeritler Krebs-Henseleit solüsyonu içeren izole organ banyolarına asılmıştır. Dokular deney protokolünden önce guanetidin ve atropinle inkübe edimiş, 30 dakika sonra fenilefrin ile kastırılmıştır. Daha sonra EAU (her iki dakikada bir 4-Hz frekansında 60V voltaj ile 10s boyunca 1 ms süreli oluşturulan uyarı dizileri) ile uyarılan gevşeme yanıtları elde edilmiştir. Preparatlara nikotin (10-4 M) uygulaması yapılarak yanıtlar izometrik olarak kaydedilmiştir. Nikotin uygulamasını takiben beş EAU yanıtı alınmış ve sistem kapatılmıştır. Dokular bir saat boyunca Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkanarak dinlendirilmiştir. Daha sonra deney protokolü kannabinoiderjik (AM251/CB1 reseptör antagonisti; AM630/CB2 reseptör antagonisti) veya vanilloid reseptör (kapsazepin) antagonistlerinin varlığında tekrarlanmıştır. Bu üç antagonist ile farklı dokular ayrı ayrı inkübe edilmiştir.

Bulgular: Nikotin (10-4 M), EAU ile uyarılan gevşeme yanıtlarını artırmıştır (14.60% ± 2.94%, $p<0.05$). Nikotinle artan EAU gevşeme yanıtları, AM630 (4.44% ± 3.43%, $p<0.05$) varlığında anlamlı olarak azalmıştır. AM251 (8.54% ± 2.08%, $p>0.05$) ve kapsazepin (8.99% ± 4.41%, $p>0.05$) varlığında ise yanıtlarda anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç: Bu bulgular tavşan korpus kavernozumunda EAU-aracılı gevşeme yanıtlarındaki nikotin etkisinde endokannabinoiderjik sistemin veya bu sistemle ilişkili kannabinoid-benzeri nöronal faktörlerin CB2 reseptörler aracılığıyla yer aldığını göstermektedir. Nonadrenerjik nonkolinerjik yanıtlarda endokannabinoidlerin rolünün ve periferik dokularda endokannabinoiderjik ve nikotinik sistemler arasındaki etkileşimin aydınlatılabilması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nonadrenerjik Nonkolinerjik Yanıtlar, Elektriksel Alan Uyarısı, Nikotin, Kannabinoiderjik Reseptörler, Tavşan Korpus Kavernozumu

P65

Role of cannabinoid and vanilloid receptors on nicotine's enhancing effect on electrical field stimulation elicited relaxation responses in rabbit corpus cavernosum

İsmail Mert VURAL[1], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN[2], Derya Sebile KOÇ[2], **Yağmur OKÇAY**[1], Celil İlker AŞKIN[2],

Ayşe Kübra KİBAR[2], Sevil Özger İLHAN[2], Yusuf SARIOĞLU[3]

[1]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara/Turkey

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

[3]Istinye University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul/Turkey

Objectives: Nicotine has been shown to enhance electrical field stimulation (EFS)-evoked contraction or relaxation responses in various isolated rabbit tissues. The EFS-evoked relaxation responses in the rabbit corpus cavernosum were altered by both nicotine and endocannabinoids. Several studies have revealed that the endocannabinoid and nicotinic systems interact, particularly in the central nervous system. The aim of this study was to investigate the interaction between nicotine and the endocannabinoid system in the rabbit corpus cavernosum.

Material-Methods: Strips from rabbit corpus cavernosum were inserted in isolated organ baths containing Krebs-Henseleit solution. Strips were pre-contracted with phenylephrine following a 30-minute incubation period with guanethidine and atropine. Isometric recordings of EFS-evoked (every 2 minutes with a frequency of 4 Hz, impulse trains of 1 ms duration for 10s and a voltage of 60V) relaxation responses were obtained. Nicotine was administered to the preparations at a concentration of 10-4 M, and EFS system was stopped after five stimuli. Tissues were washed for an hour with Krebs-Henseleit solution. The same experimental procedure was repeated again in the presence of cannabinoid (AM251/CB1 receptor antagonist; AM630/CB2 receptor antagonist) and vanilloid receptor antagonist (capsazepine). These antagonists were administered to different preparations separately.

Results: Nicotine (10−4 M) increased the EFS-induced relaxation responses (14.60% ± 2.94%, $p<0.05$). AM630 caused a decrease in the enhancement of nicotine-induced EFS relaxation responses (4.44% ± 3.43%, $p<0.05$), whereas effects of AM251 (8.54% ± 2.08%, $p>0.05$) and capsazepine (8.99% ± 4.41%, $p>0.05$) were not significant.

Conclusion: These findings suggest that the endocannabinoid system or cannabinoid-like neuronal factors may be involved in nicotine-induced effects in rabbit corpus cavernosum via CB2 receptors in EFS-evoked relaxation responses. Further studies are required to investigate the effect of endocannabinoids on nonadrenergic noncholinergic responses and the interaction between endocannabinoid and nicotinic system in peripheral tissues.

Keywords: Nonadrenergic Noncholinergic Responses, Electrical Field Stimulation, Nicotine, Cannabinoid Receptors, Rabbit Corpus Cavernosum

P66

Senecio trapezuntinus boiss. Ekstresinin in vitro tokolitik etkisi

Yeşim KAYA YAŞAR[1], Seçkin ENGİN[2], Elif Nur BARUT[2], Elif GÜN[2], Gülin RENDA[3], Sena F. SEZEN[1]

[1]KTÜ Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ab. D.; KTÜ İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon, Türkiye

[2]KTÜ Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ab. D., Trabzon, Türkiye

[3]KTÜ Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Ab. D.; KTÜ İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon, Türkiye

Amaç: Endemik bir tür olan *Senecio trapezuntinus Boiss* (*Asteracea*), 'Trabzon kanarya otu' olarak bilinir. *Senecio* türleri halk arasında amenore, dismenore ve infertilite tedavisinde kullanılmaktadır. *Senecio coronatus* türünün ise doğumu kolaylaştırmak amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. Literatürde *Senecio trapezuntinus*'un uterus kasılmaları üzerine etkisine ilişkin çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada *Senecio trapezuntinus Boiss* toprak üstü hekzan ekstresinin (STHE) fare izole uterus düz kas kontraksiyonu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: STHE hazırlamak amacıyla, *Senecio trapezuntinus Boiss* toprak üstü kısımları kurutularak öğütüldü, toz numune metanol ile 40°C'de 8 saat ekstre edildikten sonra rotary evaporatörde yoğunlaştırıldı ve metanol ekstresi ayırma hunisinde n-hekzan ile ekstre edildi. STHE'nin uterus düz kas kontraksiyonu üzerine etkisi in vitro izole organ banyosu yöntemi ile değerlendirildi. 10-12 haftalık gebe olmayan dişi Balb/c farelerden (n=3-4) ketamin-ksilazin anestezisi altında uterus boynuz (horn) dokuları izole edildi ve her bir fareden 2-3 cm uzunluğunda 2 adet uterus halka preparatı hazırlandı. Uterus halkaları, 37 °C'de %95 O_2 + %5 CO_2 karışımıyla gazlandırılan Krebs-Henseleit çözeltisi içeren organ banyolarına 1 g istirahat gerimi altında dikey şekilde asılarak gerim değişiklikleri kayıt edildi (LabChart 8.0, AD Instruments Ltd). Ardından oksitosin (0,1 IU/mL) ile ön-kasılma oluşturulan dokularda STHE (0,01-0,25 mg/mL) ile konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtı alındı. Veriler, oksitosinle indüklenen ön kasılmaya ait eğri altında kalan alanının yüzdesi olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz Student-*t* test ile yapıldı, $p<0.05$ ise anlamlı kabul edildi (GraphPad Prism 5.0, USA).

Bulgular: STHE (0,01-0,25 mg/mL) oksitosin ile ön kasılma oluşturulmuş uterus düz kasında konsantrasyona bağımlı gevşemeye neden oldu (E_{maks}=%96,43±1,67; EC_{50}=0,25±0,10 mg/mL) ve spontan düz kas kontraksiyonlarını kontrole göre anlamlı şekilde azalttı (E_{maks}=%48.94±6.37; $p<0.05$).

Sonuç: *Senecio trapezuntinus Boiss* türünün hekzan ekstresindeki bileşik ve/veya bileşiklerin güçlü uterus gevşetici etkisi ile tokolitik olarak terapötik potansiyeli bulunmaktadır. Etki mekanizması ve çeşitli in vivo deney modellerinde etkinlikleri ileri çalışmalarda incelenmektedir.

*Bu çalışma Tarım ve Orman Bakanlığı, DKMP Genel Müdürlüğü, 12. Bölge Trabzon Şube Müdürlüğü tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksitosin, Senecio trapezuntinus Boiss, tokolitik

P66

Tocolitic effect of senecio trapezuntinus boiss. Extract

Yeşim KAYA-YAŞAR[1, 3], Seçkin ENGİN[1], Elif Nur BARUT[1], Elif GÜN[1], Gülin RENDA[2, 3], Sena F. SEZEN[1, 3]

[1]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Trabzon, Turkey

[2]Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Trabzon, Turkey

[3]Karadeniz Technical University, Drug and Pharmaceutical Technology Application and Research Center, Trabzon, Turkey

Objectıve: *Senecio trapezuntinus Boiss* (*Asteracea*), an endemic species in Turkey, is known as 'Trabzon canary grass'. *Senecio* species are used for amenorrhea, dysmenorrhea and infertility in folk medicine. *Senecio coronatus* has been known to induce labor. The effect of *Senecio trapezuntinus* on uterine contractility is unknown. In this study, the effects of hexane extract prepared from the aerial parts of (STHE) on mouse isolated uterine smooth muscle contraction were investigated.

Materials-Methods: The aerial parts of *Senecio trapezuntinus Boiss* were dried and ground. In order to prepare STHE, the powder sample was extracted with methanol for 8 hours at 40°C, it was concentrated in a rotary evaporator. STHE was obtained from the methanolic extract with n-hexane in a separatory funnel. The effects of STHE on uterine smooth muscle contraction was evaluated in vitro by isolated organ bath method. 10-12 weeks old non-pregnant female Balb/c mice (n=3-4) were anesthetised with ketamine-xylazine and the uterine horns were isolated. Two uterine ring preparations (2-3 cm length) were obtained from each mouse. Uterine rings were mounted longitudinally in organ baths containing Krebs-Henseleit solution gassed with a mixture of 95% O_2 + 5% CO_2 at 37 °C under 1 g of resting tension and isometric contractions of uterine rings were recorded. Then, the concentration-dependent relaxation response of STHE (0.01-0.25 mg/mL) were obtained from uterine rings pre-contracted with oxytocin (0.1 IU/mL). Data were presented as percentage of area under the curve of oxytocin-induced precontraction and statistically analyzed by Student-*t* test. $P<0.05$ was considered statistically significant (GraphPad Prism 5.0, USA).

Results: STHE (0.01-0.25 mg/mL) induced concentration-dependent relaxation response of uterine smooth muscle pre-contracted with oxytocin (E_{max}=96.43±1.67%; EC_{50}=0.25±0.10 mg/mL) and significantly reduced spontaneous smooth muscle contractions compared to control (E_{max}=48.94±6.37%; $p<0.05$).

Conclusıon: *Senecio trapezuntinus Boiss* has therapeutic potential as a tocolytic. Further studies are conducted to evaluate the underlying mechanisms.

*This study was supported by Ministry of Agriculture and Forestry, General Directorate of Nature Conservation and National Parks.

Keywords: Oxytocin, Senecio trapezuntinus Boiss, tocolytic

P67

Yüksek-fruktozlu diyetin testiküler insulin sinyal yolağı üzerine etkisi

Onur Gökhan YILDIRIM[1], Fatma AKAR[2]

[1]Artvin Çoruh Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Eczane Hizmetleri Bölümü, Artvin, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Dünya çapında metabolik sendrom artışının yüksek fruktoz tüketimiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Önceki çalışmamızda, yüksek fruktoz tüketiminin infertiliteyle ilişkili testiküler inflamasyon ve testosteron düzeyi düşüklüğüne neden olduğu gösterilmiştir. İnsülin sinyal yolağı testis gelişimi ve hücresel stres yanıtlarının düzenlenmesinin yanı sıra testiküler mikrosirkülasyon ve spermatogenezin sürdürülmesi için önemlidir. Yüksek fruktozlu diyetin testiküler insülin sinyal yolu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, diyet içinde alınan fruktozun testiküler insülin sinyal yolağı proteinlerinden IR, IRS-1, IRS-2 ve PI3K düzeyleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Wistar erkek sıçanlara içme suyu içinde %20 fruktoz 15 hafta süreyle verilmiştir. Testis doku örneklerinde *ir-β*, *irs-1*, *irs-2* ve *pi3k* gen ekspresyon seviyeleri real-time PCR yöntemi ile belirlenmiştir. IR, IRS-1, IRS-2 ve PI3K protein düzeyleri Western blot analizi ile tespit edilmiştir.

Bulgular: Yüksek fruktoz tüketimi Wistar sıçanlarının testis dokusunda *irs-1*, *irs-2* ve *pi3k* mRNA ekspresyon seviyelerini düşürürken, *ir-β* mRNA ekspresyonunda değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca, diyet içinde fruktoz alımının sıçan testiküler IR, IRS-1, IRS-2 ve PI3K protein düzeylerinde kontrole kıyasla anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, sıçanlarda diyet içinde yüksek fruktoz tüketiminin, erkeklerde üreme fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilecek testiküler insülin sinyal yolağını baskıladığı gösterilmiştir.

Kaynaklar: Griffeth, R. J., Carretero, J., & Burks, D. J. (2013). Insulin receptor substrate 2 is required for testicular development. PloS One, 8(5), e62103.

Nef, S., Verma-Kurvari, S., Merenmies, J., Vassalli, J. D., Efstratiadis, A., Accili, D., & Parada, L. F. (2003). Testis determination requires insulin receptor family function in mice. Nature, 426(6964), 291-295.

Yildirim, O. G., Sumlu, E., Aslan, E., Koca, H. B., Pektas, M. B., Sadi, G. & Akar, F. (2019). High-fructose in drinking water initiates activation of inflammatory cytokines and testicular degeneration in rat. Toxicology Mechanisms and Methods, 29(3), 224-232.

Anahtar Kelimeler: Yüksek fruktoz diyeti, insülin sinyal yolağı, testis

P67

The effect of high-fructose diet on testicular insulin signaling pathway

[1]Department of Pharmacy Services, Vocational School of Health Services, Artvin Coruh University, Artvin, Turkey

[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Gazi University, Ankara, Turkey

Objectives: High-fructose consumption might be associated with the increasing worldwide epidemic of metabolic syndrome. Previously, we showed that dietary high-fructose in the rat causes testicular inflammation and low testosterone level, which might be related to male infertility. Insulin signaling pathway is important for testicular development, regulation of cellular stress responses as well as maintenance of microcirculation and spermatogenesis. The influence high-fructose diet on testicular insulin signaling pathway has been documented yet. In this study, we aimed to investigate the effect of dietary fructose on insulin signaling pathway elements, including IR, IRS-1, IRS-2 and PI3K in testicular tissue of rats.

Materials-Methods: Fructose was given to male Wistar rats as 20% solution in drinking water for 15 weeks. Gene expression levels of *ir-β*, *irs-1*, *irs-2* and *pi3k* in the testis tissue samples were established by real-time PCR. Protein levels of IR, IRS-1, IRS-2 and PI3K were determined by Western blot analysis.

Results: High-fructose consumption decreased mRNA expression levels of *irs-1*, *irs-2* and ve *pi3k* in the testicular tissue of the rats, whereas no changes were observed in *ir-β* mRNA expression. Moreover, dietary high-fructose decreased protein expression levels of IR, IRS-1, IRS-2 and PI3K in testicular tissue of the rats compared to controls.

Conclusions: This study findings demonstrated that consumption of dietary high-fructose in rats suppresses testicular insulin signaling pathway which might be related to reproductive dysfunction in male.

Referance: Griffeth, R. J., Carretero, J., & Burks, D. J. (2013). Insulin receptor substrate 2 is required for testicular development. PloS One, 8(5), e62103.

Nef, S., Verma-Kurvari, S., Merenmies, J., Vassalli, J. D., Efstratiadis, A., Accili, D., & Parada, L. F. (2003). Testis determination requires insulin receptor family function in mice. Nature, 426(6964), 291-295.

Yildirim, O. G., Sumlu, E., Aslan, E., Koca, H. B., Pektas, M. B., Sadi, G. & Akar, F. (2019). High-fructose in drinking water initiates activation of inflammatory cytokines and testicular degeneration in rat. Toxicology Mechanisms and Methods, 29(3), 224-232.

Keywords: Dietary high-fructose, insulin signaling pathway, testis

P68

İzole sıçan torasik aortasında yüksek glukoz-oluşumlu vasküler disfonksiyon üzerine resveratrolün etkileri

Semil Selcen GÖÇMEZ, **Gülşen ÇELEBİ**, Tijen UTKAN

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Diyabetin vasküler endotel disfonksiyona (VED) neden olduğu bilinmektedir. Diyabetin neden olduğu endotel disfonksiyonun temel nedeninin hiperglisemi olduğu gösterilmiştir. Resveratrolün diyabetin neden olduğu VED' da vasküloprotektif etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak resveratrolün akut yüksek glukozun neden olduğu VED' daki mekanizmaların araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, resveratrolün in vitro yüksek glukoza maruziyet sonrası vasküler reaktivite üzerindeki koruyucu etkisinin mekanizmalarının araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Torasik aorta preparatları izole edilerek izometrik ölçüm amacıyla organ banyosuna yerleştirildi. Torasik aorta halkaları 2 saat süreyle NG (11 mM normal glukoz), HG (44 mM yüksek glukoz), HG+Resv (44 mM yüksek glukoz+resveratrol (10 µM)) ve HS (33 mM yüksek sükroz+11 mM glukoz) ile inkübe edildi. Daha sonra tüm grupların endotele-bağımlı karbakol ve endotelden-bağımsız SNP gevşeme yanıtları ölçüldü. Ek olarak, resveratrolün mekanizmasını araştırmak için, L-NAME ve indometazin ile 2 saat inkübasyon sonrasında endotel-bağımlı gevşeme yanıtları kaydedildi.

Bulgular: Endotele-bağımlı gevşeme yanıtları HG grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde azalırken ($p<0.05$), HG+Resv grubunda ise kontrole geri döndü. Endotelden-bağımsız SNP gevşeme yanıtlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. HS grubunda NG grubuna göre anlamlı fark saptanmaması gevşeme yanıtlarındaki azalmanın hiperosmolariteyle ilişkili olmadığını gösterdi. Ek olarak, L-NAME inkübasyonuyla endotel-bağımlı gevşeme yanıtları anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$).

Sonuç: Bulgularımız resveratrolün hipergliseminin neden olduğu VED' u iyileştirdiğini göstermektedir. Endoteliyal nitrik oksit sentezinin düzelmesi, resveratrolün vasküloprotektif etkisine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek glukoz, Torasik aorta, Resveratrol, Endotelyum

P68

The effects of resveratrol on high glucose-induced vascular dysfunction in isolated rat thoracic aorta

GÖÇMEZ Semil Selcen, **ÇELEBİ Gülşen**, UTKAN Tijen

Kocaeli University, Medical School, Department of Pharmacology, Kocaeli, TURKEY

Objectives: Diabetes has been shown to cause vascular endothelial dysfunction (VED). It has been demonstrated that the main reason of diabetes-induced endothelial dysfunction is hyperglycemia. Resveratrol is known to have vasculoprotective effect in diabetes-induced VED. However, there are limited studies on the mechanisms of resveratrol in acute high glucose-induced VED. We aimed to examine the underlying mechanism of the protective effect of resveratrol on vascular reactivity after high glucose exposure, in vitro.

Materials-Methods: Male Wistar rats were used. Thoracic aorta preparations were isolated and placed in the organ chamber for isometric tension measurements. The aortic rings were incubated with NG (11 mM normal glucose), HG (44 mM high glucose), HG+Resv (44 mM high glucose+resveratrol (10 µM)) and HS (33 mM high sucrose+11mM glucose) for 2 hours. Then endothelium-dependent and –independent vascular relaxations to carbachol and SNP were measured in all groups. In addition, to explore the mechanisms of resveratrol, the relaxant responses were recorded after incubation with L-NAME and indomethacin for 2 h.

Results: Endothelium-dependent relaxations significantly decreased in HG group compared to NG group ($p<0.05$), whereas reversed to the controls in HG+Resv group. Endothelium-independent relaxations were similar in all groups. There were no significant differences in HS group compared to NG group showing that impaired relaxations were not related to hyperosmolality. In addition, endothelium-dependent vasorelaxations in HG+Resv decreased after L-NAME incubation ($p<0.05$).

Conclusions: Our data show that resveratrol ameliorates VED caused by hyperglycemia. Improvement of endothelial nitric oxide synthesis may contribute to vasculoprotective effect of resveratrol.

Keywords: High-glucose, Thoracic aorta, Resveratrol, Endothelium

P69

Aspirin, tp reseptör antagonisti ve txa2 sentaz inhibitörünün insan safen ven ve internal mammariyal arterinin vasküler tonusunun üzerine etkilerinin karşılaştırmalı çalışması

Khadija ALJESRI[1], Gülsüm TÜRKYILMAZ [2], Saygın TÜRKYILMAZ[2], Gökçe TOPAL[1], Gülsev OZEN[1]

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

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

Amaç: Tromboksan (TxA_2), araşidonik asitten (AA) tromboksan sentaz (TxS) enzimi aracılığıyla sentezlenir ve TP reseptörü aracılığıyla vazokonstriksiyon yanıtına neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı, aspirin, TxS inhibitörü ve TP reseptör antagonistinin koroner arter bypass greftlerinin (safen ven: SV ve internal mammariyal arter: IMA) vasküler reaktivitesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: İzole organ banyosu kullanılarak SV ve IMA preparatları, TP reseptör antagonisti, TxS inhibitörü veya aspirin ile inkübe edilmiştir. Ardından çeşitli spazmojenler [(prostaglandin (PG)E_2, PGF_{2a}, fenilefrin ve AA)] kümülatif olarak artan konsantrasyonlarda uygulanmıştır.

Bulgular: TP reseptör antagonisti, SV ve IMA preparatlarında PGE_2, PGF_{2a} ve AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarını önemli ölçüde inhibe etmiştir, fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtlarını ise değiştirmemiştir. Aspirin, IMA preparatlarında fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtını arttırken, SV preparatlarında AA'ın oluşturduğu kasılma yanıtını azaltmıştır. TxS inhibitörü, SV ve IMA prepratlarında hem PGE_2 hem de AA'ın oluşturduğu kasılma yanıtlarını azaltmıştır.

Sonuç: Koroner arter bypass greft materyallerinde aspirine kıyasla, TP reseptör antagonisti ve TxS inhibitörünün farklı spazmojenlerin oluşturduğu kasılma yanıtlarını azaltmakta daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: TxA_2, aspirin, TP reseptör antagonisti, TxS inhibitörü, bypass greft materyalleri

P69

Comparative study on the effect of aspirin, tp receptor antagonist and txa2 synthase inhibitor on the vascular tone of human saphenous vein and internal mammary artery

Khadija ALJESRİ[1], Gülsüm TÜRKYILMAZ[2], Saygın TÜRKYILMAZ[2], Gökçe TOPAL[1], Gülsev ÖZEN[1]

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

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

Objectives: Thromboxane (TxA_2) is synthesized from arachidonic acid (AA) via thromboxane synthase (TxS) enzyme, and it induces vasoconstriction via TP receptor. The aim of our study is to compare the effects of the aspirin, TxS inhibitor and TP receptor antagonist on vascular reactivity of the bypass grafts (saphenous vein: SV and internal mammary artery: IMA).

Materials-Methods: Using an isolated organ bath, SV and IMA preparations were incubated with TP receptor antagonist, TxS inhibitor or aspirin. Then, prostaglandin (PG) E_2, $PGF_{2\alpha}$, phenylephrine and AA were administered in a concentration-dependent manner.

Results: TP receptor antagonist significantly inhibited the contraction response induced by PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, and AA but not by phenylephrine in SV and IMA. Aspirin increased phenylephrine-induced contraction only in IMA and decreased AA-induced contraction in SV. TxS inhibitor decreased both PGE_2 and AA-induced contraction in SV and IMA.

Conclusion: Comparing to aspirin, TP receptor antagonist and TxS inhibitor are more effective in reducing contraction induced by different spasmogens.

Keywords: TxA_2, aspirin, TP receptor antagonist, TxS inhibitor, bypass grafts

P70

Ostolün vasküler gevşetici etkisinde hidrojen sülfürün rolünün araştırılması

Elif ALAN, Ozan MERT, Gülnur SEVİN

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş-Amaç: Ostol, 7-metoksi-8-(3-metil-2-butenil)-2H-1-benzopiran-2-on, antioksidan, antienflamatuvar ve düz kas gevşetici farmakolojik etkileri olan doğal bir kumarindir. Ostolün düz kas gevşetici etkilerini, PI3K/Akt-eNOS-NO yolağı, PDE-5 inhibisyonu ve kalsiyum kanal blokajı aracılığıyla; antienflamatuvar etkilerini ise proenflamatuvar sitokinlerin, iNOS'un ve COX-2'nin ekspresyon düzeylerini azaltarak gösterdiğini bildiren çalışmalar, ostol ve hidrojen sülfürün (H_2S) ortak mekanizmalar paylaştığını fark etmemizi sağlamıştır. Ancak ostol-H_2S ilişkisinin ortaya konduğu hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle ostolün fare aortasını gevşetici etkisinde H_2S'in rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Ostolün(10nM-10µM) fare aortasında (FA) fenilefrin ön-kastırma sonrası gevşetici etkisi DMT ring myograph ile araştırılmıştır. Ostolün gevşetici etkisinde H_2S ve NO sentezinin rolü, sentez inhibitörleri aminooksiasetik asit (AOAA, 10 mM, 30 dk.) ve L-nitro arjinin metil ester (L-NAME, 100 µM, 30 dk.) varlığında incelenmiştir (n=4-6). FA homojenatında gerçek-zamanlı H_2S üretimi üzerinde ostolün (10 µM, 30 dk.) etkisi bazal ve uyarılmış (L-sistein, 10 mM) koşullarda AOAA (10 mM) varlığında/yokluğunda amperometrik H_2S mikrosensörü (Unisense A/S) kullanılarak 37°C'de 40 dk. boyunca ölçülmüştür (n=5-6).

Bulgular: Ostol, FA'da konsantrasyona bağlı gevşetici etki oluşturmuştur (P<0.001, ANOVA). Ostole bağlı gevşemeler, L-NAME (P<0.01, ANOVA) ve AOAA (P<0.001, ANOVA) varlığında inhibe olmuştur. Ostol (10 µM) FA'da H_2S miktarını ve H_2S üretim hızını arttırmış (Emaks ve Eğim, P<0.05, ANOVA). Benzer şekilde bu artışlar AOAA varlığında geri dönmüştür (P<0.001, ANOVA).

Sonuç: Ostol, FA'da NO ve H_2S sentezini arttırarak gevşetici etki oluşturmaktadır. Bu etkisiyle ostol, endotel disfonksiyonu ile ilişkili hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler hastalıklarda etkili bir ilaç adayı olma potansiyeline sahiptir. Ayrıca Alzheimer gibi H_2S biyoyararlanımının bozulduğu diğer hastalıkların tedavisinde de ostolün tedavi edici etkinliği söz konusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ostol, Aorta, Vasküler reaktivite, H2S

P70

Investigation of the role of hydrogen sulfide in the vascular relaxing effect of osthole

Elif ALAN, Ozan MERT, Gülnur SEVİN

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ege University, Izmir, Turkey

Introduction-Objectives: Osthole, 7-methoxy-8-(3-methyl-2-butenyl)-2H-1-benzopyran-2-one, is a natural coumarin which has antioxidant, anti-inflammatory and smooth muscle relaxant pharmacological activities. Studies have reported that osthole exerts its smooth muscle relaxant effects via PI3K/Akt-eNOS-NO pathway, PDE-5 inhibition and calcium channel blockade and that it exerts its anti-inflammatory effects by reducing the expression levels of proinflammatory cytokines, iNOS and COX-2. These studies made us realize that osthole and hydrogen sulfide(H_2S) shared common pathways. However, there are no studies demonstrating the osthole-H_2S relation. Therefore, it is aimed to investigate the role of H_2S in the relaxing effect of osthole on mouse aorta(MA).

Materials-Methods: The relaxant effects of osthole(10nM-10µM) in phenylephrine pre-contracted MA were examined by DMT ring myograph. The roles of H_2S and NO synthesis in the relaxant effect of osthole were investigated in the presence of synthesis inhibitors aminooxyacetic acid (AOAA, 10mM, 30 min.) and L-nitro arginine methyl ester (L-NAME, 100µM, 30 min.) (n=4-6). The effect of osthole(10 µM, 30 min.) on real-time H_2S production was measured in the presence/absence of AOAA(10mM) at basal and stimulated(L-cysteine, 10mM) conditions using an amperometric H_2S microsensor (Unisense A/S) for 40 min. at 37°C in MA homogenate (n=5-6).

Results: Osthole evoked a concentration-dependent relaxation in MA(P<0. 001, ANOVA). Osthole-induced relaxations were inhibited in the presence of L-NAME(P<0.01, ANOVA) and AOAA(P<0.001, ANOVA). Osthole(10 µM) increased H_2S level and H_2S production rate in MA (Emax and Slope, P<0.05, ANOVA). Similarly, these increases were reversed in the presence of AOAA(P<0.001, ANOVA).

Conclusions: Osthole has a relaxing effect by the increasing of NO and H_2S synthesis in MA. Osthole has the potential to be an effective drug candidate in cardiovascular diseases such as hypertension, diabetes and hyperlipidemia related with endothelial dysfunction. In addition, osthole might has therapeutic effect in the treatment of other diseases in which H_2S bioavailability is impaired, such as Alzheimer's.

Keywords: Osthole, Aorta, Mouse, Vascular reactivity, H2S

P71

Donepezil'in dana kardiyak ven düz kasına etkileri- temperatürün rolü

Büşra TOPTAŞ, **Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Amaç: Bu çalışma ile kardiyak vende asetilkolinesteraz inhibitörü donepezil'e verilen cevaplar ve bu cevaplara temperatürün rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Dana kardiyak ven halkaları, 37 °C'de ısıtılan ve normal Krebs-Henseleit solüsyonu içeren, % 95 O_2 ve % 5 CO_2 karışımı ile sürekli gazlandırılan 15 ml'lik organ banyolarına asıldı. 10^{-6} M karbakol ilavesiyle elde edilen kasılma cevapları üzerine kümülatif konsantrasyonda donepezil ilave edildi. Bir diğer aşamada, dokular karbakol ile kasıldıktan sonra organ banyosu sıcaklığı 28 °C'ye düşürüldü ve dokular bu temperatürde 60 dk dinlendirildikten sonra donepezil cevapları alındı. Benzer işlemler, nitrik oksid sentez inhibitörü nitro-L-arjinin-metil-ester (L-NAME; 10^{-4} M) ile 20 dk inkübasyon yapılan dokularda her iki temperatürde tekrarlandı.

Bulgular: Karbakol ile kasılan dokularda donepezil, konsantrasyona bağımlı gevşeme cevapları oluşturdu. Dokular normal temperatürde 10^{-6} M karbakol ilavesiyle kasıldıktan sonra banyo sıcaklığı 28 °C'ye düşürüldüğünde donepezil'e ait pIC_{50} değerleri 37 °C'de bulunan değerlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. L-NAME ile 20 dk inkübasyon, her iki temperatürde de donepezil'e duyarlılıkta anlamlı olarak azalmaya neden oldu.

Sonuç: Bu sonuçlar, karbakol ile ön kasılma yapılan dana kardiyak veninde donepezil'in konsantrasyona bağlı gevşemeye neden olduğunu ve soğutma esnasında donepezil'e duyarlılığın arttığını, ayrıca donepezil cevaplarında nitrik oksidin rolünün olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Donepezil, Karbakol, Kardiyak ven, Nitrik oksid, Temperatür

P71

Effects of donepezil on calf cardiac vein smooth muscle-role of temperature

Büşra TOPTAŞ, **Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK**

Department of Pharmacology, Faculty of Meram Medicine, University of Necmettin Erbakan, Konya, 42080, Turkey

Purpose: The aim of this study was to investigate an acetylcholinesterase inhibitor donepezil responses in the cardiac vein and the role of temperature in these responses.

Material and Method: Cardiac vein rings were mounted in 15 ml organ baths containing Krebs-Henseleit solution (KHS), aerated with 95% O_2 and 5% CO_2. First, the cardiac vein rings were contracted with 10^{-6} m carbachol, after the contraction had reached steady state, donepezil was added to the organ bath cumulatively (10^{-9}-3×10^{-4} M) at 37°C. In another group, after the contractile responses to carbachol, the temperature was changed from 37 to 28 ˚C and donepezil responses were obtained after resting at this temperature for 60 min. The same procedure was repeated in the presence of nitric oxide synthase inhibitor L-NAME at both temperatures.

Results: Donepezil induced concentration dependent relaxations on carbachol (10^{-6} M) - pre-contracted vein preparations. During hypothermia, the pIC_{50} value to donepezil was significantly higher than at 37 ˚C. Furthermore, L-NAME-incubation decreased the sensitivity to donepezil at both temperatures.

Conclusion: These results suggest that donepezil-induced relaxation on cardiac vein pre-contracted with carbachol and hypothermia increased the sensitivity to donepezil furthermore, nitric oxide plays an essential role in the donepezil-induced relaxation in calf cardiac vein.

Keywords: Carbachol, Cardiac vein, Donepezil, Nitric oxide, Temperature

P72

Streptozotosin ile indüklenen tip-1 diyabetik farelerde adrenomedullinin izole aort halkaları üzerine etkileri

Gökçen TELLİ[1], Bülent GÜMÜŞEL[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Diyabet vücutta kalıcı ve ölümcül hasarlar meydana getirebilen önemli bir hastalıktır. Hiperglisemiye bağlı olarak damarlarda meydana gelen hasar nedeniyle hastalarda ilerleyen dönemlerde kardiyomiyopati, retinopati, nefropati gibi önemli sorunlar görülür. Adrenomedullin (AM) damar endotel ve düz kas hücrelerinde sentezlenen, büyük ölçüde nitrik oksit (NO)-aracılı gevşeme sağlayan önemli bir vazodilatör peptittir. Diyabetli hastaların plazmalarında AM ve proAM düzeylerinin ve streptozotosin (STZ) ile indüklenen tip-1 diyabetli sıçanların aortunda AM gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda STZ ile indüklenen tip-1 diyabet geliştirilen farelerin aortunda AM-aracılı yanıt ve etki mekanizması değerlendirilmiştir. Deneylerde 18 adet Balb/c genç erişkin erkek fare kullanılmıştır (Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları-2021/06-12). Diyabet grubuna 200 mg/kg STZ, kontrol grubuna aynı hacimde çözücü tek doz, intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Uygulamadan 7 gün sonra kan glukozları ölçülerek 200 mg/dL'nin üzerindeki fareler tip-1 diyabet kabul edilmiştir. 12 hafta sonra kan glukozları tekrar ölçüldükten sonra tip-1 diyabet ve sağlıklı fareler ötanazi edilerek, 4-5 mm uzunluğunda aort halkaları izole organ banyosuna takılmıştır. 1, 5 saatlik dinlenmenin ardından fenilefrin ile ($3x10^{-7}$M) ön kasılma oluşturulmuş, endotel yanıtı kümülatif Asetilkolin (ACh) (10^{-9}-$3x10_{-6}$M) ile değerlendirilmiştir. Ardından aynı şekilde ön-kasılma oluşturulmuş ve kümülatif olarak fare AM_{1-50} (10^{-9}-$3x10^{-7}$M) uygulanmıştır. Bu yanıtlar 10^{-4}M N(ω)-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ile 30 dk inkübe edilen aortlarda ve endotel tabakası hasarlanmış aortlarda tekrarlanmıştır. İstatiksel analiz Student's t test ile yapılmıştır.

Bulgular: Tip-1 diyabetli hayvanlarda ACh-aracılı endotel yanıtı büyük oranda inhibe olmuş, AM_{1-50} aracılı yanıtta ise kontrole göre anlamlı azalma meydana gelmiştir. Endotel tabakası hasarlanmış fare aort halkalarında ve L-NAME varlığında ACh yanıtı tamamen inhibe olurken; AM_{1-50}, diyabetik farelerde kontrol farelere göre anlamlı olarak daha fazla gevşeme sağlamıştır.

Sonuç: Elde edilen bu verilere dayanarak diyabette plazmada meydana gelen AM artışının, damarlarda endotel tabakasında değil ancak vasküler düz kasta buluna AM reseptörlerinde meydana gelen artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adrenomedullin, Tip-1 diyabet, Fare izole aortu

P72

Effects of adrenomedullin on isolated aortic rings in strepozotocin-induced type-1 diabetic mice

Gökçen TELLİ[1], Bülent GÜMÜŞEL[2]

[1]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey

[2]Lokman Hekim Univetsity, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey

Objectıves: Diabetes is an important disease that can cause permanent and fatal damages on the body. Recurrent hyperglycemia leads to important problems such as cardiomyopathy, retinopathy, and nephropathy mostly depending on damages on the vessels. Adrenomedullin (AM) is an important vasodilator peptide that is synthesized in vascular endothelial and smooth muscle cells and provide substantially nitric oxide (NO)-mediated relaxation. It has been shown that AM and proAM levels in plasma of diabetic patients and AM gene expression in the aorta of streptozotocin (STZ)-induced type-1 diabetes mellitus rats are increased.

Materıals-Methods:The AM response and mechanism of action were evaluated in the aorta of mice with STZ-induced type-1 diabetes mellitus. Balb/c young adult male mice were used in the experiments (n=18; Hacettepe University Experimental Animals-2021/06-12). A single dose of 200 mg/kg STZ was administered to the diabetes group, and the same volume of vehicle was administered intraperitoneally to the control group. Seven days after the STZ administration, the blood glucoses of mice were measured and the mice that have blood glucose more than 200 mg/dL were accepted as type-1 diabetes. After measuring blood glucose again 12 weeks later, type-1 diabetes and healthy mice were euthanized, and 4-5 mm in length aortic rings were mounted to the isolated organ bath. After 1. 5 hours of resting period, pre-contraction was obtained with phenylephrine ($3x10^{-7}$M), and endothelial response was evaluated with cumulative Acetylcholine (ACh) (10^{-9}-$3x10^{-6}$M). The aortas were pre-contracted again in the same manner and mouse AM_{1-50} (10^{-9}- $3x10^{-7}$M) was administered cumulatively. These responses were repeated in the aortas incubated with 10^{-4}M Nω-Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) for 30 minutes and in the aortas with damaged endothelial layer. Statistical analysis was performed with with Student's t test.

Results: The ACh-mediated response was inhibited in diabetic mice and the AM_{1-50} response was significantly reduced compared to the control. The ACh response was completely inhibited in the presence of L-NAME and in the aortic rings with damaged endothelial layer; while AM1-50 provided significantly higher relaxation in diabetic mice than in control mice.

Conclusion: It can be thought that the increase in the plasma AM in diabetes may be related to the increase in AM receptors in vascular smooth muscle, not in the endothelial layer of vessels.

Keywords: Adrenomedullin, Type-1 diabetes, Isolated mice aorta