



TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ

25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ

- 9. Klinik Farmakoloji Sempozyumu
- 8. Klinik Toksikoloji Sempozyumu

Bildiri Özet Kitabı

4-7 Kasım 2019

Palm Wings Ephesus, Kuşadası

Türk Farmakoloji Derneği

25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ

9. Klinik Farmakoloji Sempozyumu

8. Klinik Toksikoloji Sempozyumu

Kongre Programı ve Bildiri Özet Kitabı

4-7 Kasım 2019

Palm Wings Ephesus, Kuşadası

www.tfd.org.tr

**Kitapta bulunan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.
Türk Farmakoloji Derneği**

25. Ulusal Farmakoloji Kongresi
3-7 Kasım 2019, Kuşadası

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

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Ersin Yarış (Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Kongre Sekreterleri

Prof. Dr. Bilgen Başgut (Yakın Doğu Üniversitesi)

Prof. Dr. S. Sırrı Bilge (Ondokuz Mayıs Üniversitesi)

Kongre Bilimsel Kurulu

Prof. Dr. Günay Yetik Anacak (Ege Üniversitesi)

Prof. Dr. Elif Çadırcı (Atatürk Üniversitesi)

Prof. Dr. Sinan Çavun (Uludağ Üniversitesi)

Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek (Gaziantep Üniversitesi)

Prof. Dr. Sönmez Uydeş Doğan (İstanbul Üniversitesi)

Prof. Dr. Kevser Erol (Osmangazi Üniversitesi)

Prof. Dr. Sibel Göksel (Ege Üniversitesi)

Prof. Dr. Alper İskit (Hacettepe Üniversitesi)

Prof. Dr. Şule Kalkan (Dokuz Eylül Üniversitesi)

Prof. Dr. Nezahat Tuğba Durlu Kandilci (Hacettepe Üniversitesi)

Prof. Dr. Çimen Karasu (Gazi Üniversitesi)

Prof. Dr. Mehmet Melli (Ankara Üniversitesi)

Doç. Dr. Cahit Nacitarhan (Akdeniz Üniversitesi)

Prof. Dr. A. Tanju Özçelikay (Ankara Üniversitesi)

Prof. Dr. Sena Sezen (Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Prof. Dr. Bahar Tunçtan (Mersin Üniversitesi)

Prof. Dr. Özge Uzun (İstanbul Okan Üniversitesi)

Prof. Dr. Emine Demirel Yılmaz (Ankara Üniversitesi)

ÖNSÖZ

Türk Farmakoloji Derneği'nin saygıdeğer üyeleri ve 25. Ulusal Farmakoloji Kongresi'nin değerli katılımcıları,

4-7 Kasım 2019 tarihleri arasında Kuşadası'nda gerçekleştirdiğimiz 25. Ulusal Farmakoloji Kongresi'ni başarıyla tamamladık. Emeği geçen, katkıda bulunan herkese Türk Farmakoloji Derneği (TFD) Yönetim Kurulu (YK) olarak sonsuz teşekkür ediyoruz. Kongrenin bilimsel yanının bir kısmı elbette sözel ya da poster bildirilerdi.

Bildiri gönderim sistemine gelen bildirilerin tümü Bilimsel Kurul Üyeleri tarafından özenle değerlendirildi. Titiz çalışmalarından ötürü kendilerine çok teşekkür ediyoruz. Bilimsel Kurul'dan alınan üç görüş sonucunda kabul edilen bildiriler taslak olarak elektronik kitap halinde kongre boyunca kullanılmak üzere web sitesine konuldu. Posterlerin asılıp asılmadığı, bildirilerin sunulup sunulmadığı kontrol edildi. Sonuçta sunulmayan ve asılmayanlar taslaktan çıkartıldı ve Bildiri Özet Kitabına son şekli verildi. Elinizdeki kitapçık bu anlamda kesinleşmiş versiyondur.

Kitapçıkta ayrıca kongremize önemli bilimsel katkılarda bulunan değerli konuşmacılarımızın sunumlarının özetleri de yer almaktadır. Kendilerine sunumları dışında bu katkıları için de teşekkürü bir borç biliyoruz.

Siz değerli katılımcılarımızın bilgisine sunmak isterim ki elinizdeki kitapçığın içeriğinin oluşturulması ve teknik olarak hazırlanması sürecinde Kongre Sekreterleri Prof. Dr. Bilgen Başgut ve Prof. Dr. S.Sırrı Bilge'nin olağanüstü gayretleri oldu. Bu değerli emekleri, çabaları ve tükenmez enerjileri için kendilerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Paylaştığımız bilimsel sürecin tanıklığı bağlamında bir belge değeri taşıyan bu kitapçığı bize kazandırdılar.

Kongremize katılan, bilimsel katkıda bulunan, süreci somutlaştıran herkese TFD YK adına saygılar sunuyorum (10 Kasım 2019).

Prof. Dr. Ersin Yarış

TFD Yönetim Kurulu ve 25. Ulusal Farmakoloji Kongresi Başkanı

Kongre Organizasyonu:

Gentur

Nenehatun Caddesi 67/1 Gaziosmanpaşa Çankaya Ankara

(312) 439 97 39

egtravel06@gmail.com

DESTEKLEYEN KURULUŐLAR

TÜBİTAK

Selçuk Ecza Deposu A.Ő.

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği

Biyoteknolojik İlaçlar Derneği

İlaç Endüstrisi İŞverenler Sendikası

Türk Eczacıları Birliği

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ő.

Berko İlaç ve Kimya Sanayi A.Ő.

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ő.

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ő.

Radon Medikal Ltd. Şti.

TG Araştırma ve Tıp Teknolojileri Ltd.Şti.

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ő.

4 Kasım 2019, Pazartesi
Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Klinik Farmakoloji
Sempozyumu

CONVENTION A

09:30-09:30	Açılış Konuşmaları: Prof. Dr. Ersin Yarış (Türk Farmakoloji Derneği Bşk.) Dr. Hakkı Gürsöz (TİTCK Kurum Başkanı)
	Panel-1 Biyoteknolojik İlaçlar Oturma Başkanı: Prof. Dr. H. Zafer Güney KFÇG Yürütme Kurulu ve Biyoteknolojik İlaçlar Derneği (BİYİLDER) Başkanı
09:30-09:50	Prof. Dr. Demet Akın Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
09:50-10:10	Doç. Dr. Sevil Özger İlhan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, BİYİLDER Üyesi
10:10-10:30	Uzm. Ecz. Vedat Eğilmez İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
10:30-10:45	Kahve Molası
10:50-11:10	Dr. Öğr. Üyesi Devrim Demir Dora Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
11:10-11:30	Dr. Burak Şahin Medikal Müdür, Pfizer, AİFD Biyoterapötik Çalışma Grubu üyesi
11:30-12:00	Tartışma
12:00-13:30	Öğle Yemeği
	Panel-2 İlaç AR-GE Oturma Başkanı: Prof. Dr. H. Zafer Güney KFÇG Yürütme Kurulu ve Biyoteknolojik İlaçlar Derneği (BİYİLDER) Başkanı
14:00-14:20	Prof. Dr. Hamdi Akan Klinik Araştırmalar Derneği Başkanı
14:20-14:40	Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu Gaziantep Üniversitesi Teknopark Farmagen Klinik Araştırma Merkezi (Kurucu)
14:40-15:00	Prof. Dr. Zafer Güney KFÇG Yürütme Kurulu ve Biyoteknolojik İlaçlar Derneği (BİYİLDER) Başkanı
15:00-15:20	Prof. Dr. Sibel Göksel Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
15:20-15:40	M. Cengiz Aydın AİFD Yatırım Politikaları ve Kurumsal İletişim Direktörü
15:40-16:00	Tartışma

Düzenleme Komitesi: Özlem Çelik Aydın, Dr. Demet Döndü Kasım, Dr. Osman Karakuş

4 Kasım 2019, Pazartesi
Türk Farmakoloji Derneği Klinik Toksikoloji Çalışma Grubu Klinik Toksikoloji Sempozyumu
“Madde Kullanımında Toksikolojik Yaklaşım ve Laboratuvar Uygulamaları”

SALON AGORA

09:00-09:30	Açılış Konuşmaları: Prof. Dr. Necdet Ünüvar TC Sağlık ve Gıda Politikalar Kurulu Üyesi Prof. Dr. Ersin Yarış Türk Farmakoloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı Prof. Dr. Mine Kadioğlu Duman Türk Farmakoloji Derneği Klinik Toksikoloji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Başkanı
09:30-10:30	Türkiye Cumhuriyeti bağımlılıkla mücadele politika ve stratejileri OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Serap Annette Akgür Prof. Dr. Necdet Ünüvar T.C. Sağlık ve Gıda Politikalar Kurulu Üyesi
10:30-10:45	Kahve Molası
10:45-12:00	Esrarın eğlencesel kullanımına yasal izin verilmeli midir? OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Zeki Yüncü Prof. Dr. Serap Annette Akgür Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, Bağımlılık Toksikolojisi Anabilim Dalı
12:00-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:15	PANEL: Yasadışı madde kullanımının tespit edilmesi ve sonuçların yorumlanması/raporlanması OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Ersin Yarış Madde kullanımının tespit edilmesi için örnek alınması ve analitik süreç Prof. Dr. Serap Annette Akgür Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, Bağımlılık Toksikolojisi Anabilim Dalı Madde kullanımı için alınan örneklerin sonuçlarının yorumlanması/raporlanması Prof. Dr. Mine Kadioğlu Duman Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
14:30-15:30	PANEL: Madde kullanımı ile ilgili özel konular ve yasal sorunlar OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Özgür Can Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Uyuşturucu testlerinin yorumlanmasından kaynaklanan sorunlar Uzm. Dr. Ayfer Altınok Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas Kurulu Vaka örnekleriyle psikososyal müdahalede yaptıklarımız, yapamadıklarımız ve yapılabilecekler Gaye Kağan Uzman Klinik Psikolog, YEDAM Merkezleri Kurucu Yöneticisi Dünya’da ve ülkemizde e-sigara Uzm. Dr. Seyfi Durmaz Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Tartışma
15:45-16:00	KAPANIŞ

4 Kasım 2019, Pazartesi
Convention A

17:30-18:30	25. Ulusal Farmakoloji Kongresi Açılış Töreni Prof. Dr. Ersin Yarış Türk Farmakoloji Derneği Başkanı
	Açılış Konuşmaları “Farmakoloji Araştırmalarında 40 Yıl” Prof. Dr. Burhan K. Kıran Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus

5 Kasım 2019, Salı

	CONVENTION A			AGORA		
08:30-09:20	Sabah Oturumu (1) "In Silico Medicinal Chemistry Approaches to Drug Design" Prof.Dr. Milan Stefek Slovak Academy of Sciences - Bratislava, Slovakia					
09:30-10:30	Uluslararası Davetli Konuşmacı "Making Preclinical Pharmacology Studies More Robust" Prof. Martin C Michel Johannes Gutenberg University, Department of Pharmacology					
10:30-10:45	Kahve Molası					
10:45-12:45	Panel (1) "Beslenme, Biyoaktif Ürünler ve Farmakoterapötik Potansiyelleri" Erektıl Fonksiyon Düzenlenmesi Üzerine Etki Eden Biyoaktif Ürünler ve Farmakolojik Hedefleri Prof. Dr. Günay Yetik Anacak Ege Üniversitesi Eczacılık Fak. Farmakoloji AD. Nitrik Oksit Yolağına Üzerine Etki Eden Güncel Biyoaktif Ürünler ve Kardiyovasküler Sistemde Terapotik Potansiyelleri Prof. Dr. Olga Pechanova Centre of Experimental Medicine SAS. Slovak Academy of Sciences, Slovak Republic Omega-3 Doymamış Yağ Asitlerinin Kardiyovasküler Sistem ve Hastalıklarında Vasküler ve Anti-inflamatuvar Etkileri Prof. Dr. Gökçe Topal Tanyılmaz İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD.			Panel (2) "Kök Hücre ve İlaç" Panel açılışı / Kök Hücre Bir İlaç mıdır? Prof. Dr. Kansu Büyükaşar Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Kök Hücrelerin İzolasyonu ve Kültürü Dr. Öğr. Üyesi Erkan Maytalman Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Adipoz Doku Kaynaklı Kök Hücre Uygulamaları Doç. Dr. A. Hakan Kurt Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD Periferik Nöropatide Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları Doç. Dr. Olcay Kıroğlu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Biyomühendislik ve Kök Hücre Uygulamaları Prof. Dr. Ferda Kaleağasıoğlu Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Biyoteknolojik ilaç araştırmalarında kök hücre kullanımı Prof. Dr. Fazilet Aksu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD		
12:45-13:30	Öğle Arası					
13:30-14:30	Poster Ziyareti					
14:30-15:30	Konferans (1) "New Inhibitors for LRRK2-mediated Parkinson's disease" Prof. Dr. Arjan Kortholt University of Groningen Department of Cell Biochemistry					
15:30-15:45	Kahve Molası					
15:45-16:45	Türk Farmakoloji Derneği Tarihi Sunumu "Prof.Dr. Oğuz Kayaalp" Oturum Başkanı: Ersin Yarış Prof. Dr. Mehmet Mellı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Prof. Dr. Alper İskit, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD					
17:00-18:00	SÖZLÜ BİLDİRİLER	SÖZLÜ BİLDİRİLER	SÖZLÜ BİLDİRİLER	SÖZLÜ BİLDİRİLER	SÖZLÜ BİLDİRİLER	SÖZLÜ BİLDİRİLER
	CONVENTION A	CONVENTION B	AGORA	ODEON	CELCUS	SMYRNA

6 Kasım 2019, Çarşamba

	CONVENTION A	AGORA
08:30-09:20	Sabah Oturumu (2) "Talidomid Olayı" Prof. Dr. Mustafa Çetiner Acıbadem Maslak Hastanesi, Hematoloji Birimi	
09:30-10:30	Uluslararası Davetli Konuşmacı (2) "Nitric Oxide Revolutionized Urogenital Pharmacology: From Bench to Bedside" Prof. Dr. Arthur Burnett Department of Urology, The Johns Hopkins University School of Medicine The James Buchanan Brady Urological Institute	
10:30-10:45	Kahve Molası	
10:45-12:45	Panel (3) (İNGİLİZCE) "Fighting Neurological Disorders in Diabetes: A Role of Aldose Reductase" Cemtirestat, a Novel Aldose Reductase Inhibitor Based on Carboxymethylated Mercapto-Triazino-Indole Scaffold: Drug Design and Biological Activity Prof. Dr. Milan Stefek Slovak Academy of Sciences - Bratislava, Slovakia Cemtirestat Ameliorates A β 1-42 -Mediated Injury in High Glucose-Induced Neuronal Injury: Type 3 Diabetes in vitro Model. Prof. Dr. Çimen Karasu Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Novel Aldose Reductase Inhibitors, CMTI and COTI, Prevent 6-OHDA-induced Cellular Neurotoxicity via Modulation of Redox Stress and Inflammation Pathways Zubeyir Elmazoglu Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Cemtirestat Attenuates Neurological Disorders in Rat Models of Type I and Type II Diabetes: A Behavioral Study Marta Soltsova Prnova: Centre of Experimental Medicine SAS Slovak Academy of Sciences Effects of Cemtirestat on Oxidative Stress and Tissue Injury in a Rat Model of Diabetes Induced by High Fructose Diet and Streptozotocin: A Comparative Study With Stobadine And Epalrestat Prof. Dr. Aslı Ceylan Işık Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	Panel (4) "Vasküler Düz Kasta Potasyum Kanalları: Patofizyolojik ve Farmakolojik Perspektif" Potasyum Kanallarının Temel Özellikleri Doç. Dr. Enis Macit Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Potasyum Kanallarının Hipertansiyon ve Pulmoner Hipertansiyon Fizyopatolojisindeki Rollerini Doç. Dr. İsmail Mert Vural Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Potasyum Kanallarının Diyabetes Mellitus ve Ateroskleroz Fizyopatolojisindeki Rollerini Konuşmacı Dr. Öğr. Üyesi Kemal Gökhan Ulusoy Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Sonuçlar ve Klinik Pratikte Yeni İlaçlar Prof. Dr. Oğuzhan Yıldız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
12:45-13:30	Öğle Arası	
13:30-14:30	Poster Ziyareti	
14:30-15:45	Panel (5) (İNGİLİZCE) "Molecular Pathophysiology and New Potential Therapeutic Targets in Heart" The Effect of Iron Deficiency Anemia on The Heart Assoc. Prof. Pawel Swietach Oxford University, Department of Physiology, Anatomy & Genetics Cardiomyocyte Intracellular Ph Regulation Under Chronic Hypoxia Doç. Dr. Burak Kandilci Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyofizik AD P2X7 receptors as a possible target in heart Prof. Dr. Mehmet Uğur Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyofizik AD	Uydu Sempozyum "To Boldly Go Where No Man Has Gone Before: Dose Selection And Other Considerations When Planning A FIH Trial" Anna Elgart Associate Director, Clinical Pharmacology Team Leader at Teva Pharmaceuticals,

15:45-16:00	Kahve Molası					
16:00-17:00	Konferans (2) “Farklı deneysel kanser modellerinde nano ilaçlar” Prof. Dr. Alper İskit Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD			UYDU SEMPOZYUM Gelecek için sözümüz var Moderatör: Dr. Tahsin Gökçem Özçağlı Gilead Sciences Türkiye Medikal Direktörü "Dünden bugüne HIV" Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD AGORA SALON		Konferans (3) “Akılcı İlaç Kullanımı” Prof.Dr.Ersin Yarış Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD ODEON SALON
17:00-18:00	SÖZLÜ BİLDİRİLER CONVENTION A	SÖZLÜ BİLDİRİLER CONVENTION B	SÖZLÜ BİLDİRİLER AGORA	SÖZLÜ BİLDİRİLER ODEON	SÖZLÜ BİLDİRİLER CELCUS	SÖZLÜ BİLDİRİLER SMYRNA

7 Kasım 2019, Perşembe

	CONVENTION A	
08:30-09:20	Sabah Oturumu (3) "Bitkisel Ürünler, Ama Nasıl?" Uzm. Dr. Burçak Deniz Dedeoğlu Zade Vital Nutritional Supplements	
09:30-10:30	KAPANIŞ	

25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ

SÖZLÜ BİLDİRİLER

NO	KONU BAŞLIĞI
SS-01	Hidrojen Sülfür Donörü AP39'un Farede Lipopolisakkarit ile Oluşturulan Solunum Yolu İnflamasyonu Üzerine Etkileri <u>Yasemin Karaman Kutluay</u> , Yeşim Kaya Yaşar, Turgut Emrah Bozkurt, Sevgen Çelik Önder, İnci Şahin Erdemli
SS-02	Endokannabinoid Metabolizmasının İnhibisyonu Farelerde Solunum Yolu İnflamasyonunu Azaltır <u>Reshed Abohalaka</u> , Turgut Emrah Bozkurt, Emirhan Nemutlu, Sevgen Çelik Önder, İnci Şahin Erdemli
SS-03	Sıçanlarda Oluşturulan Tip-II Diyabet Modelinde Pioglitazonun Perivasküler Adipoz Doku (PVAD) Aracılı Vasküler Etkilerinin İncelenmesi <u>Erkan Civelek</u> , Birsal Sönmez Uydeş Doğan, Deniz Kaleli Durman
SS-04	Deneysel hipertansiyonda sitagliptinin vasküler cevaplar ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili miRNA-21 ve miRNA-155 düzeylerine etkisi <u>Merve Yılmaz Bozoğlan</u> , Ebru Önalın, Engin Şahna
SS-05	Sıçanlarda sitalopramın elektrokardiyografik bulgular üzerine olan etkilerinin telemetrik yöntemle analizi <u>Nuşin Harmancı</u> , Çiğdem Toprak, Zuhal Kaltuş, Semra Yiğitaslan, Başak Ayaz, Ertuğrul Çolak, Başar Sırmagül
SS-06	Modafinilin sıçanlarda doz bağımlı subakut kardiyovasküler tesirleri <u>Lokman Hekim Tanrıverdi</u> , Dilan Canyurt, Onural Özhan, Mehmet Cansel, Hakan Parlakpınar, Nigar Vardı, Yılmaz Çiğremiş, Azibe Yıldız, Yücel Karaca, Şeyma Yaşar, Ahmet Acet
SS-07	Türkiye'de Farmakovijilans ve Kalite Açısından İlaçta Geri Çekmelerin Değerlendirilmesi: Valsartan Örneği Elif Şahin, <u>Sermin Biçer</u> , Gül Bakır
SS-08	Geriatrik yaş grubunda kardiyovasküler ilaçların uygunsuz kullanımının Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi <u>Osman Karakuş</u> , Mehmet Kitapçı, Mesil Aksoy, Fatma İşli, Pınar Özdemir, Canan Uluoğlu
SS-09	Birinci basamakta gastroözofajiyal reflü hastalığında proton pompası inhibitörü kullanımının araştırılması <u>Caner Vızdıklar</u> , Ömer Ataç, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı
SS-10	Çocuklara Genitoüriner Sistem Hastalıkları için Yapılan Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Başvurularının Araştırılması <u>N.İpek Kırmızı</u> , Narin Akıcı, Volkan Aydın, Banu Bayar, Ahmet Akıcı
SS-11	Birinci basamakta yazılan reçetelerde en sık karşılaşılan tanılar: 2013-2016 ulusal veri <u>Dilara Bayram</u> , Volkan Aydın, Fatma İşli, Ahmet Akıcı
SS-12	Üniversite öğrencilerinde ilaç/ilaç dışı ürün kullanımının incelenmesi Volkan Aydın, <u>Caner Vızdıklar</u> , Ahmet Akıcı, Aysun Altıkardeş, Mehmet Akman, Ali Serdar Fak
SS-13	Sıçanlarda siyatik sinir hasarı modelinde, 3B yazıcı ile üretilen polikaprolakton tüpler sinir iyileşmesini arttırdı Tuğba Dursun Usal, <u>Metin Yeşiltepe</u> , Deniz Yücel, M. Yıldırım Sara, Vasıf Hasırcı
SS-14	Eribulin Mesilatın Glioblastomada Antineoplastik Etkisi <u>Zeliha Yazıcı</u> , Hale Erbilir, Ayşenur Aykan, Gamze Tanrıverdi, Meral Koyutürk
SS-15	SUNULMADI
SS-16	Adrenalin ile Uyarılan Mezenkimal Kök Hücre Transplantasyonunun Periferik Nöropatide Rolü <u>Fatih Berktaş</u> , Erkan Maytalman, Leman Sencar, Olcay Kiroğlu
SS-17	Mide Kanseri Hücre Modellerinde Kemoterapötik - Moleküler Hedefe Yönelik Ajan İkili Kombinasyonları İçin Sinerjistik Sıralı Uygulama Şemalarının Tanımlanması <u>Özen Leylek</u> , Gülnihal Özcan
SS-18	Mide Adenokarsinomu Hücre Modellerinde Nükleer P-Glikoproteinlerin Nükleustan İlaç Atımında ve Doksorubisin Direncindeki Rolünün İncelenmesi <u>Teviz Dilan Demir</u> , Hande Özkan, Gülnihal Özcan
SS-19	SUNULMADI

- SS-20 TNF- α ile oluşturulan insan safen ven ateroskleroz modelinde atorvastatin ve pitavastatinin anti-inflamatuvar etkilerinin karşılaştırılması
Deniz Özen, Burak Önal, Merve Alaylıoğlu, Duygu Gezen Ak, Erdinç Dursun, Ahmet Gökhan Akkan
- SS-21 Seçici RXR α Agonisti Beksarotenin Lipopolisakkarit ile Farelerde Oluşturulan İnflamatuvar Hiperalejiyi Önleyici Etkisine TLR4/MyD88/TAK1/NF- κ B/COX-2 Yolu Etkinliğinin İnhibisyonu Katkıda Bulunmaktadır
Şefika Pınar Şenol, Meryem Temiz Reşitoğlu, Demet Sinem Güden, Ayşe Nihal Sarı, Seyhan Şahan Fırat, Bahar Tunçtan
- SS-22 Hidrojen Sülfür, Nitrik Oksit ve Karbon Monoksitin Ağrı, Anksiyete ve Depresyon Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması
Veysel Baskın, Ezgi Bozkurt, Nuşin Harmancı, Kevser Erol
- SS-23 Alzheimer Modeli Oluşturulan ve Yüksek Fruktozla Beslenen Sıçanlarda Gelişen Nöropsikiyatrik Semptomlar
Metin Yeşiltepe, M. Yıldırım Sara
- SS-24 Sıçan nöropatik ağrı modelinde nöroinflamasyonda aracı süreçler
Recep Selim Şentürk, Aytül Önal, Sibel Ülker
- SS-25 Seçici Çözünabilir Epoksit Hidrolaz İnhibitörü TPPU'nun Lipopolisakkarit ile Farelerde Oluşturulan Enflamatuvar Hiperalejiyi Önleyici Etkisine NLRC4 İnflamazomu ve Antienflamatuvar NLRC3'ün Katkısı
Ali Çağlı, Şefika Pınar Şenol, Meryem Temiz Reşitoğlu, Demet Sinem Güden, Ayşe Nihal Sarı, Seyhan Şahan Fırat, Bahar Tunçtan
- SS-26 Sıçanlarda Dekstran Sodyum Sülfat ile Oluşturulan Deneysel Ülseratif Kolit Modelinde Misoprostol'ün Koruyucu Etkisi
Nihan Küçük, Sefa Metin, Mehmet Melli
- SS-27 Fare Mide Fundusunda Beta-3 Adrenoseptör Aracılıklı Gevşemelerde L-sistein/Hidrojen Sülfür Yolağının Olası Rolü
Elif Adıbelli, Nuran Öğülenler
- SS-28 Sıçanlarda Sisplatin ile İndüklenmiş Hepatotoksisite Modelinde Düşük Doz Hidrojen Sülfürün Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması
Mehmet Günata, Kudret Ensarioğlu, Onural Özhan, Recep Bentli, Hakan Parlakpınar, Nigar Vardı, Yusuf Türköz, Azibe Yıldız, Ahmet Acet
- SS-29 İndometazin ile indüklenen gastrik ülser modelinde theranekronun inflamatuvar parametreler üzerine etkisinin incelenmesi
Fatma Nihan Cankara, Özlem Özmen, Yasemin Şahin
- SS-30 Omeprazolün sıçan gastrointestinal sistem (GİS) düz kaslarında kasılma ve elektriksel alan stimülasyonu (EAS) yanıtları üzerine direkt etkileri
Sabina Ahunbay İmrahor, Mert Can Ongun, Sinan Alperen Kaya, Güray Soydan
- SS-31 Gossipinin İnsan Hepatom (Hep-3B) hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkisi
İrfan Çınar, Muhammed Yayla, Damla Binnetoğlu
- SS-32 Olgularla Fitoterapi Yan Etkilerine Yaklaşım
Yılmaz Sezgin
- SS-33 Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 4 Rasyonel Farmakoterapi Stajı
Gülnihal Özcan, Sinem Ezgi Gülmez, Hakan Sedat Orer
- SS-34 Sıçanlarda Tip 1 Diabetes Mellitus'a Bağlı Gelişen Eretil Disfonksiyon Ve Endotelial Disfonksiyonda Buğday Ruşeym Yağı'nın Koruyucu Etkisi
Hülya Güven, Nergiz Durmuş, Nil Hocaoğlu Aksay, Özge Güner, Selin Acar, Pınar Akan, Özlem Gürsoy Çalan
- SS-35 *Ferula elaeocythis* Kök Ekstresinin Farklı Yaşlardaki Rat Grupları Üzerinde İntrakavernozal Basınç Değişimleri
Nadire Eser
- SS-36 Fare Penil Dokusunda Gevşetici Etki Gösteren Endemik Bir Bitki: *Prangos uechritzii* BOISS&HAUSSKN
Elif Alan, Gökay Albayrak, Gülnur Sevin, Şüra Baykan, Günay Yetik Anacak
- SS-37 SUNULMADI

- SS-38 TUDCA ile Endoplazmik Retikulum Stresinin Engellenmesinin Hipertansiyonda Gelişen Karaciğer Hasarına Etkisi
Nur Banu Bal, Sevtap Han, Saba Kiremitci, Mecit Orhan Uludağ, Emine Demirel Yılmaz
- SS-39 Trimetilamin N-oksit'in (TMAO) sıçan izole aorta ve mezenter arter halkalarında vasküler reaktiviteye etkileri
Melike Hacer Özkan, Abdelrahman Salhin Abdelbary, İnci Kazkayası, Serdar Uma
- SS-40 Hidrojen Sülfürün Sığır Retinal Arterindeki Gevşetici Etkisinde Rho Kinaz Yolağının Rolünün İncelenmesi
Ayça Toprak, B. Sönmez Uydeş Doğan, Selçuk Takır
- SS-41 Ratlarda Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Nekrozunda Losartan, Kaptopril, Anjiyotensin II Tip 2 Reseptör Agonisti Compound 21 ve MAS Reseptör Agonisti AVE0991'in Etkilerinin Karşılaştırılması
Onural Özhan, Hakan Parlakpınar, Ahmet Acet
- SS-42 İnflamatuvar koşullarda izole koroner arter bypass greft materyallerinden saliverilen prostanoidler ve ADMA arasındaki ilişkinin incelenmesi
Gülsev Özen, Gökçe Topal, Xavier Norel
- SS-43 Mitokondriyal GRK2 lokalizasyonunun önlenmesinin myokard infarktüsünde koruyucu etkileri
Gizem Kaykı Mutlu, Walter J. Koch
- SS-44 Hipertansiyon Hastalarında Stres Yanıtındaki Değişimlerin Kognitif Fonksiyonlara ve Kliniğe Yansımalarının Biyokimyasal ve Elektrofizyolojik Yöntemlerle Araştırılması
Çağla Büyüklü, Selçuk Şen, Nermin Gürel, Tamer Demiralp, Yağız Üresin
- SS-45 CYP450 polimorfizmlerinin vorikonazol kan düzeyi ve doza bağlı yan etkilerle ilişkisi
Eren Demirpolat, Mükerrrem Betül Aycan, Gökhan Metan, Volkan Kahraman, Leylagül Kaynar, Mustafa Çetin
- SS-46 Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Antimikrobiyal Tedavinin Uygunluğunun Klinik Eczacı Tarafından Değerlendirilmesi
Şeyda Benligil, Eren Demirpolat, Betül Yerer Aycan, Şahin Temel, Kürşat Gündoğan, Gamze Kalın Ünüvar, Ayşegül Ulu Kılıç
- SS-47 Evlerde Bulunan Kullanım Dışı İlaçlarla İlgili Toplum Farkındalığı
Necla Benlier, Rumeysa Öztüfekçi, Eyüp Sabri Halefoğlu, Can Berk Çelik, Şervan Mehmet Önder, Mustafa Kutlu İnci, Merve Gökçe, Dua Nur Dulkadir, Muhammet Atçı, Alara Ekinci, Yusuf Genç, Pınar Güner Karadeniz, Özlem Soran
- SS-48 Hemogloblin S Polimerizasyon İnhibitörü Voxelotor'un Orak Hücre Hastalığındaki Etkililiği ve Güvenliliği: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Derlemesi ve Meta-Analizi
Lokman Hekim Tanriverdi, Ahmet Sarıcı, Hakan Parlakpınar, Mehmet Ali Erkurt
- SS-49 SUNULMADI
- SS-50 MDMA ve amfetamin kombine zehirlenmesine bağlı kardiyak arrest olgusunda başarılı terapötik hipotermi uygulaması
Celalettin Dağlı, İpek Duman
- SS-51 Doz ve Uygulama Şemasının Mide Kanseri Hücrelerinde Doksorubisine Direnç Gelişim Hızına Etkisi
Hande Özkan, Gülnihal Özcan
- SS-52 Arsenik trioksit ile oluşturulan toksisite üzerine lityumun nöroprotektif etkisinin oksidatif stress parametreleri açısından değerlendirilmesi
Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Elif Oğuz, Nazife Gökçe Acet, Ajla Hodzic, Nebile Hatiboğlu
- SS-53 Fare Hipokampal Nöron Hücre Kültürlerinde Vinposetin, Levosimendan ve İbudilast'ın Amiloid Beta Peptid ile İnhibe edilen Sirtuin-1'e Etkileri
Kübra Saygısever Faikoğlu, Gökhan Faikoğlu, Hande Çelik, Hande Karahan, Pelin Kelicen Uğur, Ahmet Gökhan Akkan, Sibel Özyazgan
- SS-54 Roflumilast, Rolipram ve Tadalafil'in Fare Hipokampal Nöron Hücre Kültürlerinde Amiloid Beta Peptid ile İndüklenen Sestrin-2 Üzerine Etkileri
Gökhan Faikoğlu, Kübra Saygısever Faikoğlu, Hande Çelik, Hande Karahan, Pelin Kelicen Uğur, Ahmet Gökhan Akkan, Sibel Özyazgan
- SS-55 Arsenik trioksit, L-Glutamik asit ve hidrojen peroksit 'in SH-SY5Y nöroblastom hücre hattında oluşturdukları nörotokside hücre morfolojisi değişiklikleri ve DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesi
Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Elif Oğuz, Nazife Gökçe Acet, Ajla Hodzic

- SS-56 Oksidatif Stres Koşullarında Kahve Ekstraktının Glioma Hücrelerinde Hücre Ölümü Üzerine Etkisinin Araştırılması
Günnur Demircan, Adriana Farah, Şule Beyhan Özdaş, Türkan Sarıoğlu, Sema Ketenci, Demet Akın
- SS-57 TRPM2 kanal antagonisti 2-Aminoetoksifenil borat'ın sisplatin nörotoksitesindeki etkileri
Ezgi Bozkurt Eroğlu, Çiğdem Çengelli Ünel, Nuşin Harmancı, Kevser Erol
- SS-58 SUNULMADI
- SS-59 SUNULMADI
- SS-60 Dipironun antidepresan-benzeri etkisinde sempatik sistemin rolü
Emine Ekemen, Fatih Berktaş, M.kürşat Güçlü, Olcay Kiroğlu, Fazilet Aksu
- SS-61 Yaygın Beyin Hasarı Sonrasında Pioglitazon'un Nöroprotektif Etkisi
Kamil Vural, Işıl Aydemir, Mehmet İbrahim Tuğlu
- SS-62 Ketamin ile indüklenen sıçan şizofreni modelinde adrenerjik alfa-2c reseptörünün rolü
Mehmet Zafer Gören, Nurdan Tekin, Tuğba Karamahmutoğlu, Dilek Akakın
- SS-63 SUNULMADI
- SS-64 Siklofosamid ile indüklenen hemorajik sistit ve testis disfonksiyonu üzerine Hidrojen Sülfür'ün protektif ve terapötik etkisi
Fikriye Yasemin Özatik, Orhan Özatik, Yasemin Tekşen, Semra Yiğitaslan, Senem Arı
- SS-65 Beta-Glukan'ın Streptozotosin (STZ) ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin Araştırılması
Mehmet Günata, Ahmet Sefa Duman, Onural Özhan, Hakan Parlakpınar, Ramazan Altıntaş, Nigar Vardı, Yılmaz Çiğremiş, Azibe Yıldız, Selahattin Tunç, Ahmet Kadir Arslan, Ahmet Acet
- SS-66 İmipramin Tedavisinin Kronik Stresle İndüklenen Depresyon Modelinde Vas Deferens Kontraktıl Yanıtları Üzerindeki Etkileri
Tuğçe Demirtaş Şahin
- SS-67 Gentamisin ile nefrotoksisite oluşturulan sıçanlarda Cyclotrichium niveum 'un koruyucu etkisi.
Harun Özsayın, Özlem Özü, Serpil Demirci Kayıran, Umay Merve Güven, Gülçin Dağlıoğlu, Salih Çetiner, Murat Türk, Yurdun Kuyucu, Yusuf Kenan Dağlıoğlu, Ata Seçilmiş
- SS-68 Sistit Oluşturulan Farelerde Hızlı Salıveren H2S Donörü NaHS'in Agonist- ve IP3- Aracılı Kasılma Yanıtlarına Etkisi
Merve Denizaltı, Nasim Tofighi, Andreas Papapetropoulos, Nezahat Tuğba Durlu Kandilci
- SS-69 Denek sayısının hesaplanmasında 3R kuralı ile istatistiksel yöntemler çelişiyor mu?
Suleyman Aydın, Ayça Çakmak
- SS-70 SUNULMADI
- SS-71 Gebelikte Makrolid Antibiyotik Kullanımı ile Major Konjenital Malformasyon ve Kalp Defekti Riski: Sistemik Derleme ve Meta-analizin Ön Bulguları
Elif Keskin Arslan, Hilal Erol, Nusret Uysal, Barış Karadaş, Tijen Temiz, Yusuf Cem Kaplan
- SS-72 SUNULMADI
- SS-73 Everolimusun kronofarmakokinetiği: Uygulama zamanı, cinsiyet ve beslenme durumunun etkisi
Dilek Öztürk, Narin Öztürk, Yasemin Kübra Akyel, Zeliha Pala Kara, Alper Okyar

25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ

POSTER BİLDİRİLER

NO	KONU BAŞLIĞI
PS-01	Zamana bağlı everolimus uygulamasının dişi ve erkek farelerde P-glikoprotein ekspresyonuna etkisi <u>Dilek Öztürk</u> , Beyza Göncü, Narin Öztürk, Zeliha Pala Kara, Alper Okyar
PS-02	Farelerde Morfine Tolerans ve Bağımlılık Gelişiminde Hidrojen Sülfürün Rolü <u>Zeynep Çetin</u> , Özgür Gündüz, Ruhan Deniz Topuz, Dikmen Dökmeci, Çetin Hakan Karadağ, Ahmet Ulugöl
PS-03	1980'lerden 2000'lere Seri Katiller ve Bir Cinayet Silahı Olarak Yüksek Doz İlaç <u>Zeynep Trımıkçıoğlu Öztürk</u>
PS-04	Pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modelinde epilobium hirsutum ekstraktının etkisinin araştırılması Sara Sami Dzhafar, Abdullah Dalar, Suat Ekin, Damla Yıldız, Muzaffer Mükemre, <u>Oruç Yunusoğlu</u>
PS-05	Kumarin Türevi Felamedin ve Prantşimgin'in Deneysel Psikoz ve Parkinson-benzeri Modeller Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi Ceyda Sibel Kılıç, <u>Kevser Erol</u>
PS-06	Kumarin Türevi Felamedin ve Prantşimgin'in Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Bazı Etkilerinin Sıçanlarda Değerlendirilmesi Ceyda Sibel Kılıç, <u>Kevser Erol</u>
PS-07	Pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde Karbon Monoksit, Nitrik Oksit Ve Hidrojen Sülfürün etkilerinin araştırılması <u>Nuşin Harmanlı</u> , Ezgi Bozkurt, Çiğdem Çengelli Ünel, Zuhâl Kaltuş, Cansu Kılıç, Rabiye Altınbaş, Hatice Doğan, Kevser Erol
PS-08	Karbon Monoksit, Nitrik Oksit ve Hidrojen Sülfürün deneysel psikoz ve parkinson modeli üzerindeki etkilerinin farelerde karşılaştırılması <u>Nuşin Harmanlı</u> , Çiğdem Çengelli Ünel, Zuhâl Kaltuş, Cansu Kılıç, Ezgi Bozkurt, Kevser Erol
PS-09	Suicid Amaçlı Yüksek Doz Ketiapin Alımı Sonrası Ciddi Rabdomyoliz ve Akut Böbrek Yetmezliği <u>Zeynep Trımıkçıoğlu Öztürk</u>
PS-10	SUNULMADI
PS-11	Pentilentetrazol ile İndüklenen Tutuşma Modelinde Aprepitantin Etkisi <u>Caner Günaydın</u> , S. Sırrı Bilge
PS-12	Curcumin'in Pentilentetrazol ile İndüklenen Tutuşma Modelindeki Etkisinde Sirtuin'lerin Rolü <u>Caner Günaydın</u> , S. Sırrı Bilge
PS-13	Sisplatin'e bağlı gelişen periferik nöropati ve nörotoksitede klorojenik asitin etkileri <u>Çiğdem Çengelli Ünel</u> , Ezgi Bozkurt, Kevser Erol, Orhan Özatık
PS-14	Sıçan Nöropatik Ağrı Modelinde Siyanokobalamin ve Siyanokobalamin+Morfin Etkilerinin Trombospondin 4 (TSP-4) Doku Düzeyi ile İlişkisi <u>Neslihan Düzenli</u> , Sibel Ülker Göksel, Aytül Önal
PS-15	Düzenli Hareket ve Resveratrol'ün Kalp ve Böbrek Dokusunda Nitrik Oksit ve Toplam Antioksidan Kapasite Üzerine Cinsiyete Bağlı Etkileri <u>Nur Banu Bal</u> , Sevtap Han, Suzan Emel Usanmaz, Mecit Orhan Uludağ, Emine Demirel Yılmaz
PS-16	Nitrozatif Stresin Eritrosit Osmotik Kırılganlığı Üzerine Etkileri <u>Suzan Emel Usanmaz</u> , Hande Selvi Öztoran, Serkan Kemer, Aylin Ecem Boğaoğlu, Bayan Sannah, Fatma Şanlı, Gamze Aslan, Nisanur Bilici, Nurcan Karayılan, Rabia Işıl Çiftçi, Murat Varlı, Emine Demirel Yılmaz
PS-17	Sıçanlarda Kekik Bitkisinin (Thymus vulgaris L.) PTZ ile İndüklenen Epilepsiye Karşı Antioksidan Etkisi ve Biyoaktif Bileşiklerinin HPLC-(UV-Floresan) ile Karakterize Edilmesi <u>Hülya Özdemir</u> , Rezzan Temelli Göçeroğlu, Özlem Ergül Erkeç, Gökhan Oto, Vedat Sağmanlıgil
PS-18	Farelerde Oluşturulan Deneysel Depresyon Modelinde Epigallokateşin-Gallat'in Etkilerinin İncelenmesi <u>Arslan Say</u> , İrem Çavuşoğlu, İlknur Erköseoğlu, Mine Duman Kadioğlu, Nuri İhsan Kalyoncu

- PS-19 İn Vivo Miyokardiyal İskemi/Reperfüzyon Hasarı Modelinde β 3 Adrenerjik Reseptör Aracılı Koruyuculuğun Rolü
Dilan Aşkin Özek, Elif Onat, Kazım Şahin, Mehmet Tuzcu, Merve Yılmaz, Engin Şahna
- PS-20 Sığır Retinal Arterinde ve Retinasında Hidrojen Sülfürü Sentezleyen Enzimlerin Düzeylerinin ve Dağılımlarının İncelenmesi
Ayça Toprak, B. Sönmez Uydeş Doğan, Selçuk Takır
- PS-21 Nörotensinin farelerde ipuçlu ve bağlamsal korku koşullanma üzerine etkisi
Sedef Akbaş, Ruhan Deniz Topuz
- PS-22 Akut Sistemik Dipiron ve Parasetamol Uygulamasının Sıçan Beyin Bölgelerinde ve Omurilikte Endokannabinoid ve N-Açiletanolamin düzeylerine etkisi
Ruhan Deniz Topuz, Özgür Gündüz, Çetin Hakan Karadağ, Dikmen Dökmeci, Ahmet Ulugöl
- PS-23 Dipiron farelerde anksiyolitik-benzeri etkiler oluşturuyor mu?
Ruhan Deniz Topuz, Özgür Gündüz, Dikmen Dökmeci, Çetin Hakan Karadağ, Ahmet Ulugöl
- PS-24 Niklozamid Tedavisinin Diyabetik Sıçan Torasik Aortasında Endotel Aracılı Gevşeme Yanıtı Üzerine Etkisi
Seçkin Engin, Yeşim Kaya Yaşar, Elif Nur Barut, Feride Sena Sezen
- PS-25 Farelerde Valproik Asit İle Oluşturulan Otizm Modelinde Seftriaksonun Etkisi
Gamze Gür, Ruhan Deniz Topuz, Gülnur Kızılay
- PS-26 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Farmakovijilans Merkezi'ne Yapılan Advers Etki Bildirimlerinin Değerlendirilmesi
Özlem Çelik Aydın, Demet Döndü Kasım, Saadet Kuruöz, Hakkı Zafer Güney
- PS-27 Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin izole insan safen ven preparatlarındaki gevşetici etkisinin incelenmesi
Armond Daci, Zeynep Çelik, Gülsev Özen, Önder Teskin, Birsal Sönmez Uydeş Doğan, Gökçe Topal
- PS-28 Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Eşdeğer İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Tutumlarının Değerlendirilmesi
Pelin Tahirler, Şeyma Öncü, Aylin Arıcı, Reyhan Uçku, Ayşe Gelal
- PS-29 Diyabetik farelerde nöropati gelişim sürecinde spinal serotonin ve 5HT6 reseptör düzeyleri ve bu reseptörlerin blokajının termal hiperaljezi üzerine etkisi
Çağda Çelik Sarı, Özgür Gündüz, Ahmet Ulugöl
- PS-30 Sıçanlarda Kolorektal Distansiyon İle İndüklenen Deneysel Viseral Ağrı Modelinde Pantoprazolün Antinosiseptif Etkisi
Bahar Akyüz, Hakan Balcı, Ayhan Bozkurt, S. Sırrı Bilge
- PS-31 Hekimlerin İlaç Seçimlerini Etkileyen Faktörler
Demet Döndü Kasım, Özlem Çelik Aydın, Canan Uluoğlu, Hakkı Zafer Güney
- PS-32 Sıçan Alzheimer Hastalığı Modelinde Ursodeoksikolik Asit Tedavisinin Uzaysal Bellek Üzerine Olumlu Etkisi
Şaban Remzi Erdem, Karl Michael Lux, Ayşe Ece Aslan, Aslı İda Burucu, Burak Gür, Pervin İrem İvegen, Ecem Kutlu, Gül Merve Şen
- PS-33 Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Biyobenzer İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışları
Ebru Gökdemir, Şeyma Öncü, Ayşe Gelal, Reyhan Uçku, Mualla Aylin Arıcı
- PS-34 Diş hekimlerinin akılcı ilaç seçiminde bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi
Olca Yılmaz, Emine Ekemen, Fatih Berktaş, İlker Ünal
- PS-35 Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortiksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin serum 8-OHdG düzeyleri üzerine etkisi
Gökhan Oto, Hamit Hakan Alp, Barış Çelik, Halil İbrahim Akbay, Yılmaz Koçak, Hülya Özdemir, Rezzan Temelli Göçeroğlu
- PS-36 SUNULMADI
- PS-37 Pregabalinin Sıçanlardaki Antidepresan ve Anksiyolitik İlaçlarla Karşılaştırılması
Mustafa Erhan Çivgin, Şule Aydın, Cansu Kılıç, Zeynep Gül Şanlı, Cafer Yıldırım, Fatma Sultan Kılıç, Setenay Öner
- PS-38 Euteroe Olerecea Ekstratının Sıçanlardaki Antidepresan ve Anksiyolitik Etkisinin Diğer Antidepresan ve Anksiyolitik İlaçlarla Karşılaştırılması
Şule Aydın, Cafer Yıldırım, Cansu Kılıç, Setenay Öner, Fatma Sultan Kılıç
- PS-39 Omega agatoksin IVA'nın sıçanlarda antiepileptik etkilerinin araştırılması
Salim Yalçın İnan, Barkın İlhan, Gamze Tanrıöver
- PS-40 Telmisartan, Perindopril ve Nebivololün Endotel Koruyucu Etkilerinin in-vitro olarak Karşılaştırılması
Selçuk Şen, Ebru Hacısmanoğlu

- PS-41 Toluen, Benzen, Ksilen, Stiren Ölçüm Metodlarının Validasyon Çalışması
Çağıl Önal Sis, Enis Macit, Kemal Gökhan Ulusoy, Oğuzhan Yıldız
- PS-42 İlaç Sınıflandırmaları ve Rutinde Kullanımları
Serkan Kemer, Hakan Ergün
- PS-43 Kızılçık Ekstraktının Fare Katı Tümör Dokularında Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması
Yeşim Ayşe Göçmen, Seher Yılmaz
- PS-44 Obez Zucker Sıçanların Kardiyovasküler Sisteminde Kızılçık (*Cornus mas L.*) ve Koenzim Q10'un Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Üzerine Etkileri
Ezgi Dayar, Martina Cebova, Michaela Kosutova, Olga Pechanova
- PS-45 Ç. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çalışan Araştırma Görevlilerinin Farmakovijilans ve Advers Etki Bildirimleri Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Belirlenmesi
Yusuf Karataş, Aykut Pelit, Büşra Abussutoğlu, Ezgi Sena Gören, Zakir Khan
- PS-46 Fruktöz İle Hiperinsülinemi Oluşturulmuş Sıçanların Aortunda Meydana Gelen Vasküler Değişiklikler Üzerine THC'nin Terapötik Etkisi
Zeynep Gizem Todurga Seven, Çağla Köse, Zeynep Mine Coşkun, Muhammed İkbâl Sönmez, Ahmet Gökhan Akkan, Sema Bolkent, Sibel Özyazgan
- PS-47 Comparative effects of oleamide in rat glioblastoma cell line RG2 and primary astrocytes
Ana Laura Torres Román, Víctor Manuel García Hernández, Edgar Rangel López, Erika Ruiz García, Çimen Karasu, Abel Santamaría, Alette Ortega
- PS-48 Non-adherence to statins therapy and its impact on cardiac morbidity and mortality: A metanalysis
Zelalem Gebretsadik Anebo, Proffessor Nurettin Abacioglu
- PS-49 Application of Chronotherapy in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review
Dania Hassan Darkazanli, Abdikarim Abdi, Nurettin Abacioglu
- PS-50 İmidazolil-Tiyaoasetil-Pirazolinon türevlerinin antiinflamatuvar özelliklerinin incelenmesi
Bade Cevriye Özrenk, Sevde Biltekin Kaleli, Barkın Berk, Rezzan Gülhan
- PS-51 SUNULMADI
- PS-52 Polisiye Romanlarda Ölüm Nedeni Olarak Zehir ve Yüksek Doz İlaç: Agatha Christie ve Ahmet Ümit Eserlerinin Karşılaştırılması
Zeynep Tirmikçioğlu Öztürk
- PS-53 Sıçanlarda Siklofosamid uygulamasına bağlı testis hasarının önlenmesinde ve/veya tedavi edilmesinde Berberin'in etkisi
Hakan Altuntaş, Mahmut Özdemir, Semra Yiğitaslan, Nuşin Harmancı
- PS-54 Baba Bir Masal Anlat Bana, İçinde Bufotenin Olsun
Zeynep Tirmikçioğlu Öztürk
- PS-55 Resistinin Tavşan Korpus Kavernozumdaki Etkisi Üzerinde Resveratrolün Rolü
Türkan Güngör, Selin Acar, Erkan Kahraman, Ozan Bozkurt, Nergiz Durmuş
- PS-56 Nrf-2 Aktivatörü Bardoksolon Metil Antioksidan, Antiinflamatuvar ve Antiapoptotik Etkileri ile Asetaminofene Bağlı Akut Böbrek Hasarını Azaltıyor
Yasemin Tekşen, Emine Kadioğlu, Fikriye Yasemin Özatik, Orhan Özatik, Zeynep Bayat
- PS-57 Sarımsağın aktif bileşenlerinden olan diallil sülfürün sıçan uterus aktivitesi üzerine etkisinin ve etki mekanizmasının araştırılması
Oğuzhan Ekin Efe, Karl Michael Lux, Selda Emre Aydingoz, Meral Tuncer
- PS-58 Akılcı Antibiyotik Kullanımı Konusunda Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hekimlerinin Bilgi ve Farkındalık Düzeylerinin Belirlenmesi
Gizem Çakiröz Dede, İbrahim Tuğrul
- PS-59 Böbrek nakil hastalarında CYP3A5 ve ABCB1 gen polimorfizmlerinin takrolimus kan konsantrasyonuna etkisi
Engin Yıldırım, Garip Şahin, Zühal Kaltus, Ertuğrul Çolak
- PS-60 Sıçanlarda over iskemi-reperfüzyon hasarına karşı dekspantenol'ün koruyucu etkilerinin araştırılması
Sevhan Polat, Özlem Ekici, Ebru İnci Coşkun, Onural Özhan, Hakan Parlakpınar, Nigar Vardı, Azibe Yıldız, Hacı Ahmet Acet
- PS-61 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Koroner Yoğun Bakım Ünitesindeki Potansiyel İlaç Etkileşim Sıklığı Ve Klinik Yansımaları
Muhammed Nazif Gümüş, Hülya Özdemir

- PS-62 Siçanlarda Sisplatinin Neden Olduğu Böbrek Hasarında 6-Shogaolun Koruyucu Etkiliğinin Araştırılması
Gökhan Yılmaz, Nergiz Hacer Turgut, Hüseyin Güngör, Emre Arslanbaş, Haki Kara
- PS-63 Siçanlarda Bleomisin ile İndüklenen Akciğer Fibrozisi Modelinde Zingeronun Etkisinin Araştırılması
Hüseyin Güngör, Mehmet Ekici, Mehmet Önder Karayığit, Nergiz Hacer Turgut, Haki Kara, Emre Arslanbaş
- PS-64 mTOR İnhibitörü Everolimusun Yaşa Bağlı Farmakokinetiği
Ferdî Öztürk, Yasemin Kübra Akyel, Dilek Öztürk, Narin Öztürk, Zeliha Pala Kara, Alper Okyar
- PS-65 Siçan korpus kavernozumda kasıcı ajanlar üzerine leptin' in etkisi
Mevra Al, Burak Cem Soner, Ayşe Saide Şahin
- PS-66 Hipoksi ile İndüklenen Na⁺/H⁺ Değiş-tokuşucu-1 (NHE1) İnhibisyonunda β-arrestinlerin Rolünün Araştırılması
Gül Şimşek, Hilmi Burak Kandilci
- PS-67 Na⁺/H⁺ Değiş-tokuşucu-1 (NHE1) Fonksiyon ve İnternalizasyonunda β-arrestin-1 Rolünün İncelenmesi
Gül Şimşek, Hilmi Burak Kandilci
- PS-68 P2X7 Reseptörü ve Splays Varyantlarının Aktive Ettiği Membran Geçirgenlik Yolaklarının Spektroskopik, Moleküler Biyolojik ve Farmakolojik Olarak İncelenmesi
Serife Cankurtaran Sayar, Kemal Sayar, Mehmet Uğur
- PS-69 β2-adrenoseptör uyarısıyla oluşan adenilat siklaz aktivasyonu ve ERK fosforilasyonu yanıtlarının bronşiyal kökenli hücrelerde "ligand bias" bağlamında İncelenmesi
Tuğba Gümüştas, Özlem Uğur
- PS-70 Dut Yapağı (*Morus alba L.*) Standart Ekstresinin (ImmunFLEX®) ve Major Biyoaktif Komponentlerinden Deoksinojirimisin'in İnsan Osteoartrit Primer Kondrositler Üzerine Etkileri, *in vitro*
Zehra Aydın Bek, Zübeyir Elmazoğlu, Berna Göker, Berivan Bitik, Cem Nuri Aktekin, Çimen Karasu
- PS-71 Deneysel Alkali Kornea Yanık Modelinde Kemik İliği ve Yağ Kökenli Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının İnflamasyon Üzerine Etkisi
Akif Hakan Kurt, Gülsen Bayrak, Erdem Dinç, Lokman Ayaz, Şakir Necat Yılmaz
- PS-72 Siçanlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite üzerine rho kinaz inhibitörü fasudil ve/veya l-arginin etkisi
Özlem Özü, Yurdun Kuyucu, Kenan Dağlıoğlu, Gülçin Dağlıoğlu, Eda Kumcu, Peyman Ertuğ, Kansu Büyükaşar, Ata Seçilmiş
- PS-73 Siçanlarda siklofosamid uygulamasına bağlı testis hasarının önlenmesinde ve /veya tedavi edilmesine Taurin'in rolü
Semra Yiğitarlan, Muhammed Cemil Buşi, Orhan Özatik, Zühal Kaltus
- PS-74 Rho/rho-kinaz sinyal yolağının dexmedetomidin ile İndüklenen myometriyal kasılmalarındaki rolü
Ergin Şingirik, İbrahim Ferhat Ürünsak, Halil Mahir Kaplan, Arzu Emeksiz, Özge Öztürk Çimentepe
- PS-75 Kronik Hepatit B taşıyıcısı gebede, kısa süreli Tenofovir kullanımı: Olgu sunumu
Hülya Güven, M. Aylin Arıcı, Gözde Aktürk, Özge Güner
- PS-76 Siçanlarda Lipopolisakkarit ile Oluşturulan Sepsis Modelinde Kolin ve Sitikolinin Etkileri
Elif Barış, Elif Barış, Oğuzhan Şimşek, Şeyma Öncü, Hande Efe, Ayşe Gelal, Emre Hamurtekin, Seda Özbal, Zeynep Yüce, Aylin Arıcı
- PS-77 SUNULMADI
- PS-78 Gebelikte yüksek doz paroksetin alımı: Vaka raporu
Selin Acar, Hilal Erol, Elif Keskin Arslan, Nusret Uysal, Barış Karadaş, Tijen Kaya Temiz, Yusuf Cem Kaplan
- PS-79 Asetazolamid maruziyeti sonrası gebelik sonuçları: Vaka serisi
Nusret Uysal, Elif Keskin Arslan, Hilal Erol, Selin Acar, Dilan Canpolat, Tijen Kaya Temiz, Barış Karadaş, Yusuf Cem Kaplan
- PS-80 5-HT1D Serotonin Reseptörünün Kenetli Olduğu Sinyal Yolaklarının Moleküler Biyolojik Yöntemlerle Ayrıştırılması
Kemal Sayar, Şerife Cankurtaran Sayar, Özlem Uğur, Figen Amber Çiçek, Mehmet Uğur
- PS-81 Siçanlarda Lipopolisakkarit ile İndüklenmiş Sepsis Modelinde Omeprazolün Mesane Detrusor Kası Fonksiyonel Cevapları Üzerine Olan Etkileri
Sabina Ahunbay İmrakor, Mert Can Ongun, Sinan Alperen Kaya, Melike Hacer Özkan, Güray Soydan
- PS-82 TRPM7 ve TRPM2 İyon Kanallarının Gg4 Motif Özelliklerinin Biyoinformatik Açından Araştırılması
Ayça Çakmak, Süleyman Aydın
- PS-83 Melatoninin Alerjik Rinit Üzerine Etkisinin İncelenmesi
Aslı Çakır Çetin, Mustafa Cenk Ecevit, Mukaddes Gümüştekin, Çetin Pekçetin, Seda Özbal, Özge Akçay, Pelin Koca, Hande Efe, Yeşim Tunçok

- PS-84 SUNULMADI
- PS-85 Kızılıcığın (Cornus Mas L) Ehrlich Ascites Tümör Taşıyan Farelerin Karaciğer Dokularında Oksidatif Stres Düzeyleri Üzerine Etkileri
Yeşim Ayşe Göçmen, Seher Yılmaz
- PS-86 Sisteaminin nöronal hücre kültüründe amiloid beta peptid ile indüklenen sestrin-2 artışına ve otofaji ile ilişkili yollara etkisi
Selma Köse, Yasemin Kartal, Pelin Kelicen Uğur
- PS-87 Gebelikte Anjiyotensin-II reseptör blokörü kullanımının sonuçları
Mine Kadioğlu, İlknur Erköseoğlu, İrem Çavuşoğlu, Turhan Aran, Gökçen Kerimoğlu, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu, Mukaddes Kalyoncu
- PS-88 Azatioprine maruz kalmış gebe kadınlarda spontan düşüklükler
Elif Gün, Dilara Dilaver, Dilara Yıldırım, İrem Çavuşoğlu, İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu
- PS-89 Gebe kadınlarda gadolinium bazlı kontrast ajanlar
İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu, İrem Çavuşoğlu, Mülkiye Şişman, Mehmet Armağan Osmanağaoğlu, Engin Yenilmez, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu
- PS-90 Gebelikte tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) inhibitörü ilaçlara maruz kalma
İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu, İrem Çavuşoğlu, Mülkiye Şişman, Turhan Aran, Gökçen Kerimoğlu, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu
- PS-91 Mirtazapine maruz kalmış 59 gebe kadında görülen dört konjenital anomali
Nuri Kalyoncu, İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu, İrem Çavuşoğlu, Mehmet Armağan Osmanağaoğlu, Murat Kesim, Anıl Yarış, Ersin Yarış
- PS-92 Gebelikte Antidepresan Kullanımının Retrospektif Bir Analizi
Tuğba Çavuşoğlu, Pelin Akça, Ömer Can Atak, Ertan Dariverenli, Erhan Eser, Ercüment Ölmez
- PS-93 Travma Sonrası Stres Bozukluğu Sıçan Modelinde Prazosinin Oluşturduğu Nörokimyasal Etkiler
Sema Ketenci, Gökçe Acet, Gökçe Sarıdoğan, Banu Aydın, Hülya Cabadak, M. Zafer Gören
- PS-94 Trimetazidin'in izole fare mesane detrusör düz kas kontraktilitesine etkisi
Seçkin Engin, Yeşim Kaya Yaşar, Elif Nur Barut, Feride Sena Sezen
- PS-95 İzole Fare Gastrik Fundusunda Karamel Boyası ile İndüklenen Gevşemelerde Potasyum, Kalsiyum Kanallarının Rolü ve Zerdeçal'ın Etkisi
Ece Hallaçeli, Naciye Yaktubay Döndaş
- PS-96 E150d'nin Na⁺/K⁺-ATPaz, SOD ve COX Üzerindeki Etkileri ve Antioksidan Zerdeçalın Önemi
Ece Hallaçeli, Naciye Yaktubay Döndaş
- PS-97 Karamel Boyasının Nitrojenik Sistem Üzerindeki Etkileri ve Zerdeçal ile olan Etkileşmesi: Kalitatif ve Kantitatif Çalışmalar
Ece Hallaçeli, Naciye Yaktubay Döndaş
- PS-98 SUNULMADI

25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ
KONUŞMACI METİNLERİ

Farmakoloji araştırmalarında 50+7 yılın kısa hikâyesi

Burhan K. Kıran ve İsmail H. Ulus

Giriş

Yakın bir zamanda derneğimiz tarafından ‘‘Türk Farmakoloji Tarihi’’ yayımlandı (1). Osmanlı döneminden başlayarak günümüze kadar farmakoloji bilim dalındaki gelişmelere bu kitapta ayrıntılı yer verilmiştir. Bu sunumda ise, biz (Dr. Burhan K. Kıran ve Dr. İsmail H. Ulus) kendi farmakoloji hikayemizi anlatacağız. Hikayenin 50 yıllık kısmı Dr. Burhan K. Kıran ve Dr. İsmail H. Ulus’un 1969-2019 yılları arasında çeşitli kurumlarda beraberce yürüttükleri farmakoloji araştırmaları ile ilgili olacaktır. Hikayenin 7 yıllık kısmı ise, münhasıran, Dr. Burhan K. Kıran’ın Ankara Tıp Fakóltesi Farmakoloji Biriminde 1962-1969 arasındaki çalışmalarını kapsamaktadır.

1962-1969 Ankara Tıp Farmakoloji Kürsüsü Araştırma Ortamı

Sunumun bu bölümü, başlıkta yer alan ‘‘+7’’ yıl ile ilgili olup, Prof. Dr. Burhan K. Kıran’ın Ankara Tıp Fakóltesi Farmakoloji Kürsüsündeki 1962-1969 dönemindeki ortam ve çalışmalarla ilgili görüşlerini içermektedir (2).

‘‘Giriş: Ankara Tıp Fakóltesi Farmakoloji Kürsüsü’ne, ben, 1962 yılının Kasım ayında asistan olarak geldim. Kazım Bey de (Kendisini bu konuşmada bu şekilde zikretmeyi, daha uygun buluyorum.) aynı günlerde doçent olarak geldi. Şükrü Bey de (Prof. Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN) takriben bir yıl önce profesör olarak gelmiş. Kürsü’de profesör olarak İzzet Bey de (Prof. Dr. İzzet KANTEMİR) vardı. Ayrıca kürsüde asistan olarak Sevinç Hanım (Dr. Sevinç HEPER) ve Selahattin Bey de (Dr. Selahattin TEMELLİ) vardı.

Bilimsel Yayın Durumumuz : Fazla yayın, hele dış yayın yoktu. Şükrü Bey’in bir veya iki adet; Kazım Bey’in belki daha az. Benim hiç. Diğerlerinin kayda değer bir yayın faaliyeti yoktu.

Durum Değerlendirmesi : Bizler bu yerde ne yapmamız gerektiğini, işimizin ne olması gerektiğini düşünüyör müydük? Tam olarak bilmiyorum. Ama Şükrü Bey, Kazım Bey ve ben, kısa sürede şöyle bir kanaate ulaştık. Yani sessiz bir mutabakat oluştu. Bizler, ileri ülkelerin farmakoloji departmanı mensupları ne ile meşgul iseler, onunla uğraşacaktık. Yani çağdaş kriterlerde bilgi üretecektik, bunları uluslararası alanda yayınlacaktık, mükemmelleşmeğe gayret edecektik. Tabii aynı değer yargıları ile öğrencileri eğitecektik. Fakólteye, üniversiteye, T.C.’nin ilgili birimlerine, halkına, alanımız ile ilgili katkıda bulunacaktık.

Ama esas uğraşımız bilimsel bilgi üretmekti. Bütün akademik personelin esas görevi bu olmalıydı. Bu yolla ülkemize daha fazla hizmet etmemiz, ulusal gelire, akademik seviyeye daha fazla katkıda bulunmak olası idi. Hele yayın faaliyetimiz artmağa başlayınca, etrafımıza daha göğsümüzü gererek bakıyorduk. Bunu diğerlerini bir aşağılama olarak kullanmadık. Ama mağrur olmadık diyemem. En fazla bu konuda propaganda yapan da, Kazım Bey oldu. Onun için kendisine Fakóltede ‘Paper Kazım’ lakabı takılmıştı.

‘‘Kazım Bey’in klasik farmakoloji metodları ile çok iyi bir tanışıklığı vardı. İzole organlar, in situ ve in vivo preparatlar, konusunda bu bilgisini departmandaki herkese göstermek ve öğretmekten zevk alırdı. Başlangıç dönemimizde Dünya farmakoloji camiasında bu cins metodlar yaygın olarak kullanılıyordu, o zamanki yayınlara bakarsak bunu görürüz. Bu konuda da en bilgi birikimine sahip kimseler Britanya’nın farmakoloji, fizyoloji departmanlarında çalışan kimselerdi. Profesör John VANE, bu metodları kullanarak Nobel Ödülü alan son farmakologtur sanırım. Bildiğiniz üzere Dr. Vane izole kaskad tarzında süperfüzyon preparatları kullanarak (3), önemli katkılarda bulunmuş ve aspirinin prostaglandin sentezini bloke ederek analjezik etki yarattığını göstererek Nobel Ödülünü almıştı. Kazım Bey’in idolü idi denebilir. Joshua Harold BURN, ve Jack GADDUM o dönemlerin efsanevi isimleridir farmakoloji camiasında. Biz onların isimlerini Kazım Bey’den öğrendik. O da Alaattin Bey’den ve literatürden öğrenmişti sanırım.

Bu senelerde farmakolojide, klasik farmakoloji metodlarına ek olarak, matematik, istatistik, kimyasal yollarla yapılan değerlendirmeler sıklıkla görölmeğe başlamıştı. Benim hatırladığım, pA2, pD2 (affinite, intrinsek aktivite, agonist, antagonist, vb) gibi değerlendirmeleri yayınlarda görünce, asistanımız İsmail Bey’e (Sayın Prof. Dr. İsmail H. ULUS), bu konudaki bir kitabı vererek; bu hesaplamaları uygulama yollarını bulmasını

önermiştim. O da bunu öğrenerek bizlere sundu. Bu değerleri ihtiva eden bizim ilk makalemizin sahibi sanırım Kazım Bey oldu. Yine doğru hatırlıyorsam, adrenalin ve türevlerinin seviyelerinin (Biyolojik sıvı ve dokularda) fluorofotometrik olarak tayini metodunu departmanda yerleştiren ilk kimse İsmail Bey olmuştu. Ayrıca radyoaktif maddelerin farmakoloji araştırmalarının kullanılmasına bu yıllara rastlar.

Araştırma Konuları : Şükrü Bey, morfin ve türevlerinin etkileri, etki mekanizmaları üzerinde çalışıyordu. Bu konuda çok iyi bir bilgi birikimine sahipti. İyi bir makale arşivi de vardı.

Kazım Bey, başlıca prostaglandinlerle (daha geniş anlamda otakoidlerle) ilgileniyordu. Bu konuda bilgi birikimine sahipti.

Ben de kendime adrenerjik maddeler, reseptörleri, etkileri, etki mekanizmalarını seçmiştim. Bu konuda bilgi birikimim yoktu. İlgimi çekmişti. Belki de o sıralar bu konularda çok fazla makale çıkıyordu. Bu konudaki makaleleri arşivliyordum. Makalelerin arkasında bazı kullanılan maddelerin, birtakım firmalarda çalışan kimselerden temin edildiği ve teşekkür notları bulunuyordu. Buna bakarak birçok biyolojik aktif maddeyi, bir mektup yazarak istedim ve getirttim. Böyle bir ufak depom oluşmuştu. Bunlardan en çok kullanılan propranolol (adrenerjik beta-reseptör bloke edici) oldu.

Heyecan, hırs, mesai, üretim, akıl, kıskançlık, yardımcı olmak, ehil olmayı kollamak, özgürlük : Başlangıçta heyecan sahneye hakimdi. En heyecanlı kimse Kazım Bey'di. Günde birkaç defa Şükrü Bey'i odasından alarak deney başına götürür ve sonuçları gösterirdi. Mesai saati diye bir şey yoktu. Bu çoğunluk için gönüllü uygulanan bir davranıştı diyebilirim. Esasen bilimsel bir mekanda, en büyük düşman 'memur' olmaktır. Bu yalnız mesai saati için geçerli değildir. Bu konuyu kısa geçelim. Zamanımız yetmez.

Hırs sahibi olmak, o zamanlarda üniversitede makamlar, mevkiler için mevzubahisti. Unvan beraberinde 'alim adam' tanımlamasını otomatik olarak getiriyordu. Bizde bundan ne kadar vardı? Bana tahammül edildiğine göre (Düşünün, bir profesörün söylediğine, o öyle değil böyledir diye makaleyi önüne koyuyordum.), unvan tek başına yeterli değildi. Ayrıca söylediklerimden herkesin birşeyler öğrendiğinin farkında olduğumu sanıyorum. Özellikle yukarıda saydığım kavramlarla ilgili olarak. Yani akıl hırsın önündeydi.

Şükrü Bey, kürsünün başkanı olmaktan memnundu, ve başlangıçta bunu tehdit eden, koyduğu düzene itiraz eden, kimse yoktu. İzzet Bey de sanırım böyle bir düşüncüyü, başlangıçta denediği, terketmişti.

Üretim olağanüstüydü. Sıra sıra makaleler, saygın farmakoloji dergilerinde yayınlanıyordu. Burada başı çeken Kazım Bey'di. Ben, bunların her aşamada doğal bir katılımcısı idim. Planlama daha çok Kazım Bey'in ürünü idi. Şükrü Bey olandan haberdardı, yapılanın planlamasına daha üst düzeyde katılıyordu, haberdardı denebilir. Makalenin Türkçesini Kazım Bey yazıyordu, ben de İngilizce'ye çeviriyordum.

Öğrenci dersleri, kürsü seminerleri, kürsüdeki literatür saati takdimleri, tam anlamıyla çağdaş, orijinal bilgileri içeren bir seviyedeydi. Dünya'da olup bitenden fazlası ile haberdardık. Bu seviye gerçekçi bir şekilde değerlendiriliyordu. Hiçbir gün, içimizden biri, bir makaleyi yayına gönderdikten sonra "Artık bu makale de yayınlanınca, bu yıl Nobel'i alırım herhalde." gibi bir cümle kurmadı.

Sağlık Bakanlığı, burada Şükrü Bey tarafından bir ilişki vardı, yoğun bir şekilde istekte bulunuyordu, ve bunlara en ileri ülkelerde çekinmeden kabul görülecek mütalaalar yazıyorduk. O kadar ki, Şükrü Bey, Sağlık Bakanlığı İlaç Ruhsat Komisyonu'na beni de asli üye yapmıştı. Benim daha asistan olduğumu hatırdan tutunuz lütfen.

Kıskançlık var mıydı? Doğrusu ben bunu sezemedim. En azından başlangıçta vardı diyemem. Daha sonraları, Kazım Bey'in, Şükrü Bey'in karşıtı bazı guruplarla daha samimi olduğu gibi izlenimlerim olmuştu. Ama buna eminim diyemem. Zira ben yukarıda saydığım değerlerden dışarı çıkmak istemiyordum.

Kürsü'de bir özgürlük havası vardı. Bu hem sosyal ve siyasi anlamda, hem de bilimsel anlamda geçerli idi. Sosyal ilişkiler, elbette Türkiye'nin şartlarına göre, iyiydi diyebilirim. Söylediğine veya yaptığına güvenen biri için,

Bilimsel özgürlük fazlasıyla vardı diyebilirim. Siyasal özgürlük Türkiye'nin şartlarına göre iyiydi. Esasen Kürsü içinde daha çok bilimsel konular görüşülür, tartışılırdı. Siyasal bağlantıları olan pek yoktu. Ama 1960'ların ortalarından sonra gelenler, daha yoğun bir siyasal ilişki içinde yetişmişlerdi. Kısa sohbetlerde, söyledikleri dinlenir, kısa fikir alışverişleri olurdu. Bunun ötesinde Kürsü'de siyasal bir mensubiyet yoktu. Tartışmalara en çok katılan Kazım Bey olurdu. Ama Kazım Bey nasıl bir politik eğilim içinde idi, doğrusu

bilmiyorum. Atatürk'ün doğru bir yol gösterici olduğundan, demokrasinin yerleşmesi gerektiğinden, çağdaş olunması isteğinden şüphesi olan kimse yoktu. Biz, bize düşen için, bilimsel mükemmeliyetten ve çağdaş bir bilimsel seviyeyi işler kılmaktan sorumlu idik. Diğer alanlara kaymamaya çalışıyorduk. Memleketi kurtarmak, başlıca gaimemiz değildi. Bize düşeni yaparsak, diğerlerinin de olacağını varsayıyorduk. O sıralar çıkmakta olan 'YÖN' dergisinden haberdar idik. Ama çok yakından takip etmiyorduk. Elbette, bu duruş, akademik personelin fikir özgürlüğünden geniş bir şekilde yararlanması hakkını, kısıtlamak gerektiği şeklinde algılanmamalı.

12 Mart bu ortamı bozdu. Bilimsel özgürlük ve hoşgörü dahi, tahammül sınırlarının dışına çıktı. Ben ve İsmail Bey, Dr. Şemuel SİVİL, ve Dr. Sabih Kayan, Kürsü'den ayrıldık."

Prof. Dr. Burhan Kıran'ın 1962-1969 döneminde Ankara Tıp Farmakolojide yaptığı yayınlarına bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

1. Türker K, **Kıran B.**: The effects of synthetic bradykinin on intestinal motility in different laboratory animals and its relation to catecholamines. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1964;151:260-8.
2. Türker K, **Kıran B.** : Action of pronethalol on neuromuscular activity. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1965;155(2):356-64.
3. Türker K, **Kıran BK**, Kaymakçalan S. :Distribution of adrenergic receptors in the cat ileum. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1965;156(1):130-42.
4. Türker K, **Kıran BK.** : Adrenergic mechanisms in the isolated cat tracheal muscle and effect of some polypeptides. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1965 ;158(2):286-91.
5. Kayaalp SO, **Kıran BK.**: Mechanism of a sympathomimetic action of propranolol in dog. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 1966;28(1):15-22.
6. Kaymakçalan S, Kâzım Türker R, **Kıran BK**, Kayan S. Comparison of the cardiovascular effects of regular and filter-tip cigarette smokes. *Arzneimittelforschung.* 1968;18(7):817-9.
7. Türker RK, **Kıran BK.**: Interaction of prostaglandin E 1 with oxytocin on mammary gland of the lactating rabbit. *Eur. J. Pharmacol.*, 1969; 8(3): 377-9.
8. Türker RK, **Kıran BK**, Vural H. : Dual effects of prostaglandin E 1 on the cat isolated papillary muscle. *Arzneimittelforschung*, 1971;21(7):989-91.
9. Burhan K. Kıran: Propranolol'un bazı kardiyovasküler tesirleri. *İhtisas Tezi*, Ankara, Ekim 1965.

Farmakolojide 50 Yılın (1969-2019) Kısa Hikâyesi

Bu bölüm benim (İsmail H. Ulus) 12 Ağustos 1969'da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsüne asistan olarak girmemle başlayan ve Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp ve Eczacılık Fakülteleri Farmakoloji Anabilim Dallarında öğretim üyesi olarak devam etmekte olan 50 yılı kapsamaktadır. Bu 50 yılın ilk beş yılı (1969-1974) Ankara'da (uzmanlık+askerlik), 35 yılı (1974-2009) Bursa'da (Bursa Uludağ Üniversitesi) ve son 10 yılı (2009-2019) İstanbul'da (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi) geçmiştir. Bu 50 yıllık dönem içinde, 1975-2011 arasında, 8 yıl kadar da yurt dışı (Massachusetts Institute of Technology, USA, Cambridge-Boston) çalışma-araştırma dönemi bulunmaktadır.

Aşağıdaki bölümlerde bu 5 ayrı ana dönem ve farklı yer ile ilgili bilgiler ayrıntı verilecek olmakla beraber 50 yıllık araştırmaların kısa bir dökümü Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: İHULUS'un 50 yıllık Farmakoloji araştırma ürünleri dökümü

1) SCI'de taranan dergilerde makale sayısı	103 (103/50 = 2.06)
2) Türkçe yayınlanan dergilerde makale sayısı	27 (27/50 = 0.54)
3) Yabancı dilde kitap bölümü-makale sayısı	12 (12/50 = 0.24)
4) Türkçe kitap ve kitap bölümü	3
5) Atıf sayısı	2500
6) h-indeksi	29
7) Ödül ve üyelikler	
a) Tübitak Bilim Ödülü, 1999	
b) Sandoz + Novartis Araştırma Ödülleri	

- c) Türkiye Bilimler Akademisi Asli-Şeref Üyesi
d) Bilim Akademisi Derneği Asli Üyesi
-

1969-1974 Ankara Günleri

Ankara'da geçen 5 yıl uzmanlık çalışmalarında geçen 3 yıldan ve 18 aylık askerlik günlerinden oluşmaktadır. Bu bölüm bu iki dönemi kapsaya 2 alt başlık altında incelenecektir. Bu döneme ülkemizde ve dünyamızda çok önemli olayların yaşanmış ve bunların bir kısmı akademik yaşamımıza önemli etkilere yol açmıştır olmuştur (4).

a) 1969-1972 Uzmanlık Eğitimi Dönemi

Ankara Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsünde 12 Ağustos 1969 tarihinde, sınıf arkadaşım Cankat Tulunay'la (Prof. Dr.F. Cankat Tulunay) beraber, uzmanlık çalışmalarına başladım. O tarihte kürsüde öğretim üyesi olarak, bugün hepsi rahmetli olan, Prof.Dr. Şükrü Kaymakçalan (kürsü başkanı), Prof. Dr. İzzet Kantemir ve Prof. Dr. R. Kazım Türker vardı. Burhan ağabey (Prof.Dr. Burhan K. Kıran) uzmandı ve 1969 Kasım döneminde doçent oldu ve kadroya atandı. Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan (Ayhan ağabey) 2 yıllık kıdemli asistandı ve tez çalışmalarını sürdürmekteydi. Sabih ağabey (Dr. Sabih Kayan) ABD doktora çalışmalarını sürdürmekteydi. Kürsüde 2 sekreter, 1 kimyager ve 7-8 kadar teknisyen-hizmetli görev yapmaktaydı.

Uzmanlık çalışmaları dönemimizde Şükrü hoca 1 yıl, Kazım hoca da 2 yıl süre ile yurtdışına görevle gidip döndüler. Sabih ağabey doktorasını tamamlayıp döndü ve doçent olarak kadromuza katıldı. Ayhan ağabey uzmanlık sonrası çalışmaları için 2 yıllık süre ile Danimarka'ya görevli olarak gitti. Dr. Şemuel Sivil uzmanlık çalışmaları için asistan olarak aramıza katıldı.

Kürsüde çok rahat huzurlu ve verimli bir çalışma ortamı vardı. Kütüphanemize tüm önemli farmakoloji dergileri düzenli olarak gelmekteydi. Literatür saatleri verimli, eğitici ve öğretici geçirdi.

Ben bu 3 yıllık uzmanlık eğitimi ve araştırmalarımı tamamen Prof. Dr. Burhan K. Kıran'ın mentörlüğünde, diğer hocalardan bağımsız olarak, geçirdim. Bu dönemde başlıca olarak 2 proje üzerinde çalıştım. Bunlardan birisi Dr. Burhan K. Kıran'ın yürütücülüğünü yaptığı ve benim de araştırmacı olduğum TAG-163 numaralı TÜBİTAK Projesi idi. Bu projede izole kobay spontan vuruşlu sağ atriyumunda ve elektirikle uyarılan papiller adelesinde 4 α -antagonistin potensleri ve lokal anestezi etkileri karşılaştırıldı. Bu projedeki çalışmalarda ilk kez "birikimli doz-yanıt eğrisi (cumulative dose-response curve)" tekniği (5) kullanıldı ve agonist-antagonist potens karşılaştırmaları için "pD₂" ve "pA₂" hesaplamaları yapıldı (6-10).

Üzerinde çalıştığım diğer konu amfetaminin etkilerinde merkezi dopaminerjik sistemin rolü ile ilgilidir. Bu projelerde kürsüde ilk kez (belki de Türkiye'de) sıçan ve farelerde beyinde katekolamin analizlerinin fluorometrik yöntemle (11) olarak yapılmış olmasıdır. Katekolamin ölçümü daha önce birkaç kez yapılmak istenmiş ama çeşitli nedenlerle yapılamamış. Ancak bu çalışmalar nedeni ile gerekli her türlü malzeme (sarf malzemesi, kimyasallar ve cihazlar) kürsüde mevcuttu. Ben amfetamin, L-DOPA ve 6-Hidroksidoapmin etkileri için dopamin, adrenalin ve noradrenalin fluorometrik yöntemle ölçümlerini laboratuvar kurarak uzmanlık tezimde (12) ve ilgili-bağlantılı çalışmalarda kullandım.

2 Eylül 1972 yılında uzman oldum. 4 Eylül 1972 tarihinde askere gittim.

b) Eylül 1972-Ocak 1974 Askerlik Dönemi

Askerlikte 3 aylık eğitim dönemimi Samsun'da, geri kalan 15 aylık süremi ise Ankara'da Gülhane Tıp Akademisinde (GATA) "Hayati Kimya (Biyokimya)" geçirdim. 31 Ocak 1974 tarihinde terhis oldum.

Askerlik süresince çok rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı buldum. Tüm rutin biyokimyasal analizler çalıştım, tiroid hormonları ölçümleri ve protein ve lipid elektroforezi üniterlerini yürüttüm. Laboratuvara yeni getirilen otoanalizörlerin kurulmasında çalıştım. Laboratuvarda bulunan ama aktif olmayan fluorometreyi aktif hale getirip katekolamin ve serotoninin fluorometrik ölçüm yöntemlerini kurdum. Bazı araştırmaları

planlayıp yürütme fırsatım oldu. Askerlik dönemi sonraki çalışma ve görevlerimde yararlı deneyimler kazanmama yol açmıştır.

1974-2009 Bursa Dönemi

Askerlik sonrası 30 Nisan 1974 tarihinde Bursa Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsünde uzman asistan olarak göreve başladım. Burhan hoca 1973 sonu-1974 başlarında Bursa'ya doçent olarak atanmış idi. Bursa Tıp fakültesi İstanbul Üniversitesinin bir Fakültesi olarak kurulmuş ve öğrencileri İstanbul'da eğitim görmekteydiler. Fakülte yönetimi 1974 yılında eğitim-öğretimin Bursa'da başlamasına kara vermiş ve bu nedenle de Bursa'da bir eğitim-öğretim kadrosu oluşturmak istenmekteydi. Farmakoloji'ye yan yana 4 boş oda tahsis etmişlerdi. O 4 odada 1985 yılına kadar kaldık ve araştırma laboratuvarımızı kurup çalışmalarımız sürdürdük. Burhan hoca 1999 sonunda, ben ise 2009 Şubatında emekli oldum. Emekli olduğumuz tarihlerde bıraktığımız Farmakoloji Laboratuvarı uğraştığı araştırma alanında (nöropsikofarmakoloji, nöroendokrin farmakolojisi) ülkemizin en donanımlı araştırma laboratuvarları arasında yer almaktaydı.

Bursa'da geçen 35 yıllık uzun araştırma dönemi çok önemli farklılıklar ve özellikler içermesi nedeniyle aşağıda alt başlıklar altında belirtilen dönemler içinde anlatılmaya çalışılacaktır

30 Nisan 1974- 10 Eylül 1975: Kuruluş dönemi

Bursa'ya taşınma, alışma, yerleşme, laboratuvarı kurma, eğitim-öğretim, o tarihe kadar yazılamamış-yazılamamış araştırma bulgularını yazma ve yurtdışında doktora sonrası çalışmalar için yer bulma yazışmaları ile geçti. Bu dönem içinde araştırma ortamını etkileyen önemli siyasi ve ekonomik gelişmelerin yaşanmıştır (13).

Bu dönemde yapılan yayınlar aşağıda listelenmiştir.

1. **Ulus, I.H., Kıran, B.K.:** The effect of 6-hydroxydopamine on the tolerance development to the hyperthermic effect of (+)-amphetamine in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 27: 205-206, 1975.
2. **Ulus, I.H., Kıran, B.K., Özkurt, Ş.:** Involvement of central dopamine in the hyperthermia in rats produced by d-amphetamine. *Pharmacology*, 13: 309-316, 1975.
3. **Ulus İ.H., Kıran B.K.:** 6-hidroksidopamin (6-OH-DA)'ın farede beyin katekolaminlerine ve davranışa etkileri. *Bursa Tıp Fakültesi Dergisi*, 2 (1): 21-28, 1975.
4. **Ulus İ.H., Kıran B.K.:** Reserpinden sonra kalp ve beyinde meydana gelen katekolamin boşalmasının geri dönme zamanına soğuk stresinin etkisi. *Bursa Tıp Fakültesi Dergisi*, 2 (2): 33-40, 1975.
5. **Ulus İ.H., Kıran B.K.:** Reseptör stimüle ve bloke edici ilaçların agonistik ve antagonistik kuvvetlerinin kantitatif değerlendirilmesi. *Bursa Tıp Fakültesi Dergisi*, 2 (3): 31-56, 1975.

Eylül 1975- Eylül 1977: Yurt Dışı Doktora Sonrası Çalışma Dönemi

1975 yılında Dr. Richard J. Wurtman'ın laboratuvarında [Massachusetts Institute of Technology (MIT), Department of Nutrition and Food Science, Laboratory of Neuroendocrine Regulation, Cambridge MA, USA] araştırmalarda bulunmak üzere görevlendirildim ve Eylül 1975-1977 arasında 2 yıl çalıştım. MIT'te, Dr. Wurtman'ın laboratuvarındaki çalışmalarım-araştırmalarım çok verimli geçti (11 makale+1 tez-aşağıda listelenmiştir). Bu çalışmalar ile ilk kez nörotransmitter asetilkolin'in öncül maddesi kolin'in kolinerjik nörotransmisyonu arttırdığı gösterdim. Bu konudaki çalışmalar "**Science**" ve "**Proceeding National Academy of Science, USA**" gibi etki faktör çok yüksek dergilerde yayınlandı. Bu çalışmalar sırasında sempatetik ganglionlarda uyarılmanın seçiciliği ile ilgili önemli gözlemlerim oldu ve bu konudaki bulgular "**Journal Physiology (London)**" da basıldı.

MIT'de yapılan çalışmalara ait yayınlar aşağıda gösterilmiştir.

1. **Ulus, I.H., Wurtman, R.J.:** Choline administration: activation of tyrosine hydroxylase in dopaminergic neurons of rat brain. *Science*, 194: 1060-1061, 1976.
2. **Ulus, I.H., Hirsch, M. J., Wurtman, R.J.:** Trans-synaptic induction of adreno-medullary tyrosine hydroxylase activity by choline: Evidence that choline administration an increase cholinergic transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 798-800, 1977.

3. **Ulus, I.H.**, Scally, M.C., Wurtman, R.J.: Choline potentiates the trans-synaptic induction of adrenal tyrosine hydroxylase by reserpine, probably by enhancing the release of acetylcholine. *Life Sci.*, 21: 145- 148, 1977.
4. Scally, M.C., **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Choline administration to the rat increases urinary catecholamines. *J. Neural Trans.*, 43: 103-112, 1977.
5. **Ulus, I.H.**, Scally, M.C., Wurtman, R.J.: Enhancement by choline of the induction of adrenal tyrosine hydroxylase by phenoxybenzamine, 6-hydroxydopamine, insulin or exposure to cold. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 204: 676- 682, 1978.
6. **Ulus, I.H.**, Wurtman, R. J., Scally, M. C., Hirsch, M. J. : Effect of choline on cholinergic function. In: Cholinergic Mechanism and Pyschopharmacology, Ed: D. J. Jenden, Plenum Press, New York, 1977, pp. 525-538.
7. **Ulus, I.H.**, Meyer E. Jr. Wurtman, R.J., Ltyle, L.D.: Trans-synaptic induction of adrenal tyrosine hydroxylase following amphetamine treatment in the rat. *Neuropharmacology*, 16: 635-637, 1977.
8. Scally, M.C., **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Brain tyrosine level controls striatal dopamine synthesis in haloperidol treated rats. *J. Neural Trans.*, 41: 1-6, 1977.
9. Scally, M.C., **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J. Pettibone, J. D.: Regional distribution of neuro-transmitter synthesizing enzyemes and Substance P within the rat corpus striatum. *Brain Res.*, 143: 556-560, 1978.
10. Pettibone, D. J., Kaufman, N., Scally, M. C., **Ulus, I.H.**, Lytle L. D.: Striatal nondopaminergic neurons: possible involvement in feeding and drinking behavior. *Science*, 200: 1175-1177, 1978.
11. **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Selective response of rat peripheral sympathetic nervous system to various stimuli. *J. Physiol (London)*, 293: 513- 523, 1979.
12. **Ulus, İ.H.** : Kolin'in üst servikal ganglionda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi. *Doçentlik Tezi*, 1977.

Eylül 1977-Ocak 1985: Duraklama Dönemi

Eylül 1977 de Bursa'ya döndüm. Kasım 1977'de doçent oldum. Laboratuvar oluşturma çalışmalarımız radyometrik ölçüme olanak sağlayan cihazların β -sayıcı ve α -sayıcı alınması ile büyük oranda tamamlanmış ve araştırmalarımız için neredeyse ihtiyaç duyduğumuz her şey (cihaz ve malzeme) laboratuvarımızda bulunmaktaydı.

Dr. Rahmiye Tanrıseven kürsüye asistan olarak başlamıştı. Burhan hoca Mart 1978'de dekan oldu (3 ay kadar sonra da istifa etti). Kürsüye Dr. Yener Aslan ve Birsal Kavaklı asistan olarak katıldılar. Araştırma çalışmalarımız esas olarak 3 konuya yönelikti. Bunlar 1.) Kolin'in farmakolojik etkileri ve etki mekanizmaları, 2) *I*-Tirozininin katekolamin sentezine ve katekolaminerjik nörotransmisyonu etkileri, ve 3) Sempato-adrenal sistemin merkezi uyarılmasının ganglionlar düzeyinde haritasının çıkarılması (TÜBİTAK Projesi, TAG-437). Bu 3 konuda araştırma konuları yanında laboratuvarında çeşitli ilaçların (fenitoin, fenobarbital, karbamezepin, digoksin gibi) kan düzeyi ölçümlerini (terapötik ilaç izleme, therapeutic drug monitoring) başlattık. Araştırmalarımız için kurduğumuz nöro-endokrin laboratuvarını tüm hastanenin rutin ve araştırma gereksinimleri için hizmet veren konuma getirdik.

Tüm bu kürsü içi olumlu durumu ve gelişmelere karşın Fakülte, Üniversite ve Ülke çok ciddi sorunlar yaşanmakta idi (14). Bu olumsuz koşullar altında ve siyasi ortamda nedeni ile araştırmaları sürdürürebilmek, tamamlamak, sonuçlarını toplayıp yazmak ve yayınlamak mümkün olmadı. Bu dönemde yayın çalışması birkaç makale ve kongre bildirisi ile sınırlı kaldı (aşağıda listelenmiştir). Bu dönemde elde edilen birçok önemli bulgu sonradan tamamlanabilmiş ve yayına dönüştürülmüştür (aşağıdaki listedeki 8-10. yayınlar).

1. Özyurt G, **Ulus, İ.H.**, Tanrıseven, R.: Akut ve kronik organik fosforlu insektisid zehirlenmelerinde kolinesteraz düzeyi. *Farmakoloji ve Tedavi*, 2: 46-48, 1979.

2. **Ulus, I. H.**, Arslan, Y., Tanrıseven, R., **Kıran, B. K.** : Postsynaptic effects of choline administration. In: Nutrition and the Brain, Vol 5, Eds: A. Barbeau, J.H. Growdon, R.J. Wurtman, Raven Press, New York, 1979, pp. 219-225.
3. Özcan O., **Ulus, İ.H.**, Yurtkuran, M.: Omurilik yaralanmalı hastalarda sempatetik aktivite. *Bursa Tıp Fakültesi Dergisi* 8: 149-154, 1981.
4. Özyurt, G., **Ulus, İ.H.**, Eralp, E., Sadıkoğlu, S., Günay, Ü.: Organik fosforlu insektisitlerle akut ve kronik olarak karşılaşan tarım işçilerinde saptanan bazı klinik ve laboratuvar bulguları. *Doğa Bilim Dergisi* 6: 67-77, 1982.
5. **Ulus, İ.H.**, Kavaklı, B., Arslan, Y., **Kıran, B.K.**: Sempatetik sistemin seçici bölgesel uyarılması. I. Refleks mekanizmalarla uyarılmanın dağılımı. *Doğa Bilim Dergisi* 6: 37-46, 1982.
6. **Ulus, İ.H.**, Kavaklı, B., Arslan, B.Y., **Kıran, B.K.**: Sempatetik sistemin seçici bölgesel uyarılması. II. Merkezi Nörotransmitterlerin etkileri. *Doğa Bilim Dergisi* 6: 79-85, 1982.
7. Taga, Y., **Ulus, İ.H.**, Özkan, K., **Kıran, B.K.**: Sıçanlarda kolin'in serbest yağ asitlerine etkisi. *Uludağ Univ Tıp Fak Derg* 11: 81-85, 1984.
8. **Ulus, I.H.**, Millington, W. R., Büyükuysal, R.L., **Kıran, B.K.**: Choline as an agonist: Determination of its agonistic potency on cholinergic receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 37: 2747-2755, 1988.
9. Arslan, Y.B., **Ulus, I.H.**, Savcı, V., **Kıran, B.K.**: Effect of intraventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 17: 814- 814-821, 1991.
10. **Ulus, I.H.**, Arslan, B.Y., Savcı, V., **Kıran, B. K.**: Restoration on blood pressure by choline treatment in rats made hypotensive by haemorrhage. *Br. J. Pharmacol.*, 116: 1911-1917, 1995.

1985-2000 Toparlanma ve gelişme dönemi

Bu dönemde askeri idare sona ermiş ve siyasal ortam kısmen toparlanmıştı (15). 1985 yılı bizim açımızdan toparlanma ve olumlu bir araştırma ortamının oluşması için önemli bir yıl oldu. Burhan hoca Diyarbakır görevi sonrası Bursa'ya döndü. Ecz. Nezahat Demiröz ve Dr. Levent Büyükuysal kürsüye kadrolu olarak atandılar. 1985 yazında Duaçınarı'ndaki 4 odalık alandan Görükle Yerleşkesindeki 3 büyük koridordan oluşan laboratuvarımıza taşındık.

Seksenli yılların sonlarından itibaren çok sayıda değerli araştırmacı, uzmanlık ya da doktora çalışmaları için, laboratuvarımıza katıldı. Dr. Vahide Savcı, Dr. Sibel Gürün, Dr. Can Bora Ünal ve Dr. Sinan Çavun'un kolininin farmakoloji etkilerinin (özellikle kardiyovasküler ve endokrin sisteme yönelik etkileri) anlaşılmasına yönelik çalışmalarda önemli katkıları oldu.

Doksanlı yıllar içinde araştırmacı kadromuzda zenginleşmeye karşın, ülkedeki siyasal belirsizlikler ve ekonomik çöküntüler nedeni ile genel akademik hayat ve araştırmalar bakımından olumsuz bir durum yaratmaktaydı (15).

Bu dönemde yapılan çalışmalara ait yayınlara bazı örnekler aşağıda gösterilmiştir.

1. Arslan, Y.B., **Ulus, I.H.**, Savcı, V., **Kıran, B.K.**: Effect of intraventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 17: 814- 814-821, 1991.
2. Büyükuysal, L.R., **Ulus, I.H.**, Aydın, S., **Kıran, B.K.**: 3,4-Diaminopyridine and choline increase acetylcholine release in rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.*, 281: 79-185, 1995.
3. **Ulus, I.H.**, Arslan, B.Y., Savcı, V., **Kıran, B.K.**: Restoration on blood pressure by choline treatment in rats made hypotensive by haemorrhage. *Br. J. Pharmacol.*, 116: 1911-1917, 1995.
4. Savcı, V., Gürün, S., **Ulus, I.H.**, Kıran, B.K.: Intraventricular injection of choline increases plasma oxytocin levels in conscious rats. *Brain Res.*, 709: 97-102, 1996.

5. Savcı, V., Gürün, S., **Ulus, I.H., Kiran, B.K.**: Effect of intraventricularly injected choline on plasma ACTH and β -endorphin levels in conscious rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 309: 275-280, 1996.
6. Savcı, V., **Ulus, I.H.**: Central choline reverses hypotension caused by α -adrenoceptor or ganglion blockade in rats: the role of vasopressin. *Eur. J. Pharmacol.*, 311: 153-161, 1996.
7. Savcı, V., **Ulus, I.H.**: Cardiovascular effects of central choline during endotoxin shock in the rat. *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 30: 667-675, 1977.
8. Gürün, S., Savcı, V., **Ulus, I.H.**: Intracerebroventricular choline reverses hypotension induced by acute chemical sympathectomy. *J. Auto. Pharmacol.*, 17:155-163, 1997.
9. Gürün, S., Savcı, V., **Ulus, I.H., Kiran, B.K.**: Centrally administered choline increases plasma prolactin levels in conscious rats. *Neurosci. Lett.*, 232: 79-82, 1997.
10. **Ulus, I.H.**, Özyurt, G., Korfalı, E.: Decreased serum choline concentrations in humans after surgery, childbirth and traumatic head injury. *Neurochem. Res.*, 23: 731-736, 1998.
11. Büyükuysal, R.L., **Ulus, I.H., Kiran, B.K.**: Age-related alterations in pre-synaptic and receptor-mediated cholinergic functions in rat brain. *Neurochem. Res.*, 23: 723-730, 1998.
12. Savcı, V., **Ulus, I.H.**: Choline administration reverses hypotension in spinal cord transected rats: the involvement of vasopressin. *Neurochem. Res.*, 23: 737-745, 1998.
13. Savcı, V., Gurun, S., Cavun, S., **Ulus, I.H.**: Cardiovascular effects of centrally injected tetrahydroaminoacridine in conscious normotensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 346: 35-41, 1998.
14. Unal, C.B., Demiral, Y., **Ulus, I.H.**: The effects of choline on body temperature in conscious rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 363: 121-126, 1998.

Bu dönemde Aralık 1986-Ağustos 2007 arasında (8 ay), 1988-1992 arasında ve 1995-2000 arasında her yıl Haziran-Ağustos (3 aylık süreyle) aylarında MIT'te (MIT, Department of Brain and Cognitive Science, Cambridge, MA, USA) Dr. Richard J. Wurtman'ın laboratuvarında araştırmalar yaptım.

Bu dönem içinde yurtdışı kaynaklı çalışmalar ait yayınlardan örnekler aşağıda gösterilmiştir.

1. **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Choline increases acetylcholine release. *Lancet*, 14: 624, 1987.
2. **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Prevention by choline of the depletion of membrane phosphatidylcholine by a cholinesterase inhibitor. *N. Engl. J. Med.*, 318: 191, 1988.
3. **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J., Mauron, C., Blusztajn, J. K.: Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum. *Brain Res.*, 484: 217-227, 1989.
4. Wurtman, R. J., Blusztajn, J. K., **Ulus, I. H.**, G.-Coviella, I. L., Büyükuysal R. L., Growdon, H. H., Slack B. E. : Choline metabolism in cholinergic neurons: Implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Advances in Neurology* 51: 117-125, 1990.
5. Blusztajn, J. K., Growdon, J. H., Lee, H-C, Liscovitch, M., Logue, M., G.-Coviella I. L., Mauron C., Richardson U. I., **Ulus, I.**, Wurtman R. J. : Abnormal phospholipids turnover and pathophysiology of Alzheimer Disease. *Bull. Clin. Neurosci.*, 55: 91-98, 1990.
6. Johnson, D.A., **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Caffeine potentiates the enhancement by choline of striatal acetylcholine release. *Life Sci.*, 51: 1597-1601, 1992.
7. **Ulus, I. H.**, Büyükuysal, L. R., Wurtman, R. J.: N-Methyl-D-aspartate increases acetylcholine release from rat striatum and cortex: Its effect is augmented by choline. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 261: 1122-1128, 1992.
8. **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Metabotropic glutamate receptor agonists increase release of soluble amyloid precursor protein derivatives from rat brain cortical and hippocampal slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281: 149-154, 1997.
9. Wurtman, R.J., Regan, M., **Ulus, I.H.**, Yu, L.: Effect of oral CDP-Choline on plasma choline and uridine levels in human. *Biochem. Pharmacol.*, 60: 989-992, 2000.

10. Maher, T.J., **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Phentermine and other monoamine-oxidase inhibitors may increase plasma serotonin when given with fenfluramines. *Lancet*, 353(9146):38, 1999.
11. Maher, T.J., **Ulus, I.H.**, Wurtman, R.J.: Does phentermine inhibit monoamine oxidase. *Lancet*, 353:1362-1363, 1999.
12. Wurtman, R.J., Maher, T.J., **Ulus, I.H.**: Valvulopathy or primary pulmonary hypertension as possible consequences of administering a serotonin uptake blocker with a monoamine oxidase inhibitor ("Phen-Fen"). *Cardiovasc. Res. Rev.*, 20(6):312-314, 1999.
13. **Ulus, I.H.**, Maher, T.J., Wurtman, R.J.: Characterization of phentermine and related compounds as monoamine oxidase (MAO) inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 59:1611-1621, 2000.

Bu dönemde bazı çalışmalarımız ödüllendirildi (1986 ve 1988 Sandoz Farmakoloji Araştırma Ödülü, 1997-1998 NOVARTIS Farmakoloji Dalı Araştırma gibi). 1999 yılında ise TÜBİTAK Bilim Ödülü kazandım. Ödül gerekçesi olarak "**Sinir sisteminde kolin metabolizması, kolin'in farmakolojik etkileri ve Alzheimer hastalığının tedavisindeki yeri ile ilgili uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmalar**" yapmış olmam gösterilmiştir.

Prof. Dr. Burhan K. Kıran 25 Aralık 1999 tarihinde yasal yaş haddi (67 yaş) nedeni ile emekli oldu.

1 Ocak 2000-13 Şubat 2009:

Burhan hocanın emekliği sonrası Eylül 2004 tarihine kadar anabilim dalı başkanı olarak görev yaptım. O dönemde laboratuvarımıza yeni ve çok aktif bir araştırmacı gurubu (Dr. Gökhan Göktaay, Dr. Mehmet Cansev, Dr. M. Sertaç Yılmaz ve Dr. Emre Hamurtekin gibi) katıldı. Kinik biyokimya ve Veteriner Fakültesinden değerli öğretim üyesi araştırmacılarla ortak çalışmalar planı ve yürütüldü. Olumlu bir araştırma ortamı oluştu ve araştırma sonuçlarının yayına dönüşmesi bakımından çok verimli sayılabilecek dönem geçirdim.

Laboratuvarımızda öğrencilerimiz ile büyük oranda kolin ve kolin bileşiği sitidin-di-fosfokolinin (CDP-Kolin) sıçanlarda kardiyovasküler ve endokrin etkileri üzerine çalıştık. Bu çalışmalardan kaynaklanan yayınlara örnekler aşağıda gösterilmiştir.

1. Savcı, V., Cavun, S., Gurun, M.S., **Ulus, I.H.**: Reversal of haemorrhagic shock in rats by tetrahydroaminoacridine. *Pharmacology*, 62: 36-44, 2001.
2. Savcı, V., Goktalay, G., **Ulus, I.H.**: Intracerebroventricular choline increases plasma vasopressin and augments plasma vasopressin response to osmotic stimulation and hemorrhage. *Brain Res.*, 942:58-70, 2002.
3. Savcı, V., Cavun, S., Goktalay, G., **Ulus, I. H.**: Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive animals: the involvement of cholinergic system. *Nauny-Schmiederg's Arch. Pharmacol.*, 365: 388-398, 2002.
4. Gurun, M.S., Ilcol, Y.Ö., Taga, Y., **Ulus, I.H.**: Hyperglycemia induced by intracerebroventricular choline: involvement of the sympatho-adrenal system. *Eur. J. Pharmacol.*, 438:197-205, 2002.
5. Savcı, V., Goktalay, G., Cansev, M., Cavun S., Yılmaz M.S., **Ulus, I.H.**: Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: effect is mediated by central cholinergic activation. *Eur. J. Pharmacol.*, 468: 129-139, 2003.
6. Ilcol, Y.O., Gurun, M.S., Taga, Y., **Ulus, I.H.**: Choline increases serum insulin in rat when injected intraperitoneally and augments basal and stimulated acetylcholine release from rat minced pancreas in vitro. *Eur. J. Biochem.*, 270:991-999, 2003.
7. Gurun, M.S., Millington, W.R., **Ulus, I.H.**: Choline potentiates the pressor response evoked by glycyl-glutamine or naloxane in haemorrhaged rats. *Clin. Exp. Pharmacol.Physiol.*, 30: 640-642, 2003.
8. Cavun, S., Savcı, V., **Ulus, I.H.**: Centrally injected CDP-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 18: 71-77, 2004.

9. Cansev, M., Yilmaz, M. S., Ilcol, Y.O., Hamurtekin, E., **Ulus, I.H.:** Cardiovascular effects of CDP-choline and its metabolites: involvement of peripheral autonomic nervous system. *Eur. J. Pharmacol.*, 577: 129-142, 2007.
10. Ilcol, Y.O., Cansev, M., Yilmaz, M.S., Hamurtekin, E., **Ulus, I.H.:** Intraperitoneal administration of CDP-choline and its cholinergic and pyrimidinergic metabolites induce hyperglycemia in rats: involvement of the sympathoadrenal system. *Arch. Physiol. Biochem.*, 113: 186-2001, 2007.
11. Ilcol, Y. O., Cansev, M., Yilmaz, M. S., Hamurtekin, E., **Ulus, I.H.:** Peripheral administration of CDP-choline and its cholinergic metabolites increase serum insulin: Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors are both involved in their actions. *Neurosci. Lett.*, 431: 71-76, 2008.
12. Cansev, M., Ilcol, Y. O., Yilmaz, M. S., Hamurtekin, E., **Ulus, I.H.:** Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations. *Auton. Autacoid. Pharmacol.*, 28: 41-58, 2008.
13. Cansev, M., Ilcol, Y. O., Yilmaz, M. S., Hamurtekin, E., **Ulus, I.H.:** Choline, CDP-choline or phosphocholine increases plasma glucagon in rats: involvement of the peripheral autonomic nervous system. *Eur. J. Pharmacol.*, 28: 315-322, 2008.
14. Isbil-Buyukcoskun, N., Ilcol, Y.O., Cansev, M., Hamurtekin, E., Ozluk K., **Ulus. I.H.:** Central choline supresses plasma renin response to graded haemorrhage. *Clin. Exp. Phar. Physiol.*, 35: 1023-1031, 2008.

Veterinerlik Fakültesi araştırcıları ile kolin ve CDP-kolin'in köpeklerde oluşturulan deneysel endotoksin şokunda etkileri bir seri araştırmada test edilmiştir. Bu çalışmalarında kolin ve CDP-kolin güçlü bir şekilde endotoksin etkilerini önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmalarla ilgili yayınlar aşağıda gösterilmiştir.

1. Ilcol, Y.O., Yılmaz, Z., **Ulus, I. H.:** Endotoxin alter serum free choline and phospholipid bound choline concentrations, and choline administration attenuates endotoxin-induced organ injury in dogs. *Shock*, 24: 288-293, 2005.
2. Yılmaz, Z., Ilcol, Y.O., Torun, S., **Ulus, I. H.:** Intravenous administration of choline or CDP-choline improves platelet count and platelet closure times in endotoxin-treated dogs. *Shock*, 25: 73-79, 2006.
3. Ilcol, Y.O., Yılmaz, Z., Cansev, M., **Ulus, I. H. :** Choline and CDP-choline alters serum lipid responses to endotoxin in dogs and rats: involvement of the peripheral nicotinic acetylcholine receptors. *Shock*, 32: 286-194, 2009.
4. Yılmaz Z, Ozarda Y, Cansev M, Eralp O, Kocaturk M, **Ulus I. H.:** Choline or CDP-choline attenuates coagulation abnormalities and prevents the development of acute disseminated intravascular coagulation in dogs during endotoxemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 21(4): 339-348, 2010.

İnsanda kan kolin düzeyinin düzenlenmesi ile ilgili olarak insanlarda yürütölen çalışmalarında ise, cerrahi stresin kan kolin düzeyinde ani azalmaya yol açtığı, renal yetmezlikteki diyaliz hastalarında kan kolin düzeyin yükseldiği, diyaliz sırasında düştüğü, gebelik ve süt verme dönemlerinde kan kolin düzeylerin yükseldiği ve yeni doğan bebeklerde 2 yaşına kadar kan kolin düzeyin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçların yer aldığı yayınlara örnekler aşağıda gösterilmiştir.

1. **Ulus, I.H.,** Özyurt, G., Korfalı, E.: Decreased serum choline concentrations in humans after surgery, childbirth and traumatic head injury. *Neurochem. Res.*, 23: 731-736, 1998.
2. Ozarda Ilcol, Y., Uncu G., **Ulus I.H.:** Free and phospholipid-bound choline concentrations in serum during pregnancy, after delivery and in newborns. *Arch. Physiol. Biochem.*, 110:393-399, 2002.

3. Ilcol, Y.Ö., Ozyurt, G., Kilicturgay, S., Uncu, G., **Ulus, I.H.**: The decline in serum choline concentration in humans during and after surgery is associated with the elevation of cortisol, adrenocorticotrophic hormone, prolactin and beta-endorphin concentrations. *Neurosci. Lett.*, 324: 41-44,2002.
4. Ilcol, Y.O., Dilek, K., Yurtkuran, M., **Ulus, I.H.**: Changes of plasma free choline and choline-containing compounds' concentrations and choline loss during hemodialysis in ESRD patients. *Clin Biochem.*, 35: 233-239, 2002.
5. Ilcol, Y.O., Donmez, O., Yavuz, M., Dilek, K., Yurtkuran, M., **Ulus, I.H.**: Free choline and phospholipid-bound choline concentrations in serum and dialysate during peritoneal dialysis in children and adults. *Clin. Biochem.*, 35: 307-313, 2002.
6. Ilcol, Y.O., Yilmaz, Z., **Ulus, I.H.**: Serum free and phospholipid-bound choline decrease after surgery and methylprednisolone administration in dogs. *Neurosci. Lett.*, 339:195-198, 2003.
7. Ilcol, Y.O., Uncu, G., Goren, S., Sayan E, **Ulus I.H.**: Declines in serum free and bound choline concentrations in humans after three different types of major surgery. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 42: 1390-1395, 2004.
8. Ilcol Y.O., Ozbek, R., Hamurtekin, E., **Ulus, I.H.**: Choline status in newborns, infants, children, breast-feeding women, breast-fed infants and human breast milk. *J. Nutr. Chem.*, 16:489-499, 2005.
9. Ilcol, Y.O., Basagan-Mogol, E., Cengiz, M., **Ulus, I.H.**: Elevations in serum cerebral injury markers correlates with serum choline decline after coronary artery bypass grafting surgery. *Clin. Chem. Lab. Merd.*, 44: 471- 478, 2006.

Bu dönemde (2000-2009) de MIT'te Dr. Wurtman'ın laboratuvarında 3 aylık yaz dönemi (Haziran-Ağustos) çalışmalarımı sürdürdüm. Bu dönemin bir kısmında Prof. Dr. Mehmet Cansev doktora sonrası çalışmaları için Wurtman'ın laboratuvarında idi. Bu dönemdeki çalışmalar büyük oranda Dr. Mehmet Cansev'in katılımı ile yürütülmüştür. Bu çalışmalarda fosfolipid öncül maddelerinin (Kolin, Uridin ve DHA gibi) beyinde sinaptojenezi arttırdıkları gösterilmiştir (bu çalışmalar ait yayın örnekleri aşağıda gösterilmiştir). Bu bulgulara dayalı olarak Nutricia firması bu maddeleri içeren "**Souvenaid**" ticari adıyla bir "**Medikal Food**" geliştirmiştir. Klinik denemeler bu fosfolipid öncül maddelerinin etkileri Minimal Kognitiv Bozukluğu olan insanlarda olumlu etkileri gösterilmiş olup (17-23) ve **Souvenaid**® bugün 20 kadar batı ülkesinde "**Medical Food**" kategorisinde kullanılmaktadır.

1. Richardson, U.I., Watkins, C.J., Pierre C, **Ulus IH.**, Wurtman R.J.: Stimulation of CDP-choline synthesis by uridine or cytidine in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Brain Res.*, 971: 161-167, 2003.
2. Wurtman, R. J., **Ulus, IH.**, Cansev, M., Watkins, C. L., Wang, I., Marzloff, G.: Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res.*, 1088: 83-92, 2006.
3. **Ulus, IH.**, Watkins, C.J., Cansev, M., Wurtman, R. J.: Cytidine and uridine increase striatal CDP-choline levels without decreasing acetylcholine synthesis and release. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 26: 563-577, 2006.
4. Cansev, M., Wurtman, R.J., Sakamoto, T., **Ulus, IH.**: Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimers Dement*, 4, S153-S168, 2008.
5. Cansev, M, **Ulus, IH.**, Wang, L., Maher, T.J., Wurtman, R.J. Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci. Res.*, 62: 2006-209, 2008.
6. Cansev, M., Marzloff,G., Sakamoto, T., **Ulus, IH.**, Wurtman RJ: Giving Uridine and/or Docosahexaenoic Acid Orally To Rat Dams During Gestation and Nursing Increases Synaptic Elements in Brains of Weanling Pups. *Dev. Neurosci.*, 31: 181-191, 2009.
7. Wurtman, R. J., Cansev, M., **Ulus, IH.**: Synapse formation is enhanced by oral administration of uridine and DHA, the circulating precursors of phosphatides. *J. Nutr. Health Aging*, 13: 189-197, 2009.

8. Wurtman, R. J., Cansev, M., Sakamoto, T., **Ulus, IH.**: Administration of docosahexaenoic acid, uridine and choline increases levels of synaptic membranes and dendritic spines in rodent brain. *World Rev. Nutr. Diet*, 99:71-96, 2009.
9. Wurtman, R. J., Cansev, M., Sakamoto, T., **Ulus, IH.**: Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Ann. Rev. Nutr.*, 29: 59-87, 2009.
10. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, **Ulus IH.** : Nutritional modifiers of aging brain function: use of uridine and other phosphatide precursors to increase formation of brain synapses. *Nutr Rev* 68 (sup 2): S88-101, 2010.

16 Şubat 2009-Kasım 2019: Acıbadem Üniversitesi dönemi

Şubat 2009 yılında Uludağ Üniversitesinden emekli olarak Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesine geçtim. Acıbadem Üniversitesi Mayıs 2007 tarihinde kurulmuş ve 2009-2010 eğitim-öğretim döneminde de ilk öğrencilerini alarak geçici binasında eğitime başladı. Üniversitemizin bugün modern bir kampüsü, modern cihazlarla donatılmış laboratuvarları, deney hayvanları merkezi ve araştırma olanakları bulunuyor.

Bu dönemde aşağıdaki yayınlar yapılabilmektedir.

1. Aslan E, Kocaeli H, Bekar A, Tolunay S, **Ulus IH.**: CDP-choline and its endogenous metabolites, cytidine and choline, promote the nerve regeneration and improve the functional recovery of injured rat sciatic nerves. *Neurol Res.*, 33 (7):766-773, 2011.
2. Caner B, Kafa MI, Bekar A, Kurt MA, Karli N, Cansev M, **Ulus IH.**: Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Neurol Res.*, 34(3):238-45, 2012.
3. Savran M, Bekar A, Cansev M, Tolunay S, **Ulus IH**, Taskapilioglu MO.: Prevention of epidural fibrosis in rats by local or systemic administration of citicoline. *Turk Neurosurg.*, 22(5):634-40, 2012.
4. Babalık A, **Ulus IH**, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildiz L, Çarpaner E. Pharmacokinetics and serum concentrations of antimycobacterial drugs in adult Turkish patients. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 17(11):1442-1447, 2013.
5. Babalik A, **Ulus IH**, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildizi L, Capaner E. : Plasma concentrations of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus. *Antimicrob Agents Chemother.*, 57(11):5740-5742, 2013.
6. Ozarda Y, Cansev M, **Ulus IH.** Relations of human breastmilk choline content with maternal hormonal status. *Breastfeed Med.*, 9(1):39-44, 2014.
7. Ozarda Y, Cansev M, **Ulus IH.** : Breast milk choline contents are associated with inflammatory status of breastfeeding women. *J Hum Lact.*, 30(2):161-166, 2014.
8. Cansev M, Orhan F, Yaylagul EO, Isik E, Turkyilmaz M, Aydin S, Gumus A, Sevinc C, Coskun N, **Ulus IH**, Wurtman RJ. Evidence for the existence of pyrimidineric transmission in rat brain. *Neuropharmacology*, 91:77-86, 2015.
9. Yilmaz Z, Eralp Inan O, Kocaturk M, Baykal AT, Hacariz O, Hatipoglu I, Tvarijonaviciute A, Cansev M, Ceron J, **Ulus IH.** Changes in serum proteins after endotoxin administration in healthy and choline-treated calves. *BMC Vet Res.*, 12:210, 2016.
10. Gurel B, Cansev M, Sevinc C, Kelestemur S, Ocalan B, Cakir A, Aydin S, Kahveci N, Ozansoy M, Taskapilioglu O, **Ulus IH**, Başar MK, Sahin B, Tuzuner MB, Baykal AT. : Early Stage Alterations in CA1 Extracellular Region Proteins Indicate Dysregulation of IL6 and Iron Homeostasis in the 5XFAD Alzheimer's Disease Mouse Model. *J. Alzheimer's Disease*, 61: 1399-1410, 2018.
11. Eralp Inan O, Tvarijonaviciute A, Kocaturk M, Rubio CP, Kasap S, Cansev M, Ceron JJ, Yilmaz Z, **Ulus IH.** : Serum choline and butyrylcholinesterase changes in response to endotoxin in calves receiving intravenous choline administration. *Res Vet Sci.*, 125:290-297, 2019.

12. Gurel B, Cansev M, Koc C, Ocalan B, Cakir A, Aydin S, Kahveci N, **Ulus IH**, Sahin B, Basar MK, Baykal AT. : Proteomics Analysis of CA1 Region of the Hippocampus in Pre-, Progression and Pathological Stages in a Mouse Model of the Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.*, 16(7):613-621, 2019.

Farmakoloji araştırmalarında 50+7 yılın özeti

Ülkemizde modern farmakolojinin kuruluş ve gelişiminde, evrensel bilime entegre olmasında 1960'lı yıllarındaki Ankara Tıp Farmakoloji Kürsünün önemli ve çok ciddi katkıları vardır. Biz (Prof. Dr. Burhan K. Kıran ve Prof. Dr. İsmail H. Ulus) bu dönemde Ankara Tıp Farmakolojide bulunduğumuz Sonrasında Bursa'da (Bursa Uludağ Üniversitesi' inde) donanımlı bir farmakoloji laboratuvarı kurma ve araştırma yapma fırsatımız oldu. Ülkemizde modern farmakolojinin gelişmesine katkıda bulunmaya çalıştık. Araştırmalarımızı evrensel bilimsel kurallara uyararak ve geçerli yöntemleri kullanarak yürütmeye özen gösterdik. Araştırmalardan elde ettiğimiz bulguları alanlarında etkin uluslararası bilimsel dergilerde yayınlamaya gayret ettik. Uzun araştırma döneminde ülkemizde siyasal huzursuzluklar, askeri darbeler, tekrarlanan ekonomik krizler yaşandı. Bu durumlar günlük yaşamımızı, akademik hayatımızı ve araştırmalarımızı olumsuz etkiledi ve verimimizi düşürdü. Geriye doğru eleştirel bir bakış attığımızda, şüphesiz, "daha iyi olabilirdi" demek mümkün. Ancak, gene de, araştırmalarımızla evrensel bilime önemli katkılar da bulunduğumuza inanıyoruz.

Araştırmalarımızın evrensel bilime katkısı aşağıda belirtilen 6 ana başlık altında toplanabilir:

- 1) Kolin nörotransmitter asetilkolinin sentez ve salıverilmesini artırır, kolinerjik nörotransmisyonu yükseltir ve kolinerjik nitelikte etkilere yol açar.
- 2) Kolin yüksek konsantrasyonlarda muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini direk agonist olarak uyarabilir.
- 3) Kolin bazı fosfolipid öncül maddeleri ile (üridin ve omega-3 yağ asitleri gibi) kombine kullanılırsa beyinde sinaptojenezi artırır ve sinaps kaybıyla ilişkili klinik durumlarda yararlı olabilir.
- 4) Kolin ve kolin bileşikleri (CDP-Ch gibi) hemorajik ve endotoksin şokunda kan basıncını düzeltirler ve endotoksin şokunda organ hasarını önlerler ve hayatta kalımı artırır.
- 5) İnsanda kan kolin düzeyi yeni doğan bebeklerde, hamile ve emziren annelerde, renal yetmezlikte yüksektir. Cerrahi işlemler kan kolin düzeyini düşürür.
- 6) Sempatoadrenal sistem stress altında ve ilaç tedavisi ile bölgesel ve ganglionlar düzeyinde seçici şekilde uyarılır.

Günümüzde farmakolojide çok iyi yetişmiş bilimsel donanımı yüksek kadrolar var. Laboratuvar olanakları ve araştırma için ayrılan ve ulaşılabilecek fonlar çok daha iyi. Bilgiye ulaşım hızlı. Genç ve donanımlı araştırmacılarımızı farmakoloji alanında evrensel bilime önemli katkılar yapabileceklerine inanıyoruz ve başarılar diliyoruz.

Teşekkür

Bu sunumda yer araştırmalara parasal destek; görev yaptığımız kurumların yıllık bütçelerinden, Araştırma Fonu, TÜBİTAK , NATO ve MIT projelerinden sağlanmıştır. Bu destekler için kurumlara ve yöneticilerine teşekkür ediyoruz.

Prof. Dr. Richard J. Wurtman ve Prof. Dr. William R. Millington araştırmalarımıza sınırsız destek sağlamışlar ve araştırmacılarımızın doktora sonrası eğitimleri ve deneyimleri için laboratuvarlarını açmışlardır. Kendilerine şükran borçluyuz.

Carol J. Watkins'e (MIT), Sami Aydın'a, Şevket Doğrusöz'e ve Ahmet Demirbilek'e çalışmalarım (İsmail H. Ulus) sırasında gösterdikleri çok değerli yardım ve destekleri için teşekkür ediyorum.

Kaynaklar ve Notlar

1. Melli M, Güler Ç, Kurt Y.: Türk Farmakoloji Tarihi. Özdoğan Matbaa Yayın Ltd. Şti., Ankara, 2015.
2. Bu bölümde tırnak (“”) içerisinde yer alan ve “italik” olarak verilen kısımlar Prof. Dr. Burhan K. Kıran’ın Prof Dr. Kazım Türker anısına hazırlanan bir konuşma metninden aynen alınmıştır. Yazıda italik içinde yer alan ve “.....” Şeklinde kısımlar ilgili yazıdan konu ile doğrudan bağlantılı olmayan ve tarafımdan çıkarılmış kısımları göstermektedir.
3. Vane JR: The use of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood. *Br J Pharmacol Chemother.*, 1964; 23: 360-73.
4. Ankara’da uzmanlık çalışmalarına başladığımız dönemde iktidarda Adalet Partisi hükümeti vardı. Rahmetli Süleyman Demirel (o zaman biz öğrencilerin adlandırması ile “Morison Süleyman”) başbakandı. Üniversitelerde boykotlar ve işgaller vardı. Üniversitelerde değişim beklentileri yüksekti. Biz gençler üzerinde Vietnam Savaşının, Filistin olaylarının, 1968 Prag Baharı ve Çekoslavakya’nın Kızıl ordu tarafından işgali, Che Guevera’nın Güney Amerika’da öldürülmesi gibi olayların önemli etkileri vardı. Sol fikirlerin tüm dünyada yaygınlaştığı üniversite gençleri arasında yaygın ve egemen görüş haline geldiği bir dönemdi. Ben öğrenciliğimin son yılında öğrenci temsilciliği ve asistanlığın ilk 2 yılında da “asistan temsilcisi” olarak fakülte yönetim kurulunda görev yaptım. Uzmanlık çalışmaları devam ederken 12 Mart 1971 Muhtırası verildi. Hükümet istifa etti ve Kasım 1973 tarihine kadar askeri dönem ve sıkıyönetim altında geçti. Anayasa ve Üniversite yasası değiştirdi. Binlerce genç tutuklandı, hapse atıldı, işkence gördü ve öldürüldü. 12 Mart muhtırası kürsüde ciddi olumsuz sonuçlara yol açtı. Ağustos 1972 de Dr. Şemuel Sivil tutuklandı. Benim asistanlık görevime son verildi. 12 Mart’ın Kürsüdeki yarattığı havanın etkisi ile Dr. Sabih Kayan Yurtdışına gitti. Burhan hoca 1973 sonu Bursa’ya geçti.
5. van Rossum, J.M. van den Brink F.: Cumulative dose-response curves. Introduction to the technique. *Arch. Int. Pharmacodyn.*,1963;143: 240-46
6. Ariens, E.J., van Rossum, J.M., Simonis, A.M.: A theoretical basis of molecular pharmacology. I. Interactions of one or two compounds with one receptor system. *Arzneimittelforschung.* 1956; 6:282-93.
7. Ariens, E.J., van Rossum, J.M., Simonis, A.M.: A theoretical basis of molecular pharmacology; II. Interactions of one or two compounds with two interdependent receptor systems. *Arzneimittelforschung.* 1956; 6: 611-21.
8. Ariens E.J., van Rossum J.M.: pD_x, pA_x and pD_x values in the analysis of pharmacodynamics. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1957;110:275-99.
9. Arunlakshana O, Schild H.O.: Some quantitative uses of drugs antagonist. *Br J.Pharmacol.*, 1959; 14:48-58.
10. Kıran B.K., Ulus İ.H. : Reseptör stimüle ve bloke edici ilaçların agonistik ve antagonistik kuvvetlerinin kantitatif değerlendirilmesi. *Bursa Tıp Fakültesi Dergisi* 2 (3): 31-56, 1975.
11. Anton, A.H., Sayre, D.F. : A study of the factors affecting the alumi num oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catechola mines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1962; 138: 360-75.
12. Ulus İ.H. : 6-hidroksidopamin’in fare beyin katekolaminlerine etkisi, *Uzmanlık Tezi, Ankara, 1972.*
13. Ekim 1973’de askeri dönemi sonlandıran seçimler yapıldı. Seçim sonrası CHP ve MSP koalisyonu kuruldu. Genel af yasası çıkarıldı. Temmuz-Ağustos 1974 tarihlerinde “Kıbrıs Barış Harekâtı” gerçekleşti. 20 Haziran 1975 tarihinde ise Bursa Üniversitesi kuruldu ve fakültemizin İstanbul Üniversitesi ile bağlantısı kalmadı.
14. 1975 Mart 1975 mecliste yer alan sağ görüşlü siyasi partiler bir araya gelerek “1. Milliyetçi Cephe” hükümetini oluşturdular. Siyasi bölünme belirgin hale geldi ve 1 Mayıs 1977 kutlamaları Taksim meydanında kanlı şekilde sonuçlandı. Haziran 1977 yapılan seçimler sonrası “2. Milliyetçi Cephe” hükümeti kuruldu. 1977-1980 siyasi ortam gerilmiş, ülke sağ-sol diye ikiye ayrılmış, şehirler, sokaklar okullar, üniversiteler, fakülteler, öğretim üyeleri, öğretmenler, öğrenciler, polisler sağ-sol olarak ikiye

- bölünmüş durumdaydı. Büyük bir ekonomik kriz yaşanmaktaydı ve ülke tam anlamıyla “70 sente muhtaç” haldeydi. Elektrik ve su belirli saatlerde verilebiliyordu ve neredeyse her şeyin karaborsası ve kuyrukları oluşmuştu. Eğitim-öğretim sürdürülemiyor ve günlük 20-25 gencin sokak ortalarında öldürülmeleri söz konusuydu. Sıkıyönetim idaresi vardı. 12 Eylül 1980 günü ise darbe gerçekleşti ve ordu idareye el koydu. Üniversite yasası değiştirildi (1750 sayılı yasa kalktı ve 2547 sayılı yasa yürürlüğe girdi). Tutuklamalar, işkence ve hapis yaygınlaştı. 1402 Sıkıyönetim yasasına dayanılarak üniversitelerden öğretim üyeleri atıldı. Darbe sonrası dönemde, Dr. Rahmiye Tanrıseven, Dr. Yener Arslan ve Dr. Birsal Kavaklı Kürsüden ve sürdürdükleri araştırmalardan ayrıldılar. Prof. Dr. Burhan K. Kıran YÖK ve Rektörlükçe Diyarbakır Dicle Tıp Fakültesinde 2 yıl süreyle görevlendirildi (sürgün edildi).
15. 1983 yılında darbe dönemi sonuçlanmış, seçimler yapılmış ve Anavatan Partisi mecliste büyük bir çoğunluk kazanarak tek başına iktidara geldi. Darbe sonrası 3-4 yıl içinde de ekonomi tekrar kısmen de olsa toparlandı. Üniversitelerde döner sermaye gelirlerine dayalı olarak “Araştırma Fonu” kuruldu.
 16. 1989 yılında yapılan mahalli seçimlerde Anavatan Partisi büyük oy kaybına yol açtı ve büyük şehirlerde (Ankara, İstanbul, İzmir, gibi) muhalefet adayları seçimleri belediye başkanlıklarını kazandı. Genel seçimlerde de Anavatan Partisi meclis çoğunluğu kaybetti ve doksanlı yıllar sonuna kadar kısa ömürlü zayıf koalisyon hükümetlerince idare edildi. Cumhurbaşkanı Turgut Özal ölümü sonrası başbakan Süleyman Demirel Cumhurbaşkanı seçildi. Bu dönem içinde eflasyon çift haneli biçimde sürekli halde yüksek kaldı ve 2 kez (1994 ve 2001 yıllarında) derin ekonomik kriz yaşandı. 28 Şubat Post-modern darbesi oldu. Üniversitelerde baş örtülü kız öğrenciler sorunu yaşandı. Terör lideri Öcalan yakalanıp adalete teslim edildi.
 17. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, **Wurtman RJ**, Wilkinson D, Twisk JW, Kurz A.: Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010;6(1):1-10.
 18. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, **Wurtman RJ**, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ.: Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(1):225-36.
 19. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, Swinkels SH, Sadowsky CH, Bongers A, Rappaport SA, Quinn JF6, Wieggers RL, Scheltens P, Bennett DA: The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of **Souvenaid** in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.*, 2013; 26;5(6):59.
 20. Ritchie CW1, Bajwa J, Coleman G, Hope K, Jones RW, Lawton M, Marven M, Passmore P. **Souvenaid**®: a new approach to management of early Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2014;18(3):291-9.
 21. van Wijk N1, Broersen LM, de Wilde MC, Hageman RJ, Groenendijk M, Sijben JW, Kamphuis PJ. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis.*, 2014; 38(3): 459-79.
 22. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, Wieggers RL, Kamphuis PJ, Scheltens P, Maestú F, van Straaten EC. The effect of **souvenaid** on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One.* 2014; 9(1):
 23. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Sijben J, Scarpini E, Vandewoude MF, Vellas B, Witkamp R, Kamphuis PJ, Scheltens P. Tolerability and safety of **Souvenaid** in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis.*, 2015; 44(2):471-80.

In Silico Medicinal Chemistry Approaches to Drug Design

Prof.Dr. Milan Stefek,

Slovak Academy of Sciences - Bratislava, Slovakia

Medicinal chemistry investigates relationship between biological activity and chemical structure at the molecular level. It is an integral part of modern pharmacology using specific methodical approaches and instruments. The main aim is grossly pragmatic – development of a novel drug; term „drug“ standing for a „medicinal principle“, not for a drug pill. Completion of the medicinal principle into the final drug formulations is the subject of other branches of pharmacology and pharmacy. Methodically-oriented presentation devoted to novel approaches in drug design and development: definition of a „lead“; steps of targeted drug design based on computerized methods of virtual screening *in silico*; specific methods of molecular modeling - ligand-based strategy in identification of a lead structure, optimization of a lead structure. Illustrated by examples from research of novel aldose reductase inhibitors based on 1-indole acetic acid.

Making Preclinical Pharmacology Studies More Robust

Prof. Martin C Michel,

Johannes Gutenberg University, Department of Pharmacology

More than 50% of reported preclinical findings cannot be reproduced. As outright fraud is considered to explain only a minor fraction of this, I will discuss two main root causes – biased design, execution, analysis and reporting of studies and inappropriate use of statistical analysis.

Bias introduces a systematic error and can occur during any phase of a study. Ways to minimize bias include blinding and randomization wherever feasible, reporting on any data points or experiments removed from the analysis, and reporting of all results whether they fit the original hypothesis or not. Specifying the study protocol including definition of primary and secondary research questions, all experimental and analytical methods including sample sizes and planned statistical analyses provides a powerful protection against bias.

Statistical tests report the probability that a given finding (or larger) would have been obtained by chance if the groups being compared had randomly been taken from the same population; it does not inform whether a finding is true, or the effect size is meaningful. It follows that p-values cannot be interpreted at face value if the randomness principle is violated by unconscious or investigator-induced bias, for instance if statistical tests are applied post-hoc to parameters where group differences look large. Moreover, the concept of the False Discovery Rate shows that even if no bias was present, many statistically significant findings are untrue.

Practical examples how to deal with these issues will be shown and discussed.

PANEL

“Beslenme, Biyoaktif Ürünler ve Farmakoterapötik Potansiyelleri”

Eretil Fonksiyon Düzenlenmesi Üzerine Etki Eden Biyoaktif Ürünler Ve Farmakolojik Hedefleri

Prof. Dr. Günay Yetik Anacak

Ege Üniversitesi Eczacılık Fak. Farmakoloji AD.

Ereksiyonun gerçekleşmesi için; nörojenik yollarla uyarılan arteriyel kan akım artışı, kavernoözal düz kaslarda relaksasyon ve penis venöz akımında baskılanma gereklidir. Bu sistemlerin herhangi birinde ya da tümünde yetersizlik olması erektil fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Eretil disfonksiyon (ED); “bir erkeğin sürekli ya da tekrarlayan şekilde, cinsel performans için yeterli penil ereksiyona (sertleşmeye) ulaşamaması ve/veya bunu koruyamaması” olarak tanımlanmaktadır (1). Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışmasına göre 40-70 yaşları arasında ED görülme oranı yaklaşık % 52 civarındadır ve ED görülme riski yaşla birlikte artar (2) ED psikolojik veya organik kökenli olabileceği gibi kullanılan bazı ilaçlardan da kaynaklanabilir. Organik kökenli ED genellikle hormonal, hemodinamik, nörolojik veya vasküler patolojilerden kaynaklanır. ED şiddeti ve görülme sıklığı, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara, obezite ve metabolik sendrom, sedanter yaşam ve depresyon gibi geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığı ve ciddiyeti ile artmaktadır. ED ileride gelişebilecek kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (3).

Eretil disfonksiyon psikolojik, nörolojik, hormonal, vasküler ve kavernoözal dokudaki dengelerin bozulmasından kaynaklanan multifaktöriyel bir hastalık olmasına rağmen, oksidatif stresin, nitrik oksit sentezlenme kapasitesinin ve/veya biyoyararlanımının azalmasının ED gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir (4). Penil dokuda reaktif oksijen türlerinin birikmesinin neden olduğu lipid peroksidasyonu, DNA oksidasyonu, endotelial ve nöronal NO yararlanımının azalması, proinflatuar sitokinler, büyüme faktörlerinin upregülasyonu ve ardından gelişen nörodejenerasyon da ED’ in ilerlemesine katkı verir (5).

Antioksidanların vasküler endoteli koruyarak ve ardından gelişen kavernoözal hasarı ve nörodejenerasyonu engelleyerek ED’ de yararlı olabileceğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (6). Günümüzde diyetle alınan antioksidanlar önemli bir tedavi hedefi olarak dikkati çekmektedir. Diyetle alınan antioksidanların içinde en önemli yerlerden birini polifenoller tutmaktadır. Fransızların et ve yağlı ürünlerle beslenmelerine karşın kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranlarının düşük olması olarak tanımlanan Fransız paradoksunun nedeni Fransızların diyetlerinde sıklıkla kullandıkları polifenollerce zengin kırmızı şarabın koruyucu etkisidir. Kırmızı şarabın içinde bulunan resveratrol’ ün kardiyovasküler sistemde vazodilatör, antioksidan ve diğer yararlı etkileri gösterilmiş ancak erektil disfonksiyondaki etkileri ve mekanizması yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle başladığımız araştırma resveratrol’ün penil dokuda H₂S’i artırarak penil düz kasın gevşemesine neden olduğunu ortaya koymuştur (7).

Resveratrol gibi diğer polifenolik yapıda biyoaktif bileşiklerin de ED’ de etkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Örneğin polifenollerce zengin olan safranin eNOS’u aktive ederek özellikle diyabetik (8) ED’ de yararlı olabileceği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da fluoksetinin neden olduğu (9) ED’ de veya diyabetik ED’ li hastalarda (10) yararlı olabileceğini bildiren çalışmaların yanı sıra etkisiz olduğunu bildiren klinik çalışmalar da mevcuttur (11), sistematik review ve meta analizlerde ise pozitif sonuçlar bildirilmiştir (12).

Eretil fonksiyon üzerinde etkinliği gösterilen ilk biyoaktif moleküllerden biri ise *Corynanthe yohimbe* ağacının kabuğunda bulunan yohimbindir. ED tedavisi için önemli bir alternatif olduğunu gösterilen yohimbin’in esas etki mekanizması alfa2 adrenerjik reseptör blokajıdır (13). *Coleus forskohli* bitkisinin

köklerinden izole edilen diterpen türevi bir alkaloid olan Forskolin ise adenilat siklazı direkt olarak aktive ederek penil dokuda gevşemeye neden olmaktadır (14). Berberin'in ED üzerindeki etkisinin ise NO yolağı üzerinden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15). *Kore ve Panax ginseng* bitkilerinin ekstreleri de (16) NO yolağını etkileyerek ED tedavisinde kullanıma potansiyeline sahiptir. Klinik çalışmalarda da ginsengin etkinliği ortaya konulmuştur (17). *Ginseng*'in içerisinde steroidler, peptitler, glukozidler ve ginsenosidler (tetrasiklik triterpenoid saponinler) bulunur (18). İkiyüz yıla yakın bir süredir impotens tedavisinde kullanılan *Epimedium* bitkisinin aktif bileşiğı icariin'in ise günümüzde ilk sıra ilaç olarak kullanılan sildenafil gibi fosfodiesteraz-5 (PDE-5) enzimini inhibe ettiği (19) ve ED da etkin olabileceğı pek çok prelinik çalışmada gösterilmiştir (20). İcariin üzerinde yapılan kimyasal modifikasyonlarla PDE-5 inhibisyonunda sildenafilen daha potent bir moleküle ulaşılmıştır (21).

PDE enzimini inhibe ettiği gösterilen ve ED tedavisinde umut verici yeni bir farmakolojik hedef ise hidrojen sülfürdür (H_2S) (22). Biyoaktif ürünlerin farmakolojik hedefleri arasında yukarıda sayılan yollar, dopamin, kasılma mekanizmalarının inhibisyonu veya RhoA inhibisyonunun etkileri araştırılmış olmakla birlikte H_2S 'li hedefleyen bitkisel ürün ve biyoaktif moleküllere ait araştırmalar göze çarpmamaktadır. Bu nedenle biz araştırmamızda Anadolu'da afrodizyak etkileri bilinen çakşır otunun ve major bileşiklerinin erektil fonksiyondaki etkilerini ve mekanizmalarında H_2S 'in rolünü araştırdık. Bu amaçla *Prangos Lindl.* (Umbelliferae) türlerinde araştırmamızı gerçekleştirdik. Bunun diğeri bir nedeni de *Prangos* türlerinin kimyasal içeriklerinde göze çarpan furanokumarin yapıda bileşiklerin farklı damarlarda vazodilatör etkilerinin olmasıdır. Bu amaçla Anadolu'da endemik olarak bulunan *Prangos pabularia*, *Prangos Uchretsia* ve *Prangos heynia'nın* kurutulmuş kökleri kloroformda ekstre edilmiş ve kloroform ekstrelerinin penil dokuda gevşetici etkileri, fitokimyasal içerikleri ve farmakolojik etki mekanizmalarında H_2S 'in rolü araştırılmıştır. Sonuçlarımız *P.pabularia*, *P. Heynia* ve *P. uchretsia* kloroform kök ekstrelerinin fenilefrinle ön-kastırılmış penil dokularda konsantrasyona bağılı gevşeme yanıtları oluşturduğunu ortaya koymuştur (EMax: $79,34 \pm 2,93$; $73,06 \pm 2,13$ ve $62,61 \pm 1,05$ sırasıyla). Fitokimyasal analizler *P. pabularia* kloroform ekstresinin 3 majör bileşeni olarak sırasıyla %25.3, %24.2, ve %6.6 oranlarda bulunan izoimperatorin, oksipeusedanin ve imperatorin olduğunu göstermiştir. Daha sonra bu majör bileşikler izole edilmiş ve imperatorin ve izoimperatorin başta olmak üzere üçünün de penil dokuda konsantrasyona bağılı güçlü (yaklaşık % 81-69 arası) gevşetici etkiler oluşturduğunu ortaya konulmuştur. Oksipeusedanin'in penil dokuda neden olduğu gevşemelerin H_2S inhibitörü AOAA ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde inhibe olması ama NOS inhibitörü L-NAME ile inhibe olmaması bu gevşetici etkinin bir kısmından NO'nun değil, H_2S 'in sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca penil dokuda L-sisteinin uyardığı H_2S oluşumunun oksipeusedanin (100 microM) inkübasyonu ile anlamlı olarak artması da bu sonuçları desteklemektedir. İmperatorin ve izoimperatorinin ise hem NO hem de H_2S 'e bağılı gevşetici etkiler gösterdiği bulunmuştur.

Bu sonuçlarımız Anadolu'da afrodizyak olarak kullanılan çakşır otunun ve içerisindeki majör sekonder metabolitlerin, H_2S aracılığıyla penil dokuda gevşetici etkilere neden olması, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanıma potansiyeli taşıdığını ortaya koymaktadır. H_2S daha çok düz kaslardan sentezlenen bir nörotransmitter olduğu için endotelial bütünlük gerektirmemektedir. Bu nedenle H_2S aracılığıyla erektil fonksiyona katkı verebilme potansiyeli olan oksipeusedanin özellikle diyabet veya endotelial disfonksiyonun eşlik ettiği ED' de daha etkin bir tedavi seçeneğı sunabilir.

Teşekkür: TÜBİTAK'a SBAG-117S116 nolu proje kapsamında destekleri için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- 1-NIH Consensus Conference.Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
- 2- The health of normally aging men: The Massachusetts Male Aging Study (1987–2004). Experimental Gerontology, 2004, 39, 975-984.

- 3- Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(1):99–109.
- 4- J. Urol. 174 ,2005; 386–393,
- 5- BJU Int. 2010 ;105(3):404-10.
- 6- Int J Androl. 2011;34(3):225-35.
- 7- J Sex Med. 2015; Oct;12(10):2004-12
- 8- J Evid Based Complementary Altern Med. 2015;;20(4):283-6
- 9- Psychopharmacology (Berl). 2012;223(4):381-8
- 10- J Evid Based Complementary Altern Med. 2015;20(4):283-6.
- 11- Int J Impot Res. 2010;22(4):240-50.
- 12- Avicenna J Phytomed. 2018;8(3):198-209.
- 13- J. Urol. 1998, 159,433–436.
- 14- J. Christ, J. Urol. 1996; 155, 1789–1794.
- 15-Transl Androl Urol. 2017; 6(2): 192–198
- 16- Asian J. Androl. 2013; 15, 503–507.
- 17- Drugs. 2018 Apr;78(6):643-673.
- 18- Curr. Urol. Rep.2011; 12, 470–478.
- 19- J Nat Prod. 2008 ;71(9):1513-7.
- 20- J Sex Med. 2011;8(10):2761-72
- 21- Planta Medica 2008;74(09) ,
- 22- Br J Pharmacol. 2015;172(6):1434-54.

Novel Bioactive Products Acting On Nitric Oxide Pathway And Therapeutic Potential In Cardiovascular System

Olga Pechanova

Centre of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic

Background. Statin therapy is often associated with side effects that may be partially compensated by changes in ROS and nitric oxide (NO) production.

Aim. To reduce the active dose of statins and thereby reduce adverse effects, a nanoparticle-loaded simvastatin with sustained release of the drug has been prepared. The effects of nanoparticle-loaded simvastatin were compared to that of the powder form at the same dose. In addition, the additive effect of CoQ10 was analysed. Finally, the effects of powdered and nanoparticle-loaded simvastatin were compared to the effects of natural polyphenolic substances.

Methods. Twelve week-old male Zucker rats were divided into the lean and obese controls, powdered and nanoparticle-loaded simvastatin groups, CoQ10 and CoQ10 with simvastatin groups, and groups with different polyphenolic extracts. Plasma lipid profile was analysed and NO pathway was determined in the heart and aorta. Oxidative load and proinflammatory factors were analysed as well.

Results. Only nanoparticle-loaded simvastatin significantly decreased triglyceride and LDL levels and reduced protein expression of NADPH oxidase subunits. Both nanoparticle-loaded simvastatin and CoQ10 decreased oxidative load, while its powdered forms did it only when combined. Simvastatin in both forms increased expression of eNOS, however, the NOS activity was increased only after addition of CoQ10. On the other hand, polyphenolic extracts better reduced the level of proinflammatory factors, like expression of iNOS and NF-kappaB in both heart and aorta.

Conclusions. Nanoparticle-loaded statins appear to be promising drugs for obese patients at high risk of cardiovascular disease. Natural polyphenols may serve as an efficacious alternative therapy.

Omega-3 doymamış yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem ve hastalıklarında vasküler ve anti-inflamatuvar etkileri

Gökçe Topal Tanyılmaz

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) gibi omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, insan ve diğer memelilerde endojen olarak sentezlenemeyen ve mutlaka dışarıdan besin yoluyla alınmaları gereken esansiyel yağ asitleridir (1). 1970'li yılların başında Grönland Eskimolarının omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin olan balıkla beslenmelerinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmalarını sağlandığının gözlemlenmesi omega-3 doymamış yağ asitlerin kardiyovasküler etkilerini gündeme getirmiştir (2). Son yıllarda bu konuda yürütülen çalışmalar omega-3 doymamış yağ asitlerinin kardiyoprotektif ve antiinflamatuvar etkileri olduğunu göstermektedir (3-5).

DeneySEL ve klinik araştırmalarda omega-3 doymamış yağ asitlerinin kardiyovasküler etkilerine aracılık eden mekanizmaların trigliserit ve total kolesterol düzeylerini, inflamasyonu ve aterosklerotik plak gelişimini azaltması ayrıca trombosit aktivasyonunu düzenlemesi olduğu bildirilmektedir. Genel olarak ise Nitrik Oksit (NO) ve Siklooksijenaz (COX) yollarının belirtilen kardiyovasküler etkilere aracılık edebilecekleri düşünülmektedir (6-9). Öte yandan, omega-3 doymamış yağ asitlerinin vasküler tonus üzerine olan etkilerini inceleyen bazı çalışmalar da bulunmaktadır ve bu araştırmalar çoğunlukla deney hayvanlarından izole edilen damarlar üzerinde yürütülmüştür. Omega-3 doymamış yağ asitlerinin çalışmalarda endotel bağımlı ve bağımsız etkileri aracılığıyla vasküler tonusun düzenlenmesini sağladıkları belirlenmiştir (10-11). Bu alandaki farklı sonuçların kullanılan damar tipi, hayvan türü, deneysel protokol ve patolojik durum gibi belirleyici değişkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda ise omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin G-proteinine kenetli reseptörlerden serbest yağ asidi reseptörü-4 (FFAR-4) aracılığıyla güçlü anti-inflamatuvar ve insülin duyarlılaştırıcı etki gösterdiği de belirlenmiştir. Bu bulgu omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik önemli bir adım olmuştur. Sonrasında FFAR-4 reseptörünün deney hayvanlarından ve insanlardan izole edilen farklı dokulardaki ekspresyonu tespit edilmiştir (12-13). Ancak FFAR-4 reseptörünün insan damarlarındaki ekspresyonları ise bilinmemektedir. Ayrıca omega-3 doymamış yağ asitlerinin insan kaynaklı damarlar üzerindeki direkt vasküler etkilerinin tanımlanmadığı görülmekteydi.

Bu nedenle, çalışmamızda omega-3 doymamış yağ asitlerinin ilk defa insan kaynaklı damarlar üzerindeki vasküler etkilerinin ve FFAR-4 reseptörünün ekspresyonunun araştırılması hedeflenmiştir.

Araştırmamız insan kaynaklı damarlar olarak koroner arter bypass greft materyali olan safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (İMA) preparatları üzerinde yürütülmüştür. Koroner arter bypass greft cerrahisi, koroner damarların tıkanığı ve ilaçlarla tedaviden herhangi bir sonuç alınamadığı durumlarda tercih edilen bir yöntemdir. Ancak koroner arter bypass greft materyallerinin düşük açık kalma oranı ve spazma yatkınlığı kullanımlarını kısıtlamaktadır. Özellikle de vasküler inflamasyon oluşumu greft materyallerinde ateroskleroz gelişimini tetiklemekte ve böylece açık kalma oranlarını azaltmaktadır (14-15).

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda öncelikli olarak *in vitro* oluşturulan inflamatuvar koşullarda insan SV ve İMA preparatlarının EPA ve DHA ile ön inkübasyonunun etkilerinin incelenmesi üzerine odaklanılmıştır. Bu bölümde EPA'nın ve DHA'nın SV ve İMA preparatlarının vazoreaktivitesi, inflamatuvar ve pro-aterojenik mediyatörlerin saliverilmesi üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Bununla beraber FFAR-4 reseptörünün ilk defa insan kaynaklı damarlardaki ekspresyonu da belirlenmiştir (16-17).

Çalışmalarımız EPA ve DHA gibi omega-3 doymamış asitlerinin koroner bypass greft materyallerinin, operasyon sonrası dönemde gelişen vazospazm ve inflamasyon üzerine olumlu etkiler oluşturabileceğini ve böylece greft materyallerinin yetmezliğini önleyebileceğini önermektedir. Bu nedenle bulgularımızın klinik çalışmalarla da desteklenerek, omega-3 doymamış yağ asit takviyesinin tedavide kullanımına önemli bir katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmalarımız, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmektedir. Proje No: TDK-2017-23155

Referanslar:

1. Innis SM. Omega-3 Fatty Acid Biochemistry: Perspectives from Human Nutrition. *Mil Med.* 2014.
2. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen A. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic west-cost Eskimos. *Lancet.* 1971;297:1143-1146.
3. Zhang Y, Zhuang P, He W, et al. Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals. *J Intern Med.* 2018.
4. Harris WS, Tintle NL, Etherton MR, Vasan RS. Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Clin Lipidol.* 2018.
5. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(21):2747-2757.
6. Calder PC. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol Nutr Food Res.* 2012.
7. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1851(4):469-484.
8. Brown AL, Zhu X, Rong S, et al. Omega-3 fatty acids ameliorate atherosclerosis by favorably altering monocyte subsets and limiting monocyte recruitment to aortic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012.
9. Zanetti M, Grillo A, Losurdo P, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Structural and functional effects on the vascular wall. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
10. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi LA. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(3):191-200.
11. Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A Review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017.
12. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. *Cell.* 2010;142(5):687-698.
13. Li X, Ballantyne LL, Che X, et al. Endogenously generated omega-3 fatty acids attenuate vascular inflammation and neointimal hyperplasia by interaction with free fatty acid receptor 4 in mice. *J Am Heart Assoc.* 2015.
14. de Vries MR, Simons KH, Jukema JW, Braun J, Quax PHA. Vein graft failure: from pathophysiology to clinical outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(8):451-470.
15. Kim FY, Marhefka G, Ruggiero NJ, Adams S, Whellan DJ. Saphenous vein graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment. *Cardiol Rev.* 2013;21(2):101-109.
16. Daci A, Özen G, Uyar İ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce vascular tone and inflammation in human saphenous vein. *Prostaglandin Other Lipid Mediat* 2017;133:29-34.
17. Daci A, Özen G, Karaman EF, et al. In vitro effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid on the vascular tone of a human saphenous vein: Influence of precontractile agents. *Ann Vasc. Surg,* 2019.

PANEL

“Kök hücre ve ilaç”

Kök Hücre İlaç mıdır?

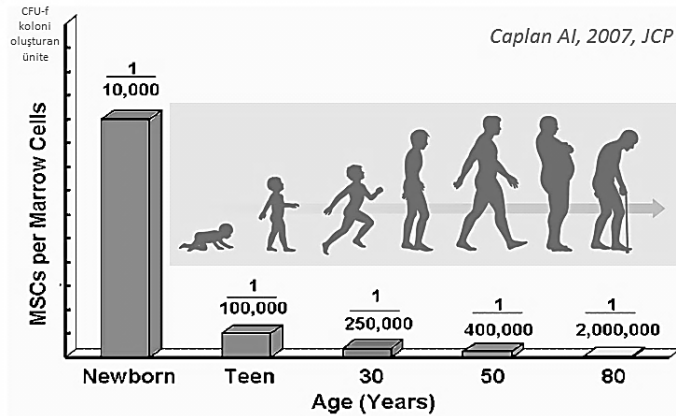
Kansu Büyükaşar

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi T. Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin

Kök Hücreler: Kendilerini yenileyebilme yeteneğine sahip, henüz özelleşmemiş fakat vücuttaki diğer hücelere farklılaşabilen ve hasar görmüş hücre ve dokuların yenilenmesinde ve tamirinde görev alan yedek hücrelerdir. Bu özellikleri sayesinde kök hücreler özellikle bir takım dejeneratif patolojilerin tedavisinde bir seçenek olarak durmaktadır. Ancak bu hücrelerin dışarıdan uygulanmaları durumunda etkinlikleriyle ilgili pek çok bilinmeyen noktalar bulunmaktadır. Bu noktaların bilimsel bir zeminde ortaya konulması, şüphesiz hücre ve ürünlerinin tedavi amaçlı uygulanmalarının önünü açabilir. Özellikle kendini yenileyemeyen bir takım hücrelerin (örneğin, kalp kası hücreleri, kan hücreleri ve sinir hücreleri gibi) harabiyetleri sonucu meydana gelen patolojilerde umut ışığı olabilir.

Kaynaklarına göre pek çok kök hücre rezervuarı bulunmaktadır. Bunlar:

- ❖ Embriyonik Kök Hücreler: 2-3 günlük zigotta bulunurlar ve tüm doku ve hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahiptirler.
- ❖ Kemik İliği Kök Hücreleri: Önemli bir kök hücre kaynağı olarak görünmektedir.
- ❖ Kordon Kanı Kök Hücreleri: En genç kök hücrelerdir ve gerektiğinde saklanıp dejenerasyon durumunda kullanım potansiyeline sahiptirler.
- ❖ Periferik Kan Kök Hücreleri: Çok az da olsa periferik kanda kök hücreler dolaşmaktadır ve hasar durumunda bu bölgeye göç ederek rejenerasyona katkı sağlarlar.
- ❖ Doku Erişkin Kök Hücreleri (karaciğer, diş pulpası, yağ dokusu kök hücreleri vs): Hemen hemen tüm dokularımızda onların yedek deposu olarak görev yapan kök hücre rezervuarı bulunur ve yaşam boyu hasarlanma durumlarında kullanılırlar.
- ❖ Kanseri Kök Hücreleri: Kanseri dokularda da kanseri kök hücreleri bulunabilmektedir ve tümörlerin nüksünde ve antikanser tedavilere dirençte rol oynayabilirler.



Şekil 1. Kemik iliği kök hücre oranının zaman içinde (yaş ile) azalması (Caplan 2007’den uyarlanmıştır).

Her ne kadar kök hücrelerin kendini çoğaltma yeteneği olsa da zamanla doku ve organlarımızda bulunan erişkin kök hücrelerin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca kök hücrelerin de yaşlandığı (*senescence*) sanılmaktadır. Örneğin, yeni doğanda kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücre oranı, ortalama 1:10.000 iken 50 yaşında bu oranın 1:400.000’e kadar düşebildiği tespit edilmiştir (Şekil 1). Yaşlılarda kemik kırılmalarının geç ve güç iyileşmesinin bir nedeni de belki de azalmış kök hücre rezervi olabilir. Dolayısıyla kök hücre rezervinin

korunması ve onların senesensinin geciktirilmesi yaşlılık semptomlarını hafifletebilir ve yaşlılık fenomenini yavaşlatabilir.

Farklılaşma Özelliklerine Göre Kök Hücre Çeşitleri

1. Totipotent Kök Hücreler: Plasenta dahil tüm hücre tiplerine dönüşme potansiyeline sahiptirler.
2. Pluripotent Kök Hücreler: Plasenta hariç hemen her doku tipine dönüşebilirler.
3. Multipotent Kök Hücreler: Çok sayıda hücre türüne dönüşebilirler (örneğin mezenkimal hücreler)
4. Oligopotent Kök Hücreler: Birkaç tip hücreye farklılaşabilen hücreler (yağ, kas, kemik vs)
5. Unipotent Kök Hücreler (sadece bir hücre tipine diferansiye olabilirler (örneğin sperm, cilt)

Embriyonik kök hücre araştırmaları pek çok ülkede çeşitli nedenlerden dolayı yasaklanmıştır. Bu durum bilim adamlarını onları ikame edecek hücre tipini aramaya sevk etmiştir ve bu araştırmalar 2006 yılında **indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin** (iPSC) keşfiyle sonuçlanmıştır. Shinya Yamanaka (Japonya) ve John Gurdon (Birleşik Krallık) bu keşifleriyle Nobel Tıp ödülü almaya hak kazanmışlardır (2012). Bu bilim insanları birkaç transkripsiyon faktörleriyle yetişkin hücrelerin pluripotent kök hücrelere dönüşebildiğini göstermişlerdir. Bu sayede, embriyonik kök hücreler yerine artık bu hücreler, rejeneratif tıp ve hücre tedavisi için önem kazanmıştır.

İndüklenmiş pluripotent kök hücreler dışında yine hücre tedavileri için alternatif olarak kullanılacak bir diğer kök hücre tip de **mezenkimal kök hücrelerdir**. Bu hücreler kemik iliğinde bulunan multipotent progenitör hücrelerdir ve diferansiye olarak farklı tip spesifik mezenkimal dokulara (kıkırdak, kas, kemik iliği stroma, tendon/ligament, yağ, cilt ve diğer konnektif dokular) dönüşebilirler. Kemik iliği dışında, yağ dokusu, tendon, sinovyal membran, karaciğer, diş pulpası, plasenta, amniyon sıvısı ve kordon kanında bulunurlar. Stromal kökenli fibroblast-benzeri mezenkimal kök hücrelerin bir takım özellikleri bulunmaktadır. Kemik iliğinin aksine diğer dokularda çok az bulunurlar. Dışarıdan uygulanacaksa in vitro çoğaltılmaları gerekir. Bu hücreler immünosüpresiftirler ve in vitro koşullarda gen transferi kolaylığı vardır. Ayrıca klinik uygulamada indüklenmiş pluripotent kök hücrelere göre daha güvenilir görünmektedirler.

Kök Hücre Tedavisi: Vücudumuzdaki hücreler hasar gördüklerinde (örneğin, beyin, kalp, karaciğer gibi) doğal biçimde kendileri yenilemeleri bazen zor olabilmektedir. Bu gibi durumlarda dışarıdan kök hücre uygulaması alternatif bir tedavi seçeneği olarak karşımızda durmaktadır. Kök hücrelerin dışarıdan uygulanması aslında görünenden daha fazla zahmetlidir; şöyle ki, bu hücrelerin öncelikle steril/apirojen koşullarda elde edilmesi uygun standartlara sahip laboratuvar şartlarında çoğaltılması ve yine uygun koşullarda elde edilip uygulanması gerekir. Bütün bunlar hücre tedavisinin maliyetini artırır. Ancak kök hücrenin uygulanması her zaman terapötik etkinliği garanti etmez. Uygulamadan sonra bu hücrelerin öncelikle inflamasyon bölgesinde yeterince toplanıp toplanmadığı henüz çok net değildir. Ayrıca viyabilite sorunu da bulunmaktadır. Ancak bir takım aracı makromoleküller sayesinde (mikroveziküller, özellikle eksozom gibi) genetik bilgi aktarımı ile terapötik etki sağlayabilirler. Sonuç olarak terapötik amaçla uygulanan hücrelerin etkililiğinin, güvenilirliğinin ve uygunluğunun bilinmesi gerekir. Ayrıca hücre tedavisinin maliyeti de rasyonel olmalıdır. Bu nedenle hücre tedavide somut bir şeylerin söylenmesi için bir hayli yol alınması gerekiyor gibi görünmektedir. Bu bağlamda multidisipliner yaklaşımlar elzemdir. Hücre tedavisinin değerlendirilmesi, olası komplikasyonların kontrolü, uygulama rasyonelitesi, hücrelerin terapötik etki mekanizmaları, rejenerasyona aracılık eden reseptör ve sinyal yollarının ortaya konulması ve bu yolların manipülasyonu, uygulanan hücrelerin etkinliğinin artırılmasında ile hücre tedavilerde etik sorunlarla ilgili konularda farmakologların rol alması çok önemli olacaktır.

Kök Hücre Tedavisinin (Hücresel Tedavinin) Etkili Olduğu Gösterilen Patolojiler

Kalp Hastalıkları	Akut miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği
Akciğer Hastalıkları	Akut akciğer hasarı, KOAH
Malignansiler	Hematolojik ve solid malignansiler
Kritik Durumlar	ARDS, septik şok, GVHD, yanık
Karaciğer Hastalıkları	Siroz
Nörodejeneratif Hastalıklar	Omurilik zedelenmesi, Alzheimer, Parkinson, ALS, MS, inme
Eklemler Rahatsızlıkları	Kıkırdak hasarı, romatoid artrit, osteoartrit
Göz Hastalıkları	Korneal, makular ve retinal hasarlanmalar ve dejenerasyonlar

Şekil 2. Hücresel tedavinin etkili olduğu patolojiler.

İlaç: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) tanımlamasına göre, “Fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları incelemek veya alan kişinin yararı için değiştirmek amacı ile kullanılan madde ve ürünler”. Bir ilacın bir takım temel özelliği bulunmaktadır. Örneğin, ilaç etkisinin seçici olması (en önemli özellik, selektivite), geçici olması ve doz bağımlı olması. Tedavi amacıyla uygulanan hücreleri bu açılarından ele almak gerekebilir. Bu bağlamda kök hücreyi bir ilaç gibi değerlendirdiğimizde öncelikle hücre etkisinin temel özellikleri, indikasyonları, kontraindikasyonları, uygulama yolları, etki mekanizmaları, farmakokinetik özellikleri ve yan etkiler vs açısından ele almak gerekir.

Kök Hücre İndikasyonları

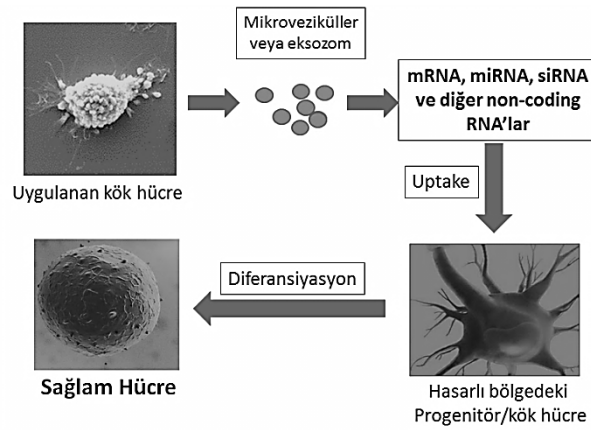
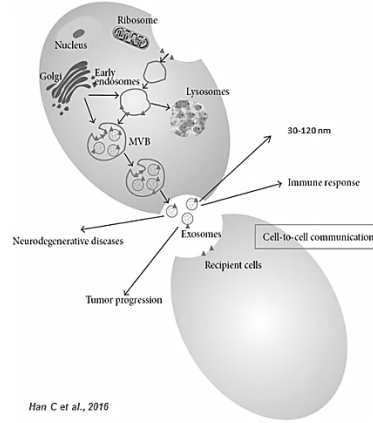
- ❖ Rejeneratif tedavi
- ❖ Otoimmün hastalıklarda immünmodülasyon
- ❖ Transplantasyon
- ❖ Kozmetik amaçlı kullanımlar

Kök Hücre Etki Mekanizmaları: İlk zamanlar dışarıdan uygulanan kök hücrelerin, disfonksiyonel hücrelerin yerini alarak etki ettiği düşünülüyordu. Bu dönüşüme (yer değiştirme) plastisite veya transdiferansiyasyon adı verilmektedir. Ancak bu paradigma şimdilerde değişmiştir. İnflamatuar hastalıklarda terapötik amaçlı uygulanan mezenkimal ya da diğer kök hücreler, inflamasyon bölgesinde toplanıp antiinflamatuvar madde salıverebilirler. İmmün regülatuar özelliğe sahip pek çok biyoaktif madde salıverirler ve hasar bölgesinde rejeneratif bir mikroçevre oluştururlar. Mevcut görüş, hala tam olarak netleşme de, inflamasyon bölgesindeki progenitör hücrelerin dışarıdan uygulanan kök hücre kaynaklı parakrin fonksiyonla desteklenmesidir (trofik aktivite). Ayrıca, uygulanan kök hücrelerin lizis prosesinin bile terapötik etkiyi başlatabileceği ihtimal dâhilindedir. Bunlara ek olarak kök hücreler (özellikle mezenkimal orijinli olanlar), immünoregülasyon (süpresyon) yapabilirler.

Kök Hücrelerin Parakrin Fonksiyonu: Terapötik amaçla dışarıdan uygulanan kök hücreler, hasarlı hücreler tarafından salgılanan kemotaktik ajanlar sayesinde inflamasyon bölgesine çekilmeye çalışılırlar ve buralara ulaşabilmiş olan hücreler salgıladığı parakrin faktörlerle (sitokinler, büyüme faktörleri vd maddeler) hasarın onarılmasında özellikle yararlı olurlar. Kök hücrelerin salgılama fonksiyonundaki en önemli komponent, ekstrasellüler veziküllerdir (özellikle **eksozom** fraksiyonu). Eksozomlar, hasarlı hücre ya da mikroçevredeki progenitör hücre ile uygulanan kök hücre arasındaki horizontal genetik bilginin aktarılmasını sağlarlar.

Eksozomlar: Membranları veya içlerinde kolesterol, sfingomiyelin, seramit, lipit ataçmanlar, nükleik asitler (mRNA, miRNA, siRNA ve diğer non-coding RNA'lar taşırlar. Bu RNA'lar komşu ya da uzaktaki hücreler tarafından alınabilirler. Böylece akseptör hücreyi modüle edebilirler. Ayrıca ısı-şok proteinleri (HSP70, HSP90),

CD9, CD63, CD81 ve CD82, mikrovezikül proteinleri (Alix and TSG-101), membran transport proteinleri (Rab GTPase ve flotillin), dokulara özgü proteinler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayabilirler.



Şekil 3. Kök hücre etki mekanizması (Han C et al. 2016; Büyükaşar, 2017)

Sonuç olarak, kök hücre kaynaklı mikroveziküller (özellikle ekzozomlar) progenitör hücelere mRNA, mikroRNA, siRNA, proteinler, sitokinler, adezyon molekülleri gibi hücre sinyalleme için önemli diğer parakrin faktörlerin transferi için faydalı araçlar olabilir. Eğer uygulanan kök hücrenin etkisi tamamen salıverilen ekzozomlara veya mikroveziküllere bağlı ise belki de kök hücre uygulamasına gerek kalmayacaktır; şöyle ki, lipozom vb taşıyıcı biyo-uyumlu nano-veziküller içine söz konusu etkili maddelerin eklenmesi ve uygulanması yeterli olabilecektir. Böylelikle, belki de kök hücre tedavisini biyoteknolojik ilaçlara devredeceğiz. Kök hücrelerin mikroveziküllerine ilaç yerleştirmeyi başarabilirsek, uygulama sonrası kök hücrenin "homing" özelliğinden faydalanıp ilacı daha etkili ve daha az yan tesirli olduğu lokal bölgeye uygulamış oluruz. Ayrıca bir takım farmakolojik ajanlarla uygulanan hücrelerin hem viyabilitesini hem de diferansiyasyon kapasitesini iyileştirebiliriz.

Kök Hücrenin Uygulama Yolları: İlaçlar hem lokal hem de sistemik yoldan kullanılabilirler. Lokal olarak intralezyonel uygulanabilir. Sistemik uygulamaya göre daha avantajlıdır. Sistemik olarak da intravenöz (akciğer tarafından yakalanma ve canlılık sorunu bulunmaktadır), intraarteriyel (i.v.'ye göre daha avantajlı ancak artmış mikrovasküler oklüzyon ihtimali bulunmaktadır), intramüsküler ve subkütan yoldan uygulanabilirler. Ancak kültürle çoğaltılan mezenkimal kök hücreler intravenöz verildiklerinde taze izole edilenlere göre daha hacimli (yaklaşık 23 µm) oldukları için pulmoner damar yatağına takılabilirler.

Kök Hücrenin Vücuttaki Dağılımı: İ.v. verilen kök hücreler genellikle akciğer tarafından yakalanırlar. Lökositler gibi ekstrasvazyon ile inflamasyon bölgesinde toplanırlar, bu olaya "homing" adı verilir. Lokal uygulama yerinden sistemik dolaşıma geçme ihtimalleri olabilir. Kan akım hızı, tuzaklar (pH, kimyasal çekim,

kemoatraktan maddeler), organ büyüklüğü, yaş ve cinsiyet gibi faktörler, uygulanan kök hücrenin dağılımını etkileyebilir. Mezenkimal kök hücreler, uygulamayı takiben önce akciğerde toplanır daha sonra esas olarak karaciğer ve böbreklerde birikirler. Uygulamadan ~ 24 saat sonra inflamasyon bölgesinde (örneğin iskemik myokarda) kök hücre sinyalleri görülebilir.

Kök Hücrenin Vücuttaki Akıbeti (Metabolizması): İntralezyonel ya da intravasküler kök hücre uygulamasından sonra bu hücreleri takip eden ideal bir görüntüleme yöntemi henüz yoktur. X-ışınları, ultrason, tek-foton emisyon tomografisi, PET, MR ve optik görüntüleme gibi güncel görüntüleme teknikleri şu anda idealden uzaktır. Dolayısıyla kök hücrenin göç etme ve dokulara inkorpore olma paternini henüz tam olarak bilmiyoruz. İn vitro çoğaltılan mezenkimal kök hücrelerin i.a. uygulamasından sonra büyük bir kısmı prekapiller damarlar tarafından yakalanır ve intraarteriyel oklüzyon oluşturabilir. Yakalanan hücreler çoğunlukla non-fonksiyoneldir. Pek çoğu degrade olur ve az bir kısmı mikrovasküler duvara entegre olur. 72 saatlik gözlem boyunca perivasküler bölgede izlenirler ancak alınan sinyallerin, parçalanmış hücrelerden açığa çıkan florasan boyayı içine alan perivasküler makrofajlardan gelme olasılığı da vardır. Sonuç olarak, i.v., i.a. uygulanan kök hücrelerin **çok az** bir kısmı yaşar. Çoğu parçalanıp ölür ancak açığa çıkardığı maddeler terapötik etki gösterebilir.

Kök Hücre Uygulamasının Yan Etkileri: Akut ve kronik yan etkiler görülebilir.

- ❖ İmmün rejeksiyon ve diğer allerjik yan etkiler (Graft versus host disease-GVHD).
- ❖ Emrionik kök hücrelerin tümorojenik özelliği bulunurken, mezenkimal kök hücrelerde böyle bir risk bildirilmemiştir. Ancak indüklenmiş pluripotent kök hücreler ile artmış teratom ilişkisi bulunmaktadır.
- ❖ Genetik modifikasyonlar
- ❖ İmmünoşüpresyon
- ❖ Bakteriyel, viral ve fungal infeksiyon olasılığı artabilir
- ❖ Organ (GİK, böbrek, KC, kalp, akciğer) disfonksiyonları
- ❖ İnfüzyon toksisitesi (anafilaksi, embolizm, iskemi, aritmi, uygulamanın hızı)
- ❖ Ölüm

Ancak yapılan meta analiz çalışmalarına göre mezenkimal kök hücrelerin güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (Lalu et al., 2012).

Kök Hücre ile İlgili Potansiyel Soru(n)lar

- ❖ Kaynaklarından elde edilen mezenkimal kök hücrelerin sayısı çok az olduğu için in vitro koşullarda çoğaltılmaları gerekir.
- ❖ Teknolojik alt yapı, deneyim ve yasal üretim/uygulama standartların (GMP, GCP, GLP, GTP, SOP gibi) bulunması zorunludur. Bundan dolayı maliyetli bir işidir.
- ❖ Üretim için kullanılacak reagentlerin (serum gibi) ve kimyasalların pirojenite testlerinden geçmiş ve klinik uygulamaya uygun olması gerekir.
- ❖ Kültürle çoğaltılmış MKH'lerin yüzey markırları ile taze elde edilen MKH ile aynı olmayabilir. Daha büyük oldukları için pulmoner damar yatağında yakalanma ihtimali yüksektir.
- ❖ İndüklenmiş her bir pluripotent kök hücrenin nükleer yeniden programlanmasının (nuclear reprogramming) tamamlanıp tamamlanmadığı henüz bilinmemektedir.
- ❖ Kültürle elde edilen kök hücrelerin ne kadar "eş/benzer" ve ne kadar fonksiyonel hücreler oldukları henüz bilinmiyor. Örneğin iPSC'lerden elde edilen karaciğer hücresinin içerdiği sitokrom P₄₅₀ enzimlerinin veya ilaç-eflüks proteinleri olan P-glikoproteinlerin ne boyutta olduğunu bilmiyoruz.
- ❖ Uygulama sonrası kök hücrelerin *homing*'i potansiyel bir sorun olarak durmaktadır.

Sonuç olarak,

- ❖ Kök hücre konusundaki bilimsel araştırmalar, artarak devam etmesine rağmen henüz yeterli değildir
- ❖ Bu hücrelerin etkililiği yeterince ortaya konulmalıdır ve güvenilirlik konusu net olarak bilinmelidir
- ❖ *Helsinki Deklerasyonu ve Nuremberg Koduna* bağlı olmak ve aynı zamanda yasal laboratuvar/üretim/klinik alt yapı ve standartları sağlamak koşuluyla insanlarda klinik araştırmalar hızlandırılabilir.
- ❖ Kök hücreler sahip oldukları muazzam potansiyelleri sayesinde doku kaybı/harabiyeti sonucunda ortaya çıkan pek çok hastalığın tedavisinde umut ışığı olabilir.
- ❖ Ayrıca dermo-kozmetik sektöründeki artan kullanımı, etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet açısından takip edilmelidir. İstismarlara karşı da tedbirler alınmalıdır.

Kaynaklar:

1. Büyükafşar K. Mechanism of Action of Stem Cell Therapy. 2nd International Dermatology and Cosmetology Congress, INDERCOS 2, 2017, İstanbul.
2. Caplan AI. Adult Mesenchymal Stem Cells for Tissue Engineering Versus Regenerative Medicine. J Cell Physiol 213: 341–347, 2007.
3. Eggenhofer E, Luk F, Dahlke MH, Hoogduijn MJ. The life and fate of mesenchymal stem cells. Front. Immunol. 2014;5:148.
4. Ferreira JR, Teixeira GQ, Santos SG, Barbosa MA, Almeida-Porada G, Gonçaves RM. Mesenchymal Stromal Cell Secretome: Influencing Therapeutic Potential by Cellular Pre-conditioning. Front. Immunol 2019;9:2837.
5. Han C, [Sun X](#), [Liu L](#), [Jiang H](#), [Shen Y](#), [Xu X](#), [Li J](#), [Zhang G](#), [Huang J](#), [Lin Z](#), [Xiong N](#), [Wang T](#). Exosomes and Their Therapeutic Potentials of Stem Cells. Stem Cells [Int](#). 2016:7653489.
6. Henschler R, Deak E, Seifried E. Homing of Mesenchymal Stem Cells. Transfus Med Hemother 2008;35:306–312.
7. Lalu MM, [McIntyre L](#), [Pugliese C](#), [Fergusson D](#), [Winston BW](#), [Marshall JC](#), [Granton J](#), [Stewart DJ](#); [Canadian Critical Care Trials Group](#). Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. PLoS ONE 2012 7(10): e47559.
8. Sohni A, Verfaillie CM. Mesenchymal Stem Cells Migration Homing and Tracking Stem Cells International. 2013;130763:8.
9. TÜBA'nın kök hücrelerin hastalara uygulanması hakkındaki görüş ve önerileri TÜBA-GÜNCE, 41, Eylül 2010.
10. TÜBA-Ulusal Kök Hücre Politikaları Çalıştayı, TÜBA-GÜNCE, 46, Şubat 2014.
11. Yamanaka S. A Fresh Look at iPS Cells Cell 2009;137:13-17.

Kök Hücrelerin İzolasyonu ve Kültürü

Erkan Maytalman

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

Giriş

Başarılı kemik iliği nakilleri ile başlayan kök hücre serüveni, farelerde radyasyonun olumsuz etkilerine karşı etkilerinin gösterilmesi ile yeni bir bilim alanı oluşmasına neden olmuştur. Serüven, ilerleyen yıllarda mezenkimal kök hücrelerin (MKH) klinikte kullanılması ve geriye programlanmış hücrelerin (Induced pluripotent stem cells – IPS cells) elde edilmesiyle ivme kazanarak devam etmiştir. Kök hücrelerin günümüzde in vitro ve hayvan deneylerine ek olarak laboratuvarlarda insanlar için klinik amaçlı üretilmeleri ve kullanılmaları multidisipliner araştırma alanlarının oluşmasını da sağlamıştır.

Araştırmalar ve klinik uygulamalar için bu hücrelerin öncelikle izole edilmesi, devamında çalışmanın niteliğine göre kültürünün yapılması gerekir. Farmakoloji alanında kök hücreler ilaç geliştirme, eksprese ettikleri maddelerin etkilerinin tespit edilmesi ve kronik hastalık nedeniyle sürekli ilaç kullananlarda kök hücrelerin nasıl etkileneceğinin saptanması amacıyla yapılan araştırmalarda kullanılabilir. Etken maddelere in vitro maruz bırakılan kök hücrelerin in vivo davranışları da çalışmalarla incelenmektedir. Bu çalışmalar klinik uygulamalar öncesinde önemli bilgilerin elde edilmesini sağlayabilir.

Laboratuvar araştırmaları veya klinik uygulamalar amacıyla kullanılacak kök hücrelerin öncelikle uygun yöntemle, sağlıklı bir şekilde ve yüksek canlılıkla elde edilmeleri gerekmektedir. İzolasyon yöntemleri hücrelerin buldukları doku-organ ve özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Bazı hücrelerin kültür öncesinde izolasyonunda sadece dansite-gradient yöntemine ihtiyaç duyulurken bazıları için proteolitik enzimler ve daha farklı yöntemler kullanmak gerekmektedir. Hücrelerin özellikleri ve tiplerine göre kültürleri için gereken temel besiyeri (basal medium) ve içerikleri de farklılık göstermektedir. MKH için temel besiyeri yerine sadece serum eklemek yeterli olabilirken, progenitör tipte diğer hücreler için sitokin ve büyüme faktörlerine ihtiyaç bulunabilmektedir.

İzolasyon için kullanılan yöntemler

Dansite-gradient yöntemi

Çoğunlukla hematopoetik hücrelerin ve bazen enzimatik ayrıştırma sonrasında dokulardan elde edilen hücrelerin yoğunluğu 1,077-1,3 g/ml olan solüsyonlar üzerine eklenerek santrifüj edilmesi ile yapılan izolasyondur. Çalışmalarda 1,077 g/ml yoğunlukta olan solüsyonlar daha sık kullanılır. Konik tabanlı tüplerin kullanıldığı yöntemde öncelikle yoğunluğu yüksek olan solüsyon eklenir. Solüsyonun iki katı kadar hacimde kan veya kemik iliği gibi hücre içeren numune eklenir. İşlem sırasında tüpe eğim verilir, solüsyonun üzerine karışmayı önlemek için numune yavaş bir şekilde aktarılır. Altta solüsyonun, üstte numunenin bulunduğu tüp santrifüj edilir. Santrifüj sonrasında oluşan katmanlar arasında mononükleer hücreler ayrıştırılabilir. Çökme sonrasında en altta eritrositler, üzerlerinde ince bir tabaka şeklinde granüositler birikir. Bu iki katmanın üzerinde sırasıyla kullanılan yoğunluğu yüksek solüsyon ve plazma bulunur. Kültür amacıyla kullanılacak mononükleer hücreler solüsyon ve plazma arasındaki tabakada asılı kalır ve buradan pipet yardımıyla toplanır.

Aferez ünitelerinde nakil amaçlı kök hücre toplamak için tasarlanan cihazlar da santrifügasyon yöntemi ile lökositlerin toplandığı alanları ayrıştırarak bir torba içerisinde biriktirirler. Bu sayede nakil amaçlı bir defada 500 ml'ye kadar ürün toplanabilir. Bu üründen alınacak numuneler de kök hücre araştırmalarında kullanılabilir.

Enzimle ayrıştırma

Kan ve kemik iliği dışında kalan dokulardan hücre kültürü yapılması için öncelikle birbirine bağlı olan hücrelerin serbest duruma gelmesi gerekmektedir. Bu hücrelerin izolasyonu için birbirlerine tutunmasını sağlayan yapıları bozarak etki gösteren proteolitik enzimler kullanılmaktadır. Bu amaçla tripsin, kollajenaz ve dispaz kullanılmaktadır. Membran niteliğinde bazı dokular için tripsin yeterli olurken bazı dokular kollajenaz ve dispaz ile ayrışmaktadır. Bazı durumlarda iki enzimin birden kullanılması daha iyi sonuç vermektedir. Bu çalışmalarda enzime maruz bırakma süresi kullanılan enzim ve dokunun yapısına göre farklılık gösterir. Bu

aşamayı izole edilmek istenen hücrenin özelliğine göre yoğunluğu yüksek solüsyonların kullanıldığı veya kullanılmadığı santrifüj işlemi takip eder

Manyetik mikrobuncukla izolasyon

Hücrelerin yüzey proteinlerine karşı üretilen manyetik boncukla kaplanmış monoklonal antikörlerin kullanıldığı bir tekniktir. Kan ve kemik iliği bu yöntemde doğrudan kullanılabilir fakat, dokuların öncelikle enzimatik yolla ayrıştırılmaları gerekir. Manyetik mikrobuncukla kaplı antikörler solüsyon halinde bulunan hücrelerin üzerine eklendikten sonra bağlanmalar için inkübasyona bırakılır. Sonra solüsyon bir miknatıs içine yerleştirilerek istenen hücrelerin (pozitif seleksiyon) tüpün kenarlarına yapışması sağlanır. Miknatıs uzaklaştırılmadan önce tüpte bulunan solüsyon çekilerek kenarda bulunan hücreler yıkama solüsyonları veya besiyerleri ile tekrar süspansiyon edilir. Hücre süspansiyonunun içine gerekli mikrobuncuk kaplı antikörlerin eklenmesiyle ayırma işlemi "sorting" özelliği bulunan akım sitometri cihazı ile veya bu amaçla üretilen otomatize/robotik cihazlar ile yapılabilmektedir.

Benzer yöntemde uzaklaştırılmak istenen hücre grupları antikör kokteylleri ile işaretlenir ve eritrositlerle kompleks oluşturmaları sağlanır. İzole edilmek istenen hücre için antikör kullanılmaz ve negatif seleksiyon sağlanır. Pozitif ve negatif seleksiyon ile elde edilen hücrelerin saflığı akım hücre ölçer ile tespit edilebilir.

Bazı akım sitometri cihazları hücrelerin pozitif veya negatif işaretlenmesine göre elektrostatik ayırma da yapabilmektedir. Bu yöntemle aynı anda 4 ayrı hücre tipi birbirinden ayrılabilir.

Lizis

Özellikle hematopoietik hücrelerin elde edilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Amonyum klorür solüsyonu ile eritrositlerin lizise uğratılması sağlanır ve çekirdekli hücrelerin bulunduğu süspansiyon elde edilir. Diğer yöntemler kullanılarak bu süspansiyon içerisinde istenilen hücreler ayrılabilir veya yıkama sonrası doğrudan kültüre edilebilir.

Kültür yöntemiyle izolasyon

Bazı durumlarda karışık hücre tipleri ile kültür işlemi yapılarak hücreler izole edilebilir. Bu hücreler öncesinde yukarıda sözü edilen izolasyon yöntemlerine de maruz bırakılabilir. Buradaki prensip hücrelerin yaşam sürelerinden veya ortamda bulunan sitokin ve büyüme faktörlerinden farklı şekilde etkilenmelerinden faydalanmaktır.

Kök hücrelerin kültürü

Kültür için kullanılan besiyerlerinin özellikleri

Hücre kültürü için uygun besiyerinin seçilmesi en önemli konulardan biridir. Besiyerleri içerisinde türlerine göre farklı miktarlarda temel aminoasitler, tuzlar, mineraller, vitaminler ve karbonhidratlar (şeker) bulunur. L-glutamin kararsız bir aminoasit olması nedeniyle kullanım aşamasında da besi yeri içerisine eklenmektedir. Genellikle şeker olarak glikoz içerirler fakat bazı besiyerlerinde galaktoz, maltoz veya früktoz bulunabilir. Besiyerlerindeki düşük ve yüksek şeker oranı da hücre kültürünün tipine göre önem gösterir. Tedarikçilerden 1000 mg/L ve 4000 mg/L glikoz içeren besiyerleri kolayca temin edilebilir. Çoğunlukla serum sonradan eklenir. En sık fetal siğir serumu (FBS) kullanılır. Bazı hücre kültürlerinde farklı serumlar tercih edilebilir. Klinik amaçlı bazı hücre üretimlerinde otolog serum kullanılmaktadır. Hücre kültürü uygulamalarında serum gereksinimi olmayan besiyerleri (serum free medium) de bulunmaktadır. Bu besi yerleri için lipid eklentileri gerekebilir.

Besiyerlerinin pH'sının genellikle 7,2-7,4 aralığında sabit kalması istenir. Bu amaçla tamponlar kullanılmaktadır. Çalışma ortamının şartlarına göre kontaminasyon risklerine karşı antibiyotik ve antifungal eklemelerine ihtiyaç duyulabilmektedir. Bunun için penisilin/streptomisin, gentamisin, kanamisin ve amfoterisin B solüsyonları kullanılmaktadır. İhtiyaca göre besi yerlerine sitokinler ve büyüme faktörleri eklenebilmektedir.

En sık kullanılan besiyerleri Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), Alpha-Modified Eagle's Medium (α -MEM), Roswell Park Memorial Institute-1640 (RPMI-1640), Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM), Ham's Nutrient Mixtures F12 (Ham's F12)'dir. Günümüzde hücrelere özgü hazır karışımlar veya kitler şeklinde besiyerleri temin edilebilmektedir. Bunlar arasında MKH'lerin ekspansiyon ve farklılaştırılmaları için üretilen

ya da diğer progenitor hücrelerin kültürü için gerekli sitokin ve büyüme faktörlerini içeren besiyerleri sayılabilir.

Kültür için en çok kullanılan kaplar 25 cm² (T25), 75 cm² (T75) alanlara sahip düz tabanlı şişe benzeri kapaklı kaplardır. Bununla beraber petri kapları ve 6-12-24-48-96 kuyulu kültür kapları kullanılmaktadır. Kültür yapılacak kapların hücre özelliğine göre önceden fibronektin, kollajen ya da jelatin ile kaplanması gerekebilir. Bazen asıl kültürü yapılacak hücrelerin (embriyonik hücre gibi) konulacağı kapların destek amaçlı başka bir hücre tipi (feeder cell) ile kaplanması gerekebilir. Bu amaçla fibroblast hücreleri kullanılmaktadır.

Mezenkimal Kök Hücrelerin izolasyonu ve kültürü

Kordon kanı ve kemik iliğinden MKH kültürü için izolasyon yöntemi olarak dansite gradient kullanılır. Konik tabanlı tüp içerisine 1/3 oranında dansite gradient solüsyonu (Ficoll, Histopaque) konulur. Numune başka bir tüp içerisinde öncelikle 1/1 oranında fosfat tamponu ile dilüe edilir ve solüsyon üzerine tüp biraz yatay tutularak eklenir. Santrifügasyon işleminden sonra solüsyon ve serum katmanı arasında kalan mononükleer hücreler başka bir tüpe alınarak üzerlerine fosfat buffer veya besi yeri eklenerek yıkanır ve tekrar santrifüj edilir. Yıkama işlemi ikinci defa tekrar edilerek hücreler üzerine son olarak hazırlanmış olan besi yeri eklenir.

Dokulardan izolasyon için proteolitik enzimlere ihtiyaç duyulur. Elde edilen doku parçaları öncelikle daha küçük parçalara ayrılır ve doku özelliğine göre tripsin, kollajenaz veya dispaz etkisine maruz bırakılır. Yağ dokusu gibi dokular enzim etkisinden sonra santrifüj edilerek hücrelerin çökmesi sağlanır ve bu hücre grubu kullanılır. Daha sonra büyük parçalardan ayırmak için çapı 75-200 µm porlara sahip filtrelerden süzülür. Bundan sonraki aşamada hücreler santrifügasyon yardımıyla yıkanarak kültür için hazır duruma getirilir. Diş pulpasından elde etmek amacıyla diş ikiye bölünerek pulpa dokusu ekskavator yardımıyla çıkarılır ve kollajenaz/dispaz ile parçalanır. Bu aşamadan sonra santrifügasyona maruz bırakılarak hücreler elde edilir.

MKH kültürü için özel bir durum olmadıkça büyüme faktörleri ve sitokinlere ihtiyaç duyulmamaktadır. Antibiyotik içeren Alpha MEM ve DMEM (%10-20 FBS) ile kültüre edilebilir. Besiyerlerinin glikoz oranı düşük olmalıdır. Yüksek glikoz oranı hücrelerin farklılaşmasını tetikleyebilir ve hızlandırabilir.

Hematopoietik kök hücrelerin izolasyonu ve kültürü

Periferik kan, kemik iliği, kordon kanı veya mobilizasyon sonucu donörlerden aferez ile toplanan periferik kan kök hücrelerinden hematopoietik hücre kültürü yapılabilir. Kordon kanı gibi ürünlerde toplam kök hücre sayısının nakil için yeterli olmadığı durumlarda in vitro/ex vivo ekspansiyon yapılmaktadır. Ekspansiyon için yapılan kültürler sitokinler ve büyüme faktörleri içerir. Bu yöntem hemaopoietik kök hücre belirteci olan CD34⁺ü eksprese eden hücre sayısını arttırmak için kullanılır.

Bu numunelerden deneysel amaçlı yapılacak kültürler için deansite-gradient ve lizis yöntemleri sıklıkla kullanılır. Agar veya metilselüloz içeren yarı katı besiyerleri kullanılır. Sitokin ve eritropoetin desteği gerektiren kültür besiyeri içerisinde hücreler koloni formasyonları oluşturarak çoğalırlar. Bu formasyonlar "colony forming unit" (CFU) olarak adlandırılır ve kolonide çoğalan hücre tipine göre belirtilirler. Tek tip veya miks olmasına göre colony forming unit – eritroid (CFU-E), colony forming unit – granülosit (CFU-G), colony forming unit – granülosit makrofaj (CFU-GM) vb. şeklinde isimlendirilirler

Dokulardan kök hücre izolasyonu ve kültürü

Hücre izolasyonu amacıyla dokular öncelikle mekanik yolla parçalanır ve daha sonra enzim etkisine maruz bırakılır. Bu aşamadan sonra uygulanacak yöntem hücrenin niteliğine göre değişebilir. Dansite gradient yöntemi kullanılacağı durumlarda hücre özelliğine göre yoğunluğu uygun solüsyon seçilmelidir. Çoğu zaman enzimle ayrıştırma sonrasında santrifügasyon ve yıkama işlemlerini takiben kültür yapılabilir. Enzimle parçalama sonrası elde edilen hücre süspansiyonuna uygun antikor ile pozitif seleksiyon uygulamak da tercih edilen bir yöntemdir.

Dokulardan elde edilen kök hücreler genellikle multipotent ve unipotent tiptedir. İlk pasaj primer kültür niteliğinde olup sonraki pasajlarda istenilen hücreler elde edilebilir. Bazı hücreler uygun büyüme faktörleri, indükleyici ajanlar yardımıyla ilk pasajda elde edilebilir. Dokulardan elde edilecek kök hücreler ile yapılacak kültürlerde özelliklerine göre yardımcı büyüme faktörleri ve sitokin desteklerine ihtiyaç duyulabilmektedir.

Birçok alanda kök hücrelerin klinik kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu hücreler kullanılacakları klinik duruma göre doğrudan kullanılabilir veya kültüre edilebilir. Çeşitli izolasyon teknikleri ile elde edilen kök hücreler kullanılarak yapılan kültürlerde, etken maddelerin bu hücrelerin farklılaşma gibi davranışlarını nasıl etkilediği farmakoloji yönüyle araştırılabilir. Bununla beraber kültür ortamında etken maddelerle uyarılan veya bazı mekanizmaları bloke edilen hücrelerin rejeneratif, modulator ve reproduktif kapasitelerinin nasıl etkileneceği deney hayvanlarına transplantasyon yapılarak analiz edilebilir. Bu hücrelerle transformasyon ve transfeksiyon çalışmaları yapılması mümkündür. Genetik manüplasyonlara maruz bırakılarak hedefe yönelik ilaç araştırmalarında kullanılabilirler. Ayrıca rejeneratif ve reproduktif amaçla kullanılmaları durumunda, transplantasyon sonrasında endojenlere ve dışarıdan verilen etken maddelere verecekleri cevap yeni bir araştırma konusudur. Böyle bir durumda gerekli reseptörleri, enzimleri ve diğer hücresel yapıları eksprese etmeleri veya eksprese ettikleri maddeler ile yeni çevresinde olan sistemleri harekete geçirmeleri beklenecektir. Bu nedenlerden dolayı kök hücre konusu farmakolojinin ana araştırma alanlarından biri olmaya adaydır.

Kaynaklar

1. Beksaç M, Yurdakul P. Kordon kanının in vitro/ex vivo Ekspansiyonu: Deneysel ve klinik uygulamalar. Hematolog. 2016;6(1):45-50
2. Berktaş F. Adrenalinle uyarılan mezenkimal kök hücre transplantasyonunun, periferik nöropati oluşturulan farelerde ağrı davranışı ve histopatolojik karakterler üzerine etkisi. Doktora tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana; 2017
3. Belenguer, G., Domingo-Muelas, A., Ferrón, S. R., Morante-Redolat, J. M., & Fariñas, I. (2016). *Isolation, culture and analysis of adult subependymal neural stem cells. Differentiation, 91(4-5), 28–41.* doi:10.1016/j.diff.2016.01.005
4. Dinçer S, Ünver G, Maytalman E, Kozanoğlu İ. Proliferation and differentiation effect on mesenchymal stem cells by using prolactin hormone. European Biotechnology Congress 5-7 May 2016; Riga, Latvia. Journal of Biotechnology. 2016;231, S63
5. Friedenstien AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Exp Hematol 1976;4(5):267-74
6. Human Colony-Forming Unit (CFU) Assays Using MethoCult. https://www.stemcell.com/media/files/manual/MA28404-Human_Colony_Forming_Unit_Assays_Using_MethoCult.pdf Erişim Tarihi: 15.09.2019
7. Kiroğlu O, Alizadeh Yegani A, Maytalman E, Demirkol K, Zorludemir S, Aksu F. Histopathological characteristics of sciatic nerve and soleus muscle tissues after local and systemic administration of mesenchymal stem cells in mononeuropathic mice. 7th European Congress of Pharmacology (EPHAR). 26-30 June 2016, Istanbul, p102
8. Kozanoğlu İ, Boga C, Kizilkiliç E, Özdoğu H, Maytalman E, Karakus S, Yeral M, Yalcintas D. Utility of observation of endogenous colony formation in diagnosis of polycythemia vera and essential thrombocythemia. XXXth World Congress of the International Society of Hematology 28 September -2 October 2005 Istanbul, Turkey , Turkish Journal of Hematology AB 2005;22:82. suppl.
9. Kozanoğlu İ, Maytalman E. Isolation and Identification of Mesenchymal Stem Cells (Ed: Turksen K, Adult and Embryonic Stem Cells.) Humana Press, USA, 2012;25-32
10. Kozanoğlu İ, Maytalman E, Bilir P, Ünver G, Siber C, Boğa C, Özdoğu H. Gibbeleik asitin insan kemik iliği kaynaklı mezenkimal hücrelerde proliferasyon, differansiyasyon ve immün düzenleyici fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılması. 40. Ulusal Hematoloji Kongresi. 22-25 Ekim 2014, Antalya. abs.0627
11. Kozanoğlu İ, Maytalman E, Boğa İ, Sözer O, Boğa C, Özdoğu H. Fetal membranlardan mezenkimal kök hücrelerin izolasyon ve karakterizasyonu. 7. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 8-10 Mart 2012, Antalya. P073
12. Marongiu F, Gramignoli R, Sun Q, Tahan V, Miki T, Dorko K, Ellis E, Strom SC. Isolation of amniotic mesenchymal stem cells. Curr Protoc Stem Cell Biol. 2010; Chapter 1:Unit 1E.5. doi: 10.1002/9780470151808.sc01e05s12.
13. Maytalman E, Alizadeh Yegani A, Kozanoğlu İ, Aksu F. Farklı kaynaklardan elde edilen mezenkimal kök hücrelerde adrenerjik reseptör blokajının farklılaşmaya etkisi. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 17-20 Ekim 2017, Trabzon. S017
14. Ovalı E. Mezenkimal Kök Hücre Kaynakları ve Elde Edilme Yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics. 2014;7(4):10-8
15. Pamphilon D, Selogie E, McKenna D, et. al. Current practices and Prospects for Standardization of the Hematopoietic Colony-Forming-Unit (CFU) assay: A Report by the Cellular Therapy Team of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Cytotherapy. 2013 Mar; 15(3): 255–262. doi: 10.1016/j.jcyt.2012.11.013
16. Takahashi K1, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-76. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024

17. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491–6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102
18. Tirino V, Paino F, De Rosa A, Papaccio G. Identification, isolation, characterization, and banking of human dental pulp stem cells. *Methods Mol Biol.* 2012;879:443-63. doi: 10.1007/978-1-61779-815-3_26.
19. Schwartz PH, Brick DJ, Nethercott HE, Stover AE. Traditional Human Embryonic Stem Cell Culture. *Methods Mol Biol.* 2011 ; 767: 107–123. doi:10.1007/978-1-61779-201-4_8.
20. Yao T, Asayama Y. Animal-cell culture media: History, characteristics, and current issues. *Reprod Med Biol.* 2017 Apr; 16(2): 99–117. doi: 10.1002/rmb2.12024
21. Zeuner MT, Didenko NN, Humphries D, Stergiadis S, Morash TM, Patel K, Grimm WD, Widera D. Isolation and Characterization of Neural Crest-Derived Stem Cells From Adult Ovine Palatal Tissue. *Front Cell Dev Biol.* 2018;11;6:39. doi: 10.3389/fcell.2018.00039.

Adipoz Doku Kaynaklı Kök Hücre Uygulamaları

A. Hakan Kurt

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Bolu

Özet

Kök hücreler, uzun yaşam süresi boyunca bölünebilme, kendini yenileyebilme ve özelleşmiş hücrelere kaynaklık etme niteliklerine sahip özelleşmemiş hücrelerdir. Kök hücreler, elde edildikleri kaynağa göre embriyonal veya erişkin kök hücreler olarak sınıflandırılır. Hematopoetik ve mezenkimal kök hücreler en çok çalışılan erişkin kök hücre sınıfıdır. Mezenkimal kök hücreler kemik, kıkırdak, kas gibi farklı hücre tiplerine dönüşüm kapasitelerinin yanında ürettikleri birçok büyüme faktörü ve sitokinler ile immün baskılayıcı ve trofik etki potansiyeline de sahiptir. En çok kullanılan mezenkimal kök hücre kaynaklarının; kemik iliği, kordon kanı ve adipoz doku olduğu görülmektedir. Adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (AKMKH); Graft versus host hastalığı, miyokard enfaktüsü, inme, omurilik yaralanmaları gibi sinir sistemi hastalıkları, osteoartrit, osteoporoz gibi ortopedik hastalıklar, plastik cerrahide rejeneratif amaçlı kullanımına ait deneysel ve klinik çalışmalar vardır. Bu sunumda, AKMKH'lerin elde edilmesi, immünofenotipleme ve klinik uygulamaları ile ilgili mevcut literatür gözden geçirilerek bu alanda çalışmayı düşünen bilim insanlarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Giriş

Kök hücre, çok hücreli canlılarda bulunan farklanmamış ancak birçok özel hücreye farklanma, kendi benzeri hücreleri yapabilme ve çoklu hücre serilerine dönüşebilme yeteneğine sahip hücreler topluluğudur (1-3). Rejeneratif tıpta kök hücreler elde edildikleri biyolojik kaynağa göre embriyonik kök hücreler ve erişkin kök hücreler olarak ikiye ayrılırlar (1). Embriyonik kök hücreler preimplantasyon aşamasındaki blastositin iç hücre tabakasından elde edilirler (4). Bu evredeki kök hücre pluripotent olup endoderm, mesoderm ve ektodermden gelişen tüm hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğine sahiptir ve geniş uygulama alanı mevcuttur (5). Embriyonik kök hücreler bu özellikleriyle büyük ilgi uyandırsalar da hücre stabilitesi, onkolojik kaygılar, etik ve yasal düzenlemeler nedeniyle uygulama alanları sınırlıdır.

Erişkin kök hücreler ise farklılaşmış hücre grupları arasında farklılaşmadan kalan ve bulunduğu doku çevresindeki hücrelere dönüşebilen hücrelerdir (1). Kemik iliği bugün bilinen en önemli kök hücre kaynaklarından olup, hematopoetik ve mezenkimal/stromal kök hücre gibi iki farklı kök hücre grubuna ev sahipliği yapmaktadır (1). Hematopoetik kök hücreler kan dokusunun hücre elemanları olan lökositler, eritrositler ve trombositlerin gelişiminden sorumludur (2). Mezenkimal stromal kök hücreler ise in vitro ve in vivo ortamda kemik, kıkırdak, yağ ve kas gibi çeşitli bağ dokusu elemanlarının hücre gelişimini sağlarlar (3). Potansiyelleri embriyonik kök hücrelere göre daha kısıtlı olmasına rağmen multipotent olmaları yönüyle mezenkimal kök hücreleri kullanılmaktadır. Bazı canlı türlerinde bağ dokusu matriksinde mezenkimal kök hücre tespit edilmiştir (6,7). Bu çalışmalardan birkaç yıl sonra Zuk ve ark. tarafından 2002 yılında doku mühendisliği uygulamalarında büyük heyecan uyandıran bir çalışma ile kemik iliği dışında mezenkimal kök hücrelerin insan yağ dokusunda da bulunduğu gösterilmiştir (8).

Yağ dokusunun içinde yer alan hücre popülasyonu incelendiğinde adipositlerin dışında, preadipositler, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve AKMKH'lerin bulunduğu görülmüştür (8). AKMKH'ler erişkin tip kök hücrelere ait olmaları nedeniyle deneysel ve klinik uygulamaları embriyonik kök hücreler hakkında süregelen etik ve yasal tartışmaların dışında kalmıştır. Embriyonik kök hücrelerin esnek farklılaşma kabiliyetine sahip olmamalarına karşın AKMKH'lerin yağ, kemik, kıkırdak, kas ve sinir dokularına dönüşebildikleri gösterilmiştir (8,9). AKMKH'ler kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücre ile karşılaştırıldıklarında doku kültüründeki davranışları, morfoloji, büyüme hız ve paternleri ve hücre yüzey profilleri açısından büyük oranda benzerlikler dikkat çekmektedir. Ayrıca ortalama olarak bir kemik iliği transplantında toplam 6×10^6 hücre mevcut ve bu fraksiyonun sadece %0,01 ile %0,001'i kadarı kök hücre içermekteyken, liposakşın/lipoaspirasyonda ortalama stromal vasküler fraksiyon hücre sayısı 1 gram yağ dokusu başına $0,5-2 \times 10^6$ hücre olup, kök hücre yüzdesi bunun %1 ile 10'u arasında değişmektedir (10,11).

AKMKH'lerin kolay elde edilebilmeleri, fazla miktarda bulunmaları ve geniş alana yayılmış olmaları kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelere oranla avantajları olarak görülebilir (11).

AKMKH'lerin İzolasyonu ve İmmünofenotiplemesi

3-5 cm³ yağ dokusu alınarak Penisilin-Streptomisin içeren fosfat tampon çözeltisi ile yıkandıktan sonra küçük parçalara ayrılır ve 5 ml Tip 1 kollejenaz ile 37°C'de 1 saat enzimatik ayrışma sonrasında üzerine 20-30 ml 1% Penisilin-Streptomisin, 1% L-glutamin ve 10% Fetal Bovine Serum ile desteklenmiş Low Glucose Dulbecco's Modified Eagle's Medium içeren medium eklenir (12). 10 dk 1200 rpm'de santrifüj edilir ve süpernatant kısmı atıldıktan sonra AKMKH pelleti üzerine 12 ml medium eklenerek 75 cm²'lik flask içinde 5% CO₂ içeren 37 °C'lık etüvde inkübe edilir. AKMKH kültürleri 3. pasajlarını takiben kullanılır. İmmünofenotiplemede, AKMKH kültürlerinde genel olarak CD34, CD45, CD73, CD90 ve CD105 yüzey antijenlerine akım sitometri ile bakılır (12).

Klinik Uygulamalar

2001 yılında AKMKH'lerin ilk izolasyonu ve sınıflandırılması yapılmış ve insan denemelerine ilişkin çalışmalar 187 klinik denemeye 2015 yılında zirveye ulaşmıştır. Klinik çalışmaların çoğu, Doğu Asya, Avrupa, Kuzey Amerika ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmıştır (13).

AKMKH'lerin immüno-supresif etkileri olduğu ve graft vs. host reaksiyonu, kolit ve artrit gibi inflammatuar süreçlerin baskılanması yönünde etki yarattığı görülmüştür (14,15). AKMKH'lerin bu etkilerini salgıladıkları dönüştürücü büyüme faktörü-beta üzerinden immün tolerans ile ilişkili olduğu bilinen prematür yardımcı T hücrelerin farklılaşmasını uyararak sağladığı varsayılmaktadır (14,15). Pediatrik bir hastada serebral palsiyi tedavi etmek için AKMKH'ler kullanılmış, 12 aylık bir denemede genel sağlıkta belirgin bir iyileşme sağlamıştır (16). Mezodermik orijinde olması nedeniyle ektodermal orijinde olan sinir dokusuna farklılaşması beklenmemesine rağmen AKMKH'lerin sinir benzeri dokuya farklılaşma gösterdikleri bildirilmiştir (17). Yapılan bir hayvan çalışmasında arteria serebri media oklüzyonu olan canlılarda ventriküllere implante edilen AKMKH'lerin beyaz cevheri takip ederek hasarlı beyin bölgelerine yerleşip nörolojik fonksiyonları iyileştirici rejenerasyon gerçekleştirdikleri tespit edilmiştir (17). Kök hücrelerin sahip oldukları bir başka özellik de farklı dokulara dönüşebilme özellikleridir (18). AKMKH'lerin uygun farklılaşma ortamında hücre yoğunluğunun fazla olduğu kültür ortamında kartilajinöz matriks elemanları sentezleyerek kondrositlere farklılaştıkları gösterilmiştir (19). Kıkırdak dokunun rejenerasyon yeteneği olmadığı göz önünde bulundurulursa, kıkırdak doku mühendisliğinde uygun doku iskelesi ile birlikte kıkırdak defektlerin rekonstrüksiyonu amacıyla AKMKH'lerin kullanımı büyük heyecan uyandırmaktadır (19,20). AKMKH'lerin myositlere farklılaşması diğer doku serileriyle kıyaslandığında daha güç ve düşük konversiyon hızıyla gerçekleşmektedir. AKMKH'lerin myogenez sonucunda kas dokusuna dönüştükleri sentezlenen hücrelerin myoD, myogenin, myosin zincirleri ekspresyonlarıyla anlaşılabilir (21). Ayrıca, AKMKH'ler multipl skleroz, romatoid artrit ve diabetes mellitus gibi birçok otoimmün hastalık türlerinde de kullanılmaktadır (22).

Sonuç

Adipoz dokunun kolay ulaşılabilir olması, insanda geniş bir alana yayılmış olması ve kemik iliği biyopsisine göre daha acısız olan bir yöntem olan, liposakşın/lipoaspirasyon tekniği ile elde edilebilmesi nedeniyle kök hücre çalışmalarında çok önemli bir kaynak haline gelmiştir. Klinik uygulamada uzun dönem etkilerine ilişkin belirsizlikler olmasına rağmen AKMKH'ler ile ilgili deneyimler arttıkça tedaviler üzerine etkileri daha da aydınlanacak ve rejeneratif tıp alanında yeni ufuklar açacaktır.

Kaynaklar

1. Wojciech Zakrzewski, Maciej Dobrzyński, Maria Szymonowicz, Zbigniew Rybak. Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Res Ther 2019;10:68.
2. Wai Feng Lim, Tomoko Inoue-Yokoo, Keai Sinn Tan, Mei I Lai, Daisuke Sugiyama. Hematopoietic cell differentiation from embryonic and induced pluripotent stem cells. Stem Cell Res Ther. 2013; 4(3): 71.
3. Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine. Stem Cell Investig. 2019;18;6:19.
4. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early Mouse embryos cultured in medium conditioned by terato carcinoma stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78(12):7634-8.
5. Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. Annu Rev Cell Dev Biol 2001;17,435-62.

6. Young HE, Mancini ML, Wright RP, Smith JC, Black AC Jr, Reagan CR, Lucas PA. Mesenchymal stem cells reside with in the connective tissues of many organs. *Dev Dyn* 1995;202(2):137-44.
7. Warejcka DJ, Harvey R, Taylor BJ, Young HE, Lucas PA. A population of cells isolated from rat heart capable of differentiating into several mesodermal phenotypes. *J Surg Res* 1996;202(2):137-44.
8. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multi potent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002;13(12):4279-95.
9. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell based therapies. *Tissue Eng* 2001;7(2):211-28.
10. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, Zhu M, Dragoo JL, Ashjian P, Thomas B, Benhaim P, Chen I, Fraser J, Hedrick MH. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs* 2003;174(3):101-9.
11. Aust L, Devlin B, Foster SJ, Halvorsen YD, Hicok K, du Laney T, Sen A, Willingmyre GD, Gimble JM. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy* 2004;6(1):7-14.
12. Bakir H, Uysal E, Kurt AH, Kirdak T. Analysis of the Effect of Locally Applied Bovine Collagen Sponge and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells on Seroma Development in Rats Undergone Mastectomy and Axillary Dissection. *J Invest Surg*. 2017;30(4):252-9.
13. Dinh-Toi Chu, Thuy Nguyen Thi Phuong, Nguyen Le Bao Tien, Dang Khoa Tran, Le Bui Minh, Vo Van Thanh, Pham Gia Anh, Van Huy Pham, Vu Thi Nga. Adipose Tissue Stem Cells for Therapy: An Update on the Progress of Isolation, Culture, Storage, and Clinical Application. *J Clin Med*. 2019;8(7):917.
14. Li MO, Flavell RA. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *Immunity* 2008;28(4):468-76.
15. Hammami I, Chen J, Bronte V, DeCrescenzo G, Jolicoeur M. L-glutamine is a key parameter in the immunosuppression phenomenon. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;425(4):724-9.
16. Hirano A, Sano M, Urushihata N, Tanemura H, Oki K, Suzaki E. Assessment of safety and feasibility of human allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in a pediatric patient. *Pediatr Res*. 2018;84:575-7.
17. Kang SK, Lee DH, Bae YC, Kim HK, Baik SY, Jung JS. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Exp Neurol* 2003;183(2):355-66.
18. Calis M, Demirtas TT, Atilla P, Tatar I, Ersoy O, Irmak G Celik HH, Cakar AN, Gumusderelioglu M, Ozgur F. Estrogen as a novel agent for induction of adipose-derived mesenchymal stem cells for osteogenic differentiation: in vivo bone tissue-engineering study. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(4):499-510.
19. Tholpady SS, Katz AJ, Ogle RC. Mesenchymal stem cells from rat visceral fat exhibit multipotential differentiation in vitro. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;272:398-402.
20. Huang JI, Zuk PA, Jones NF, Zhu M, Lorenz HP, Hedrick MH, Benhaim P. Chondrogenic potential of multipotential cells from human adipose tissue. *Plastic Reconstr Surg* 2004;113(2):585-94.
21. Mizuno H, Zuk PA, Zhu M, Lorenz HP, Benhaim P, Hedrick MH. Myogenic differentiation by human processed lipoaspirate cells. *Plastic Reconstr Surg* 2002;110(1):199-209.
22. Sabol RA, Bowles AC, Côté A, Wise R, Pashos N, Bunnell BA. Therapeutic Potential of Adipose Stem Cells. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018. [Epub ahead of print]

Periferik Nöropatide Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

Olca Kiroğlu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Adana

Periferik sinirlerin, kesici-delici yaralanmalar, gerim, iskemik gibi travmalar, kanser ve diyabet gibi belirli hastalıklara bağlı olarak hasarlanması sonucu ortaya çıkan periferik nöropati (PN) ve nöropatik ağrı önemli bir klinik tablodur. Periferik nöropati gelişen hastalarda, hasarın derecesine bağlı olarak sinir bütünlüğü ve miyelin yapının bozulduğu, sinirlerin uyarılma eşik düzeyinin azaldığı, inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Patolojinin durumuna bağlı olarak hafif yaralanmalarda sinir dokusunda kendiliğinden iyileşme olurken, ciddi yaralanmalarda bu iyileşme tam gerçekleşmemektedir. Bunun sonucunda hastalarda; hissizlik, refleks değişiklikleri yanı sıra motor fonksiyon bozuklukları, kaslarda zayıflama ve şiddetli nöropatik ağrı gibi ciddi bulgular ortaya çıkmaktadır. Hastalarda bu bulguların uzun sürmesi bireysel ihtiyaçlarını karşılamada güçlükler, yaşam kalitesinde belirgin düşme, psikolojik sorunlar ve ciddi sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle periferik nöropati tablosunun düzeltilmesi hem hasta hem de toplum açısından büyük önem taşımaktadır. Periferik nöropati tedavisinde amaç sinir rejenerasyonun sağlanması, sinir lifleri arasında yeni temas noktalarının oluşturulması, nöromediatör salınımının gerçekleşmesi ve bulguların düzeltilmesidir. Sinir dokusunun rejenerasyonu ve bulguların düzeltilmesi amacıyla çeşitli grup ilaçlarla tedavi, cerrahi işlemler ve palyatif bakım gibi çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Ancak çoğu hastada bu tedavi yöntemleriyle motor fonksiyonların düzeltilmesinde ve nöropatik ağrının önlenmesinde istenen başarı elde edilememektedir. Ayrıca uygulanan tedavi yöntemleriyle hastalar istenmeyen durumlarla karşı karşıya kalmaktadır. İlaç verilen hastalarda ilacın birçok yan etkisi görülürken, cerrahi uygulamalarda sinirin kopan uçlarının birleştirilmesinde ya da uygun otolog sinir dokusu elde edilmesinde güçlüklerle karşı karşıya kalınmaktadır. Bu nedenle sinir hasarının düzeltilmesi ve bulguların tedavisinde kök hücre uygulamaları gibi yeni stratejik yöntemler büyük ilgi çekmektedir.

Son yıllarda Parkinson, inme, aminyotrofik lateral skleroz gibi çeşitli santral nörodejeneratif hastalıklar ve periferik nörodejeneratif hastalıklarda, kök hücre uygulamalarıyla tedavide elde edilen başarılar hem doktorlar hem de hastalar için bir umut olmuştur. Kök hücrelerin kendini yenileyebilme kabiliyetleri ve çeşitli hücre tiplerine dönüşebilme özellikleri bu tür hastalıkların tedavisinde kullanılacak yeni bir kaynak olarak görülmesine neden olmuştur. Çeşitli kök hücre grupları içinde mezenkimal kök hücreler (MKH), kolay elde edilmesi, elde edildiği kaynakların geniş olması, in vitro ortamlarda değişim kapasitesinin azalmaması, çeşitli hücre tiplerine dönüşebilmesi, göç edebilme kapasitesinin olması, hücrelerin büyümesini sağlayan faktörleri sentezleyebilmesi, antiinflamatuvar, antifibrotik ve immunsupresyon etkilerinin olması, apoptozisi önlemesi ve angiogenezisi sağlaması nedeniyle birçok hastalığın tedavisinde tercih edilmektedir. Ayrıca MKH'lerin elde edilmesinde etik problemlerle karşılaşılması da bir avantaj olarak görülmektedir.

Mezenkimal kök hücreler multipotent hücrelerdir, miyosit, kondrosit, osteosit, adiposit, tenosit ve stromal fibroblast gibi mezodermal kökenli hücrelere farklılaşma kabiliyetine sahiptir. Ayrıca nörojenik hücreler, schwann hücreleri, astrositlere dönüşebilme kapasitelerinin olması nedeniyle deneysel ve klinik nörodejeneratif hastalıklarda uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalar, MKH'lerin sinir rejenerasyonun sağlanmasında üç önemli özelliğinin rolü olduğunu ortaya koymuştur; 1. hasarlı bölgeye göç edebilme 2. hasarlı bölgede bazı büyüme faktörlerinin salınımını artırma 3. inflamasyonda rol alan inflamatuvar maddelerin miktarında azalma ve antiinflamatuvar madde miktarında artış. Bazı deneysel periferik nöropati modellerinde MKH uygulanmasıyla elde edilen bulgularda hem doku rejenerasyonu hem de nöropatik ağrının iyileşmesinde çeşitli farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bulgular arasındaki bu heterojeniteden birçok faktörün sorumlu olabileceği görülmüştür. MKH'nin elde edildiği kaynaklar, allojenik veya ksenojenik hücre olmaları, yaralanmanın tipi, periferik yaralanmadan sonra kök hücre uygulanmasına kadar geçen süre, uygulanma yolu, uygulanan hücre sayısı gibi faktörler tedavideki başarıyı etkilemektedir. Örneğin, periferik sinir yaralanmalarından sonra kök hücrelerin akut ve subakut dönemde uygulanmasının veya hücrelerin 10^6 hücre/kg'dan daha fazla miktarda verilmesinin tedavideki başarıyı arttırdığı tespit edilmiştir. Sinir hasarı geliştikten sonra zamanında ve yeteri miktarda MKH uygulanmaması, hasarlı bölgede büyüme faktörlerinin

sentezinin ve antiinflamatuvar etkinin azalmasına bunun sonucunda rejenerasyonun yetersiz olmasına neden olmaktadır.

MKH'lerin periferik nöropatide, hasarlı bölgeye göç etmesi ve hasarlı hücrelerin yerine geçip, sinir dokusunun yeniden inşa edilmesindeki iyileştirici rolünün tespiti, tedavideki önemini ortaya koymuştur. Ancak son zamanlarda sinir dokusunun iyileşmesi ve fonksiyonlarının geri dönmesinden, hücrelerin hasarlı bölgedeki hücre tipine dönüşmesinden daha çok, MKH'ler tarafından salınan büyüme faktörleri ve sitokinler gibi moleküllerin rolü olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle MKH'ler biyolojik 'mikropompalar' olarak tanımlanmaktadır.

MKH tarafından nöronal büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 4/5, beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), vasküler endothelial büyüme faktörü (VEGF), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) 1 ve 2 ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi birçok büyüme faktörü salınmaktadır. Salınan bu trofik faktörler ve moleküller; 1. Nöronal gap da fibrin yapıya bağlanarak hücrel farklılaşmayı kolaylaştırır ve akson rejenerasyonunu hızlandırır, 2. Sinir kök hücreleri gibi dokuya spesifik hücrelerde mitozu uyarır 3. Apoptozu inhibe eder, yaralanma alanının sınırlar, 4. Anjiyogenezisi uyarır kanlanmayı artırır 5. Sinirin distal ve merkezi bölgesinde bulunan schwann hücrelerini etkileyerek bazı nörotrofik faktörlerin salınımını artırır. Ayrıca hasarlanmış sinir bölgesinde ekstraselüler matrikste molekül sentezine, sinirin tekrardan myelinizasyonuna, travmatize olan aksonun filizlenmesine, mikroçevrenin stabilizasyonuna ve immunmodülasyona neden olarak hasarlı sinirde hem motor hem sensoriyal fonksiyonlarının kısmen/tam düzelmesini sağlar.

MKH'ler, hemen hemen bütün immün hücre popülasyonlarına doğrudan veya dolaylı olarak etki ederek, immün sistemi baskılar ve doku iltihabını belirgin şekilde azaltabilir. Hücre-hücreye temas ve çözülebilir faktörlerin serbest bırakılmasıyla, MKH'ler kompleks immünmodülatör etkilerini sergilerler. MKH'ler ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki etkileşim geniş ve karmaşıktır. MKH'ler proinflamatuvar T yardımcı hücreler 1 (T-helper1) ve doğal öldürücü hücrelerin (natürel killer hücreler) gelişimini inhibe eder, anti-inflamatuar T yardımcı hücreler 2 (T-helper 2), baskılayıcı ve düzenleyici T hücrelerini artırır. Ayrıca MKH'ler monositlerin en güçlü antijen sunan hücreler olan dendritik hücrelere farklılaşmasını baskılayarak T hücresi aktivasyonunu dolaylı olarak azaltabilir. Yapılan bir çalışmada kronik progresif deneysel otoimmün ensefalomyelit oluşturulan farelerde intraventriküler veya intravenöz olarak uygulanan MKH'lerin, doku iltihabını kuvvetle azalttığı, in vitro ve in vivo olarak miyeline duyarlılaştırılmış lenfositlerin proliferasyonunu baskılayarak önemli immünmodülatör aktivite sergiledikleri gösterilmiştir (Kassis ve ark., 2008). MKH'lerin lenfosit ve diğer hücrelerdeki immunmodülasyonu sonucu, hasarlı bölgede proinflamatuvar moleküllerin (TNF α , IL1 β , IL17 gibi) miktarında azalma, antiinflamatuvar (IL6, IL-10, CD206 gibi) moleküllerde artış olduğu ortaya konmuştur. Böylece MKH'ler periferik sinir hasarı sonucu o bölgede gelişen immün cevaba bağlı; hücre yenilenmesinin engellenmesi, vaskülarizasyon ve kanlanmanın azalması, apoptozisin artması gibi bulguları minimize etmekte, hasarlı sinir bölgesinin rejenerasyonunu arttırmaktadır.

Yeni bir paradigmada, spesifik fonksiyonel genlerin, MKH'lerin genomik konumuna sokulması, dönüştürülmüş hücrenin ilgilenilen proteinleri sürekli olarak eksprese etmesine neden olabilir. Hem hücre hem de gen bazlı tedavilerin kombinasyonu, bu büyük stratejinin potansiyeli nedeniyle dikkat çeken yeni bir araçtır. Birçok özellikleri arasında, MKH'ler, dışsal genlerin stabil transfeksiyonu ve ekspresyonu için uygundur, bu özellik genetik mühendisliği tarafından terapötik faktörlerin dağıtımı için onları kullanmada iyi bir aday yapmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bir adenovirus vektörü kullanılarak MKH'lerden NGF ekspresyonun gerçekleştirilmiştir. Genetiği değiştirilmiş MKH'lerden, bu büyüme faktörlerinin fizyolojik olarak yeterli seviyeye ulaşması 1 haftadan daha uzun bir sürede gerçekleşmektedir. Periferik nöropati tedavisinde, gen temelli kök hücre tedavisinin gelişmesi, hastalığın minimize olması ve tedavi açısından yeni bir umut olacaktır.

MKH'lerin terapötik etkisinin, esas olarak, hücrelerden salınan zengin sekretomun parakrin dokuya geçişi ile gerçekleştiği bilinmektedir. Sekretomun ana biyobileşeni, mRNA, miRNA gibi biyomolekülleri, alıcı hücrelere ileterek hücreler arası iletişime aracılık eden, çapı 30-120 nm olan doğal olarak oluşan membran nanoparçacıklarıdır. MKH'lerden türetilen bu nano boyutlu eksozomlar, eksojen MKH'lere kıyasla, rejeneratif tıp ve kanser tedavisinde yeni ve değerli bir terapötik yaklaşım olacağı görülmektedir. Nano boyutta olan eksozomların eksojen MKH'lerin uygulanmasına kıyasla avantajı çoktur. Eksozomların saklanması ve

aktarılması daha kolaydır, immünojenikliği düşüktür bu nedenle terapötik uygulama için daha güvenlidir. Periferik nöropati tablosunda eksozomlarla ilgili çalışmalar henüz yeterli değildir, ancak yapılan çalışmalarda hücreler arası temas, aksonal rejenerasyon ve yönlendirmede eksozomların önemi ortaya konmuştur. Sonuç olarak mezenkimal kök hücre uygulamaları, periferik sinir hasarında sinir rejenerasyonun sağlanmasında ideal bir yöntem olarak görülmektedir. Çeşitli hücre tiplerine dönüşümü, büyüme faktörlerinin salınımı, ekstraselüler matriks molekül sentezi, tekrardan myelinizasyonun sağlanması, mikroçevrenin stabilizasyonu, doku rejenerasyonunda rehberliği ve immunmodülasyon yapması MKH'lerin etkileri olarak tanımlanmıştır. Periferik nöropatide mezenkimal kök hücrelerin etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmasına rağmen, klinik yansımaları hala yeterli değildir. Gelecekte MKH'ler, gen modülasyonlu-kök hücre uygulamaları ya da eksozomlarla birçok zor hastalığın tedavisinde başarı sağlanabileceği yönünde güçlü umutlar bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Jackson AB, Dijkers M, Devivo M J, Poczatek RB. A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries:change and stability over 30 years. *Archives of Physical Medicineand Rehabilitation*, 2004; 85(11):1740–1748.
2. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(9):1951-65. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.018.
3. Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):12-26. DOI:10.1093/bja/87.1.12
4. Joyce N, Annett G, Wirthlin L, Olson S, Bauer G, Nolta JA. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease. *Regen Med*. 2010;5(6):933-46. doi:10.2217/rme.10.72.
5. Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. *J Pathol*. 2009 Jan;217(2):318-24. doi: 10.1002/path.2469.
6. Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Front Immunol*. 2013; 4:4:201. doi: 10.3389/fimmu.2013.00201.
7. Ladak A, Olson J, Tredget EE, Gordon T. Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model. *Exp Neurol*. 2011;228(2):242-52. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.01.013. Epub 2011 Jan 31.
8. Dadon-Nachum M, Melamed E, Offen D. Stem cells treatment for sciatic nerve injury. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Dec;11(12):1591-7. doi: 10.1517/14712598.2011.628933.
9. Dadon-Nachum M, Sadan O, Srugo I, Melamed E, Offen D. Differentiated mesenchymal stem cells for sciatic nerve injury. *Stem Cell Rev Rep*. 2011;7(3):664-71. doi:10.1007/s12015-010-9227-1.
10. Hosseini M, Yousefifard M, Aziznejad H, Nasirinezhad F. The Effect of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Allodynia and Hyperalgesia in Neuropathic Animals: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(9):1537-44. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.008.
11. Yousefifard M, Nasirinezhad F, Shardi Manaheji H, Janzadeh A, Hosseini M, Keshavarz M. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model. *Stem Cell Res Ther*. 2016;8:7:36. doi: 10.1186/s13287-016-0295-2.
12. Schafer S, Berger JV, Deumens R, Goursaud S, Hanisch UK, Hermans E. Influence of intrathecal delivery of bone marrow derived mesenchymal stem cells on spinal inflammation and pain hypersensitivity in a rat model of peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation*. 2014;12:11:157. doi: 10.1186/s12974-014-0157-8.
13. Hofer HR¹, Tuan RS². Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):131. doi: 10.1186/s13287-016-0394-0.
14. Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther*. 2012;20(1):14-20. doi: 10.1038/mt.2011.211. Epub 2011 Oct 18. Review.
15. Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli B, Mizrachi-Kol R, Ben-Hur T, Slavin S, Abramsky O, Karussis D. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):753-61. doi: 10.1001/archneur.65.6.753.
16. Le Blanc K, Davies LC. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. *Immunol Lett*. 2015;168(2):140-6. doi: 10.1016/j.imlet.2015.05.004. Epub 2015 May 15. Review.
17. Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:13-27. doi: 10.1146/annurev-physiol-021014-071641. Epub 2014 Sep 25.
18. Lopez-Verrilli MA, Picou F, Court FA. Schwann cell-derived exosomes enhance axonal regeneration in the peripheral nervous system. *Glia*. 2013 Nov;61(11):1795-806. doi: 10.1002/glia.22558. Epub 2013 Aug 30.

Biyomühendislik ve Kök Hücreler

Ferda Kaleağasıoğlu

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Kök hücreler, kendini yenileme, bölünerek çoğalma ve özgül hücrelere farklılaşma yetenekleri nedeniyle, hastalıklı doku ve organların rejenerasyonu için umut kaynağı olmuşlardır. Kök hücre tedavisi kemik iliği nakli, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, retinitis pigmentosa, omurilik hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, diabetes mellitus ve büllöz epidermoliz gibi çeşitli hastalıklarda uygulanmakta veya Faz I-II klinik çalışmalar aşamasında değerlendirilmektedir (1,2)

Kök hücre biyolojisi karmaşık kurallar ile yönetilmektedir. Bu nedenle, biyomühendislik stratejileri ile kök hücrelerin akıbetini düzenleyen kuralların anlaşılabilir olarak kontrol altına alınması ve bu karmaşık mekanizmanın tek kök hücre, kök hücre popülasyonları, doku ve organlar arası iletişim düzeylerinde modellenmesi hedeflenmektedir (1,3). Kök hücre bir bilgisayar gibi çalışmaktadır; mikroçevreden gelen verilerden oluşturduğu sinyalleri merkez işlemci olan “gen düzenleyici ağda” toplamakta ve bu doğrultuda, hücrenin davranışını belirlemektedir. Dolayısıyla, bilgisayar modelleme süreci, dinamik bir sistem olarak ele alınan kök hücrelerin davranışlarının çözümlenebilmesi ve yönlendirilmesi açısından değerlidir. Kök hücre üretiminde, biyoreaktör tasarımı, doğal skafoldların geliştirilmesi ve niş biyomühendisliği (in silico mikropaternaler, topografi, elastik modulus, yüzey kimyası ve çevresel) ile en uygun strateji belirlenerek optimal yanıtın alınması hedeflenmektedir (4,5).

Normal fizyolojiyi yansıtmayan sürekli hücre hatları ve sınırlı süre yaşamını sürdürebilen primer hücre hatları ile karşılaştırıldığında, kök hücrelerin çiplerde kullanımı, sınırsız kaynak sunmaları ve sergiledikleri tutarlı nitelikleri nedeniyle umut vadeden bir teknoloji olmuştur. Mikroakışkan çip teknolojisi (MÇT), embriyonik, indüklenmiş pluripotent ve yetişkin kök hücrelerinin farklılaştırılarak hücre hatları gibi çiplerde yetiştirilmelerine olanak sağlamaktadır. MÇT ile metabolik atıkların ve salgılanan faktörlerin analizi yapılabilmektedir (6). Kök-hücre temelli organoid teknolojisi, kök hücrelerin bir çipte büyütülmesine (organ-on-a-chip/human-on-a-chip) dayanmaktadır. Örneğin, “çip üzerinde bağırsak” modeli, ilaç emilimi ve trans-epitelyal geçirgenliğin araştırılmasında kullanılmaktadır. Bu modele, üretilen kan damarları veya bakteriyel mikroflora gibi bileşenler eklenerek, araştırılacak parametrelerin kapsamı genişletilebilmektedir (5). İndüklenmiş pluripotent kök hücre kökenli endotel hücreleri ile multipotent fetal nöral kök hücrelerin kokültürü ile elde edilen “kan beyin engeli çipi” modeli ise ilaç permeabilitesi ve transportu çalışmalarının yapılabilmesine olanak sağlamaktadır (7).

Son yıllarda hızla gelişen biyomühendislik teknolojilerinin, farmakoloji araştırmalarına ivme kazandırması ve insanlığın yararına sunulacak heyecan verici keşiflerin yolunu açması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Tewary M, Shakiba N, Zandstra PW. Stem cell bioengineering: building from stem cell biology. *Nat Rev Genet.* 2018;19:595–614. doi: 10.1038/s41576-018-0040-z
2. Jin, MC; Medress Z; Azad T; Doulames V; Veeravagu A. Stem cell therapies for acute spinal cord injury in humans: A review *Neurosurg Focus.* 2019;46(3). doi: 10.3171/2018.12.FOCUS18602
3. Yin X, Mead BE, Safaei H, Langer R, Karp JM, Levy O. Engineering Stem Cell Organoids. *Cell Stem Cell.* 2016;18(1):25–38. doi: 10.1016/j.stem.2015.12.005
4. Baker QB, Podgorski GJ, Vargis E, Flann NS. A computational study of VEGF production by patterned retinal epithelial cell colonies as a model for neovascular macular degeneration. *J Biol Eng.* 2017;11(26). doi: 10.1186/s13036-017-0063-6
5. Gjorevski N, Ranga A, Lutolf MP. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis. *Dev.* 2014;2014(141):1794–804. doi: 10.1242/dev.101048
6. Wnorowski A, Yang H, Wu JC. Progress, obstacles, and limitations in the use of stem cells in organ-on-a-chip models. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;140:3–11. doi: 10.1016/j.addr.2018.06.001
7. Appelt-Menzel A, Cubukova A, Günther K, Edenhofer F, Piontek J, Krause G, et al. Establishment of a Human Blood-Brain Barrier Co-culture Model Mimicking the Neurovascular Unit Using Induced Pluri- and Multipotent Stem Cells. *Stem Cell Reports.* 2017;8(4):894-899. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.02.021

Biyoteknolojik ilaç araştırmalarında kök hücre kullanımı

Fazilet Aksu

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana

Günümüzde tüm dünyada araştırmaya dayalı bir endüstri haline gelen biyoteknolojide kök hücre kaynaklı uygulamalar artmakta ve kök hücreler biyoteknolojinin önemli bir materyali haline gelmektedir.

Biyoteknolojik yöntemlerle üretim çok eski yıllardan beri uygulanmakta olsa da rekombinant DNA teknolojisinin geliştirilmesiyle günümüzde yaşamın her alanında yerini almıştır. Bugün yüzlerce ürün biyoteknolojik yöntemlerle üretilmektedir. Bilimsel ve mühendislik tekniklerinin yeni ürün ve hizmet sağlanması için canlı sistemleri kullanarak uygulanması olarak tanımlayabileceğimiz biyoteknoloji kimya, biyokimya, eczacılık, moleküler biyoloji, matematik, bilgisayar ve gen mühendisliği gibi bir çok farklı disiplini bir araya getirir. Uygulama alanları da aynı şekilde ilaç, kimya, gıda, elektronik, tekstil, kâğıt endüstrileri, tarım ve ziraat, çevre temizliği, enerji üretimi, madencilik ve kriminal çalışmalarda DNA analizleri olmak üzere çok çeşitlidir.

İlaç endüstrisinde biyoteknoloji, mevcut ürünlerden daha üstün özelliklere sahip ve ekonomik yeni ilaçların, aşuların, ilaç taşıyıcı sistemlerinin ve hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, rekombinant tekniklerle protein ve antikor, hormon üretimi için kullanılmaktadır. Biyoteknolojik ilaçların yüksek spesifiteleri, daha az yan etkileri, düşük dozlarda etki göstermeleri avantajlarıdır. Bunu yanı sıra oral uygulanamamaları, enzimatik parçalanmaları, permeabilitelerinin düşük olması, büyük molekül ağırlıkları nedeniyle formülasyon güçlüğü olumsuz özellikleridir. İlaçta biyoteknolojik araştırmaların önemli kısmı bu olumsuzlukları azaltmak üzere tasarlanmaktadır.

Hücresel tedavi ve doku mühendisliği uygulamaları modern biyoteknolojinin önemli uygulama alanlarından biridir ve sözü edilen olumsuzlukları daha az göstermektedir. Kök hücreler kendi kendilerini yenileyebilmeleri, diferansiye olabilmeleri, nörotrofik ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle bir çok hastalığın hücresel tedavisinde önemli kaynaklar olarak kabul edilmektedir. İnsan mezenkimal kök hücreleri doku homeostazında önemli role sahiptir ve hücre aktivitesini doğrudan hücrelerarası etkileşimle veya eksozomlar gibi çözünebilen biyolojik mediyatörler salgılayarak modüle edebilirler.

Nörodejeneratif, kardiyovasküler, renal hastalıklar, kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde kök hücrelerin ve mezenkimal kök hücre kaynaklı eksozomların kullanılması, kök hücrelerden elde edilen ve orijinal dokuyu taklit eden organoidlerin kullanılması kök hücrelerin biyoteknolojide yeni kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Ayrıca son yıllarda hastalık modellenmesi ve yeni ilaçların bulunmasında kök hücreler başarılı bulunmuştur.

New Inhibitors for LRRK2-mediated Parkinson's disease

Arjan Kortholt

Department of Cell Biochemistry, University of Groningen, The Netherlands

Mutations in Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) are thus far the most frequent cause of late-onset and idiopathic Parkinson's disease (PD). LRRK2 belongs to the group of Roco proteins, which are characterized by the presence of a Ras-like G-domain (Roc), a C-terminal of Roc domain (COR), a kinase and several protein-protein interaction domains. LRRK2 has a complex activation mechanism, involving intra-molecular signalling, dimerization and protein-protein interactions.

PD mutations in LRRK2 have been linked to decreased GTPase activity and increased kinase activity. A number of LRRK2-specific brain penetrant kinase inhibitors have been developed, but most of them have major side effects, and none of the inhibitors can yet be used for the treatment of PD. In addition, different PD mutations in LRRK2 most likely trigger different defects in LRRK2 function. Therefore, alternative approaches that target other domains of LRRK2, leading to dimerization or allosteric modulation of the kinase domain, may have significantly improved therapeutic benefits.

To fully explore these potential targets, it is crucial to get a detailed understanding of the LRRK2 activation mechanism. However, it has been a major challenge to obtain sufficient amounts of LRRK2 protein, either full length or domain constructs, for detailed biochemical and biophysical studies. Recently we were able to purify high quality full-length LRRK2 protein and with a novel directed evolution approach we were able to express various properly folded wild-type and PD-related LRRK2 fragments. Additionally, assays have been developed to analyze LRRK2 activation and function in cells. We use these unique tools to investigate the mechanism and function of LRRK2 dimerization in cells and, for the first time, explore allosteric targeting of LRRK2 dimerization and a proof of concept of allosteric modulators as therapeutics for LRRK2-mediated PD.

Türk Farmakoloji Derneği Tarihi Sunumu

“Prof.Dr. Oğuz Kayaalp”

Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp’in Yaşam Öyküsü ve Hizmetleri

Prof. Dr. Mehmet Melli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

“Türk Farmakoloji Derneği Tarihi” toplantılarının amacı; yakın zamanlarda kaybettiğimiz ve araştırmacı, eğitimci ve topluma hizmet yönleriyle ülkemizde farmakoloji bilimine çok önemli katkılarda bulunmuş hocalarımızı genç farmakologlara tanıtmaktır. 25. Ulusal Farmakoloji kongresinde bu kapsamda 3 Ekim 2013 tarihinde kaybettiğimiz hocamız Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp tanıtılacaktır.

Sayın hocamız Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp 1931 yılında Kastamonu’nun İnebolu ilçesinde doğdu. 1949 yılında kayıt olduğu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1955 yılında mezun oldu. 1956-1957 yılları arası askerlik görevini tamamladıktan sonra 1957 yılında Ankara Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalına asistan olarak girdi ve 1 Ağustos 1960 tarihinde uzmanlık tezini vererek Farmakoloji Uzmanı oldu. 1962-1963 yılları arasında Michigan Üniversitesi Farmakoloji Bölümünde çalıştı ve buradan “Master of Science” derecesini aldı. 1966 yılında Farmakoloji Doçenti ünvanını kazandı. 1967 yılında Hacettepe Ü. Tıp Fakültesine geçti. 1967-1970 yılları arasında State University of New York at Buffalo’da çalıştı. 1970 yılında Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji profesörlüğüne atandı ve yaş haddinden emekli olduğu 1998 yılına kadar aynı yerde çalıştı. 1971-1978 yılları arasında Hacettepe Ü. Eczacılık Fakültesi kurucu dekanlığı görevini üstlendi. 1978-1980 yılları arasında “National Institute of Mental Health” de (ABD) “Visiting Scientist” olarak çalıştı. Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Dekan Yardımcılığı (1990-1991) ile Etik Kurulu Üyeliği (1988-1998) ve Başkanlığı (1995-1998) görevlerinde bulundu. Şubat 1998’de yaş haddinden emekli oldu. 3 Ekim 2013 tarihinde Ankara’da vefat etti. Hocamızın öğrencisi Sn. Prof. Dr. Alper İskit tarafından bahsedilecek olan genel olarak Türk bilimine ve özel olarak farmakoloji bilimine büyük katkılarının ötesinde kamuya, topluma çok önemli hizmetlerde bulunmuştur. Hocamızın çeşitli hizmetleri yanında farmakoloji camiasına kanımca en büyük hizmeti, ilk baskısını 1978 yılında yaptığı “Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji” kitabıdır. Şu an gerek Türkçe ve gerekse çeviri/yabancı dilde oldukça fazla sayıda farmakoloji kitabı olmasına rağmen, neredeyse Türkçe hiç farmakoloji kitabının bulunmadığı 70’li yıllarda bu hizmet çok daha önem kazanmaktadır. Daha da önemlisi hocamız, sadece öğrencilerin değil akademik yaşamının her aşamasındaki farmakologlarında faydalandığı bu kitabı devamlı güncelleyerek en son 2012 yılında 13. baskısını yapmıştır. Hocamız ayrıca İngiliz Ulusal Formülleri’nin (British National Formulary, BNF) Türkiye’ye uyarlanması suretiyle yaşama geçirdiği Türkiye İlaç Kılavuzu’nu (TİK) yayımlamış ve gerek hekimler ve gerekse özellikle “Akılcı İlaç Eğitimi” esnasında farmakologların vazgeçilmez başvuru kaynağı olan bu eserin en son 2011 yılında 6. baskısını yapmıştır. Yine Türkiye’de ilk ve tek örneği olan “Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler” kitabının en son 2013 yılında 5. baskısını yapmıştır.

Prof. Dr. S.Oğuz Kayaalp Sağlık Bakanlığı bünyesinde çok önemli görevlerde bulunmuş ve 29.01.1993 tarihli İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin hazırlanmasında Sn. Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan ve Sn. Prof. Dr. İlker Kanlık ile birlikte önemli görev üstlenmiş ve bu yönetmelikle oluşturulan Merkezi Etik Kurulunun ilk başkanı olarak görev yapmıştır. Ayrıca yurt dışında da ülkemizi özveriyle temsil etmiş ve 1985-1992 yılları arasında Birleşmiş Milletler Örgütü Milletlerarası Narkotikler Kontrol Bordunda (INCB) Sn. hocamız Prof. Dr. Şükrü Kaymakçalan’dan sonra görev almıştır.

Türk Farmakoloji Derneğinin 25. Ulusal Kongresinde andığımız Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp, derneğin kurucu üyelerinin arasında bulunmasının ötesinde, 16 Kasım 1966 tarihinde kurucular adına derneğin kuruluş dilekçesini Ankara Valiliğine veren hocamızdır. Dernekte çeşitli görevlerinin yanında değişik zamanlarda altı dönem Yönetim Kurulu Başkanlığı yapmıştır.

Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp, inanılmaz enerjisi ve farmakolojinin kurumsal kimliğine çok önemli katkılarıyla camiamızda her zaman saygıyla, minnetle anılacaktır.

Türk Farmakoloji Derneği Tarihi Sunumu

“Prof.Dr. Oğuz Kayaalp”

Prof. Dr. Alper İskit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Not: 1991 yılında Tıbbi Farmakoloji uzmanlık eğitimine başladığım andan vefat ettiği 2013 yılına kadar yirmiiki sene tanıma imkanım olduğu Hocam, halen Başkanlığını yürüttüğüm Anabilim Dalımızın kurucusu Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'in anısına hazırlanan bu metin öncelikle Hoca'nın kendi belgelerinden, beyanlarından, bildirimlerinden faydalanılarak hazırlanmıştır. Bu metinde yayınları, eserleri ve bilimsel aktiviteleri ön planda tutulmuştur.

Prof. Kayaalp, 1931 yılında İnebolu'da dünyaya gelmiştir. 1955'te tıp doktoru ünvanını, 1960'ta farmakoloji uzmanlığını ve 1970 yılında Profesörlük ünvanını almıştır. 1998 yılında, kuruluşundan itibaren çalıştığı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan emekli olmuştur. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde “National Institute of Mental Health, State University of New York at Buffalo” ve Michigan Üniversitesi Farmakoloji bölümlerinde görevli olarak çalışmıştır.

Prof. Kayaalp'in “Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji” kitabı, ülkemizde tıp doktorları, eczacılar ve diğer sağlık çalışanları tarafından yararlanılan vazgeçilmez kaynaklardan bir tanesi olup 35 yıldır güncellenerek yayınlanmıştır. 2013 yılında 13. baskısını yapmıştır. Kitap kendi alanında tektir, tıp öğrencileri ve tüm sağlık çalışanları için kaynak kitap niteliğindedir. Prof. Kayaalp'in ülkemizde tıp, eczacılık ve farmakoloji eğitimi adına çok önemli kaynak niteliğindeki bir diğer kitabı “Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler” 15 yıldır güncellenerek yayınlanmıştır. Ülkemizde Klinik Farmakoloji alanında yazılmış ilk ve tek referans kaynaktır. Prof. Dr. Kayaalp, tüm hekimlerin, eczacıların, tıp öğrencilerinin ve diğer sağlık çalışanlarının kullanabileceği bir diğer referans kaynak “Türkiye İlaç Kılavuzu'nu” hazırlamış ve düzenli olarak güncellenmesini sağlamıştır. Özellikle Türkçe-İngilizce yazdığı özet, derlemeler ve çeşitli kitap bölümleri de mevcuttur.

Hocam Prof. Kayaalp kendi bilimsel aktivitelerini tanımlarken özellikle üç temel konuya ve üç farklı zaman dilimine ayırırdı. Aldığı eğitim gereği, özellikle yurtdışında çalıştığı “Nörofarmakoloji”, Türkiye'ye döndükten sonra üzerinde yoğunlaştığı “İlaç ve alkol bağımlılığı” ilk iki dönemdir. Kayaalp Hoca bu ilk iki dönemdeki bilimsel çalışmalarını, mesleki bilgisini uygulamaya da yansıtmıştır. Birleşmiş Milletler Örgütü Milletlerarası Narkotikler Kontrol Bordu (INCB) Üyeliği, Başkan Yardımcılığı ve Tahminler Daimi Komitesi Başkanlığı yapmıştır. “International Centre for Science and High Technology (Birleşmiş Milletler Endüstriyel Gelişme Örgütü; ICS/UNIDO)”, Expert Group (Techniques in Pharmacological Screening) üyeliği yapmıştır.

Bilimsel yaşamının üçüncü ve en önemli kısmını ve uzun yıllar çalıştığı “Türkiye'de ilaç metabolize eden enzimlerin polimorfizmi” teşkil etmiştir. İlaç metabolize eden enzimler çoğunlukla karaciğerde sentez edilmektedir ve bunların pek çoğu için tanımlanmış genetik mutasyonlar bulunmaktadır. Bu genetik mutasyonlar bireyler ve toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Mutasyonların olduğu bireyler olmayanlara kıyasla ilaçları vücutlarından daha yavaş atmaktadırlar. Bu durum her bireyin ilaçlara verdiği yanıtın farklı olmasına neden olmaktadır. Prof. Kayaalp yaptığı çalışmalar ile ilaç metabolizmasından sorumlu enzim aktivitelerinin ülkemizde nasıl farklılıklar gösterdiğini araştırmıştır. Bu farklılıkların ilaçların etkililiğine ve yan tesirlere etkilerini incelemiştir. Ayrıca bu farklılıkların sıklığını ve çeşitli hastalıklarla olan ilişkisini de göstermiştir. Enzim geni üzerindeki mutasyonları analiz etmek enzim aktivitesinin öngörülmesi için her zaman yeterli sonuç veremeyebilir. Çünkü enzim aktivitesini belirleyen genetik faktörlerin yanında diğer bazı çevresel faktörler de bulunmaktadır. Bu durumda birey üzerinde enzim aktivitesinin direkt olarak gösterilmesi gerekir. Bu ise belirteç ilaçlar kullanılarak sağlanır. Bu belirteç ilaçlar spesifik olarak belirli enzimler tarafından vücutta parçalanırlar. İdrar ve kanda bu parçalanma ürünlerinin ölçülmesi bireydeki enzim aktivitesini gösterir. Hastaların tedavi öncesi enzim aktivitelerinin gösterilmesi ya da mutasyonların tespiti tedavide etkinliği ve tedavi sırasında gözlenen yan tesirlerin öngörülmesini sağlayabilecektir. Bu tür belirteç ilaçların kullanılması

ilaçlar arasında tedavi sırasında sıklıkla gözlenen etkileşmelerin mekanizmalarının gösterilmesi açısından da önemlidir. Prof. Kayaalp önderliğinde yapılan çalışmalar belirli enzimlerin fenotiplerinde belirteç ilaçların kullanılabileceğini ve bu belirteçlerin ülkemiz için uygunluğunu göstermiştir.

Prof. Kayaalp'in "Web of Science'da" halen 105 bilimsel yayını, 1604 sitasyonu bulunmaktadır ve "h-indeksi" 21'dir (Ekim 2019). Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'in bende bulunan son özgeçmişinde verdiği, önemli bulduğu kendi seçtiği yayınları:

a) Makale:

1. Babaoglu, M.O., Dikmenoglu, N., Ileri-Gurel, E., Seringec, N., Zoto, T., Yasar, U., **Kayaalp S. O.**, and Bozkurt, A.: Functional effects of endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms on haemorheological parameters in healthy human individuals. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 108 (3): 171-176,2011.
2. Özdemir, V. , Suarez-Kurtz, G., Stenne, R., Somogy, A. A., **Kayaalp S. O.**, and Kolker, E.: Risk assessment and communication tools for genotype associations with multifactorial phenotypes : The concept of edge effect and cultivating an ethical bridge between omics innovation and society. *OMICS A Journal of Integrative Biology* 13 (1): 1-19, 2009.
3. Babaoğlu, M. Ö., Yaşar, Ü., Dost, T., **Kayaalp S. O.**: Kanıta dayalı tıp : Kavramlar, örnekler ve görüşler. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 29 (5): 1298 - 1305, 2009.
4. Aydıncarhalil, N.D. ve **Kayaalp S. O.**: Farmakovijilans etkinliklerinde nedensellik ilişkisinin nicel olarak değerlendirilmesi (Quantitative assessment of the causality in the pharmacovigilance activities) *İKU Dergisi* 18, 26-29, 2007.
5. Kortunay, S., Bozkurt, A., Basci N.E. and **Kayaalp S. O.**: Effects of terfenadine and diphenhydramine on the CYP2D6 activity in healthy volunteers *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 27: 171-174, 2002.
6. Aynacioğlu, S., Bozkurt, A., Nacak, M., Kortunay, S., Tunç R., Dincel, A., Kayaalp, S.O.: N-acetyltransferase polymorphism in patients with Behcet's disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 57: 659-662, 2001.
7. Aynacioğlu A.Ş., Sachse C., Bozkurt A., Kortunay S., Nacak M., Schröder T., **Kayaalp S.O.**, Roots I., Brockmöller J.: Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in a Turkish population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 66: 185-192, 1999.
8. Kortunay S. Bozkurt A., Bathum L., Başçı N.E., Çalgüneri M., Brosen K., **Kayaalp S.O.**: CYP2D6 polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55: 21-25, 1999.
9. Kortunay S. Bozkurt A., Bathum L., Başçı N.E., Çalgüneri M., Brosen K., **Kayaalp S.O.**: Phenotype/genotype relationship for the cytochrome P450 enzyme CYP2C19 in systemic lupus erythematosus. *Annals Rheum. Disease* 58: 182-185, 1999.
10. Hanioglu-Kargı S., Başçı N.E., Soysal H., Bozkurt A., Gürsel E., **Kayaalp S.O.**: The penetration of ofloxacin into human aqueous humor given by various routes. *Eur. J. Ophthalmol.* 8: 33-36, 1998.
11. Başçı N.E., Bozkurt A., **Kayaalp S.O.**, Sayal A., İşimer A.: Omission of deconjugation step in urine analysis and unaltered outcome of CYP2D6 phenotyping with dextromethorphan. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokin.* 23: 309-314, 1998.
12. Kortunay S., Başçı N.E., Bozkurt A., **Kayaalp S.O.**, Sayal A., İşimer A.: The hydroxylation of omeprazole correlates with S-mephenytoin and proguanil metabolism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 53: 261-264, 1997.
13. Başçı N.E., Bozkurt A., Kortunay S., Sayal A., İşimer A., **Kayaalp S.O.**: Proguanil metabolism in relation to S-mephenytoin oxidation in a Turkish population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42: 771-773, 1996.
14. Başçı N.E., Bozkurt A., Kalaycı D. and **Kayaalp S. O.**: Rapid liquid chromatography assay of ciprofloxacin in human aqueous humor. *J. Pharm.Biomed. Anal.* 14: 353-356, 1996.
15. Uzbay T., **Kayaalp S.O.**: Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelerod performances in rats. *Alcohol (USA)* 12: 593-595, 1995.
16. Uzbay T., Akarsu E.S. and **Kayaalp S.O.**: Effects of flumazenil on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Arzneim. Forsch. (Drug Research)* 45: 120-123, 1995.
17. Uzbay T., **Kayaalp S.O.**: A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol. Res.* 31: 37-42, 1995.

18. Uzbay T., Akarsu E.S., and **Kayaalp S.O.**: Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol. Biochem. Behavior* 49: 969-974, 1994.
19. Başcı N.E., Bozkurt A., Işimer A. and **Kayaalp S.O.** : Correlation between the metabolic ratios of debrisoquine and metoprolol in Turkish subjects. *Pharmacol. Toxicol.* 75: 62-64, 1994.
- 20.Bozkurt A.,Başcı N.E., Işimer A., **Kayaalp S. O.**: Debrisoquine oxidation polymorphism in a Turkish population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 55, 339-401, 1994.
21. Kayaalp, S.O. and Smith, C.M.: High frequency discharges in sensory nerves following ischemia. *Brain Res. Bull.* 8: 535-538, 1982.

b) Kitap bölümü (ya da "proceedings" lerde) makale:

Kayaalp, SO., Baser, KHC.: Pharmacological screening methods for gastrointestinal system, *Biological screening of Plant Constituents- Training Manual* (editors: M.P Gupta, S.S. Handa and K. Vasisht), pp. 51-71, UNIDO Centre for Science and High Technology, Trieste, 2006.

Kayaalp, S. O. ve Oktay, S.: The cytochrome P450 system as a pathway for drug-drug interactions. *"Myocardial Repolarization -From Gene to Bedside"* (Ed.:A.Oto and G. Breithhardt), pp. 343-352, Futura Publishing Co., Armonk, NY, 2001.

Kayaalp, S. O.: Biyo eşdeğerlik terapötik eşdeğerliğin ölçüsü müdür? (Is bioequivalence a measure of therapeutic equivalence). In *"Biyoyararlanım ve Biyo eşdeğerlik ve Yasal Yönü"* (Bioavailability and Bioequivalence and Their Regulatory Aspects) (Editors: L. Öner et al.), Şafak Matbaası, Ankara, pp.1-6,1995.

Kayaalp, S. O.: İlaç absorpsiyon mekanizmaları, biyoyararlanım ve biyo eşdeğerlik ile ilgili temel kavramlar (Basic concepts on mechanisms of absorption, bioavailability and bioequivalence). In *"Biyoyararlanım ve Biyo eşdeğerlik. Genel İlkeler"* Bioavailability and Bioequivalence. General Principles) (Editors: L. Öner et al.), Şafak Matbaası, Ankara, pp. 119-136,1995.

Kayaalp, S. O.: Biyoyararlanımın farmakolojik ve etik yönleri (Pharmacological and ethical aspects of bioavailability) In *"İlaç Biyoyararlanımının Farmakoloji ve Müstahzar Değerlendirme Yönlerinden Önemi"* (Importance of Drug Bioavailability in Pharmacology and Pharmaceutical Product Evaluation) (Editors: A. Bökesoy and S. O. Kayaalp), Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, No:4, Ankara, pp. 11-18,1994.

Kayaalp, S. O.: Düz kas fizyolojisi ve farmakolojide kullanılan ölçüm yöntemleri (Physiology of smooth muscle and recording techniques used in pharmacology). In *"İzole Organ Deneyleri"*. I. Düz Kas Preparatları (Isolated Organ Experiments I: Smooth Muscle Preparations) (Editor: A. Bökesoy), Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, No:3, Ankara, pp. 5-22,1993.

Kayaalp, S. O.: Radyoligandla reseptör bağlama. Temel kavram ve teknikler (Radioligand receptor binding: Basic concepts and techniques). In *Farmakolojik ve Fizyolojik Araştırmalarda Radyoizotopla İşaretlenmiş Maddelerin Kullanılması* (Use of Radiolabeled Substances in Pharmacological and Physiological Research) (Editors : R. K. Türker et al.), Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara, pp. 21-34,1992.

Nitric Oxide Revolutionized Urogenital Pharmacology: From Bench to Bedside

Prof. Dr. Arthur Burnett

Department of Urology, The Johns Hopkins University School of Medicine

The James Buchanan Brady Urological Institute

Nitric oxide, a gaseous molecule with significant molecular signaling properties, acts in many locations throughout the body, operating in various ways from immune system mediator to cardiovascular system vasodilator to nervous system neurotransmitter. Its discovery as a major biological mediator only a few decades ago transformed biomedical science and paved the way for important clinical medicine breakthroughs. Its role has been characterized in the urogenital system widely, with understanding of its functional effects ranging from the kidneys to the bladder to the male reproductive organs. Significant among its diverse roles is its influence in regulating functions of the lower urinary tract and genital tract structures such as basic urinary and sexual functions. Scientific work in this select area of the body has supported roles in molecular signaling as well as homeostatic functions. It is prominently described in conducting soluble guanylate cyclase/protein kinase G signaling in conjunction with phosphorylative activation, but it also serves in mechanisms of S-transnitrosylation and oxidative stress regulation. Nitric oxide mechanisms in the lower urogenital tract have been targeted to bring forward pharmacologic interventions, most notably phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibition. This particular biochemical locus has been advantageous for the pharmacologic treatment of erection disorders and lower urinary tract symptoms. This presentation will review original discoveries of the basic science of nitric oxide signaling within the lower urogenital tract and its translational science that has led to developing pharmacologic treatments in this arena. Special attention will be given to the clinical advancement of PDE5 inhibitors (for example, sildenafil) for the treatment of urogenital disorders, including indications, precautions, and special clinical considerations. To be covered also will be discussion of possible future pharmacotherapeutic directions targeting nitric oxide signaling to preserve health and prevent disease of the urogenital system.

PANEL

"Fighting Neurological Disorders in Diabetes: A Role of Aldose Reductase"

Cemtirestat, a Novel Aldose Reductase Inhibitor Based on Carboxymethylated Mercapto-Triazino-Indole Scaffold: Drug Design and Biological Activity

Prof.Dr. Milan Stefek

Slovak Academy of Sciences - Bratislava, Slovakia

Complex multifactorial etiology of late diabetic complications results from activation of multiple metabolic pathways by hyperglycemia. It is well documented that the polyol pathway serves as a major link to other pathways responsible for glucose toxicity. Aldose reductase, the first enzyme of the polyol pathway, is thus considered a significant drug target. Ligand-based drug design strategy was used to search for novel aldose reductase inhibitors in ChemSpider database. Among the compounds studied, 3-mercapto-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indole-5-acetic acid (CMTI, cemtirestat) exhibited the highest biological activity with an IC₅₀ in submicromolar range [1]. Selectivity discrimination relative to ALR1 and to AKR1B10 was characterized by factors about 400 and above 200, respectively. Crystal structure of aldose reductase complexed with CMTI was analyzed to rationalize its high affinity and selectivity. The conformation adopted in the binding pocket is surprising. Previously it has been proposed that addressing the protein with the specificity pocket in open state is a prerequisite for a high selectivity index, however, in the present complex this pocket was found closed. Analysis of the enzyme kinetics for CMTI showed uncompetitive inhibition. At the organ level in isolated rat eye lenses incubated with high glucose, CMTI at 10 μ M concentration significantly inhibited sorbitol accumulation. In the STZ-diabetic rats CMTI administered i.g. (50 mg/kg/day) for five consecutive days significantly inhibited sorbitol accumulation in the sciatic nerve, yet it was without effect in eye lenses. Molecular obesity indices, in addition to the structural features matching „the rule of three“, along with good water solubility, point to an excellent „lead-likeness“ of CMTI, as a promising candidate for further structure optimizations.

Acknowledgment: This work was supported by Slovak Research and Development Agency under the contract NO. APVV-15-0455, SAS-Tubitak JRP 2015/7, and VEGA 2/0005/2018.

References

1) Stefek M et al.: J. Med. Chem. 58:2649 (2015)

Cemtirestat Ameliorates A β 1-42 -Mediated Injury in High Glucose-Induced Neuronal Injury: Type 3 Diabetes in vitro Model.

Çimen Karasu

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Background/Aims: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative diseases characterized by neuronal loss and cognitive functions [1]. Moreover, altered brain insulin resistance, glucose utilization and energy metabolism, which overlap with the symptoms of Diabetes mellitus (DM), are also observed in AD [2]. Because of the strong correlation of AD and DM, current therapeutic approaches are trying to target the molecular pathways involved in DM-AD patients [3]. Thus, we tended to design a new therapeutic approach for targeting multiple common pathways in DM and AD via novel aldose reductase inhibitor, 3-mercapto-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indole-5-acetic acid (Cemtirestat; CMTI).

Methods: Primary hippocampal neurons were isolated from Wistar albino fetuses (E17-19). 150 mM Glucose (HG) were exposed to the cells for 72 h for hyperglycemic conditions and 500 nM A β 1-42 for 24 h to induced AD like pathology. For the treatment protocol, cells were incubated with glucose (150 mM, 48 h), co-treated with various concentrations (1, 5, 10, 50 μ M) of CMTI and followed by co-treatment with 500 nM oligomeric A β 1-42 aggregates for 24 h. Cell viability/toxicity along with Western blot analysis were held.

Results: Our results showed that cell viability was decreased with amyloid beta exposure under hyperglycemia ($p < 0.05$), however this reduction was reversed with CMTI treatment ($p < 0.05$) concomitant with the ROS scavenging feature. CMTI treatment downregulated the p-SAPK/JNK, p-HSP27 and cl-caspase 3 levels along with upregulation of p-CREB (1, 5 μ M), p-GSK3 β in DM-AD *in vitro* model.

Conclusion: Our data revealed that aldose-keto reductase inhibitor (CMTI) showed neuroprotective effect against hyperglycemia and A β 1-42 induced stress pathways in hippocampal neurons which lead to an increase in neuroregeneration processes.

Supported by TUBITAK- 215S197

References:

- [1] Katsuno et al. *Nagoya J Med Sci.* 2018; 80(3):289-298.
- [2] De la Monte SM. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(12):1954-60.
- [3] Leszek et al. *Curr Top Med Chem.* 2017; 17(12):1331-1335.

Novel Aldose Reductase Inhibitors, CMTI and COTI, Prevent 6-OHDA-induced Cellular Neurotoxicity via Modulation of Redox Stress and Inflammation Pathways.

Zubeyir Elmazoglu

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Background/Aims: Chronic hyperglycemia (HG) is an important risk factor involved in the onset and progression of diabetic complications. Recent studies showed a higher risk of Parkinson's disease (PD) onset in people affected by HG [1]. Aldose reductases (ARs) has been linked to the pathogenesis of this degenerative disease, but the molecular mechanisms underlying the correlations between HG and PD have not been fully elucidated yet [2]. In this study, we aimed to investigate the potential redox modulatory effects of novel inhibitors of aldose reductases in the pathogenesis of 6-OHDA induced neurotoxicity, on *in vitro* HG-PD model.

Methods: Nerve growth factor (NGF)-treated PC12 cells were effects of newly synthesized ARs (CMTI, COTI) and Epalrestat (EPA) against neuronal injury mediated by 6-OHDA in PC12 cells under hyperglycemic (HG) conditions. Cell viability/cytotoxicity analysis, ROS generation (DCFDA), inflammatory and nitrosative marker levels (iNOS, IL-1 β , Tnf- α , 3-NT) were measured. In addition, total cellular antioxidant capacity (SOD, CAT, GPx) and mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) were examined to support the potential redox modulatory effects of aldose reductase inhibitors.

Results: NGF-treated PC12 cells exposed to 6-OHDA under HG conditions resulted in a loss of cell viability, increase in oxidative (ROS)-nitrosative stress (3-NT) levels and inflammatory markers (iNOS, IL-1 β , Tnf- α). However, presence of EPA, CMTI and COTI significantly reversed these effects and potentiated the antioxidant capacity and its effectors (especially SOD). Since, $\Delta\Psi_m$ was dramatically reduced in HG-PD model, only EPA ameliorated the potential loss.

Conclusion: Our findings suggested that novel AR inhibitors would be a potential protective approach against to the progression of PD under HG, at least *in vitro*.

Supported by TUBITAK- 215S197

References:

- [4] Chang KC et al. Chem Biol Interact. 2015; 234:254-60
- [5] Athauda D and Foltynie T. Prog Neurobiol. 2016; 145-146:98-120.

Cemtirestat Attenuates Neurological Disorders in Rat Models of Type I and Type II Diabetes: A Behavioral Study

Marta Soltesova Prnova

Centre of Experimental Medicine SAS

Slovak Academy of Sciences

In diabetic patients, under conditions of hyperglycemia, increased flow of glucose through the polyol pathway contributes to development of peripheral neuropathy. Aldose reductase, the first enzyme of the polyol pathway, thus becomes a promising drug target. The aim of this study was to evaluate the effect of cemtirestat, a novel aldose reductase inhibitor [1-3], on symptoms of diabetic peripheral neuropathy in rat experimental models of type I diabetes (streptozotocin induced rats) and type II diabetes (ZDF rats). Remarkably increased sorbitol levels were recorded in the erythrocytes and the sciatic nerve of diabetic animals. Indices of thermal hypoalgesia were significantly increased in diabetic rats. Tactile allodynia, recorded in diabetic animals in the early stages turned to mechanical hypoalgesia by the end of four-month experiment. Treatment of diabetic animals with cemtirestat (i) did not affect the values of HbA1c and body weights; (ii) reversed erythrocyte sorbitol accumulation to near control values, (iii) attenuated the symptoms of peripheral neuropathy (tail flick, hot plate and von Frey flexible filament tests) more significantly after two months treatment than at the end of the fourth month; (iv) markedly attenuated hypertriglyceridemia in ZDF diabetic rats along with significant amelioration of indices of oxidative stress and erythrocyte osmotic fragility. On balance, cemtirestat inhibition of glucose flushing through the polyol pathway appears not to be the only mechanism responsible for the recorded improvement of the behavioral responses. Effects of cemtirestat on other consequences of diabetes, particularly antioxidant and triglyceride-lowering action, should be taken into consideration.

Acknowledgment: This work was supported by Slovak Research and Development Agency under the contract NO. APVV-15-0455, SAS-Tubitak JRP 2015/7, and VEGA 2/0005/2018.

References

- 1) Stefek M et al.: J. Med. Chem. 58:2649 (2015)
- 2) Soltesova Prnova M. et al.: Physiol. Res. 64:587 (2015)
- 3) Soltesova Prnova M. et al. Redox Rep. 20:282 (2015)

Effects of Cemtirestat on oxidative stress and tissue injury in a rat model of diabetes induced by high fructose diet and streptozotocin: a comparative study with stobadine and epalrestat

Aslı F. Ceylan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Background/Aims: Diabetes-induced hyperglycemia leads to polyol pathway activation responsible for long-term complications of the disease. Good glycemic control with existing anti-diabetic drugs may delay the appearance of organ dysfunction in diabetic patients, but is not enough to prevent or manage diabetes-induced oxidative complications. The aim of the present study to investigate the effects of novel, efficient and selective aldose reductase inhibitor, 3-mercapto-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indole-5-acetic acid (cemtirestat; CMTI), on oxidant/antioxidant status, pentose phosphate pathway and tissue injury of diabetic rats, in comparison with that of the antioxidant stobadine (STB) and the well-known aldose reductase inhibitor epalrestat (EPA).

Methods: Male 10-12 months old Wistar albino rats were mainly divided as control and diabetic (Ethics Committee: Kobay A.Ş: 5.035, Ankara). Diabetes was induced by 10% of fructose solution *ad libitum* for 2 weeks followed by an intraperitoneal injection of streptozotocin (40 mg/kg). CMTI (2.5 and 7.5 mg/kg/day; p.o.), STB (25 and 50 mg/kg/day; p.o.) or EPA (25 and 50 mg/kg/day; p.o.) treatments were applied to both control and diabetic groups for 12 weeks and, hippocampus and prefrontal cortex were isolated for the measurements.

Results: Results of the present study indicated that our diabetes model leads to redox disturbances in both hippocampus and prefrontal cortex which were manifested by increased carbonyl content and decreased GSH to GSSG ratio compared to control group. These alterations may be a reasonable cause for increased Caspase-3 activation in diabetes. Diabetes also induced glucose 6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase activities which were decreased by the treatments. Tissue integrity was partially restored by the treatment, which was deteriorated by diabetes. The treatments did not induce any effect in control group.

Conclusion: Our results indicated that the therapeutic benefits of the treatments were dose dependent and they may be effective agents in the long-term consequences of diabetes.

Supported by TUBITAK- 215S197

PANEL

“Vasküler Düz Kasta Potasyum Kanalları: Patofizyolojik ve Farmakolojik Perspektif”

Potasyum kanallarının temel özellikleri

Enis Macit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Toksikoloji Bilim Dalı, Ankara

Potasyum (K^+) iyon kanalı aktivitesi, hücre dışına K^+ eflusu ile membran potansiyelini (MP) düzenleyerek damar tonusunun önemli bir belirleyicisidir. K^+ kanallarının aktivasyonu membran hiperpolarizasyonu, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunda azalma ve damar gevşemesine yol açarken, bu kanalların inhibisyonu ise membran depolarizasyonuna, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunda artış ve daha sonra damar kasılmasına neden olmaktadır.

Şimdiye kadar damar düz kas hücrelerinde (DDKH) yüksek iletken K^+ kanalları (BK_{Ca}), voltaj duyarlı K^+ kanalları (K_V), ATP'ye duyarlı K^+ kanalları (K_{ATP}), içeri doğrultucu K^+ kanalları (K_{ir}) ve iki porlu tandem K^+ kanalları (K_{2P}) olmak üzere beş farklı K^+ kanalı tanımlanmıştır. K^+ kanalları patolojik koşullarda vazomotor fonksiyonunun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. K^+ kanallarının α -alt birimi, seçici filtreyi içeren gözenek yapısını oluşturur. β -alt birimi, kanal aktivasyonunu ve inhibisyonunu modüle eder. Ca^{+2} duyarlı kanallar uyarılabilir dokuların çoğunda eksprese edilir ve BK_{Ca} , orta iletken K^+ kanalları (IK_{Ca}) ve az iletken K^+ kanalları (SK_{Ca}) olarak 3 alt grupta incelenir. BK_{Ca} , MP korunmasında ve depolarizasyonda rol oynayabilecek farmakolojik ajanların birçoğu için hedef teşkil eder ve DDKH'de en fazla ekspresyonu olan gruptur. Ca^{+2} ve voltaj değişimlerinde aktif olmaktadır. DDKH'de K_V 'nin $K_V1.2$ ve $K_V1.5$ alt familyaları ağırlıklı olarak eksprese edilir.

Bu kanallar sadece voltaj değişimlerinde aktif olmaktadır. K_{ATP} 'nin damarlarda $K_{ir}6.1/SUR2B$ alt familyası yoğun olarak eksprese edilmektedir. Bu kanallar hücre içi ATP artışlarında inhibe olmaktadır. K_{ir} , MP korunmasından sorumludur ve MP negatifken daha aktiftir. $K_{ir}2.1$ alt birim ekspresyonu damarlarda daha yoğundur. K_{2P} , K^+ kanallarının en küçük ve yeni grubudur. Zayıf K^+ akımından sorumludur, MP korunmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. $K_{2P}6.1$ damarlarda fizyolojik aktiviteden sorumlu olan alt familyasıdır.

K^+ kanallarının farklı damar yataklarında değişken miktarlarda eksprese edilen alt tiplerinde yapılan birçok farmakolojik ve genotipik çalışma vardır. Bu çalışmalar neticesinde K^+ kanallarının aktivitesi, hastalıklardaki patofizyolojik rolleri ve terapötik hedef olarak tespit edilebilmesi yönünden hızla ilerlenmektedir. Moleküler yaklaşımlar ve selektif ilaç geliştirilmesi ile bu kanalların modülasyonu, gelecekte damar hastalıklarındaki fonksiyon bozuklukları için yeni bir tedavi yöntemi olabilir.

Potasyum kanallarının hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolleri

İsmail Mert Vural

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve inme için önemli risk faktörlerinden biridir ve genellikle hastalarda ve oluşturulan hayvan modellerinde artan periferik direnç ile ilişkilidir. Kronik hipertansiyona arteriyel tonusda sürekli bir artış eşlik eder. İnsanların ve hayvanların, hipertansiyon hastalığında istirahat vasküler tonusunda bir artışa sahip oldukları ve fizyolojik stimülasyonların, normotansif kontrol grubuna kıyasla artan kasılma tepkilerine yol açtığı gösterilmiştir

Arteriyel tonustaki artış damar düz kas hücrelerindeki iyon kanallarının işlev bozukluğuna bağlıdır. Hem depolarizasyon hem de aksiyon potansiyeli oluşumu, hücreye Ca^{+2} iyon girişi ile ilgilidir. Hipertansiyon sırasında arteriyel damar düz kas hücrelerinde artmış Ca^{+2} iyon konsantrasyonu, anormal kasılma ve fenotipik değişikliklerde önemli bir rol oynar. K^{+} iletkenliği de arteriyel damar düz kas hücrelerindeki kasılma fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. K^{+} kanallarının fonksiyonlarındaki bozukluklar hipertansiyonun patofizyolojik mekanizmasıyla ilişkilendirilebilir. Damar düz kas hücrelerinde K^{+} akımları, membran stabilitesinin korunmasında önemlidir. Hipertansiyonda normotansif duruma göre daha az K^{+} akımı olduğu gösterilmiştir. Damar düz kas hücrelerinde BK_{Ca} kanallarının hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda değişikliğe uğradığı gösterilmiştir. Yaş ilerledikçe bu kanallarda görülen anormal ekspresyon ve aktivite arterlerin hiperaktivitesine neden olmaktadır. Kronik hipertansiyonda, koruma mekanizması olarak bu kanalların ekspresyonunda artış olduğu farklı damar yataklarında gösterilmiştir. Ayrıca anjiyotensin II ile indüklenen hipertansif sıçanların arteriyel miyositlerinde K_{ir} ve K_v akımlarının da azaldığı saptanmıştır.

Pulmoner hipertansiyon, artmış pulmoner arter basıncı ve istirahat veya egzersiz sırasında pulmoner vasküler direnç ile karakterize refrakter bir patofizyolojik durumdur. Vasküler direnç artışına ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna yol açar. K^{+} kanalları düz kas hücrelerinde dinlenme membran potansiyelinin ana belirleyicisidir ve pulmoner vasküler tonu düzenleyen pulmoner arter miyositlerinde Ca^{+2} konsantrasyonunu düzenler. K^{+} kanallarının aktivitesindeki ve ekspresyonundaki oluşan azalma veya hasar hem hastalarda hem de hayvan modellerinde pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir.

BK_{Ca} ve baskın olarak K_v kanallarının pulmoner arter düz kas hücrelerinin fizyolojik düzenlenmesinde belirgin katkıları vardır. İdiyopatik ve hipoksik pulmoner hipertansiyonun patogenezinde K^{+} kanallarındaki işlev bozukluğu rol oynar. Artmış Ca^{+2} konsantrasyonu, hücresel proliferasyonu uyarır ve vazokonstriksiyonu tetikler. Hipoksi, pulmoner arter düz kas hücrelerindeki BK_{Ca} geçen K^{+} akımını azaltır. K^{+} kanal açıcılarının, hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe edilmesi ve tedaviye dirençli pulmoner arter basıncı artışının düşürülmesine faydalı olduğu saptanmıştır.

Potasyum kanallarının diyabetes mellitus ve ateroskleroz fizyopatolojisindeki rolleri

Kemal Gökhan Ulusoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Diabetes mellitus ve ateroskleroz dünyadaki en yaygın hastalıklardandır ve diyabetik hastalardaki en önemli komplikasyonlardan birisi de endotel bağımlı ve bağımsız vasküler disfonksiyondur. Vasküler fonksiyon anormallikleri, nöropati, retinopati ve miyopati gibi birçok diyabetik komplikasyonun etiolojisine katkıda bulunur. Vasküler düz kas hücrelerindeki K_{ATP} 'nın azalan regülasyonu, diyabetes mellitusta hedef organ hasarına katkıda bulunur. Pankreas β hücrelerindeki K_{ATP} insülin salınımını ve kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. İnsan umbilikal arterinde K_{ATP} aracılı vazorelaksasyonun azalmasının, gestasyonel diyabetes mellitusta K_{ATP} kanallarının azalmış ekspresyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Ayrıca bir ksantin türevi olan KMUP-1, diyabetik sıçanlarda K_{ATP} aktivitesini düzenleyerek, mezenterik arter reaktivitesini ve damar fonksiyon bozukluğu önler. Tip I diyabetik hastaların böbrek arteriyollerinde ve tip II diyabetik sıçanların serebral arterinde BK_{Ca} - β 1 ekspresyonunun azalmasının miyojenik tonda bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Hiperglisemi hem insanlarda hem de hayvanlarda oksijen üretimini arttırarak vasküler K_{ATP} inhibisyonuna neden olur. K_{ATP} 'nin sürekli inhibisyonu, damarların gevşeme yanıtlarının bozulmasına neden olabilir. Ayrıca, farklı diyabetik damarlarda K_V akımındaki değişiklikler gösterilmiştir. Dahası Hong ve ark. tip II diyabetik sıçanların mezenterik arterinde, diyabetes mellitusun erken ve kronik evrelerinde birçok K_V alt biriminin (K_V 1.1, 1.2, 1.4 ve 1.5 gibi) ekspresyonunda değişiklik olduğunu göstermişlerdir.

Hiperkolesterolemi, aterosklerozun karmaşık sürecini başlatmak için başlıca bağımsız risk faktörlerinden birisidir ve damar düz kas hücrelerindeki endotel bağımlı ve K^+ kanallarının neden olduğu gevşemelerin bozulması ile ilişkilidir. Vasküler düz kasta, Ca^{+2} girişini sınırlandırmak için stabilize edici mekanizmalar mevcuttur ve vazokonstriktörlere duyarlılıkta azalma veya BK_{Ca} 'nın aktivasyonunda artış bu mekanizmalar arasında yer alabilir. Aterosklerotik fare aortunda K_V 'nin açılması azalır ve Ca^{+2} girişi ile sonuçlanan depolarizasyon meydana gelir. K_V aksesuar β alt ünitesini kodlayan KCNE2 geninin bozulmasının farelerde ateroskleroza neden olduğu da gösterilmiştir. Son çalışmalar, deneysel hiperkolesterolemi ve aterosklerotik hastalarda vasküler K_{ATP} ve BK_{Ca} 'nın sub1-alt ünitesinde fonksiyon ve ekspresyon değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Deneysel hiperkolesterolemide koroner vasküler tonun düzenlenmesinde K_{ATP} fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir.

Sonuç olarak K^+ kanallarının gerek diabet gerekse ateroskleroz gibi vasküler değişikliklerin olduğu hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiş olup, bu bilgilerin ışığında bu hastalıkların tedavisinde bu kanallara yönelik yeni tedavi seçenekleri geliştirilebilir.

Sonuçlar ve klinik pratikte yeni ilaçlar

Oğuzhan Yıldız

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

K⁺ kanalları vasküler düz kas hücrelerinde tonik olarak aktif durumdadır ve istirahat membran potansiyelinin ana düzenleyicisidir. Membran potansiyeli vasküler tonüsün hızlı, verimli ve hassas biçimde düzenlenmesinde önemli rol oynar. Dolayısıyla, farklı K⁺ kanallarının birlikte katkısıyla, vasküler cevabın çevresel şartlara göre hassas bir şekilde ayarlanmasını sağlar ve çeşitli fizyolojik değişimlere cevap vermek suretiyle oluşan patolojik şartları telafi etmek üzere düzenli bir kan akışı sağlanmış olur.

Çeşitli vasküler hastalıklarda K⁺ kanallarının fonksiyonlarında değişiklikler olmaktadır. Bu bağlamda, riosiguat (pulmoner hipertansiyon), nikorandil (anjina pektoris), minoksidil, diazoksit ve pinasidil (hipertansiyon) gibi bazı ilaçlar klinik uygulamada kullanılmaktadır. Ayrıca, dehidroepiandrosteron, iptakalim, dikloroasetat, levkromakalim ve diğer benzopiran türevleri gibi gelecek vaat eden yeni ilaçlar da geliştirilmekte ve piyasaya sunulmaktadır.

Gelecekte K⁺ kanalları aracılığıyla vasküler ton düzenlemesi üzerine birçok araştırma yapılması potansiyeli ve fırsatı bulunmaktadır. Önemli bir bilgi, bölgesel heterojenlik ve farklı vasküler yataklardaki K⁺ kanallarının kompozisyonunun farklı olması gerçeğidir. Ayrıca, K⁺ kanalları, hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, ateroskleroz ve diabetes mellitus gibi çeşitli vasküler hastalıklarda rol oynar. Dolayısı ile K⁺ kanal fonksiyonunu hedef alınması ile adı geçen hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yeni ve umut verici bir strateji ortaya konulmaktadır. Öte yandan, bu hastalıklarda vasküler K⁺ kanal fonksiyonlarında birçok karmaşık değişiklik tanımlanmıştır. Dahası, söz konusu hastalıklar vücuttaki farklı vasküler yataklarla ilgilidir. Dolayısı ile günümüzdeki bilgilerimizle bu hastalık durumlarında K⁺ kanallarının ekspresyonu ve fonksiyonunun tam olarak anlaşılması söz konusu değildir.

Gelecekte, moleküler ve elektrofizyolojik yaklaşımlarla, yapılacak araştırmalarla, farklı hücre tiplerinde ve farklı segmental bölgelerde vasküler düz kas kontraktilesinin düzenlenmesine katkıda bulunan farklı K⁺ kanal dizilerinin ekspresyonunu ve fonksiyonunu açıklığa kavuşturulması söz konusu olacaktır. Bu bilgi belirli K⁺ kanal anormalliklerinin ve spesifik hastalıklarda etyopatogenезin anlaşılması için çok önemlidir. Dolayısı ile K⁺ kanalları çok sayıda vasküler hastalık için umut verici özelliktedir.

PANEL

“Molecular Pathophysiology and New Potential Therapeutic Targets in Heart”

The Effect of Iron Deficiency Anemia on the Heart

Assoc. Prof. Pawel Swietach

Oxford University Department of Physiology, Anatomy & Genetics, Oxford

Giriş: Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık yarısında demir eksikliği görülmektedir. Geniş çaplı çok merkezli klinik araştırmalar demir eksikliğinin i.v. yoldan tedavisinin kalp yetmezliği hastalarında olumlu sonuçları olduğunu göstermektedir. Ancak, bu faydalı etkinin mekanizması henüz aydınlatılmamıştır.

Amaç: Memeli kalbinde demir eksikliğinin etkilerinin ortaya çıkartılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Farelere demir içermeyen ve bazıları klinikte demir replasmanı olarak kullanılan ferrik karboksimaltoz (FKM) içeren diet verildi. Ejeksiyon fraksiyonu magnetik rezonans görüntüleme ile ölçüldü. İzole ventriküler miyositlerden voltaj clamp ve konfokal mikroskopisi ile hücre içi Ca^{+2} görüntüleme.

Bulgular: Demir eksikliği oluşan farelerde anemi ve ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda azalma görüldü. Kalp yetmezliğinde kasılma disfonksiyonunda görülen Ca^{+2} sinyal yolağı anlamlı olarak etkilendi. Demir eksikliği olan farelerden izole edilen ventriküler miyositlerde Ca^{+2} transientlerde azalma, diastolik Ca^{+2} seviyesinde ise artış ölçüldü. Sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} miktarı, L-tipi Ca^{+2} akımı ve Ca^{+2} tamponlanması kontrol grubuna göre değişmedi. Sarkoplazmik retikulümdan fraksiyonel Ca^{+2} çıkışı RyR2 kanal protein miktar azalmasına bağlı olarak azaldı. I.V yoldan hayvanlara FKM ile demir replasmanı demir eksikliğine bağlı bozulan Ca^{+2} sinyali ve ejeksiyon fraksiyonunu düzeltti.

Sonuç: Bu sonuçlar, kalp yetmezliğinde Ca^{+2} sinyalinde görev alan protein fonksiyonlarının benzer şekilde demir eksikliğine bağlı anemide de bozulduğu anlaşılmaktadır. Demir replasmanı bozulan protein fonksiyonunu yerine koymaktadır.

Cardiomyocyte Intracellular pH Regulation Under Chronic Hypoxia

Hilmi Burak Kandilci

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Kalp yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve göreceli olarak az perfüze olmaktadır. Bu durum kalbi iskemiye karşı duyarlı hale getirmektedir. İskeminin iki ana bileşeni asidoz ve hipoksidir. Hücreler hipoksiye karşı gen ekspresyonu ve protein fonksiyonlarını modüle ederek adaptif veya kısmen maladaptif yanıt oluştururlar.

Amaç: Kardiyak kökenli HL-1 hücrelerde hipoksinin hücre içi pH regülasyonundan sorumlu Na⁺/H⁺ değiş-tokuşucusu-1 (NHE1) üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: HL-1 hücrelerinde NHE1 aktivitesi ölçümü, NHE1 protein miktar tayini ve konfokal mikroskopi ile immüno Floresans ölçümü.

Bulgular: Akut (10 dk.) anoksi geri dönüşümlü olarak membrandan NHE1 internalizasyonuna bağlı aktivite azalmasına yol açtı. 48 saat %1 O₂ veya dimetiloksaloglisin (DMOG: 1 mM, %21 O₂) hücrelerde çekirdekte hipoksi ile indüklenen faktör-1 birikimine ve NHE1 internalizasyonuna yol açarak NHE1 aktivitesini azalttı. Hipoksi aracılı NHE1 inhibisyonu hücrelerin 2 saat reoksijenasyonu (%21 O₂) ile geriye dönmedi. Ancak, reoksijenasyon sırasında hücre membranından geçebilen glutatyonun (GSH) hücre kültürü ortamına eklenmesi hipoksi aracılı NHE1 internalizasyonu geriye döndürdü. Kontrol hücrelerin (%21 O₂) GSH ile inkübasyonu ise NHE1 aktivitesini değiştirmedir. Dolayısı ile, 48 saat hipoksi ile indüklenen NHE1 internalizasyonu, tükenen hücre içi GSH yerine konulduğunda geriye döndü.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar, uzun süreli hipoksi sırasındaki oksidatif stresin hücre içi GSH miktarını azalttığını ve bu durumun hipoksik uyarı kalktıktan sonra NHE1'in hücre membranına geri dönüşünü engellediğini düşündürmektedir. Bu etki kardiyoprotektif olabilir çünkü iskemiden sonra NHE1'in aktivitesinin hızlı bir şekilde yerine konmasının hücre içi Na⁺ aşırı yüklenmesine bağlı reperfüzyon hasarını tetiklediği ve dolayısı ile aritmojenik etkili olduğu bilinmektedir.

P2X7 Receptors As a Possible Target in Heart

Mehmet Uğur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: P2X reseptörleri yedi üyeli bir reseptör ailesi oluştururlar. Bu ailedeki reseptörler ligand kapılı iyon kanallarıdır ve ATP gibi doğal purinlerle uyarılırlar, dolayısı ile pürünerjik reseptörler gurubuna girerler. P2Y reseptörleri de pürinerjik reseptörler olmakla beraber G-proteini kenetli reseptörlerdir ve başka bir aile oluşturmaktadırlar. P2X7 reseptörü P2X ailesi içerisinde kendine has bazı özellikleri ile özel ilgi görmektedir. P2X7 reseptörü hem ligand kapılı bir katyon kanalı olarak çalışmakta ve hücre içine Ca girişine ya da hücre zarında depolarizasyona neden olabilmekte, hem de başka sinyal iletim yollarını, henüz tam anlaşılmayan bir mekanizma ile uyararak başka hücrel yanıtı doğurabilmektedir.

Amaç: P2X7 reseptörünün özellikle makrofaj ve makrofaj benzeri bağışıklık sistemi hücrelerinde var olduğu ve bu hücrelerde önemli roller oynadığı bugün iyi bilinmektedir. P2X7 reseptörünün memelilerde bazı damar ve miyometriyum düz kas, endotel, lakrimal ve tükürük gibi salgı hücrelerinde de bulunduğu da gösterilmiştir. Ancak buradaki fizyolojik rolleri henüz daha tam netleşmemiştir. Memeli ventriküler kardiyomyositlerinde bu reseptörün olmadığı bilinmekle beraber elimizdeki yeni patch clamp ve konfokal mikroskopi bulguları atrium kardiyomyositlerinde fonksiyonel P2X7 reseptörlerinin olabileceğine işaret etmektedir. Çalışmalarımız P2X7 reseptörünün atrial kardiyomyositlerdeki varlığının gösterilmesini ve karakterizasyonunu amaçlamaktadır.

Yöntem: HL1 hücreleri ve atrial kardiyomyositlerde patch-clamp ve mikro perfüzyon. Canlı HL-1 hücrelerinde konfokal mikroskopi ile propidium boya girişi ölçümü.

Bulgu: HL1 hücrelerinde patch-clamp yöntemi ile dış ortamdan ATP ve BzATP uygulamasının hücre akımları aktive ettiğini gözledik. Bu akımlar için aktivasyon-deaktivasyon kinetikleri, agonist EC₅₀ leri ve agonist potans sıralaması reseptörün P2X7 reseptörü olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Ön bulgular benzer akımın atrial kardiyomyositlerde de olabileceğini göstermektedir. Ayrıca konfokal deneyleri ATP uygulamasının HL-1 hücre zarını büyük ağırlıklı moleküllere geçirgen kıldığını da göstermektedir.

Sonuç: Doğrudan membran depolarizasyonu yapabilen P2X7 reseptörlerinin atrium kardiyomyositleri gibi uyarılabilir hücrelerin zarında bulunması hem atrium fizyolojisi açısından hem de aritmiler gibi fizyopatolojik olayların aydınlatılması açısından çok önemli sonuçları olabilecektir. Bu bulgu P2X7 reseptörünün kardiyolojide yeni bir ilaç hedefi olarak görülmesini sağlayabilecektir.

Farklı deneysel kanser modellerinde nano ilaçlar

Prof. Dr. Alper İskit

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Not: Bu yazının büyük bir bölümü, Yazarın tez danışmanlığını yaptığı Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı öğrenci Dr. Burçin Özçelik'in, 2019 yılında tamamlanan "Kolorektal kanserde Epitelyal Mezenkimal Geçiş (EMT) modellemesinde Glutasyon- S-Transferaz'ın rolü ve Glutasyon-S-Transferaz inhibitörü hedeflenerek adjuvan terapi etkinliğinin artırılması" doktora tez çalışması bulgularıyla hazırlanmıştır. Bu çalışma TÜBİTAK 116S347 nolu proje (Proje Kodu: 1001) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi TSA-2017-15520 nolu kapsamlı araştırma projesi ile desteklenmiştir. Ayrıca kısmen Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Programı öğrencisi Dr. Nazlı Erdoğan'ın "Mesane Tümörlerinin İntravezikal Kemoterapisi İçin Tasarlanmış Mitomisin C Yüklü Katyonik Nanopartiküllerin İn Vitro-İn Vivo Değerlendirilmesi" isimli yüksek lisans tezi bulguları kullanılmıştır (TÜBİTAK-109S172 nolu proje).

Farmakolojik ajanların yan etkilerini önlemek, etki bölgesine ulaşmadan parçalanmasını ve yıkılmasını en aza indirmek, biyoyararlanımlarını ve etki yerlerinde bulunan oranlarını arttırmak, hedef doku veya organa spesifik göndermek için çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Nanopartiküller (NP), doğal ya da sentetik yapıdaki polimerlerle hazırlanan, boyutları 1-100 nm arasında (daha geniş bir tanımla mikron altı boyutlarda) değişen, farmakolojik ajanın içine yerleştirildiği, yüzeye adsorbe edildiği ya da kovalent bağlarla bağlandığı makromoleküllerden oluşan katı kolloidal taşıyıcı sistemlerdir (Soppimath ve diğ., 2001; Kaş, 2002). NP'ler, ilaç molekülünün limitleyici karakteristik özelliklerini maskeleyerek ve stabilitesini arttırarak membran bariyerleri aşmasını sağlarlar. Bu sistemler istenilen bölgeye ulaştığında ilaç salımı, desorpsiyon, nanopartikül matriksi ya da polimerik duvardan ilacın difüzyonu veya matriks/duvar erozyonu gibi mekanizmaların biri ya da birkaçı vasıtasıyla gerçekleşebilir (Meena ve diğ., 2011; Duncan ve diğ., 2014). Nanopartikül ilaç taşıyıcı sistemler, sistemin hedef bölgeye özgü bir ligand ile konjugasyonu yoluyla ilgili ajanı patolojik hücre, doku ya da organa selektif taşıyabilmeleri nedeniyle hedeflendirme çalışmalarında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Hedeflendirme farmakolojik ajanı gerekli bölgeye taşımak için normal ve patolojik dokular arasındaki anatomik farklılıklardan faydalanan pasif hedeflendirme veya taşıyıcı sistem ile hedef hücreler arasındaki spesifik etkileşimler esasına dayanan aktif hedeflendirme şeklinde yapılabilmektedir. NP'ler partikül büyüklüğü, yüzey özellikleri ve etkin maddelerin salım kinetikleri kontrol edilerek farmakolojik ajanın etki bölgesine spesifik salımını terapötik olarak optimum dozda ve oranda sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır (Lockman ve diğ., 2002). Bu amaçla birçok nanoboyutlu sistem mevcuttur.

Deneysel Kolorektal Kanser Modelinde Bulgularımız

Epitelyal mezenkimal geçiş (EMT), epitel hücrelerin epitelyal karakterlerinin bir kısmını veya hepsini kaybettiği ve mezenkimal hücre özellikleri kazandığı çok basamaklı morfogenetik bir süreçtir. EMT'nin kemoterapi direncinde ve metastazda kritik bir rol oynadığı yaygın olarak gösterilse de, EMT'nin bu etkilerdeki sinyalizasyon ağı hala belirsizdir (Thiery ve diğ., 2009).

Glutasyonun (GSH) hem endojen hem de ksenobiyotik kökenli elektrofillerle reaksiyonunu katalize eden Glutasyon S-Transferazlar (GST'ler), doğrudan detoksifikasyon yoluyla özellikle kolorektal kanserde (KRK) ilaç direncinin gelişmesine neden olurlar. GST'lerin pi (π) ve mu (μ) sınıfları, hücreSEL sağkalımda ve ayrıca kanser gelişiminde düzenleyici bir rol oynamaktadır (Schechter ve diğ., 1992).

Bu çalışmada, HT-29 KRK hücre hattında, *in vitro* EMT modeli oluşturularak EMT immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemler ile gösterilmiştir. HT-29 KRK hücrelerinin epitelyal ve mezenkimal fenotiplerinde GST- π ve GST- μ ekspresyon ve protein düzeyleri belirlenmiştir. GST- π 'nin yüksek ekspresyonu ve protein seviyeleri gözlenmiş, ancak GST- μ ekspresyon paternlerinde dikkate değer bir fark gözlenmemiştir. Her iki formda

oksidatif stres oluşturularak oksidatif hasar tespit edilmiştir. Daha sonra bu oksidatif hasar ile GST izoenzimlerinin gen ve protein düzeyleri arasındaki korelasyon belirlenmiştir.

HT-29 KRK hücrelerinin her iki fenotipine, FDA onaylı bir GST inhibitörü olan etakrinik asit (ETA) uygulanmıştır. ETA muamelesini takiben GST izoenzimlerinin ekspresyon ve protein düzeyleri belirlenmiştir. GST inhibitörünün KRK'da EMT üzerindeki etkisini araştırmak için HT-29 KRK hücrelerinde oksidatif olarak hasar oluşturulmuş ve bu işlem epitelyal ve mezenkimal fenotipleri için tekrarlanmıştır. Epitelyal ve mezenkimal fenotipler, ayrıca yeni nanoterapötik protokolün etkinliğini araştırmak için adjuvan tedavi kombinasyonu ile ve adjuvan tedavi kombinasyonu-ETA ile tedavi edilmiştir. Boş ve ETA yüklü PLGA-*b*-PEG nanopartiküller ve mPLGA-PEG-SS-ETA nanokonjugatları nanopresipitasyon tekniği ile hazırlanmıştır. Bu nanoformülasyonlar ortalama partikül büyüklüğü, PDI, zeta potansiyeli açısından ve morfolojik olarak karakterize edilmiştir. Nanoformülasyonların ETA yükleme kapasitesi ve yükleme verimliliği, valide HPLC yöntemi ile belirlenmiştir. Sonuçta ETA yüklü nanoformülasyonlar dar bir boyut dağılımı ile 115-130 nm aralığında elde edilmiştir.

Optimize edilmiş nanoformülasyonlar, hedefleme çalışmaları için için HT-29 hücrelerinin mezenkimal fenotipine özgü Vimentin (Vim) monoklonal antikoru ile konjuge edilmiştir. Nanoformülasyonların *in vitro* sitotoksitesi L929 hücrelerinde belirlenmiştir. Epitelyal ve mezenkimal fenotipler, hedefe yönelik yeni terapötik protokolün etkinliğini araştırmak için, adjuvan tedavi kombinasyonu ve ETA yüklü ve mezenkimal fenotip hedefli nanoformülasyonlarla tedavi edilmiştir. Vim mAb konjugasyonu ile her iki nanoformülasyon da mezenkimal fenotipe başarı ile hedeflenmiştir. Hedefe yönelik formülasyonların hücre içine alımları daha yüksek olup, GST- π izoenzimi üzerinde daha düşük konsantrasyonlar ile inhibisyon etkisi göstermiştir.

HT-29 KRK hücrelerinin enjeksiyonu ile immün sistemi baskılanmış Wistar sıçanlarda başarılı bir şekilde *in vivo* EMT modeli oluşturulmuştur. EMT oluşumu gözlenen hayvanlarda GST- π izoenzimi ekspresyon seviyelerinde artış gözlenmiştir. ETA yüklü ve mezenkimal fenotipe hedeflendirilmiş nanoformülasyonlar adjuvan tedavi etkinliğini arttırarak oluşan granülom boyutlarında küçülmeyi sağlamıştır.

Deneysel Mesane Kanseri Modelinde Bulgularımız

Yüzeyel mesane kanserinde tedavi transüretal rezeksiyonla ile cerrahi olarak sağlanmaktadır. Ancak cerrahi sonrası özellikle mesanenin zayıf asidik pH'sı nedeniyle nüks oranı %30-85 civarındadır. Bu nedenle intravezikal ilaç tedavisi uygulanmaktadır. İntravezikal kemoterapi ile ilaçlar, özellikle Mitomisin C, mesaneye doğrudan verilerek dokuda yüksek ilaç konsantrasyonu sağlanmakta ve sistemik yan etkiler azaltılmaktadır. Ancak mesane fonksiyonu gereği ilaç idrarla hızla geri atılmaktadır. Bu çalışma kapsamında Mitomisin C içeren kitosan, poli-l-lizin kaplı poli- ϵ -kaprolakton ve kitosan kaplı poli- ϵ -kaprolakton (CS-PCL) üç farklı nanopartikül formülasyonları geliştirilmiştir. Formülasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra *in vitro* karakterizasyon çalışmalarını takiben *in vivo* çalışmalar yapılarak formülasyonların mesanede kalış süreleri ve antitümör etkinlikleri incelenmiştir (Erdogar ve diğ., 2012). *In vivo* açıdan; nanopartiküllerin katyonik ve biyoadeziv özelliklerinden dolayı mesanede ticari ürüne göre daha uzun süre kaldıkları ve herhangi bir irritasyona yol açmadıkları saptanmıştır. Mitomisin C hiçbir formülasyondan sistemik dolaşıma geçmemiştir. Histopatolojik değerlendirme sonucunda, mesane dokusunda birikim, proliferasyon ve hayatta kalma süresi açısından Mitomisin C yüklü CS-PCL nanopartikülleri deneysel yüzeyel mesane kanserinin tedavisinde en etkin bulunmuştur (Erdogar ve diğ., 2014, 2015).

Kaynaklar:

- 1.Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni A.R. ve Rudzinski, A.E. 2001. 'Biodegradable Polymeric Nanoparticles As Drug Delivery Devices.', *Journal of Controlled Release*, 70, 1-20.
- 2.Kaş, H.S. 2002. 'Kontrollü Salım Sistemleri'. İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. Gürsoy A.Z. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
- 3.Meena, K.P., Dangi, J.S., Samal, P. K. ve Kumar, M. 2011. 'Nanoparticles Technology and Recent Advances in Novel Drug Delivery systems', *International Journal of Research in Drug Delivery*, 1, 1-5.
- 4.Duncan, T.V. ve Pillai, K. 2014. 'Release of Engineered Nanomaterials from Polymer Nanocomposites: Diffusion, Dissolution, and Desorption', *ACS Applied Materials Interfaces*, 7, 2-19.
- 5.Lockman, P.R., Mumper, R.J., Khan, M.A. ve Allen, D.D. 2002. 'Nanoparticle Technology For Drug Delivery Across The Blood-Brain Barrier', *Drug Delivery Industrial Pharmacy*, 28, 1-13.
- 6.Schechter, R.L., Alaoui-Jamali, M.A. ve Batist, G. 1992. 'Glutathione-S-Transferase In Chemotherapy Resistance and In Carcinogenesis', *Biochemistry and Cell Biology*, 70, 349-53.
- 7.Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y. ve Nieto, M.A. 2009. 'Epithelial-Mesenchymal Transitions In Development and Disease', *Cell*, 139, 871-90.
8. Erdoglar N, Iskit AB, Mungan NA, Bilensoy E. 2012. Prolonged retention and *in vivo* evaluation of cationic nanoparticles loaded with Mitomycin C designed for intravesical chemotherapy of bladder tumors. *J Microencapsul* 29(6): 576-82.
9. Erdoglar N, Iskit AB, Eroglu H, Sargon MF, Mungan NA, Bilensoy E. 2014. Cationic core shell nanoparticles for intravesical chemotherapy in tumor-induced rat model: Safety and efficacy. *Int. J. Pharm* 13; 471 (1-2): 1-9.
10. Erdoglar N, Iskit AB, Eroglu H, Sargon MF, Mungan NA, Bilensoy E. 2015. Immunotherapeutic core-shell nanoparticles loaded BCG in bladder tumor induced rat model. *J. Nanosci. Nanotechnol* Vol. 15, No. 12; 10156-10164.

Bitkisel Ürünler, Ama Nasıl?

Uzm. Dr. Burçak Deniz Dedeoğlu
Zade Vital Nutritional Supplements

Dünyada ve ölkemizde sağlığa ilişkin yaklaşımlar ve buna bağlı olarak tedavi edici ürünlerin seçimi değişiklik göstermeye başladı. İnsanlar bilgiye erişim arttıka, daha sağlıklı olabilmek için daha çok veri toplamaya başladılar ve artık daha farklı talepleri var. Bilimsel çalışmalar da bu bakış ağısını destekler nitelikte odağını değiştirmeye koyuldu. Yüzlerce yıl öncesinin hastalığa değil, hastaya odaklanan bilinci, iyileştirici değil koruyucu sağlığın öne çıkmaya başlaması ve ilaç sektörünün farmakoeekonomik bakış ağısıyla daha cesurca eleştirilmesiyle, sağlıkta bambaşka bir bakış ağısı doğuyor. Ve bu yeni oluşum beraberinde birçok soru getiriyor; Modern tıbbın, akut hastalıkların tedavisinde kullandığı, vücudu sistemlere ayırarak değerlendirmek, kronik hastalıklar için de geçerli bir uygulama mı? Kronik hastalıkların farmakoterapisi ne zaman başlamalı, nasıl olmalı? Beslenme ve hayat şartlarını iyileştirmek hastalıklar için önleyici olabilir mi? Epigenetik nedir? Gıdaların besin değerleri sağlıklı kalabilmek için yeterli mi? Destekleyici ürünlere gerçekten ihtiyaç var mı? Tıbbın alternatifi olur mu? Peki, ilaçların bilirkişisi farmakologlar bu değerliklere nasıl ayak uydurmalı?

25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ

SÖZLÜ BİLDİRİLER

Hidrojen Sülfür Donörü AP39'un Farede Lipopolisakkarit İle Oluşturulan Solunum Yolu İnflamasyonu Üzerine Etkileri

Yasemin Karaman Kutluay¹, Yeşim Kaya Yaşar², Turgut Emrah Bozkurt¹, Sevgen Çelik Önder³, İnci Şahin Erdemli¹

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AbD, Ankara

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AbD, Trabzon

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AbD, Ankara

AMAÇ: Hidrojen sülfür (H₂S) solunum yollarında fizyolojik etkileri olan ve bir çok patolojik durumda rol oynayan bir mediyatördür. Çalışmamızda; farede (dişi, Balb/c) lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan deneysel solunum yolu inflamasyonunda mitokondriye hedeflendirilmiş yavaş H₂S salıveren donör AP39'un bronşiyal hiperreaktivite ve solunum yolu inflamasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Farelere intranasal (i.n.) 60 µl LPS (0,1 mg/ml), kontrol grubuna ise çözücüsü PBS uygulandı. AP39, farelere LPS uygulamasından 1 saat önce ve 24 saat sonra i.n. olarak verildi ve 48. saatte anestezide edilen farelerin trakeaları kanüle edilerek ventilatöre bağlandı. İntratrakeal metakolin (1,5–48 mg/mL) uygulanarak farelerin *in vivo* solunum yolu direncinde meydana getirdiği doza bağımlı artış ölçüldü. Farelerden bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örnekleri elde edilerek bu örneklerde inflamatuvar hücre sayımı yapıldı ve TNF-α, IL-6 düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: LPS grubunda solunum yolu direnci (E_{max}=7,42±0,73;n=14) kontrol grubuna (E_{max}=4,44±0,25;n=14) göre anlamlı olarak arttı. 250, 500 ve 1000 nmol/kg dozlarda AP39 tedavisi solunum yolu direncindeki artışı önledi (sırasıyla E_{max}=4,82±0,30; n=6, E_{max}=4,31±0,73; n=7 ve E_{max}=4,57±0,42; n=7). LPS uygulaması farelerin BAL sıvısı örneklerinde nötrofil hücre sayısını (%93,18±1,12; n=5 (LPS); %3,03±1,68; n=5 (kontrol)) artırdı. AP39 tedavisi, 1000 nmol/kg dozda nötrofil sayısındaki artışı önlerken (%48,90±7,10;n=5); 250 ve 500 nmol/kg dozlarda etkisiz bulundu. LPS uygulaması BAL sıvılarındaki TNF-α ve IL-6 konsantrasyonlarında artışa yol açtı (TNF-α için 61,85±13,02pg/ml;n=7 (LPS); 1,73±1,36pg/ml;n=5 (kontrol); IL-6 için 88,60pg/ml±20,69;n=6 (LPS); 2,13pg/ml±0,75;n=5 (kontrol)). AP39 tedavisi 250 ve 500 nmol/kg dozlarda TNF-α konsantrasyonundaki artışı önlerken (25,83±9,40pg/ml;n=6 ve 18,98±8,85pg/ml;n=5), 1000 nmol/kg dozda bir değişikliğe neden olmadı. AP39 tedavisi, IL-6 konsantrasyonlarında meydana gelen artışı her üç dozda da önledi (sırasıyla 13,26±6,44pg/ml;n=6, 14,96±8,50pg/ml;n=5 ve 20,15±7,33pg/ml;n=6).

SONUÇLAR: AP39 tedavisi inflamasyon ile ilişkili bronşiyal hiperreaktiviteyi önlemiş, nötrofil sayısını ve inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltmıştır. AP39'un bronşiyal hiperreaktiviteyi önleyici etkisinde mitokondri fonksiyonlarını koruyarak inflamasyon parametereleri üzerindeki olumlu etkilerinin rolü olabilir.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (HÜBAB) tarafından TSA-2017-14475 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: AP39, fare, hidrojen sülfür, lipopolisakkarit, solunum yolu inflamasyonu

Endokannabinoid Metabolizmasının İnhibisyonu Farelerde Solunum Yolu İnflamasyonunu Azaltır

Reshed Abohalaka¹, Turgut Emrah Bozkurt¹, Emirhan Nemutlu², Sevgen Çelik Önder³, İnci Şahin Erdemli¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Endokannabinoidler immün sistem üzerindeki etkileri nedeni ile solunum yollarında inflamasyonu baskılayabilmektedirler. Yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) ve monoasilgliserol lipaz (MAGL), endokannabinoid metabolizmasında primer rol oynayan enzimlerdir. Bu çalışmanın amacı FAAH ve MAGL inhibitörleri ile lokal ve sistemik olarak uygulanan tedavinin solunum yolu inflamasyonu üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmada dişi CD1 fareler (12-14 haftalık) kullanılmıştır. Solunum yolu inflamasyonu, farelere intranasal (i.n.) lipopolisakarit (LPS) uygulaması (60 µl; PBS'de 0,1 mg/ml) ile indüklenmiş, kontrol grubuna ise aynı yolla çözücü (PBS) uygulanmıştır. FAAH (URB597 i.n. veya i.p. 0.3mg/kg) ve MAGL (JZL184 i.n. 1mg/kg veya i.p. 5mg/kg) inhibitörleri ile tedaviler LPS/PBS uygulamasından 1 saat önce uygulanmıştır. LPS/PBS uygulamasından 48 saat sonra bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvıları izole edilerek bu örneklerde inflamatuvar hücre sayımı ve TNF-α ölçümü yapılmış, akciğer dokularında ise iki majör endokannabinoid olan anandamid (AEA) ve 2-araşidonil gliserol (2-AG) düzeyleri ölçülmüştür. URB597 tedavisi i.p. uygulamada akciğerlerdeki AEA düzeylerini 13±1 pg/mg'dan 22±7 pg/mg'a artırırken 2-AG düzeylerini etkilememiştir. JZL184 tedavisi ise AEA düzeylerini sadece i.n. uygulama sonrası arttırırken (30±5 pg/mg), 2-AG düzeylerini 1,88±0,29 ng/mg'dan i.p. uygulamada 6,4±2,39 ng/mg'a, i.n. uygulamada ise 6.23±2.18 ng/mg'a arttırmıştır. LPS, BAL nötrofil sayısını %1.52±0.6'dan %7.1±3.7'e, TNF-α düzeyini ise 7.6±2'den 47.1±25.9 pg/mg'a çıkarmıştır. Nötrofil sayısındaki artış, sadece i.p. URB597 tedavisi ile engellenebilmiştir (%2.25±0.99). Bununla birlikte, URB597 ve JZL184 tedavilerinin her ikisi de hem i.n. hem de i.p. uygulandıklarında TNF-α seviyelerindeki artışı engellenmiştir. Bu sonuçlar endokannabinoidlerin solunum yolu inflamasyonuna katkıda bulunabileceğini, FAAH ve MAGL enzimlerinin inhibe edilerek bu bileşiklerin metabolizmasının inhibisyonu ile doku düzeylerinin artırılmasının inflamasyonu azaltabileceğini düşündürmektedir. Hacettepe Üniversitesi tarafından desteklenmiştir (HUBAB: THD-2017-16101).

Anahtar Kelimeler: Endokannabinoid, Solunum Yolu, İnflamasyon

Sıçanlarda Oluşturulan Tip-II Diyabet Modelinde Pioglitazonun Perivasküler Adipoz Doku (PVAD) Aracılı Vasküler Etkilerinin İncelenmesi

Erkan Civelek, Birsal Sönmez Uydeş Doğan, Deniz Kaleli Durman
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

AMAÇ: Perivasküler adipoz doku (PVAD), damarların etrafında bulunan adipoz doku katmanıdır. Son yıllardaki çalışmalarda PVAD'ın gevşetici etki ile vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynadığı belirlenmiştir. Diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıklarda PVAD'ın fizyolojik rolünün bozulduğu ve gevşetici etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Çalışmamızda sıçanlarda yüksek yağlı diyet/düşük doz streptozotosin (STZ) ile indüklenen Tip-II diyabet modelinde pioglitazonun PVAD aracılı vasküler etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: 8-10 haftalık erkek Wistar sıçanlar kontrol ve diyabet gruplarına ayrılmıştır. Diyabet grubundaki sıçanlar 4 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (%60 yağ, kcal) ile beslenmiş ardından 35mg/kg STZ (i.p.) uygulanmıştır. 5.haftada kan glukoz düzeyleri ölçülerek diyabetin doğrulaması yapılmış ve 9.haftadan itibaren 6 hafta boyunca sıçanlara 20mg/kg pioglitazon (Diyabet+Pioglitazon grubu) veya çözücüsü (Diyabet+metil selüloz) oral olarak uygulanmıştır. 15. haftada sakrifiye edilen sıçanlardan izole edilen torasik aortalar PVAD'lı ve PVAD'sız ringler halinde hazırlanarak Krebs-Ringer-bikarbonat çözeltisi içeren (37°C), %95O₂+%5CO₂ gaz karışımı ile havalandırılan izole organ banyosu sistemine yerleştirilmiştir. Dokular potasyum klorür (KCl,40mM) ile standardize edildikten sonra, vasküler reaktivitenin değerlendirilmesi için noradrenalin'in (NE,10⁻⁸-10⁻⁴M) ve KCl'nin (20-100mM) kümülatif konsantrasyonları uygulanmış, endotel ve düz kas bağımlı gevşeme yanıtlarının değerlendirilmesi için ise sırasıyla asetilkolin (ACh,10⁻⁸-10⁻⁴M) ve sodyum nitroprussiyat (SNP,10⁻⁸-10⁻⁴M) kullanılmıştır. Deney gruplarında sıçanların ağırlıkları, kan glukoz, total kolesterol, trigliserid düzeyleri de ölçülmüştür. İstatistiksel analizlerde çift yönlü-ANOVA ve bonferroni post-hoc test kullanılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubunda PVAD varlığında NE'nin kastırıcı etkisi azalmıştır (Emaks: PVAD (-):121.57±7.84% vs PVAD(+):82.83±9.88%,p<0.001,n=8). Diyabetik grupta ise PVAD'ın kontraktile üzerindeki inhibitör etkisinin kısmen azaldığı fakat tamamen ortadan kalkmadığı gözlenmiştir (Emaks:PVAD (-):128.23±9.63 vs PVAD(+):101.96±7.99,p<0.001, n=8). 20mg/kg pioglitazon uygulamasının diyabetik grupta PVAD'ın azalan gevşetici etkisini kısmen artırdığı belirlenmiştir (Emaks:PVAD(-):112.68±6.20 vs PVAD(+): 83.72±7.02, p<0.001, n=6). ACh ve KCl yanıtları pioglitazon uygulaması ile değişmezken, PVAD'lı ringlerin, SNP duyarlılığının azaldığı gözlenmiştir.

SONUÇ: Ppar-γ agonisti olan pioglitazonun sağlıklı ve diyabetik koşullarda PVAD aracılı vasküler etkilerinin ortaya konmasının metabolik hastalıkların tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışma TÜBİTAK (Proje No:217S209) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Perivasküler Adipoz Doku, Pioglitazon, Tip-II Diyabet

Deneysel hipertansiyonda sitagliptinin vasküler cevaplar ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili miRNA-21 ve miRNA-155 düzeylerine etkisi

Merve Yılmaz Bozođlan¹, Ebru Önalın², Engin Şahna³

¹İl Sağlık Müdürlüğü, Elazığ

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Elazığ

GİRİŞ-AMAÇ: Hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM) ve komplikasyonlarının yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkileri, bu hastalıkları tüm dünyada önde gelen halk sağlığı problemi haline getirmiştir. Patogenezlerindeki endotel disfonksiyonu, nitrik oksit biyoaktivitesinde bozulma, oksidatif stres ve inflamasyonun kardiyovasküler problemleri başlattığı düşünülmektedir. Sitagliptin Tip 2 DM tedavisinde kullanılan, endotelial nitrik oksit sentetazı (NOS) artırarak vazodilatasyon sağlayan, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri grubu bir oral antidiyabetiktir. Bu çalışmada sitagliptinin kan basıncı (KB), invitro damar fonksiyonlarını gösteren kasılma gevşeme yanıtlarının yanısıra, sempatik sistemde anahtar enzim tirozin hidroksilaz (TH) ile tüm hücrel prosesler ve böylece birçok hastalığın patogenezinde rol oynayan NO salınımı, ROS üretimi ve inflamasyona etkili mikroRNA (miRNA) düzeylerine etkisinin, nondiyabetik hipertansif sıçanlarda değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER: Çalışmada 10-12 haftalık 28 adet Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı (kontrol, sitagliptin, hipertansiyon, HT+Sita). Hipertansiyon oluşturmak için 4 hafta intraperitoneal L-NG-Nitroarginine Methyl Ester (L-NAME) (40 mg/kg) uygulandı. Sitagliptin (80 mg/kg) 2. haftadan itibaren 14 gün boyunca gavaj yoluyla verildi. KB (tail-cuff metoduyla) ve vücut ağırlıkları başlangıçta, 14 ve 28. günlerde ölçüldü. Dekapitasyon sonrası sıçan torasik aortaları organ banyosuna asılarak fenilefrin kasılma ve asetilkolin/sodyum nitroprusiyat gevşeme yanıtları izlendi. Serum TH düzeyleri ELISA ve miRNA seviyeleri ise RT-PCR ile ölçüldü.

BULGULAR: In-vitro deneylerde adrenerjik reseptör duyarlılığı hipertansif grupta anlamlı arttı. Sitagliptin uygulaması bu artışı azalttı. Maksimum kasılmanın yarısına ulaştıran fenilefrin konsantrasyonu (Phe EC50) hipertansiflerde anlamlı düşüken, HT+Sita grubunda anlamlı arttı. Sitagliptin ile kümülatif endotel bağımlı gevşeme yanıtlarında anlamlı iyileşmeler görüldü. Tirozin hidroksilaz düzeyleri anlamlılığa ulaşmamakla birlikte hipertansiyon grubunda arttı ve sitagliptinle azaldı. miRNA-21, ve miRNA-155 hipertansiyonda anlamlı artarken sitagliptin tedavisi ile anlamlı azaldı.

SONUÇ: Bulgularımıza göre NOS inhibisyonuyla gelişen hipertansiyona katılımcı TH ve miRNA-21 ve miRNA-155 birer biyobelirteç ve tedavi planlamada önemli hedefler olabilir. Sitagliptin aortadaki vazoaktif özellikleri ve endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve sempatik aktiviteyi yansıtan biyobelirteçler üzerine etkileriyle kan basıncını düşürebilir.

Anahtar Kelimeler: hipertansiyon, sitagliptin, tirozin hidroksilaz, miRNA-21 ve miRNA-155

Şıçanlarda sitalopramın elektrokardiyografik bulgular üzerine olan etkilerinin telemetrik yöntemle analizi

Nuşin Harmancı¹, Çiğdem Toprak¹, Zuhal Kaltuş¹, Semra Yiğitaslan¹, Başak Ayaz¹, Ertuğrul Çolak², Başar Sırmagül¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: Uzun QT (UQT) sendromu, elektrokardiyogramda QT süresinin uzaması ile karakterize kalpteki bir iletim bozukluğudur. Gen mutasyonunun yanı sıra bazı aritmojenik ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) depresyon, anksiyete, panik bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Son yıllarda bazı SSRI'lar aritmojenik etkileri ve UQT'ye yol açabilmeleri nedeniyle gündeme gelmişlerdir. Bu çalışmada, tedavide sıklıkla kullanılan SSRI'lardan sitalopramın ve kendisini metabolize eden enzim olan CYP2C19'un inhibitörü omeprazolün EKG üzerindeki etkilerinin radyo-telemetri sistemi ile değerlendirilmesi ve ilaç kan düzeyi ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Toplam 50 adet Spraque Dawley erkek şıçanlar 5 gruba ayrılmıştır. 2 gruba, 2 hafta boyunca per oral (p.o.) 10 mg/kg veya 30 mg/kg dozda sitalopram verilmiş (S10, S30), ikinci haftadan itibaren diğer 2 gruba p.o. omeprazol (100 mg/kg/gün, OMP100) eklenmiştir. Kontrol grubuna p.o. serum fizyolojik verilmiştir. İlaç düzeyleri ölçümü için, birinci haftanın sonunda ve/veya ikinci haftanın sonunda kan alınmıştır. Tedavileri devam eden hayvanların EKG verileri radyotelemetri sistemi ile kaydedilmiştir. Kanda sitalopram düzeyi LC-MS yöntemiyle ölçülmüştür. Veriler regresyon-korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: QT süresi kontrol ve sitalopram grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Sitalopram kan düzeyinin S30 grubunda ve S10+OMP gruplarında, S10 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,003$, $p = 0,002$). Tedavi gruplarında sitalopram kan düzeylerindeki artış aynı gruplarda QT süresinde görülen artışla pozitif yönde korele bulunmuştur ($r = 0,844$, $r^2 = 0,713$).

SONUÇLAR: Sitalopram kullanımının QT süresinde uzamaya neden olduğu, tedaviye omeprazol eklenmesinin QT süresindeki uzamayı daha da arttırdığı ve bu artışların sitalopram plazma konsantrasyonu ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Sitalopramın terapötik ilaç düzeyi izleminin yapılmasının, özellikle QT uzaması için ek risk faktörlerine sahip hastalarda EKG ile birlikte rutin olarak yapılması uygun olacaktır.

*ESOGÜ BAP komisyonu tarafından desteklenmiştir (2016-1232).

Anahtar Kelimeler: sitalopram, EKG, telemetri, omeprazol, uzun QT sendromu, TİDİ

Modafinilin sıçanlarda doz bağımlı subakut kardiyovasküler tesirleri

Lokman Hekim Tanriverdi¹, Dilan Canyurt², Onural Özhan¹, Mehmet Cansel³, Hakan Parlakpınar¹, Nigar Vardi⁴, Yılmaz Çiğremiş⁵, Azibe Yıldız⁴, Yücel Karaca³, Şeyma Yaşar⁶, Ahmet Acet¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, 44280, Malatya.

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 44280, Malatya.

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, 44280, Malatya.

⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, 44280, Malatya.

⁵İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, 44280, Malatya.

⁶İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD, 44280, Malatya.

GİRİŞ VE AMAÇ: Modafinil, narkolepsi, obstrüktif uyku apnesi ve vardiyalı çalışan işçilerde görülebilen aşırı uykululuk ile karakterize çeşitli klinik durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer yandan uyanıklığı sağlamak amacıyla da sağlıklı bireyler arasında kullanımı yaygınlaşmakta ve bu durum bazen toksik doz alımlarına ulaşabilmektedir. Literatürde farklı doz ve sürelerde modafinil kullanımına bağlı iskemik T-dalga değişiklikleri, dispne, hipertansiyon ve taşikardi bildirilen olgular bulunmaktadır. Bu çalışmada, modafinilin (Modiwake, 200 mg, 30 tb, Generica, İstanbul, Türkiye) doz bağımlı subakut kardiyovasküler etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: Otuz iki sıçan, rastgele ve eşit olarak kontrol grubuna, subakut düşük doz grubuna (SDD, 14 gün boyunca 10 mg/kg/doz), subakut orta doz grubuna (SOD, 14 gün boyunca 100 mg/kg/doz) ve subakut yüksek doz grubu (SYD, 14 gün boyunca 600 mg/kg/doz) dağıtıldı. Modafinilin kardiyovasküler toksik etkileri hemodinamik, biyokimyasal, elektrokardiyografik, elektrofizyolojik ve histopatolojik parametreler kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: Hemodinamik (kalp atım hızı, sistolik/diyastolik/ortalama kan basıncı düzeyleri) ve elektrofizyolojik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). SOD ve SYD gruplarında, EKG'de T negatifliği insidansı sırasıyla %25 ve %37,5 iken her iki grupta %12,5 atriyoventriküler blok görüldü. Kalp ve vasküler dokulardaki malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz, indirgenmiş glutatyon, serum troponin-I ve kreatin kinaz seviyeleri açısından modafinil uygulanan gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ayrıca histopatolojik parametrelerde gruplar arasında fark görülmedi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Modafinilin supratherapötik dozlarda subakut kullanımında literatür ile uyumlu olarak iskemik kalp hasarı ve atriyoventriküler blokaj potansiyeli oldukça önemlidir. Bu nedenle, modafinil kullanımına bağlı oluşabilecek kardiyotoksik etkilere karşı dikkatli olunmalıdır. Modafinilin supratherapötik dozlarının potansiyel kardiyotoksik etkilerinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, TÜBİTAK 2209-A projesi kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Modafinil, kardiyotoksikite, atriyoventriküler blokaj, deneysel toksikoloji, ilaç toksisitesi.

Türkiye’de Farmakovijilans ve Kalite Açısından İlaçta Geri Çekmelerin Değerlendirilmesi: Valsartan Örneği

Elif Şahin, Sermin Biçer, Gül Baktır

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türkiye’de ilaçta kalite ve ilaç güvenliliği ile ilgili mevzuat ve prosedürler 2005 yılı itibariyle Avrupa Birliği direktiflerine paralel olarak güncellenmiş, farmakovijilans uygulamaları hız kazanmıştır. İlaçta geri çekmeler, ilaçlarda kalite ve ilaç güvenliliği hakkında bilgi vermesinin yanı sıra hasta güvenliği ve ilaç tedarikinde yaşanacak kısıtlılıklardan dolayı hastaları, sağlık çalışanlarını ve üreticileri yakından ilgilendiren bir konudur. Sağlık otoritesinin yapacağı düzenlemeler yönünden de önem taşımaktadır.

Bu araştırmada Türkiye’de reçeteli beşeri tıbbi ürünlerde pazarlama sonrası advers etki ve/veya kalite nedeniyle geri çekme nedenleri ile özel olarak valsartan içeren ilaçlarla ilgili geri çekmeler irdelenmiştir. Veriler, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türk Eczacıları Birliği, Tekirdağ ve İstanbul Eczacı Odaları resmi web sitelerindeki yayınlar taranarak toplanmıştır.

17 Haziran 2005 ve 30 Mayıs 2019 tarihleri arasında toplam 402 beşeri ilaç çeşitli sınıflarda geri çekilmiştir. Bunların toplam 211 adedi sadece sistemik etki için oral yolla uygulanan tablet, kapsül, draje, şurup gibi formlardadır. 79 adedi 1a ve 1b seviyesinde (hasta düzeyinde) geri çekme olup, 35 adedi (%44.3) 1a sınıfında valsartan ve valsartan kombinasyonu ürünlerdir. Birinci seviyede geri çekme nedenleri arasında kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle kullanım ve endikasyon kısıtlaması ile fatal hepatoksisite olguları, biyoeşdeğerlik sorunu gibi farmakovijilans değerlendirmelerinin (ürün formülasyonunda hatalar) yanı sıra kullanma talimatında (KT) uyumsuzluk, ambalaj ve KT uyumsuzluğu, tabletler içinde yabancı madde gibi nedenlerle kalite sorunları (üretim hataları) yer almaktadır. Türkiye’de Eylül 2018 tarihinde 3 firmanın toplam 25 valsartan etkin maddesi içeren ürününün tüm serileri 1a seviyesinde “valsartan etkin maddesinde kanserojen tehlikesi olduğuna dair bildirimler üzerine” geri çekilmiştir. Ayrıca 4 Şubat 2019 tarihinde 10 farklı ticari isim altında valsartan içeren ilaçların farklı serileri de 1a seviyesinde nihai kullanıcı düzeyinde geri çekilmiştir.

Tedavide kullanılan ilaçların etkin madde üretim süreçlerinin de farmakovijilans kapsamında dikkatle değerlendirilmesi, ilaçların insanlarda yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi bakımından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İlaçta Geri Çekme, İlaçta Kalite, İlaç Güvenliliği, Farmakovijilans

Geriatrik yaş grubunda kardiyovasküler ilaçların uygunsuz kullanımının Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi

Osman Karakuş¹, Mehmet Kitapçı¹, Mesil Aksoy², Fatma İşli², Pınar Özdemir³, Canan Uluoğlu¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

²Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

GİRİŞ-AMAÇ: Yaşlılar çok sayıda kronik hastalığa sahip olmalarının yanı sıra, ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğindeki olası değişiklikler nedeni ile de özellikli bir grubu oluşturmaktadır. Yaşlanan dünya nüfusu dikkate alındığında ilaçların akılcı kullanımının dikkatle değerlendirilmesi ve ülkemizdeki durumunun ortaya konması önem kazanmaktadır. Çalışmanın amacı geriatrik yaş grubunda kardiyovasküler sistem (KVS) ilaçlarının hangi oranda uygunsuz reçetelendiğinin Türkiye ölçeğinde ortaya konmasıdır.

YÖNTEM: Araştırma, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu yönetimindeki Reçete Bilgi Sitemine (RBS) iletilen birinci basamak reçetelerinin retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Aile hekimine başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda 2015-2016 yıllarında reçete edilen KVS ilaçlarının analizi "Olası Uygunsuz İlaç Kullanımı (OUİK)" Beers Kriterleri(2015) kullanılarak yapılmıştır. Buna göre, OUİK organ/sistem-tedavi kategorisi, hastalık grupları ve ilaç-ilaç etkileşimi olmak üzere üç alt başlıkta ele alınmıştır. Bu sınıflamanın dışındaki bazı ilaçların kullanımı ancak özel şartlarda uygunsuz olabileceğinden, söz konusu ilaçlar "Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar (DKGİ)" olarak ayrıca ele alınmıştır. Beers Kriterlerine göre OUİK oranları, aile hekimi uzmanlık durumu (pratisyen/uzman), cinsiyet (kadın/erkek), yaş (65-79/80 ve üstü) ve İstatistiksel Bölge Birimleri Nomenklatürü (NUTS) bölgeleri bazında değerlendirilerek her grup için ayrı analizler yapılmıştır.

BULGULAR: 2015-2016 yıllarında geriatrik bireylere, %93,2'si pratisyen, %6,8'i uzman aile hekimleri tarafından olmak üzere 65.249.804 reçete yazılmıştır. OUİK'nın 783.258 reçetede olduğu görülmüş olup, bu durum toplam reçetelerin %1,2'sidir ve büyük kısmı pratisyen aile hekimleri tarafından yazılmıştır. OUİK ile DKGİ birlikte incelendiğinde bu oran %12,5'e çıkmaktadır. Olası uygunsuz ilaçların %75,7'si 65-79 yaş aralığındaki kişilere, %58,5'i kadınlara yazılmıştır. Organ/sistem-tedavi kategorisine göre OUİK, en çok hızlı salımlı nifedipin için olmuştur. Hastalık gruplarına göre bakıldığında, kalp yetmezliği tanısında uygunsuz kullanılan ilaçlar içinde en fazla diltiazemin reçetelendiği görülmektedir. İlaç-ilaç etkileşimi açısından en fazla diklofenak/varfarin birlikteliği izlenmiştir. DKGİ içinde en fazla reçetelenen ilacın aspirin olduğu bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Yaşlılarda, pratisyen ve uzman aile hekimleri tarafından KVS ilaçlarının Beers Kriterlerine göre uygunsuz reçetelenme oranı çok düşük olup, diğer ilaçlar için de Türkiye ölçeğinde benzer çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: beers kriterleri, kardiyovasküler sistem ilaçları, uygunsuz ilaç kullanımı

Birinci basamakta gastroözofajiyal reflü hastalığında proton pompası inhibitörü kullanımının araştırılması

Caner Vızdıklar¹, Ömer Ataç², Volkan Aydın¹, Ahmet Akıcı¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) birinci basamakta sık karşılaşılan tanılar arasındadır. GÖRH tedavisinde yer alan proton pompası inhibitörlerinin (PPI), non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte kullanımı akılcı olmayan farmakoterapi açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Bu çalışmada, aile hekimlerinin yazdığı GÖRH tanılı reçetelerde PPI, analjezik ve NSAİİ kullanımının araştırılması amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Bu çalışmada İstanbul'da 2016 yıl ortası itibariyle hizmet veren 4293 aile hekimliği biriminden sistematik örneklemeyle seçilen 1431 aile hekimliği birimi tarafından oluşturulan elektronik reçete veri seti kullanıldı. 2016 yılı içinde yazılan GÖRH tek tanılı reçetelerde hastaların demografik özellikleri, PPI kullanımının ayrıntıları ve bunun analjezik/NSAİİ ile olan birlikteliği araştırıldı.

BULGULAR: Tek tanısı GÖRH olan toplam reçete sayısı 100.588 idi. Bu reçetelerde bulunan hastaların yaş ortalaması 52,4±17,9'du ve %60,8'ini kadınlar oluşturuyordu. Reçetelerin %79,7'sinde en az bir PPI ilaç yazıldığı belirlendi. En sık yazılan PPI ilaçlar sırasıyla pantoprazol (%30,3), lansoprazol (%30,1) veesomeprazol (%25,0) idi. Reçetelerin %13,4'ü en az bir analjezik ilaç (%9,8'i NSAİİ) içermekteydi. En sık yazılan ilk üç analjezik diklofenak (%22,6), parasetamol (%18,5) ve deksketoprofen (%12,8) idi. En sık yazılan ilk on analjeziğin sekizi NSAİİ idi. En sık yazılan ilk üç NSAİİ diklofenak (%37,3), deksketoprofen (%21,1) ve naproksen (%10,0) idi. Tüm reçetelerin %7,7'sinin (n=7.719) PPI+NSAİİ içerdiği bulundu.

SONUÇ: GÖRH tedavisinde doğrudan yer almayan NSAİİ'ler başta olmak üzere analjezik ilaçların aile hekimleri tarafından başka bir tanı belirtmeksizin GÖRH endikasyonunda azımsanmayacak oranda reçetelendiği anlaşılmaktadır. PPI+NSAİİ birlikteliğinde NSAİİ kullanımının rasyonelliğini sorgulayan bu durumun somut gerekçelerinin ortaya çıkartılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: aile hekimi, analjezik, gastroözofajiyal reflü hastalığı, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, proton pompa inhibitörleri

Çocuklara Genitoüriner Sistem Hastalıkları için Yapılan Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Başvurularının Araştırılması

N.İpek Kırmızı¹, Narin Akıcı², Volkan Aydın¹, Banu Bayar³, Ahmet Akıcı¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

³Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara.

GİRİŞ-AMAÇ: Çocuklarda nispeten daha sık karşılaşılan endikasyon dışı ilaç kullanımının (EDİK), kritik tanı gruplarında daha özenle yönetilmesi gerekir. Pediatrik popülasyonda genitoüriner sistem hastalıklarının tedavisinde de EDİK'e sıkça başvurulabilmektedir. Bu çalışmada, Türkiye'de çocuklara genitoüriner sistem hastalıkları için yapılan EDİK başvurularının incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER: Türkiye genelinde çocuklar (<18 yaş) için 01 Ocak-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun elektronik sistemine yapılan EDİK başvurularının kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. Başvurular içerdikleri ICD-10 tanı gruplarına göre incelendi. Genitoüriner sistem hastalıklarına ilişkin tanı gruplarını (N00-N99) içeren başvuruların ayrıntıları değerlendirildi. Başvuru temelli yapılan bu incelemede; çocukların demografik özellikleri ve en sık başvuruda bulunan ilaçlar (Anatomik Terapötik Kimyasal [ATC]-1 ve ATC-5 düzeyinde) analiz edildi.

BULGULAR: Çalışma periyodunda genitoüriner sistem hastalıklarına ait toplam 651 başvurunun yapıldığı ve bunların %90,0'ünün onaylandığı belirlendi. EDİK başvurusu yapılan çocukların yaş ortalaması 11,4±4,4 ve %54,8'ini erkek çocuklar oluşturmaktaydı. Başvurusu yapılan ilaçlar ATC-1 düzeyinde incelendiğinde; ilk üç sırada "L-Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar" (%79,7), "M-Kas iskelet sistemi" (%4,8) ve "C-Kardiyovasküler sistem" (%4,6) grubu ilaçlarla karşılaşıldı. ATC-5 düzeyinde ise ilk üç sıradaki karşılaşılan ilaçların "mikofenolat" (%34,3), "rituksimab" (%18,6) ve "takrolimus" (%16,6) olduğu belirlendi. EDİK başvuruları tanıya göre incelendiğinde ise başvurularda sırasıyla en sık "nefrotik sendrom" (%65,4), "nefritik sendrom, tanımlanmamış" (%8,7) ve "kronik böbrek yetmezliği" (%5,1) tanılarının yer aldığı saptandı.

SONUÇ: Pediatrik genitoüriner sistem hastalıklarında EDİK başvurularının çoğunlukla immünosupresif ilaçlar için yapıldığı ve bu ilaçların Türkiye'de daha çok nefrotik sendrom odaklı endikasyonlar için EDİK'e ihtiyaç gösterdiği anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmmünosupresif, genitoüriner sistem, nefrotik sendrom, pediatri, EDİK

Birinci basamakta yazılan reçetelerde en sık karşılaşılan tanılar: 2013-2016 ulusal veri

Dilara Bayram¹, Volkan Aydın¹, Fatma İşli², Ahmet Akıcı¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.

²Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara.

AMAÇ: Birinci basamak, sınırlı sayıdaki endikasyon hariç hemen tüm tanı ve tedavi işlemlerinde aktif olarak rol üstlenir. Çalışmamızda Türkiye’de birinci basamak hekimleri tarafından yazılan reçetelerde en sık karşılaşılan tanıların incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM-GEREÇLER: Türkiye’de 2013-2016 yıllarını kapsayan süreçte birinci basamak hekimleri tarafından yazılmış olan ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca yönetilen Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı tüm elektronik reçeteler retrospektif olarak incelendi. Bunlar içinde tek tanılı olan toplam 282.398.506 reçete belirlendi ve en sık yazılan ilk 10 tanı “International Classification of Diseases (ICD-10)” koduna göre analiz edildi. Bu tanıların yer aldığı reçetelerin sayıları, reçetelenen ilaç sayıları ve reçete başına düşen ortalama ilaç sayıları (RBDOİS) her bir tanı özelinde incelendi.

BULGULAR: İncelenen reçetelerde en sık karşılaşılan tanıların sırasıyla “esansiyel hipertansiyon” (%6,9), “akut üst solunum yolu enfeksiyonu, tanımlanmamış” (%6,5), “akut farenjit, tanımlanmamış” (%4,9), “akut farenjit” (%4,3), “akut nazofarenjit” (%4,2), “akut tonsilit, tanımlanmamış” (%2,8), “akut tonsilit” (%2,8), “miyalji” (%2,1), “gastro-özofajiyal reflü hastalığı” (GÖRH), (%2,1) ve “genel tıbbi muayene” (%1,9) olduğu belirlendi. Reçetelenen ilaç sayısının en fazla olduğu tanılar “akut üst solunum yolu enfeksiyonu, tanımlanmamış”, “esansiyel hipertansiyon” ve “akut farenjit, tanımlanmamış” iken; RBDOİS’nin akut farenjit ve akut tonsilit tanılarında en yüksek (sırasıyla 2,80 ve 2,78); hipertansiyon ve GÖRH’de ise en düşük (sırasıyla 2,0 ve 2,20) olduğu belirlendi (Tablo).

SONUÇLAR: Birinci basamakta tek tanılı reçetelerin en fazla hipertansiyon için yazıldığı gözlenmekle birlikte, en sık karşılaşılan on tanının üçte birinde birbiriyle çok yakın ilişkili “tanımlanmamış” alt gruptaki ICD kodlarının kullanıldığı; ilk on tanıdan altısını (%26) üst solunum yolunu ilgilendiren enfeksiyon hastalıklarının oluşturduğu dikkati çekmektedir. En sık on tanı arasında “genel tıbbi muayene”nin de yer alması reçetelere gelişigüzel tanı yazıldığını düşündürmesi bakımından çarpıcı olarak değerlendirilebilir. Reçetelerde “tanımlanmamış” alt kodlarına ve farmakoterapi-tanı ilişkisinin doğrudan bağdaştırılmadığı olgulara bu denli fazla rastlanması oldukça düşündürücüdür. Bu tespitler, söz konusu davranışın nedenlerinin ve rasyonel farmakoterapiye potansiyel olumsuz etkilerinin araştırılmasına ihtiyacı yansıtmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Birinci basamak, elektronik reçete, hipertansiyon, ilaç, tanımlanmamış ICD, üst solunum yolu enfeksiyonu

Üniversite öğrencilerinde ilaç/ilaç dışı ürün kullanımının incelenmesi

Volkan Aydın¹, Caner Vızdıklar², Ahmet Akıcı¹, Aysun Altıkardes¹, Mehmet Akman¹, Ali Serdar Fak¹

¹Marmara Üniversitesi Hipertansiyon ve Ateroskleroz Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi (HİPAM), İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

AMAÇ: İlaç kullanımının çeşitli yönleri çocuklar ve yaşlılar gibi popülasyonlarda sıkça ortaya konmuş olsa da, özellikle de ilaç ve ilaç dışı alternatif/yardımcı ürünlerin kullanım alışkanlıklarının kazanıldığı genç erişkinlerde sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada üniversite öğrencilerinin ilaç ve ilaç dışı ürün kullanım davranışları incelendi.

YÖNTEM: Bu çalışmada 2018 Nisan-Mayıs aylarında Marmara Üniversitesi Öğrenci Kalp Sağlığı Projesi kapsamında yüz-yüze anket yoluyla 702 lisans öğrencisinin düzenli ilaç/ilaç dışı ürün kullanım verisi toplandı. İlaç/ürün kullanımının ayrıntıları ayrıca katılımcıların cinsiyetine ve sağlık bilimleri öğrencisi olup olmamalarına göre karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması $22,3 \pm 2,6$ 'ydı ve %60,8'ini kız öğrenciler, %69,3'ünü sağlık dışı bölüm öğrencileri oluşturuyordu. Katılımcıların 105'inde (%15,0) düzenli ilaç/ilaç dışı ürün kullanımı saptandı. Düzenli ilaç kullananlar tüm popülasyonun %9,1'ini, ilaç dışı ürün kullananlar ise %8,0'ini oluşturuyordu; ikisini de kullanan öğrenci sayısı 11 (%1,6) idi. Düzenli ilaç kullanan 64 öğrencinin beyanlarına göre en sık neden solunum sistemi hastalıkları (%26,9) iken, bunu metabolik hastalıklar (%25,9) ve sinir sistemi hastalıklarının (%17,9) izlediği belirlendi. İlaç dışı ürün kullanan 56 öğrencinin %51,8'i vitamin kullandığını ifade ederken, %19,6'sı gıda takviyesi, %12,5'i ise protein tozu kullandığını belirtmekteydi. Düzenli ilaç ve ilaç dışı ürün kullanım oranlarında cinsiyete ve sağlık bilimleri öğrencisi olma durumuna göre anlamlı farklılık saptanmadı.

SONUÇ: Üniversite öğrencileri ile yapılan bu çalışmada cinsiyetten ve sağlık alanı öğrencisi olmaktan bağımsız şekilde nispeten genç bir popülasyonda yaklaşık 7 kişiden birinin düzenli ilaç/ilaç dışı ürün kullandığı ortaya kondu. Ayrıca ilaç dışı ürünler arasında protein tozunun azımsanmayacak oranda saptanması, söz konusu kullanımın nedenlerinin daha kapsamlı olarak araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: ilaç, ilaç dışı ürün, protein dozu, takviye edici gıda, vitamin, öğrenci

Sıçanlarda siyatik sinir hasarı modelinde, 3B yazıcı ile üretilen polikaprolakton tüpler sinir iyileşmesini arttırdı

Tuğba Dursun Usal¹, Metin Yeşiltepe², Deniz Yücel³, M. Yıldırım Sara², Vasıf Hasırcı⁴

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyomalzeme ve Doku Mühendisliği Mükemmeliyet Merkezi (BIOMATEN),Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Periferik sinir yaralanmaları günümüzde sıklıkla trafik kazaları, inşaat kazaları, cerrahiye bağlı iyatrojenik, savaşlar ve doğal afetler gibi fiziksel travmalar nedeniyle meydana gelmektedir. Bu yaralanmaların %2,8'i kalıcı hasara neden olmaktadır. Periferik sinir hasarı küçük olduğunda sıklıkla primer onarım cerrahisine başvurulmaktadır. Fakat hasar büyük olduğunda (>1 cm) sinirin hasarlı iki ucunu bir araya getirebilmek mümkün olamamaktadır. Bu tip yaralanmalarda, otogreft ilk tercih tedavi olarak görülse de başarı %50 civarındadır. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Son yıllarda kollajen içerikli biyobozunur yapay sinir tüpleri kullanılarak kopuk sinir uçları birbirine yönlendirilmekte ve sinir iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada in vitro çalışmalarda faydalı olduğunu gösterdiğimiz kendi üretimimiz olan biyobozunur özellikte silindirik polikaprolakton (PCL) temelli kompozit sinir tüplerinin, jelatin-PHBV fiber mat içeren tüplerin ve Schwan hücreli tüplerin sinir iyileşmesine etkileri, siyatik siniri hasarlı sıçanlarda fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir.

YÖNTEM: Bu çalışmada, PCL sinir tüpü 3B yazıcı teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. 8-10 haftalık erkek Wistar albino sıçanlar hasarlı (H)/tüp (T)/tüp+mat (TM)/tüp+mat+Schwan hücreli(TMS) olarak 4 gruba ayrılmıştır (n=4/grup). Hasarlı grupta sağ siyatik sinirden 10 mm'lik bir kısım kesilerek çıkarılmıştır. Diğer gruplara hazırlanan tüpler yerleştirilmiştir. Cerrahi işlemden sonra 7., 14., 21. ve 28. günlerde siyatik sinir iyileşmesinin fonksiyonel iyileşmesini değerlendirmek üzere statik siyatik indeksi (SSİ) kullanılmıştır. 28. günde sol ve sağ siyatik sinirler, proksimalden bipolar elektrodlar ile uyarılarak (frekans 0,1Hz; uyarı süresi 0,1ms; uyarı şiddeti 15V) iletim hızı ve maksimum amplitüdü ölçülmüştür.

BULGULAR: SSİ değerlendirmesinde, T ve TMS grupları, H grubuna göre daha yüksek bir skor elde etmişler, fakat TM grubunda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Elektrofizyolojik değerlendirmede T grubunda amplitüdü H grubuna göre artmıştır (p<0.01). Diğer gruplarda fark gözlemlenmemiştir. Uyarı iletim hızı T ve TMS gruplarında, H grubuna göre daha yüksekken (p<0.05) TM grubunda fark gözlemlenmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Üretilen tüp, periferik sinir hasarının 28. gününde değerlendirildiğinde sinir iletiminde ve iyileşmesinde belirgin düzelme sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: periferik sinir hasarı, siyatik sinir hasarı, polikaprolakton tüp, Schwan hücresi, elektrofizyoloji

Eribulin Mesilatın Glioblastomada Antineoplastik Etkisi

Zeliha Yazıcı¹, Hale Erbilir², Ayşenur Aykan², Gamze Tanrıverdi³, Meral Koyutürk³

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

AMAÇ: Mikrotübül inhibitörü olan eribulin mesilat, Japon deniz süngeri Halichondria okadai'den izole edilen Halikondrin B'nin sentetik türevidir. Antrasiklin ve taksanlar dahil, daha önce en az iki kemoterapötik rejim alan metastatik meme kanserli kadınlarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Özellikle beyin tümörü metastazı olan meme kanserli hastalarda etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Glioblastoma multiforme (GBM) gibi yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulan primer beyin tümörlerindeki etkisi ise henüz tam olarak bilinmemektedir.

MATERYAL-METOD: Bu çalışmada eribulinin GBM üzerindeki antiproliferatif ve apoptotik etkilerini araştırmak için C6 sıçan glioblastoma ve T98 insan glioblastoma hücre hatları ile in vitro modeller oluşturuldu. Antiproliferatif etki için BrdU ve CCK-8; apoptotik etki için ise Kaspaz-3 ve Annexin V ile işaretleme metodları kullanıldı. Apoptotik etkinin mekanizmasına yönelik olarak, eribulinin Smad 2/3 ve p-Smad 2/3 ekspresyonları üzerine etkisi araştırıldı. Eribulinin hücre iskeleti üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla β -tübülin ile işaretleme yapıldı.

BULGULAR: C6 glioblastomada 15, 20 ve 25 nM eribulin, 24 ve 48 saatlik inkübasyonda proliferasyon indeksini anlamlı olarak azalttı. Apoptatik indeks ise 24 ve 48 saatlik inkübasyonda tüm tedavi gruplarında anlamlı olarak arttı. Hücre iskelet yapısı hem 24 saatlik hem de 48 saatlik inkübasyonda tüm tedavi gruplarında değişti. T98 glioblastomada 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası, eribulin tüm tedavi gruplarında kontrole göre CCK-8 indeksini azalttı; Annexin V ile yapılan floresan boyamada doza bağlı olarak apoptozu anlamlı olarak artırdı. Apoptoz ile bağlantılı Smad 2/3 ve p-Smad 2/3 ekspresyonlarını, inkübasyon süresi ile ilişkili olarak, anlamlı olarak artırdı. CCK-8 indeksi ile p-Smad 2/3 ekspresyonu arasında negatif korelasyon; p-Smad 2/3 ekspresyonu ile apoptotik etki arasında pozitif korelasyon saptandı. Smad 2/3 ile p-Smad 2/3 ekspresyonları arasında ise 48 saatlik inkübasyonda pozitif korelasyon görüldü.

SONUÇ: Elde ettiğimiz bu veriler, eribulin mesilatın C6 ve T98 glioblastoma hücreleri üzerinde güçlü antiproliferatif ve apoptotik etkisinin olduğunu ve tedaviye dirençli GBM'li hastalarda alternatif bir tedavi ajanı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Eribulin mesilat, Glioblastoma multiforme, Apoptoz

SUNULMADI

Adrenalin İle Uyarılan Mezenkimal Kök Hücre Transplantasyonunun Periferik Nöropatide Rolü

Fatih Berktaş¹, Erkan Maytalman², Leman Sencar³, Olcay Kıroğlu¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana

²Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Alanya

³Çukurova Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana

Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) adrenerjik reseptörlerinin uyarılmasının, hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu etkilediği belirlenmiştir. Çalışmamızda periferik nöropati oluşturulan farelerde, adrenerjik reseptör agonist ve antagonistleri uygulanan MKH'lerin hasarlı sinir dokusundaki rejeneratif etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda farelerde parsiyel siyatik sinir ligasyonu ile periferik nöropati oluşturuldu. Lezyonlara MKH'ler ve adreseptör agonisti adrenalin, β -adreseptör blokörü propranolol, α -adreseptör blokörü fentolamin ile uyarılmış MKH'ler intramüsküler uygulandı. Tüm gruplarda dördüncü, altıncı, sekizinci ve onuncu haftada rotarod ve cold plate latensi (soğuk allodini testi) yapıldı. Sonuçlar tek yönlü ANOVA ve Bonferroni post hoc testi kullanılarak analiz edildi. Rotarod testinde MKH ve uyarılmış MKH uygulanan gruplarda nöropati grubuna göre motor fonksiyonlarında zamana bağlı olarak artış saptandı. Cold plate latensi testinde, MKH ve uyarılmış MKH uygulanan gruplarda nöropati grubuna göre zamana bağlı olarak soğuk allodini eşiğinin arttığı ancak α -adreseptör antagonisti uygulanan grupta bu artışın daha az olduğu ölçüldü. 10. haftada deney hayvanlarından izole edilen siyatik sinir ve soleus kasının histopatolojik incelenmesinde; MKH ve uyarılmış MKH uygulanan gruplarda nöropati grubuna göre dokularda anlamlı düzelme tespit edildi. Ancak α -adreseptör antagonisti uygulanan grupta düzelmenin daha az olduğu belirlendi.

Bu çalışma, periferik nöropatide adrenerjik reseptör agonist ve antagonistleri uygulanan MKH'lerin hasarlı sinir bölgesine yerleştiğini, proliferasyonunu ve sinir dokusunun rejenerasyonunu sağladığını ortaya koymaktadır. Uyarılmış MKH'lerin bu etkisinin oluşmasında, α -adreseptörlerin rolü olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Periferik nöropati, mezenkimal kök hücre, adrenalin, propranolol, fentolamin.

Mide Kanseri Hücre Modellerinde Kemoterapötik - Moleküler Hedefe Yönelik Ajan İkili Kombinasyonları İçin Sinerjistik Sıralı Uygulama Şemalarının Tanımlanması

Özen Leylek¹, Gülnihal Özcan²

¹Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

AMAÇ: Mide kanseri, kanserden ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Hastalık çoğunlukla metastatik evrede tanı almaktadır ve bu evrede standart yaklaşım palyatif kemoterapidir. Palyatif kemoterapide tedavi etkinliğinin artırılması, tümöre spesifik olmayan toksisitenin azaltılması ve ilaca karşı direnç gelişiminin önlenmesi amacıyla sinerjistik etki gösteren kemoterapötik ve moleküler hedefe yönelik ajanlar ikili ya da üçlü kombinasyonlar şeklinde eş-zamanlı olarak uygulanmaktadır. Buna rağmen, kombinasyon tedavisi ile anlamlı bir sağkalım artışı sağlanamamıştır. Mide kanseri kombinasyon protokollerinde sinerjistik etkiyi arttıracak yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, uygun kemoterapötik ve moleküler hedefe yönelik ajan seçiminin yanı sıra, ilaçların uygulanma sırası ve ilaç uygulamaları arasındaki bekleme zamanının da tedavi etkinliğini değiştirebileceği göstermiştir. Bu çalışmada, ilaçların uygulanma sırası ve ilaç uygulamaları arasındaki bekleme zamanının mide adenokarsinomu hücrelerinde kemoterapötik-moleküler hedefe yönelik ajan ikili kombinasyonlarının etkinliği üzerine etkisinin incelenmesi ve maksimum sinerjistik etki gösteren zaman-sıralı uygulama şemalarının belirlenmesi hedeflenmektedir.

GEREÇ-YÖNTEM: Floropirimidin, antrasiklin, platin türevi, taksan ya da topoizomeraaz inhibitörü gruplarından birer klasik kemoterapötik ile EGFR, mTOR ya da c-Met'i hedefleyen bir moleküler hedefe yönelik ajandan oluşan 15 farklı ikili kombinasyon dört farklı mide adenokarsinomu hücre modelinde test edilmektedir. İlaç çiftleri, eş zamanlı uygulamanın yanı sıra, iki farklı sıralama ve uygulamalar arasında beş farklı bekleme zamanı (1, 4, 8, 24 ve 48 saat) olmak üzere 10 ayrı şema ile uygulanmaktadır. İlaç kombinasyonlarında tedavi etkinliğinin en önemli ölçütü olan sinerjizmin incelenmesi için Chou-Talalay Metodu kullanılmaktadır.

BULGULAR: Mide adenokarsinomu hücrelerinde zaman-sıralı uygulamanın sinerjizmi anlamlı olarak arttırabildiği gözlenmiştir.

SONUÇLAR: Ön verilerimiz kemoterapötik-moleküler hedefe yönelik ajanların uygulanma sırasının ve uygulamalar arasındaki bekleme zamanının, mide kanserinde sinerjizmin derecesini belirleyen önemli faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız kapsamında belirlenen zaman sıralı sinerjistik uygulama şemalarının gelecek çalışmalarla, hayvan modelleri ve hasta örneklerinden elde edilecek hücre modellerinde test edilmesi ve kliniğe aktarılması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: kombinasyon tedavisi, mide adenokarsinomu, sinerjizm

Fon/Destekler

"Bu çalışma, 3501 Kariyer Geliştirme Programı (KBAG-117Z460) tarafından desteklenmektedir ve TC Kalkınma Bakanlığı tarafından desteklenen, Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM)'nin hizmet ve altyapısı kullanılarak yürütülmüştür. Yazının içeriğinden tümüyle yazarlar sorumludur. TÜBİTAK ve Kalkınma Bakanlığı'nın resmi görüşünü yansıtmamaktadır."

Mide Adenokarsinomu Hücre Modellerinde Nükleer P-Glikoproteinlerin Nükleustan İlaç Atımında ve Doksorubisin Direncindeki Rolünün İncelenmesi

Tevriz Dilan Demir¹, Hande Özkan¹, Gülnihal Özcan²

¹Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

AMAÇ: Doksorubisin, günümüz kemoterapi protokollerinde en sık kullanılan ve en potent kemoterapötiklerden biridir. Anti-kanser etkisini DNA'ya bağlanmak ve DNA sarımlarının düzeltilmesinden sorumlu topoizomeraz II enziminin inhibisyonu yoluyla göstermektedir. Bu nedenle nükleustaki ilaç konsantrasyonu ilaç etkinliğini belirleyen en önemli faktördür. Duyarlı kanser hücrelerinde, doksorubisinin baskın olarak nükleusta biriktiği bilinmektedir. Dirençli hücrelerde ise bu birikimin anlamlı olarak azaldığı gözlenmektedir. Nükleer koruma (nuclear sparing) olarak bilinen bu duruma yol açan mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Son yıllardaki çalışmalar, nükleusta yerleşen P-glikoproteinler (p-gp)'in nükleer korumadan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada nükleer p-gp'nin kemoterapiye en dirençli kanserlerden olan mide adenokarsinomunda nükleer koruma ve doksorubisine direnç gelişimindeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM:

İlk olarak doksorubisine aşamalı olarak artan direnç gösteren gastrik adenokarsinom hücre hatları oluşturulmuştur. Doksorubisine artan dirençle birlikte, hücre içi p-gp ifadesi ve dağılımındaki değişim immünofloresans tekniği kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca nükleus ve sitoplazma fraksiyonlarındaki p-gp ifadesi western blot yöntemiyle incelenmiştir. Otofloresan bir molekül olan doksorubisinin nükleustaki birikimi floresan görüntüleyici kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR:

İmmünofloresans incelemelerde nükleer p-gp ifadesinin aynı pasaj öyküsüne sahip ilaca maruz bırakılmamış kontrol hücrelerine kıyasla, dirençli kanser hücrelerinde arttığı gözlenmiştir. Nükleus fraksiyonlarında yapılan western blot çalışmaları bu gözlemleri doğrulamıştır. Nükleustaki doksorubisin birikiminin, kontrol hücrelerine kıyasla dirençli hücrelerde önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir.

SONUÇLAR: Çalışmanın ilk bulguları, nükleer p-gp ifadesindeki artışın mide adenokarsinomu hücrelerinde nükleer koruma ve doksorubisine direnç gelişiminden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. İleri çalışmalarla nükleusta p-gp ifadesini arttırmak ya da azaltmanın nükleer koruma ve doksorubisin direnci üzerine etkisi incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, Kemoterapi Direnci, Mide Adenokarsinomu, Nükleer koruma, P-glikoproteinler (p-gp)

Fon / Destekler:

"Bu çalışma, TÜBİTAK 3001 Başlangıç Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı (SBAG-217S342) tarafından desteklenmektedir ve TC Kalkınma Bakanlığı tarafından desteklenen, Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM)'nin hizmet ve altyapısı kullanılarak yürütülmüştür. Yazının içeriğinden tümüyle yazarlar sorumludur. TÜBİTAK ve Kalkınma Bakanlığı'nın resmi görüşünü yansıtmamaktadır."

SUNULMADI

TNF- α ile oluşturulan insan safen ven ateroskleroz modelinde atorvastatin ve pitavastatinin anti-inflamatuvar etkilerinin karşılaştırılması

Deniz Özen¹, Burak Önal², Merve Alaylıoğlu³, Duygu Gezen Ak³, Erdiñ Dursun³, Ahmet Gökhan Akkan¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ateroskleroz dünyadaki ölüm sebeplerinin başında gelir. Günümüzde, aterosklerozun arteriyel duvarda gerçekleşen ve immün yanıtı stimüle eden modifiye edilmiş endojen yapılar ile kısmi okside olmuş lipoproteinlere karşı verilen bir yanıt olarak başlatılan kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik plak oluşumunda rol alan proinflamatuvar sitokinler, matriks metalloproteinazların (MMP) ekspresyonunu düzenler. Kolesterol sentezinde görev alan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri olan statinler; vasküler ve immün hücrelerin, hepatositlerin ve adipositlerin inflamatuvar fonksiyonlarını etkiler. Bu çalışmada, statinlerin MMP aktivitelerindeki düzenleyici rolü de göz önünde bulundurarak; koroner bypass cerrahisi sonrasında rutin olarak kullanılan atorvastatin ve pitavastatinin anti-inflamatuvar etkileri, insan safen ven endotelial hücre kültürü modelinde incelenmiştir. Kültüre edilen insan safen ven endotelial hücrelerine, atorvastatin ve pitavastatin ön-uygulamalarının ardından, TNF- α ile inflamasyon indüklenmiştir. Her bir gruptaki hücrelerden RNA izolasyonu yapıldıktan sonra, kantitatif real-time PCR yöntemi ile MMP-2 ve MMP-9 mRNA ekspresyonlarındaki değişim saptanmıştır. Hedef genlerin ekspresyon seviyeleri ACTB housekeeping gen ile karşılaştırılarak belirlenmiştir. Veriler, her iki ilacın farklı dozları ile kontrol grubunun ve ilaçların birbirleri ile istatistiksel olarak kıyaslanması sonucunda elde edilecektir. Elde edilen ön verilere göre; TNF- α ile uyardmadan önce atorvastatin ve pitavastatin ile yapılan ön-ilaç uygulamaları yapılan gruplarda, yalnızca TNF- α uygulaması yapılan grup ile karşılaştırıldığında, MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonlarında değişiklik olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmada, insan safen ven endotelial hücre kültüründe TNF- α ile inflamasyon basamağı oluşturulan ateroskleroz modelinde, atorvastatin ve pitavastatinin anti-inflamatuvar etkileri ilk defa incelenmiştir. Ateroskleroz gelişimine karşı etkili oldukları bilinen her iki ilacın, inflamasyon üzerindeki etkileri birbirleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak farklı sonuçlar elde edileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ateroskleroz, inflamasyon, MMP, safen ven, statin

Seçici RXR α Agonisti Beksarotenin Lipopolisakkarit ile Farelerde Oluşturulan İnflamatuvar Hiperalejiyi Önleyici Etkisine TLR4/MyD88/TAK1/NF- κ B/COX-2 Yolu Etkinliğinin İnhibisyonu Katkıda Bulunmaktadır

Şefika Pınar Şenol, Meryem Temiz Reşitoğlu, Demet Sinem Güden, Ayşe Nihal Sarı, Seyhan Şahan Fırat, Bahar Tunçtan
Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin

AMAÇ: Bu çalışmada, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ile farelerde oluşturulan inflamatuvar hiperaleji modelinde seçici bir retinoit X reseptörü (RXR) α agonisti olan beksarotenin santral sinir sistemindeki *toll-like receptor* (TLR) 4/*myeloid differentiation factor* (MyD) 88/*transforming growth factor-activated kinase* (TAK) 1/nükleer faktör κ B (NF- κ B)/*cyclooxygenase* (COX)-2 yolu üzerindeki etkisi proinflamatuvar sitokin oluşumu ile ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Deneylerde kullanılan fareler 8 gruba ayrılmıştır: (1) Serum fizyolojik (SF) (kontrol grubu), (2) LPS (inflamatuvar hiperaleji grubu), (3) dimetil sülfoksit (DMSO), (4) LPS+beksaroten (0.1 mg/kg), (5) LPS+beksaroten (1 mg/kg), (6) LPS+beksaroten (3 mg/kg), (7) LPS+beksaroten (10 mg/kg), (8) SF+beksaroten (10 mg/kg). DMSO (4 ml/kg; s.k.) veya beksaroten (4 ml/kg; s.k.), SF (4 ml/kg; i.p.) ya da LPS (10 mg/kg, 4 ml/kg; i.p.) ile birlikte uygulanmıştır. SF veya LPS enjeksiyonundan 6 saat sonra farelerin 30 saniye içinde termal uyarıya tepki verme süreleri değerlendirilmiş, ayrıca çalışmalar süresince mortalite gözlenmiştir. Deneyler sonunda öldürülen farelerin beyin ve omurilikleri alınmıştır. Dokulardan hazırlanan homojenatlarda TLR4, MyD88, TAK1, fosforile TAK1, NF- κ B p65, fosforile NF- κ B p65, COX-2, *interleukin* (IL)-1 β , RXR α ve β -tübülün protein ekspresyonları, COX-2 etkinliği ile prostaglandin (PG) E₂ ve IL-1 β düzeyleri 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 hiperaleji yalnızca 10 mg/kg dozda beksaroten ile önlenmiştir. LPS uygulanan farelerden izole edilen dokularda RXR α protein ekspresyonu azalmış, TLR4, MyD88, fosforile TAK1, NF- κ B p65, fosforile NF- κ B p65, COX-2 ve IL-1 β proteinlerinin ekspresyonu, COX-2 etkinliği ve PGE₂ ile IL-1 β düzeyleri artmıştır. Beksaroten LPS'nin neden olduğu bu değişiklikleri de önlenmiştir.

SONUÇ: Seçici bir RXR α agonisti olan beksarotenin LPS'nin neden olduğu supraspinal düzeyde algılanan inflamatuvar hiperalejiyi önleyici etkisine TLR4/MyD88/TAK1/NF- κ B/COX-2 yolu ekspresyonu/etkinliği ile proinflamatuvar sitokin oluşumundaki azalma katkıda bulunmaktadır.

"Bu özette sunulan verilerin bazıları, "12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), 26-29/06/2018, Ankara, Turkey)" ile "Pain in Europe XI-the 11th Congress of the European Pain Federation EFIC, (04-07/09/2019, Valencia, Spain)" adlı kongrelerde poster, "XVIIIth Congress of the European Shock Society and IXth Congress of the Int'l Federation of Shock Societies (08-12/10/2019, Chania, Crete, Greek)" adlı kongrede sözlü olarak sunulmuştur."

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2018-1-TP3-2814) ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir (SBAG-217S235)

Anahtar Kelimeler: Beksaroten, İnflamatuvar hiperaleji, Lipopolisakkarit, RXR α , TLR4/MyD88/TAK1/NF- κ B/COX-2 yolu

Hidrojen Sülfür, Nitrik Oksit ve Karbon Monoksitin Ağrı, Anksiyete ve Depresyon Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Veysel Baskın¹, Ezgi Bozkurt², Nuşin Harmancı², Kevser Erol²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: Nitrik Oksit (NO), Hidrojen Sülfür (H₂S), ve Karbon Monoksit (CO)'in hem otakoid hem de nörotransmitter olarak fonksiyonları bilinmektedir. Bu çalışmada ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerinin karşılaştırılması ve analjezik etki gösteren gaz otakoidlerin etki mekanizmasının aydınlatılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: 6 haftalık erkek Sprague Dawley sıçanlar, her grupta 7 sıçan olacak şekilde 13 gruba ayrıldı. L-Arginin (30-100 mg/kg) NO donörü olarak, NaHS (5-10 mg/kg) H₂S donörü olarak, CORM (5-10 mg/kg) CO donörü olarak i.p. yolla verildikten yarım saat sonra deneylere başlandı. Tüm deney gruplarında lokomotor aktivite testi uygulandı. Analjezik etki değerlendirmelerinde donörlerin yüksek dozları siproheptadin (100µg/kg) veya nalokson (5 mg/kg) ile birlikte verilerek etkilerin değişimi izlendi. Anksiyete modeli olarak yükseltilmiş artı labirent testi, depresyon modeli olarak ise zorlu yüzdürme testi, ağrı modeli olarak tail clip, hot plate ve kıvrınma testleri uygulandı.

BULGULAR: Locomotor aktivite testlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Tail clip testinde; NO ve CO yüksek dozlarda latensi anlamlı olarak uzattı. Nalokson NO'nun etkisini anlamlı olarak azaltırken CO'nun etkisini değiştirmede. Siproheptadin NO ve CO'nun etkisini değiştirmede. Hot plate testinde; her üç maddenin hiçbir dozunda belirgin aktivite gözlenmedi. Kıvrınma testinde; CO'nun her iki dozu, NO ve H₂S'in yüksek dozları belirgin aktivite gösterdi. Siproheptadin NO ve CO'nun etkisini anlamlı olarak azaltırken H₂S'in etkisini değiştirmede. Nalokson ise NO'nun etkisini anlamlı olarak azaltırken H₂S ve CO'nun etkisini değiştirmede. Yükseltilmiş artı labirent testinde; tüm gruplarda açık alanda kalma süresi anlamlı derecede arttı. Zorlu yüzdürme testinde; her üç maddenin yüksek dozları immobilité süresini anlamlı derecede artırdı.

SONUÇ: NO ve CO yüksek dozlarda spinal antinosiseptif etki göstermiştir. Nalokson NO'in etkisini azaltmış, CO'in etkisini değiştirmemiştir. Her üç madde yüksek dozlarda, CO iki dozda periferik antinosiseptif etki göstermiştir. Her üç madde kullanılan dozlarda anksiyolitik etki göstermiştir ve yüksek dozlarda depresyona eğilim yapmıştır. Bu etkiler üç maddenin de SSS üzerinde inhibisyon yapmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamız ESOGÜ 2018-2415 numaralı BAP ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, anksiyete, depresyon, H₂S, CO, NO

Alzheimer Modeli Oluşturulan ve Yüksek Fruktozla Beslenen Sıçanlarda Gelişen Nöropsikiyatrik Semptomlar

Metin Yeşiltepe, M. Yıldırım Sara

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Alzheimer hastalarında gelişen öğrenme-bellek bozukluklarına ek olarak neredeyse tamamında apati, depresyon, irritabilite, anksiyete gibi nöropsikiyatrik semptomlar (NPS) görülmektedir. Alzheimer hastalarının %80'ininde insülin rezistansı gelişir. İnsülin rezistansının en önemli nedenlerinden biri özellikle 1970'li yıllardan beri tüketimi giderek artan yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) tüketimidir. Bu projede de fruktoz tüketiminin NPS'lerin gelişimindeki etkisi ve etki mekanizması incelenmiştir.

YÖNTEM: 8-10 haftalık erkek Wistar albino sıçanlar kontrol/ β -amiloid/ β -amiloid+YFMŞ olarak 3 gruba ayrıldı (n=9/grup). β -amiloid ve β -amiloid+YFMŞ grubuna, bilateral olarak lateral ventriküllere 1 μ l/dk hızla β -amiloid enjekte edildi. β -amiloid+YFMŞ grubu, 6 hafta boyunca %11 oranında karbonhidrat (YFMŞ) içeren içme suyu aldı. 4 hafta sonunda sıçanlar, lokomasyon düzeylerinin değerlendirilmesi için açık alan arena testine; depresif duygudurumun değerlendirilmesi için Porsolt zorunlu yüzme testine; anksiyete seviyelerinin belirlenmesi için yüksetilmiş artı testine; agresyonlarının değerlendirilmesi için tutma testine; hipokampal öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesi için Morris su labirenti testine ve edilgen kaçınma testine alınmıştır.

BULGULAR: β -amiloid+YFMŞ grubunun, kontrol ve β -amiloid gruplarına göre Porsolt zorunlu yüzme testinde immobilité süresinin azaldığı gösterilmiştir. β -amiloid+YFMŞ grubunun, kontrol ve β -amiloid gruplarına göre yükseltilmiş artı testinde açık kolda geçirdikleri sürenin azaldığı gösterilmiştir. Tutma testinde β -amiloid grubunun, kontrol ve β -amiloid+YFMŞ gruplarına göre agresyonunun azaldığı gösterilmiştir. β -amiloid grubu, kontrol ve β -amiloid+YFMŞ gruplarına göre Morris su labirenti testinin öğrenme fazının 4. gününde daha kötü performans gösterdiği gösterilmiştir. β -amiloid ve β -amiloid+YFMŞ gruplarında kontrol grubuna göre edilgen kaçınma testinde hafıza performanslarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Açık alan arena testinde gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlarda öğrenme bellek performansları ve agresyon azalmıştır. Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlarda YFMŞ tüketimi, anksiyete artışına neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Nöropsikiyatrik Semptomlar, Duygudurum,

Sıçan nöropatik ağrı modelinde nöroinflamasyonda aracı süreçler

Recep Selim Şentürk, Aytül Önal, Sibel Ülker

Ege Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

AMAÇ: Son dönemde nöropatik ağrı ile ilgili çalışmalar glia hücre aktivasyonu ve nöroglial etkileşimler üzerinde odaklanmıştır. Sinir hasarını takiben glia hücreleri, belirli şekillerde aktive olarak nöroinflamasyonun başlangıç döneminde ve idamesinde görev alır. Bu çalışmada, glial hücre aktivasyon basamaklarının belirli belirteçler üzerinden zamana karşı nasıl bir seyir izlediğini göstermek amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Sıçanların sağ siyatik sinirleri cerrahi ipekle gevşek bağlanarak nöropatik ağrı modeli oluşturuldu. Operasyon sonrası 2, 7, 14, 21 ve 29. günlerde dinamik plantar esteziyometre, plantar test ve analjezimetre ile ağrı eşikleri ölçülerek sırasıyla taktıl allodini, termal ve mekanik hiperaljezi değerlendirildi. Gruplar ilgili günlerde sakrifiye edildi, çıkarılan omurilik dokusundan total protein ekstrakte edildi ve Western blotting tekniğiyle sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), fosforile STAT3 ve glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonları değerlendirildi.

BULGULAR: Nöropatik ağrılı sıçanlar kilo kaybetmedi, aksine 14., 21. ve 29. günlerde kontrol sıçanlara benzer şekilde kilo aldı. Siyatik sinir bağlandıktan sonraki 2., 7., 14. ve 21. günlerdeki üç farklı ağrı testinde ağrı eşiklerinde anlamlı düşüşler saptandı. Ağrı eşiklerinde düşmeye, eşzamanlı olarak 2. ve 14. günlerde belirgin bir şekilde omurilikte GFAP protein ekspresyonu artışı eşlik etti. Omurilikte STAT3 veya fosforile STAT3 protein ekspresyonunda herhangi bir zaman diliminde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

SONUÇLAR: Erişkin sıçanlarda krome katgüt kullanılarak oluşturulan nöropatik ağrı modelinde 2. günden itibaren taktıl allodini, termal ve mekanik hiperaljezi geliştiği, taktıl allodini 14 gün sürerken termal ve mekanik hiperaljezinin 21. güne kadar devam ettiği ve 29. günde tam iyileşme olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda klasik nöropatik ağrı modelinden beklenen kilo kaybı ve ototominin olmaması, ağrı eşiklerindeki düşmenin ve omurilikte GFAP protein ekspresyonundaki artışın erken geri dönmesi ve STAT3 ve fosforile STAT3 ekspresyonunda değişiklik saptanmaması siyatik sinire gevşek ipek düğüm atılarak oluşturduğumuz modelde nöroinflamasyonun daha hafif seyrettiğini düşündürmektedir.

Bu çalışma 18-TIP-029 proje kodu ile Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Allodini, Glial hücre, Hiperaljezi, Nöropatik ağrı

Seçici Çözünabilir Epoksit Hidrolaz İnhibitörü TPPU'nun Lipopolisakkarit ile Farelerde Oluşturulan Enflamatuvar Hiperalejiyi Önleyici Etkisine NLRC4 İnflamazomu ve Antienflamatuvar NLRC3'ün Katkısı

Ali Çağlı, Şefika Pınar Şenol, Meryem Temiz Reşitoğlu, Demet Sinem Güden, Ayşe Nihal Sarı, Seyhan Şahan Fırat, Bahar Tunçtan
Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin

AMAÇ: Bu çalışmada, seçici çözünabilir epoksit hidrolaz (çEH) inhibitörü *trifluoromethoxyphenyl-3-(1-propionylpiperidin-4-yl)urea* (TPPU)'nun bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ile farelerde oluşturulan enflamatuvar hiperalejiyi önleyici etkisinin mekanizmasının santral sinir sisteminde *nucleotide binding oligomerization domain-like receptor* (NLRC) 4/*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain* (ASC)/prokaspaz-1 inflamazom oluşumu ve etkinliği (kaspaz-1 p20 ekspresyonu ve *interleukin* [IL]-1 β oluşumu üzerinden) ve antienflamatuvar NLR'ler (NLRC3 ekspresyonu üzerinden) ile ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Farelere dimetilsülfoksit (4 ml/kg; i.p.) veya TPPU (0.3, 0.5 veya 1 mg/kg; 4 ml/kg; i.p.), serum fizyolojik (SF) (4 ml/kg; i.p.) ya da LPS (10 mg/kg, 4 ml/kg; i.p.) ile birlikte uygulanmıştır. SF veya LPS enjeksiyonundan 6 saat sonra farelerin 30 saniye içinde termal uyarıya tepki verme süreleri değerlendirilmiş, ayrıca çalışmalar süresince mortalite gözlenmiştir. Deneyler sonunda öldürülen farelerin beyin ve omurilikleri alınmıştır. Dokulardan hazırlanan homojenatlarda NLRC3, NLRC4, ASC, kaspaz-1 p20, kaspaz-11 p20, IL-1 β ve β -tübülin protein ekspresyonları 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 hiperalejinin 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında TPPU ile önlemiş olmasına karşın, etkili olan düşük dozu 0.5 mg/kg ile deneylere devam edilmiştir. LPS uygulanan farelerden izole edilen dokularda NLRC3 protein ekspresyonu azalmış, NLRC4, ASC, kaspaz-1 p20, kaspaz-11 p20 ve IL-1 β proteinlerinin ekspresyonu artmıştır. TPPU LPS'nin neden olduğu protein ekspresyonundaki değişiklikleri de önlenmiştir.

SONUÇ: TPPU ile çEH inhibe edildiğinde, farelerde LPS'nin neden olduğu supraspinal düzeyde algılanan enflamatuvar hiperalejiye eşlik eden NLRC4/ASC/prokaspaz-1 inflamazom oluşumu ve etkinliğinin yanı sıra, NLRC3 ve kaspaz-11 p20 protein ekspresyonundaki değişiklikler önlenmektedir.

"Bu özette sunulan veriler, "Pain in Europe XI-the 11th Congress of the European Pain Federation EFIC, (04-07/09/2019, Valencia, Spain)" ile "XVIIIth Congress of the European Shock Society and IXth Congress of the Int'l Federation of Shock Societies (08-12/10/2019, Chania, Crete, Greek)" adlı kongrelerde poster olarak sunulan bildirilerin yalnızca yüksek lisans tezi kapsamında yapılan çalışmaların sonuçlarını içermektedir."

Anahtar Kelimeler: Çözünabilir epoksit hidrolaz, Enflamatuvar hiperaleji, Lipopolisakkarit, NLRC3, NLRC4 inflamazomu, TPPU

Sıçanlarda Dekstran Sodyum Sülfat İle Oluşturulan Deneysel Ülseratif Kolit Modelinde Misoprostol'ün Koruyucu Etkisi

Nihan Küçük, Sefa Metin, Mehmet Melli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Ülseratif kolit, kolon mukozasının yaygın inflamasyonuna bağlı gelişen, kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Ülseratif kolitte oluşan lokal inflamasyonun normal koşullarda rezolüsyon mekanizmaları aracılığı ile durdurulması sürecinin işlememesi nedeni ile dokunun iyileşme ve fizyolojik fonksiyonunu geri kazanma döngüsü bozulmakta, sonuç olarak kronik inflamatuvar hastalık tablosu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada; sıçanlarda dekstran sodyum sülfat (DSS) ile oluşturulmuş deneysel ülseratif kolit modelinde, prostaglandin E1 analogu olan misoprostolün profilaktik olarak uygulanmasının olası yararlı etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Misoprostolün profilaktik etkisi; gaita kıvamı, ağırlık değişimi ve dışkıda kan varlığının skorlanması ile oluşturulan hastalık aktivite indeksi (HAİ) ile değerlendirilmiştir. Kolon mukozasındaki değişikliklerle histopatolojik olarak değerlendirilecektir. Misoprostolün olası faydalı etkisinde inflamasyonun rezolüsyonuna katkısını değerlendirmek için kolon mukozasında rezolüsyon mediyatörlerinden biri olan lipoksin A4 düzeyleri ölçülecektir.

GEREÇ-YÖNTEM: Misoprostol 6.25, 12.5 ve 25 µg/kg/gün dozlarında, DSS uygulanmasından 5 gün önce orogastrik yolla uygulanmaya başlanarak DSS ile birlikte 15.güne kadar uygulanmış, DSS'in kesilmesini takiben misoprostol tedavisine 19. güne kadar devam edilmiştir. DSS içme suyuna katılarak uygulanmıştır. 5. (akut dönem) ve 19. günlerde (iyileşme dönemi), kolon çekumdan rektuma kadar eksize edilmiştir. Aynı günlerde gaita kıvamı, ağırlık ölçümü ve dışkıda kan varlığı değerlendirilmiştir. Kolon mukozası homojenize edilmiş, C18 ve silika kartuşlar kullanılarak 'solid faz ekstraksiyon' yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Örneklerde, ELISA yöntemiyle lipoksin A4 ölçümü yapılacaktır.

BULGULAR: HAİ değerlendirmesinde grupları karşılaştırmak için non-parametrik Kruskal-Wallis testi Dunn-Bonferroni düzeltmesi yapılarak kullanılmıştır. Akut dönemde misoprostol 6.25 µg/kg/gün (p= 0.06), misoprostol 12.5 µg/kg/gün (p= 0.09) ve misoprostol 25 µg/kg/gün uygulanan grubun (p= 0.045); iyileşme döneminde ise misoprostol 6.25 µg/kg/gün (p= 0.028) ve misoprostol 12.5 µg/kg/gün uygulanan grubun (p= 0.027) DSS uygulanan gruba göre, hastalık aktivite indeksini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü saptanmıştır.

SONUÇ: Misoprostolün profilaktik uygulaması akut dönemde ve iyileşme döneminde DSS kolit modelinde iyileşmenin göstergesi kabul edilen hastalık aktivite indeksini düşürmüştür.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi BAP tarafından 17B0230007 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dekstran Sodyum Sülfat, Lipoksin A4, Misoprostol, Ülseratif kolit

Fare Mide Fundusunda Beta-3 Adrenoseptör Aracılıklı Gevşemelerde L-sistein/Hidrojen Sülfür Yolağının Olası Rolü

Elif Adıbelli, Nuran Öğülener

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AbD, Adana

AMAÇ: Bu çalışmada izole fare mide fundusunda Beta-3 adrenoseptör (β_3 -AR) aracılıklı gevşemelerde L-sistein/hidrojen sülfür yolağının olası rolü araştırılmıştır.

YÖNTEM-GEREÇLER: Swiss-albino erkek farelerden izole edilen mide fundus dokuları Tyrode solüsyonu içeren organ banyosunda 37 °C sıcaklıkta, %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımını içeren ortamda 60 dakika inkübe edildi. Karbakol (10⁻⁶ M) ile kastırılan dokularda isoprenalin (10⁻⁹-10⁻⁴ M), BRL 37344 (10⁻⁹-10⁻⁴ M), L-sistein (endojen H₂S; 10⁻⁶-10⁻² M) ve sodyum hidrojen sülfür (NaHS) (ekzojen H₂S; 10⁻⁶-10⁻² M)'ün gevşetici etkileri ve bu etkiler üzerine nonspesifik Beta adrenoseptör (β -AR) antagonisti propranolol (10⁻⁶ M), β_3 -AR antagonisti SR 59320A (10⁻⁵ M), sistation gama liyaz (CSE) enzim inhibitörü DL-proparjil glisin (PAG; 10⁻² M) ve sistation beta sentaz (CBS) enzim inhibitörü aminooksiasetik asit (AOAA; 10⁻² M)'in etkileri araştırıldı.

BULGULAR: Fare mide fundusunda isoprenalin ile oluşan gevşeme yanıtları propranolol ile inhibe edilirken, BRL 37344 ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine propranolol'un anlamlı bir etkisi gözlemlenmedi. BRL 37344 ile oluşan gevşeme yanıtlarını selektif β_3 -AR antagonisti SR 59320A istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etti. Ayrıca dokuda L-sistein ve NaHS gevşemeleri elde edildi. L-sistein gevşemeleri PAG ve AOAA ile etkilenmezken, bu inhibitörlerin kombinasyonu L-sistein gevşemelerini anlamlı olarak azalttı. PAG, AOAA ve bu inhibitörlerin kombinasyonu BRL 37344 ile dokularda oluşan gevşeme yanıtlarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etti. NaHS gevşemeleri üzerinde propranolol ve SR 59320A anlamlı bir değişiklik yapmadı.

SONUÇ: Fare mide fundusu dokusunda β_3 -AR aracılıklı gevşemelerde L-sistein/hidrojen sülfür yolağının rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: beta-3 adrenerjik reseptör, hidrojen sülfür, L-sistein, mide fundusu

Sıçanlarda Sisplatin ile İndüklenmiş Hepatotoksisite Modelinde Düşük Doz Hidrojen Sülfürün Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması

Mehmet Günata¹, Kudret Ensarioğlu², Onural Özhan¹, Recep Bentli³, Hakan Parlakpınar¹, Nigar Vardı⁴, Yusuf Türköz⁵, Azibe Yıldız⁴, Ahmet Acet¹

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

²İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Lisans Öğrencisi, Malatya, Türkiye

³İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁴İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁵İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ:Günümüzde yaşam beklentisinin önündeki en önemli engel kanser hastalıklarıdır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; 2018 yılında 18 milyon kişi kanser tanısı alırken kansere bağlı 9,6 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Hücre siklusuna spesifik olmayan ve sitotoksik etkiye sahip Sisplatin (CİS) birçok kanserde kullanılmaktadır. CİS'in nefrotoksisite, ototoksisite'den başka hepatotoksisite gibi yan tesirlerinin olması klinik kullanımını kısıtlamaktadır. CİS'e bağlı bu yan tesirlerin önemli bir kısmında oksidatif stres yer almaktadır. Çalışmamızda, antioksidan sistemi aktive eden hidrojen sülfür (H₂S)'ün CİS ile indüklenen hepatotoksisite üzerine koruyucu ve tedavi edici etkinliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 32 adet sıçan kullanılarak Kontrol, CİS, H₂S+CİS, CİS+H₂S grupları oluşturuldu.

Kontrol grubu: Taşıt ve çözücü maddelerin uygulandığı;

CİS grubu: 7,5 mg/kg CİS'nin tek doz uygulandığı;

HS+CİS grubu: 10 µmol/kg H₂S donörü NaHS'nin 3 gün i.p. uygulanmasını takiben 4. gün 7,5 mg/kg CİS'nin tek doz kez i.p. uygulandığı ve 4 gün daha i.p. yolla 10 µmol/kg H₂S donörü uygulanan;

CİS+HS grubu: 7,5 mg/kg tek doz CİS uygulamasından 4 gün sonra başlayan ve 7 gün boyunca günde 1 kez i.p. yolla 10 µmol/kg H₂S donörü NaHS'nin uygulandığı grup.

Çalışmanın sonunda karaciğer dokusu alınarak histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler (MDA, SOD, CAT, GPX, redükte GSH, AST, ALT, LDH) yapıldı.

BULGULAR: CİS grubunda izlenen sinüzoidal dilatasyon ve konjesyonun H₂S+CİS ve CİS+H₂S gruplarında azaldığı; glikojen kaybının H₂S+CİS grubunda CİS grubuna göre anlamlı azaldığı görüldü. CİS grubu ile kontrol grubu, H₂S+CİS grubu ve CİS+H₂S grubu karşılaştırıldığında; MDA, CAT, GSH, AST, ALT ve LDH değerlerinde; CİS grubunda kontrol grubuna göre bu parametrelerde anlamlı düzeyde bozulma, hem tedavi hem koruyucu grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandığı gösterildi.

SONUÇLAR: H₂S'nin CİS ile indüklenen hepatotoksisite üzerine hem koruyucu hem de tedavi edici olumlu etkileri histopatolojik ve biyokimyasal (MDA, CAT, GSH, AST, ALT ve LDH) olarak gösterildi. Çalışma sonuçlarımızın ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Araştırmamız, TÜBİTAK-2209/A Programı tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidrojen Sülfür, Sisplatin, Hepatotoksisite, Antioksidan, Oksidatif Stres, Sıçan

İndometazin ile indüklenen gastrik ülser modelinde theranekronun inflamatuvar parametreler üzerine etkisinin incelenmesi

Fatma Nihan Cankara¹, Özlem Özmen², Yasemin Şahin¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Isparta

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Burdur

AMAÇ: Bu çalışmada indometazin ile oluşturulan peptik ülser modelinde profilaktik theranekron (THN) uygulamasının etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 24 adet sıçan (8-10 haftalık, erkek Wistar albino) rastgele dört gruba ayrılmıştır. Kontrol Grubu (K); 1. ve 4. gün 0,2 ml serum fizyolojik (SF); 6. Gün 1 ml oral gavaj (po) ile SF; İndometazin Grubu (İN): 1. ve 4. gün 0,2 ml SF, 6. Gün 40 mg/kg İM po; Theranekron Grubu (TH): 1. ve 4. gün 0,2 ml subkutan (sk) THN, 6. Gün 1 ml p.o ile SF; Theranekron-İndometazin Grubu (TH-İN): 1. ve 4. gün 0,2 ml sk THN; 6. Gün 40 mg/kg İM po. Tüm deney grupları ilk dört gün Ad libitum beslenmiş, beşinci gün aç bırakılmış (24 saat) ancak su alımı kısıtlanmamıştır. Altıncı gün İN ve TH-İN gruplarına indometazin (40 mg/kg) uygulanmış ve 6 saat sonra tüm deney grupları sakrifiye edilmiştir. Dokular %10 formaldehit ile fikse edildikten sonra histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle antikor (TNF- α , Caspase-3, Cox-2, iNOS) ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Gruplar arasındaki farklar ANOVA ve Bonferroni Dunn testleri ile $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde incelenmiştir.

BULGULAR: İN grubunda; derin ülserler, mukozal kanama, belirgin ödem ve submukozal tabakaya sızan lökositler, epitel ve mezenkimal hücrelerde belirgin antikor ekspresyonu tespit edilmiştir. TH-İN grubunda ülserlerin çapında ve derinliğinde azalma; antikor ekspresyonlarında azalma gözlenmiştir. TH ve K gruplarının mukozasının normal olduğu; TH grubunda ise antikor ekspresyonun hiç olmadığı yada K grubuna benzer düzeyde ekspresyon olduğu gözlenmiştir. Antikor ekspresyonları değerlendirildiğinde K ve TH grupları arasında istatistiksel farklılık olmadığı ($p>0.05$), İN ve K; İN ve TH-İN; İN ve TH; K ve TH-İN ile TH-İN ve TH grupları arasında ise istatistiksel anlamlı farklılıklar ($p<0.01$) olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçlarına göre theranekron'un peptik ülser tedavisinde profilaktik olarak alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir. Profilaktik theranekron uygulamasının mide dokularında oluşacak ülseratif lezyon bulgularını belirgin düzeyde azaltacağı beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser, theranekron, indometazin

Omeprazolün sıçan gastrointestinal sistem (GİS) düz kaslarında kasılma ve elektriksel alan stimülasyonu (EAS) yanıtları üzerine direkt etkileri

Sabina Ahunbay İmrahor, Mert Can Ongun, Sinan Alperen Kaya, Güray Soydan
Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Proton pompa inhibitörleri (PPI), duodenal ülser ve reflü özefajitin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Omeprazolün gastrik boşalmayı yavaşlattığı ve farelerde intestinal transiti geciktirdiği gösterilmiştir. Bir PPI olan omeprazolün izole kobay safra kesesi preparatında gevşemeye neden olduğu ve sıçan vas deferens preparatında kasılma yanıtlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı omeprazolün GİS düz kas preparatlarında kasılma ve EAS yanıtları üzerine in-vitro etkilerini incelemektir.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada yetişkin Sprague-Dawley erkek sıçanlar kullanıldı. İzole ileum, distal kolon ve mide fundus preparatları hazırlandı. Preparatlardan artan frekansta (0,25 – 32 Hz) EAS yanıtları ve kümülatif artan konsantrasyonlarda (10-9-10-4.5M) asetilkolin (ACh) yanıtları alındı. Bu yanıtlar organ banyosu 10-6M ve 10-5 M konsantrasyonunda omeprazol ile 30 dakika inkübe edildikten sonra tekrarlandı. Ayrıca omeprazolün çözücüsü olan etanol inkübasyonu sonrasında yanıtlar tekrarlandı. Kasılma yanıtları 80mM yüksek K+ yanıtları ile normalize edildi. Sonuçların istatistiksel analizi 'two way ANOVA' testi kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Alınan ACh kasılma yanıtlarında omeprazolün 10-5M inkübasyonu, ileum preparatında hem kontrole hem de etanol(çözücü) inkübasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden oldu ($p < 0.0005$ ve $p < 0.005$). Mide fundus ve distal kolon preparatlarında ise ACh kasılma yanıtlarında sadece kontrole göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$ ve $p < 0.0005$). Distal kolon preparatında omeprazol inkübasyonu, EAS ile oluşturulan kasılmalarda hem kontrole göre hem de etanol (çözücü) inkübasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden oldu ($p < 0.005$). İleum preparatında ise EAS yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

SONUÇLAR: Bu çalışmanın sonuçları omeprazolün GİS düz kas preparatlarında kasılma yanıtlarını azalttığını göstermektedir. Sonuçlar PPI'lerin insanlarda özellikle katı gıdalarda gözlenen mide boşaltmasını geciktirici etkileriyle uyumludur, barsaklarda PPI ilişkili flora değişimi ve mukoza hasarına yatkınlığı, yayınlarla da paralel olup sık kullanılan bu ilaç grubunun omeprazol üzerinden GİS motilitesi üzerine etkilerinin ortaya konması ilaç seçiminde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal Sistem, Omeprazol, Organ Banyosu, Proton Pompa İnhibitörü

Gossipinin İnsan Hepatom (Hep-3B) hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkisi

İrfan Çınar, Muhammed Yayla, Damla Binnetoğlu

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kars

GİRİŞ: Hepatosellüler karsinom karaciğerin en yaygın görülen kanser türüdür. Dünya genelinde karaciğer kanserinin görülme sıklığı %4,7 iken kansere bağlı ölümler arasında 2.sırada yer almaktadır. Henüz tam olarak tedavi edilemeyen karaciğer kanserine yönelik yapılan bilimsel çalışmalar oldukça önem arz etmektedir.

AMAÇ: Çalışmamızda Hibiscus vitifolius'dan izole edilen ve antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik ve anti kanser özelliklere sahip olan gossipinin Hep-3B hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerini göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamızda Hep-3B hücre hatları American Type Culture Collection (ATCC, USA) temin edilmiştir. Hücreler farklı konsantrasyonlarda (5-100 µg/ml) gossipin ve pozitif kontrol olarak da sisplatin (50µM) maruz bırakılmışlardır. Sonrasında 24, 48 ve 72 saatlerde hücrelere MTT yöntemi ile canlılık analizi yapılmıştır. Hücrelerdeki apoptozun göstergesi için Hoechst floresan boyama yapıldı. Aynı zamanda RT-PCR ile NFkB, kaspas 3 ve 9 gen ekspresyon düzeyleri incelendi.

BULGULAR: Çalışmamızda gossipin uygulaması doza ve zamana bağlı olarak hücre proliferasyonunu önlemiştir. İlk 24 saatte sadece 100µg/ml dozunda etki gösterirken 48 ve 72. saatlerde ise doza bağlı olarak etkisini göstermiştir. Hoechst floresan boyama ile gossipin 50 ve 100µg/ml dozunda hücreleri daha belirgin apoptoza götürdüğü görülürken sisplatin grubu ile neredeyse aynı etkiyi ortaya koymuştur. NFkB mRNA ekspresyonunu doza bağlı inhibe eden gossipin, aynı zamanda apoptotik protein olan kaspas 3 ve 9'un mRNA ekspresyonlarını doza bağlı olarak indüklemiştir. Bu etkilerini sisplatin grubu ile karşılaştırdığımızda ise 100µg/ml dozunda kaspas 3 ve 9 mRNA ekspresyonunu aynı derecede indüklerken, sisplatin uygulaması sonrası NFkB inhibisyonu istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur.

SONUÇ: Sonuç olarak gossipin doza bağlı olarak Hep-3B hücreleri üzerinde sisplatin ile yakın bir etki ortaya koymuştur. Bu etkilerini ise apoptozu aktive ederek ve NFkB inhibisyonu yaparak ortaya koymuştur. Buradan yola çıkarak karaciğer kanserinin tedavisinde gossipin gelecekte potansiyel bir antikanser ajan olabilir. Ancak çalışmamızın ileri in vivo ve klinik araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: apoptoz, hepatom, Hep-3B, gossipin, sisplatin, antikanser

Olgularla Fitoterapi Yan Etkilerine Yaklaşım

Yılmaz Sezgin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ: Hastalıklardan korunmak ve tedaviyi desteklemek amacı ile tıbbi etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış bitkiler, onların etkin maddelerini taşıyan kısımları ve/veya bir işlem yoluyla elde edilmiş doğal ürünleri ile bunlardan hareketle hazırlanarak standardize edilmiş farmasötik formları (tablet, kapsül, tentür) kullanılarak yapılan uygulamalara fitoterapi denir. Bitkilerle tedavi, bazı ülkelerde tamamlayıcı tıp başlığı altında uygulanmaktadır. Yaygın kullanılmasına karşın fitoterapi uygulamalarına ilişkin yan etki tanımları yetersizdir ve meydana gelen istenmeyen olayların da çok azının rapor edildiği tahmin edilmektedir. Biz de fitoterapi uygulamasının yan etkilerini; üç olgu ile değerlendirmek istedik.

OLGULAR

Olgu 1: Üç aydır yorgunluk ve güçsüzlük şikayeti olan 59 yaşında kadın hasta. Serum potasyum seviyesi 5,54 (3,5-5,1) olarak ölçüldü. Hastanın şikayetlerinin sebebinin hiperpotasemiye bağlı olduğu düşünüldü. Hiperpotasemi durumu zayıflama kürü olarak kullanılan tarçın uygulaması ile ilişkilendirildi.

Olgu 2: 53 yaşında kadın hasta obezite nedeni ile önerilen aspirin yağı tabletlerini kullanmış. Hastada karaciğer enzim yüksekliği olması sebebiyle otoimmün hepatit düşünüldü. Takibinde otoimmün hepatit parametreleri pozitif ölçüldü. Otoimmün hepatit aspirin yağı ile ilişkilendirildi.

Olgu 3: 65 yaşındaki erkek hasta amilaz yüksekliği nedeniyle geldi. Amilaz yüksekliği, antikor pozitif bulunması sebebiyle Sjögren hastalığı ile ilişkilendirildi. Hasta fototerapi ürünü olarak önerilen ebeğümece kullanmış. Hastada amilaz yüksekliği düzelmesine rağmen karaciğer enzimleri yüksek ölçüldü. Hastada akut karaciğer hasarı düşünüldü.

SONUÇ: Bitkilerin geleneksel kullanımından yola çıkan ilaç firmaları; bunların bazılarının aktif bileşenlerini tanımlayıp sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu maddelerin; analitik, toksikolojik, farmakolojik ve klinik çalışmalar sonucu güvenli, toksik ve letal doz konsantrasyonları belirlenebilmiş ve bütün etkileri öngörülebilir hale getirilmiştir. Fitoterapi ürünü bitkilerin içeriğinde pek çok kimyasal bileşen mevcuttur. Söz konusu olan bu moleküllerin her birinin ayrı ayrı yan etkileri ve ilaç etkileşimleri olabilir. Bu yüzden tedavi edici özelliği olan molekülün ayrıntılı bir şekilde tanımlanması ve güvenlik testlerinin kanıta dayalı bir şekilde yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak; tamamlayıcı tıp yöntemi olarak kabul edilen fitoterapinin; tedavi uygulamalarındaki rolünün yeniden değerlendirilmesini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Fitoterapi, Yan etki, Aspirin, Tarçın

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 4 Rasyonel Farmakoterapi Stajı

Gülnihal Özcan, Sinem Ezgi Gülmez, Hakan Sedat Orer

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Akılcı ilaç kullanımı, sağlık sistemlerinin beklenen temel faydaları etkin bir biçimde yerine getirebilmesi için en temel unsurlardan biridir. Mesleğe adım atmakta olan hekimlerin akılcı ilaç kullanımı becerileri ile tıp fakültesinden mezun olmaları büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla 2018-2019 eğitim-öğretim yılında Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 4 programına, Dünya Sağlık Örgütü'nün iyi reçete yazma rehberi baz alınarak Rasyonel Farmakoterapi Stajı eklenmiştir. Staj sonunda öğrencilerin analitik reçete yazma becerisi kazanması ve kişisel-ilaç (K-ilaç) listesi oluşturması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: İlk olarak öğrenciler, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri kılavuzluğundaki grup çalışmalarlarıyla özel bir endikasyon için etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet kriterlerini temel alarak K-ilaç listesi oluşturmuştur. Verilen olgu senaryolarına uyarak hasta rolünü oynayan profesyonel simüle hastalar aracılığıyla terapötik anamnez alma, K-ilaç listelerini kullanarak tedavi planını oluşturma ve reçete yazma pratiği yapmıştır. Staj boyunca öğrencilerden yazılı geribildirim alınmıştır. Staj sonundaki formatif değerlendirme Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Simülasyon Merkezi'nde standardize hastaların yer aldığı ardışık üç istasyondan oluşan objektif yapılandırılmış klinik sınav (OYKS) ile yapılmıştır. Olgulardan ikisi İngilizce, biri Türkçe olarak gerçekleştirilmiştir. Her bir istasyonda tüm öğrenciler aynı öğretim üyesi tarafından standart bir puanlama listesi üzerinden değerlendirilmiştir. Sınav sonrası öğrencilere yazılı olarak geribildirim verilmiştir. Farklı farmakoterapi görevleri ile ilişkili 9-soruluk anketlerle öğrencilerin staj öncesi ve sonrası öz-yeterlilikleri (kişinin belirli bir işi yapabilmek için gerekli becerilere sahip olduğuna dair inancı) değerlendirilmiştir.

BULGULAR: OYKS, her bir öğrencinin reçete yazma becerileri konusunda detaylı bir değerlendirme yapma olanağı sağlamıştır. Sınavda öğrencilerin %80'i başarılı olmuştur. Öğrencilerin İngilizce dilinde gerçekleştirilen olgulara kıyasla Türkçe olguda daha başarılı oldukları gözlenmiştir. Eğitim boyunca öğrencilerin öz-yeterliliklerinde artış kaydedilmiştir. Buna karşın, öğrencilerin OYKS performansları ile öz-yeterlilikleri arasındaki korelasyonun düşük olduğu gözlenmiştir.

SONUÇLAR: Staj başarı ile tamamlanarak, öğrencilerin rasyonel farmakoterapi becerilerinde ve öz-yeterliliklerinde önemli bir gelişme sağlanmıştır. Tıp Fakültesi dönem 5 ve 6 programlarına eklenecek takip stajları ile öğrencilerin rasyonel farmakoterapi becerilerinin daha da geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rasyonel Farmakoterapi, Tıp Eğitimi, Objektif Yapılandırılmış Klinik Sınav

Sıçanlarda Tip 1 Diabetes Mellitus'a Bağlı Gelişen Erektile Disfonksiyon Ve Endotelial Disfonksiyonda Buğday Ruşeym Yağı'nın Koruyucu Etkisi

Hülya Güven¹, Nergiz Durmuş², Nil Hocaoğlu Aksay², Özge Güner², Selin Acar³, Pınar Akan⁴, Özlem Gürsoy Çalan⁴

¹İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ ve AMAÇ: Diyabetes mellitus(DM) dünya genelinde yaygın olarak görülen bir sağlık problemidir. Endotel disfonksiyon(EnD) ve erektil disfonksiyon(ED) diyabete bağlı görülen komplikasyonların başında gelmektedir. Hücre membranlarında ve diğer lipid ortamlardaki serbest radikalleri azaltan buğday ruşeym yağının(BRY) çeşitli hastalık modellerinde oksidatif stresi azalttığı bildirilmektedir. Çalışmamızda streptozotosin(STZ) ile indüklenen tip 1 diyabet modelinde BRY'nin EnD ve bununla ilişkili olarak ED üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Tip 1 DM 60 mg/kg STZ intraperitoneal uygulamasıyla oluşturuldu. 8 haftalık deney protokolünün son 5 haftasında deney gruplarına göre serum fizyolojik (SF) ve 3mL/kg, 6 mL/kg BRY oral gavaj yoluyla uygulandı. 8. hafta sonunda erektil fonksiyonlar kavernoöz sinir uyarılması sırasında intrakavernoöz basıncın(İKB)/ortalama arteriyel basınca(OKB) oranı ile, vasküler reaktivite yanıtları organ banyosunda torakal aortanın asetilkolin(Ach) ve sodyum nitroprussid(SNP) aracılı gevşeme yanıtları ile değerlendirildi. Ayrıca antioksidan etkileri olduğu bilinen BRY'nin EnD ve ED üzerine etki mekanizmasını araştırmak amacıyla torakal aortada total oksidan kapasite (TOK) ve SOD, penil dokuda MDA ve SOD ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: Diyabet grubunda İKB/OKB oranı ile değerlendirilen erektil yanıtlar ve Ach aracılı gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.05$). Erektile yanıtlar; sadece 6mL/Kg BRY tedavisi uygulanan diyabetik grupta düzelirken ($p<0.05$), Ach-aracılı gevşeme yanıtları; 3mL/Kg ve 6mL/Kg BRY tedavisi alan diyabetik gruplarda 3mL/Kg daha etkin olmak üzere düzeldi(sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.01$). 3mL/Kg BRY tedavisi, damarlarda diyabete bağlı artan TOK'u azaltırken, 6mL/Kg BRY tedavisi TOK'da artış oluşturdu(Tablo 2).Diyabetik penil dokuda MDA düzeylerinde değişiklik oluşmazken, 6mL/Kg BRY tedavisi uygulanan diyabetik grupta MDA düzeyleri anlamlı olarak arttı. Her iki dokuda da SOD düzeylerinde farklılık saptanmadı.

SONUÇ: BRY, 3mL/Kg dozunda, damarda diyabete bağlı oluşan oksidatif stres aracılı EnD'nu düzeltmekte, artan dozda bu etkisi azalmaktadır. Diyabete bağlı azalan erektil fonksiyonlar üzerindeki düzeltici etkisi ise 6mL/Kg dozunda ortaya çıkmaktadır. Bu dozda MDA düzeyinde de artışa neden olması, etkisini oksidatif stres üzerinden değil farklı bir mekanizmayla yapmış olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Erektile Disfonksiyon, Endotelial Disfonksiyon, Buğday Ruşeym Yağı

***Ferula elaeocythis* Kök Ekstresinin Farklı Yaşlardaki Rat Grupları Üzerinde İntrakavernozal Basınç Değişimleri**

Nadire Eser

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

İleri yaşlarda erkeklerde sık görülen erektil disfonksiyonun profilaksisi ve tedavisinde birçok yöntem ve terapötik ajan kullanımının yanı sıra özellikle son yıllarda bitki ekstraktlarının kullanımı da artmaktadır. *Ferula elaeocythis* genellikle Anadolu'da yetişen Apiaceae familyasından olup, güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve sitotoksik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bunun yanında halk arasında da afrodizyak olarak bitkisel gıda takviyesi şeklinde ticari ürün olarak da kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki amaç, *Ferula elaeocythis* kök ekstresinin yaşlanma ile gelişen erektil disfonksiyonun önemli bir göstergesi olan intrakavernozal basınç değişimlerini araştırmaktır.

K.S.Ü Tıp Fakültesi HADYEK tarafından onayı alındıktan sonra K.S.Ü Deneysel Araştırma Merkezinde çalışma yürütülmüştür. 48 Wistar albino rat eşit bir şekilde 8 gruba ayrıldı: 4-aylık rat grubu, 16-aylık rat grubu, 24-aylık rat grubu, 30 aylık rat grubu ve *Ferula elaeocythis* ile beslenen (40 mg/kg/gün; oral gavaj; 8 hafta) 4, 16, 24 ve 30-aylık yaşlı rat grubu. Çalışmada erektil fonksiyonu değerlendirmek için kavernoze sinir stimülasyonu sırsasında (6 volt, 60 s, 16 Hz; 5 ms durasyon) intrakavernozal basınç (İKB), ortalama sistemik kan basınçları (OAB) ve total intrakavernozal basınç (EAA; Eğri altında kalan alan) ölçümleri bir veri toplama sistemi yardımıyla (Biopac MP36 Systems, Commat Ltd, Ankara, Türkiye) yapılarak, Graphpad Prism version 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler mean \pm standard hata ve P-değerleri < 0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

Genç ve yaşlı ratlarda yapılan in vivo deneysel çalışma sonucunda yapılan analizlere göre İKB/OAB ve total intrakavernozal basınç (EAA; Eğri altında kalan alan) değerleri 24 ve 30-aylık grupta anlamlı derecede azalırken, 16-aylıkta önemli bir değişim görülmemiştir. Ancak, *Ferula elaeocythis* kök ekstresi verilen 24-aylık grupta bu azalmayı önemli derecede yükseltmiş, ancak 30-aylık grupta ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak, ticari olarak satılan *Ferula elaeocythis* ile yapılacak olan ileri prelinik ve klinik araştırmalar yaşlanma ile gelişen erektil disfonksiyon sorununa yeni bir tedavi yaklaşımı getirebilecektir.

Anahtar Kelimeler: İntrakavernozal basınç, yaşlanma, *Ferula elaeocythis*, rat

Fare Penil Dokusunda Gevşetici Etki Gösteren Endemik Bir Bitki: *Prangos uechtrizii* BOISS&HAUSSKN

Elif Alan¹, Gökay Albayrak³, Gülnur Sevin¹, Şüra Baykan², Günay Yetik Anacak¹

¹Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Halk arasında "deli çakşır" olarak bilinen *P.uechtrizii* Boiss&Hausskn Anadolu'da yayılış gösteren endemik bir bitkidir. Prangos türleri kumarin ve furanokumarin bileşikleri açısından zengindir. Kökleri afrodisyak olarak kullanılmaktadır ve içerisinde yer alan ostol ve imperatorinin penil dokuda gevşetici etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda *P.uechtrizii* ekstresinin penil dokudaki gevşetici etkisi ve bu etkide nitrik oksit (NO), hidrojen sülfür (H₂S) ve kalsiyum kanallarının rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: *P.uechtrizii* köklerinin kloroform ekstresi (PUC), kurutulmuş köklerin ultasonik su banyosunda ekstraksiyonuyla hazırlanmıştır. PUC'un (10⁻⁷-10⁻⁴g/mL) fare korpus kavernozumunda fenilefrin ön kastırma sonrası gevşetici etkisi DMT strip myograph kullanılarak araştırılmıştır. Gevşetici etkisinde endojen H₂S ve NO sentezinin rolü, bu yolların sentez inhibitörleri [sırasıyla aminooksiasetik asit (AOAA, 10⁻² M, 30dk.) ve L-nitro arjinin metil ester (L-NAME, 100 µM, 30dk.)] aracılığıyla incelenmiştir. H₂S ve NO yollarının alt mekanizmalarının gevşemeye katkısını araştırmak amacıyla, PUC (10⁻⁴g/mL, 30 dk.) varlığında/yokluğunda sırasıyla Na₂S (10⁻⁶ -3x10⁻³M) ve sodyum nitroprussid (SNP, 10⁻⁹-10⁻⁴M) gevşeme yanıtları alınmıştır. Kalsiyum kanallarının rolünü araştırmak amacıyla, kalsiyum içermeyen ortamda PUC (10⁻⁴g/mL, 30 dk.) varlığında/yokluğunda CaCl₂ (10⁻⁶-10⁻⁴M), KCl (7,9-125,9 mM) ve fenilefrin (3x10⁻⁸-3x10⁻⁵M) kasılma yanıtlarının alınmıştır.

BULGULAR: Bu çalışma ile PUC'un fare penil dokusunda konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları oluşturduğu ilk kez gösterilmiştir ($P<0,001$, ANOVA, n=4). PUC, Na₂S veya SNP gevşemelerini değiştirmemiştir ($P>0,05$, ANOVA, n=6-7). PUC'un neden olduğu gevşetici etki AOAA veya L-NAME varlığında değişmemiştir ($P>0,05$, ANOVA, n=3). Bu sonuçlar PUC'un gevşetici etkisinin NO ve H₂S yolağından bağımsız olduğunu göstermiştir. Buna karşın CaCl₂, KCl veya fenilefrin kasılma yanıtlarını güçlü bir şekilde inhibe etmesi ($P<0,001$, ANOVA, n=4-5) PUC'un penil dokuda kalsiyum giriş mekanizmalarını veya reseptöre bağlı kasılma mekanizmalarını engelleyebileceğini düşündürmektedir.

TARTIŞMA: PUC'un penil dokuda hem gevşetici etkiler oluşturması hem de kasılmayı inhibe etmesi erektil disfonksiyon tedavisinde terapötik bir potansiyelinin olabileceğini göstermektedir.

Teşekkür: Araştırmacılar, 117S116 nolu proje kapsamında TÜBİTAK'a teşekkür etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eretil fonksiyon, nitrik oksit, hidrojen sülfür, kalsiyum kanalları, korpus kavernozum, vasküler reaktivite

SUNULMADI

TUDCA ile Endoplazmik Retikulum Stresinin Engellenmesinin Hipertansiyonda Gelişen Karaciğer Hasarına Etkisi

Nur Banu Bal¹, Sevtap Han¹, Saba Kiremitçi², Mecit Orhan Uludağ¹, Emine Demirel Yılmaz³

¹Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Hipertansiyon yaygın görülen kardiyovasküler hastalıklardan biridir ve başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok organda hasara yol açmaktadır. Endoplazmik retikulum stresi (ERS), bu organelin çeşitli faktörler nedeniyle homeostazının bozulmasıyla ortaya çıkan ve hücre hasarında rol oynayan bir durumdur. ERS inhibitörü tauroursodeoksikolik asit'in (TUDCA) farklı karaciğer patolojilerinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada deoksikortikosteron asetat (DOCA)-tuz modeli ile hipertansiyon oluşturulmuş sıçanlarda gelişen karaciğer hasarına TUDCA'nın etkisi ve etki mekanizması araştırılmıştır.

YÖNTEM: Wistar albino erkek sıçanların (8 haftalık) anestezisi altında sol böbrekleri çıkarılmıştır. Bir haftalık iyileşme süresinden sonra, haftada iki kez DOCA (20 mg/kg, s.c.) uygulanmış ve içme suyuna %1 NaCl + %0.2 KCl eklenmiştir. Bu uygulamaya 12 hafta boyunca devam edilmiş ve son dört hafta TUDCA tedavisi (150 mg/kg/gün, i.p.) yapılmıştır. Sıçanların sistolik kan basıncı her hafta "tail-cuff" yöntemiyle ölçülmüştür. Süreç sonunda karaciğer tartılmış ve dokuda bazı proteinlerin ifadeleri "Western Blot"la incelenmiştir. Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi, "Hematoksilen-Eozin" ve "Masson's Trikrom" boyama ile yapılmıştır.

BULGULAR: TUDCA tedavisi hipertansif sıçanların sistolik kan basıncını anlamlı olarak azaltmıştır. Hipertansif hayvanların vücut ağırlığı ve karaciğer ağırlığındaki azalma TUDCA tedavisiyle önlenmiştir. Hipertansif sıçanların karaciğerinde GRP78 (Glucose-regulated protein-78), MMP-2 (Matrix metalloproteinase-2) ve p-IkB- α (phospho-inhibitor kB- α) proteinlerinin ifadeleri artarken, SERCA2 (Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase-2) ve p-ERK (phospho-extracellular signal-regulated kinase) ifadeleri azalmıştır. TUDCA tedavisi yapılan hipertansif sıçanların karaciğerinde, bu değişimler ortaya çıkmamıştır. Histopatolojik incelemede hipertansif hayvanlarda hepatik balon dejenerasyonu, inflamasyon ve fibrozis gözlenmiştir. TUDCA tedavisi, hipertansif grupta hepatik inflamasyonu ve fibrozisi iyileştirmiştir.

SONUÇ: Bulgularımız, DOCA-tuz hipertansiyon modelinde ortaya çıkan karaciğer dokusundaki bozuklukların, ERS'nin engellenmesiyle, önlenebileceğini göstermektedir. Hipertansiyonda uygulanan tedavi yaklaşımlarında, ERS'nin engellenmesi bir ilaç hedefi olarak dikkate alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Endoplazmik Retikulum Stresi, Hipertansiyon, Karaciğer, TUDCA

Trimetilamin N-oksit'in (TMAO) sıçan izole aorta ve mezenter arter halkalarında vasküler reaktiviteye etkileri

Melike Hacer Özkan, Abdelrahman Salhin Abdelbary, İnci Kazkayası, Serdar Uma
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: TMAO hayvansal gıdalardaki kolin ve karnitinin barsak mikrobiyotasında metabolize edilmesi sonucu oluşan bir metabolittir. Plazma TMAO yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ancak bu maddenin vasküler dokudaki direkt etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmada sıçan izole aorta ve mezenter arter halkalarında TMAO'nun vasküler reaktiviteye etkisi incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM: Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlardan aorta ve mezenter arterler izole edildi. Bir grup deneyde organ banyosuna monte edilen damar halkalarında fenilefrin ve serotonin ile kasılma, asetilkolin ile gevşeme yanıtı elde edildi. Ardından preparatlar 3 mM TMAO ile 1 veya 4 saat inkübe edildi ve aynı yanıtlar tekrarlandı. Diğer bir grupta ise preparatlar doku kültür ortamında 1, 3 veya 10 mM TMAO ile 24 saat bekletildikten sonra organ banyosuna yerleştirildi. Bu preparatlarda kasılma ve gevşeme yanıtları kontrol doku yanıtları ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki fark student'in t testi veya ANOVA ile değerlendirildi ($p < 0.05$ anlamlı fark).

BULGULAR: Aorta ve mezenter arter halkalarında 3 mM TMAO ile kısa süreli (1 veya 4 saat) inkübasyonlar damar reaktivitesini değiştirmede ($n=4-6$; $p > 0.05$). Ancak doku kültüründe 1, 3 ve 10 mM TMAO ile 24 saatlik inkübasyon sonrası aortada elde edilen fenilefrin ve serotonin kasılmaları TMAO konsantrasyonuna bağlı artış gösterirken ($n=6$; $p < 0.05$), mezenter arter halkalarında fenilefrin kasılmaları kontrolden farklı bulunmadı ($n=6$; $p > 0.05$). Aortada asetilkolin ile elde edilen gevşemeler 24 saatlik TMAO inkübasyonu ile değişmezken, mezenter arter halkalarında L-NAME ve indometazin varlığında asetilkolin ile elde edilen gevşeme yanıtları TMAO'nun her üç konsantrasyonu ile anlamlı olarak sağa kaydı ($n=5$; $p < 0.05$). 80 mM KCl kasılmaları her iki dokuda TMAO varlığında ve yokluğunda değişmedi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Bu sonuçlar kanda uzun süreli TMAO varlığının direkt etkileriyle vasküler reaktiviteyi değiştirebileceğine işaret etmektedir. TMAO'nun bu etkisini farklı damar yataklarında farklı mekanizmalar üzerinden göstermesi muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: aorta, endotel, mezenter, sıçan, TMAO, damar

Hidrojen Sülfürün Sığır Retinal Arterindeki Gevşetici Etkisinde Rho Kinaz Yolağının Rolünün İncelenmesi

Ayça Toprak¹, B. Sönmez Uydeş Doğan², Selçuk Takır³

¹İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul; Giresun Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Giresun

²İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Giresun

AMAÇ: Hidrojen sülfür (H_2S) birçok damar yatağında gevşeme oluşturmaktadır. Gözün çeşitli tabakalarında bulunduğu bilinen H_2S 'in sığır retinal arterini L-tipi kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarından bağımsız olarak, kısmen Kv ve Kir kanallarını aktive ederek gevşettiğini göstermiştik. Bu çalışmamızda, H_2S 'in sığır retinal arterini gevşetici etkisinde Ca^{2+} duyarlılaştırıcı yollardan Rho kinazın rolünün incelenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Retinal arterin gevşeme yanıtları myografa değerlendirilmiş, Ca^{2+} duyarlılaşması ile ilgili proteinlerin (Rho kinaz ve myozin fosfataz (MP)'in fosforile subünitesi p-MYPT1) düzeyleri Western blotla ölçülmüştür. Sonuçların istatistiksel analizinde Student's t-testi ve çift yönlü ANOVA kullanılmıştır. Retinal arterlerin (uzunluk: $1,70 \pm 0,01$ mm; iç çap (Do): $222,7 \pm 3,19 \mu m$, $n=112$) endotel ve düz kas aracılı gevşeme yanıtları $PGF_2\alpha$ ($3 \times 10^{-5} M$) ile prekontraksiyon sonrasında sırasıyla, asetilkolin ($10^{-8} M$ - $10^{-4} M$) ve sodyum nitroprusiyat ($10^{-8} M$ - $10^{-4} M$) ile test edilmiştir. H_2S 'in gevşetici etkisinde Rho kinaz yolağının rolü, Rho kinaz inhibitörü Y-27632 ($10^{-6} M$, 20dk) varlığında incelenmiştir.

BULGULAR: Y-27632 ile inkübasyon, $PGF_2\alpha$ ile prekontrakte arterlerde H_2S 'in (10^{-5} - $3 \times 10^{-3} M$) maksimum gevşeme yanıtlarında ve pEC50 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır (+Y-27632 Emaks: $70,56 \pm 2,86$, vs Kontrol Emaks: $60,36 \pm 7,29$, $n=7$, $p>0,05$; +Y-27632 pEC50: $4,07 \pm 0,10$ vs Kontrol pEC50: $3,93 \pm 0,12$; $n=7$ $p>0,05$). Rho kinaz enziminin protein düzeyleri Kontrol (inkübasyon uygulanmamış), $PGF_2\alpha$ ($10^{-4} M$, 20dk) ile inkübe edilmiş ve $PGF_2\alpha+H_2S$ ($10^{-4} M$, 20dk + $10^{-3} M$, 20dk) ile inkübe edilmiş retinal arterlerde ölçülmüştür. Rho kinaz protein düzeyleri $PGF_2\alpha$ ve $PGF_2\alpha+H_2S$ ile inkübe edilen arterlerde kontrole göre anlamlı bir artış göstermiş, ancak; $PGF_2\alpha$ ve $PGF_2\alpha+H_2S$ grupları arasında bir farklılık gözlenmemiştir (+ $PGF_2\alpha$: $0,64 \pm 0,11$ vs Kontrol: $0,30 \pm 0,05$, $p<0,05$; + $PGF_2\alpha+H_2S$: $0,64 \pm 0,08$ vs Kontrol: $0,30 \pm 0,05$, $p<0,05$; + $PGF_2\alpha$: $0,64 \pm 0,11$ vs + $PGF_2\alpha+H_2S$: $0,64 \pm 0,08$ $p>0,05$, $n=3$). p-MYPT/total MYPT protein düzeyleri ise $PGF_2\alpha+H_2S$ grubunda, hem kontrole hem de $PGF_2\alpha$ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir.

SONUÇ: Sonuçlarımız, retinal arterde Rho kinaz enziminin eksprese olduğunu, Rho kinaz yolağının $PGF_2\alpha$ ile indüklenen kasılmaya aracılık ettiğini ve kontraktıl proteinlerin Ca^{2+} duyarlılaşmasına önemli katkı sağlayabileceğini, ancak H_2S 'in retinal arteri gevşetici etkisinin Rho kinazın inhibisyonu üzerinden gerçekleşmediğini göstermektedir. H_2S 'in MYPT1 fosforilasyonunu azaltması ise retinal arteri gevşetici etkisinde diğer Ca^{2+} duyarlılaştırıcı yolların rolünü düşündürmektedir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi ve Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÜ BAP Proje Numarası: TDK-2018-29789 ve GRÜ BAP Proje Numarası: SAĞ-BAP-A-230218-81

Anahtar Kelimeler: Hidrojen Sülfür, Kalsiyum Duyarlılaşması, Retinal Arter, Rho kinaz, Vazodilatasyon

Ratlarda Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Nekrozunda Losartan, Kaptopril, Anjiyotensin II Tip 2 Reseptör Agonisti Compound 21 ve MAS Reseptör Agonisti AVE0991'in Etkilerinin Karşılaştırılması

Onural Özhan, Hakan Parlakpınar, Ahmet Acet

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Miyokardiyal iskemi; ateroskleroz, tromboembolizm, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti, koroner arter by-pass ve transplantasyon gibi patofizyolojik ve terapötik uygulamaların sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Uzun süreli miyokardiyal iskemi reperfüzyon (Mİ/R) sonucunda meydana gelen hücre ölümü, geniş bir nekroz alanı oluşturmaktadır. Bu çalışma ile Mİ/R nekrozu oluşturulmuş ratlarda Anjiyotensin II (Ang II) tip 2 (AT2) selektif reseptör agonisti Compound 21 (C21), MAS reseptör agonisti AVE0991, Ang II tip 1 (AT1) selektif reseptör blokleri losartan ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril'in nekroz alanına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Wistar albino ratlar 6 gruba ayrıldı (n=8). Rat kalbinde nekroz oluşturmak için sol ana koroner arterin inen dalına 30 dk iskeminin ardından 2 saat reperfüzyon uygulandı. C21 (0.03 mg/kg), AVE 0991 (576 µg/kg), losartan (2 mg/kg) ve kaptopril (3 mg/kg) iskemiden 10 dk önce ve iskemi boyunca intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Deney sonunda kalpler Langendorff düzeneğinde risk alanının tayini için floresans partikülleri ile perfüze edildi. 2 mm kalınlığındaki kalp kesitleri trifenil tetrazolyum klorür (TTC) ile boyanarak nekroz alanı belirlendi. Nekrotik bölge sınırları (TTC negatif doku) ve risk alanı (ultraviyole ışığı altında floresans partikülleri tutmayan alan) asetat kağıdı üzerine kopyalandı. Nekroz ve risk alanları ile birlikte kalp diliminin yüzey alanı bilgisayar destekli ImageJ 1.52a programı kullanılarak ölçüldü.

BULGULAR: Grupların nekroz alanı/risk alanı yüzde (%NA/RA) değerleri;(1) Mİ/R: %48,9±8.8; (2) C21+Mİ/R: %31.1±7.8; (3) AVE0991+Mİ/R: %29.9±4.8; (4) C21+AVE0991+Mİ/R: %28.2±3.3; (5) losartan+AVE0991+Mİ/R: %30.8±5.8; (6) kaptopril+AVE0991+Mİ/R: %31.7±7.7 olarak bulundu). İlaç uygulanan grupların %NA/RA değerleri, Mİ/R grubuna göre anlamlı ölçüde azaldı (p<0.05).

SONUÇ: Bulgular Ang II reseptör alt tiplerinin ve MAS reseptörlerinin Mİ/R hasarındaki önemini ortaya koymuştur. En küçük %NA/RA değeri C21 ve AVE0991'in kombine uygulandığı grupta hesaplanmıştır. Kaptopril ile Ang II oluşumunun önlenmesi, losartan ile AT1 reseptörünün blokajı ve C21 ile AT2 reseptörünün ve AVE0991 ile MAS reseptörünün uyarılması, Mİ/R hasarı ile oluşan nekrotik alanı azaltarak faydalı etkiler göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: AVE0991, Compound 21, Kaptopril, Losartan, Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı.

İnflamatuvar koşullarda izole koroner arter bypass greft materyallerinden saliverilen prostanoidler ve ADMA arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gölsev Özen¹, Gökçe Topal¹, Xavier Norel²

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

²INSERM, UMR-S 1148, CHU X. Bichat, Paris, Fransa

GİRİŞ-AMAÇ: Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, vazodilatör ve antitrombotik özellikte olan prostasiklin (PGI2) düzeylerini azaltarak hipertansiyon, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler yan etkilere neden olmaktadır. Son yıllarda deney hayvanlarında yürütölen çalışmalarda, COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler yan etkilerinden nitrik oksit (NO) düzeyinin azalmasının veya endojen NO sentaz (NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetiltarjininin (ADMA) düzeylerinin artmasının da sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmaların sonuçları prostanoidler ve NO yolağı arasında bir ilişkinin olabileceğini önermektedir. Çalışmamızda, kontrol (non-inflamatuvar) ve inflamatuvar koşullarda koroner arter bypass greft materyali olarak kullanılan safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarından saliverilen PGI2 ve prostaglandin E2'nin (PGE2), ADMA ve NO olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: İzole insan SV (n=7) ve IMA (n=8) preparatları hem kontrol hem de inflamatuvar [(interlökin-1 β (100 ng/ml) ve Lipopolisakarid (100 μ g/ml) inkübasyon)] koşullarda 18 saat inkübe edilmiştir. PGI2 ve PGE2'nin, ADMA ve nitrit düzeyleri üzerine etkisini değerlenmek amacıyla bazı preparatlar, PGI2 (IP) reseptör antagonisti (CAY 10441, 1 μ M) ve PGE2 sentaz inhibitörü (C3, 10 μ M) ile inkübe edilmiştir. Inkübasyon çözeltilerinde PGI2'nin metaboliti olan 6-keto-PGF1 α , PGE2, ADMA ve nitrit düzeyleri spesifik ELISA kitleri aracılığıyla ölçölmüştür.

BULGULAR: İnflamatuvar koşullarda, ADMA, 6-keto-PGF1 α ve PGE2 düzeylerinde hem SV'de hem de IMA'da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma meydana gelmiştir. ADMA, 6-keto-PGF1 α ve PGE2 düzeyleri IMA ile kıyaslandığında SV'de anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. IMA preparatlarında inflamatuvar koşullarda IP reseptör antagonisti, ADMA düzeylerinde anlamlı bir azalmaya, nitrit düzeylerinde ise anlamlı bir artışa neden olmuştur. Öte yandan, aynı koşullarda PGE2 sentaz inhibitörü ADMA ve nitrit düzeylerinde değişiklik oluşturmamıştır.

SONUÇLAR: Çalışmamızın sonuçları, inflamatuvar koşullarda PGI2 ile NO yolağı arasında bir etkileşimin olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan NSAİİ veya COX-2 inhibitörlerinin etki mekanizmalarının değerlendirilmesine yeni bir bakış açışı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: prostasiklin, prostaglandin E2, nitrik oksit, ADMA, safen ven, internal mamariyal arter

Mitokondriyal GRK2 lokalizasyonunun önlenmesinin myokard infarktüsünde koruyucu etkileri

Gizem Kaykı Mutlu¹, Walter J. Koch²

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Temple University, Lewis Katz School of Medicine, Center of Translational Medicine, Philadelphia, USA

GİRİŞ: Kalp yetmezliğinde, artan sempatik sistem aktivitesi beta adrenoseptör (β AR) aktivasyonunun da artmasına neden olmaktadır. β 1 ve β 2AR'lerin devam eden aktivasyonları, artan G proteini ile kenetli reseptör kinaz 2 (GRK2) aktivitesi sonucu densitize olmalarına ve sonunda da sayılarının azalmasına yol açmaktadır. Başlangıçta kompensatuvar bir mekanizma olan bu hiperaktivasyon, uzun dönemde β AR inaktivasyonuna ve dolayısıyla da kardiyak performansın azalmasına neden olmaktadır. β AR'lerin aşırı uyarılmasına karşı bir negatif feedback enzimi olan GRK2 bir süre sonra patolojik bir tablo gelişmesine yol açmaktadır. Son yıllarda GRK2'nin reseptör-aracılı etkilerinden farklı olarak reseptör-bağımsız etkileri de dikkat çekmektedir. GRK2'nin mitokondride de bulunduğu ve bazı mitokondriyal proteinlerle etkileştiği bildirilmiştir. Bu etkileşim mitokondri fonksiyonunu olumsuz bir şekilde etkilemekte, serbest oksijen radikali üretiminin artmasına ve substrat kullanımının değişmesine neden olmaktadır. Öte yandan, oksidatif stres varlığında GRK2'nin ser670 bölgesinden fosforilasyona uğradığı ve bunun sonucunda mitokondriye yerleştiği gözlenmiştir.

AMAÇ: Çalışmamızda, GRK2'nin mitokondriye yerleşiminin önlenmesinin myokard infarktüsündeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM: Bu amaç doğrultusunda, ser670 bölgesinde nokta mutasyona sahip GRK2-s670A knock-in (KI) fareler kullanılmıştır. Bu hayvanların sol ön inen (left anterior descending- LAD) koroner arterleri ligate edilerek myokard infarktüsü (MI) modeli oluşturulmuştur. Sham-opere hayvanlarda ise ligasyon yapılmadan göğüs kafesi kapatılmıştır. Süre sonunda kontrol-sham, kontrol-MI, KI-sham, KI-MI olmak üzere dört grupta yer alan hayvanların global kardiyak fonksiyonları seri ekokardiyografi ile ölçülmüştür. Ayrıca, iskemik fare kalpleri hasarlı (scar/border) ve uzak bölge (remote) olarak iki parçaya ayrılmış ve bunlardan izole edilen mitokondri numunelerinde GRK2 ekspresyonları ölçülmüştür.

BULGULAR: MI sonrasında kontrol grupta gözlenen ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma parametrelerindeki düşüşün KI grupta belirgin olarak daha az olduğu gözlenmiştir. Mitokondriyal GRK2 ekspresyonları ise kontrol fare kalplerinin hasarlı bölgesinde anlamlı olarak artmıştır. KI farelerde ise bu artış anlamlı değildir.

SONUÇ: Çalışmamızda, GRK2'nin klasik etkilerinden farklı olarak mitokondri üzerinde de önemli etkilere aracılık ettiği gösterilmiştir. Bulgularımız, son yıllarda yeni bir terapötik yaklaşım olarak gündemde olan GRK2 inhibisyonunun perspektifini genişletmektedir.

Anahtar Kelimeler: GRK2, myokard infarktüsü, mitokondri

Hipertansiyon Hastalarında Stres Yanıtındaki Değişimlerin Kognitif Fonksiyonlara ve Kliniğe Yansımalarının Biyokimyasal ve Elektrofizyolojik Yöntemlerle Araştırılması

Çağla Büyüklü¹, Selçuk Sen², Nermin Gürel³, Tamer Demiralp⁴, Yağız Üresin²

¹İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Farmakoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilim Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziyojoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Bu çalışmada hipertansiyon hastalarında stres yanıtındaki değişimlerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin biyokimyasal ve elektrofizyolojik yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmada, elektroensefalogram (EEG) ve olaya ilişkin potansiyeller (ERP) incelenmiştir. 'Uluslararası Afektif Resim Sistemi' stres uyarını ödev oluşturmak üzere kullanılmıştır. Ofis sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), ERP-EEG öncesi ve sonrası kaydedilmiştir. Tükürük kortizol ve plazma BDNF düzeyleri ölçülmüştür (ELISA). Standardize Mini-Mental Test (MMSE) ve Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ) uygulanmıştır. Çalışmada katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Grup-1, (n=10) sağlıklı normotansif kişilerden, grup-2, (n=10) ise antihipertansif tedavi alan ve hipertansiyonu kontrol altında (< 140/90 mmHg) olan hastalardan oluşmuştur. İstatistiksel analizlerde parametrik ve non-parametrik uygun olan testler kullanılmıştır (p<0.05).

BULGULAR: Gruplar arasında SKB ve DKB değerleri bakımından fark görülmemiştir. Ancak Grup-2 için ERP-EEG öncesi ve sonrası SKB ve DKB değerlerindeki artış anlamlı bulunmuştur (p=0,003; p=0,009). MMSE skorları gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptanmıştır (p= 0,04). ASÖ skorları, plazma BDNF ve tükürük kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elektrofizyolojik bulgular açısından P200 dalgasında gruplar arasında emosyondan bağımsız olarak anteroposterior dağılım için elde edilen grafikte, frontal alanda yanıtların çok farklı olmadığı ancak parietal alanda kontrol grubu ile hasta grubunun yanıtlarındaki genlik arasındaki farkın oldukça büyük olduğu gözlenmiştir (p=0,012).

SONUÇ: Çalışma sonucunda hipertansiyonun bilişsel fonksiyonlarda bozulma için bir risk faktörü olduğu ve ERP-p200 dalgasının hipertansiyonun oluşturduğu nörofizyolojik değişimler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37091

Ahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Kognitif fonksiyonlar, EEG, ERP, stres

CYP450 polimorfizmlerinin vorikonazol kan düzeyi ve doza bağlı yan etkilerle ilişkisi

Eren Demirpolat¹, Mükerrerem Betül Aycan¹, Gökhan Metan², Volkan Kahraman², Leylagül Kaynar², Mustafa Çetin²

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı

Vorikonazol sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılan geniş spektrumlu antifungal bir ajandır. Özellikle kanser hastalarında hem profilaktik hem de tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Birincil olarak CYP2C19 ile inaktive edilmekle birlikte CYP3A4 ve CYP3A5 de metabolizmasından sorumludur. Non lineer kinetiğe sahip olduğundan doz ayarının yapılmasında dikkatli olunmalıdır.

Vorikonazol dozlaması hastanın kilosuna göre yapılmaktadır. Buna ek olarak CYP450 enzim polimorfizmleri vorikonazol serum konsantrasyonunun (terapötik pencere 1-5 µg/µL) bireyler arasında farklılık göstermesinde rol oynayabilir.

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Hematoloji Onkoloji Hastanesinde tedavi gören hematolojik malignitesi olan 11 hasta takip edilmiştir. 6' sında vorikonazol kullanım endikasyonu gelişmiştir. Hastalarda terapötik ilaç izlemi, CYP450 enzimleri açısından genotiplendirme ve klinik bulgular izlenerek bu parametrelerin birbiriyle ilişkisi araştırılmıştır. Vorikonazol kan düzeyleri LC/MS/MS yöntemiyle ölçülürken; CYP450 genotiplendirmesi hibridizasyon problemlerinin kullanıldığı RT-PCR ile gerçekleştirilmiştir. Genotipleme analizleri üniversitemiz İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

Takip edilen hastaların tamamı yavaş metabolizör karaktere sahip CYP2C19*2 taşıırken, 6'sında ultra hızlı metabolizör karakterdeki CYP2C19*17 tespit edilmiştir. 5 hastanın yavaş metabolizör karakterde olması beklenmektedir. CYP2C19*2/*2 taşıyan bir hastada vorikonazol kan konsantrasyonunun 11,76 µg/µL olduğu gözlenmiştir. Bu hastada aynı zamanda fotofobi ve görme bozukluğu gözlenmiştir. Buna karşın CYP2C19*2/*2 ve CYP2C19*1/17 taşıyan hastada kan düzeyi 0,94 µg/µL' dir. Vorikonazol kullanan hastalarda ilacın kan düzeyini değiştirecek etkileşimler tespit edilmemiştir. Buna bağlı olarak homozigot yavaş metabolizör olan hastada vorikonazol düzeylerinin terapötik pencerenin üzerinde çıkması ve doza bağlı istenmeyen etkiler tecrübe etmesinin polimorfizmlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Buna karşın yavaş ve hızlı metabolizör genotipindeki hastada hızlı metabolizöre benzer bir fenotip olduğu düşünülmüştür. CYP3A5*1/*3A polimorfizmi taşıyan bir hastada vorikonazol düzeyleri ise CYP2C19*1/*2 genotipinden dolayı terapötik pencerenin üzerindedir.

Çalışmamız sonucuna göre vorikonazol dozu ağırlık başına ayarlanmış olsa da polimorfizmlere bağlı olarak istenmeyen etkiler görülebilir. Yavaş ve ultra hızlı metabolizör genotipinde olan bireylerde ise hızlı metabolizör fenotipi görülmesi muhtemeldir. Terapötik ilaç izlemi genotip analizlerinin en önemli tamamlayıcısıdır. Vorikonazol düşünüldüğünde sadece genotipe bağlı olarak tedavinin bireyselleştirilmesi yeterli olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Vorikonazol, CYP2C19, CYP3A5, terapötik ilaç izlemi, genotip

Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Antimikrobiyal Tedavinin Uygunluğunun Klinik Eczacı Tarafından Değerlendirilmesi

Şeyda Benligil¹, Eren Demirpolat¹, Betül Yerer Aycan¹, Şahin Temel², Kürşat Gündoğan², Gamze Kalın Ünüvar³, Ayşegül Ulu Kılıç³

¹Erciyes Üniversitesi, Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

AMAÇ: Dünya Sağlık Örgütü akılcı ilaç kullanımını “Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en uygun maliyetle ve kolayca sağlayabilmeleridir” olarak tanımlamaktadır. Bu anlamda antimikrobiyallerin, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda dozlarının ayarlanması, meydana gelen yan etkiler ve neden olabilecekleri potansiyel ilaç etkileşimleri, hastanın tedavisinin bireyselleştirilmesinde mutlaka göz önüne alınması gereken faktörlerdir. İlaç etkileşimlerinin doğru yönetimi ile ilaç etkileşimlerinin olumsuz etkisinden kaçınmak ve böylece ilaç kaynaklı problemlerin azaltılması mümkündür. Bu çalışma Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde (DYBÜ) antimikrobiyal tedavinin uygunluğunu değerlendirmek ve antimikrobiyal ilaçlarla sık karşılaşılan potansiyel ilaç etkileşimlerini belirlemek için yapılmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışma Mayıs 2019 ayında Erciyes Üniversitesi Hastaneleri Dahiliye Yoğunbakım Ünitesi'nde yürütülmüştür. 9 sorudan oluşan Antimikrobiyal Tedavinin Uygunluğunu Değerlendirme Formu, antimikrobiyal tedavi alan hastaların dosyaları, hastane bilgi yönetim sistemindeki verileri ve ziyaretlerdeki gözlemlerine göre klinik eczacı tarafından doldurulmuştur. Potansiyel ilaç etkileşimleri, Uptodate (Lexicomp) ve Micromedex veritabanlarındaki “drug interactions” modülü kullanılarak belirlenmiştir.

BULGULAR: Antimikrobiyal tedavi alan 23 hasta değerlendirmeye alınıp 100 form doldurulmuştur. Form doldurulan antimikrobiyallerin %76'sı antibiyotik, %16 'sı antifungal, %4'ü antiviral, %4'ü antitüberküloz ilaçlardır. Çalışma sonuçlarına göre, antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce ilaçların %6'sında kültür alınması gerektiği halde alınmamıştır. Antimikrobiyallerin %20'sinin dozu böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre uygun değildir. Tüm antimikrobiyaller uygun infüzyon çözücüsünde hazırlanırken, %4'ü uygun infüzyon süresinde uygulanmamıştır. 23 hastada, 94 potansiyel etkileşim tespit edilmiştir. Uptodate etkileşim sınıflandırmasına göre etkileşimlerin 1'i X (%1.06) (beraber kullanımından kaçın), 35'i D (%37.23) (tedaviyi yeniden düzenleyin), 58'i C (%61,70) (tedaviyi izleyin) düzeyindedir. Antimikrobiyallerin %31'nde yan etki gözlenmiştir. Etkileşimler genellikle sinerjistik nefrotoksisite ve antimikrobiyal ilaçların diğer ilaçların metabolizmasını değiştirmesine yönelik olarak bulunmuştur.

SONUÇ: Yoğunbakım Ünitesinde yatan hastalara antimikrobiyal tedavi uygulanırken, verilen tedavinin uygunluğundan emin olmak için ilaç etkileşimlerinin sorgulanması mümkünse alternatiflerin seçilmesi ve dozun hastaya özgü bireyselleştirilmesi hasta sağlığının korunmasında elzemdir. Klinik eczacının hekimlere bu anlamda danışmanlık sağlaması sağlık hizmet kalitesinin yükseltilmesini sağlar.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal ilaç, ilaç etkileşimleri, klinik eczacı

Evlerde Bulunan Kullanım Dışı İlaçlarla İlgili Toplum Farkındalığı

Necla Benlier¹, Rumeysa Öztüfekçi², Eyüp Sabri Halefoğlu², Can Berk Çelik², Şervan Mehmet Önder², Mustafa Kutlu İnci², Merve Gökçe², Dua Nur Dulkadir², Muhammet Atçı², Alara Ekinci², Yusuf Genç², Pınar Güner Karadeniz³, Özlem Soran⁴

¹SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep/Türkiye

²SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. Sınıf Öğrencisi, Gaziantep/Türkiye

³SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Gaziantep/Türkiye

⁴SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı/ Gaziantep/Türkiye; Pittsburgh Üniversitesi Kalp ve Damar Enstitüsü, Pittsburgh/USA

AMAÇ : Hastaların, ilaçların kullanımı hakkında yeterli bilgiye sahip olmamaları, hastanın tedavisinin yarım kalmasına sonrasında ise kullanılan ilaçların atık ilaç durumuna düşerek evlerdeki atık ilaç sayısının artmasına neden olmaktadır. Bu çalışma, ülkemizde toplumun evlerde bulunan kullanım dışı ilaçlarla ilgili bilgi seviyesini değerlendirilmeye yönelik tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır.

YÖNTEM-GEREÇLER: Gaziantep ilinde yaşayan 18-65 yaş arası ve farklı sosyokültürel özelliklere sahip kişilere; sosyo-demografik özellikleri, evde kullanım dışı ilaçlar bulundurmama farkındalığı ve atık ilacın ne olduğu ile ilgili 17 sorudan oluşan anket soruları yöneltildi. Veriler yüz yüze anket uygulama metodu ile toplandı. Çalışmanın örneklemini, SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Sani Konukoğlu Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne Ekim 2017- Mart 2018 tarihleri arasında gelen hasta ve hasta yakınları oluşturdu.

BULGULAR: Çalışmaya 205 (% 41) erkek, 299 (% 59) kadın toplam 504 gönüllü dahil edildi. Katılımcıların % 27'si üniversite, % 5'i yüksek lisans mezunu idi. Katılımcıların % 51'i atık ilacın ne olduğunu bildiğini belirtirken; okuma yazma bilmeyenlerde bu oran %13, yüksek lisans mezunlarında % 65 idi. Atık ilacın ne olduğunu bilme oranı eğitim durumuna göre istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($p<0.001$). Evde ilaç biriktirme, ilaçları hekim ya da eczacının önerdiği şekilde kullanma ve ilaçların son kullanma tarihine bakma oranları eğitim durumuna göre bir fark göstermedi ($p=0.363$, $p=0.173$, $p=0.066$). Evde kullanılmayan fazla ilaçları çöpe atma oranı % 40 idi. Çalışmaya katılanların %27 si evde kullanılmayan fazla ilaçları bir kuruluşa verdiğini belirtti; bunların da % 38' i ilaçları eczaneye, % 50 si aile hekimlerine, %2 s' muhtarlıklara, % 10 unun bunların dışında bir kuruma verdiğini saptandı.

SONUÇLAR: Çalışmamızın sonuçları, toplumun bu konudaki duyarlılığının ve bilgi birikiminin yeterli olmadığını göstermiştir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılarak oluşturulacak bilgi birikiminin sağlık çalışanları ile halka aktarılması ve sorunun çözümüne yönelik yasalar ve düzenlemeler yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç, Atık ilaç, İnsan Sağlığı

Hemoglobin S Polimerizasyon İnhibitörü Voxelotor'un Orak Hücre Hastalığındaki Etkililiği ve Güvenliliği: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Derlemesi ve Meta-Analizi

Lokman Hekim Tanriverdi¹, Ahmet Sarıcı², Hakan Parlakpınar¹, Mehmet Ali Erkurt²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Malatya.

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji ABD, Malatya.

AMAÇ: Orak hücre hastalığındaki (OHH) terapötik gelişmeler, hastalığın morbidite ve mortalitesinde hedeflenen azalmayı sağlayamamıştır. Voxelotor (GBT440), hemoglobin S (HbS)'nin α zincirine bağlanarak polimerizasyonunu inhibe eden oral, günde bir kez kullanılan ve faz 3 sürecinde olan bir ilaçtır (Global Blood Product, San Francisco, CA). Bu çalışmada, OHH'li hastalarda voxelotor 900 mg'ın etkililiği ve güvenliliğinin sistemik bir gözden geçirilmesi ve meta-analizinin yapılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: Bu çalışma, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic reviews and Meta-Analyses) yöntemine uygun şekilde planlandı. 2010 yılından 25 Temmuz 2019'a kadar ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL, konferans programları, Google Akademik, Ovid Medline, Scopus, Web of Science ve Wiley Online Library üzerinden literatür taraması yapıldı. Önceden belirlenmiş dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uyan 2 randomize kontrollü çalışma tespit edildi.

BULGULAR: Öncelikli parametre olarak tedavi öncesine göre hemoglobin değerlerindeki değişim belirlendi. Voxelotor ile plasebo uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (ortalama fark [OF]: 0.88, %95 güven aralığı [GA]: 0.72-1.04). Tedavi süresince vazooklüzif kriz olaylarının görülme sıklığı, voxelotor grubunda %63.6 iken plasebo grubunda %60.9 idi (rölatif risk [RR]: 1.27, %95 GA: 0.41–3.92). Diyare insidansı, voxelotor grubunda %18.1, plasebo grubunda ise %8.7 idi (RR: 2.04, %95 GA: 0.99–4.19). Alerjik reaksiyon (RR: 1.16, %95 GA: 0.52–2.60), ağrı (RR: 1.45, %95 GA: 0.65–3.24), baş ağrısı (RR: 0.65, %95 GA: 0.37–1.13), sırt ağrısı (RR: 0.76, %95 GA: 0.42–1.38) insidansında ise voxelotor ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca voxelotor hemoliz belirteçlerinde azalma sağlasa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı.

SONUÇ: Voxelotor'un OHH'de hemoglobin düzeylerini anlamlı derecede artırması son derece önemlidir. Çünkü OHH'de 1 g/dL Hb artışı, inme, albüminüri, pulmoner hipertansiyon ve mortalite riskini belirgin ölçüde azaltarak sağkalımı etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Devam eden çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar, voxelotor'un hastalığı modifiye edici etki potansiyeli açısından daha fazla kanıt sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Voxelotor, GBT440, orak hücre hastalığı, HbS polimerizasyonu, meta-analiz, hemolitik anemi.

SUNULMADI

MDMA ve amfetamin kombine zehirlenmesine bağlı kardiyak arrest olgusunda başarılı terapötik hipotermi uygulaması

Celalettin Daęlı¹, İpek Duman²

¹Konya Medica Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. Konya

Sağlıklı 19 yaşındaki erkek, işyerinde bilinçsiz bulunur ve 112 çağrılır. Ventriküler fibrilasyon (VF) kardiyak arrest teşhisi konur, kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) başlatılır. İki kez defibrile edilir, 15 dakika içinde Yoğun Bakıma nakledilir.

Klinikte hastaya, ikinci arrest nedeniyle 20 dakika CPR, adrenalin, amiodaron, atropin yapılarak destekleyici tedavi başlatıldı. Uyuşturucu bağımlılığı öyküsü nedeniyle yapılan kan analizinde, MDMA (3,4-metilendioksümetamfetamin) ve amfetamin düzeyleri yüksekti. Sedasyon için midazolam ve fentanil, nöbetler için valproik asit, levetirasetam başlandı. Laboratuvar sonuçları: pH:7,37, pCO₂:42,6mmHg, pO₂:147mmHg, HCO₃:24,4 mmol/L, Na⁺:135mmol/L, K⁺:3.5mmol/L, CK-MB:78,6 U/L, CK:148 U/L, DDimer:3407ng/ml.

Nöroproteksiyon için terapötik hipotermi (TH) kararı verildi. TH; ArticSun[®], Louisville, ABD ile gerçekleştirildi. İlk vücut ısısı 37.2°C idi. Santral ısısı 72 saat boyunca 33°C'de tutuldu. Hasta inotropik destek gerektirmedi, yavaşça ısıtıldı ve sedasyon durduruldu. 4. Gün ekstübe edildi ve iyi serebral performans skoruyla taburcu edildi.

MDMA (Ecstasy), diğer uyuşturuculardan daha güvenli olduğu yanlış varsayımı nedeniyle giderek fazla kullanılmaktadır. MDMA ile ilgili ölümler son on yılda önemli ölçüde artmıştır. Bireysel duyarlılık değiştii için belirlenen kesin ölümcül doz yoktur. Bilinen antidotu yoktur ve ani kalp durmasına neden olabilir. MDMA, MSS'de serotonin, dopamin ve noradrenalinin geri alımından sorumlu plazma membran taşıyıcı proteinlerine bağlanır. MDMA bu monoamin nörotransmitterlerin salınmasını uyarır; serotonerjik nöronlarda kalıcı hasara neden olabilir. Akut MDMA toksisitesinde değişmiş mental durum, konvülsiyon, taşikardi, diyforez, hipertermi ve kas sertliği görülür. Şiddetli zehirlenmeler kardiyak kolaps, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği ve DIC ile sonuçlanabilir.

Hastane dışı kardiyak arrest hastalarında sağkalım ve nörolojik sonuçların iyileştirilmesinde TH'nin etkinliği tartışmalıdır. Bu, MDMA zehirlenmesine bağlı kardiyak arrestte uygulanan literatürdeki ilk başarılı TH olgusudur. MDMA ve amfetaminin birlikte kötüye kullanımının beyinde ilaçların kinetiğini değiştirdii ve dopamin gibi monoaminlerin salınımını daha fazla artırdii bilinmektedir. Bu ilaçlar ayrıca 5-HT salınımını uyararak, 5-HT gerilimini bloke ederek ve/veya 5-HT metabolizmasını inhibe ederek serotonerjik iletimi artırır. Çoklu ilaç kullanımı, her iki ilacın da kardiyovasküler kollapsa neden olan nörotoksik etkilerini güçlendirmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: amfetamin, MDMA, terapötik hipotermi, kardiyak arrest, zehirlenme

Doz ve Uygulama Şemasının Mide Kanseri Hücrelerinde Doksorubisine Direnç Gelişim Hızına Etkisi

Hande Özkan¹, Gülnihal Özcan²

¹Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

²Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul

³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

AMAÇ: Kemoterapi direnci kanser tedavisinde en önemli engellerden biridir. Kemoterapiye doğal olarak dirençli ya da kemoterapi sonrası direnç kazanan hücreler nedeniyle hastaların çoğunda istenen tedavi başarısı elde edilememektedir. Kemoterapi direncini aşabilmek için kemoterapötikler hastalara çoğunlukla aralıklı seanslarla ve tolere edilebilir en yüksek dozda uygulanmaktadır. Ancak, aralıklı-yüksek doz uygulama kısa vadede tümör kütlelerinde küçülmeye neden olsa da, sağkalan hücreler uzun vadede kemoterapötiklerin varlığına uyum sağlayarak dirençli klonlar oluşturmaktadır. Bu nedenle sağkalımda artış sağlanamamaktadır. Bazı yazarlar kemoterapötiklerin düşük dozda sürekli uygulanması ile kemoterapiye direnç gelişim hızının azaltılabileceği ve uzun vadeli sağ-kalım oranının artırılabilceğini öne sürmüştür. Bu çalışmada aralıklı-yüksek doz uygulama ile sürekli-düşük doz uygulamanın mide adenokarsinomu hücrelerinde direnç gelişim hızına etkisi incelenmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: Mide adenokarsinomu hücreleri doksorubisine aralıklı-yüksek doz ve sürekli-düşük doz olmak üzere iki farklı protokol ile uygulanmıştır. MTT hücre sağ-kalım essayı ile doksorubisin konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edilmiştir. Eğrilerden hesaplanan IC50 değerlerinin (hücre sağkalımında %50 azalmaya yol açan ilaç konsantrasyonu), ilaç uygulanmamış yaşıt kontrol hücrelerinde elde edilen IC50 değerlerine bölünmesi ile direnç indeksi hesaplanmıştır. Eş-zamanlı olarak hücre popülasyonundaki morfolojik değişiklikler faz kontrast mikroskopuyla gözlemlenmiştir.

BULGULAR: Aralıklı-yüksek doz uygulama ile direnç indeksinin, sürekli-düşük doz uygulamaya kıyasla daha hızlı arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, aralıklı-yüksek doz uygulama, AGS hücrelerinde belirgin morfolojik değişikliklere ve çok çekirdekli dev hücrelerin seçilmesine neden olmuştur. Bu çok çekirdekli dev hücrelerin ilaçsız ortamda başlangıç hücre popülasyonunu tekrar oluşturabildiği gözlenmiştir. Sürekli-düşük doz uygulama ise başlangıç popülasyon topolojisinde belirgin bir değişime neden olmamıştır.

SONUÇLAR: Ön verilerimiz sürekli-düşük doz uygulamanın direnç gelişim hızını yavaşlatabileceğini ve kemoterapide yeni bir strateji olarak denenebileceğini düşündürmektedir.

Fon / Destekler:

"Bu çalışma, TC Kalkınma Bakanlığı tarafından desteklenen, Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM)'nin hizmet ve altyapısı kullanılarak yürütülmüştür. Yazının içeriğinden tümüyle yazarlar sorumludur ve Kalkınma Bakanlığı'nın resmi görüşünü yansıtmamaktadır."

Ahtar Kelimeler: Doksorubisin direnci, kemoterapi direnci, Mide kanseri

Arsenik trioksit ile oluşturulan toksisite üzerine lityumun nöroprotektif etkisinin oksidatif stress parametreleri açısından değerlendirilmesi

Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Elif Oğuz, Nazife Gökçe Acet, Ajla Hodzic, Nebile Hatiboğlu
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Arsenik trioksit (As_2O_3) oksidatif hasara bağlı nörodejeneratif değişiklikler oluşturduğu bilinen toksik bir maddedir. Yapılan son çalışmalar bipolar bozuklukta kullanılan lityumun nöroprotektif etkisi olduğunu ve bu etkinin antioksidan yolakların aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Çalışmamızın amacı nörodejeneratif hastalık modellerinde sıklıkla kullanılan SH-SY5Y nöroblastom hücre hattında lityumun As_2O_3 ile indüklenen nörotoksosite üzerine olası koruyucu etkisini ve bu etkinin oksidatif stress mekanizmaları ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Hücre canlılığı 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5 diphenyl tetrazolium bromide (MTT) yöntemi ile değerlendirildi. As_2O_3 (0.5-5 μM) ve Lityum (1-50mM) artan dozlarda uygulanarak uygulanacak dozları belirlendi. Deneyler için kontrol, sadece lityum uygulanan, sadece As_2O_3 uygulanan ve As_2O_3 + lityum uygulanan hücreler olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Tüm gruplarda oksidatif stress parametreleri olan hidrojen peroksit (H_2O_2), malondialdehide (MDA) ve antioksidan enzimler olan süperoksit dizmutaz(SOD), katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon- S transferaz(GST) ölçümleri manuel yöntemlerle yapıldı.

BULGULAR: MTT sonuçlarına göre 3,5 μM As_2O_3 'ün hücre canlılığını anlamlı ölçüde düşürdüğü (%30), lityumun 10 mM dozuna kadar uygulanmasının hücrelerde herhangi bir toksik etki yapmadığı belirlendi. As_2O_3 uygulaması öncesinde 4-10 mM lityum ön tedavisinin sonuçları değerlendirildiğinde 4 mM lityumun hücre canlılığındaki düşüşü anlamlı olarak yükselttiği gözlemlendi. 4 mM lityum ön tedavisinin aynı zamanda As_2O_3 uygulaması ile artmış olan oksidatif stress parametrelerini (H_2O_2 ,MDA) düşürdüğü ve antioksidan enzim olan SOD seviyesindeki düşüşü önlediği kaydedildi Diğer antioksidan enzimler; GST,CAT,GR; As_2O_3 uygulaması ile bir değişikliğe uğramazken, lityum uygulanması bu enzimlerde anlamlı yükselmeye yol açtı.

SONUÇLAR: Arsenikle oluşan nörotoksosite oksidatif stresle ilişkilidir ve lityum antioksidan aktivite göstererek oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etki göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Lityum, Arsenik trioksit, SH-SY5Y, Hücre canlılığı, Nörotoksosite, Oksidatif stress

Fare Hipokampal Nöron Hücre Kültürlerinde Vinpocetin, Levosimendan ve İbudilast'ın Amiloid Beta Peptid ile İnhibe Edilen Sirtuin-1'e Etkileri

Kübra Saygısever Faikoğlu¹, Gökhan Faikoğlu¹, Hande Çelik², Hande Karahan³, Pelin Kelicen Uğur⁴, Ahmet Gökhan Akkan¹, Sibel Özyazgan¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem University, Molecular Pathology Laboratory, Ataşehir, İstanbul

³Stark Neurosciences Research Institute/Indiana University, Indianapolis, IN, USA; Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA.

⁴Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye Ankara

AMAÇ: Sirtuinler, gen transkripsiyonunun sessiz bilgi düzenleyicileri olarak bilinirler ve oksidatif strese, otofaji indüksiyonunda, hücre immünitide, apoptozisin inhibisyonunda ve inflamasyonun baskılanmasında rolleri bulunmaktadır. Alzheimer hastalığında (AH) sirtuin-1 (SIRT1) ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. SIRT1 eksikliği Alzheimer'li hastaların beyin korteksinde A β birikimine yol açmaktadır. Bu çalışmada amaç; in vitro AH modelinde SIRT1 üzerinden fosfodiesteraz enzim inhibitörleri (PDEİ)'nin etkilerini incelemek ve sinir koruyucu etki için yeni hedefler ortaya koymaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada fare hipokampal nöron (HT-22) hücre kültürleri kullanılmış, A β 25-35 ile inkübe edilmişlerdir. Gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Q(real time; RT)-PCR, protein ekspresyonundaki değişikliklerin belirlenmesi amacıyla Western blot yöntemleri kullanılmıştır.

Deney grupları, kontrol (Çözücü), A β 25-35 (5 μ M; 32 saat); PDEİ (Vinpocetin, Levosimendan, İbudilast) ve A β 25-35 + PDEİ (Vinpocetin, Levosimendan, İbudilast) şeklindedir.

Tüm PDEİ'lerin logaritmik konsantrasyon artışı ile sitotoksik olmayan ve klinik kullanımlarına ekstrapole edilen konsantrasyonları saptanmıştır.

BULGULAR: Q-PCR sonuçlarına göre A β 25-35 (5 μ M; 32 saat) uygulaması SIRT1 gen ekspresyonunda azalmaya neden olmuş, tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması, azalan SIRT1 ekspresyonunda artışa neden olmuştur. A β 25-35 (5 μ M; 32 saat) uygulaması ATG-5 ve beklin-1 gen ekspresyonunu azaltmış, A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması, azalan ATG-5 ve beklin-1 ekspresyonunda artışa neden olmuştur. Western blot sonuçlarına göre A β 25-35 (5 μ M; 32 saat) uygulaması SIRT1 protein ekspresyonunda azalmaya neden olurken, PDEİ'ler bu azalmada anlamlı artışa neden olmuşlardır. A β 25-35 ile azalan otofaji belirteci LC3A ve aktif AMPK (p-AMPK) protein ekspresyonu tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması ile anlamlı şekilde artmıştır. A β 25-35 ile artan aktif mTOR (p-mTOR) ise tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması ile anlamlı şekilde azalmıştır.

SONUÇLAR: Çalışmamızdaki bulgulardan yola çıkarak PDEİ'lerinin SIRT1 üzerinden nörodejeneratif hasarda etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, fosfodiesteraz enzim inhibitörleri, otofaji, sirtuin-1

Roflumilast, Rolipram ve Tadalafil'in Fare Hipokampal Nöron Hücre Kültürlerinde Amiloid Beta Peptid ile İndüklenen Sestrin-2 Üzerine Etkileri

Gökhan Faikoğlu¹, Kübra Saygısever Faikoğlu¹, Hande Çelik², Hande Karahan³, Pelin Kelicen Uğur⁴, Ahmet Gökhan Akkan¹, Sibel Özyazgan¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem University, Molecular Pathology Laboratory, Ataşehir, İstanbul

³Stark Neurosciences Research Institute/Indiana University, Indianapolis, IN, USA; Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA.

⁴Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye Ankara

AMAÇ: Sestrinler, antioksidan, AMPK aktivatörü, mTORC inhibitörü ve otofaji uyarıcı proteinler olarak vurgulanmaktadır. Bu çalışmada amaç, nörodejeneratif hasara ve Amiloid beta (A β) toksisitesine karşı koruyucu olarak arttığı gösterilen sestrin-2 (SESN2)'nin sinir koruyucu etki için yeni bir hedef olarak ortaya konulması ve fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin (PDEİ) SESN2 üzerinden olası etkilerinin incelenmesidir. Günümüzde PDEİ'lerin bilişsel hasarın tedavisinde potansiyel tedavi stratejisi olarak kullanılması kayda değer bulunmaktadır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada fare hipokampal nöron (HT-22) hücre kültürleri kullanılmış, A β 25-35 ile inkübe edilmişlerdir. Gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Q(real time; RT)-PCR, protein ekspresyonundaki değişikliklerin belirlenmesi amacıyla Western blot yöntemleri kullanılmıştır.

Deney grupları, kontrol (Çözücü), A β 25-35 (5 μ M; 32 saat); PDEİ (Roflumilast, Rolipram, Tadalafil) ve A β 25-35 + PDEİ (Roflumilast, Rolipram, Tadalafil) şeklindedir.

Tüm PDEİ'lerin logaritmik konsantrasyon artışı ile sitotoksik olmayan ve klinik kullanımlarına ekstrapole edilen konsantrasyonları saptanmıştır.

BULGULAR: Q-PCR sonuçlarına göre A β 25-35 (5 μ M; 32 saat) uygulaması SESN2 gen ekspresyonunda artışa neden olmuş, tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması, artan SESN-2 ekspresyonunda azalmaya neden olmuştur. A β 25-35 (5 μ M; 32 saat) uygulaması ATG-5 ve beclin-1 gen ekspresyonunu azaltmış, tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması, azalan ATG-5 ve beclin-1 ekspresyonunda artışa neden olmuştur. Western blot sonuçlarına göre A β 25-35 (5 μ M; 32 saat) uygulaması SESN2 protein ekspresyonunda artışa neden olurken, roflumilastın tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı uygulaması SESN2 ekspresyonunda anlamlı bir değişikliğe yol açmazken, rolipram ve tadalafil bu artışta anlamlı düşüşe neden olmuşlardır. A β 25-35 ile azalan otofaji belirteci LC3A ve aktif AMPK (p-AMPK) protein ekspresyonu tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması ile anlamlı şekilde artmıştır. A β 25-35 ile artan aktif mTOR (p-mTOR) ise tek başına ya da A β 25-35 ile eş zamanlı PDEİ uygulaması ile anlamlı şekilde azalmıştır.

SONUÇLAR: Çalışmamızdaki bulgulardan yola çıkarak PDEİ'lerinin SESN2 üzerinden nörodejeneratif hasarda etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri, nörodejeneratif hasar, otofaji, sestrin-2

Arsenik trioksit, L-Glutamik asit ve hidrojen peroksit 'in SH-SY5Y nöroblastom hücre hattında oluşturdukları nörotoksisitede hücre morfolojisi değişiklikleri ve DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesi

Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Elif Oğuz, Nazife Gökçe Acet, [Ajla Hodzic](#)
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Arsenik trioksit (As_2O_3), L-Glutamik asit(glutamat) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) nörotoksisite oluşturdukları bilinen ve nörodejeneratif hastalık modellerinde kullanılan maddelerdir. Çalışmamızda bu üç ajanın SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinin viabilitesini ~%30 düşürdükleri dozlarda hücre ve çekirdek morfolojilerinde oluşturdukları değişiklikler ve yine bu dozlarda DNA üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: SH-SY5Y hücre hattında artan konsantrasyonlarda As_2O_3 (0,5–10 μM), L-Glutamik asit(1-50mM), H_2O_2 (50-400 μM) uygulandı. Hücre canlılığı yüzdeleri 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5 diphenyl tetrazolium bromide (MTT) yöntemi ile tespit edildi. Bu ajanlar, hücre viabilitesini ~%30 düzeyinde düşürdükleri dozlarda hücrelere uygulanarak 4,6-Diamidino-2-phenylindole, dihydrochloride(DAPI) boyama yapıldı ve floresan mikroskopta görüntülendi. DNA izolasyonu sonrası genomic DNAlar %1 agoroz jel elektroforezinde yürütülerek, görüntülendi.

BULGULAR: MTT yöntemi ile yapılan hücre canlılığı analizlerine göre SH-SY5Y hücrelerinde IC30 konsantrasyonları As_2O_3 için 3,5 μM , L-Glutamik asit için 15mM, H_2O_2 için ise 200 μM olarak belirlendi. DAPI boyama sonuçları glutamat uygulanan hücrelerde nüklear kondensasyonun arttığını gösterdi. Bununla birlikte, her üç ajanın da bu dozlarda DNA fragmentasyonuna neden olmadığı görüldü.

SONUÇLAR: As_2O_3 , L-Glutamik asit ve H_2O_2 'nin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinin ~%30 düzeyinde hücre canlılığının azalttıkları dozlarda hücre morfolojilerini değiştirmelerine rağmen DNA fragmentasyonuna sebep olmamaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: L-glutamik asit, Arsenik trioksit, Hidrojen peroksit, SH-SY5Y, Hücre canlılığı, Nörotoksisite

Oksidatif Stres Koşullarında Kahve Ekstraktının Glioma Hücrelerinde Hücre Ölümü Üzerine Etkisinin Araştırılması

Günnur Demircan¹, Adriana Farah⁵, Şule Beyhan Özdaş¹, Türkan Sarioğlu⁴, Sema Ketenci³, Demet Akın²

¹Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

³Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

⁴Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi

⁵Federal University of Rio de Janeiro

Kahve ekstraktı birçok araştırmacı tarafından incelenmiş olup, polifenoller, diterpenler (kahweol ve cafestol), melanoidinler ve trigonellin gibi birçok bileşeni olduğu bilinmektedir. Kahve başlıca anti-enflamatuar, antioksidan, anti-anjiyojenik, antikanser, kemoprotektif olmak üzere birçok etkiye sahiptir. Tüm bu koruyucu etkilerinden yola çıkarak çalışmamızın amacı bir kanser soyu olan C6 Glioma hücrelerinde kahve ekstraktının apoptotik ve otofajik etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada, artan oksidatif stres koşullarında kahve ekstraktlarının CAMK II, Sitokrom C, Beclin-1 ve LC3B protein seviyeleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada C6 Glioma hücre soyu kullanılmıştır. Hücreler, içerisinde inaktive edilmiş %10 fetal sıgır serumu (FCS), 0,2 mM glutamin, 100 µg/mL streptomisin 100 IU/mL penisilin içeren DMEM medyumunda (Dulbecco'nun modifiye edilmiş Eagle Medyumu) 37 °C'de, %5 CO₂ ve 1 atmosfer basınç altında kültüre edilmiştir. Hücreler oksidatif stres koşullarında kahve ekstraktları olan kafeik asit, pCoA, klorojenik asit, fenolik asit, trigonellin ve kafein ile 24 saat süre ile muamele edilmiştir. Pozitif kontrol olarak askorbik asit kullanılmıştır. İnkübasyon sonucunda RIPA tamponu kullanılarak protein ekstraksiyonu yapılmış ve western blot analizi ile apoptotik ve otofajik proteinler analiz edilmiştir. Sonuçlar Graph Pad Prism programı ile istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak farklı kahve ekstraktları C6 Glioma kanser hücre soyunda hücre ölümünü farklı şekilde etkileyebilmektedir. Günümüzde özellikle kanser tedavisi sürecinde alternatif tedavilere önem verilmektedir. Kahve ise içerdiği değişik ekstraktlar sayesinde bu tedavi sürecine ek olma olasılığını arttırmaktadır. Literatüre eş bulgular elde ettiğimiz çalışmamızda hücre ölümü mekanizmalarının daha da aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: kahve ekstraktı, otofaji, apoptoz, glioma

TRPM2 kanal antagonisti 2-Aminoetoksifenil borat'ın sisplatin nörotoksitesindeki etkileri

Ezgi Bozkurt Eroğlu, Çiğdem Çengelli Ünel, Nuşin Harmancı, Kevser Erol
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: Sisplatin, çeşitli tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Sisplatin ototoksiste, nefrotoksiste ve nörotoksiste gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Günümüzde sisplatin kaynaklı nöropatinin tedavisinde etkili bir çözüm bulunmamaktadır. Son zamanlardaki araştırmalar nöropatik ağrıda TRPM2 kanalının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, sisplatinin sebep olduğu nörotoksistide ve sisplatinle oluşturulan periferik nöropatide TRPM2 kanal antagonisti 2-Aminoetoksifenil borat'ın (2-APB) potansiyel nöroprotektif ve antihiperalezik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: In vitro: Sisplatinle indüklenen nörotoksistide 2-APB'nin sitotoksik etkisi 1 günlük yavru sıçanlardan elde edilen primer dorsal kök gangliyon (DRG) hücre kültüründe MTT testi uygulanarak değerlendirildi. In vivo: Nöropatik ağrı oluşturmak için, 6-8 haftalık erkek Sprague Dawley sıçanlara haftada 1 kez 3 mg/kg dozda 5 hafta süresince sisplatin uygulanırken; eşzamanlı olarak 2-APB 2, 4, 8 mg/kg dozlarda verildi. 2-APB'nin antihiperalezik etkisi dinamik plantar, termal hiperalezi, cold plate ve kuyruk sıkıştırma testleri ile lokomotor aktivite aktivitemetre testi, motor koordinasyon ise rotarod testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: MTT testinde sisplatin (200-500 µM) anlamlı şekilde hücre canlılığını azaltmıştır. 2-APB (0.5, 1, 2 mM), sisplatin (200 µM) uygulanan hücrelerde konsantrasyon bağımlı sitoprotektif etki göstermiştir. Mekanik allodini ve cold plate testlerinde sisplatin bazale göre anlamlı şekilde pençe çekme latensini düşürürken; sisplatinle birlikte verilen 2-APB'nin 4 mg/kg dozu pençe çekme latensini anlamlı şekilde artırmıştır. Termal hiperalezide anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Kuyruk sıkıştırma testinde sisplatin hayvanlarda duyarlılığı artırırken 2-APB'nin 4 mg/kg dozunda bu duyarlılıkta azalma gözlemlenmiştir. Locomotor aktivite testinde kat edilen total mesafe 2-APB (4 mg/kg) grubu haricindeki tüm gruplarda azalmıştır. Rotarod testinde ise sisplatin motor aktiviteyi anlamlı ölçüde bozmuş, 2-APB'nin 4 mg/kg dozu bu etkiyi anlamlı ölçüde ortadan kaldırmıştır. 2-APB'nin, 8 mg/kg dozu tüm testlerdeki anlamlı etkileri azaltmıştır.

SONUÇLAR: 2-APB'nin 4mg/kg dozu, sisplatinle bağımlı gelişen nöropatik ağrının azaltılmasında tek başına veya diğer etkili tedavilerle kombine olarak kullanılabilir potansiyel bir ajan olabilir.

*Çalışma 2018-2274 nolu proje kapsamında ESOĞÜ BAP Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: sisplatin, periferik nöropati, TRPM2, 2-APB, nörotoksiste

SUNULMADI

SUNULMADI

Dipironun antidepresan-benzeri etkisinde sempatik sistemin rolü

Emine Ekemen, Fatih Berktaş, M.kürşat Güçlü, Olcay Kıroğlu, Fazilet Aksu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Adana

AMAÇ: Depresyonla ağrı arasında, iki yönlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bazı analjezik ilaçların antidepresan-benzeri etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Farklı depresyon modellerinde yapılan çalışmalarda, dipironun antidepresan benzeri etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, zorlu yüzdürme testi (ZYT) ile oluşturulan akut stres modelinde dipironun antidepresan benzeri etkisinde sempatik sistemin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM-GEREÇLER: Çalışmamızda, ZYT uygulanan erkek farelerde dipironun antidepresan benzeri etkisi ölçüldü. Deney grupları, kontrol, dipiron (300 mg/kg), desipramin (300 mg/kg, trisiklik antidepresan), propranolol (2 mg/kg, non-selektif β adrenerjik reseptör blokör), fenoksibenzamin (2 mg/kg, non-selektif α adrenerjik reseptör blokör), prazosin (62.5 μ g /kg, α 1 adrenerjik reseptör blokör), ve yohimbin (5 mg/kg, α 2 adrenerjik reseptör blokör) olarak belirlendi. Ayrıca bu ilaçların dipironla kombinasyonlarıyla dört grup daha oluşturuldu. Deneylerde ilaç uygulamasından 1 saat sonra ZYT yapıldı. ZYT'de su dolu bir kaba konan fareler önce belli bir süre yüzerken zaman zaman hareketsiz halde kaldılar, bu hareketsiz kaldıkları sürelerin toplamı depresyon benzeri davranış olarak değerlendirildi. Bütün sonuçlar One way ANOVA ve Bonferonni post hoc test'le değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızda akut stres modelinde dipiron, desipramin, propranolol, fenoksibenzamin ve prazosin uygulanan gruplarla kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hareketsizlik süresinin önemli ölçüde azaldığı fakat yohimbin uygulan grupta değişmediği tespit edilmiştir. Propranolol ve prazosin hareketsizlik süresini tek başına azaltırken dipiron +propranolol ve dipiron+prazosin kombinasyonun etkisiz olduğu görülmüştür. Dipiron+fenoksibenzamin kombinasyonun hareketsizlik süresini fenoksibenzaminin tek başına oluşturduğu etkiden daha fazla azalttığı tespit edilmiştir. Yohimbin tek başına uygulandığında etkisizken, dipiron+yohimbin grubunda da hareketsizlik zamanının azaldığı belirlenmiştir.

SONUÇLAR: Bu bulgular dipironun akut stres modelinde antidepresan-benzeri etkisinde α ve β adrenerjik reseptörler üzerinden bir etki oluşturduğunu düşündürmektedir. Ancak dipironun adrenerjik sistemle etkileşimini tam olarak belirleyebilmek için, farklı dozajlar veya kombinasyonlarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir (TSA-2018-11151).

Anahtar Kelimeler: Dipiron, antidepresan-benzeri etki, zorlu yüzdürme testi, sempatik sistem, fare

Yaygın Beyin Hasarı Sonrasında Pioglitazon'un Nöroprotektif Etkisi

Kamil Vural¹, Işıl Aydemir², Mehmet İbrahim Tuğlu³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Manisa

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Niğde

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Manisa

AMAÇ: Kafa travması tedavisinde yaklaşım inflamasyona ve oksidatif stresi azaltıp hasarlı dokuyu en aza indirmektir. Pioglitazon (PG), tiazolidinedionlar grubuna ait antidiyabetik olup PPAR- γ agonist etki ile nöroprotektif olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda, deneysel kafa travması oluşturulmuş sıçanlarda beyin dokusunda PG için nöroprotektif etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Deneyde erkek sıçanlarda ağırlık düşürme yöntemi ile travma oluşturuldu. Denekler; kontrol, travma, travma+serum fizyolojik su (SF), travma+1 mg/kg PG, travma+10 mg/kg PG ve travma+30 mg/kg PG olmak üzere altı gruba ayrıldı. İlk ilaç uygulaması kafa travmasından 30 dak önce yapıldı. PG, 100 μ l serum fizyolojik suda hazırlanarak 1mg/kg, 10mg/kg ve 30mg/kg dozlarında intraperitoneal olarak 5 gün süreyle günde tek doz olarak verildi. İlaç uygulamaları sonrası 7. ve 28.günlerde genel anestezi altında hayvanlardan beyin örnekleri çıkarılarak %10'luk formalinde tespit edildi. Doku örneklerinden kesitler alınıp histopatolojik incelemeler yapıldı.

BULGULAR: Beyin dokusu örnekleri histolojik açıdan incelendiğinde, travma ve travma+SF gruplarında belirgin doku hasarının meydana geldiği, nöronlarda piknozis ve sitoplazmada vakuollerin varlığı görüldü. PG uygulaması sonrası, hasarın 28.gün örneklerinde 7.gün örneklerine göre belirgin şekilde azaldığı izlendi. Yüksek dozdaki PG uygulamasının, diğer dozlara oranla daha etkin olduğu saptandı.

SONUÇLAR: PG uygulamasının, kafa travması modelinde hayvanlarda doku hasarına karşı koruyuculuğu gösterildi. Bu nöroprotektif etkinin moleküller mekanizmalarının araştırılması, tedavi etkinliğinin ve hasta yaşam kalitesinin artırılmasında yeni bir yaklaşım oluşmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kafa travması, nöroprotektif etki, Pioglitazon

Ketamin ile indüklenen sıçan şizofreni modelinde adrenerjik alfa-2c reseptörünün rolü

Mehmet Zafer Gören¹, Nurdan Tekin¹, Tuğba Karamahmutoğlu¹, Dilek Akakın²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embryoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ: Alfa adreseptörler birçok psikiyatrik hastalıkta düzenleyici rol almaktadır. Alfa adreseptörlerin alt tiplerinden biri olan alfa-2c'nin ise şizofreninin etiopatolojisinde rol aldığı bilinmektedir. Şizofreni toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen ve tedavi edilmesi güç hastalıklardan biridir. Hastalığın pozitif, negatif ve kognitif semptomları bulunmakta ve güncel tedaviler pozitif semptomlarda etkili olurken, çoğu zaman negatif ve kognitif semptomları tedavi etmekte başarısız olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar alfa-2c antagonistlerinin anti-psikotik ve pro-kognitif etkileri olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada selektif alfa-2c antagonisti olan JP-1302'nin ketaminle indüklenen sıçan şizofreni modelindeki etkisi araştırılmıştır.

YÖNTEMLER: Deneysel şizofreni modeli oluşturmak için Wistar sıçanlara 8 gün boyunca intraperitoneal subanestezi (25 mg/kg) dozda ketamin uygulaması yapıldı. Ardından farklı konsantrasyonlarda JP-1302 (1-10 µmol/kg) uygulandı ve hastalığın pozitif, negatif ve kognitif semptomlarını değerlendirmek için lokomotor aktivite, sosyal etkileşim ve yeni obje tanıma testleri yapıldı. Davranışsal testlerin ardından beyin dokularında immunohistokimyasal analiz yapılarak kronik ketamin uygulamasının ve JP-1302'nin striatumdaki dopaminerjik nöronlara etkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Locomotor aktivite ölçümünden elde edilen sonuçlara göre ketamin dinlenme yüzdesini azalttı ve stereotipik davranış yüzdesini anlamlı bir şekilde arttırdı ($p<0.02$; $p<0.05$, sırasıyla). Akut JP-1302 uygulamasında ise; bu davranışlarda ketamin uygulanan gruba göre anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Sosyal etkileşim deneyinde kontrol grubuna göre ketamin sosyal etkileşimi anlamlı olarak azalttı ($p<0,0001$) ve JP-1302 uygulaması sonrası sosyal etkileşim süresinde doz bağımlı bir artış gözlemlendi. Kognitif fonksiyonların değerlendirildiği yeni obje tanıma testinde ise ketamin uygulanan grupta yeni objeyi ayırma indeksi anlamlı olarak azaldı ($p=0,0012$). Akut 10 µmol/kg JP-1302 uygulanan grupta ketamin grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,0385$). Yapılan immunohistokimyasal tirozin hidroksilaz (TH) boyamanın sonuçlarına göre; ketamin uygulanan sıçanlarda TH immunoreaktivitesi (TH-IR) yoğunluğunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,0001$). Ketamin uygulanan gruplarda akut 3 ve 10 µmol/kg JP-1302 tedavisinde TH-IR'de anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0.012$; $p=0,001$ sırasıyla).

SONUÇ: Bulgularımız alfa-2c antagonisti JP-1302'nin şizofreni tedavisinde umut verici bir ajan olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: JP-1302, lokomotor aktivite, sosyal etkileşim, yeni obje tanıma, immunohistokimya, tirozinhidroksilaz

SUNULMADI

Siklofosfamid ile indüklenen hemorajik sistit ve testis disfonksiyonu üzerine Hidrojen Sülfür'ün protektif ve terapötik etkisi

Fikriye Yasemin Özatik¹, Orhan Özatik², Yasemin Tekşen¹, Semra Yiğitaslan³, Senem Arı⁴

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. Kütahya

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD. Kütahya

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. Eskişehir

⁴Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji Kliniği, Kütahya

GİRİŞ VE AMAÇ: Siklofosfamid (CP) günümüzde yaygın kullanılan bir kanser ilacıdır. Ancak hemorajik sistit (HS) gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Aynı zamanda CP'in erkek infertilisinde de etkili olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Hidrojen sülfür (H₂S) ise gaz yapılı bir mediyatör olup antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada sıçanlarda CP-indüklü hemorajik sistit ve testis disfonksiyonu üzerine H₂S donörü sodyum hidrosülfid'in (NaHS) doz bağımlı etkileri araştırıldı.

YÖNTEM: Sıçanlar kontrol, CP, NaHS25 µmol/kg, NaHS50 µmol/kg, NaHS100 µmol/kg olmak üzere 5 gruba (n=8) ayrıldı. İntraperitoneal (ip) olarak 7 gün süre ile tedavi uygulandıktan sonra, 8. günde ip yoldan SF 200 mg/kg tek doz olarak verildi. Ardından 7 gün süre ile tedaviye devam edildi. Hayvanlardan alınan mesane ve testis dokularında IL-6, IL10, cGMP, NO, H₂S, FSH, LH, Testosteron düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Mesane ve testis dokularında yapılan histopatolojik incelemede Caspase-3 ve APAF-1 boyama ile apoptotik değişim, H&E boyama ile mesane epiteli ve testis dokusunda meydana gelen değişikliklere bakıldı. Ayrıca CP'in aktif metaboliti olan Akrolein'in mesane dokusundaki tutulumunun gösterilmesi için Akrolein boyama yapıldı.

BULGULAR: NaHS, CP'e bağlı yükselen IL6 ve IL10 değerlerini düşürdü, CP'e bağlı düşen cGMP değerlerini yükseltti. CP'in etkisi ile düşen NO ve H₂S değerleri, NaHS etkisi ile yükseldi. FSH değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi ancak CP etkisi ile yükselen LH değeri, 25,50,100 µg/kg NaHS ile düştü. Testosteron ise bunun tersi olarak CP grubunda düşerken, tedavi grubunda yükseldi. NaHS'in etkisinin pek çok biyokimyasal ve histopatolojik parametrede 25 ve 50 µg/kg dozunda etkin olduğu, 100 µg/kg dozunda bu etkinin azaldığı gözlemlendi.

SONUÇ: H₂S, CP'e bağlı gelişen hemorajik sistit ve testis disfonksiyonu üzerinde protektif ve terapötik etki göstermektedir. Bu etki özellikle 50 µg/kg dozunda görülürken, H₂S'in yüksek dozlarında etki azalmaktadır. Sonuç olarak, H₂S kanser tedavisinin kolaylaştırılmasında umut vaat eden bir moleküldür.

Not: Bu çalışma DPU-BAP Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir. Proje No: 2018-12

Anahtar Kelimeler: Siklofosfamid, H₂S, Mesane, Testis

Beta-Glukan'ın Streptozotosin (STZ) ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Mehmet Günata¹, Ahmet Sefa Duman², Onural Özhan¹, Hakan Parlakpınar¹, Ramazan Altıntaş³, Nigar Vardı⁴, Yılmaz Çiğremiş⁵, Azibe Yıldız⁴, Selahattin Tunç⁵, Ahmet Kadir Arslan⁶, Ahmet Acet¹

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

²İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Lisans Öğrencisi, Malatya, Türkiye

³İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁴İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁵İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁶İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ: Diyabetes Mellitus (DM) dünya nüfusunun % 8,8 'ini etkilemektedir. Diyabetik nefropati (DN) son evre böbrek hastalığının %40'ını oluşturmaktadır. DN patogeneğinde oksidatif stres yer almaktadır. İskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı da akut böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerindedir. Renal İ/R; ATP miktarının azalmasına ve lipid peroksidasyon yoluyla dokularda hasara neden olmaktadır. Beta Glukan (β -Glu), *Saccharomyces cerevisiae*'dan elde edilen glukoz polimerleridir. Bazı çalışmalarda antioksidan özellikleri gösterildiği için biz de bu çalışmada β -Glu'nun streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diyabetik sıçanlardaki renal İ/R hasarına etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 32 adet sıçan kullanılarak Sham (SH), DM, DM+İ/R, DM+ İ/R+ β -Glu grupları oluşturuldu.

SH grubu: Sadece sağ nefrektomi yapılan;

DM grubu: 50 mg/kg tek doz i.p. STZ uygulanarak diyabet oluşturulan ratlara sağ nefrektomi yapıp, sol böbreğe İ/R uygulanmayan;

DM+İ/R grubu: 50 mg/kg tek doz i.p. STZ uygulanarak diyabet oluşturulan ratlara 72. saatte sağ nefrektomi sonrası sol böbrek arter ve venine 60 dakikalık iskemi ve 24 saat reperfüzyon oluşturulan;

DM+İ/R+ β -Glu grubu: 10 gün boyunca 50 mg/kg/gün β -Glu oral uygulamasının 7. günü STZ uygulamasından sonraki 72. saatte sağ nefrektomiden sonra sol böbrek arter ve venine 60 dakikalık iskemi ve 24 saat reperfüzyon oluşturulan grup. 24 saat sonunda anestezisi altında kan örnekleri ve sol böbrek alındı.

Biyokimyasal analizler için serumda üre seviyesi (BUN) ve kreatinin (Cr), albümin çalışıldı. Ayrıca; malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), redükte glutatyon (GSH), myeloperoksidaz (MPO) ölçümleri ve histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

BULGULAR: Biyokimyasal analizlere göre; DM+İ/R+ β -Glu grubunda DM+İ/R grubuna göre serum Cr değerlerinde azalma görüldü. Histopatolojik değişiklikler açısından DM+İ/R+ β -Glu grubunda, DM+İ/R grubuna göre tübüler ve interstisyel değişikliklerin ve glomerül çapının azaldığı saptandı. Buna karşın, doku biyokimyasal parametrelerde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

SONUÇLAR: İ/R oluşturulan DM grubunda β -Glukan, tübüler ve histopatolojik (interstisyel değişiklikler ve glomerül çapı) açıdan iyileşmeler sağlamıştır. Biyokimyasal parametrelerde ise anlamlı değişiklik olmamıştır. Çalışma sonuçlarımızın ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Araştırmamız, TÜBİTAK-2209/A Programı tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Streptozotosin, Beta Glukan, Diyabetes Mellitus, Antioksidan, Oksidatif Stres, Sıçan

İmipramin Tedavisinin Kronik Stresle İndüklenen Depresyon Modelinde Vas Deferens Kontraktil Yanıtları Üzerindeki Etkileri

Tuğçe Demirtaş Şahin

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

AMAÇ: Kronik stres ve depresyonun ejakülasyon bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Vas deferens (VD), ejakülasyon sürecinde ritmik kontraksiyonları ile önemli rol oynamaktadır. VD kontraktilitesi ise primer olarak noradrenalin salgılayan sempatik sinir lifleri tarafından kontrol edilmektedir. Bu çalışmada kronik strese maruz kalan depresif sıçanlarda kronik imipramin tedavisinin VD kontraktil yanıtları üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Wistar Albino erkek sıçanlar 3 gruba ayrılmıştır (n=6): kontrol, stres ve stres+imipramin. Sıçanlara 5 hafta boyunca öngörülemez kronik hafif stres prosedürü uygulanmıştır. İmipramin ile tedavi edilen gruba aynı süre boyunca imipramin (10 mg/kg/gün, ip.) verilmiştir. Depresyon-benzeri davranışları değerlendirmek için lokomotor aktivite ölçümü, zorlu yüzdürme testi ve sükröz tüketim/tercih testi yapılmıştır. Sakrifiye edilen sıçanların izole edilen prostatik VD dokularında KCl (80 mM), elektriksel alan uyarısı (EAU) (2-32 Hz), noradrenalin (10⁻⁸-10⁻⁴ M) ve ATP (10⁻⁸-10⁻⁴ M) aracılı kasılma yanıtları elde edilmiştir. Ayrıca pürinerjik ve adrenerjik yanıtları izole etmek amacıyla prazosin (0,3 µM) veya suramin (100 µM) varlığında EAU yanıtları alınmıştır.

BULGULAR: Gruplar arasında lokomotor aktivite farkı bulunmamıştır. Stresli hayvanlarda zorlu yüzdürme testinde hareketsiz kalma süresi kontrollere göre anlamlı olarak artarken sükröz tüketim ve tercihi ise kontrollere göre anlamlı olarak azalmıştır. İmipramin bu davranışsal parametreleri kontrollere geri döndürmüştür. VD dokularında KCl kasılma yanıtları arasında fark bulunmamıştır. EAU ile indüklenen kontraktil yanıtlar stres grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Bu yanıtlar, prazosin ve suramin varlığında da benzer olarak azalmıştır. Bununla birlikte stresin noradrenalin ve ATP aracılı kasılma yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir. İmipramin tedavisi stresli sıçanlarda EAU yanıtlarını artırmıştır. Diğer yandan EAU aracılı yanıtlar suramin varlığında artarken prazosin varlığında değişmemiştir. İmipramin, stresli sıçanlarda anormal olarak artmış noradrenalin ve ATP yanıtlarında da bir değişikliğe de yol açmamıştır.

SONUÇLAR: Bu çalışma, imipraminin kronik stresle indüklenen depresyona bağlı olarak gelişen VD kontraktilitesindeki bozuklukları kısmen iyileştirdiğini göstermiştir. İmipraminin bu etkilerini VD'yi inerve eden adrenerjik sinirlerde noradrenalin geri alımını inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Öngörülemez kronik hafif stres, depresyon, vas deferens, imipramin

Gentamisin ile nefrotoksisite oluşturulan sıçanlarda *Cyclotrichium niveum* 'un koruyucu etkisi

Harun Özsayın¹, Özlem Özü¹, Serpil Demirci Kayıran², Umay Merve Güven³, Gülçin Dağlıoğlu⁴, Salih Çetiner⁴, Murat Türk⁵, Yurdun Kuyucu⁶, Yusuf Kenan Dağlıoğlu⁷, Ata Seçilmiş¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Ana Bilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Adana

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı, Adana

⁵Çukurova Üniversitesi Ceyhan Meslek Yüksekokulu, Adana

⁶Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Embriyoloji ve Histoloji Ana Bilim Dalı, Adana

⁷Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Adana

GİRİŞ ve AMAÇ: Aminoglikozid grubu bir antibiyotik olan gentamisin'in nefrotoksik yan etkileri klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Bu yan etkiye oksidatif stresin katkıda bulunduğu bilinmektedir. Başta Adıyaman olmak üzere, Sivas ve Malatya'nın bazı bölgelerinde doğal olarak yetişen, endemik bir bitki olan *Cyclotrichium niveum* (dağ nanesi) ekstresi ile yapılan çeşitli çalışmalarda bu bitkinin antioksidan ve antimikrobiyal etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada *Cyclotrichium niveum*'un gentamisin'in nefrotoksisite üzerine olası koruyucu etkileri incelenmiştir.

YÖNTEMLER: Deneylemizde Wistar albino cinsi sıçanlar (200-300 g) kullanıldı. Kontrol, gentamisin (100 mg/kg, im), gentamisin+etanol (200 mg/kg; p.o), gentamisin+etanol (400 mg/kg; p.o), gentamisin+uçucu yağ (200 mg/kg; p.o), gentamisin+uçucu yağ (400 mg/kg; p.o), gentamisin+pulegon (50 mg/kg; p.o), gentamisin +pulegon (100 mg/kg; p.o) 8 gün süre ile uygulama yapılarak toplam sekiz grup oluşturuldu. Deneyle hayvanlarından alınan kan örneklerinden BUN, kreatinin, MDA ve TOS düzeyleri belirlendi. Yapılan kromatografik analizinde uçucu yağın içerisinde 18 farklı madde tespit edildi. En yüksek orana sahip madde pulegon (%79.6) idi.

BULGULAR: Gentamisin alan grupta BUN, kreatinin, MDA ve TOS düzeylerinin yükseldiği gözlemlendi. Gentamisin+etanol uygulaması yapılan gruplarda konsantrasyona bağlı olarak değerlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Gentamisin+uçucu yağ gruplarında biyokimyasal parametrelerdeki düzelme, etanol grubuna göre daha belirgindi., gentamisin+pulegon uygulaması ile uçucu yağ uygulamasına benzer şekilde BUN, kreatinin, MDA ve TOS düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir.

SONUÇ: Bu sonuçlar, *Cyclotrichium niveum*'un gentamisin ile birlikte uygulanması durumunda, gentamisine bağlı nefrotoksisitenin azaldığını göstermiştir. *C.niveum*'dan elde edilen uçucu yağın uygulaması sonucu BUN, kreatinin, MDA ve TOS düzeylerinde gözlenen azalmanın, gentamisin + pulegon uygulaması ile benzerlik göstermesi, *C. niveum* bitkisinin nefrotoksisite üzerindeki koruyucu etkisinden, uçucu yağ içerisindeki pulegon maddesinin sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Cyclotrichium niveum*, gentamisin, nefrotoksisite, pulegon

Sistit Oluşturulan Farelerde Hızlı Salıveren H₂S Donörü NaHS'in Agonist- ve IP₃- Aracılı Kasılma Yanıtlarına Etkisi

Merve Denizaltı¹, Nasim Tofighi¹, Andreas Papapetropoulos², Nezahat Tuğba Durlu Kandilci¹

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

²Atina Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Atina

GİRİŞ-AMAÇ: İnterstisyel sistit genellikle aşırı aktif detrusör düz kası ve mesanenin inflamasyonu ile karakterize bir sendromdur. Sistit ile mesane detrusor düz kasının kasılma fonksiyonunun değiştiği bilinmektedir (Mok vd., 2000). Hidrojen sülfür (H₂S) antioksidan etkiye sahiptir ve bazı hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (Barr ve Calvert, 2014). Bu çalışmanın amacı; siklofosfamid ile sistit oluşturulan farelerde agonist ile indüklenen düz kas kasılmasının hücre içi mekanizmalarındaki olası değişim üzerine H₂S'in etkilerini incelemektir.

GEREÇ-YÖNTEM: İnterstisyel sistit oluşturulacak farelere tek doz siklofosfamid (300 mg/kg; i.p.), kontrol grubuna ise siklofosfamidin çözücüsü olarak %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 hızlı H₂S donörü sodyum hidrojen sülfür (NaHS, 10 mg/kg; i.p.) enjekte edildi. Enjeksiyonlardan 4 saat sonra mesane detrusor düz kas preparatları izole edildi ve 1 ml hacimli modifiye Krebs' içeren banyolara yerleştirildi. Kimyasal permeabilizasyon için preparatlar 100 µM β-eskin ile 30 dakika inkübe edildi. Kasılma yanıtı intakt preparatlardaki 80 mM K⁺ kasılmasının %'si (ortalama ± standart hata) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık Student'in t-testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: Detrusor düz kasında karbakol ile elde edilen kasılma yanıtları, sistit grubunda (%49.8±9.2) kontrol grubuna (%21±6.5) göre anlamlı olarak arttı (n=5-7, P<0.05). Artan bu kasılma yanıtı, NaHS uygulanan farelerde anlamlı olarak azaldı (20.1±6.9; n=6, P<0.05). IP₃ ile indüklenen kasılma yanıtları ise, sistit grubunda (%5.7±2.5; n=4) kontrol grubuna (%3.5±0.5; n=3) göre arttı. Artan bu kasılma yanıtı NaHS uygulanan farelerde azaldı (%3.3±1.1; n=6) ancak, detrusor düz kas preparatının NaHS ile banyoda inkübasyonundan sonra değişmedi (%6.7±2.6; n=4). Kontrol grubunda ise, IP₃ ile indüklenen kasılma yanıtı (%3.5±0.5) NaHS uygulanan farelerde anlamlı olarak azaldı (%1.5±0.6; n=3-4, P<0.05).

SONUÇ: Sistit karbakol- ve IP₃- aracılı kasılma yanıtlarını artırmaktadır.

SONUÇ: Bulgularımıza göre, mesane detrusör düz kasında sistit ile oluşan bu kasılma bozukluklarında endojen H₂S koruyucu etki göstermektedir. Ancak, eksojen H₂S'in aynı etkiyi göstermemesi endojen indüklemenin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sistit, hidrojen sülfür, permeabilizasyon, karbakol, detrusor düz kas, fare

Denek sayısının hesaplanmasında 3R kuralı ile istatistiksel yöntemler çelişiyor mu?

Suleyman Aydin¹, Ayça Çakmak²

¹Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fak. Farmakoloji Ana Bilim Dalı Eskisehir

²Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yozgat

GİRİŞ-AMAÇ: Deneysel çalışmaların tekrarlanabilirliği üzerinde son yıllarda önemli bir tartışma devam etmektedir. İn vivo ve in vitro deneysel sonuçların tekrarlanabilirlik derecesinin düşük olması konunun önemini artırmış bulunmaktadır. Deneysel sonuçların güvenilirlik derecesi ile denek sayısı arasında ilişkinin önemli olduğu bilinmektedir. Denek sayısının belirlenmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler ile 3R kuralı tartışmanın önemli noktaları haline gelmiştir.

Bu bildiriye, deney sayısının hesaplanmasında yapılması gereken uygulamalar bilgisayar uygulamaları ile tartışılmıştır.

YÖNTEM: Türkiye'de İngilizce olarak yayınlanmaya devam etmekte olan 3 farklı dergide 2019 yılında yayınlanmış olan 13 adet makale incelenmiş ve veriler R programlama diline ait paketler ile hesaplanmıştır.

BULGULAR:

1. Deney sayılarının saptanmasında hangi yöntem ve hangi ölçüte göre belirlendiği çalışmalarda belirtilme oranı yüzde sıfırdır (0 / 100).
2. Effect size ve bu kavrama ilişkin hesaplamaların yapılma oranı yüzde sıfırdır (0 / 100).
3. Denek sayısının hesaplanmasında power analizi kullanımı belirtilmemektedir. Power analizini belirten sadece bir adet çalışma vardır, ancak bu çalışmada neden power analizi yapılamadığı ifade edilmiştir. Power analizi yapılarak denek sayısı belirlenen çalışma sayısı yüzde sıfırdır (0 / 100).

SONUÇ ve TARTIŞMA:

1. Çalışmalarda denek sayısının saptanmasında power analizinin kullanılmadığı görülmüştür. Power (Güç) düzeyi düşük olan deneysel sonuçlarının güvenilirlik derecesi de çok düşüktür ve 3R kuralı açısından sorunludur.
2. 3R kuralı, power düzeyi ile birlikte değerlendirilerek ele alınmalıdır.
3. 3R kuralı ile istatistik yöntemler birbiriyle çelişmemektedir

Anahtar Kelimeler: Denek, 3R kuralı, Power analizi

SUNULMADI

Gebelikte Makrolid Antibiyotik Kullanımı ile Major Konjenital Malformasyon ve Kalp Defekti Riski: Sistemik Derleme ve Meta-analizin Ön Bulguları

Elif Keskin Arslan¹, Hilal Erol¹, Nusret Uysal¹, Barış Karadaş¹, Tijen Temiz¹, Yusuf Cem Kaplan²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Terafar-İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ: Makrolidler, penisilin ve sefalosporinlerden sonra gebelikte en sık reçete edilen antibiyotik gruplarından. Bu çalışmanın amacı, gebelikte makrolid maruziyeti ile major konjenital malformasyon (MKM) ve kalp defektleri arasında bir ilişki olup olmadığını var olan literatürün sistemik incelenmesi ve meta-analiz ile ortaya koymaktır.

YÖNTEM: Prenatal dönemde makrolidlere maruz kalan gebeleri, makrolidlere maruz kalmayan ve/veya non-teratojenik ilaçlara maruz kalan gebeler ya da diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeler ile karşılaştıran çalışmalar için Haziran 2019 kadar PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Reprotox ve Google Scholar veri tabanları tarandı. Veriler, meta-analitik yöntemler kullanılarak Review Manager 5.3 programı ile analiz edildi.

BULGULAR: Toplam 12 çalışmanın verileri havuzlandı. MKM için yapılan analizlerde, tüm makrolid, klaritromisin, eritromisin ve roksitromisin maruziyeti sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı tespit edilmedi. Azitromisin maruziyeti sonrası MKM'da istatistiksel olarak anlamlı ve hafif artmış risk bulundu (OR 1,21 %95 CI 1,08-1,36) ve duyarlılık analizinde bu anlamlılık devam etti (OR 1,22 %95 CI 1,07-1,39). Kardiak defekt analizlerinde ise tüm ya da spesifik makrolidlerin maruziyetiyle istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı tespit edilmedi. Roksitromisinin MKM ve kardiak malformasyon, eritromisinin kardiak malformasyon analizleri dışında heterojenite saptanmadı.

SONUÇ: Maternal azitromisin maruziyeti ile MKM'da istatistiksel olarak anlamlı ve hafif bir risk artışı tespit ettik. Diğer analizlerde risk artışı yönünde eğilim gözlemlenmiş olsak da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar değerlendirilirken topladığımız verilerin önemli bir kısmının ham veri olması ve maternal hastalık gibi karıştırıcı faktörlerin ekarte edilememiş olması göz önüne alınmalıdır. Analize dahil ettiğimiz çalışmalarda makrolidler gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek endikasyonlarda kullanılmış olabilir. Bir diğer sorun analize aldığımız çalışmalardaki seçilen kontrol gruplarının (ilaç kullanmayan ya da diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeler) hastalık şiddeti açısından uygun kontrol grupları olmamasıdır. Bu sebeple hastalık ciddiyeti ve şiddeti açısından uygun şekilde eşleştirilmiş kontrollerle yapılmış ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır. İlk trimesterde azitromisin maruziyeti olan gebeliklerde detaylı fetal ultrason önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Makrolid, gebelik, teratojenite, konjenital malformasyon, meta-analiz

SUNULMADI

Everolimusun kronofarmakokinetiği: Uygulama zamanı, cinsiyet ve beslenme durumunun etkisi

Dilek Öztürk¹, Narin Öztürk², Yasemin Kübra Akyel², Zeliha Pala Kara², Alper Okyar²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ-AMAÇ: Sirkadiyan zamanlama sistemi memelilerde absorpsiyon, dağılım, metabolizma/detoksifikasyon ve eliminasyon gibi ilaç farmakokinetiğiyle ilgili önemli basamakları kontrol etmektedir. Özellikle terapötik indeksi dar, bireyler arası değişkenliği yüksek ve toksisite potansiyeline sahip antikanser ilaçların kronofarmakokinetiğinin bilinmesi önemlidir. Çalışmamızın amacı, everolimusun en iyi (ZT13-aktivite) ve en kötü (ZT1-dinlenme) tolere edildiği zamanlarda uygulanması ile cinsiyet ve açlık/tokluk durumunun etkisini de hesaba katarak zaman bağlı farmakokinetiğini araştırmaktır.

YÖNTEMLER: Everolimus (5 mg/kg, tek doz), ZT1 ve ZT13 zamanlarında aç bırakılmış veya ad libitum beslenen C57BL/6J erkek ve dişi farelere oral yoldan uygulanmış, plazma ve dokulardaki everolimus konsantrasyonu HPLC-UV ile ölçülmüş ve farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır.

BULGULAR: Plazma C_{max}, AUC₀₋₂₄ ve AUC_{total} tüm gruplarda ZT13'te ZT1'e göre yüksek bulunmuştur. Karaciğerde ise everolimusun düzeyleri, tüm gruplarda ZT1'de ZT13'e göre anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Erkek farelerde açlık durumunda everolimusun karaciğere dağılımı artmıştır. İleumda everolimus konsantrasyonları, ad libitum farelerde aç bırakılanlara göre ve dişilerde erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Everolimusun hedef organlarından olan timusta, everolimus düzeyleri ZT1'de ZT13'e ve erkek farelerde dişilere göre anlamlı derecede yüksektir (p<0,05). Doku/plazma oranlarına bakıldığında, özellikle karaciğer ve timusta everolimusun dokulara dağılımının ZT1 zamanında daha yüksek olduğu saptanmıştır.

SONUÇ: Bulgularımız everolimus farmakokinetiğinin farelerde, uygulama zamanı ve cinsiyete göre değişebildiğini ve besinlerden etkilendiğini göstermektedir. Farelerde everolimusun doku dağılımının ZT1'de ZT13'e göre daha yüksek olması everolimusun zamana bağlı toksisitesini açıklayabilmektedir. Çalışmamız, insanda everolimusun kronoterapötik yaklaşım ile kullanılmasının daha etkili ve güvenli olabileceğini destekler niteliktedir.

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni (2015/253) ve TÜBİTAK (216S475) ile İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi (YÖP-24831) desteği ile gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Everolimus, kronofarmakokinetik, kronomodüle kemoterapi, sirkadiyan ritim

25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ

POSTER BİLDİRİLER

Zamana bağlı everolimus uygulamasının dişi ve erkek farelerde P-glikoprotein ekspresyonuna etkisi

Dilek Öztürk¹, Beyza Göncü², Narin Öztürk³, Zeliha Pala Kara³, Alper Okyar³

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Everolimus, kanser tedavisinde kullanılan mTOR inhibitörü bir ilaçtır. Yinelenen dozda uygulanan everolimus tedavisinin optimizasyonunda cinsiyete ve zamana bağlı değişikliklerin ilaç detoksifikasyonu üzerine etkilerinin belirlenmesi önemlidir. Çalışmada tekrarlı doz everolimus uygulamasının efluks pompası P-glikoprotein (P-gp) ekspresyonundaki rolü ve kararlı-durum plazma everolimus düzeyinin zamana bağlı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bu amaçla, 14 gün boyunca dişi/erkek C57BL/6 soyu farelere iki farklı zamanda (ZT1-gündüz ve ZT13-gece) 5 mg/kg oral everolimus uygulanmıştır. 14 günün sonunda fareler feda edilerek plazma, karaciğer, intestinal mukoza çıkarılmıştır. Plazmadan kararlı-durum çukur zamanı everolimus düzeyi, dokulardan ise P-gp protein ve mRNA (farede; abcb1a ve abcb1b) düzeyleri tayin edilmiştir.

BULGULAR: Karaciğerde abcb1a ekspresyonu erkek ve dişi farelerde ZT13'te ZT1'e göre daha yüksektir. Everolimus uygulaması ile abcb1a ekspresyonunu ZT13'te erkek farelerde azalmış, dişilerde değişmemiştir. Karaciğerde abcb1b ekspresyonu zamana bağlı değişim göstermemiş, everolimus uygulaması ile erkeklerde ZT13 dişilerde ise ZT1'de kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Karaciğerde P-gp protein ekspresyonu ZT13'de daha yüksektir (erkeklerde; p=0,0026). İleumda abcb1a ekspresyonu erkek ve dişi farelerde ZT13'te daha yüksektir. Erkek farede abcb1a ekspresyonuna everolimusun etkisi olmamış, dişilerde ise ZT13'te azaltmıştır. abcb1b ekspresyonunda ise zamana bağlı fark olmamasına rağmen, everolimus uygulaması ile erkek farelerde ZT1'de azalma ZT13'te artış olmuş, dişilerde de ZT13'te artış görülmüştür. İleumda everolimus uygulamasının P-gp ekspresyonunu artırmıştır. Bu artış erkek ve dişi farede ZT1'de daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Everolimus kararlı-durum plazma düzeylerinde (ZT1 erkek; 0,20±0,02 – ZT13 erkek; 0,17±0,01 ve ZT1 dişi; 0,18±0,02 – ZT13 dişi; 0,22± 0,02 µg/ml) zamana bağlı bir değişiklik görülmemiştir.

SONUÇ: Çalışmada P-glikoprotein mRNA ve protein ekspresyonunun zamana, cinsiyete ve everolimus uygulamasına bağlı olarak değiştiği, bu değişimlerin everolimusun kararlı-durum plazma düzeylerini etkilemediği izlenmiştir. Buna göre, yinelenen dozda uygulanan everolimusun zaman bağlı P-gp ekspresyonuna etkisinin kararlı durum plazma farmakokinetiğini değiştirmeyeceği, ancak everolimusun dokulara dağılımını etkileyebileceği değerlendirilmiştir.

Bu çalışma BVU Hayvan Deneyleri Etik Kurul izni (2015/125) ve BVÜ-BAP Birimi (6.2015/25) desteği ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Everolimus, Farmakokinetik, P-glikoprotein, Sirkadiyan

Farelerde Morfine Tolerans ve Bağımlılık Gelişiminde Hidrojen Sülfürün Rolü

Zeynep Çetin, Özgür Gündüz, Ruhan Deniz Topuz, Dikmen Dökmeci, Çetin Hakan Karadağ, Ahmet Ulugöl
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

AMAÇ: Hidrojen sülfür (H₂S) ağrı oluşumu mekanizmalarında rol aldığı gösterilmiş olan endojen bir gaz mediyatördür. Vücutta başlıca sistasyonin-β-sentaz (SS) ve sistasyonin-γ-liyaz (SL) enzimleri tarafından, L-sistein amino asidinden sentez edilir. Araştırmamızda farelerde morfine tolerans ve bağımlılık gelişiminin farklı dönemlerinde beyin ve omurilik H₂S düzeylerindeki değişiklikleri tespit etmeyi ve H₂S üretiminin inhibe edilmesinin tolerans ve bağımlılık oluşumu üzerine etkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamızda 160 adet Balb-c erkek fare kullanıldı. Morfinin antinosiseptif etkisini ölçmek için tail flick ve hot plate testleri kullanıldı. Morfine tolerans ve bağımlılık, 12 gün boyunca günde iki kez subkutan (s.k.) morfin (10 mg/kg) enjeksiyonuyla oluşturuldu. Fiziksel bağımlılık 12. gün tek doz intraperitoneal (i.p.) nalokson (5 mg/kg) uygulamasını takiben meydana gelen yoksunluk sendromunun bulgusu olan sıçrama hareketinin 20 dakika süresince sayılmasıyla belirlendi. SL inhibitörü olarak propargilglisin (PAG) (30 mg/kg, i.p.) ve SS inhibitörü olarak da hidroksilamin (HA) (12,5 mg/kg, i.p.) kullanıldı. Omurilik lomber arka kök ve tüm beyin H₂S düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

BULGULAR: Ortalama 11., 12. günlerde morfinin analjezik etkisine tam bir tolerans geliştiği saptandı. Kronik ve akut kullanılan PAG ve kronik kullanılan HA morfine tolerans gelişimini önledi. Tolerans gruplarında H₂S sentaz enzim inhibitörlerinin kronik ve akut uygulamasının, beyin ve omurilik H₂S düzeylerinde farklılık oluşturmadığı saptandı. Bağımlılık gruplarında ise, kronik ve akut PAG ve HA kullanımını yoksunluk belirtileri ile beyin ve omurilik H₂S düzeylerini etkilemediği belirlendi.

SONUÇLAR: Morfin toleransını önlemede kronik ve akut kullanılan PAG'ın ve kronik kullanılan HA'nın etkili olduğu görülmektedir. Ancak H₂S düzeylerinde beklenen değişimlerin görülmemesi nedeniyle PAG ve HA'nın etki yeri (omurilik ya da beyin düzeyi) belirlenememiştir. Sonuç olarak, H₂S sentaz enzim inhibitörlerinin morfin toleransının önlenmesinde ve toleransın mekanizmasının anlaşılmasında rol alabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP-2016/209) Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Morfin, tolerans, bağımlılık, hidrojen sülfür

1980'lerden 2000'lere Seri Katiller ve Bir Cinayet Silahı Olarak Yüksek Doz İlaç

Zeynep Trımıkçioğlu Öztürk

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi

AMAÇ: Seri katil, 30 günden daha uzun bir zaman diliminde, 3 veya daha fazla insanı öldüren kişidir. Seri cinayetlerde en sık karşılaşılan nedenler, seksüel nedenlerdir. Bu araştırmada sağlık çalışanı seri katillerin profillerinin ve cinayetlerde kullanılan ilaçların incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: 1980 yılından günümüze seri katil olarak hüküm giymiş ve cinayetlerinde yüksek doz ilaç kullanımı olan toplam 15 sağlık çalışanın profilleri, biyografileri, özel bir arama motoru ve ilgili literatür eşliğinde incelenmiştir.

BULGULAR: Yüksek doz ilaç kullanarak seri cinayet işleyen sağlık çalışanları arasında hemşire (11/15), doktor (2/15) ve yardımcı sağlık personeli (2/15) bulunmaktadır. En sık anestezi ve opioid analjezik ilaçlar, enjeksiyon şeklinde uygulanmış olup kurban olarak genellikle yaşlı hastalar seçilmiştir.

Seri katil profilleri arasında en tehlikeli kabul edileni 1998'de hüküm giymiş İngiliz doktor H. F. Shipman olup 200'den fazla cinayetten sorumlu tutulmuş; ancak sadece 15 kurbanı kanıtlara ulaşılabilmektedir. Doktor Shipman'ın kurbanlarının %80'nin yaşlı kadınlar olduğu ve kurbanlarına yüksek doz morfin verdiği bilinmektedir. Diğer profillerden farklı olarak 1982 yılında hüküm giyen Amerikalı hemşire G.A. Jones ve 1991 yılında hüküm giyen İngiliz hemşire B. Allitt, yaşlı hastaları değil, ölüme yakın gördüğü bebek ve çocukları kurban seçmiştir. Jones'un 50'den fazla çocuğun ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir; ancak 11 vakaya ait kanıt ulaşılabilmektedir. Yüksek doz digoksin, heparin ve süksinilkolin, çocuk kurbanlarına uyguladığı ilaçlar arasındadır. Hemşire Allitt ise insülin ve lidokain enjeksiyonuyla dört çocuk hastayı öldürmüştür ve katilin Münchausen sendromu tanısı bulunmaktadır.

Arsenik, siyanid, insülin, lidokain, panküronyum, epinefrin, mivaküryum, potasyum klorid, meperidin, kodein diğer seri cinayetlerde kullanılan ilaçlardır.

SONUÇLAR: Sağlık çalışanları ilaç bilgilerini ve uygulama yetkilerini cinayet işlemek için kullanmışlardır. Cinayetler seksüel nedenlerle işlenmemiştir; öykülerin hemen hepsinde "Ölüm Meleği" ya da "Merhamet Meleği" olarak da adlandırılan bir kahramanlık duygusu mevcuttur. Öte yandan kurbanların gerçekte çok azının ölümcül vakalar olduğu görülmüştür. İncelenen seri katillerin sadece bir kaçında önceden tespit edilmiş psikiyatrik bozukluklar söz konusudur; yani katiller, şüphe uyandırmayan kişilerdir.

Anahtar Kelimeler: seri cinayet, yüksek doz, ilaç, seri katil

Pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modelinde Epilobium hirsutum ekstraktının etkisinin araştırılması

Sara Sami Dzhafar¹, Abdullah Dalar², Suat Ekin³, Damla Yıldız², Muzaffer Mükemre³, Oruç Yunusoğlu⁴

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

⁴Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Çalışmamızda, pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epilepsi modelinde Epilobium hirsutum'un liyofilize ekstresinin (EH) epilepsi üzerine farmakolojik etkilerini ortaya koymayı amaçladık. Araştırmamızda 5 grup ve her grupta 8'er fare olmak üzere toplam 40 fare kullanıldı. Gruplarımız; Kontrol (SF), pozitif kontrol (PTZ 65 mg/kg ve PTZ 65 mg/kg + valproat 100 mg/kg/i.p) ve bitki EH (65 mg/kg +100 mg/kg ve 65 mg/kg + 200 mg/kg/i.p) gruplarından oluşturuldu. Farelere 7 gün boyunca EH verildi ve 7. gün, kontrol grubu hariç tüm gruplara PTZ (65 mg/kg/i.p) uygulandı ve nöbet olup olmadığı değerlendirildi. PTZ uygulanmasından sonra, motor koordinasyon, arama davranışı ve kas gevşemesini değerlendirmek için açık alan ve Rota Rot testi kullanıldı. Bu testlerden hemen sonra, biyokimyasal parametreleri değerlendirmek için hayvanlar sakrifiye edildi ve beyin dokuları çıkarıldı. PTZ grubuna göre EH (100-200 mg/kg) gruplarında nöbetlere başlama süresi anlamlı olarak uzadı ($p<0.05$). EH (200 mg/kg) grubunda PTZ grubuna göre nöbet süresi kısaldı ($p<0.01$). Açık alan testinde, PTZ grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldıkta anlamlı olarak lokomotor aktivitede azalma meydana geldi ($p<0.05$), bununla birlikte Rota Rot testinde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. PTZ grubu ile karşılaştırıldığında EH (100 mg/kg) grubunda MDA seviyesi anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). EH (100 mg/kg ve 200 mg/kg) gruplarında GSH seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GSH-Px değerleri EH (200 mg/kg) grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). EH (100 mg/kg) grubuna göre SOD aktivitesi PTZ grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.01$). CAT aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTZ ve EH gruplarına kıyasla yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak, PTZ'ye bağlı epilepsi modelinde, Epilobium hirsutum'un liyofilize ekstresinin davranışsal olarak nöbetlere başlama süresini ve nöbet süresini azalttığı, ayrıca biyokimyasal olarak bazı parametreleri iyileştirdiği görüldü. Bununla birlikte, farklı deneysel nöbet ya da epilepsi modeli kullanılarak da daha ayrıntılı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Bu proje Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir/TYL-2017-5873.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Epilobium hirsutum, oksidatif stres, pentilentetrazol

Kumarin Türevi Felamedin ve Prantşimgin'in Deneysel Psikoz ve Parkinson-benzeri Modeller Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Ceyda Sibel Kılıç¹, Kevser Erol²

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ankara

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: Kumarinlerin Alzheimer, Parkinson hastalığı, epilepsi ve diğer santral sinir sistemim bozuklukları için terapötik potansiyellerinin olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada evvelce daha önce edilmiş olan 2 kumarin türevinin (felamedin ve prantşimgin) deneysel psikoz ve Parkinson-benzeri modeller üzerindeki olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Deneysel psikoz modeli olarak kullanılan MK-801'in oluşturduğu lokomotor aktivite, haloperidolle oluşturulan katalepsi ve apomorfinele oluşturulan tırmanma testleri ve Parkinson modeli olarak kullanılan oksotremorinle oluşturulan tremorlar üzerindeki olası etkileri farelerde değerlendirilmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: Erişkin erkek Swiss albino fareler randomize olarak her bir grupta 6 fare olacak şekilde dört ana grup altında 13 alt gruba ayrılmıştır. İlk dört gruba %20 DMSO, felamedin veya prantşimgin 30 mg /kg, i.p. verildikten 1 saat sonra 3 mg/kg MK-801 verilerek lokomotor aktiviteler değerlendirilmiştir. İkinci üç gruba bu ajanlar ve 1.5 mg/kg haloperidol s.c. uygulandıktan bir saat sonra 3 saat boyunca saatte bir 5 dakika süreyle katalepsi süresi saptanmıştır. Üçüncü üç gruba aynı uygulamalardan bir saat sonra 15 mg/kg apomorfinele s.c. enjekte edilerek 30 dakika boyunca tırmanma davranışı süresi değerlendirilmiştir. Dördüncü üç gruba da uygulamadan bir saat sonra 200 µg/kg oksotremorin i.p. uygulanarak deneysel Parkinson tablosu oluşturulup 5 dakika sonra 15 dakika boyunca tremorlar skorlanarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler için varyans analizi veya Student's t testi kullanılmıştır.

BULGULAR: MK-801'in yaptığı lokomotor aktivite artışını her iki madde stereotipik hareketler açısından değiştirmese de, vertikal ve horizontal hareketleri azaltmıştır. Apomorfinele yaptığı tırmanma davranışını her iki madde anlamlı olarak değiştirmemiş, ancak haloperidol ile oluşturulan katalepsi özellikle üçüncü saatte belirgin olarak azaltmıştır. Oksotremorinle oluşturulan tremorları her iki madde de anlamlı olarak inhibe etmiştir.

SONUÇLAR: Sonuç olarak bu iki kumarin türevinin psikoz tedavisine yardımcı olabileceği, oluşabilecek yan etkileri azaltmada yarar sağlayabileceği ve Parkinson tedavisinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

*Bu çalışma 217S851 proje numarası ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Felamedin, Parkinson, Prantşimgin, Psikoz

Kumarin Türevi Felamedin ve Prantşimgin'in Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Bazı Etkilerinin Sıçanlarda Değerlendirilmesi

Ceyda Sibel Kılıç¹, Kevser Erol²

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ankara,

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir,

AMAÇ: Apiaceae familyasında bulunan bazı kumarin türevlerinin Alzheimer veya Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar, epilepsi ve diğer bozukluklar için terapötik potansiyellerinin olduğu Santral Sinir Sistemi (SSS) üzerinde yapılmış olan çeşitli In Vitro ve In Vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Kumarin türevleri çok çeşitli biyolojik aktiviteleri olan önemli bir sekonder metabolit grubudur. Sekonder metabolitler bitkilerin büyümesi-gelişmesi için birincil önemi olmayan, ancak bitkideki varlıkları sayesinde herbivorlar için repellan, UV filtresi vb. çeşitli etkiler gösteren maddelerdir. Bu çalışma ile sıçanlar kullanılarak *Ferulago W. Koch* türlerinde doğal olarak bulunan 2 kumarin türevi (felamedin ve prantşimgin) izole edilerek santral sinir sistemi üzerindeki çeşitli etkileri araştırılması ve sentetik ilaç etken maddelerine alternatif olup olamayacaklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Her biri 8'er adet erkek Sprague Dawley sıçan içeren gruplar üzerinde felamedin ve prantşimgin adlı kumarin türevlerinin 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 30 mg /kg dozlardaki etkileri hayvanlara i.p. uygulamalarından bir saat sonra değerlendirmeler yapılmıştır. Kontrol grubuna %20 DMSO uygulanmıştır. Lokomotor aktivite, rotarod, grip testi, yükseltilmiş artı labirent (anksiyete ve öğrenme fonksiyonu değerlendirmesi için), ve depresyon-benzeri etki için Porsolt'un zorlu yüzdürme testi çalışmaları ile incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler için varyans analizi ve Student's t testi kullanılmıştır.

BULGULAR: Lokomotor aktivite açısından 10 mg/kg dozda prantşimgin'in horizontal, ambulatuvar hareketleri ve kat edilen mesafeyi azalttığı görülmüştür. Prantşimgin 10 mg/kg, felamedin de 30 mg/kg dozlarda motor becerilerde bozulma yapmıştır. Yükseltilmiş artı labirent çalışmasında ise her iki maddenin de öğrenme-bellek fonksiyonunun bozulduğu, ancak prantşimgin'in 5 ve 30 mg/kg dozlarının ve felamedin 10 mg/kg dozunun anksiyolitik etki oluşturduğu izlenmiştir. Her iki madde bu dozlarda zorlu yüzdürme testinde immobilizasyon süresini kısaltmıştır. Oluşan etkiler genellikle bifazik değişim göstermiştir.

SONUÇLAR: Gerçekleştirilen çalışmalar sonrasında bu iki kumarin türevlerinin antidepresan ve anksiyolitik etkilerinin olabileceği düşünülmüştür.

*Bu çalışma 217S851 proje numarası ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, Depresyon, Felamedin, Kumarin, Prantşimgin

Pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde Karbon Monoksit, Nitrik Oksit Ve Hidrojen Sülfürün etkilerinin araştırılması

Nuşin Harmancı¹, Ezgi Bozkurt¹, Çiğdem Çengelli Ünel¹, Zuhal Kaltuş¹, Cansu Kılıç¹, Rabiye Altınbaş¹, Hatice Doğan², Kevser Erol¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Hatay

AMAÇ: Hidrojen sülfür (H₂S), nitrik oksit (NO) ve karbon monoksit (CO) çeşitli vücut sistemlerinde gaz halde bulunan biyoaktif mediyatörlerdir. Bazı patofizyolojik olaylardaki önem ve rolleri ile ilgili araştırmalarına rağmen konvülsiyonlar üzerinde olası etkileri konusunda pek çalışma yoktur. Nitrik oksidin modülatör rol oynayabileceği konusunda birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada CO salıveren bir madde olan tricarbonyldichlororuthenium (II) (CORM2), NO donörü L-arginin ve H₂S donörü NaHS'ün PTZ konvülsiyonları üzerindeki olası antikonvülsan etkilerinin sıçanlarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Toplam 80 adet erişkin erkek Wistar albino sıçanlar randomize olarak 10 gruba (n=8) ayrılmıştır. Kontrol grubuna i.p. fizyolojik salin ve 30 dakika sonra 60 mg/kg PTZ verilerek konvülsiyon oluşturulmuştur. Diğer gruplara i.p. 1 veya 2 mg/kg diazepam; 5 veya 10 mg/kg NaHS ya da CORM2; 30 veya 100 mg/kg L-arginin ya da 30 mg/kg L-NAME verildikten 30 dakika sonra 60 mg/kg PTZ verilerek oluşturulan konvülsiyonlar latens, süre ve şiddet açısından değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Veriler SPSS 21.0 ile analiz edildi. Tek yönlü ANOVA testi ve ileri karşılaştırmalar için student-newman keuls metodu kullanılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: Diazepam 2 mg/kg dozda uygulandığında nöbet latensini uzatmıştır. Diğer gruplarda anlamlı farklılık saptanamamıştır. Diazepam her iki dozda, CORM2 her iki dozda NaHS yüksek dozda ve L-NAME 30 mg/kg dozda nöbet süresini kısaltmış, nöbet skorunu sadece diazepam 2 mg/kg dozda ve NaHS 10 mg/kg dozda anlamlı olarak düşürmüştür.

SONUÇ: PTZ ile oluşturulan konvülsiyonları NaHS anlamlı olarak azaltmıştır.

*Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi "Bilimsel Araştırma Projeleri" komisyonu tarafından 2019-2495 proje koduyla desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, gaz mediyatörler, NO, CO, H₂S

Karbon Monoksit, Nitrik Oksit ve Hidrojen Sülfürün deneysel psikoz ve parkinson modeli üzerindeki etkilerinin farelerde karşılaştırılması

Nuşin Harmanlı, Çiğdem Çengelli Ünel, Zuhâl Kaltuş, Cansu Kılıç, Ezgi Bozkurt, Kevser Erol
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

AMAÇ: Hidrojen sülfür (H₂S), nitrik oksit (NO) ve karbonmonoksit (CO) biyoaktif gaz mediyatörlerdir. Üç ajan da nöroprotektif olmasına rağmen nörodejenerasyona da yol açabilmektedir. Parkinson ve psikoz dopaminerjik dengenin bozulmasıyla karakterize nörodejeneratif hastalıklardır. Bu çalışmada H₂S prekürsörü olan NaHS, CO salıveren madde olan tricarbonyldichlororuthenium (II) (CORM2) ve NO donörü L-argininin etkileri deneysel psikoz modelinde kullanılan MK-801 uygulamasıyla lokomotor aktivite testinde ve apomorfine uygulamasıyla tırmanma testinde değerlendirilmiştir. Parkinson modelinde bu ajanların oksotremorinle oluşturulan tremorlar üzerindeki olası etkilerinin farelerde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Yetmişsekiz adet erişkin erkek Swiss albino fare randomize olarak her grupta 6 fare olacak şekilde üç ana grup altında 13 alt gruba ayrılmıştır. İlk beş gruba SF, NaHS 2 mg/kg, CORM2 10 mg/kg ve L-arginin 100 mg/kg i.p. verildikten 1 saat sonra 3 mg/kg MK-801 verilerek lokomotor aktiviteleri değerlendirilmiştir. İkinci dört gruba bu ajanlar verildikten bir saat sonra 15 mg/kg apomorfine s.c. enjekte edilerek 30 dakika boyunca tırmanma davranışı süresi değerlendirilmiştir. Üçüncü dört gruba da SF, NaHS 2 mg/kg, CORM2 10 mg/kg ve L-arginin 100 mg/kg i.p. uygulamasından bir saat sonra 200 mg/kg oksotremorin i.p. uygulanarak deneysel Parkinson tablosu oluşturulup 5 dakika sonra 15 dakika boyunca tremorlar skorlanmıştır. Veriler SPSS 21.0 ile analiz edildi. Tek yönlü ANOVA testi ve ileri karşılaştırmalar için student-newman keuls metodu kullanılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: L-arginin stereotipik hareketleri anlamlı olarak artırırken vertikal hareketleri anlamlı olarak azaltmıştır. NaHS ve CORM2 da vertikal hareketleri azaltmasına rağmen bu fark kontrolden anlamlı değildi. Apomorfine oluşturulan tırmanma süresini her üç ajan da azaltmış ancak bu etki CORM2'da anlamlı bulunmuştur. Oksotremorinle oluşturulan tremorları NaHS etkilememiş, L-arginin ve CORM2 azaltmış ve CORM2'daki etki anlamlı bulunmuştur.

SONUÇLAR: Genel olarak her üç ajanın santral sinir sistemini deprese ettiği, psikozun pozitif belirtilerinin olduğu dönemde özellikle CO'in tedaviye yardımcı olabileceği, ancak NO'in olumsuz etkiler gösterebileceği, Parkinson tedavisinde CO'in yarar sağlayabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: psikoz, gaz mediyatörler, CO, NO, H₂S

Suisid Amaçlı Yüksek Doz Ketiapin Alımı Sonrası Ciddi Rabdomyoliz ve Akut Böbrek Yetmezliği

Zeynep Tırmıkçıoğlu Öztürk

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, Türkiye

AMAÇ: Ketiapin, bipolar bozukluk ve şizofreni tedavisinde kullanılan atipik bir antipsikotiktir. Rabdomyoliz, çizgili kas hücrelerinin hasarı sonrası toksik maddelerin kan dolaşımına geçerek laboratuvar ve klinik bulgulara yol açmasıdır. Rabdomyolizin klinik spektrumu, asemptomatik enzim yükselmesinden akut böbrek yetmezliği ve ciddi elektrolit bozukluklarına kadar değişkenlik gösterebilir. Ketiapine bağlı rabdomyoliz (% 0,01'den az) ve akut böbrek yetmezliği (% 0,01- 0,1) nadir görülen yan etkilerdir.

GEREÇ-YÖNTEM: 38 yaşında suisid amaçlı yüksek doz ketiapin alımını takiben rabdomyoliz ve sekonder akut böbrek yetmezliği gelişen hastanın tedavi süreci takip edildi; etiyolojiye yönelik araştırma yapılarak hastanın durumunun ketiapin kullanımıyla ilişkisi incelendi.

BULGULAR: Dış merkezden yüksek doz ketiapin sonrası 10 gün hemodiyaliz alan hasta, anüri, her iki bacakta lenfödem ve sepsis gelişmesi nedeniyle hastanemize sevk edildi. Yüksek doz ketiapin alımı sonrası travma, konvülsiyon gibi bir öyküsü olmayan hastada, kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri yüksekti, myoglobinüri yoktu. Batın ultrasonu normal ve venöz doppler sonucu bilateral tromboz saptanmamış olan hastada etiyojide yüksek doz ketiapin alımı düşünüldü ve akut böbrek yetmezliği açısından takibe alındı. Hastada anemi, LDH yüksekliği, D-Dimer artışı ve periferik yaymada fragmente eritrosit tespit edildi ve derin intravasküler koagülasyon ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Hasta sepsis nedeniyle teikoplanin ve meropenem ile sepsis tablosu düzeldikten sonra prednizolon tedavisi aldı. Hayati tehlikeyi atlatan hasta, idrar çıkışının ve böbrek fonksiyon testlerinin normale dönmesi sonucu 23. gün taburcu edildi. Bacaklarda gelişen şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılıkları için fizik tedavi takibine alındı, gabapentin verildi.

SONUÇLAR: Myoglobinüri, rabdomyolizin erken dönem bulgularından biridir; negatif olması tanıda rabdomyolizi ekarte ettirmez. Rabdomyolizin en spesifik bulgusu CPK yüksekliğidir. Olgumuzda CPK yüksekliği ile birlikte travma, konvülsiyon öyküsü olmaması, yüksek doz ketiapin alımı sonrası gelişmiş olması ve ilaç kesilmesinin ardından enzim düzeylerinin dramatik olarak düşmesi nedeniyle ketiapinle ilişkili olabileceği düşünüldü. Konvülsiyon öyküsü ve travma olmamasına rağmen ketiapin kullanımının, kronik ya da yüksek dozlarda ciddi rabdomyoliz ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: ketiapin, rabdomyoliz, suisid

SUNULMADI

Pentetilentetrazol ile İndüklenen Tutuşma Modelinde Aprepitantın Etkisi

Caner Günaydın, S. Sırrı Bilge

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

AMAÇ: Substance P (P maddesi) nin birçok deneysel santral sinir sistemi hastalık modelinde etkisi araştırılmış olsa da, epileptojenez ve epilepsinin temel fizyopatolojisindeki rolü ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı kemoterapötiklere bağlı bulantı ve kusma tedavisinde kullanılan substance P/nörokin-1 (SP/NK-1) antagonisti aprepitantın pentetilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan tutuşma modelinde etkisini araştırmaktadır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada erkek Sprague-Dawley sıçanlar (220-260 g) kullanıldı. Deneysel tutuşma modelinin oluşturulması için sıçanlara ardışık günlerde PTZ (35 mg/kg, i.p.) uygulanarak yarım saat boyunca davranışları gözlemlendi. Sıçanların davranışları Racine skalasına göre değerlendirilerek ardışık olarak 3 kez 4 veya 5 seviye davranış gösterenler sıçanlarda tutuşma modeli olduğu kabul edildi. Elektrokortigrafi (ECoG) kayıtlarının alınması için sıçanlara anestezi altında stereotaksik cihaz kullanılarak elektrotlar kortekse yerleştirildi ve bir hafta dinlendirildi. İyileşme periyodundan sonra sıçanlara aprepitant (10, 20 ve 40 mg/kg, i.p.) verildikten sonra PTZ uygulandı. Spike sayısı ve ilk myoklonik irkilme süresi değerlendirilmesi için ECoG kayıtları alındı. Nöbet seviyeleri Racine skalasına göre değerlendirildi.

BULGULAR: Aprepitant 10 ve 20 mg/kg dozlarında nöbet seviyesi, spike sayısı ve ilk myoklonik irkilme süresinde değişikliğe neden olmazken, 40 mg/kg dozunda ilk myoklonik irkilme süresini PTZ grubuna göre anlamlı olarak uzattı ($p<0.05$). Ayrıca nöbet seviyesini ve spike sayısını PTZ grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$).

SONUÇLAR: Bu çalışma aprepitantın PTZ ile oluşturulan tutuşma modelinde olası antikonvülzan etkiye sahip olduğunu ileri sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aprepitant, Pentetilentetrazol, Epilepsi, Sıçan

Kurkumin'in Pentetilentetrazol ile İndüklenen Tutuşma Modelindeki Etkisinde Sirtuin'lerin Rolü

Caner Günaydın, S. Sırrı Bilge

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

AMAÇ: Kurkumin, *Curcuma longa* bitkisinden elde edilen ve antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif etkilere sahip doğal flavonoid yapıda bir bileşiktir. Pentetilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan tutuşma modelinde Kurkumin'in nöroprotektif etkisi olduğu ileri sürülmüş ancak Kurkumin'in bu etkisinde hücrenin redoks dengesinden sorumlu olan sirtuinlerin rolü araştırılmamıştır. Bu çalışmada, PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde Kurkumin'in etkisinde sirtuinlerin rolünü araştırmayı planladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada erkek Balb/c fareler (20-22 g, n=48) kullanıldı. Deney hayvanları randomize olarak 6 gruba ayrıldı. Kontrol, Kurkumin (CUR, 300 mg/kg i.p.), seçici sirtuin 1 inhibitörü nikotinamid (500 mg/kg, i.p.), sirtuin 1 ve 2 inhibitörü sirtinol (5 mg/kg i.p.), Kurkumin+nikotinamid, Kurkumin+sirtinol grupları oluşturuldu. Farelere ardışık günlerde PTZ (35 mg/kg, i.p.) uygulanarak yarım saat boyunca davranışları Racine ölçeğine göre değerlendirildi. Kontrol grubunun tonik-klonik nöbetler geçirmesine (seviye 5) kadar PTZ uygulanarak aynı süre sonuna kadar tüm gruplara ilaç uygulaması sürdürüldü. PTZ grubunun tonik-klonik nöbet eşiğine ulaşmasından sonra tüm gruplar lokomotor aktivite, y-labirent testi, yeni cisim tanıma testlerine tabi tutuldu. Deney sonuçlarından elde edilen tüm veriler tek yönlü varyans analizi ile analiz edilerek, p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR: Kurkumin (300 mg/kg, i.p.) Racine ölçeğine göre nöbet seviyesini azalttı (3.2 ± 0.44). Kurkumin'in bu etkisi sirtinol (4.6 ± 0.54) ve nikotinamid (4.35 ± 0.85) ile engellendi. Kurkumin PTZ ile oluşan lokomotor aktivitedeki azalmayı önledi. Y-labirent ve yeni cisim tanıma testlerinde PTZ'nin etkisini önledi. Ancak Kurkumin alan gruplara sirtinol ve nikotinamid verildiğinde Kurkuminin bu etkisini engelledi.

SONUÇLAR: Bu çalışma PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde kurkumin'in antikonvülzan etkisinde nicotinamide uygulaması ile SIRT1'in ve sirtinol uygulaması ile SIRT2'nin rolü olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, Pentetilentetrazol, Epilepsi, Fare

Sisplatine bağlı gelişen periferik nöropati ve nörotoksisitede klorojenik asitin etkileri

Çiğdem Çengelli Ünel¹, Ezgi Bozkurt¹, Kevser Erol¹, Orhan Özatik²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

AMAÇ : Sisplatin (CIS) birçok tümörün tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antikanser ajandır. Periferik nöropati CIS kullanımında ciddi bir problemdir. Klorojenik asit (CGA) antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve sitoprotektif etkileri gösterilmiş besinlerde bulunan fenolik bir bileşiktir. Çeşitli nöropatik ağrı çalışmalarında antihiperalezik etkileri de olduğu bulunmuştur. Bu çalışma klorojenik asitin CIS'a bağlı gelişen periferik nöropati ve *in vitro* nörotoksisitedeki etkilerini ve bu etkilerde nitrik oksitin (NO) rolünü araştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: CIS 3 mg/kg dozunda 5 hafta boyunca haftada 1, CGA ise 100 mg/kg dozda CIS ile eş zamanlı Sprague Dawley sıçanlara (250-350kg, n=8) ip uygulanmıştır. L-arginin ve L-NAME 10 mg/kg i.p. verilmiştir. Nöropati mekanik allodini, termal hiperalezi, kuyruk sıkıştırma, soğuk plaka testleriyle değerlendirilmiştir. Motor koordinasyon testleri olarak rotarod ve ayak izi analizi, motor aktivite için de aktivitemetre uygulanmıştır. *In vitro* nörotoksisitede CGA'nın etkileri 1 günlük yavru sıçanlardan elde edilen dorsal kök gangliyon (DRG) hücre kültüründe MTT testiyle değerlendirilmiştir. Ek olarak karaciğer, böbrek, siyatik sinir ve DRG'lerde histolojik değerlendirme toluidin mavisi ve hemotoksilen eozin boyamasıyla yapılmıştır. Verilerin değerlendirmesinde tek ve iki yönlü varyans analizi uygulanmış, p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: CIS 5 hafta sonunda mekanik allodini ve soğuk allodiniye neden olmuştur. Aynı zamanda motor koordinasyonu bozduğu ve motor aktiviteyi azalttığı görülmüştür. CGA, CIS ile düşen pençe çekme latensini anlamlı olarak yükseltmiştir. Termal hiperalezi ve kuyruk sıkıştırma testinde anlamlı bir değişme saptanmamıştır. Yüksek konsantrasyonlardaki CGA'nın primer DRG hücre kültüründe sisplatin nörotoksisitesine karşı koruyucu potansiyeli olduğu görülmüştür. CIS'in neden olduğu periferik dokulardaki yapısal toksisiteyi de CGA'nın azalttığı gözlenmiştir.

SONUÇ: CGA, CIS'in neden olduğu periferik nöropati ve nörotoksisitedeki yararlı etkileriyle bu yan etkinin tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir ajan olabilir. NO'nun bu etkide modölatör rolü olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi "Bilimsel Araştırma Projeleri" komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje kodu 2016-1384)

Anahtar Kelimeler: klorojenik asit, nörotoksisite, periferik nöropati, sisplatin

Sıçan Nöropatik Ağrı Modelinde Siyanokobalamin ve Siyanokobalamin+Morfin Etkilerinin Trombospondin 4 (TSP-4) Doku Düzeyi ile İlişkisi

Neslihan Düzenli, Sibel Ülker Göksel, Aytül Önal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ-AMAÇ: Periferik sinir hasarında spinal astrositlerde upregüle olan Trombospondin 4 (TSP4), anormal sinaptogeneze neden olarak, uyarıların genişçe yayılmasına katkıda bulunur. Siyanokobalaminin bioaktif formu metilkobalamininin nöropatik sinir rejenerasyonunu ve iletim hızını arttırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda nöropatik hasar oluşturulan sıçanlarda, kronik uygulanan siyanokobalaminin tek başına ve morfinle kombinasyonunun etkisi ve TSP4 ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: Sıçanlarda sağ siyatik sinir, 4.0 ipek ile 3 tane bağlanarak nöropatik ağrı modeli oluşturuldu. İlaçlar peritonici uygulandı. Siyanokobalamin (5 ve 10 mg/kg/gün) operasyondan 15 gün önce başlandı, operasyon sonrası 4 ve 14 gün sürdürüldü. Morfin (2.5 ve 5 mg/kg/gün) operasyon sonrası 4 ve 14 gün uygulandı. Kombinasyon, 10 mg/kg/gün siyanokobalamin+5 mg/kg/gün morfin şeklinde uygulandı. Kontrol ve sham hayvanlarına operasyon öncesi 15 gün, sonrası 4 ile 14 gün serum fizyolojik uygulandı. Gruplara, preoperatif, postoperatif 4. ve 14. günlerde esteziometre, plantar test ve analjezimetre uygulandı. Postoperatif 4. ve 14. günlerde lomber omurilik dokuları çıkarılarak, TSP4 protein ekspresyonu Western blotting yöntemiyle değerlendirildi.

BULGULAR: Ligasyonlu pençede, ağrı eşiği 4. günde 3 ağrı testinde de düşerken, 14. günde plantar testte ağrı eşiği geri döndü. Siyanokobalamin her iki dozda da, 4. ve 14. günde hiçbir test de ağrı eşiğini değiştirmede. Morfin, yüksek dozda 4. ($p<0.001$) ve 14. günde ($p<0.05$) sadece esteziometrede ağrı eşiğini artırdı. Kombinasyon grubu, 4. günde tüm testlerde ($p<0.05$, $p<0.001$), 14. günde ise analjezimetre ve dinamik plantar testte ağrı eşiğini geriye döndürdü ($p<0.01$). 4. günde nöropatik ağrılı tüm gruplarda TSP4 düzeyinde artış gözlemlendi ($p<0.05$, $p<0.01$). 14. günde, ilaç verilmeyen ligasyonlu grupta sham gruba kıyasla artış geri dönerken, ilaçlı nöropatik ağrılı gruplarda artış devam etti ($p<0.05$, $p<0.01$). Özellikle siyanokobalamin uygulanan nöropatik ağrılı grupta, ilaçsız nöropatik ağrılı gruba kıyasla artış anlamlı idi ($p<0.05$).

SONUÇ: Siyanokobalamin, morfin ile kombine edildiğinde nöropatik ağrı eşiğini yükseltti. Tek başına olan dozlarda TSP4 düzeyini de arttırdı. İlaça bağlı TSP4 artışı ile nöropatik ağrı üzerine olan etkinin paralellik göstermediği dikkati çekti.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik Ağrı, Siyanokobalamin, Trombospondin 4

Düzenli Hareket ve Resveratrol'ün Kalp ve Böbrek Dokusunda Nitrik Oksit ve Toplam Antioksidan Kapasite Üzerine Cinsiyete Bağlı Etkileri

Nur Banu Bal¹, Sevtap Han¹, Suzan Emel Usanmaz², Mecit Orhan Uludağ¹, Emine Demirel Yılmaz²

¹Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Kardiyovasküler hastalıklara karşı fizyolojik koruma mekanizmalarında nitrik oksit (NO) ve antioksidan savunma sisteminin önemli bir rol oynadığı ve bu mekanizmaların cinsiyete göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada, resveratrol ve düzenli hareketin, sıçan kalp ve böbrek dokusunun Toplam Antioksidan Kapasite (TAK) ve nitrit düzeylerine, etkileri incelenmiştir.

YÖNTEM: Çalışmada 3 aylık dişi ve erkek Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Resveratrol (7.5 mg/kg/gün) içme suyuna katılarak verilmiştir. Düzenli hareket haftada 3 gün, 40 dakika süreyle, 20 m/dk hızla uygulanmıştır. Resveratrol ve düzenli hareket uygulaması 6 hafta boyunca yapılmıştır. Çalışmanın sonunda kalp ve böbrek dokuları homojenize edilmiş ve elde edilen homojenatlarda ölçümler spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır. Doku protein miktarı Bradford yöntemiyle, NO göstergesi olarak nitrit düzeyleri ise modifiye Griess yöntemiyle ölçülmüştür. Doku TAK düzeyleri, kromojenik madde olarak neokuproin kullanılan, Cu+2'nin Cu+1'e indirgenmesine dayanan yöntemle ölçülmüştür.

BULGULAR: Erkek sıçanların kalp dokusunda TAK düzeylerinin dişi sıçanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Resveratrol ve egzersiz uygulaması yalnızca dişi sıçanların kalp dokusunda TAK düzeylerini yükseltmiş, erkek sıçanların kalp ve böbrek dokusunda ise TAK düzeylerini etkilememiştir. Dişi sıçanların kalp dokusundaki TAK düzeylerinin, böbrek dokusunun TAK düzeylerinden daha düşük olduğu gözlenmiştir. Resveratrol ve egzersiz uygulanan dişi hayvanların kalp NO düzeylerinin, erkek sıçanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Düzenli egzersiz, erkek sıçanların kalp dokusunda ve dişi sıçanların böbrek dokusunda NO düzeylerini düşürmüştür. Dişi resveratrol ve egzersiz gruplarının kalp NO düzeyinin, böbrek NO düzeyinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

SONUÇ: Bulgularımız, resveratrol ve düzenli hareketin, sıçan kalp ve böbrek dokusunda TAK ve NO düzeylerini, cinsiyete bağlı olarak değiştirdiğini ortaya koymuştur

Ahahtar Kelimeler: Böbrek, kalp, nitrik oksit, toplam antioksidan kapasite.

Nitrozatif Stresin Eritrosit Osmotik Kırılabilirliği Üzerine Etkileri

Suzan Emel Usanmaz¹, Hande Selvi Öztörün², Serkan Kemer¹, Aylin Ecem Boğaoğlu¹, Bayan Sannah¹, Fatma Şanlı¹, Gamze Aslan¹, Nisanur Bilici¹, Nurcan Karayılan¹, Rabia Işıl Çiftçi¹, Murat Varlı², Emine Demirel Yılmaz¹

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Nitrik oksit (NO), biyolojik olaylarda önemli rolü olan serbest radikal bir gazdır. "Oksidatif stres", hücre metabolizması sırasında oluşan reaktif oksijen bileşiklerinin, antioksidanların yetersiz olduğu ortamlarda, aşırı artışıdır. Oksidatif strese, NO'ın aşırı salınımının da eşlik ettiği durumda ise, "nitrozatif stres" oluşmaktadır. Eritrositlerin, mekanik veya osmotik değişikliklere dirençlerini sağlayan zar bütünlüğünün, oksidatif stresten ve NO üretiminden etkilendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, nitrozatif stresin insan eritrositleri zar osmotik kırılabilirliği üzerine etkileri, genç-yaşlı, kadın-erkek gruplarında, bazı NO ve süperoksit vericileri uygulanarak araştırılmıştır.

YÖNTEM: Araştırmada toplam 60 genç ve 59 yaşlı, kadın ve erkek gönüllülerden alınan kan örnekleri kullanılmıştır. NO ön maddesi L-arginin, Nitrik Oksit Sentaz inhibitörü L-NMMA, kısa ve uzun süreli NO vericileri DEA ve DETA, süperoksit vericisi pyrogallol ve bunların birlikte verilmesinin, eritrosit osmotik kırılabilirliği üzerine etkileri incelenmiştir. Farklı NaCl derişimlerinde oluşan hemolizle açığa çıkan hemoglobinin düzeyi; plazma Toplam Antioksidan Kapasitesi (TAK) ve NO göstergesi olarak nitrit düzeyleri, spektrofotometrik yöntemlerle ölçülmüştür.

BULGULAR: NaCl hemoliz eğrilerinin EC50 değerleri, L-arginin ve L-NMMA uygulanan genç erkek grubunda, kontrolden yüksek bulunmuştur. Tüm gruplarda pyrogallol, hem tek başına, hem de DEA ve DETA ile birlikte uygulandığında, hemoliz eğrilerinin EC50 değerlerini kontrole göre arttırmıştır. Genç erkeklerde, DETA 1µM+pyrogallol 1mM uygulamasının NaCl hemoliz eğrisinin EC50 değeri, genç kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Grupların plazma nitrit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Genç erkeklerin plazma TAK değerleri, genç kadınlardan daha yüksek bulunmuştur.

SONUÇ: Çalışmamızda, genç erkek grubunda L-arginin ve L-NMMA uygulamasının hemolizi arttırmasının dışında, NO ile ilgili maddelerin (L-arginin, L-NMMA, DEA, DETA) hemoliz üzerinde anlamlı etkileri gözlenememiştir. Oksidatif ve nitrozatif stres tüm gruplarda insan eritrositleri zar kırılabilirliğini arttırmıştır. Ancak bu etki plazma TAK ve NO düzeyleriyle ilişkili bulunamamıştır. Çalışmanın verileri, insan eritrositlerinin zar kırılabilirliğinin, yaş ve cinsiyete bağlı olarak, oksidatif ve nitrozatif stresten etkilendiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit osmotik kırılabilirliği, nitrik oksit, nitrozatif stres, oksidatif stres

Sıçanlarda Kekik Bitkisinin (*Thymus vulgaris* L.) PTZ ile İndüklenen Epilepsiye Karşı Antioksidan Etkisi ve Biyoaktif Bileşiklerinin HPLC-(UV-Floresan) ile Karakterize Edilmesi

Hülya Özdemir¹, Rezzan Temelli Göçeroğlu¹, Özlem Ergül Erkeç², Gökhan Oto¹, Vedat Sağmanlıgil³

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye

³Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

AMAÇ: Deneysel epilepside özellikle pentilentetrazol (PTZ) uygulamasının oksidatif strese neden olduğu bildirilmektedir. Sıçanlarda PTZ ile epilepsi oluşturduğumuz çalışmamızda kekik bitkisinin antioksidan etkisi gösterilmiştir(1). Amacımız bir önceki çalışmadan alınan karaciğer, böbrek, kalp ve beyin dokularında, önemli antioksidanlar olarak bilinen koenzim Q10 ve karoten, retinol, tokoferol düzeyleri üzerine *Thymus vulgaris* L(TVL) nin etkisini belirlemektir.

GEREÇ-YÖNTEM: Erkek Wistar-albino sıçanlar akut ve kronik epilepsi modeli olarak 8 gruba ayrılıp, PTZ (akut doz:35mg/kg,ip ve kronik doz; 60 mg/kg,i.p)) ve TVL(200mg/kg,oral) uygulandı (1). Nöbet takip sistemi ile epilepsi skorları belirlendi (1).Sıçanlardan alınıp -80 derecede dondurulan dokularda HPLC cihazı ile vitamin A ve vitamin E, karoten ve koenzim Q10 analizleri yapıldı.

İstatistik analizlerinde Kruskal-Wallis Testine göre anlamlılık düzeyleri belirlenmiş $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Karaciğer dokusunda PTZ ve PTZ+TVL gruplarında vitamin A, vitamin E ve koenzim Q10 düzeylerinde artış olduğu belirlendi. Böbrek dokusunda ise delta tokoferol düzeyi kontrol grubuna göre tüm gruplarda azaldı. Kronik epilepsi modelinde ise karaciğer dokusunda retinol düzeyi PTZ' nin yalnız uygulandığı gruplarda azalma gösterirken; karaciğer ($p < 0.05$) ve böbrek ($p > 0.05$) dokularında ise alfa tokoferol düzeyi kontrol grubuna göre PTZ' nin yalnız uygulandığı gruplarda artış; PTZ+TVL grubunda anlamlı azalma gösterdi. Kalp dokusunda PTZ+TVL grubunda alfa tokoferol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$), PTZ' nin yalnız uygulandığı gruba göre ($p > 0.05$) düzeyde de olsa artış gösterdi.Beyin dokusunda karoten düzeyi TVL grubunda PTZ'ye göre azaldı($p < 0.05$). Vitamin düzeyleri ise anlamlı çıkmadı.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçlarına göre akut veya kronik epilepsi modellerinde oksidatif strese bağlı olarak gelişebilecek sitotoksik etki mekanizmalarında önceki çalışmamızda antioksidan etkinliğini gösterdiğimiz *Thymus vulgaris* L.'nin vitamin, karoten ve koenzim Q10 düzeyleri üzerine organizma açısından olumlu bir etkisinin olmadığı belirlenmiş oldu.

Kaynaklar:

1.Özdemir H and et al. Effects of *Thymus vulgaris* L.in Acute and Chronic Epilepsy Models in Rats Induced by Pentyleneeterazole.Kafkas Univ.Vet.Fak.Derg. 25(4):475-482,2019.

* Bu çalışma Van YYÜ BAP Birimi tarafından (TSA-2017-6059) desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, *Thymus vulgaris* L., Vitamin, Koenzim Q10, Sıçan

Farelerde Oluşturulan Deneysel Depresyon Modelinde Epigallokateşin-Gallat'ın Etkilerinin İncelenmesi

Arslan Say¹, İrem Çavuşoğlu², İlknur Erköseoğlu², Mine Duman Kadioğlu², Nuri İhsan Kalyoncu²

¹Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Amasya, Türkiye

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

AMAÇ: Depresyon, popülasyonun % 6-7'sini etkileyen yaygın bir psikiyatrik hastalıktır. Prevalansı yaş ve komorbid hastalık varlığında artmaktadır. Gelişmiş toplumlarda depresyona bağlı yaşam kalitesi düşerken, tedavi maliyeti ve özkiyim sonucu ölüm oranı artmaktadır. Amin nörotransmitterin biyokimyasal dengesizliği ve beyindeki reseptörleri ile ilişkili anormallikler en olası etiyolojik faktörler olmasına rağmen depresyonun patofizyolojik nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık yanında strese bağlı hiperkortizolemi, nöroplastisite bozukluğu, inflamatuvar süreçlerdeki aktivasyon ve nöral büyüme faktörlerindeki aktivasyon değişikliklerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bugüne kadar depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı amin nörotransmitter eksikliğini gidermek suretiyle antidepresif etki göstermektedir. Ancak, bu ilaçlara depresyonlu hastaların %30-40'ı yanıt vermektedir. Epigallokateşin gallat (EGCG), yeşil çayda yoğun olarak bulunan flavonoid türevi bir maddedir. Antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda anksiyolitik etkiye de sahiptir. Bu çalışmada EGCG'in antiinflamatuvar süreçler üzerinden potansiyel antidepresif etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada "Porsolt'un zorlu yüzme testi" depresyon modeli olarak kullanıldı. 7 gruptan (n=10) oluşan erkek ve dişi fareler üzerinde EGCG'in etkisi, klasik antidepresan ilaçların etkileri ile karşılaştırıldı. Ayrıca EGCG (100mg/kg) uygulanan farelerde tedavi öncesi ve sonrası kortikosteron (insanda kortizol) ve IL-6 düzeylerine bakıldı.

BULGULAR: Klasik antidepresanlarla karşılaştırıldığında EGCG 100 mg/kg olarak uygulanan dozunda klasik antidepresanlara benzer düzeyde etki gösterdiği gözlemlendi. Kortikosteron düzeyleri bakımından kontrol ve EGCG (100 mg/kg) grupları karşılaştırıldığında; kortikosteron düzeyleri sırasıyla 9387.7 pg/ml ve 6147.0 pg/ml olarak ölçüldü. EGCG verilen grupta kortikosteron düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü gözlemlenmiştir (p<0.05). Benzer şekilde IL-6 düzeyleri bakımından kontrol ve EGCG 100 grupları karşılaştırıldığında; IL-6 düzeyleri sırasıyla 159.0 pg/ml ve 128.3 pg/ml ölçüldü. EGCG 100 grubunda IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (p<0.05).

SONUÇLAR: Elde edilen sonuçlar, EGCG'in potansiyel bir antidepresif etkisi olduğunu ve bu antidepresan etkiye antiinflamatuvar mekanizmaların aracılık ettiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Kortikosteron, Epigallokateşin gallat (EGCG), IL-6, Zorunlu Yüzme Testi

İn Vivo Miyokardiyal İskemi/Reperfüzyon Hasarı Modelinde $\beta 3$ Adrenerjik Reseptör Aracılı Koruyuculuğun Rolü

Dilan Aşkin Özek¹, Elif Onat¹, Kazım Şahin², Mehmet Tuzcu³, Merve Yılmaz¹, Engin Şahna¹

¹FIRAT ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI, ELAZIĞ

²FIRAT ÜNİVERSİTESİ, VETERİNER FAKÜLTESİ, ZOOTEKNİ VE HAYVAN BESLEME BÖLÜMÜ, HAYVAN BESLEME VE BESLENME HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ELAZIĞ

³FIRAT ÜNİVERSİTESİ, FEN FAKÜLTESİ, BİYOLOJİ BÖLÜMÜ, MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI, ELAZIĞ

GİRİŞ: İskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı; miyokard infarktüsü, serebral iskemide, inme, hemorajik şok ve organ transplantasyonu gibi cerrahi girişimler ve trombolitik tedaviye bağlı oluşan patofizyolojinin temelidir. Beta-3 adrenerjik reseptörler ($\beta 3$ -AR), kalp kasında $\beta 1$ ve $\beta 2$ -AR'lerin klasik pozitif inotropik etkilerine karşılık negatif inotropik etkilidir. $\beta 3$ -AR, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivasyonu ile nitrik oksit üretimini artırır, vazodilatasyona neden olur. $\beta 3$ -AR'lerin kardiyovasküler sistemde koruyucu etkileri nedeniyle kalp hastalıklarında kritik öneme sahip olabilir. Ancak miyokardiyal İ/R hasarında $\beta 3$ -AR rolü, fonksiyonları ve alt yollarını aydınlatan yeterli çalışma yoktur.

AMAÇ: Bu çalışmada deneysel miyokardiyal İ/R hasarında $\beta 3$ -AR koruyuculuğunu ve olası alt yollarını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla İ/R öncesi $\beta 3$ -AR seçici agonisti BRL37344 vererek İ/R'na bağlı nekroz alanına etkisini araştırdık. Ayrıca enerji metabolizması ile otofajide görevli AMPK, oksidatif stresi ve apoptozu düzenleyen SIRT1, hücre stres tepkimelerinde rol oynayan mTOR ve p70S6K düzeylerini inceledik. **METOD:** Tek doz BRL37344 (5 mcg/kg), 30 dakika iskemi 120 dakika reperfüzyondan hemen önce verildi. 10 gün i.p BRL37344 (5 mcg/kg/gün) tedavi alan gruba 11.gün İ/R yapıldı. İnfarkt alanı trifeniltetrazolyumklorid ile belirlenerek, ImageJ programı ile hesaplandı. AMPK, SIRT1, mTOR ve p70S6K düzeyleri Western Blot yöntemi ile ölçüldü.

BULGULAR: Nekroz alanı, tek doz BRL37344 uygulanan grupta (32,21±1,57), İ/R kontrol grubuna (44,84±1,47) göre anlamlı düşük bulundu. AMPK ve SIRT1 düzeyleri İ/R ile anlamlı azalırken, tek doz ve 10 günlük tedavi gruplarında anlamlı olarak tekrar yükseldi. İ/R ile mTOR ve p70S6K düzeyleri anlamlı şekilde yükseldi. mTOR ve p70S6K düzeyleri BRL37344 uygulanan gruplarda kontrole yaklaştı, anlamlı olarak azaldı.

SONUÇ: $\beta 3$ -AR uyarımının, İ/R hasarına karşı koruyuculuğu önemli olabilir. $\beta 3$ -AR'lerin yararlı etkilerinin bir kısmına AMPK ve SIRT1 aktivasyonunun yanı sıra doğrudan ve dolaylı bir şekilde mTOR ve p70S6K etkinliğinin azaltılmasının aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu mekanizma, kardiyak İ/R hasarının tedavisinde $\beta 3$ -AR'lerin fonksiyonel rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olurken AMPK, SIRT1, mTOR ve p70S6K düzeylerinin $\beta 3$ -AR koruyuculuğunda rollerinin olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: $\beta 3$ -AR, İ/R, AMPK, SIRT1, mTOR, p70S6K

Sığır Retinal Arterinde ve Retinasında Hidrojen Sülfürü Sentezleyen Enzimlerin Düzeylerinin ve Dağılımlarının İncelenmesi

Ayça Toprak¹, B. Sönmez Uydeş Doğan², Selçuk Takır³

¹İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul; Giresun Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Giresun

²İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Giresun

Organizmada birçok dokuda sentezlendiği bilinen H₂S'in oküler dokularda da bulunduğu ve retinal sirkülasyonun regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. H₂S, L-sistein ve D-sistein aminoasitlerinden 3 enzim aracılığıyla sentezlenmektedir. Bu enzimler: sistasyonin γ -liyaz (CSE), sistasyonin β -sentaz (CBS) ve 3-merkaptopiruvat sülfürtransferaz (3-MST)'dir. Bu çalışmada, H₂S'i sentezleyen enzimlerin sığır retinal arteri ve retinasındaki düzeylerinin ve dağılımlarının incelenmesi hedeflenmiştir. H₂S'i sentezleyen enzimlerden, CBS, CSE ve 3-MST'nin sığır retinası ve retinal arterdeki düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüş ve sonuçlar pg/mg doku olarak hesaplanmıştır. CBS ve CSE enzimlerinin retina ve retinal arterdeki dağılımları ise immünofloresans mikroskopik analiz yöntemiyle değerlendirilmiştir. Retinanın ve retinal arterin yaptığı ışımalar floresans mikroskop ile gözlenmiş ve kaydedilmiştir. ELISA ile yapılan ölçümlerde; 3-MST enziminin düzeyleri retinada: 3,55±1,12 pg/mg doku (n=8); retinal arterde: 9,85±3,24 pg/mg doku (n=30), CBS enziminin düzeyleri retinada: 7,84±0,87 pg/mg doku (n=30), retinal arterde: 46,35±4,69 pg/mg doku (n=45) ve CSE enziminin düzeyleri retinada: 30,34±1,08 pg/mg doku (n=30); retinal arterde: 152,17±4,15 pg/mg doku (n=45) olarak hesaplanmıştır. İmmünofloresans mikroskopik analizler değerlendirildiğinde; CBS enziminin, retinada özellikle koni ve çomak hücreleri ile ganglion hücre tabakasında; retinal arterde ise damar düz kas hücrelerinde yoğunlaştığı, endotel tabakasında da kısmi olarak bulunduğu belirlenmiştir. CSE enziminin ise, retinada koni ve çomak hücrelerinde, gangliyon hücrelerinde ve bipolar hücrelerde bulunduğu; retinal arterde de özellikle endotel hücrelerinde yoğunlaştığı gözlenmiştir. Sonuçlarımız, CBS, CSE ve 3-MST enzimlerinin retina ve retinal arterdeki varlığına ve H₂S'in bu oküler dokularda endojen olarak sentezlendiğine işaret etmektedir. Ayrıca, H₂S sentezine aracılık eden her üç enzimin de retinal arterde retinaya göre daha yüksek düzeylerde bulunduğu, 3-MST enzim düzeylerinin hem retinada hem de retinal arterde diğerlerine göre daha düşük düzeyde olduğu ve CSE enzim düzeylerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. H₂S'i sentezleyen enzimlerin retinadaki yaygın ekspresyonu H₂S'in retinal vasküler hastalıklara karşı koruyucu bir rolünün olabileceğini, retinal arterdeki yüksek düzeyleri ve endotel tabakasındaki dağılımı ise H₂S'in retinal vasküler tonüsün düzenlenmesinde rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi ve Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÜ BAP Proje Numarası: TDK-2018-29789 ve GRÜ BAP Proje Numarası: SAĞ-BAP-A-230218-81

Anahtar Kelimeler: CBS, CSE, 3-MST, Retina, Retinal Arter

Nörotensinin farelerde ipuçlu ve bağlamsal korku koşullanma üzerine etkisi

Sedef Akbaş, Ruhan Deniz Topuz

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne

AMAÇ: Nörotensin, santral sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunur ve nörotransmitter/nöromodülatör/nörohormon olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Bu çalışmada nörotensin reseptör agonisti PD149163 ve nörotensin reseptör antagonisti SR142948'in bağlamsal ve ipuçlu korku koşullanma testleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada her grupta 6 hayvan olacak şekilde toplam 168 adet Balb/c türü erkek fare kullanıldı. Gruplardan dördü bağlamsal ve ipuçlu korku koşullanma testlerinin 1. gününde 2. gününde enjeksiyon yapılan gruplar için kontrol grubu olarak belirlendi. Davranış deneylerinde gruplarına uygun olarak deneklere nörotensin reseptör agonisti PD149163 (0,25, 1, 4 mg/kg) ve nörotensin reseptör antagonisti SR142948 (0,1, 1, 3 mg/kg) uygulandı. Tüm gruplara rota-rod performans testi bağlamsal korku koşullanma testi ve ipuçlu korku koşullanma testi yapıldı. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TÜBAP-2018/44 kayıt numarası ile desteklenmiştir

BULGULAR: Nörotensin reseptör agonisti PD149163'ün ipuçlu korku koşullanma testinde öğrenmeye etkisi olmadığı ancak doza bağımlı olarak geri çağırma artırdığı görüldü. Nörotensin reseptör antagonisti SR142948'ün ise ipuçlu korku koşullanmada öğrenme ve geri çağırma süreçlerini etkilemediği görüldü. Bağlamsal korku koşullanma testinde ise ne nörotensin reseptör agonisti PD149163'ün ne de nörotensin reseptör antagonisti SR142948'ün korkunun öğrenimine ya da geri çağırılmasına etkisi olmadığı görüldü.

SONUÇ: Elde ettiğimiz sonuçlar amigdala bağımlı ipuçlu korku koşullanma testinde korku yanıtlarını nörotensin reseptör agonisti PD149163'ün doza bağımlı artırdığını göstermektedir

Anahtar Kelimeler: nörotensin,hipokampus, amigdala, korku koşullanma,korku belleği

Akut Sistemik Dipiron ve Parasetamol Uygulamasının Sıçan Beyin Bölgelerinde ve Omurilikte Endokannabinoid ve N-Açiletanolamin düzeylerine etkisi

Ruhan Deniz Topuz, Özgür Gündüz, Çetin Hakan Karadağ, Dikmen Dökmeci, Ahmet Ulugöl
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne

AMAÇ: Dipiron ve parasetamol günümüzde tüm dünyada en sık kullanılan antipiretik-analjezik ilaçlar arasındadır. Eski ilaçlar olmalarına karşın etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır; santral sinir sisteminin bu ilaçların etkilerinde rolü olduğunun uzun senelerdir tartışılmasına karşın, ancak son 10 sene içinde bu ilaçların etkilerine kannabinoid sistemin aracılık ettiği belirlenmiştir. Dipiron ve parasetamol'ün metabolitlerinin kannabinoid reseptörleri uyarabileceği, ve ayrıca bu analjeziklerin lokal olarak endokannabinoid düzeyini artırabilecekleri düşünülmektedir. Konuya ilişkin araştırmalarda genellikle kannabinoid antagonistleri kullanılmış olup, lokal olarak ağrı ile ilgili beyin bölgelerinde ve omurilikte ilaç uygulaması sonrası endokannabinoid ve N-açiletanolamin düzeyinin direkt olarak ölçüldüğü bir çalışma yoktur.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamızda ağrı testleri, ilaç enjeksiyonları sonrası 1, 5 ve 12. saatlerde Wistar cinsi sıçanlarda, Tail-flick ve Hot-plate cihazları kullanılarak yapıldı. Öncelikle farklı dozlarda dipiron ve parasetamol'ün antinosiseptif etkileri 12 saat süreyle incelendi. Sonraki gruplarda, tek doz dipiron ve parasetamol verilmesini takiben hayvanlar dekapite edilerek ağrı ile ilgili beyin bölgeleri (periakvaduktal gri madde [PAG], rostral ventral medulla [RVM]) ve omuriliklerinde LC-MS/MS cihazı kullanılarak endokannabinoid (anandamid [AEA], 2-araşidonil gliserol [2-AG]) ve N-açiletanolamin (palmitoyiletanolamid [PEA], oleoyiletanolamid [OEA]) düzeyleri ölçüldü. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TÜBAP-2018/14 kayıt numarası ile desteklenmiştir.

BULGULAR: Parasetamol enjeksiyonundan 12 saat sonra PAG ve RVM'de 2-AG düzeylerinde artış görüldü; bu artış omurilikte yokken, dipiron ile de gözlenmedi. Tam tersine, dipiron ve parasetamol uygulaması AEA düzeylerinde RVM ve omurilikte düşüşe yol açtı, PAG'de ise etkili olmadı; RVM ve omurilikteki benzer azalma PEA ve OEA düzeylerinde de görüldü.

SONUÇ: Bu proje ile dipiron ve parasetamol'ün etki mekanizmaları daha da aydınlatılabilecek ve lokal endokannabinoid tonusu artıran ilaçların ağrı tedavisi için yeni bir tedavi yaklaşımı olarak gösterilmesine katkıda bulunulabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Dipiron, endokannabinoid, N-açiletanolamin, nosisepsiyon, parasetamol

Dipiron farelerde anksiyolitik-benzeri etkiler oluşturuyor mu?

Ruhan Deniz Topuz, Özgür Gündüz, Dikmen Dökmeci, Çetin Hakan Karadağ, Ahmet Ulugöl
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne

GİRİŞ: Yakın zamanda parasetamol'un anksiyolitik-benzeri etkileri olduğu ve bu etkilerine kannabinoid CB1 reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Etkilerinde santral sinir sisteminin rolü olduğu uzun zamandır düşünölen ve etkileri açısından non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardan çok parasetamol ile benzerlik gösteren bir analjezik olan dipiron'un da antinosiseptif etkisinde kannabinoid sistemin rolü olduğu belirtilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak dipiron'un anksiyolitik etki gösterebileceği düşünöldü; varsa bu etkisinde kannabinoid ve TRPV1 reseptörlerinin katkısının araştırılması planlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Etik onay alındıktan sonra, Balb-c farelerde dipiron (150, 300, 600 mg/kg, i.p.) verildikten sonra üç odalı sosyallik ve sosyal yenilik testi, açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testleri uygulanması, etki görölrse kannabinoid CB1 antagonisti AM251 (1 mg/kg i.p.), CB2 antagonisti SR 144528 (1 mg/kg i.p.) ve TRPV1 antagonisti kapsazepin (3 mg/kg i.p.) ile birlikte verilmesi düşünöldü. İstatistiksel analiz ANOVA testi kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR: Dipiron herhangi bir dozunda davranış testlerinin (üç odalı sosyallik ve sosyal yenilik testi, açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi) hiçbirisinde etki göstermedi. Bu nedenle, dipiron ile birlikte kannabinoid CB1, CB2 ve TRPV1 reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanacağı aşamaya geçilmedi.

SONUÇ: Parasetamol'den farklı olarak, dipiron farelerde anksiyolitik-benzeri etkilere yol amamaktadır. Deneysel modeller ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar bu bulgularımızın nedeni olabilir.

Anahtar Kelimeler: dipiron, anksiyete, kannabinoid

Niklozamid Tedavisinin Diyabetik Sıçan Torasik Aortasında Endotel Aracılı Gevşeme Yanıtı Üzerine Etkisi

Seçkin Engin¹, Yeşim Kaya Yaşar¹, Elif Nur Barut¹, Feride Sena Sezen²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon

AMAÇ: Niklozamid (NZ), başta sestod olmak üzere intestinal parazit enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antihelmintik ilaçtır. Birçok çalışmada Wnt/ β -katenin sinyal yolağı inhibitörü olduğu gösterilen NZ'nin, sıçan mezenterik arter ve torasik aorta kasılmalarını inhibe ettiği ve gevşemeye neden olduğu bulunmuştur. Ancak, diyabete bağlı gelişen vasküler disfonksiyonda kontraktileteye etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı; NZ tedavisinin streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanların torasik aortalarında endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Sprague-Dawley erkek sıçanlara (8-12 haftalık, 250-350 g) sitrat tamponu (50 mM, pH: 4.5) veya STZ (75 mg/kg) intraperitoneal (i.p) yoldan uygulanarak sırasıyla nondiyabetik ve diyabetik deney grupları oluşturulmuştur. Uygulamadan 3 gün sonra hayvanların kuyruk veni kan örneklerinden kan glukoz düzeyleri ölçülmüş ve 250 mg/dL değerinin üzeri diyabetik kabul edilmiştir. Hayvanlar 4 gruba ayrılmıştır (n=6-7/grup): 1. nondiyabetik+taşıyıcı, 2. diyabetik+taşıyıcı, 3. diyabetik+NZ, 4. nondiyabetik+NZ. STZ uygulamasından 8 hafta sonra, 4 hafta süreyle i.p ilaç uygulaması yapılmıştır. NZ, 10 mg/kg dozda %5 tween 80, %1 dimetil sülfoksit ve fosfat tamponlu serum fizyolojikten oluşan taşıyıcı içerisinde verilmiştir. 12. haftanın sonunda sıçanlardan ketamin/ksilazin anestezisi altında izole edilen torasik aortalarından hazırlanan preparatlar organ banyosuna yerleştirilmiş ve kümülatif konsantrasyona bağlı olarak karbakol (10-10-10-4 M) gevşeme yanıtları alınmıştır. Veriler, fenilefrin (10-6 M) ön kasılmasının yüzdesi olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz için ANOVA ardından Bonferroni veya Tukey testi kullanılmış, p<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: STZ, sıçanların kan glukoz düzeylerinde anlamlı artışa neden oldu (p<0,05). 12. hafta sonunda tüm diyabetik sıçanların vücut ağırlığı ortalaması, nondiyabetik sıçanlarınkinden düşük bulundu (p<0,05). NZ tedavisi, bu parametreler üzerinde bir değişikliğe yol açmadı. Karbakol gevşeme yanıtları, diyabetik+taşıyıcı grubunda (Emax= %66,80±7,41; pD2=6,76) nondiyabetik+taşıyıcı gruba (Emax=%87,59±5,41; pD2=5,42) göre anlamlı azalmıştır (p<0,05). Ancak, diyabetik+taşıyıcı grubundaki azalmayı NZ tedavisi (Emax=%91,56; pD2=6,99) önlemiştir.

SONUÇLAR: Çalışmamızda, diyabetik sıçan torasik aortasında endotel aracılı gevşemedeki azalma ile görülen diyabetik endotel disfonksiyonunda NZ tedavisinin koruyucu etkinliği gösterilmiştir. Bu etkide Wnt/ β -katenin yolağının rolü ileri çalışmalarla araştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, endotel disfonksiyonu, niklozamid, torasik aorta

Farelerde Valproik Asit İle Oluşturulan Otizm Modelinde Seftriaksonun Etkisi

Gamze Gür¹, Ruhan Deniz Topuz¹, Gülnur Kızılay²

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Edirne

AMAÇ: Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyal etkileşimde ve sözel/sözel olmayan iletişimde bozulma, ilgi ve etkinliklerde sınırlılık ve yineleyici davranışlarla karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB'nin nedeni ve tedavisi henüz aydınlatılamamıştır. OSB olan bireylerde GABA seviyesi ile, GABA/glutamat oranlarının normal bireylere göre oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte son dönemlerde, beta laktam antibiyotiklerden olan seftriaksonun glutamat uptake'ini artırdığı yönünde birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, gebeliğin 12,5. gününde valproik asit uygulanan dişi farelerden doğan erkek farelere, postnatal dönemde farklı dozlarda seftriakson uygulanmasının etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: 96 adet Balb/c cinsi erkek fare, her grupta 8 adet hayvan bulunacak şekilde, 12 gruba ayrıldı. G12,5. günde VPA/salin uygulanan gebe farelerden doğan erkek yavru farelere, 47-57. günler arası seftriakson (50, 100, 200 mg/kg) ya da salin intraperitoneal yolla uygulandı. Seftriaksonun etkisinin glutamat transporter -1(GLT-1) üzerinden olup olmadığının incelendiği gruplarda deneklere 10 mg/kg dihidrokainik asit intraperitoneal yolla uygulandı. Çalışmadaki tüm gruplara 54-57. günler arası sırasıyla, rotarod, 3 odalı sosyallik ve sosyal yenilik testi, yükseltilmiş artı labirent testi, hot plate ve açık alan testleri uygulandı. Davranış deneyleri tamamlandıktan sonra alınan beyin dokularından hipokampüste GLT-1 düzeyleri immunohistokimyasal yöntem ve western blotting ile ölçüldü. Davranış deneyleri, immunohistokimyasal inceleme ve western blotting sonuçlarının analizinde, ikili karşılaştırmalarda eşleştirilmemiş t testi, çoklu karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi. T8ÜBAP-2017/190).

BULGULAR: Çalışmamızda intrauterin dönemde VPA uygulanan grupta 3 odalı sosyallik ve sosyal yenilik testinin birinci aşamasında dolu kafesin bulunduğu bölmede geçirdikleri süre salin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece azdı ($p=0,0229$). Deneyin ikinci aşamasında VPA'ya maruz kalan farelerin, tanıdık fare ile geçirdikleri süre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,0375$). Kronik ve artan dozlarda seftriakson uygulanmasının otizmde görülen davranış bozuklukları üzerinde iyileştirici bir etkisi bulunmadı.

SONUÇ: Sonuçlarımız seftriaksonun valproik asit kaynaklı otizm üzerinde tedavi edici etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Ancak farklı otizm modellerinde seftriaksonun etkisinin incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, valproik asit, seftriakson, glt-1

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Farmakovijilans Merkezi'ne Yapılan Advers Etki Bildirimlerinin Değerlendirilmesi

Özlem Çelik Aydın¹, Demet Döndü Kasım¹, Saadet Kuruöz², Hakkı Zafer Güney¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Eczanesi, Farmakovijilans Merkezi, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, hastalığın teşhis veya tedavisi, fizyolojik fonksiyonun düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmayan etkiye advers etki denir. Advers etkilerin saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesinde farmakovijilans çalışmaları önemlidir. İlaçların klinik kullanımında görülen olası advers etkilerin sağlık personeli tarafından kaydedilmesi ve farmakovijilans sorumlusu aracılığıyla Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2017-2019 yılları arasındaki advers etki bildirimlerinin özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: 2017 – 2019 yıllarında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan 27 advers etki bildirimini değerlendirmeye alınmıştır. Bunların 11 tanesi 2019, 8 tanesi 2018, 8 tanesi 2017 yıllarına aittir. **BULGULAR:** Advers etki bildirimlerinin yapıldığı ilaçların %66.7'si antibiyotiktir (n=18). Bunlar sıklıkla kinolon ve penisilin grubu antibiyotiklerdir. Bildirim yapılan hastaların yaş ortalaması 48'dir. Hastaların % 70.4'ü kadın (n=19), % 29.6'sı erkektir (n=8). Advers etkilerin % 29.6'sı (n=8) ciddi, % 70.4'ü (n=19) ciddi olmayan olarak görülmüştür. Görülen advers etkilere çoğunlukla deride görülen semptom ve bulgular eşlik etmiştir. % 74.1'inin bildirim yapıldığı sırada düzeldiği bildirilmiştir. İlaçlar tüm advers etkilerde intravenöz uygulanmıştır. Ek ilaç kullanımı % 40.7'sinde mevcutken, %59.3'ünde mevcut değildir. % 44.4'ünde advers etki bildirimini hekim yapmış, % 55.6'sında diğer sağlık personeli yapmıştır.

SONUÇ: İlaçların kullanımlarında sağlık personeli advers etki riskine karşı bilinçli olmalıdır. Advers etkiler geniş bir yaş aralığındaki hastalarda görülmüştür. İlaçların intravenöz uygulanmasında advers etkiler fazla görüldüğünden uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır. Hastaların klinik durumları takip edilmeli ve advers etki açısından değerlendirilmelidir. Advers etki bildirimleri yapılırken hasta düzelmiş olsa bile bildirim tamamlanmalıdır. Değerlendirmeyi yaptığımız sürede 27 bildirim alınmıştır. Sayının az olduğu düşünülebilir. Bu durum advers etkilerin az görüldüğünü göstermesinden ziyade, bazı advers etkilerin atlandığı veya görülse bile bildirimlerinin yapıp kayda alınmadığını gösterebilir. Bildirimlerinin yapılmasında tüm sağlık personeli eşit sorumluluğa sahiptir. Farmakovijilans konusunda daha fazla sayıda eğitim ve araştırma düzenlenmeli, bu konudaki duyarlılığın artırılmasına katkıda bulunulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans, Advers Etki, İlaç, Bildirim

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin izole insan safen ven preparatlarındaki gevşetici etkisinin incelenmesi

Armond Dacı¹, Zeynep Çelik¹, Gülsev Özen¹, Önder Teskin², Birsal Sönmez Uydeş Doğan¹, Gökçe Topal¹

¹İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²Biruni Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Eikozapentaenoik asit (EPA) ve Dokozaheksaenoik asit (DHA) gibi omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri olduğunun bilinmesine rağmen, insan kaynaklı damarlar üzerindeki direkt gevşetici etkileri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle çalışmamızda EPA'nın ve DHA'nın koroner bypass greft materyali olarak kullanılan insan safen ven (SV) preparatlarındaki gevşetici etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmamız; koroner arter bypass operasyonlarından temin edilen greft materyali olarak kullanılan izole SV preparatları üzerinde yürütülmüştür. Safen ven preparatları izole organ banyo sisteminde çalışılmıştır. Her doku örneğinden 2-4 preparat hazırlanmıştır ve aynı hastanın dokuları paralel olarak çalışılmıştır. Dokuların standardizasyonu sonunda Noradrenalin (NA, 1 µM), Tromboksan A2 analogu (U46619, 30 nM) ve Prostaglandin F2α (PGF2α, 1 µM) ile önceden kastırılan izole SV preparatlarına EPA veya DHA (1-100 µM) kümülatif olarak artan konsantrasyonda uygulanmıştır. Ayrıca potasyum kanallarının rolünün değerlendirilmesine yönelik bazı dokular non-selektif potasyum kanal inhibitörü Tetraetilamonyum Klorid (TEA 10 mM, 30 dakika) ile önceden inkübe edilmiştir.

BULGULAR: EPA ve DHA doz bağımlı olarak önceden 3 farklı spazmojenle kastırılan izole SV preparatlarında gevşeme cevaplılığı oluşturmuştur. PGF2α ile önceden kastırılan dokularda EPA'nın ve DHA'nın oluşturduğu gevşeme yanıtları NA veya U46619 ile önceden kastırılan preparatlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca NA ile önceden kastırılan dokularda EPA ve DHA gevşeme yanıtları diğer kastırıcı ajanlar varlığında oluşturdukları gevşeme yanıtlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede en düşük bulunmuştur. TEA inkübasyonu sonrasında U46619 ile önceden kastırılan dokularda EPA ve DHA'nın gevşetici etkisinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma oluşmuştur.

SONUÇ: Çalışmamızda EPA'nın ve DHA'nın izole insan safen ven preparatlarında doz bağımlı bir gevşetici etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca sonuçlarımız potasyum kanallarının da bu gevşetici etkide rolünün olabileceğini önermektedir. Bu nedenle bulgularımızın klinik çalışmalarla da desteklenerek, omega-3 doymamış yağ asit takviyesinin tedavide kullanımına yeni bir katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TDK2017-2315

Anahtar Kelimeler: İnsan safen veni, koroner arter bypass operasyonu, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, vasküler tonus

Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Eşdeğer İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Pelin Tahirler¹, Şeyma Öncü¹, Aylın Arıcı¹, Reyhan Uçku², Ayşe Gelal¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İzmir

AMAÇ: Bu çalışmada tıpta uzmanlık öğrencileri (TUÖ)'nin eşdeğer ilaç (Eİ)'a dair bilgi düzeylerinin, bilgi düzeylerini etkileyebilecek faktörlerin, Eİ hakkında düşünce ve reçeteleme tutumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Tanımlayıcı, kesitsel türde olan araştırma, Haziran-Ağustos 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi'nde çalışan, reçete yazan TUÖ'leri arasında yürütüldü (n=506). Araştırma verileri 6 bölümden oluşan ve TUÖ'nin Eİ'lara dair bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirildiği anket formu ile toplandı; tanımlayıcı istatistik, t-testi ve korelasyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR: TUÖ'nin %66.0'sı anketi yanıtladı (n=334; yaş: 27.9±2.4; %51.5'i kadın). Eİ'lara dair bilgi puanları 16 üzerinden 8.2±2.9 bulundu; Eİ'lar hakkında eğitim alma, daha genç hekim olma, dahili bilimlerde çalışıyor olma bilgi puanını artıran etmenler olarak saptandı (p<0.05). Çalışmamız, TUÖ'nin neredeyse yarısının (%48.3) reçete yazarken Eİ olmasına dikkat etmediğini, bunda da etkililik ve kaliteye dair olumsuz düşüncelerinin rol oynamış olabileceğini ortaya çıkardı. Hastanın gelir durumu ve hastalığın ciddiyeti ilaç seçimini etkilemekteydi. Kaliteye dair Sağlık Bakanlığı denetimlerinin yeterliliği konusunda net fikri olmayan TUÖ sayısı, denetimleri yeterli bulan (%25.2) ve bulmayanların (%27.6) sayısından fazla idi. Eİ'in güvenli ve ucuz olduğunu düşünen TUÖ oranı sırasıyla %53.2 ve %61.8 idi. Eİ'lara dair bilgi ile tutum ve düşünce puanları arasında pozitif yönde zayıf ve anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla R=0.094, p=0.087; R=0.155, p=0.005). TUÖ'nin %86.6'sı eşdeğer ilaçların geliştirilip piyasaya çıkma süreçleri ile ilgili olarak hekimlere eğitim verilmesi gerektiğini, TUÖ'nin yaklaşık üçte biri de hekimlerin eşdeğer ilaç reçeteleme konusunda teşvik edilmesi gerektiğini bildirdi.

SONUÇ: Sonuçlar, TUÖ'nin Eİ'lara dair bilgi düzeyinin artırılması yönünde müdahalenin gerekliliğini desteklemektedir. Eİ reçetelemelerindeki olumsuz düşünce ve tutumları bilgilerinin yetersizliği ile ilişkilidir. Bu çalışma 'gerek tıp fakültesi eğitiminde gerekse tıpta uzmanlık eğitiminde Eİ'lara yönelik hedeflerin müfredata eklenmesi, halen müfredatlarında bulunan tıp fakültelerinin de eğitim programı yeterliliğini gözden geçirmeleri', gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eşdeğer İlaç, Reçeteleme Tutumu, Tıpta Uzmanlık Öğrencileri, Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Bilgi Düzeyi

Diyabetik farelerde nöropati gelişim sürecinde spinal serotonin ve 5HT6 reseptör düzeyleri ve bu reseptörlerin blokajının termal hiperaljezi üzerine etkisi

Çağda Çelik Sarı, Özgür Gündüz, Ahmet Ulugöl
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne

Birçok serotonin (5-HT1-3, 5-HT7) reseptör tipinin nöropatik ağrıdaki rolüne ilişkin detaylı çalışmalar yapılmıştır. Buna karşın 5-HT6 reseptörlerinin nöropatik ağrı patofizyolojisindeki önemine ilişkin araştırma sayısı az ve çok yenidir. 5-HT6 reseptörlerinin diyabetik nöropatik ağrıdaki etkisi çalışılmamıştır. Çalışmamızda, diyabetik farelerde ortaya çıkan nöropatinin önemli belirtilerinden olan termal hiperaljezi üzerine spinal ve sistemik 5-HT6 reseptörlerinin etkinliğini ve nöropati gelişim sürecinde 7-15. günlerde omurilik lomber arka segment serotonin ve 5-HT6 reseptör düzeylerinin değişip değişmediğini belirlemeyi amaçladık. Balb/c farelerde tek doz intraperitoneal streptozosin (150mg/kg) enjeksiyonuyla diyabet oluşturuldu. Termal hiperaljezi ölçümleri 5-9-15.günlerde hot plate testi kullanılarak yapıldı. 15. günde nöropati gelişen farelere serotonin 5-HT6 reseptör antagonisti SB-258585 intratekal (0,01-0,1-1 nmol/fare) veya sistemik (3-10-30 mg/kg/i.p.) yolla uygulandı. 30-60-90-120. dakikalarda termal hiperaljezi ölçümleriyle etkisi değerlendirildi. Ayrıca diyabetik nöropati gelişiminin 7-15. günlerinde spinal 5-HT6 reseptörleri Western blot analizi ve serotonin düzeyleri LC/MS/MS ile ölçüldü. Termal hiperaljezi ölçümlerin karşılaştırılmasında iki yönlü varyans analizi, serotonin ve reseptör düzeylerindeki değişimlerin değerlendirilmesinde t-testi kullanıldı. Streptozosin enjeksiyonundan 5 gün sonra termal hiperaljezi gelişmeye başladı. 15. günde sistemik yolla uygulanan SB258585 termal hiperaljeziyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önlerken intratekal uygulamada bu etki görülmedi. Spinal serotonin düzeylerinde nöropati gelişim sürecinde (7-15. günler) anlamlı bir değişim gözlenmezken 5-HT6 reseptör düzeyinin azaldığı belirlendi. Bulgularımız, sistemik 5-HT6 reseptörlerinin blokajının termal hiperaljeziyi önleyebileceğini ve sistemik 5-HT6 reseptörlerinin diyabetik nöropatik ağrı patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nöropati, termal hiperaljezi, serotonin, 5-HT6, ağrı.

Sıçanlarda Kolorektal Distansiyon İle İndüklenen Deneysel Viseral Ağrı Modelinde Pantoprazolün Antinosiseptif Etkisi

Bahar Akyüz¹, Hakan Balcı¹, Ayhan Bozkurt², S. Sırrı Bilge¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

AMAÇ: Sıçanlarda kolorektal distansiyonla (KRD) indüklenen viseral ağrı klinikte bağırsak, mesane ve uterus gibi içi boş organlardan kaynaklanan viseral ağrıyı taklit etmektedir. Bu çalışmada in-vitro olarak voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerinden düz kas gevşemesine aracılık ettiği gösterilen proton pompa inhibitörlerinden pantoprazol'ün KRD ile indüklenmiş viseral ağrı modelindeki etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: 250-300 gram ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanlar 4 gruba (n=6) ayrıldı. Anestezi altında eksternal oblik kaslarına bipolar elektrot, sağ juguler venlerine ise intravenöz (i.v) ilaç uygulaması için kateter yerleştirildi. Bir haftalık iyileşme periyodundan sonra gece açlığını takiben sıçanların rektum ve çıkan kolonuna yerleştirilen 6 cm'lik balon, hava ile şişirilerek intrakolonik basınç 0 mmHg'den 80 mmHg'ye çıkarıldı. Eksternal oblik kasın kasılması sonucu oluşan viseromotor yanıt (VMY), implante edilen elektrotlardan PowerLab veri kazanım sistemi kullanılarak kaydedilen EMG aktivitesi ile ölçüldü. Madde uygulamasından önce beşer dakika arayla uygulanan 4 kez 80 mmHg'lik basınçla oluşan EMG yanıtlarının ortalaması %100 viseromotor yanıt (0. dakika) olarak kabul edildi. Pantoprazol 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda i.v olarak uygulandı. Kontrol grubuna %0.9'luk NaCl (i.v) uygulandı.

BULGULAR: Pantoprazol 25 ve 50 mg/kg dozlarında viseromotor yanıtı değiştirmezken 100 mg/kg dozunda KRD ile indüklenen viseromotor yanıtı anlamlı şekilde azalttı (p<0.05).

SONUÇLAR: Sonuçlar pantoprazolün KRD ile indüklenen viseral ağrı modelinde antinosiseptif etkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal distansiyon, pantoprazol, proton pompa inhibitörleri, viseral ağrı

Hekimlerin İlaç Seçimlerini Etkileyen Faktörler

Demet Döndü Kasım, Özlem Çelik Aydın, Canan Uluoğlu, Hakkı Zafer Güney
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Akılcı ilaç kullanımı, kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine uygun olan ilaca, uygun süre ve dozda, en uygun maliyette ve kolayca ulaşabilmeleri olarak tanımlanmaktadır¹. Çalışmamızda hekimlik yaşamı boyunca karşılaşılan değişik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların seçiminde ve reçetelenmesinde etkili olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve YÖNTEMLER: Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında ağırlıklı olarak İstanbul ve Ankara'da olmak üzere toplam 26 merkezde; %86 oranında psikiyatri alanındaki 75 hekime; literatür taramasıyla geliştirilmiş; kanıta dayalı tıp ve akılcı ilaç kullanımıyla ilgili tanımlayıcı anket çalışması, örneklem seçilmeden, ulaşabildiğimiz hekimlere uygulanmıştır. SPSS 15 veri analizi kullanılmıştır.

BULGULAR: Anketimize katılanların %78'i asistan hekimdir. Akılcı ilaç kullanımı, farmakoekonomi, farmakovijilans ve kanıta dayalı tıp konulu eğitimlere katılma oranları sırasıyla; %42.7, %14,7, %10.7 ve %32'dir. İlaç seçiminde etkili olan özellikleri sıralamaları etkililik (%56 en önemli), güvenilirlik (%44 orta), uygunluk (%43 orta) ve maliyet (%56 en önemsiz) şeklinde olmuştur.

Piyasada bulunan ilaçları reçete ederken başvurdukları kaynakları, internet (medline vb.), meslektaş bilgisi, Türkiye İlaç Kılavuzu sık; tıp dergisi makaleleri, ilaç bültenleri orta-sık; kongre sunumları, firma satış temsilcilerine orta-az olarak belirlemişlerdir. Piyasaya yeni çıkan ilaçları reçete ederken ise meslektaş bilgisi, ilaç rehberleri sık; firma satış temsilcileri, ilaç bültenleri, tıp dergisi makaleleri orta-sık; firma toplantıları, kongre sunumları orta; internet (medline vb.), Türkiye İlaç Kılavuzuna az başvurduklarını belirtmişlerdir. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) kriterlerini² %91 oranında duymamışlardır. Kanıt değeri açısından büyük çoğunluğu meta-analizi en değerli, uzman komite raporlarını en değersiz olarak değerlendirmişlerdir.

SONUÇ: Akılcı ilaç seçiminde hekimlerimiz en çok etkililiğe önem verdiklerini, buna karşılık en az maliyete önem verdiklerini belirtmişlerdir. Piyasada mevcut bulunan ilaçları reçete ederken internet, meslektaş bilgisi, Türkiye İlaç Kılavuzuna sıklıkla başvururlarken, yeni piyasaya çıkan ilaçların reçetelenmesinde meslektaş bilgisi ve ilaç rehberlerine sıklıkla başvurduklarını belirtmişlerdir. SIGN kriterlerini duymamalarına rağmen, hekimlerimiz meta-analizin kanıt açısından en değerli olduğunu, yine uzman komite raporlarının ve yarı-deneysel çalışmaların kanıt piramidinin³ altlarında yer aldığını belirtmişlerdir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, kanıt piramidi, SIGN

Sıçan Alzheimer Hastalığı Modelinde Ursodeoksikolik Asit Tedavisinin Uzaysal Bellek Üzerine Olumlu Etkisi

Şaban Remzi Erdem, Karl Michael Lux, Ayşe Ece Aslan, Aslı İda Burucu, Burak Gür, Pervin İrem İvegen, Ecem Kutlu, Gül Merve Şen
Başkent Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Yaşlılardaki demansın %80'inden sorumlu olan Alzheimer hastalığı (AD) histopatolojik olarak amiloid-beta birikimine bağlı hücre-dışı senil plaklar ve hiperfosforile-Tau birikimine bağlı hücre-içi nörofibriler yumaklar ile karakterize, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Ursodeoksikolik asit (UDCA) vücutta az miktarda bulunan bir sekonder safra asitidir. UDCA'nın bilinen hepatoprotektif etkisinin yanında nöroprotektif etki gösterdiği de bildirilmiştir. UDCA'nın AD'de mitokondriyal disfonksiyona bağlı apoptozu engelleyerek nöroprotektif etki göstermesi olasıdır. Bu çalışmanın amacı sıçanlarda intraserebroventriküler (icv) streptozotosin (STZ) uygulaması ile oluşturulan AD modelinde UDCA'nın olası olumlu etkisini nöropsikofarmakolojik ölçütler aracılığıyla incelemektir.

YÖNTEM: DA19/03 nolu proje kapsamındaki deneylerde 24 adet genç-erişkin erkek Sprague-Dawley sıçan ($402\pm 7g$) kullanıldı. Latin Karesi yöntemiyle, STZ ve UDCA uygulamasına göre 4 deney grubu (1.STZ, 2.STZ+UDCA, 3.UDCA, 4.Kontrol) oluşturuldu. Sıçanlar Barnes Labirentinde saptanan bilişsel performanslarına göre tabakalı-rastgele-örnekleme yöntemiyle gruplara altışarlı olarak homojen biçimde dağıtıldı. STZ ve STZ+UDCA gruplarında lateral ventriküllere STZ enjeksiyonu ($3mg/kg/20\mu l$, 1. ve 3. gün) yapıldı, UDCA ve STZ+UDCA gruplarında UDCA tedavisi ($50 mg/kg/1ml/gün$, oral, 14 gün) uygulandı, kontrol grubuna eş-hacimlerde yapay-BOS (icv) ve içme suyu (oral) verildi. Nörokognitif testlere (Yükseltilmiş-Artı-Labirent, Açık-Alan, Yeni-Nesne-Tanıma, Morris-Su-Labirenti) 14. günden itibaren başlandı. Veriler (ortalama \pm SEM) varyans analizi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Morris-Su-Labirentindeki prob deneyinde, kontrol grubuna ($23,4\pm 3,89sn$) göre, icv STZ uygulamasının uzaysal-belleği bozduğu ($15,5\pm 2,55sn$), UDCA tedavisinin ise bunu düzelttiği ($24,6\pm 1,6sn$) saptandı. Yeni-Nesne-Tanıma deneyinde de bilişsel performansın STZ grubunda bozulduğu, diğer 3 grup arasında ise bir fark olmadığı görüldü. Anksiyojeneze ilişkin deneylerde (Açık-Alan, Yükseltilmiş-Artı-Labirent) gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Tartışma ve SONUÇ: Sıçanlarda bilişsel performansta icv STZ uygulamasına bağlı bozulmanın UDCA tedavisi ile düzelmesi AD tedavisi yönünden umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, Streptozotosin(STZ), Ursodeoksikolik Asit(UDCA), Sıçan

Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Biyobenzer İlaçlar Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışları

Ebru Gökdemir¹, Şeyma Öncü¹, Ayşe Gelal¹, Reyhan Uçku², Mualla Aylin Arıcı¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Biyobenzer ilaç, ruhsatlı biyoteknolojik referans bir ilaca yüksek düzeyde benzerlik gösteren ve referans ilacın patent süresi dolduktan sonra üretilen ilaçtır. Çalışmamızda, biyolojik ilaçları sık reçeteleyen alanlarda çalışan hekimlerin, biyobenzer ilaçlar konusundaki bilgi, düşünce, davranışları değerlendirildi, bilgi düzeyini etkileyen faktörler incelendi.

GEREÇ-YÖNTEM: Tanımlayıcı, kesitsel, çalışmamızda veriler; bu ilaçları sık reçeteleyen, Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji, Dermatoloji, Göğüs Hatalıkları, Nöroloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dallarında çalışan hekimlere (n=184), uygulanan anket yoluyla toplandı. Anket, hekimlerin demografik bilgilerinin, biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi düzeylerinin, düşüncelerinin, davranışlarının sorgulandığı 57 sorudan oluşmaktaydı. Her doğru yanıtta 1, yanlış/fikrim yok yanıtına 0 puan verilerek biyobenzer ilaçlara dair bilgi puanı hesaplandı. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki, sayısal değişkenler için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis analizi ile, kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Eksiksiz olarak tamamlanan 114 anketin verileri değerlendirildi. Ankete katılan hekimlerin %52.6'sı erkekti. Hekimlerin yaş ortalaması 31.9 ± 9.3 idi. Hekimlerin %69.3'ü tıpta uzmanlık öğrencisiydi. Biyobenzer ilaçlara dair bilgi puanı ortalaması, 14 puan üzerinden 7.6 ± 2.5 idi; biyobenzer kavramını duymuş olan (7.9 ± 1.9) hekimlerin duymamış (2.5 ± 3.9) olanlara göre ve biyobenzer ilaçlar konusunda eğitim almış olan hekimlerin (8.7 ± 1.4) almayanlara göre (7.3 ± 2.6) bilgi puan ortalamaları anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.024$). Öğretim üyelerinin bilgi puanı ortalaması (8.7 ± 1.6) uzmanlık öğrencilerine (7.2 ± 2.7) göre yüksekti ($p=0.018$). Hekimlerin %45.2'si biyobenzer ilaçların biyolojik ilaçlar kadar etkili olmadığını, %35.9'u ise güvenli olmadığını düşündüğünü bildirdi. Hekimlerin büyük çoğunluğu (%76.2) biyobenzer ilaç reçete ettiğini ancak %17.2'si biyobenzer ilaç reçeteleme konusunda tereddüt yaşadığını beyan etti. Hekimlerin yaklaşık yarısı (%52.9) ilaç endüstrisinin yaptığı tanıtım faaliyetlerinin, biyobenzer ilaç reçeteleme davranışını olumlu yönde etkilediğini düşündüklerini bildirdi.

SONUÇ: Biyobenzer ilaçların etkili ve güvenli olduğunu düşünen hekim sayısı oldukça düşüktür. Hekimlerin, biyobenzer ilaçlar ile ilgili bilgi puanı ortalamalarının da düşük olması, hekimlerin bu konuda eğitim gereksinimlerinin olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bilgi düzeyi, Biyobenzer ilaç, Biyolojik ürün, davranış, düşünce, hekim

Diş hekimlerinin akılcı ilaç seçiminde bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi

Olca Kiroğlu¹, Emine Ekemen¹, Fatih Berktaş¹, İlker Ünal²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Adana

AMAÇ: Diş hekimlerinin, hastalarının tedavisinde yeterli başarıyı sağlamaları için, mevcut ilaçlar arasında en uygununu seçmelerinin önemi büyüktür. Diş hekimlerinin akılcı tedavi kararını verirken, doğru tanı, tedavi hedefi, anamnez bilgisi, ilaç seçimi ve reçetelenmesi gibi birçok konuya dikkat etmeleri gerekmektedir. Bu çalışmada diş hekimlerinin akılcı ilaç seçimi sırasında hastanın anamnez bilgileri ve ilaca ait bilgilerden ne kadar yararlandığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM-GEREÇLER: Çalışma tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Adana bölgesinde pratisyen ve farklı uzmanlık alanlarında çalışan 180 diş hekimine anket uygulanarak oluşturulmuştur. Ankette akılcı ilaç seçiminde diş hekimlerinin tutumunu değerlendiren sorular bulunmaktadır.

BULGULAR: Ankette diş hekimlerinin akılcı ilaç seçiminde anamnez bilgileri ve ilaca ait bilgilerinin değerlendirilmesine yönelik tutumları araştırılmıştır. Ankete katılan diş hekimlerinden "Hastaların kullandığı ilaçları sorgularım" diyenlerin oranı %72,8'dir. "Hastanın ilaç allerjisini sorgularım" diyenlerin oranı % 81,7'dir. "Sistemik hastalıkları sorgularım" diyenlerin oranı % 83,3, "hamilelik ve emzirme bilgilerini sorgularım" diyenlerin oranı % 70,0 dir. Diş hekimlerinin % 71,0'nin ilaç kullanırken endikasyon bilgisine sahip olduğu görülmüştür. İlacın farmakolojik bilgilerine % 47,2'sinin iyi şekilde hakim olduğu tespit edilmiştir. İlacın uygulama şekli konusunda % 62,8'nin bilgi sahibi olduğu belirlenmiştir. İlacın kontraendikasyonları konusunda %52,3'si, yan etkileri konusunda % 41,1'nin bilgi sahibi olduğu görülmüştür. İlaçların diğer ilaç veya gıdalarla etkileşimleri konusunda %35,3'nün yeterli bilgiye hakim olduğu tespit edilmiştir. Diş hekimlerinin %77,0'nin ilaç fiyatları konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları görülmüştür.

SONUÇLAR: Pratisyen ve uzman diş hekimleri arasında yaptığımız çalışmada akılcı ilaç reçeteleme konusunda hastanın anamnez bilgilerinin sorgulanması ve kullanılan ilaçlar ait bilgilerin hakimiyeti açısından bazı bilgi ve tutumlarının eksik olduğu görülmüştür. Bu durum Adana bölgesinde çalışan pratisyen ve uzman diş hekimlerinde akılcı ilaç kullanımı konusunun sürekli tıp eğitiminin güncellenerek devam etmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, diş hekimi, ilaç, bilgi ve tutum

Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortioksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin serum 8-OHDG düzeyleri üzerine etkisi

Gökhan Oto¹, Hamit Hakan Alp², Barış Çelik¹, Halil İbrahim Akbay³, Yılmaz Koçak⁴, Hülya Özdemir¹, Rezzan Temelli Göçeroğlu¹

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van

³Bartın Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Bartın

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van

Bu çalışma, kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortioksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin serum 8-OHDG düzeyleri üzerine etkilerini araştırmak için tasarlandı. Çalışmada 200 ± 20 g ağırlığında 72 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 8 adet olacak şekilde 9 gruba ayrıldı. Grup 1: kontrol grubu, (strese maruz kalmadı) Grup 2: DMSO-çözücü grubu, strese maruz kalmadı. Grup 3: stres grubu, kronik immobilizasyon stresine maruz kaldı. Grup 4: Vortioksetin + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce 10 mg / kg / gün dozunda vortioksetin verildi. Grup 5: Fluoksetin + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce 10 mg / kg / gün dozunda fluoksetin verildi. Grup 6: Resveratrol + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce 100 mg / kg / gün dozunda resveratrol verildi. Grup 7: Vortioksetin (10 mg / kg / gün) + Resveratrol (100 mg / kg / gün) + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce vortioksetin ve resveratrol verildi. Grup 8: Fluoksetin (10 mg / kg / gün) + Resveratrol (100 mg / kg / gün) + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce fluoksetin ve resveratrol verildi. Grup 9: Vortioksetin (10 mg / kg / gün) + Fluoksetin (10 mg / kg / gün) + Resveratrol (100 mg / kg / gün) + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce vortioksetin, fluoksetin ve resveratrol verildi. Kronik immobilizasyon stresi uygulaması için hayvanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika sabitleyici kafese konuldu. Çalışma sonunda sıçanların kalbinden tekniğine uygun olarak alınan kanlardan elde edilen serum numunelerinde yapılan analiz sonuçları gösterdi ki immobilizasyon stresi sıçanlarda 8-OHDG düzeylerini artırırken; immobilizasyon stresi + tedavi uygulanan gruplarda bu değerler daha düşük bulundu. Ayrıca; tedaviye antioksidan etkili resveratrol ilavesinin 8-OHDG düzeyini azaltmada daha etkili olabileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Immobilizasyon stresi, vortioksetin, fluoksetin, resveratrol, 8-OHDG

SUNULMADI

Pregabalinin Sıçanlardaki Antidepresan ve Anksiyolitik İlaçlarla Karşılaştırılması

Mustafa Erhan Çivgin¹, Şule Aydın¹, Cansu Kılıç¹, Zeynep Gül Şanlı¹, Cafer Yıldırım¹, Fatma Sultan Kılıç¹, Setenay Öner²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Biyoistatistik ABD, Eskişehir

GİRİŞ: Pregabalin tedaviye dirençli epilepsi, nöropatik ağrı, fibromiyalji ve jeneralize anksiyete bozukluğu tedavisinde oral yoldan kullanılan bir ilaçtır. Yapıca gabapentine benzer. Bununla beraber etki mekanizması GABA'erjik süreç üzerinden değildir. Çalışmamızda diğer anksiyolitik ve antidepresan etkili olduğu bilinen ilaçlarla pregabalinin bu etkilerini araştırmayı amaçladık

METOD: Çalışmamızda Wistar cinsi albino erkek sıçanlar(250±25gr) kullanıldı. 13 deney grubu (n:7) oluşturuldu. SF (kontrol), pregabalin (5,10,20,40mg/kg), amitriptilin(10mg/kg), fluoksetin(5mg/kg), ketamin(10 mg/kg) ve diazepam(5 mg/kg) tek doz halinde intraperitoneal uygulandı. Pregabalin 20mg/kg kombinasyon gruplarında kullanıldı. Yükseltmiş artı labirent testi, lökomotor aktivite testi ve zorlu yüzdürme testi uygulandı. Sonuçların istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar median (%25-75) olarak ifade edildi.. İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR: Pregabalin doz bağımlı anksiyolitik etki ve dozdan bağımsız olarak depresan etki göstermiştir. Kombinasyonlu kullanımda pregabalin; amitriptilin, ketamin, ve diazepamın antidepresan etkisini azaltırken, fluoksetinin antidepresan etkisinde bir değişikliğe sebep olmamıştır. Ayrıca pregabalin; amitriptilinin anksiyolitik etkisini azaltırken, diazepam ve fluoksetinle beraber kullanıldığında bunların anksiyolitik etkilerinde değişiklik oluşturmamıştır. Pregabalinin ketaminle kombinasyonunda anksiyolitik etki görülmüştür.

TARTIŞMA: Pregabalinin tüm dozlarında depresan etkisi ortaya çıkarken, doza bağımlı olarak anksiyolitik etkisi görülmektedir. Epilepsi veya Nöropatik ağrı da Pregabalin kullanılıyorsa, depresyon tedavisi de gereken bir durum olduğunda SSRI grubu (Fluoksetin) bir ilaçla kombine edilmelidir. Aksi takdirde depresan etkisi nedeniyle diğer grupların etkileri de kaybolacaktır. Bu durum farmakoekonomi açısından dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pregabalin, anksiyolitik etki, depresan etki

Euteroe Olerecea Ekstratının Sıçanlardaki Antidepresan ve Anksiyolitik Etkisinin Diğer Antidepresan ve Anksiyolitik İlaçlarla Karşılaştırılması

Şule Aydın¹, Cafer Yıldırım³, Cansu Kılıç¹, Setenay Öner², Fatma Sultan Kılıç¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Biyoistatistik ABD, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Mahmutiye Atçılık Meslek Yüksekokulu: Eskişehir

GİRİŞ: Depresyon ve anksiyete sıkça görülen psikiyatrik rahatsızlıklardır ve bazı başka hastalıkların prognozlarını ve tedavilerine cevabı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Depresyonun patogeneğinde inflamatuvar bir sürecin olabileceği öne sürülmektedir. Biz de çalışmamızda antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülen Euterpe Olerecea(EO) ekstratının antidepresan ve anksiyolitik etkilerini araştırmayı amaçladık.

METOD: Wistar albino cinsi sıçanlar, kontrol(SF), EO 30,100,300mg/kg, Amitriptilin(20mg/kg), Fluoksetin(20mg/kg), Diazepam (5mg/kg), ketamin(5 mg/kg) ve bunların EO100 mg/kg ile ikili kombinasyonlarının oral yolla uygulandığı 12 gruba rastgele olacak şekilde ayrılmıştır. Antidepresan ve anksiyolitik aktivitenin araştırılması için zorlu yüzdürme ve yükseltmiş artı labirent testleri kullanılmıştır. Ayrıca sıçanların lokomotor aktiviteleri de incelenmiştir. Testler ilaçların verilmesinden 1,5 saat sonra uygulanmıştır. Sonuçların analizinde one way ANOVA kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: EO ekstratının tüm dozlarında zorlu yüzdürme testinde hareketsiz kalınan sürede ve yükseltmiş artı labirent testinde kapalı kolda geçirilen sürede belirgin azalma görülmüştür. EO 100mg/kg; amitriptilin, ketamin ve diazepamla benzer etkiler göstermiştir. Ancak fluoksetin 20mg/kg kontrol grubuna kıyasla hareketsiz kalınan süreyi ve kapalı kolda geçirilen süreyi azaltmamıştır. Tüm kombinasyonlarda hem hareketsiz kalınan süre hem de kapalı kolda geçirilen süre konrole göre istatistiksel olarak anlamlı olurken, EO 100mg/kg ye göre anlamlı bir fark olmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda EO özellikle 100mg/kg dozda referans antidepresan ve anksiyolitik ilaçlarla kıyaslandığında belirgin antidepresan ve anksiyolitik etki göstermiştir. Bununla beraber fluoksetinin depresyon ve anksiyete testlerinde etki göstermemesinin sebebi ilacın akut olarak uygulanması olabilir. İlave olarak EO nun tüm dozlarında lokomotor aktivite açısından anlamlı bir fark oluşmamıştır. EO100mg/kg dozunun diğer ilaçlarla kombinasyonlarında ise sadece diazepam ile kombinasyonunda lokomotor aktivite artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Euterpe olerecea, anksiyolitik etki, depresan etki

Omega agatoksin IVA'nın sıçanlarda antiepileptik etkilerinin araştırılması

Salim Yalçın İnan¹, Barkın İlhan², Gamze Tanrıöver³

¹Konya-NE Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya

²Konya-NE Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Konya

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya

GİRİŞ: Epilepsi tekrarlayan nöbetler ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Yapılan klinik çalışmalarda epilepsi hastalarının yaklaşık %70'i günümüzde kullanılan antiepileptik ilaçlara yanıt vermekte, %30'u ise farmakolojik tedaviye direnç göstermektedir. Tedavi edilen hasta grubunun birçoğunda ise ilaçlara bağlı advers etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu durum, yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Çalışmamızda nöroprotektif etkileri gösterilen P/Q-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokörü omega agatoksin IVA'nın sıçanlarda antiepileptik etkilerini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmalarımızda Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alınan genç erkek (290-320 g ağırlığında) Wistar albino türü sıçanlar kullanıldı (Etik Kurul No: 2018/7). Agatoksin (0.01, 0.1, 0.5 ve 1 nM / 5 µl) veya %0.9'luk NaCl ketamin+ksilazin ile anestezi edilen sıçanlara stereotaksik cerrahi ile intraserebroventriküler yoldan verildi. Deneysel epilepsi pentilentetrazol (60 mg/kg) ile oluşturuldu. İstatistiksel analizler için One-way ANOVA post-hoc Tukey testi kullanıldı. EEG verileri, epidural vida elektrotlar üzerinden, açık kaynaklı bir EEG yazılım-donanım sistemi olan Octopus-Reel kullanılarak, 250sps örnekleme hızında, 0.3Hz-70Hz aralığını içerecek şekilde kaydedildi.

BULGULAR: Agatoksin 0.1 ve 0.5 nM dozlarında myoklonik ve klonik konvülsiyonların başlama zamanını kontrole göre uzattı. Ancak bu uzama yalnızca 0.5 nM dozda anlamlı bulundu ($P<0.001$). Agatoksin 0.5 nM'den daha yüksek dozlarda (1 ve 80 nM) konvülsiyonların şiddetini artırdı. EEG verileri GNU/Octave ortamında yazılmış bir betik kullanılarak deneyin farklı kısımları için incelenerek nöbet belirteçleri arandı. Zaten belirgin olan nöbet süreci, kayan pencere FFT analizi ile de doğrulandı. Agatoksin 0.5 nM dozunda kontrole göre EEG'de görülen epileptik deşarjları azalttı.

SONUÇ: Bulgularımız P/Q-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokörü omega agatoksin IVA'nın potansiyel bir anti-epileptik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamıza pentilentetrazol kindling grubu ve histolojik incelemelerle devam etmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Pentilentetrazol, Agatoksin

Telmisartan, Perindopril ve Nebivololün Endotel Koruyucu Etkilerinin in-vitro olarak Karşılaştırılması

Selçuk Şen¹, Ebru Hacıosmanoğlu²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Farmakoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

AMAÇ: Çalışmada, bir anjiotensin reseptör blokeri telmisartan, bir anjiotesin dönüştürücü enzim inhibitörü perindopril ve bir beta-bloker nebivololün endotel koruyucu etkilerinin in-vitro koşullarda karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada, HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, İnsan Göbek Kordonu Endotel Hücresi) hücre hattı kullanıldı. Hücreler standart kültür koşullarında, % 10 FBS ve % 1 penisilin/streptomisin içeren DMEM-F12 medyumda 37 °C, %5 CO2 ortamında çoğaltıldı. Hücreler çalışmadan bir gün önce kuyu başına 3x10³ hücre olacak şekilde 96 kuyulu platelere ekildi. Ertesi gün 1 saat 100 µg/mL lipopolisakkarit (LPS) uygulaması sonrası artan konsantrasyonlarda (1, 5 ve 10 µg/mL) nebivolol, perindopril ve telmisartan ayrı ayrı uygulandı ve 24 saat standart kültür koşullarında inkübe edildi. Kontrol grubuna madde uygulanmadı. Sonrasında MTT canlılık testi ile hücre proliferasyonlarına bakıldı. Her bir uygulama için 3 örnek çalışıldı. İstatistiksel yöntem olarak tek-yönlü ANOVA ve post- hoc Tukey testi kullanıldı.

BULGULAR: MTT analizi ile yapılan canlılık testinde kontrol ile kıyaslandığında, telmisartan 5 ve 10 µg/mL dozlarında benzer etkili bulundu (sırasıyla p=0,967 ve p=0,285). Diğer tüm ilaçlar ve dozlarda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Sadece LPS uygulaması ile kıyaslandığında; perindopril (1, 5 ve 10 µg/mL dozları için sırasıyla p= 0,043, p< 0,001, p<0,001) ve telmisartan tüm dozlarında (p<0,001) hücre canlılığı açısından koruyucu etki gösterirken, nebivolol ile bu etki görülmedi.

SONUÇ: In-vitro koşullarda yapılan çalışmada, hücre canlılığı açısından telmisartan ve perindopril ile koruyucu etki gösterilmiştir. Bu etki telmisartan için biraz daha belirgin bulunmuştur. Nebivolol ile ise çalışmada koruyucu bir etki görülmemiştir. Elde edilen sonuçların ileride yapılacak araştırmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Telmisartan, Perindopril, Nebivolol, endotel

Toluen, Benzen, Ksilen, Stiren Ölçüm Metodlarının Validasyon Çalışması

Çağıl Önal Sis, Enis Macit, Kemal Gökhan Ulusoy, Oğuzhan Yıldız
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AbD, Ankara

GİRİŞ: Toluen, benzen, ksilen ve stiren boyaların ve çözücülerin bileşenleri olarak yaygın kullanıma sahiptirler ve bu nedenle zehirlenme vakalarına neden olabilirler. Toluen, benzen ve ksilen içeren çözücülerin kötüye kullanılması, özellikle gençler için sosyal bir sorundur. Bu dört çözücünün inhalasyon, per-os ve perkütan olarak kullanımları insan vücudunda hızla emilip, merkezi sinir sisteminin baskılanması gibi çeşitli etkilere neden olmaktadır. Ek olarak, benzen ve stiren kanserojen bileşikler olarak kabul edilmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmada kan örneklerinde gaz kromatografisi-head space yöntemi kullanılarak toluen, benzen, ksilen ve stirenin aynı anda hızlı ve geçerli ölçüm metodu valide edilmiştir.

YÖNTEM: Analizlerin gerçekleştirilmesinde gaz kromatografisi-headspace sistemi AOC-5000 oto örnekleyici ile birlikte kullanıldı. Oto örnekleyici için enjektör ısı 700C, enjektör portu ısı 1700C, ajitatör ısı 700C, karıştırma miktarı 500 rpm olarak ayarlandı. J&W HP-Innowax, 20 m, 0.18 mm, 0.18 µm kolon kullanılmış olup fırın programı 400C başlangıç ısı dakikada 5 derecelik artışlarla 700C'ye ve 20 derecelik artışlarla 2800C'ye ayarlandı. Stok çözeltilerden toluen, benzen, ksilen ve stiren için 1, 5, 10, 20, 50, 100 ve 500 ng/ml derişimlerde uygun enjeksiyonlar yapılarak analitik metod validasyonu gerçekleştirildi.

BULGULAR: Doğrusallık değerlendirmesi için toluen, benzen, stiren ve ksilen'e ait üçer adet enjeksiyon yapılmış ve R2 değerleri sırasıyla 0.9985, 0.9976, 0.9948, 0.9959 olarak hesaplanmıştır. Tekrarlanabilirlik ölçümleri sırası ile toluen, benzen, ksilen ve stiren için 20-100-500 ng/ml derişimlerde %RSD değerleri 7.4219, 4.1677, 1.4581 / 4.9239, 4.3945, 1.0007 / 3.8946, 1.7918, 1.3463 / 1.8382, 3.4153, 3.2383 olarak bulunmuştur. Ayrıca toluen, benzen, stiren ve ksilen'e ait LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0.55 ng/ml-1.68 ng/ml, 0.36 ng/ml-1.10 ng/ml, 0.44 ng/ml-1.34 ng/ml, 0.36 ng/ml-1.08 ng/ml olarak tespit edilmiştir.

SONUÇ: Kan örneklerinde yapılan bu yöntem geçerliliği çalışmasından toluen, benzen, stiren ve ksilene ait düşük dedeksiyon limitleri ve tekrarlanabilirlik sonuçları ile metodun geçerliliği ortaya konulmuştur. Bu değerler sayesinde belirtilen maddeler analizlerde hızlı ve geçerli bir şekilde tespit edilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: benzen, ksilen, stiren, toluen, gaz kromatografisi, headspace sistemi

İlaç Sınıflandırmaları ve Rutinde Kullanımları

Serkan Kemer, Hakan Ergün

Ankara Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: İlaç sınıflandırmaları, lisans eğitimi sırasında sağlık çalışanlarına, ağırlıklı olarak kullanıldıkları sistemlere göre öğretilmektedir. Oysa mesleki uygulamalarda lisans düzeyinde üzerinde durulmayan ancak pratikte önemli birçok farklı amaçlı sınıflandırma bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, 1976 yılında ilaç sınıflandırmalarından kaynaklanan kargaşayı bir noktada giderebilmek için çok yönlü "Anatomik Terapötik Kimyasal" (ATC) sınıflandırma sistemini ve yine 1977 yılında sağlık organizasyonları için "Temel İlaçlar Listesini" duyurmuştur. Burada sunduğumuz anket çalışmasının amacı doktor, eczacı ve hemşire gibi sağlık çalışanlarının ilaç sınıflandırmaları ve spesifik olarak "Yüksek Riskli İlaçlar" ile ilgili bilgi düzeyini ve rutin kullanımdaki tutumlarını belirlemektir.

YÖNTEMLER: Çalışmamızın bu pilot bölümü 194 doktor, eczacı ve hemşire sağlık çalışanına çevirim içi olarak çeşitli farklı sosyal medya ve direkt mesajlaşma uygulamaları vasıtasıyla ulaşılarak 19 soruluk bir anket ile gerçekleştirilmiştir. Anketin üç farklı bölümünde sağlık çalışanlarının sınıflandırmalarla ilgili bilgi düzeyi ve tutumu, "Yüksek Riskli İlaç" sınıflandırması ile ilgili spesifik bilgi düzeyi ve demografik verileri toplanmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 82(%39.8) doktor, 66(%34) eczacı ve 46(%23.7) hemşire katılmıştır. Katılımcıların 120'si(%60.6) 20-40 yaş aralığında, 74'ü(%39.4) 40 yaş üstü grupta yer almış, üniversite hastanesinde, devlet hastanesinde ve serbest eczanede çalışanların sayısı sırasıyla 66(%33.5), 47(%23.9) ve 37(%18.8) olarak belirlenmiştir. Anket sorularına verilen yanıtlar incelendiğinde katılımcıların 95'i(%48) ATC ilaç sınıflandırmasını bilmediğini ve 137'si(%69.5) rutinde kullanmadığını ifade etmiştir. Yüksek Riskli ilaçlar ile ilgili tanımı 186(%95.4) katılımcı doğru yanıtlarken spesifik ilaç risk sınıflandırması sorularına doğru yanıt veren katılımcı sayıları 113(%60.8) ve 139(%74.3) olmuştur.

SONUÇ: İlaçları sınıflandırmanın temel amacı ilacın en güvenli şekilde ve en yüksek fayda ile kullanılmasını sağlamakla birlikte doktor, eczacı, hemşire gibi meslek gruplarının da mesleki pratiklerini kolaylaştırmaktır. "Tıbbi Hatalı Uygulama" davası ile sonuçlanan ilaç uygulama hatalarının önemli bir kısmının "Yüksek Riskli İlaçlar"ın yanlış uygulanmasından kaynaklandığı görülmektedir. Bu nedenle ilaç uygulanmasından sorumlu meslek gruplarının bu konu ile ilgili bilgi düzeyinin mezuniyet sonrası eğitimlerle artırılması ve ilaçlar üzerine uyarıcı işaretler konulması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: ATC sınıflandırması, temel ilaç listesi, yüksek riskli ilaçlar

Kızılıcık Ekstraktının Fare Katı Tümör Dokularında Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Yeşim Ayşe Göçmen¹, Seher Yılmaz²

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD

²Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD

Kızılıcık (*Cornus Mas L.*) ekstraktlarının çeşitli kanser modellerinde tümör hacmini, vasküler yoğunluğu ve oksidatif stres düzeyini değiştirebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, farklı dozlarda *Cornus Mas L.* ekstraktının BALB/C tipi fare katı tümörleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Taze *Cornus Mas L.* meyveleri yaklaşık 15 dakika distile su içinde kaynatılıp öğütülerek, filtre yardımı ile süzüldü. Konsantre şurubu hazırlamak için süzüntü bir süre daha kaynatılıp soğuduktan sonra -80°C'de donduruldu ve liyofilize edildi. Konsantre şurubun tozu, tedavi gruplarına uygulanmak üzere her gün taze olarak fosfat tamponlu tuzlu suyla (PBS 0.1 M, pH 7.4) karıştırılarak ekstrakt hazırlandı.

Çalışmamızda kullanılan toplam 24 adet BALB/C erkek fare 4 eşit gruba ayrıldı. Grup 1: Negatif Kontrol Grubu: Hayvanlar 15 gün normal bir diyetle beslendi ve 0.1 ml PBS, 15 gün boyunca subkütan (SC) uygulandı. Grup 2: Pozitif Kontrol Grubu: Birinci günde, bu gruba dâhil olan farelerin enselerine 0.1 ml Ehrlich Ascites Tümör (EAT) hücreleri (bir milyon) SC enjekte edildi. 1. günden başlayarak, 15 gün boyunca farelere periton içine (IP) 0.1 ml PBS enjekte edildi. Ensede oluşan katı tümör varlığı, dijital kumpas ile ölçülerek hesaplandı. Tümör tedavi gruplarındaki hayvanlara, katı tümör oluşumundan sonra 100 mg / kg (Grup3) ve 200 mg / kg (Grup4) *Cornus Mas L.* ekstraktları IP uygulandı. Deney sonunda hayvanlar sakrifiye edildi ve ensede oluşan katı tümör dokuları çıkartılarak soğuk PBS içinde homojenize edildi. Süpernatantlarda ELISA Kitleri kullanılarak 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), malondialdehit (MDA) ve asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyeleri ölçüldü. Doku protein miktarları da ölçülerek sonuçlar mg protein başına hesaplandı.

Farklı dozlarda *C. mas L.* ile yapılan tedavi gruplarında (Grup 3 ve Grup 4), doku 8-OHdG, MDA ve ADMA seviyelerinin pozitif kontrol grubuna göre (Grup 2) daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Çalışmamızda *Cornus Mas L.*'nin katı tümör dokularında DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonunu etkilemekte olduğu kanaati oluşmuş olmakla birlikte altında yatan mekanizmayı aydınlatmaya yönelik geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Cornus Mas L.*, Solid, Tumor, Mice, oxidative stress.

Obez Zucker Sıçanların Kardiyovasküler Sisteminde Kızılılık (*Cornus mas L.*) ve Koenzim Q10'un Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Üzerine Etkileri

Ezgi Dayar, Martina Cebova, Michaela Kosutova, Olga Pechanova

Slovak Academy of Sciences, Centre of Experimental Medicine, The Institute of Normal and Pathological Physiology, Bratislava

GİRİŞ-AMAÇ: Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan statin benzeri ilaçların bazı hastalar üzerinde yan etkileri olduğu gösterilmiştir (1). Antioksidan olarak da bildiğimiz Koenzim Q10 (CoQ10) sentezinin statin kullanımıyla birlikte azaldığı bilinmektedir (2,3). Polifenolik bileşiklerin, kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların tedavisinde minimum yan etki ile alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği öne sürülmüştür. Polifenolik bir bileşik olan kızılılık (*Cornus mas L.*) çeşitlerinin aterosklerotik plak oluşumunu azalttığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (1,4). Çalışmamızda metabolik sendrom modelinde koenzim Q10 ve kızılılığın nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi üzerine olası etkilerini ortaya koymak amaçlanmaktadır.

GEREÇ-YÖNTEM: Obez Zucker sıçanlar kontrol grubu, CoQ10 (15 mg/kg/gün) ve *Radost*, *Koralovij Marka*, *Dive*, *Lonicera* (20 g/kg/gün) olarak adlandırılan dört farklı tip kızılılık tedavi grubu olmak üzere altı gruba ayrılmıştır. Tedavi 6 hafta sürmüştür. Sistolik kan basıncı non-invaziv olarak tail-cuff pletismografisi kullanılarak ölçülmüştür. Tedavi sonunda vücut ağırlığı, kalp ağırlığı ve tibia uzunluğu ölçülmüştür. Relatif kalp ağırlığı, kalp ağırlığı/tibia oranı olarak hesaplanmıştır. Kalp ve aortada NOS aktivitesi ölçülmüştür. İstatistiksel analizler One-way ANOVA kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR: Kızılılık tedavi gruplarından sadece *Radost*'un sistolik kan basıncını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. CoQ10'un sistolik kan basıncı ve NOS aktivitesi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. *Radost* kalp ve aortada NOS aktivitesini anlamlı bir azalmaya neden olurken, diğer kızılılık tiplerinin sadece aortada NOS aktivitesini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.

SONUÇLAR: *Koralovij Marka*, *Dive*, *Lonicera* kızılılık tiplerinin aortada NOS aktivitesini arttırması ile metabolik sendromda yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. İlginç olarak, *Radost*'un NOS aktivitesini kalp ve aortada azaltması kızılılık tiplerinin antioksidan kapasitesi ve içeriklerinin araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Kaynaklar 1. Cebova M, Rehakova R, Kosutova M, Pechanova O, Simvastatin Does Not Affect Nitric Oxide Generation Increased by Sesame Oil in Obese Zucker Rats, *Oxid Med Cell Longev*, 2018;2018:5413423. 2. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM, Combination therapy in dyslipidemia: where are we now?, *Atherosclerosis*, 2014;237(1):319-35. 3. Nakahara K, Kuriyama M, Sonoda Y, Yoshidome H, Nakagawa H, Fujiyama J, Higuchi I, Osame M, Myopathy induced by HMG-CoA reductase inhibitors in rabbits: a pathological, electrophysiological, and biochemical study, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998;152(1):99-106. 4. Lietava J, Beerova N, Klymenko SV, Panghyova E, Varga I, Pechanova O, Effects of Cornelian Cherry on Atherosclerosis and Its Risk Factors, *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2515270

Anahtar Kelimeler: nitrik oksit sentaz, kızılılık, koenzim Q10, obez Zucker, kardiyovasküler sistem

Ç. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çalışan Araştırma Görevlilerinin Farmakovijilans ve Advers Etki Bildirimleri Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Belirlenmesi

Yusuf Karataş¹, Aykut Pelit², Büşra Abussutoğlu¹, Ezgi Sena Gören¹, Zakir Khan¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD

AMAÇ: Farmakovijilans, ilaç uygulamasında karşılaşılan sorunların takibi, sorumlu nedenlerin saptanması, tanınması, kaydedilmesi, duyurulması ve önlemlerin alınmasını inceleyen bir bilim dalıdır. Advers etkilerin insanlar üzerindeki zararlı etkileri çok açık iken, Dünya Sağlık Örgütü ve TÜFAM (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) gibi otoriteler bu konuda yapılan çalışmalarını arttırmaya çalışırken; toplumun ve sağlık çalışanlarının bu konudaki farkındalığı çok düşük düzeydedir. Bu çalışmada, Ç. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan araştırma görevlilerinin, farmakovijilans ve advers etki bildirimleri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesini amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamıza katılan diş hekimlerine, farmakovijilans ve advers etki bildirimleri hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi amacıyla 21 soruluk anket hazırlanmıştır. Farklı branşlardaki araştırma görevlisi diş hekimlerine yüz yüze görüşme yoluyla anket uygulanmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 20 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza katılan hekimlerin yaş ortalaması 28,9±2,56, halen sürmekte olan çalışmamıza şu ana kadar katılanların % 70'i erkek % 30'u kadın idi. Farmakovijilans tanımlar mısınız sorusuna %40'nın tanımladığı % 60'nın tanımlayamadığı görülmüştür. Advers ilaç reaksiyonu ile karşılaşanların sayısı % 40 olarak tespit edilmiştir. Advers etki bildirim formunu nasıl doldurulacağını çalışmaya katılanların hiçbirinin bilmediği görülmüştür. Advers ilaç reaksiyonlarını kimler rapor edebilir sorusuna ise % 80'ni hekim ve diş hekimi doldurur olarak cevap vermişlerdir. Çalışmaya katılanların tamamı TÜFAM'dan haberdar olmadığını belirttiler. Daha önce bu konuda eğitim almadıklarını katılanların tamamı (%100) tarafından ifade edilmiştir.

SONUÇ: Çalışmamız araştırma görevlisi hekimlerin farmakovijilans ve advers etki bildirimleri hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi üzerine yapılmış olan bir araştırma sonucudur. Farmakovijilans bilgisi ve advers etki bildirimindeki eksiklikleri nedeniyle mezuniyet sonrası eğitim çalışmaları yapılması zorunlu hale getirilmelidir. Diş hekimliği eğitimleri sırasında farmakovijilans dersleri eğitim müfredatına eklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Advers etki, Advers etki bildirim formu, Diş hekimi, Farmakovijilans

Fruktoz İle Hiperinsülinemi Oluşturulmuş Sıçanların Aortunda Meydana Gelen Vasküler Değişiklikler Üzerine THC'nin Terapötik Etkisi

Zeynep Gizem Todurga Seven¹, Çağla Köse², Zeynep Mine Coşkun³, Muhammed İkbâl Sönmez¹, Ahmet Gökhan Akkan¹, Sema Bolkent⁴, Sibel Özyazgan¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Bilim Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Yüksek fruktoz içeren rafine besinlerin gittikçe artan tüketimine bağlı olarak meydana gelen hiperinsülinemi ve buna bağlı olarak gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar tüm dünyada yaygın görülmeye başlanan önemli risk faktörleri arasındadır. Kannabinoidlerin diyabet ve buna bağlı gelişen çeşitli komplikasyonlarda yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda amacımız ilk kez nonspesifik kannabinoid reseptör agonisti $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol (THC)'ün, fruktoz ile oluşturulmuş hiperinsülinemi hayvan modelinde meydana gelen kardiyovasküler değişiklikleri engelleyip engellemediğini araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamızda 8-10 haftalık 24 adet Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Kontrol grubundaki hayvanlara standart yem ve su verildi, Fruktoz grubunda ki sıçanlar 12 hafta %10 fruktoz içeren su içtiler, THC grubundakilere 1.5 mg/kg/gün THC intraperitoneal (i.p.) olarak 4 hafta verildi, THC+Fruktoz grubundaki hayvanlara ise 12 hafta boyunca %10 fruktoz içeren su ve son 4 hafta süresince aynı dozda i.p. THC verildi. Deneyin son gününde vücut ağırlıkları hesaplandı ve alınan kan örneklerinden insülin düzeyleri ölçüldü, bu işlemleri takiben sakrifiye edilen sıçanların torasik aortları çıkarıldı. İzole edilmiş organların noradrenalin (NA) kasılma ve asetilkolin (Ach) gevşeme yanıtları, bir transducer (BiOPAC MP36, ABD) entegre Doku Banyosu Sistemi (Commat, Ankara, Türkiye) kullanılarak izometrik olarak kaydedildi.

BULGULAR: 12 haftanın sonunda kontrol grubu ile kıyaslandığında Fruktoz ve THC+Fruktoz grubunda insülin seviyelerinde anlamlı bir artış olduğu ve buna bağlı olarak hiperinsülinemi geliştiği saptandı. Fruktoz grubu ile Fruktoz+THC grubu kıyaslandığında asetilkolin gevşeme yanıtları ve NA kasılma yanıtları üzerinde THC tedavisinin terapötik etkisi olduğu görülmektedir.

SONUÇLAR: Fruktoz-kaynaklı hiperinsülineminin sıçanların aortundaki bozulan kasılma-gevşeme yanıtları üzerinde kronik THC uygulamasının Ach-kaynaklı endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını iyileştirdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol, Hiperinsülinemi, Fruktoz, Aort, Endotel Disfonksiyonu

Comparative effects of oleamide in rat glioblastoma cell line RG2 and primary astrocytes

Ana Laura Torres Román¹, Víctor Manuel García Hernández¹, Edgar Rangel López², Erika Ruiz García¹, Çimen Karasu³, Abel Santamaría², Alette Ortega¹

¹Laboratorio de Medicina Traslacional, Instituto Nacional de Cancerología, SSA, Mexico City, Mexico

²Laboratorio de Aminoácidos Excitadores, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía SSA, Mexico City 14269, Mexico

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, Turkey

Glioblastoma is considered the most aggressive tumor of the Central Nervous System; its treatment is unsatisfactory due to poor life expectancy of patients. In turn, the endocannabinoid system (ECS) inhibits tumor proliferation by activation of cell death mechanisms in murine and human tumor cell lines. Despite oleamide (ODA) is an endogenous agonist of the ECS which is recognized as a gap junction inhibitor in cancer cells, its effect on proliferation and survival in glioblastoma cells remains unknown.

OBJECTIVE: We evaluated the anti proliferative effect of ODA on the tumor rat glioblastoma cell line RG2 compared with normal primary (8 PND) postnatal rat astrocytes from cerebellum.

METHODS: RG2 cell line and primary astrocytes were treated with ODA at different concentration (25 μ M, 50 μ M, 100 μ M and 200 μ M) and culture times (12, 24 and 48 h). To investigate the antiproliferative effects of ODA, morphological changes using phase contrast microscopy, cell viability by MTT assay, mechanisms of cell death using necrosis/apoptosis markers, and inhibition of cell cycle by flow cytometry were all evaluated.

RESULTS: Polygonal morphology appearance and cytoplasmic polarization were observed on somatic compartments in tumor cells. We also observed a decrease of cell viability to 24% and 53% at 12 and 24h respectively with ODA [100 μ M]. In primary astrocytes, ODA exerted no significant reduction of cell viability at any time tested or concentration employed. Experimental flow cytometry demonstrates an increase in apoptotic cell death after 24 h of treatment with ODA [100 μ M]. Cell cycle flow cytometry result demonstrated also that ODA-induced cell death active mechanisms occurred on G1 phase of RG2 cells.

CONCLUSION: This study suggests that ODA exerts selective anti-proliferative effects on glioblastoma RG2 cells compared to normal primary astrocytes. Oleamide could be used as coadjuvant treatment with standard care for glioblastoma tumors.

Anahtar Kelimeler: Anti-proliferative effect, Glioblastoma, Oleamide, Astrocytes

Non-adherence to statins therapy and its impact on cardiac morbidity and mortality: A metanalysis

Zelalem Gebretsadik Anebo¹, Nurettin Abacioglu¹

¹Near East University, Nicosia, TRNC, Cyprus

Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular disease, the leading cause of death worldwide. Statins have been shown to significantly reduce morbidity and mortality in patients with coronary artery disease and in patients with hyperlipidemia. However, there is a significant gap between expected and actual benefits; this may be attributed to poor adherence to statin therapy. Literature search was conducted by using PubMed, Wiley interscience, and EMBASE electronic databases for relevant studies for the meta-analysis. Inclusion criteria in this analysis were randomized controlled trials, retrospective analysis of data from randomized controlled trials, and observational studies. Adherence to statin therapy is suboptimal in both primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The aim of this metanalysis was to assess non-adherence rates to statins in patients enrolled in both primary and secondary cardiovascular diseases prevention and to evaluate the impact of statins nonadherence over time on cardiac morbidity and mortality. Causes of non-adherence to statins are shown a discrepancy and include patient factors, practitioner factors and health system factors. Nonadherence is associated with adverse health outcomes and increased costs of health care. Nonadherence to statins is a significant issue for the prevention and treatment of cardiovascular disease. Increased awareness of the causes and solutions for overcoming non-adherence including safer prescribing, improving in physician-patient alliance and reduction in drug costs, will enhance the cost-effectiveness of the use of statins and significantly improve patient care and outcomes.

Anahtar Kelimeler: Statins, non-adherence, cardiovascular diseases.

Application of Chronotherapy in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review

Dania Hassan Darkazanli¹, Abdikarim Abdi², Nurettin Abacioglu¹

¹Pharmacology department, Near East University

²Clinical Pharmacy department, Near East University

Chronotherapy involves altering the timing of medication administration to improve the overall control of disease and to minimize treatment side-effects and is an emerging concept in the field of therapeutics. The aim of this review is to conduct an in-depth analysis of the recent literature in order to identify and evaluate current knowledge regarding chronotherapy in cardiovascular diseases.

Aim of Study: To investigate the “time of administration” recommendations based on chronotherapy of commonly-prescribed medicines in cardiovascular diseases. The relationship between chronotherapy and its actual benefits on cardiovascular disease were highlighted. Moreover, to determine the effects of chronotherapy strategies to CVD -related medications that been prescribed to the patients.

METHOD: “PubMed” and “Web of Science” databases were used to search eligible articles. The selection criteria for the inclusion of articles in the review included (year’s 2009–2019), the search was done by using the English language. The used keywords were ("Time of administration" OR Chronotherapy OR "circadian rhythm") AND ("cardiovascular diseases" OR cardiology OR hypertension OR blood pressure OR CAD OR "ischemic heart disease" OR "heart failure" OR hyperlipidemia OR Arrhythmia OR atrial fibrillation) and their combinations. A systemic review of the literatures was done in agreement with PRISMA guideline.

RESULTS: This research revealed a total of 4,226 related journals were identified of which 3,994 not included because they were not clinical studies (neither randomized or cohort), 232 articles were not included because of different reasons such as irreverent article (179), article duplicated (20) or only abstract available (17). Finally, 16 articles were selected for review.

CONCLUSION: Our study suggests that following chronotherapy is beneficial and can protect against blood clots, high blood pressure, persistent stable angina, and acute myocardial infarction. Studies were mainly heterogeneous and mostly involved hypertension patients.

Anahtar Kelimeler: Cardiovascular disease, chronotherapy, circadian rhythm, time of administration, systemic review

İmidazolil-Tiyoasetil-Pirazolinon türevlerinin antienflamatuvar özelliklerinin incelenmesi

Bade Cevriye Özrenk¹, Sevde Biltekin Kaleli², Barkın Berk³, Rezzan Gülhan⁴

¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), dünya genelinde en sık reçete edilen ilaç gruplarından biridir. NSAİİ'ler ağrı ve enflamasyon için oldukça etkilidirler fakat gastrointestinal yan etkileri sebebiyle hastalar kronik tedavileri tolere edememektedir. Daha önceki sentezlenmiş olan imidazolil-tiyoasetil-pirazolinon türevi 12 maddenin siklooksigenaz (COX) enzim inhibisyonu ve enflamasyon üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonu Floresan görüntüleme kiti yardımıyla *in vitro* olarak çalışılmış, COX-2 inhibisyonu yüksek olan 4 madde seçilerek *in vivo* antienflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla, 8-12 haftalık erkek, BALB/c fareler kontrol (DMSO), referans grupları (indometazin, naproksen) ve 4 deney grubu (2b,2c,2d,2e) olmak üzere 7 gruba (n=6) ayrılmıştır. *In vivo* olarak tüm hayvanlarda karagenan ile indüklenmiş pençe ödemi oluşturulmuş ve gavaj yoluyla kontrol, referans ve deney maddeleri uygulanmıştır. Saat başı pençe kalınlığı ölçülmüştür ve sonuçlar kontrol ve referans grupları ile karşılaştırılmıştır. 7 saat sonunda fareler sakrifiye edilerek mideleri alınmış ve gastrik peteşiler gözlenmiştir.

BULGULAR: *In vitro* enzimatik aktivite analizi sonucu maddelerin COX enzimlerini inhibe ettiği gözlenmiş. COX-2 inhibisyonu yüksek olan 4 madde ile *in vivo* çalışma yapılmıştır. Pençe ödem modeli ile yapılan çalışma sonu 4 maddenin kontrol grubuna kıyasla ödemi anlamlı derece azalttığı gözlenmiştir. Mide ülserasyon sonuçlarında ise referans gruplarda görülen mukoza hasarı imidazolil-tiyoasetil-pirazolinon türevi 4 grup için gözlenmemiştir.

SONUÇ: İmidazolil-tiyoasetil-pirazolinon türevi moleküller günümüzde kullanılan NSAİİ ilaçlar benzeri antienflamatuvar aktivite göstermesi ve gastrointestinal yan etki oluşturmaması sebebiyle COX-2 selektif yeni bir ilaç olmaya adaydır.

Anahtar Kelimeler: analjezik, antienflamatuvar, enflamasyon, NSAİİ, ülserasyon

SUNULMADI

Polisiye Romanlarda Ölüm Nedeni Olarak Zehir ve Yüksek Doz İlaç: Agatha Christie ve Ahmet Ümit Eserlerinin Karşılaştırılması

Zeynep Tirmikçioğlu Öztürk

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, Türkiye

AMAÇ: Polisiye romanlar suçu konu edinen edebi eserler olup içinde bulunduğu toplumun suç anlayışını yansıtır. Suç, önemli bir gerçeği gizlemekten insan katline kadar geniş bir yelpazede incelenebilirse de polisiye romanlarda ana konuyu genellikle ölüm ve muamma oluşturur. Bu araştırmada Batı ve Türk edebiyatından kıyasla ölüm nedeni olarak zehir ya da yüksek doz ilaç kullanımının konu edinildiği eserlerin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Polisiye roman örnekleri olarak Agatha Christie ve Ahmet Ümit'in eserleri incelendi. Cinayet silahı ve ölüm nedeni olarak zehir ya da yüksek doz ilaç kullanımı olup olmadığı, varsa bu ilaç ve maddelerin özellikleri ile zehirlenme bulgularının eser içerisinde verilmiş şekli karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Agatha Christie romanlarında çeşitli zehir ve ilaçların, kurbanın yemeğine ya da içeceğine karıştırılarak verildiği görülmektedir. Kurbanların ölüm nedenleri Şampanyadaki Zehir, On Küçük Zenci, Porsuk Ağacı Cinayeti'nde siyanür; Koltuktaki Ölü, Briç Masasında Cinayet romanlarında morfindir. Diğer romanlarında striknin, talyum, arsenik, baldıran otu, yüksük otu, güzel avrat otu ile barbitürik asit içeren bir ilaç cinayet silahı olarak kullanılmıştır. Ölüden Gelen Mektup romanında kurbanına verilen madde fosfor olup ancak karanlıkta parlamasıyla cinayet açıklığa kavuşmaktadır.

Türk polisiyesinde ise kurbanı öldüren zehir terkipleri yerine bıçak, tabanca gibi cinayet silahları karşımıza çıkmaktadır. Öte yandan Ahmet Ümit'in İstanbul Hatırası romanında kurbanların öldürülmeden önce kısa etkili bir anestezi olan propofol ile, Kırangıç Çığılığı'nda ise nöromusküler blokerlerden mivaküryum ile etkisiz hale getirildikleri görülmektedir. Sultanı Öldürmek romanında ana tema Fatih Sultan Mehmet'in afyon ya da benzeri bir madde ile zehirlenerek öldürülmüş olabileceği iken bu romanda da cinayet silahı bir mektup açacağıdır.

SONUÇLAR: Zehir ve yüksek doz ilacın cinayet silahı olarak kullanımı Batı edebiyatında, özellikle Agatha Christie eserlerinde dikkat çekici olarak karşımıza çıkmakta iken Ahmet Ümit'in sayılı romanında kısa etkili bazı anestezi ilaçlarının kullanıldığına dair ifadeler rastlanmıştır. Zehirle öldürmek, Osmanlı tarihinde tartışılan bir konu olsa da, Türk toplumsal suç anlayışı açısından yabancı bir unsur olarak yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: zehir, polisiye, ölüm, cinayet

Sıçanlarda Siklofosfamid uygulamasına bağlı testis hasarının önlenmesinde ve/veya tedavi edilmesinde Berberin'in etkisi

Hakan Altuntaş¹, Mahmut Özdemir², Semra Yiğitaslan², Nuşin Harmancı²

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, KÜTAHYA

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

AMAÇ: Siklofosfamid (CP), hardal alkilleyici ajanların oksazafosfor ailesinin üyesidir. Over, meme ve küçük hücreli akciğer karsinomları gibi çeşitli epitelyal tümörlerin, bazı hematolojik malignitelerin, bazı kronik otoimmün hastalıkların tedavisinde ve greft reddinin önlenmesinde kullanılan immün baskılayıcı bir ajandır. CP'in doza bağlı olarak nefrotoksisite, hepatotoksisite, trombositopeni, anemi, mesane toksisitesi/hemorajik sistit ve testis hasarı gibi yan etkileri görülebilmektedir. Üreme sistemi, hızla bölünen hücrelerin varlığı nedeniyle bu ilaca karşı oldukça hassastır. Testis, ROS üreten sistemlerin bolluğundan ve çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonundan dolayı oksidatif hasara karşı oldukça hassastır. Berberin, Ayurveda ve Çin tıbbında kullanılan bitkisel bir kuaterner benzilzokinolin alkaloididir. Çeşitli klinik çalışmalar diyabet, hiperkolesterolemi, Alzheimer ve serebral iskemi gibi hastalıklarda berberinin antioksidan etkisini ortaya koymuştur. Bu çalışmada siklofosfamid uygulaması ile sıçanlarda oluşturulan testis hasarı üzerine berberinin önleyici ve/veya tedavi edici etkisi olup olmadığını değerlendirmek ve bunun olası mekanizmalarını oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz düzeyinde değerlendirmektir.

GEREÇ-YÖNTEM: Kırk adet erişkin erkek Sprague Dawley sıçan randomize olarak her grupta 8 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Deney gruplarında 200 mg/kg CP'nin i.p. tek doz uygulanması öncesi ve sonrasında 7'şer gün 75 mg/kg, 150 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarında berberin oral verilmiştir. Kontrol grubuna ve CP grubuna ise 14 gün süre ile serum fizyolojik oral olarak uygulanmıştır. CP grubunda 7. günde yine 200 mg/kg CP i.p. uygulanmıştır.

BULGULAR: CP ile testiste histolojik olarak dejeneratif değişiklikler saptanmış ve berberin tedavisiyle doz bağımlı iyileşmeler saptanmıştır. Bu dejenerasyonlarda oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozun rolü değerlendirilmiş ve testis homojenatlarında ölçülen oksidatif stres belirteçleri ve sitokin düzeyleri açısından anlamlı bir bulgu elde edilememiş olmakla birlikte immunohistokimyasal olarak CP verilen hayvanlarda testis dokusunda apoptoz geliştiği ve berberin tedavisi ile doz arttıkça daha fazla oranda antiapoptotik etki elde edildiği saptanmıştır.

SONUÇ: Elde edilen sonuçlar CP'ye bağlı testis hasarının önlenmesinde berberinin yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üniversitesi BAP komisyonu (6582018) tarafından desteklenmiştir.

Ahtar Kelimeler: testis hasarı, siklofosfamid, berberin

Baba Bir Masal Anlat Bana, İçinde Bufotenin Olsun

Zeynep Tırmıkçıoğlu Öztürk

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, Türkiye

AMAÇ: Masallar hayal gücü ile yaratılmış gerçeklikten kopuk anlatılar olarak bilinse de aslında gerçek hayata dair söylemler üretir. En eski anlatım biçimi olan masalların, geçmiş kültürel unsurların aktarılmasında işlevsel bir rolü olduğu muhakkaktır ve nesilden nesile aktarılırken dönemin ruhunu kazanır. Bu araştırmada Grimm Kardeşlerin 1812-1815 tarihli klasik-geleneksel anlatısı olan Kurbağa Prens masalında altın topu saray dışına kaçan prensesin öpmesi sonrası gizemli bir şekilde prene dönüşen kurbağa karakterine atıf yapılarak bu durumun gerçek dışı mı yoksa olası mı olduğu kurbağa zehirleri üzerinden incelenmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: Kurbağa zehirleri ve bufotenin, “toad”, “toad toxins” ve “bufotenin” anahtar kelimeleri ile PubMed, Google Scholar ve Web of Science veri tabanları taranarak ilgili literatür eşliğinde araştırılmıştır.

BULGULAR: Kurbağalar üzerinde yapılmış çalışmalar, özellikle tükürük bezlerinde hem zehir hem terapötik potansiyelleri olabilecek pek çok maddenin var olduğunu göstermiştir. İlk defa Çinliler ve Japonlar tarafından tanımlanan kurbağa zehirleri, yüzyıllar boyunca geleneksel olarak farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Bufotenin ise güçlü psikotik etkileri nedeniyle ilaç olarak tercih edilmemiş; ancak kurbağa yalamak ya da tükürük bezinden elde edilen sıvının kurutulup inhale edilmesi suretiyle uyuşturucu olarak kullanılmıştır. N,N dimetilserotonin olarak da adlandırılan bufotenin, 5-HT_{2A} reseptörleri üzerinden etki etmekte olup etkisi 15-90 dakika sürer. Yüksek dozda anksiyete, duygu patlamaları ve amneziye yol açabilirken düşük dozlarda kas gevşemesi, öfori ve renkli görmede değişikliklerden halüsinasyona farklı etkiler oluşturabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bufotenin, şizofren ve otistik hastaların idrarlarında yüksek miktarlarda tespit edilmiştir. Benzer şekilde paranoid şiddet suçlularında, diğer şiddet suçlularına kıyasla idrar bufotenin seviyeleri yüksek bulunmuştur.

SONUÇLAR: Kurbağanın tükürük ve cilt altı bezlerinde sentezlenen bufotenin, özellikle ağız çevresinde yoğun olup yalandığı takdirde halüsinojenik etki gösterebilmektedir. Bufotenin ilk defa 20. yüzyılın başlarında tanımlanmış bir maddedir; ancak kurbağa zehirlerinin yüzyıllar boyu Çin’de ve Japonya’da tedavi amaçlı kullanılmış olduğu düşünüldüğünde Kurbağa Prens masalı, 19. yüzyılda Avrupa’da da kurbağa zehiri olarak bufoteninin halüsinojenik etkilerinin biliniyor olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: bufotenin, kurbağa, masal, psikotik

Resistinin Tavşan Korpus Kavernozumdaki Etkisi Üzerinde Resveratrolün Rolü

Türkan Güngör¹, Selin Acar¹, Erkan Kahraman², Ozan Bozkurt³, Nergiz Durmuş⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 35340 Balçova-Izmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı. 35340 Balçova-Izmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı. 35340 Balçova-Izmir, Türkiye

AMAÇ: Bir adipokin olan ve yağ dokusundan salgılanan resistin obeziteye bağlı insülin direncinin patogeneğinde önemli bir faktör olarak bildirilmektedir. Ayrıca kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarında görülen endotelial disfonksiyonla ilişkilendirilmektedir. Resistinin endotelial disfonksiyonla karakterize erektil disfonksiyonda(ED) rolü net olarak bilinmemektedir. Deneysel çalışmalarda resveratrol penil dokuda hiperkolesterolemiye bağlı gelişen ED'ü düzeltmektedir. Bu çalışma ile resistinin in vitro koşullarda resveratrol varlığında ve yokluğunda erektil doku üzerindeki fizyopatolojik etkisinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM: 19 adet sağlıklı Yeni Zelanda türü 2000-3000 gram ağırlığında erkek tavşanlardan elde edilen korpus kavernozum(KK) dokuları kontrol grubu olarak sadece krebs dokusu içinde, resistin(40 ng/ml) varlığında, resistin ve resveratrol(30 uM) varlığında olacak şekilde üç koşulda 24 saat(24s) inkübe edildikten sonra, in vitro organ banyosunda endotel aracılı kasılma ve gevşeme yanıtları sırasıyla, endotelin-1(ET-1) ve asetilkolin(Ach) doz-cevap eğrileri ile; endotelden bağımsız gevşeme yanıtları sodyum nitropurid(SNP) doz-cevap eğrisi ile değerlendirildi. Yine bu gruplarda oksidatif strese arttığı bilinen nikotinamid adenin dinükleotit fosfat(NADPH) oksidaz ölçümü yapıldı. 24 saatlik inkübasyonun doku canlılığı üzerine olan etkisi 0. Saatte ve 24. Saatte elde edilen potasyum klorür(KCl) kasılma yanıtlarıyla değerlendirildi.

BULGULAR: 24s inkübasyon sonrasında ve 0. Saatte elde edilen KCl'ye bağlı kasılma yanıtları arasında bir farklılık saptanmadı. Her üç grupta fenilefrin(Phe) kasılması sonrası Ach ve SNP oluşturulan gevşeme yanıtları ile ET-1 aracılı kasılma yanıtlarında arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Resistin inkübasyonu sonrasında NADPH oksidaz aktivitesindeki artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak resistin varlığında uygulanan resveratrol sadece resistin uygulanan gruba göre NADPH oksidaz aktivitesini anlamlı olarak azalttı(p<0.05).

SONUÇ: 24s inkübasyon sonrası resistinin KK dokusunda fonksiyonel yanıtlarda bir değişiklik oluşturmadı. NADPH oksidaz aktivitesinde oluşturduğu artış ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Resveratrol inkübasyonu penil dokuda NADPH oksidaz aktivitesini anlamlı olarak azalttı. Çalışmadan elde edilen sonuçlara bağlı olarak resveratrolün penil dokuda NADPH oksidaz aktivitesinin arttığı koşullarda bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir. Resistinin penil dokudaki etkisinin farklı konsantrasyonlarda ve sürelerde inkübasyonlarla değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2018.KB.SAG.066 sayısı ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Eretil disfonksiyon, resveratrol, resistin, korpus kavernozum, tavşan

Nrf-2 Aktivatörü Bardoksolon Metil Antioksidan, Antiinflamatuvar ve Antiapoptotik Etkileri ile Asetaminofene Bağlı Akut Böbrek Hasarını Azaltıyor

Yasemin Tekşen¹, Emine Kadioğlu², Fikriye Yasemin Özatik¹, Orhan Özatik³, Zeynep Bayat⁴

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. Kütahya

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD. Kütahya

³Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD. Kütahya

⁴Dumlupınar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü. Kütahya

AMAÇ: Bardoksolon Metil (BM) nuclear factor erythroid 2-related factor 2'yi (Nrf-2) aktive ederek antiinflamatuvar ve antioksidan etki göstermektedir. BM renal hastalıklarda deneme döneminde olan bir ilaçtır. Asetaminofen (N-Asetil-P-aminofenol; APAP) yüksek dozda belirgin böbrek hasarına neden olmaktadır. Bu çalışmada sıçanlarda APAP-indüklü akut böbrek hasarı üzerine BM'in etkisi N-asetilsistein (NAC) ile karşılaştırılarak araştırıldı.

GEREÇ-YÖNTEM: Sıçanlar kontrol, susam yağı, APAP, APAP+NAC, APAP+BM 5 ve 10 mg/kg olmak üzere 6 gruba ayrıldı (n=7). Oral 2 g/kg APAP uygulamasından sonra NAC ve BM tek doz gavaj ile verildi. Böbrek homojenatlarında KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), TNF- α ve TGF- β düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Böbrekte oksidatif stres TAS ve TOS'in spektrofotometrik ölçümü ile tespit edildi. Glomerüler ve tübüler yapılar histopatolojik olarak incelendi. Apoptoz için böbrekte caspase immünohistokimyasal boyaması yapıldı.

BULGULAR: BM doz bağımlı olarak APAP'e bağlı olarak böbrek dokusunda yükselen KIM-1, NGAL, TNF- α , TGF- β ve TOS düzeylerini düşürdü, TAS değerlerini yükseltti. BM'in böbrekte apoptozisi önlediği ve glomerüler ve tübüler yapılarda histopatolojik olarak iyileşme sağladığı tespit edildi. Bu etkiler NAC'e benzer düzeydeydi.

SONUÇLAR: BM APAP'e bağlı akut böbrek hasarına karşı koruyucu etki göstermektedir. BM'in renoprotektif etkisinde antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik aktivitesi rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Asetaminofen, sıçan, akut böbrek hasarı, bardoksolon metil.

Sarımsağın aktif bileşenlerinden olan diallil sülfürün sıçan uterus aktivitesi üzerine etkisinin ve etki mekanizmasının araştırılması

Oğuzhan Ekin Efe, Karl Michael Lux, Selda Emre Aydingoz, Meral Tuncer
Başkent Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Liliaceae ailesine (*Allium sativum*) ait şifalı bir bitki olan sarımsağın içeriğindeki aktif organosülfür bileşiklerinin gastrik fundus, mezenter arter, aorta, trakea, mesane ve korpus kavernosum gibi düz kas içeren dokular üzerinde gevşetici etkisi olduğu ve bu etkiyi nitrik oksit, siklooksijenaz ve iyon kanalları üzerinden ya da hidrojen sülfür (H₂S) salıvererek yaptıkları öne sürülmüştür. Ancak düzenli spontan kasılma üretebilen uterus dokusu üzerindeki etkileri incelenmemiştir. Bu çalışmada amacımız, sarımsağın aktif bileşenlerinden olan diallil sülfürün (DAS) sıçan uterus aktivitesi üzerindeki etkisini ve etki mekanizmasını değerlendirmektir. Bu sayede artmış myometrial aktivitenin eşlik ettiği klinik durumların tedavisinde DAS'ın potansiyel etkisine yönelik veri elde edilebilecektir.

YÖNTEMLER: Östrus dönemindeki 36 adet 4-8 haftalık dişi Sprague-Dawley sıçandan (250-300 g) genel anestezi altında çıkarılan uterustan yaklaşık 3 mm uzunluğunda hazırlanan preparatlar organ banyolarına asıldı ve izometrik kasılma ve gevşemeler kaydedildi. Kontrol preparatlarında, DAS'ın (10⁻⁸ M–10⁻⁶ M) spontan uterus aktivitesi ve potasyum klorür (KCl, 60 mM) ile kasılmış uterus dokusu üzerine etkisi değerlendirildi. Aynı protokol nitrik oksit sentaz inhibitörü NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME, 10⁻⁴ M), siklooksijenaz inhibitörü indometazin (10⁻⁴ M), KATP kanal inhibitörü glibenklamid (10⁻⁵ M), H₂S üretiminden sorumlu sistatyon β-sentaz inhibitörü aminoasetik asit (10⁻⁴ M) ve sistatyon γ-liyaz inhibitörü propargilglisin (10⁻³ M) ile inkübasyon sonrası tekrarlandı. Cevaplar maksimum spontan uterus kasılmasının ya da maksimum KCl kasılmasının yüzdesi olarak hesaplandı.

BULGULAR: DAS, KCl ile kasılmış uterus dokusunda konsantrasyona bağımlı gevşeme cevabı oluşturmuştur. Elde edilen maksimum gevşeme cevabı üzerinde hiçbir antagonistin etkisi bulunmazken (p>0,05), L-NAME ve indometazin varlığında DAS konsantrasyon-cevap eğrisinde sağa kayma izlenmiştir (p<0,05). Spontan uterus kasılmalarının amplitüdünü konsantrasyona bağımlı olarak azaltan DAS'ın bu etkisi L-NAME varlığında anlamlı olarak inhibe olmuştur (p<0,05).

SONUÇ: DAS, spontan uterus aktivitesi üzerinde inhibe edici ve KCl ile kasılmış uterus üzerinde gevşetici etki göstermektedir. DAS'ın uterus üzerindeki bu önemli etkilerinin mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: diallil sülfür, hidrojen sülfür, peristaltizm, sarımsak, uterus

Akılci Antibiyotik Kullanımı Konusunda Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hekimlerinin Bilgi ve Farkındalık Düzeylerinin Belirlenmesi

Gizem Çakiröz Dede, İbrahim Tuğrul

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Aydın

Ülkemizde ve dünyada reçete edilen ilaçlar arasında en sık reçete edilen ilaç gruplarından biri antibiyotiklerdir. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların yaygınlaşması ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; hekimlerde akılcı antibiyotik kullanım bilgi ve tutum düzeyi konusunda farkındalığın araştırılması ve hekimlerde akılcı antibiyotik kullanımı konusunda farkındalığı artırmaya yönelik stratejilerin belirlenmesidir.

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ndeki hekimlere yapılmıştır. Tanımlayıcı tipte kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya 2018 yılı mayıs -haziran aylarında anket görüşmesini kabul eden hekimler dahil edilmiştir. Çalışmaya 203 kişi davet edilmiştir. Toplam 147 (%72,4) kişi anket sorularına cevap vermeyi kabul etmiş olup araştırmaya dahil edilmişlerdir. Veriler yüz yüze anket görüşmesi ile toplanmıştır. Anket 27 sorudan oluşmaktadır.

Değerlendirmelerimiz sonucunda hekimlerin akılcı antibiyotik kullanımı hakkındaki bilgi durumu değerlendirildiğinde %89,1'inin akılcı antibiyotik kullanımı hakkında bilgi sahibi olduğu görülmektedir. Akılcı antibiyotik kullanımı bilgi edinme kaynağı değerlendirildiğinde, mezun olunan üniversite en çok kaynak olarak gösterilmektedir. İlaçlar ile ilgili yan etki ortaya çıktığında ise hekimlerin 54 (%36,7)'si bildirim yapmakta olduğunu ve hekimlerin 63 (%42,9)'u ise bildirim yapacağı kurumu bildiğini belirtmektedir. Antibiyotik seçerken dikkate alınan kriterler incelendiğinde en az maliyet (%42,9); en çok etkililik (%83,0) olarak tespit edilmiştir. Hekimlere akılcı antibiyotik kullanımı konusunda seminer eğitim almayı isteme konusunda fikri sorulduğunda ise 93 (%63,3)'ünün eğitim veya seminer almayı istediği tespit edilmiştir. Akılcı antibiyotik konusunda yeterli bilgiye sahip olunamamasının nedenleri incelendiğinde, en çok hekimlerin 104 (%70,7)'ü eğitime yeterince zaman ayıramaması tespit edilmiştir.

Hekimlerde akılcı antibiyotik kullanımı farkındalığının artırılması ve buna yönelik stratejilerin geliştirilmesine yönelik yapılan bu çalışmamızda; akılcı antibiyotik kullanımı politikaları kapsamında hekimlerin mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası eğitimine önem verilmesi, eğitimin sürekli ve gerçek hayata uygun olması, hekimlerin hastalarına daha fazla zaman ayırıp iyi iletişim kurması ve hastalarını bilgilendirmelerinin, akılcı antibiyotik kullanımı açısından olumlu sonuçlar elde edilmesine büyük katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akılcı antibiyotik kullanımı, antibiyotik, hekim.

Böbrek nakil hastalarında CYP3A5 ve ABCB1 gen polimorfizmlerinin takrolimus kan konsantrasyonuna etkisi

Engin Yıldırım, Garip Şahiin, Zühal Kaltuş, Ertuğrul Çolak
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AbD

AMAÇ: Takrolimus bir kalsinörün inhibitörü olup böbrek nakil hastalarında, akut organ reddini önlemek için idame tedavide yaygın kullanılan bir immunsupresif ajandır. Takrolimusun terapötik aralığı dardır ve farmakokinetiği bireylerarası farklılık gösterebilmektedir. Takrolimus vücutta karaciğer ve incebarsakta sitokrom p450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmekte ve hücre membranında taşıyıcı protein olan p-glikoprotein(ABCB1) tarafından transportu gerçekleştirilmektedir. İlaç farmakokinetiğinde görülen bireylerarası farklılıkların çeşitli polimorfizmlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bireylerarası bu farklılıklar ilacın hedeflenen kan konsantrasyonuna ulaşmasını geciktirerek organ reddi ihtimalini arttırmakta ya da hedeflenen konsantrasyonunun üstüne çıkmasına yol açarak toksik etkilere neden olmaktadır. Nefroloji polikliniğinde takipli böbrek nakil hastalarında bu polimorfizmlerin takrolimus kan konsantrasyonu üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: CYP3A5 [*1/*1 (ekspresör); *1/*3 (ekspresör); *3/*3 (ekspresör olmayan)] ve ABCB1 (MDR1) polimorfizmleri takrolimus kullanan 67 erişkin böbrek nakil hastasında allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi. Hastaların ilaç doz ve konsantrasyonları hasta dosyalarından retrospektif olarak belirlenip doz bağımlı konsantrasyonları (ng/mL per mg/kg/d) 1. 3. 6. ve 12. aylar için hesaplanmıştır. Eş zamanlı serum hematokrit, trombosit, üre, kreatinin ve albümin değerleri belirlendi. Veriler tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: CYP3A5 *1/*3 ve CYP3A5 *3/*3'ün allel frekansları sırasıyla %5.97(n=4) ve % 94.0(n=63) idi. CYP3A5 *1/*1 genotipli hasta yoktu. Takrolimus dozu (mg/kg), *3/*3 genotipinde, *1/*3 genotipinden (3., 6. aylar: $p \leq 0.001$; 12. ay: $p \leq 0.05$) anlamlı derecede düşüktü. Doz bağımlı takrolimus konsantrasyonu *3/*3 genotipte istatistiksel olarak daha yüksekti (3. ve 6. ayda $p \leq 0.05$). MDR1 CC, CT ve TT allel frekansları sırasıyla % 26.87 (n = 18), % 49.25 (n = 33) ve % 23.88 (n = 16) idi. Tüm aylarda MDR1 C3435T polimorfizmi ile takrolimus konsantrasyonu, doz ve doz bağımlı konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Diğer laboratuvar parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

SONUÇLAR: CYP3A5 polimorfizminin, böbrek nakil hastalarında takrolimus konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bulundu.

* ESOĞÜ BAP komisyonu tarafından (2018-2055) desteklenmiştir

Anahtar Kelimeler: takrolimus, polimorfizm, böbrek nakli

Sıçanlarda over iskemii-reperfüzyon hasarına karşı dekspantenol'ün koruyucu etkilerinin araştırılması

Seyhan Polat¹, Özlem Ekici², Ebru İnci Coşkun³, Onural Özhan¹, Hakan Parlakpınar¹, Nigar Vardı⁴, Azibe Yıldız⁴, Hacı Ahmet Acet¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya.

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Lisans Öğrencisi, Malatya.

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya.

⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

GİRİŞ: Sıklıkla ovaryen kist veya neoplazmla ilişkili olan over torsiyonu jinekolojik aciller arasında beşinci sıradadır. Torsiyona bağlı gelişen iskemik hasar, over fonksiyonlarının önemli ölçüde bozulmasına yol açmaktadır. Dekspantenol (DEX)'ün serbest radikal süpürücü, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

AMAÇ: DEX'in sıçanlarda over iskemii hasarına karşı koruyucu rolünü araştırmak.

YÖNTEM: 24 adet dişi sıçan basit randomize ve çift kontrol yöntemiyle 3 gruba ayrıldı (n:8): (1) Sham (Laparotomi+intraperitoneal (i.p.) SF); (2) İskemi (Laparotomi+2 saat bilateral over iskemisi uygulanan grup); (3) DEX+ iskemii (Laparotomi+2 saat bilateral over iskemisinden yarım saat önce 500 mg/kg i.p. DEX uygulanan grup). Deney bitiminde tüm sıçanlara bilateral ovariyektomi yapıldı. Over doku örnekleri histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Konjesyon-hemoraji ve nekroz-piknoz şiddeti açısından, iskemii grubunda sham grubuna göre anlamlı artış (p=0.001) bulundu. DEX+iskemii grubunda iskemii grubuna göre nekroz-piknoz şiddeti açısından anlamlı azalma (p=0.033) tespit edilirken; konjesyon-hemoraji şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı. DEX+ iskemii grubu ile sham grubu arasında konjesyon-hemoraji ve nekroz-piknoz şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı. İmmünohistokimyasal olarak tüm gruplarda benzer düzeyde, zayıf kaspaz-3 immünreaktivitesi gözlemlendi.

SONUÇ: DEX'in sıçanlarda iskemii prosedürünün neden olduğu hasara karşı histopatolojik düzeyde koruyucu rolünün olduğu söylenebilir. Sonuçlarımızın doğrulanması için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmamız, TÜBİTAK 2209-A Programı kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dekspantenol, Kaspaz-3, Oksidatif Stres, Over, İskemii-Reperfüzyon Hasarı.

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Koroner Yoğun Bakım Ünitesindeki Potansiyel İlaç Etkileşim Sıklığı Ve Klinik Yansımaları

Muhammed Nazif Gümüüş¹, Hülya Özdemir²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi, KanTransfüzyon Merkezi, Van

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van

AMAÇ: İlaç-ilaç Etkileşimleri (İİE), önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) %3-5'ini oluşturarak ölüm nedenleri arasında 4. ile 6. sıralarda olması ve ortalama 100.000'den fazla ölümden sorumlu tutulması insan sağlığı için ciddi bir durumdur. Bu çalışmanın amacı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi görmüş hastalarda potansiyel etkileşen ilaç çiftlerini belirlemek ve bu önlenebilir ilaç etkileşimlerini en aza indirmeye yönelik çabalara katkı sağlamaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: YYU bünyesinde hizmet veren 662 yataklı Tıp Merkezi'nin 14 yataklı koroner yoğun bakım ünitesine 01/06/2017- 2018 tarihleri arasında yatış yapan, 18-80 yaş aralığında, en az 24 saat yatış yapmış olan ve aynı gün içinde en az iki ilaç verilme şartlarını taşıyan; cinsiyet ve demografik ayrımı yapılmayan 1016 hastanın verileri üzerinde çalışma yapılmıştır.

BULGULAR: 1016 hastanın 689'u erkek (% 67.8), 327'si ise kadındır (% 32.2). Hastalarımızdan 973 tanesi tedavi sonucu taburcu olmuş veya başka kliniklere devredilmişken 43 tanesi de hastanede vefat etmiştir. 1016 hastanın 60382 adet ilacı tarandı. Drugbank.com ve medscape.com veri tabanından yapılan tarama sonucu 183 farklı etkileşen ilaç çiftinden oluşan toplam 4085 etkileşen ilaç çifti bulundu. En fazla bulunan etkileşen ilaç çiftinden 5 tanesi Asetilsalisik asit + Klopidoğrel, Asetilsalisik asit + Metoprolol, Asetilsalisik asit + Bemiparin, Asetilsalisik asit + Enoksaparin, Pantoprozol + Klopidoğrel olarak bulundu. Etkileşen ilaç sayısının sıklığının yatış süresine bağlı olmadığı; fakat kullanılan ilaç sayısına ve yaşa bağlı olduğu tespit edildi ($p<0.005$). İlaç sayısı arttıkça etkileşen ilaç sıklığında da artış gözlenmiştir. Çalışmamızda potansiyel ilaç etkileşim sıklığı %72.5 olarak tespit edilmiştir. İlaç etkileşimine maruz kalan 72 hastanın koagülasyon testleri incelenmiş ve aPTT değerlerinde artış gözlenmiştir.

SONUÇ: İlaç-ilaç etkileşimlerini azaltmak ancak hastane bilgi sistemine entegre edilebilecek bir uyarı sistemi, hasta için yarar/zarar oranını göz önünde bulundurarak reçete yazan bir doktor, reçeteyi inceleyecek bir eczacı ve etkileşebilecek ilaçları birlikte uygulamaktan kaçınan bir hemşirenin de içinde bulunduğu bir ekip çalışması ile mümkün olabilir.

Anahtar Kelimeler: ilaç, etkileşim, klinik yansıması

Sıçanlarda Sisplatinin Neden Olduğu Böbrek Hasarında 6-Shogaolun Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması

Gökhan Yılmaz¹, Nergiz Hacer Turgut², Hüseyin Güngör¹, Emre Arslanbaş¹, Haki Kara¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı, Sivas.

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

GİRİŞ-AMAÇ: Sisplatinin yan etkileri, özellikle doza bağlı nefrotoksik etkisi, kanser tedavisinde kullanımını sınırlamaktadır. Bu çalışmada, Zingiber officinale'de (zencefil) bulunan, antinflamatuar ve antioksidan aktiviteler de dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktiviteye sahip olan 6-shogaolun, sıçanlarda sisplatin kaynaklı böbrek hasarı modelinde koruyucu etkisini araştırmayı ve bu etkileri güçlü antioksidan olan kurkumin ile karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER: Çalışmada rastgele altı gruba ayrılan 36 Wistar-albino sıçan kullanıldı (kontrol, sisplatin, 6-shogaol, kurkumin, sisplatin + 6-shogaol, sisplatin + kurkumin grupları). Sıçanlar, 14 gün boyunca 6-shogaol (10 mg / kg / gün), kurkumin (200 mg / kg / gün) veya mısır yağı (gavaj) aldı. Nefrotoksisiteyi indüklemek için 10. günde ilaç uygulamasından bir saat sonra tek bir doz sisplatin (7mg / kg, ip) uygulandı. 6-shogaol'un nefrotoksisite üzerine etkisi, serum ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyon sonuç ürünü malondialdehid (MDA), endojen peroksidatif enzimler glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) içeriği analiz edilerek araştırıldı. Serumda BUN ve kreatinin düzeyleri belirlendi. Gruplar arasında etki karşılaştırmaları ayrıca yüzde fark ile belirlendi.

BULGULAR: Sisplatin uygulaması BUN, kreatinin ve lipid peroksidasyon düzeyini (MDA) artırırken, SOD ve GPx aktivitesini düşürdü. 6-shogaol uygulaması, BUN ve kreatinin düzeyini azalttı. Ayrıca MDA düzeyini azalttığı ve böbrek GPx aktivitesini arttırdığı belirlendi. SOD aktivitesi ve serum GPx aktivitesinde ise 6-shogaol uygulaması ile anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Kurkumin uygulaması ise BUN, kreatinin ve lipid peroksidasyon düzeyini (MDA) azaltırken, SOD ve GPx aktivitesini artırdı.

SONUÇ: Bu sonuçlar 6-shogaolun oksidatif stresi baskılayıp, sisplatine bağlı nefrotoksisiteyi azaltmak için bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Ancak 6-shogaol uygulaması ile elde edilen koruyucu etki, kurkumin uygulaması ile elde edilen koruyucu etki kadar belirgin değildi.

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından ECZ-013 numara ile Bireysel Araştırma Projesi olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, Nefrotoksisite, 6-Shogaol, Kurkumin, Antioksidan etki

Sıçanlarda Bleomisin ile İndüklenen Akciğer Fibrozisi Modelinde Zingeronun Etkisinin Araştırılması

Hüseyin Güngör¹, Mehmet Ekici², Mehmet Önder Karayiğit³, Nergiz Hacer Turgut⁴, Haki Kara¹, Emre Arslanbaş¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı, Sivas.

²Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı, Sivas.

³Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı, Sivas.

⁴İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

GİRİŞ-AMAÇ: İdiopatik pulmoner fibrozis; alveoler endotel ve epitel hasarı, ekstrasellüler matris (EMC) birikimi ve progresif skar oluşumu ile karakterize ölümcül bir intersitisyel akciğer hastalığıdır. Zingeron, zencefilin (*Zingiber officinale* L.) içinde bulunan güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliği başta olmak üzere birçok farmakolojik etkisi olan maddelerden biridir. Ancak zingeronun pulmoner fibrozisteki (PF) etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada zingeronun sıçanlarda bleomisin (BLM) ile indüklenen PF’te muhtemel faydalı etkilerini ve bu etkilerinin altında yatan mekanizmaları araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER: Araştırmada, PF modeli Wistar-albino sıçanlara tek doz BLM (5mg/kg, intratrakeal) uygulaması ile oluşturuldu ve bu uygulamadan sonra 14 gün boyunca oral yolla zingeron (50 ve 100 mg/kg, p.o.) verildi. Zingeronun PF üzerine etkisi, bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) sitokin düzeyleri ve akciğer dokusunda lipid peroksidasyon sonuç ürünü malondialdehid (MDA), endojen peroksidatif enzimler glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve hidroksiprolin içeriği analiz edilerek araştırıldı. Hematoksilin-Eozin (HxE) ve Masson’un üçlü (Masson’ Trichrome) boyaması ile pulmoner inflamasyon, kollajen birikimi ve fibrozis skoru belirlendi. Ayrıca vücut ağırlığı ve akciğer indexi ölçüldü.

BULGULAR: Araştırma sonucunda zingeronun, BLM kaynaklı PF sıçan modelinde inflamasyon, fibrozis ve oksidatif stresi önemli ölçüde iyileştirdiği gözlemlendi. BLM uygulaması lipid peroksidasyon düzeyini (MDA) artırırken, SOD ve GPx aktivitesini düşürdü. Ayrıca BALF’te, TNF- α ve IL-1 β seviyesinin artışına ve akciğerde kollajen demetlerinin birikmesine neden oldu. Zingeron uygulamasının kollajen birikimini (hidroksiprolin), TNF- α ve IL-1 β seviyesini, MDA düzeyini azalttığı, SOD ve GPx aktivitesini ise arttırdığı belirlendi. Zingeron, ilaca bağlı kilo kaybı ile akciğer indexini azalttı. Histopatolojik bulgular zingeronun (50 ve 100 mg/kg) BLM’nin neden olduğu akciğer hasarını önemli ölçüde iyileştirdiğini desteklemektedir.

SONUÇ: Bu sonuçlar zingeronun proinflamatuvar sitokinleri, ECM birikimini ve MDA düzeyini azaltıp, SOD ve GPx aktivitelerini artırarak oksidatif stresi baskılayıp, PF’i önemli ölçüde geriletmediğini göstermektedir.

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından V-070 numara ile Bireysel Araştırma Projesi olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner fibrozis, Zingeron, Anfibrotik etki, Antiinflamatuvar etki, Antioksidan etki

mTOR İnhibitörü Everolimusun Yaşa Bağlı Farmakokinetiği

Ferdi Öztürk¹, Yasemin Kübra Akyel¹, Dilek Öztürk², Narin Öztürk¹, Zeliha Pala Kara¹, Alper Okyar¹

¹İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.), Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Beyazıt-İstanbul

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Fatih-İstanbul

Yaşa bağlı olarak, ilaçların terapötik etkinliğinde ve advers/toksik etkilerinde önemli bireylerarası farklılıklar oluşabilmektedir. Bu durum terapötik indeksleri dar olan antikanser ve immünoşüpresan ilaçlar için etkililik ve güvenlik yönünden daha fazla önem taşımaktadır. Antikanser /immünoşüpresif etkinliğe sahip ve mTOR inhibitörü bir ilaç olan everolimus, klinikte oral yoldan farklı yaştaki hastalarda kullanılmaktadır. Bu husus, ilacın farmakokinetiğini etkileyebilir. Bu çalışmamızda yaşa bağlı farmakokinetik farklılıkları ortaya koymak amacıyla everolimus genç (~ 9 haftalık), yetişkin (~ 23 haftalık) ve yaşlı (~ 56 haftalık) erkek C57BL/6 soyu farelere oral yoldan 5 mg/kg ve tek doz halinde uygulanmıştır. Uygulama sonrasında 24. saate kadar belirli zaman noktalarında fareler feda edilerek kan örnekleri toplanmış ve elde edilen plazmalarda everolimus HPLC metodu ile tayin edilmiştir. Çalışmaların sonucuna göre, AUC_{toplam} değerleri yaşlı fare grubuna kıyasla, genç fare grubunda %129, yetişkin fare grubunda %86 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare gruplarının arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (tek-yönlü ANOVA p<0,05). C_{maks} değerleri yaşlı fare grubuna kıyasla, genç fare grubunda %95, yetişkin fare grubunda %72 oranında daha fazladır (sırasıyla p<0,01 ve p<0,05). AUC_{toplam} ve C_{maks} değerlerinin azalması yaşın artışıyla birlikte everolimus biyoyararlanımının azaldığını göstermektedir. Oral klirens değerleri genç fare grubuna kıyasla, yetişkin fare grubunda %68, yaşlı fare grubunda %230 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare gruplarının arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (tek-yönlü ANOVA p<0,05). Dağılım hacmi ise genç fare grubuna kıyasla, yetişkin fare grubunda %47, yaşlı fare grubunda %187 oranında daha fazladır (sırasıyla p<0,01, p<0,001). Elde edilen veriler, farelerde everolimusun farmakokinetiğinde yaşa bağlı olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Klinikte çeşitli yaşlardaki hasta gruplarında kullanılan everolimusun insandaki farmakokinetiğinde yaşa bağlı farklılıkların belirlenmesi, tedavinin bireyselleştirilmesi ve etkinliğin artırılması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışma İ.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 04.08.2017 tarihli ve 295816 no.lu izni ile yapılmıştır ve İÜ BAP Birimi tarafından YÖP-24831 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Everolimus, farmakokinetik, yaş, antikanser ilaç

Sıçan korpus kavernozumda kasıcı ajanlar üzerine leptin' in etkisi

Mevra Al¹, Burak Cem Soner², Ayşe Saide Şahin³

¹KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ad.

²İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ad.

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ad.

Çalışmamızda korpus kavernozum (KK) dokusunda etki gösteren kasıcı ve gevşetici ajanların etkisinin leptin inkübasyonu sonrası değişikliği değerlendirilmiş ve bu etki üzerine endotel kaynaklı nitrik oksit' in rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

YÖNTEM: Wistar-albino türü erkek sıçanların KK dokuları sıcaklığı 37°C' de sabit tutulan %95 O₂- %5 CO₂ karışımı ile gazlandırılan ve Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 10 ml' lik izole organ banyolarına alındı. Uygulanan prosedürlere verilen cevaplar izometrik olarak kaydedildi. Kasıcı ajan olarak 3x10⁻⁶M fenilefrin (FE) ve 3x10⁻⁵M serotonin (5-HT) kullanıldı, gevşetici ajan olarak 10⁻⁹-10⁻⁵ M asetilkolin (ACh) kümülatif uygulandı. 10⁻⁸M Leptin inkübasyonu sonrası FE ve 5-HT kasılma yanıtları değerlendirildi. ACh gevşeme yanıtları 30 dk süre ile leptin inkübasyonu ile 10⁻⁵M L-NAME varlığında ve yokluğunda saptandı.

BULGULAR: KK dokusunun 30 dk süre ile leptinle inkübe edilmesi FE ve 5-HT kasılma yanıtlarını anlamlı olarak inhibe etti (p<0.01). FE kasılma sonuçları inkübasyon yapılmayan grupta 207.9±13.58; leptin inkübasyonu sonrasında 145.2±13.47 olarak elde edilmiştir. 5-HT kasılma yanıtları inkübasyon yapılmayan grupta 110.70±9.96; leptin inkübasyonu sonrasında 65.62±4.93 olarak bulunmuştur.

FE- ACh grubu, Leptin-FE-ACh grubu, Leptin-L-NAME-FE-ACh grubu maksimum gevşeme yanıtları sırasıyla %30.17±2.28; %34.49±4.04; %20.60±1.89 olarak saptanmıştır. Leptin inkübasyonu ACh maksimum gevşeme yanıtlarında inkübasyon yapılmayan gruba göre farklılık oluşturmazken, L-NAME inkübasyonu ile gevşeme yanıtları istatistiksel olarak azaltmıştır (p<0.05).

5-HT-ACh grubu, Leptin-5HT-ACh grubu, Leptin-L-NAME-5HT-ACh grubu maksimum gevşeme yanıtları sırasıyla %76.99±3.03; %70.358±6.89; %49.75±5.73 olarak hesaplanmıştır. Leptin inkübasyonu sonrasında ACh maksimum gevşeme yanıtlarında anlamlı bir artış gözlenmezken, L-NAME inkübasyonu ile anlamlı bir azalma göstermiştir (p<0.05).

SONUÇ: Sunulan bu çalışmada sıçan KK dokusunda FE ve 5-HT aracılı kasılma yanıtları leptin inkübasyonu sonrası anlamlı olarak azalmıştır. Hem FE hem de 5-HT gruplarında leptin inkübasyonu ile L-NAME varlığında ve yokluğunda değerlendirilen ACh gevşeme yanıtlarında L-NAME olmadığında artma gözlenmezken, L-NAME varlığında azalma gözlenmiştir. Leptin inkübasyonu KK' da vazokonstriktör ajanların etkisini azaltırken ACh gevşeme yanıtlarında anlamlı bir artışa neden olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: korpus kavernozum, leptin, erektil disfonksiyon

Hipoksi ile indüklenen Na⁺/H⁺ değiş-tokuşcusu-1 (NHE1) inhibisyonunda β-arrestinlerin rolünün araştırılması

Gül Şimşek, Hilmi Burak Kandilci

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

AMAÇ: İnsan hücrelerinde yaygın bulunan NHE1, hücre içi pH ve hücre hacmi kontrolünden sorumludur (Vaughan-Jones ve diğ., 2009). Kronik hipokside NHE1 fonksiyonunun hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa (hif-1α) aracılı inhibe olduğu bildirilmiştir (Şimşek ve diğ., 2019; Hulikova ve diğ., 2013). β-arrestinler ise (β-arrestin-1 ve -2) G-proteini kenetli reseptörlerin desensitizasyonundan sorumlu sinyal adaptör proteinleridir (Lefkowitz ve Shenoy, 2005). Hipokside β-arrestin-1'in çekirdekte biriken hif-1α'ya bağlanarak kolokalize oldukları ve bazı büyüme faktörlerinin transkripsiyonundaki artıştan sorumlu oldukları öne sürülmüştür (Shenoy ve diğ., 2012). Bu çalışmada, NHE1'in hif-1α bağımlı fonksiyonel inhibisyonunda β-arrestinlerin rolü araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Bu çalışmada yabancı, β-arrestin-1-GFP ve β-arrestin-2-GFP overeksprese eden insan embriyonik böbrek (HEK293) hücreleri akut anoksi (1 mM sodyum ditionit, 10 dk), kronik hipoksi (%1 O₂, 48 saat) ve normoksik kontrol (%21 O₂, 48 saat) şartlarında inkübe edildi. NHE1 fonksiyonu floresan mikroskopta ölçüldü (BCECF, 5µM). NHE1 immunofloresansı ve β-arrestinlerin lokalizasyonu konfokal mikroskopta görüntüledi.

BULGULAR: Yabancı HEK293 hücrelerinde kronik hipoksi NHE1 membran ekspresyonunu değiştirmede ancak NHE1'in fonksiyonunu inhibe etti (pHi:6.65'te; normoksi kontrol: 6.8±0.5, Hipoksi: 4.14±0.9, n=3-5, p<0.05). β-arrestin-1 ve -2 overeksprese eden HEK293 hücrelerinde, akut anoksi veya kronik hipoksi β-arrestin'lerin hücre içi dağılımını ve NHE1 membran miktarını etkilemedi.

SONUÇLAR: Daha önceki bulgularımıza göre, kronik hipoksi çekirdekte hif-1α birikimine yol açmaktadır (Şimşek ve diğ., 2019). Bu çalışmada akut ve kronik hipoksi ile β-arrestinler çekirdeğe yeniden dağılım göstermediğinden hif-1α ile etkileşerek NHE1 fonksiyonunu inhibe etmemektedir. Ayrıca, HEK293 hücrelerinde hipoksi aracılı NHE1 inhibisyonunda internalizasyonun rolü yoktur. Bu sonuç β-arrestinlerin invazif olmayan HEK293 hücrelerinde kanser hücrelerine göre daha az eksprese olmasından kaynaklanmamaktadır (Shenoy ve diğ., 2012). Hipoksi bağımlı NHE1 inhibisyon mekanizması hücre tipine göre değişiklik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: β-arrestinler, HEK293 hücreleri, NHE1, Hipoksi

Na⁺/H⁺ değiş-tokuşçusu-1 (NHE1) fonksiyon ve internalizasyonunda β-arrestin-1 rolünün incelenmesi

Gül Şimşek, Hilmi Burak Kandilci

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

AMAÇ: Hücre membranında yapısal protein olarak bulunan NHE1 fonksiyonunun, hücre içi pH (pHi) regülasyonu, hücre proliferasyonu gibi fizyolojik süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir. β-arrestinler ise G proteini kenetli reseptörlerin internalizasyon ve desensitizasyonunda görev almaktadırlar. Yapılan çalışmalarda β-arrestinlerin membran transportörlerinin (Na⁺/K⁺ATPaz gibi) internalizasyonundan da sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (Kimura ve diğ., 2007). İnsan embriyonik böbrek (HEK293) hücrelerinde β-arrestin-1 geninin geçici olarak silinmesi NHE1 internalizasyonunu azaltarak membran miktarını artırmaktadır. Benzer şekilde, β-arrestin-1 geni silinmiş farelerden elde edilen embriyonik fibroblastlarda NHE1 fonksiyonu artmaktadır (Simonin ve Fuster, 2010). Üstelik bu etkileşim sadece NHE1 izoformuna özgü gözükmemektedir. Örnek olarak, β-arrestinlerin overekspresyonu NHE5 izoformunun membran ekspresyonunu da azaltmaktadır (Szabo ve diğ., 2004). β-arrestin-1'in NHE1 internalizasyonunu proteininin sitoplazmik kuyruk kısmına doğrudan bağlanarak gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (Simonin ve Fuster, 2010). Bu çalışmanın amacı, β-arrestin-1'in NHE1 fonksiyonu üzerindeki etkisini aydınlatmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Bu çalışmada yabancı ve β-arrestin-1 GFP overeksprese edilen HEK293 hücreleri kullanıldı. Bu hücrelerden NHE1 fonksiyonunun ölçümü için hücreler pH duyarlı boya (BCECF, 5µM) kullanılarak floresan mikroskopta kaydedildi. NHE1 proteini yüzey immunofloresansı konfokal mikroskopta tespit edildi (Şimşek ve diğ., 2019).

BULGULAR: Yabancı ve β-arrestin-1 overeksprese edilen HEK293 hücrelerinden HEPES varlığında NHE asit atım fonksiyonu ölçüldü. NHE1 spesifik inhibitörü zoniporid (30 µM), NHE aracılı fonksiyonu tamamen durdurdu. β-arrestin-1 overeksprese hücrelerde maksimum NHE1 transportu (V_{max}) yabancı kontrole göre değişmedi (pHi: 6.6'da yabancı kontrol: 7.54±0.7 mM/dk; β-arrestin-1 overeksprese: 7.18±0.6mM/dk, n=2-5, p>0.05). Ayrıca, β-arrestin-1 overeksprese ve yabancı kontrol hücrelerde NHE1 yüzey ekspresyonu arasında fark gözlenmedi.

SONUÇLAR: Bu sonuçlar yabancı ve β-arrestin-1 overeksprese HEK293 hücrelerinde asit atımından sorumlu ana NHE izoformunun NHE1 olduğu göstermektedir. Bulgularımız, β-arrestin-1 proteininin NHE1 fonksiyonunu ve internalizasyonundan sorumlu olmadığını öne sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: β-arrestin-1, Hücre içi pH, NHE1 fonksiyonu

P2X7 Reseptörü ve Splays Varyantlarının Aktive Ettiği Membran Geçirgenlik Yolaklarının Spektroskopik, Moleküler Biyolojik ve Farmakolojik Olarak İncelenmesi

Serife Cankurtaran Sayar¹, Kemal Sayar², Mehmet Uğur³

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Elektronöfizioloji Programı, Ankara

²Ankara Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Ankara

P2X pürinerjik reseptör ailesinin bir üyesi olan P2X7, seçici olmayan katyon kanalı oluşturmaktadır. Membranda büyük moleküllere geçirgenlik oluşturmasıyla diğer P2X' lerden ayrılmaktadır. Bu geçirgenlik seçicil olduğu grubumuz tarafından gösterilmekle beraber, oluşumunun mekanizması hakkında iki temel hipotez öne sürülmüştür: 1) reseptör kanal porunun genişleyerek büyük moleküllere geçirgen hale gelmesi 2) reseptörün büyük moleküllere geçirgen başka bir proteini aktive etmesi. Nörolojik bir çok hastalığın tedavisinde önemli bir ilaç hedefi olan P2X7 reseptörünün aktivasyon mekanizmasının aydınlatılması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda, P2X7 reseptörünün ve splays varyantlarının geçirgenlik özellikleri karakterize edilmiş ve geçirgenlik oluşumunda çeşitli kanal ve taşıyıcıların rolü incelenmiştir. Bunun için, RAW 264.7 hücre serisinden P2X7 reseptörün tam formu ve iki splays varyantı ayrı ayrı klonlanarak HEK-293 hücre serisine ayrı ayrı transfekte edilmiştir. Her bir reseptör formunu taşıyan hücre serisinin geçirgenlik özellikleri, pozitif ve negatif yüklü floresan moleküller kullanılarak spektroskopik yöntemlerle incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Geçirgenlik aktivasyonunda rol alması muhtemel kanal ve taşıyıcıların rolü ise, bu proteinlerin inhibitörleri kullanılarak farmakolojik olarak incelenmiştir.

Endojen olarak P2X7 ve splays varyantlarını ifade eden RAW 264.7 hücreleri hem pozitif yüklü (YO-PRO-1) hem negatif yüklü (Lucifer Yellow) floresan moleküllere geçirgenlik göstermiştir. İlginç olarak tam form P2X7 ve splays varyantların transfekte edildiği HEK-293 hücreleri ise sadece pozitif geçirgenlik (YO-PRO-1) göstermişlerdir. Formlar ayrı ayrı transfekte edildiğinde, tüm formları ifade eden RAW 264.7 hücrelerindeki iki geçirgenlikten sadece biri (YO-PRO-1) gözlemlenmiştir. Bu bulgular, RAW 264.7 hücrelerinde P2X7 aktivasyonu ile oluşan ve transfekte HEK-293 hücrelerinde gözlemlenemeyen negatif geçirgenlik için yardımcı bir anyon kanalı ve/veya taşıyıcısının gerekliliğini düşündürmüştür. Geleneksel anyon kanal/taşıyıcı inhibitörleri RAW 264.7 hücrelerinde görülen negatif geçirgenliği inhibe edememiş, ilginç olarak arttırmıştır.

Sonuç olarak, RAW 264.7 hücrelerinde P2X7 aktivasyonu ile görülen farklı geçirgenlikler reseptör formlarına atfedilememekte, basitçe reseptörün ayrı formlarının geçirgenlik yanıtı kombinasyonu olarak tanımlanamamaktadır. Negatif geçirgenliğin geleneksel farmakolojik inhibitörlerle inhibe edilememesi, yardımcı bir proteinin gerekliliğini belirsiz kılmıştır.

Anahtar Kelimeler: P2X7, Floresans, Makrofaj, Spektroskopi, Membran Geçirgenliği

β 2-adrenoseptör uyarısıyla oluşan adenilat siklaz aktivasyonu ve ERK fosforilasyonu yanıtlarının bronşiyal kökenli hücrelerde “ligand bias” bağlamında incelenmesi

Tuğba Gümüştas, Özlem Uğur

Ankara Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Bir tip reseptörün uyarılması, hücre fonksiyonu üzerine farklı hatta zıt etkileri olan, birden fazla sinyal yolağını aktive edebilir. Bias agonistler, “dengeli” agonistlerin aksine, yolaklardan birini seçici olarak aktive edilmektedir. HEK-293 hücrelerinde yapılan önceki çalışmada; cAMP yanıtı oluşturan β 2-adrenoseptör (β 2-AR) agonistlerinin bir kısmının ERK yanıtı ortaya çıkaramadığı yani bias gösterdikleri bulunmuştur. Bias’ın sistem bağımlı olması ve β 2-AR aracılı ERK yanıtlarının hücreye özgü doğası, gözlenen bias agonizmanın fizyolojik hücre tiplerinde incelenmesini gerekli kılmaktadır. Bu çalışmanın amacı akciğer kökenli hücre dizilerinde β 2-AR ligandlarının cAMP ve ERK yolları arasında bias gösterip göstermediğinin incelenmesidir.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Akciğer kökenli üç farklı (epitel, fibroblast ve düz kas) hücre dizisinde, 27 farklı β 2-AR ligandı ve adenilat siklazın direk aktivatörü olan forskolin aracılığıyla oluşan hücre içi cAMP artışı ve ERK fosforilasyonu yanıtları incelenmiştir. Hücre içi cAMP artışı yanıtı Glosensor kullanılarak ölçülmüştür. ERK fosforilasyonu yanıtı ise, ERK’in fosforile formunu tanıyan özgün bir antikor kullanılarak Western Blot yöntemiyle incelenmiştir.

BULGULAR: CCD-16Lu (fibroblast), PCS (bronşial düz kas) ve BEAS-2B (epitel) hücrelerinde; β 2-AR ligandlarının oluşturduğu maksimum cAMP yanıtları, bu ligandların önceden bilinen efikasileriyle uyumlu bulunmuştur. β 2-AR liganları hücre tiplerinin hiçbirinde tek başlarına ERK yanıtı oluşturamamıştır. CCD-16Lu ve PCS hücrelerinde; β 2-AR agonistleri, EGF’in yaptığı ERK fosforilasyonunu inhibe etmişlerdir. EGF’in c-raf’ta yaptığı aktive edici fosforilasyonda da paralel bir inhibisyon gözlenmiştir. BEAS-2B hücrelerinde ise β 2-AR ligandları, EGF’in yaptığı ERK fosforilasyonuna etki etmezken, c-raf fosforilasyonunu inhibe etmişlerdir. Forskolin, β 2-AR ligandlarına benzer seviyelerde ERK ve c-raf inhibisyonuna yol açmıştır.

SONUÇLAR: BEAS-2B hücrelerinde β 2-AR aracılı ERK yanıtı gözlenemediği için bias değerlendirilememiştir. Forskolin’in CCD-16Lu ve PCS hücrelerinde β 2-AR agonistlerine benzer düzeyde ERK inhibisyonuna neden olması, inhibisyon için hücre içi cAMP artışının yeterli olduğunu düşündürmüştür. Karşılaştırılmak istenen iki yanıtın birinin (ERK yanıtı), diğeri (cAMP artışı) aracılığıyla ortaya çıktığını ima eden bu durum; söz konusu yanıtların bu hücrelerde β 2-AR ligandlarıyla seçici olarak uyarılmasını, dolayısıyla bias’ın gözlenmesini olanaksız kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: akciğer, β 2-adrenoseptör, bias agonizma, cAMP, ERK

Dut Yaprağı (*Morus alba L.*) Standart Ekstresinin (ImmunFLEX®) ve Major Biyoaktif Komponentlerinden Deoksinojirimisin'in İnsan Osteoartritik Primer Kondrositler Üzerine Etkileri, *in vitro*

Zehra Aydın Bek¹, Zübeyir Elmazođlu¹, Berna Göker², Berivan Bitik³, Cem Nuri Aktekin⁴, Çimen Karasu¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji, Ankara

³Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji, Ankara

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Osteoartrit (OA); toplumda sık görülen, ağrı ve fonksiyon kaybı ile karakterize, dejeneratif, inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Bilimsel çalışmalarda kıkırdak hasarının patogenezinde, kondrositlerin Redoks Strese verdiği adaptasyon yanıtındaki bozukluklar dikkat çekmektedir. Bu çalışmamızda anti-inflamatuvar etkileri gösterilmiş olan dut yaprağının (*Morus Alba L*) etanolik ekstresi ile dut yaprağının major biyoaktif komponentlerinden deoksinojirimisinin primer osteoartritik kondrositlerde canlılık ve hücre içi reaktif oksijen türevleri (ROS) oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır. Böylece OA'de patogenezin oluşmasına ve ilerlemesine yol açan redoks değışikliklere yönelik yeni ajanların geliştirilmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM: Primer Kondrositler, evre IV OA li hastalardan, total diz artroplastisi sırasında çıkarılan patolojik kıkırdak dokulardan elde edilmistir. Steril şartlarda laboratuvara taşınan dokular bistüri ile küçük parçalara ayrılarak tripsin ile inkübe edilmiş ve 70 um'lik filtreden geçirilmiştir. Oluşan filtrat santrifüj edilerek hücre pelleti elde edilmiştir. Hücreler 7,5 cm² lik kültür kaplarında FBS, penisilin ve amfoterisin ile desteklenmiş DMEM-F12 besiyeri içerisinde, %5 CO₂, 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Hücre yoğunluğu %70-80'e ulaşınca pasajlanarak 96 kuyucuklu kültür kaplarına 5x10⁴ hücre/kuyu olacak şekilde ekilmiştir. Dut yaprağı etanolik ekstresi ve deoksinojirimisin ile ayrı ayrı artan konsantrasyonlarda muamele edilen hücreler 24 saatin sonunda canlılık analizleri ve ROS oluşumunun ölçülmesi için sırasıyla MTT ve DCFH-DA yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR-SONUÇ: Dut yaprağı ekstresi düşük konsantrasyonlarda hücre canlılığını/çoğalmasını artırırken, deoksinojirimisin yüksek konsantrasyonlarda canlılığı artırmıştır. Uygulanan her iki ajan da hücre içi ROS oluşumunu azaltmıştır. Bu bulgular doğrultusunda dut yaprağı ekstresi ve deoksinojirimisin, osteoartritte patogenezin oluşumunu ve hastalığın ilerlemesini önlemek için ileri araştırmalar yapmaya değer görülmüştür.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmektedir. (Proje no: 01/2018-37)

Anahtar Kelimeler: dut yaprağı, deoksinojirimisin, morus alba L, osteoartrit, primer kondrosit

Deneysel Alkali Kornea Yanık Modelinde Kemik İliği ve Yağ Kökenli Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının İnflamasyon Üzerine Etkisi

Akif Hakan Kurt¹, Gülsen Bayrak², Erdem Dinç³, Lokman Ayaz⁴, Şakir Necat Yılmaz²

¹Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD. Bolu

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji AD. Mersin

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD. Mersin

⁴Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD. Edirne

GİRİŞ-AMAÇ: Kimyasal travmalar gözde ciddi morbiditeye neden olabilmekte ve alkali yanıklar asidik yanıklara göre daha kötü prognoz göstermektedir. Mezenkimal kök hücreler 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.

YÖNTEM: Alkali kornea yanığı, genel anestezi altında her bir hayvanın sağ gözüne filtre kağıdına emdirilmiş 4 µL NaOH'ın 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 2x10⁶ yağ yada kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre subkonjonktival enjekte edildi. Yanık sonrası 3. Günde anestezi altında ötenazi sağlandı ve göz dokusu immünohistokimyasal incelemeler için bütün olarak çıkarıldı. IL-1β, TNF-alfa ve CD68 boyanması hem kornea epiteli hem de stroması için kuvvetli (+++), orta (++) , zayıf (+), yok (0) olarak skorlandı ve kaydedildi.

BULGULAR: IL-1β, TNF-α ve CD68 skorları yağ ve kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre verilen gruplarda alkali yanık grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (p<0.0001). Epitelyal IL-1β ve TNF-α boyanma skorları ise kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre verilen grupta yağ kökenli mezenkimal kök hücre verilen gruba göre anlamlı olarak düşüktü (p<0.0001). Ancak IL-1β ve TNF-α'nın stromal boyanma skorları mezenkimal kök hücre verilen her iki grupta benzerdi (p=0.59, p=0.79).

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çalışmadan elde edilen sonuçlar, mezenkimal kök hücre uygulaması ile histopatolojik olarak inflamasyonun azaldığını göstermiştir. Kimyasal kornea yanıklarının tedavisinde kemik iliği ve yağ kökenli mezenkimal kök hücrelerin ilerleyen yıllarda klinik olarak kullanımı mümkün olabilir.

NOT: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 1001 projesi olarak desteklenmiştir (Proje No: 116S278).

Anahtar Kelimeler: Alkali yanık, Kornea, Mezenkimal kök hücre

Sıçanlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite üzerine rho kinaz inhibitörü fasudil ve/veya l-arginin etkisi

Özlem Özü¹, Yurdun Kuyucu², Kenan Dağlıoğlu⁴, Gülçin Dağlıoğlu³, Eda Kumcu¹, Peyman Ertuğ¹, Kansu Büyükaşar⁵, Ata Seçilmiş¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı ADANA

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ana Bilim Dalı ADANA

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı ADANA

⁴Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü ADANA

⁵Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, MERSİN

AMAÇ : Rho-rho kinaz ve L-arginin-NO yolağının patolojik olaylarda fonksiyonel önemi olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın amacı gentamisin ile nefrotoksisite oluşturulan sıçanlarda rho-kinaz inhibitörü fasudil ve/veya NO donörü L-argininin etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Deneylerimizde erkek sıçanlar(220-250g) kullanıldı. Deney grupları kontrol ve 8 gün süreyle gentamisin(100mg/kg, im), l-arginin(2g/L, p.o), gentamisin+l-arginin, gentamisin+fasudil(10mg/kg; ip), gentamisin+fasudil+l-arginin uygulaması yapılan gruplar olarak altıya ayrıldı.

BULGULAR: Kontrol grubuna ait dokuların ışık mikroskopik incelenmesinde böbrek korteksi ve medullasının normal yapıda olduğu görüldü. Gentamisin grubunda kan kreatin ve kan üre azotundaki artış ile karakterize böbrek yetmezliği görüldü. Dokuların histopatolojik incelemelerinde korteks içindeki renal cisimciklerin yapısında bozulma, interstisyel alanda hemoroji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve distal tübüllerde proksimale nazaran daha iyi korunma gözlemlendi. L-Arginin grubuna ait dokularının ışık mikroskopik incelenmesinde böbrek korteksi ve medullasının kontrol grubu ile benzer özelliklerde ve normal yapıda olduğu görüldü.

Gentamisin + L-arginin grubunda böbrek korteksinde renal cisimciklerin normal görünümde olduğu, gentamisin grubu ile kıyaslandığında proksimal tübül epitel hücrelerinin bazı alanlarda bazal laminadan ayrıldığı, hücrelerde şişme ve litik değişikliklerin olduğu, çoğunluğun daha iyi korunduğu ve normal yapıda olduğu dikkati çekti. Distal tübüller ve böbrek medullası kontrol grubu ile benzer özelliklerdeydi. Bu grupta kan kreatin ve kan üre azotunda gentamisin grubuna nazaran hafif bir artış gözlemlendi.

Gentamisin-Fasudil grubu, gentamisin grubu ile benzer özelliklerde idi. Proksimal tübül epitel hücrelerinde şişme, vakuolizasyon ve litik değişiklikler, epitel hücrelerinin bazal laminadan ayrıldığı, bazı alanlarda epitel tabakasının kaybolduğu, tübül lümeninde hücresel artıkların varlığı görüldü. Distal tübüllerin daha iyi korunmuş olduğu, interstisyel alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunduğu görüldü. Böbrek medullası içerisinde artmış konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tübüller içerisinde eozinofilik boyanmış kastların varlığı izlendi. Gentamisin+fasudil+l-arginin uygulanan gruptaki histolojik incelemeler gentamisin+fasudil grubu ile benzerlik göstermekteydi. Gentamisin+fasudil+l-arginin uygulanan grupta BUN ve kreatin düzeyleri Gentamisin-Fasudil grubuna göre yüksekti.

SONUÇLAR: Bu sonuçlar rho-kinaz inhibitörü fasudilin nefrotoksisite üzerinde koruyucu bir etkisi olmadığını, bununla birlikte L-argininin gentamisin nefrotoksisitesi üzerindeki koruyucu etkisini geriye çevirdiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Fasudil, gentamisin, L-arginine, nefrotoksisite

Sıçanlarda siklofosfamid uygulamasına bağlı testis hasarının önlenmesinde ve /veya tedavisi için Taurin'in rolü

Semra Yiğitarıslan, Muhammed Cemil Buşı, Orhan Özatik, Zühal Kaltuş
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AbD

AMAÇ: Siklofosfamid (CP), immünsupresif bir alkilleyici ajandır. Birçok malignite tedavisinde, kronik otoimmün hastalıklarda ve greft reddinin önlenmesinde yaygın kullanılan kullanılmaktadır. CP'nin doza bağı olarak nefrotoksisite, hepatotoksisite, trombositopeni, mesane toksisitesi, hemorajik sistit ve infertilite gibi önemli yan etkileri bulunmaktadır. İnfertilite erkeklerde daha sık görülen önemli bir yanettir. Siklofosfamid testis dahil birçok dokuda oksidan/antioksidan dengenin ve oksidatif stresin bozulmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda birçok antioksidanın, oksidatif stresi azaltarak ve gonadal hasarı iyileştirerek, farelerde CP kaynaklı erkek gonadotoksisitesini hafifletme kabiliyetine sahip olduğı gösterilmiştir. Taurin tiyol içeren bir aminosülfonik asit olup toksik olmayan bir maddedir ve insan diyetinin normal bir bileşenidir. Taurin, ROS üretimini inhibe ederek antioksidan bir etki gösterir ve hücreleri oksidatif strese karşı korur. Taurin, in vivo olarak IL-6, IL-1, TNF-a ve IL-8 de dahil olmak üzere pro-enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını önleyen taurin kloraminine (TauCl) dönüştürülür. Bu çalışmada taurinin sıçanlarda CP uygulamasına bağı testis hasarının önlenmesi ve / veya tedavisindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: 40 adet erişkin erkek Spraque Dawley sıçan randomize olarak her grupta 8 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Deney gruplarında 200 mg/kg CP'nin i.p. tek doz uygulaması öncesi ve sonrasında 7'şer gün 75 mg/kg, 150 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarında taurin oral olarak verilmiştir. CP grubunda 7. günde yine 200 mg/kg CP i.p uygulanmıştır.

BULGULAR: Testis homojenatında IL-2 düzeyi, CP ile tedavi edilen hayvanlarda kontrol hayvanlarına kıyasla anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p < 0.01$). IL-6 düzeyi CP grubunda kontrol grubuna göre biraz yüksek idi. TAU 300 grubunda IL-6 düzeyi CP grubuna göre biraz düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p > 0.05$).

CP ile testiste histolojik olarak ödem, yoğun hemoraji, germinal epitelde incelme gibi dejeneratif değışiklikler saptandı ve taurin tedavisiyle iyileşmeler saptandı. Tau75, Tau150 ve Tau300 gruplarında germinal epitel çapları kontrol grubuyla benzerdi.

SONUÇ: Elde edilen sonuçlar CP'ye bağı testis hasarının önlenmesinde Taurinin yararlı etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: siklofosfamid,taurin, infertilite

Rho/rho-kinaz sinyal yolağının dexmedetomidin ile indüklenen myometriyal kasılmalarındaki rolü

Ergin Şingirik¹, İbrahim Ferhat Ürünsak², Halil Mahir Kaplan¹, Arzu Emeksiz¹, Özge Öztürk Çimentepe¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Adana

GİRİŞ: Rho/rho-kinaz sinyal yolağı düz kas hücrelerinin kasılma mekanizmasından ve kalsiyum duyarlaşmasından sorumludur. Yapılan çalışmalarda dexmedetomidinin uterus düz kas hücrelerinde kasılmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle dexmedetomidin ile indüklenen uterus kasılmalarındaki rho/rho-kinaz sinyal yolağına etkisini araştırmayı planladık.

METHOD: Uterus düz kas hücreleri hücre kültüründe 75cm²'lik flasklarda 2X10⁶ sayısında yetiştirilerek dexmedetomidin (10⁻⁵M) ile 1 saat muamele edildi. Bu sürenin sonunda hücreler hasat edilerek rho/rho-kinaz sinyal yolağını ELISA deneylerinde değerlendirmek için homojenize edildi.

BULGULAR: Kontrol grubunda rhoA ekspresyonu 400,3± 10,33 pg/ml, rho-kinaz ekspresyonu 5382± 433,6 pg/ml ve rho-kinaz aktivitesi 2,922± 0,09 pg/mg bulunmuşken, dexmedetomidin uygulanan grupta rhoA ekspresyonu 468,2 ± 8,372 pg/ml, rho-kinaz ekspresyonu 6527 ± 502,6 pg/ml ve rho-kinaz aktivitesi 10,57 ± 0,35 pg/mg olarak bulunmuştur. Dexmedetomidin RhoA ekspresyonunu ve rho-kinaz aktivitesini kontrole göre anlamlı olarak artırmış (p<0.05), ancak rho-kinaz ekspresyonunu değiştirmemiştir.

SONUÇ: Çalışmamız dexmedetomidin uterus düz kas hücrelerinde sinyal yolağını aktive ettiğini ve dexmedetomidin ile indüklenen uterus kasılmalarından bu yolağın sorumlu olduğunu göstermiştir.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu TSA-2017-7656 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dexmedetomidin, Kasılma, RhoA, Rho-kinaz, Uterus

Kronik Hepatit B taşıyıcısı gebede, kısa süreli Tenofovir kullanımı: Olgu sunumu

Hülya Güven¹, M. Aylin Arıcı², Gözde Aktürk², Özge Güner²

¹İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

Kronik Hepatit B, siroz ve hepatoselüler karsinoma sebep olabilen, dünyada 240 milyondan fazla insanı etkilediği tahmin edilen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kronik Viral Hepatit B tanılı annelerden bebeklere Hepatit B virüsü (HBV) geçişini önlemede, gebelik sırasında uygulanan antiviral tedavi ve doğum sonrası ilk 12 saat içindeki immunoprofilaksi (Hepatit B aşısı ve Hepatit B immunoglobulini) önemlidir. Günümüzde kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde etkili ajanlar; Pegile İnterferon (PEG-IFN), Lamivudin, Entekavir, Adefovir, Telbivudin ve Tenofovir'dir. Ancak gebelikte güvenli kullanımına ilişkin daha fazla sayıda veri olması nedeniyle Telbivudin, Lamivudin ve Tenofovir tercih edilmektedir. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), dirençli olgularda etkililiği ve gebelikteki güvenlilik profili nedeni ile gebelikte hepatit B yönetiminde sıklıkta tercih edilen bir asiklik nükleozid analogudur.

OLGU: Kronik HBV taşıyıcısı 36 yaşındaki gebe, gebeliğinin 26. haftasında ölçülen HBV-DNA düzeyinin 155.587 IU/mL olarak saptanması üzerine TDF'in gebelikte kullanımına dair danışmanlık almak için, izlemde bulunduğu hastanenin Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nden Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Teratojenite Bilgi Servisi'ne yönlendirildi. İki hafta boyunca antiviral tedavi alması önerilen gebe, önerilen TDF'yi kullanmadı. Gebe, 37. gebelik haftasında, HBV-DNA düzeyinin 1.990.000 IU/mL olarak saptanması üzerine, kan glukoz regülasyonundaki bozulma nedeniyle acil sezaryene alınana dek, altı gün boyunca 245 mg/gün TDF tedavisi aldı. Gebe, APGAR skoru normal, sağlıklı bir bebek dünyaya getirdi. Anneden bebeğe vertikal geçişini önlemek için doğumdan sonraki 24 saat içinde bebeğe Hepatit B aşısı ve immünoglobulin uygulandı. Bebeğin Hepatit B belirteçleri doğumdan sonra 14. ve 25. haftalarda normal sınırlardaydı.

SONUÇ: Kronik Hepatit B nedeniyle takip edilen gebede, bebeğe uygulanan Hepatit B aşısı ve immünoglobulin ile birlikte annenin sadece altı günlük TDF kullanımı, HBV'nin anneden bebeğe vertikal geçişini önlemede katkı sağlamış olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tenofovir, Kronik Hepatit B, gebelik, vertikal geçiş

Sıçanlarda Lipopolisakkarit ile Oluşturulan Sepsis Modelinde Kolin ve Sitikolinin Etkileri

Elif Barış¹, Elif Barış⁴, Oğuzhan Şimşek¹, Şeyma Öncü¹, Hande Efe², Ayşe Gelal¹, Emre Hamurtekin⁵, Seda Özbal³, Zeynep Yüce², Aylin Arıcı¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir/Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir/Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir/Türkiye

⁴İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir/Türkiye

⁵Doğu Akdeniz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Gazimağusa/KKTC

GİRİŞ-AMAÇ: Vücutta oluşan sistemik bir inflamatuvar yanıt olan sepsiste gelişen inflamasyonun kontrolünde kolinerjik anti-inflamatuvar yolak önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda, sıçanlarda oluşturulan sepsis modelinde, $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptör agonistleri olan kolin ve kolin donörü olan sitikolinin etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Yem ve su erişimleri serbest olan 180-200 g ağırlığında, Wistar cinsi erkek sıçanlarda, sepsis modeli, intraperitoneal (i.p.) lipopolisakkarit (LPS, 10 mg/kg) enjeksiyonu ile oluşturuldu. Deney grupları; 1. Kontrol grubu (n=6), 2. Sepsis (LPS) grubu (n=12), 3. Kolin grubu (90 mg/kg, i.p, n=10), 4. Sitikolin grubu (375mg/kg, i.p, n=10) idi. İlaçlar, LPS enjeksiyonundan 5 dakika önce ve 6 saat sonra olmak üzere iki kez uygulandı. Sıçanların vücut ağırlıkları, vücut ısıları ve sepsis skorları (bazal ve 24.saat) kaydedildi. Sakrifiye edilen (24.saat) sıçanların dalak dokuları histolojik olarak değerlendirildi. Verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi, post hoc test olarak da Tukey testi kullanıldı. Sağkalım log-rank (Mantel-Cox) testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: LPS grubunda sıçanların vücut ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla 195.7 ± 2.4 , 154.8 ± 8.3 g; $p < 0.05$). Hem kolin (173.7 ± 8.9) hem de sitikolin (173.3 ± 4.2) gruplarında, LPS'e bağlı kilo kaybı azaldı ($p > 0.05$). LPS'e bağlı artan sepsis skoru (12.8 ± 2.9) kolin (2.0 ± 1.4) ve sitikolin gruplarında (2.8 ± 0.9) anlamlı oranda azaldı (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$). Histolojik olarak, her iki tedavi grubunda da sepsisli sıçanların dalak dokularında gözlenen diffüz, şiddetli hemoraji ve ılımlı inflamasyonun azaldı. 24. saatte her iki tedavi grubunda da LPS grubuna göre sağkalım oranında anlamlı oranda artma saptandı ($p < 0.05$).

SONUÇLAR: Kolin ve sitikolinin LPS ile oluşturulan sıçan sepsis modelinde, sepsis skorlarını iyileştirmesi, sepsis bağlı gözlenen vücut ağırlığındaki kaybı azaltması ve histolojik olarak dalak dokusunda düzelmeye neden olması; sepsiste bir tedavi alternatifini olabileceğini düşündürmektedir. İleri çalışmalar ile kolin ve sitikolinin sepsisteki olumlu etkilerini hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiğinin araştırılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Lipopolisakkarit, Kolin, Sitikolin, Kolinerjik Antiinflamatuvar Yolak

SUNULMADI

Gebelikte yüksek doz paroksetin alımı: Vaka raporu

Selin Acar¹, Hilal Erol¹, Elif Keskin Arslan¹, Nusret Uysal¹, Barış Karadaş¹, Tijen Kaya Temiz¹, Yusuf Cem Kaplan²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Terafar (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi), İzmir, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Paroksetin, depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) bir ilaçtır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, paroksetine gebelik döneminde maruziyet ile major ve kardiyovasküler malformasyonlarda hafif risk artışı bildirilmiştir. Ancak gebelikte paroksetine yüksek doz maruziyet ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu vaka raporunun amacı, gebeliğinin ilk trimesterinde suisid amaçlı yüksek doz paroksetin maruziyeti olan hastanın gebelik sonucunu bildirmektir.

VAKA: 21 yaşında G2P1 olan hastanın, gebeliğinin ilk 5 haftasında 20 mg/gün olacak şekilde paroksetin kullanımı mevcut iken, 5. gebelik haftasında suisid amacıyla 15-16 adet paroksetin hidroklorür 20 mg'lık tablet (300-320 mg) almıştır. Suisid girişiminden 15 dk sonra dış merkezde nazogastrik tüp takılmış, mide lavajı ve aktif kömür uygulanmıştır. Hasta, 30 dk yakın takip edilmiş ve ardından taburcu edilmiştir. 24 saat içerisinde hastada; perfüzyon bozukluğuna işaret edecek hipotansiyon, göz kararması, senkop gibi bulgular ya da santral sinir sistemi depresyonuna işaret edecek uykuya meyil gibi bir olay gelişmemiştir. Bu hasta, gebelikte yüksek doz paroksetin alımından sonra olası major konjenital malformasyonlar ile ilgili risk değerlendirmesi için Terafar- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvurmuştur. Yapılan ayrıntılı literatür taraması sonucunda, yüksek doz paroksetine maruz kalan herhangi bir gebeye rastlanmamıştır. Ayrıca hastanın uygun şekilde intoksikasyon tedavisi alması ve asemptomatik olması, fetal iyilik hali açısından olumlu olarak değerlendirilmiştir ve gebeliğin düzenli takibi önerilmiştir. Doğum sonrası takipte anneden alınan bilgilere göre, 38 haftada C/S ile 3500 g sağlıklı erkek bebeğin doğduğu ve 2 yaşındaki gelişiminin normal olduğu öğrenilmiştir.

SONUÇ: Paroksetine ilk trimesterde yüksek dozda maruz kalan annede SSRI intoksikasyon bulgularına rastlanmamıştır. Takip sonrası, bebekte herhangi bir malformasyon ya da gelişim bozukluğu gözlenmemiştir. Bu vaka, gebelikte yüksek doz paroksetin alımı ile ilgili literatürdeki ilk vaka olması ve bu konudaki kanıt yokluğuna dikkat çekmesi açısından önemlidir. SSRI'lara yüksek doz maruz kalım sonrası gebelik sonuçlarını değerlendiren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: paroksetin, yüksek doz alım, teratojenite, vaka raporu

Asetazolamid maruziyeti sonrası gebelik sonuçları: Vaka serisi

Nusret Uysal¹, Elif Keskin Arslan¹, Hilal Erol¹, Selin Acar¹, Dilan Canpolat², Tijen Kaya Temiz¹, Barış Karadaş¹, Yusuf Cem Kaplan²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Terafar (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi), İzmir, Türkiye

GİRİŞ-AMAÇ: Asetazolamid intrakranial hipertansiyon ve glokom tedavisinde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörü diüretik bir ilaçtır. Gebelikte asetazolamid kullanımına ilişkin bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada amacımız; gebeliğinde asetazolamid maruziyeti olup teratojenite bilgi servisimize başvuran gebelerin sonuçlarını değerlendirmektir.

YÖNTEMLER: Gebeliklerinde asetazolamide maruz kalmış olan gebelere ait veriler 2015-2019 yılları arasında TERAFAR (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim ve Araştırma Merkezi) veritabanından alındı. Gebelik sonuçları ve bebeklerin sağlığı ile ilgili bilgiler telefon görüşmeleri ile sağlandı.

BULGULAR: Asetazolamid maruziyeti olan 8 gebe tanımlandı. 3 infantın sonuçlarına ulaşamadı. 1 infant mikofenolat mofetil maruziyeti nedeniyle dışlanarak 4 infant analize dahil edildi. Asetazolamid ortalama günlük kullanım dozu 375 mg/gündü (aralık:250-500 mg/gün per oral). Maruziyet süresi 3-98 gün arasında değişiyordu ve ortalama doğum haftası 37 idi (aralık:36-38 hafta). İki preterm, ikisi term dönem doğan infantlardan bir tanesinde doğum sonrası sekundum tip ASD ve pulmoner kapak darlığı, bir diğerinde de "salmon lekesi" tespit edildi. ASD ve pulmoner kapak darlığı tespit edilen infantın ekokardiyografi bulguları, takip eden kontrollerinde tamamen düzeldi.

SONUÇ: Gebelikte asetazolamide maruz kalan 4 infant arasında takip kontrolleri sırasında kendiliğinden düzelen major malformasyonlu (sekundum tip ASD ve pulmoner kapak darlığı) bir olgu tanımladık. Bu infantın annesi fetal kardiyak malformasyonlarla ilişkilendirilebilecek risk faktörlerine sahipti (hipotiroidizm ve astım) (3). Gebelikte asetazolamid maruziyetine ilişkin insan verileri; vaka serileri ve vaka raporlarından toplanan 87 infant ve ilk trimesterde maruziyeti olan 12 gebeyi içine alan bir kohorttan oluşmaktadır (4). Her ne kadar hayvan çalışmalarında ekstremite defektleri gözlenmiş olup (1,2) bununla ilişkili bazı vaka raporları olsa da (5) yapılan kısıtlı insan serilerinde bazal major malformasyon riskinde artışı düşündürecek bir bulguya rastlanmamıştır (6). Daha iyi ve güvenli sonuçlar için prospektif kontrollü gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: asetazolamid, gebelikte ilaç kullanımı, teratojenite, vaka serisi

5-HT1D Serotonin Reseptörünün Kenetli Olduğu Sinyal Yolaklarının Moleküler Biyolojik Yöntemlerle Ayrıştırılması

Kemal Sayar¹, Şerife Cankurtaran Sayar², Özlem Uğur¹, Figen Amber Çiçek³, Mehmet Uğur⁴

¹Ankara Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Yüksek İhtisas Üniversitesi, Elektronörofizyoloji Programı, Ankara

³Çukurova Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana

⁴Ankara Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara

5-HT1D reseptörünün serotonin ile aktivasyonu hücre içinde cAMP'nin azalmasına, kalsiyum artışına ve ERK fosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu yanıtların hepsinin, reseptör-Gi/Go proteini etkileşimini engelleyen bir ajan olan pertussis toksini (ptx) ile ortadan kalkması, Gi/Go sınıfı G proteinlerinin bu yanıtlardan sorumlu olduğunu göstermektedir. Ptx'in bütün Gi ve Go alt sınıflarını seçicilik göstermeden inhibe etmesi daha detaylı incelemeye olanak vermemektedir. Bu kısıtlamayı aşmak ve hangi Gi/Go alt tipinin bu etkilerden sorumlu olduğunu ayırıştırabilmek için, ptx dirençli ama fonksiyonel olduğu bilinen mutant Gi1, Gi2, GoA ve GoB alt tipleri, 5-HT1D reseptörünü ifade eden LTK-8 hücre serisine (WT) ayrı ayrı ve teker teker transfekte edilmiştir (LTK-GoA, LTK-GoB, LTK-Gi1, LTK-Gi2).

Ptx varlığında endojen Gi/Go' lar inhibe edilmiş ve 5-HT1D reseptör uyarısıyla oluşmuş olan yanıtlar hücreye transfekte edilmiş mutant Gi/Go proteini alt tiplerine atfedilmiştir. Forskolin ile uyarılmış cAMP artışının inhibisyonu Radyo Immuno Assay ile, hücre içi kalsiyum artışı kalsiyum duyarlı bir floresan molekül olan Fura-2 kullanılarak spektrofotometre ile, ERK fosforilasyonu ise fosforile ERK (pERK) antikoru kullanılarak Western Blot yöntemiyle ölçülmüştür.

cAMP inhibisyonu WT LTK hücrelerinde 5-HT1D reseptör uyarısıyla gözlemlenmiş ve ptx varlığında ortadan kalkmıştır. Bu durum LTK-GoA, LTK-GoB ve LTK-Gi1 hücrelerinde de gözlemlenmiş sadece LTK-Gi2 hücrelerinde yanıt restore edilebilmiştir. WT LTK hücrelerinde 5-HT1D reseptör uyarısıyla hücre içi kalsiyum artışı gözlemlenmiş ve ptx varlığında ortadan kalkmıştır. Bu yanıt sadece mutant Gi2 transfeksiyonuyla restore edilebilmiş, mutant GoA, GoB ve Gi1 transfeksiyonuyla edilememiştir. WT LTK hücrelerinde 5-HT1D reseptör uyarısıyla zaman bağımlı bir ERK fosforilasyonu gözlemlenmiş, beklendiği gibi bu fosforilasyon ptx varlığında ortadan kalkmıştır. LTK-GoA, LTK-GoB ve LTK-Gi2 hücrelerinde ise ptx varlığında ERK fosforilasyonu ortadan kalkmazken, LTK-Gi1 hücrelerinde kalkmıştır.

Ptx dirençli mutant G proteinleri ile yapılan bu çalışmada, 5-HT1D reseptörünün serotonin ile aktivasyonu sonucu oluşan yanıtlardan ERK fosforilasyonunun GoA, GoB ve Gi2 kenetli olduğunu, cAMP inhibisyonunun Gi2 kenetli olduğunu, hücre içi kalsiyum artışının ise Gi2 kenetli olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: 5-HT1D, Serotonin, pertussis toksini, cAMP, pERK, kalsiyum

Sıçanlarda Lipopolisakkarit ile İndüklenmiş Sepsis Modelinde Omeprazolün Mesane Detrusor Kası Fonksiyonel Cevapları Üzerine Olan Etkileri

Sabina Ahunbay İmrahor¹, Mert Can Ongun¹, Sinan Alperen Kaya¹, Melike Hacer Özkan², Güray Soydan¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Sepsis enfeksiyona karşı kontrolsüz konakçı tepkisinin neden olduğu ölümcül olabilen organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Fare mesanelerine E.coli lipopolisakkaritinin transuretral verilmesinin proinflamatuvar sitokinlerin saliverilmesini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada, omeprazolün sepsisin neden olduğu mesanedeki düz kas motor fonksiyonlarındaki bozukluklara etkisinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada yetişkin Sprague-Dawley erkek sıçanlar kullanıldı. Sepsis modeli oluşturulan sıçanlara tedavi amaçlı 12.5mg/kg omeprazolün intraperitoneal enjeksiyonu gerçekleştirdi. İzole mesane detrusor preparatları hazırlandı. Preparatlardan artan frekansta (0,25 – 32 Hz) Elektriksel Alan Stimülasyonu (EAS) yanıtları, kümülatif artan konsantrasyonlarda (10-9-10-4.5 M) asetilkolin (ACh) yanıtları ve nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) cevaplar için, preparatlar atropin (10-5M) ve guanetidin (5x10-5M) ile inkübe edildikten sonra preparatlardan aynı parametrelerde EAS yanıtları alındı. Kasılma yanıtları yaş doku ağırlıkları ile normalize edildi. Sonuçların istatistiksel analizi 'two way ANOVA' testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Alınan asetilkolin yanıtlarında yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan grup, kontrole ve tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi. Alınan EAS ve EAS-NANK yanıtlarında, kontrol ve sepsis gruplarına göre tedavi ve yalnızca omeprazol enjeksiyonu yapılan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi.

SONUÇLAR: Çalışma sonucunda sepsisin mesane düz kas kasılma yanıtları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Omeprazolün ise EAS ve EAS-NANK yanıtlarında kontrol ve sepsis gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı azaltıcı etkisi olduğu görüldü. Bu durum omeprazolün adrenerjik, kolinerjik ve diğer yollarla etkileşebileceğini düşündürmektedir. ACh yanıtlarında ise omeprazolün kontrol grubuna kıyasla kasılmayı artırması omeprazolün ACh reseptör ekspresyonu ve aktivitesinde artış yapması veya ilişkili yolaktaki ikincil habercilerle etkileşmesiyle ilişkili olabilir. Yapılacak daha ileri çalışmalar ile bu mekanizma aydınlatılabilir.

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkarit, Mesane Detrusor, Omeprazol, Organ Banyosu, Sepsis

TRPM7 VE TRPM2 İYON KANALLARININ GG4 MOTİF ÖZELLİKLERİNİN BİYİNFORMATİK AÇIDAN ARAŞTIRILMASI

Ayça Çakmak¹, Süleyman Aydın²

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat

²Anadolu Üniversitesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Eskisehir

GİRİŞ:TRP iyon kanalları hücre içindeki iyon dengesi üzerinde önemli rollere sahiptir. TRP iyon kanallarının insanda en az 27 çeşidi bulunduğu gösterilmiştir. TRPM7 hem enzim hem iyon kanalı özellikleri taşıyan, TRPM2 salgı ve enflamasyon dahil birçok işlevde rol oynamaktadır. Bu çalışmada, TRPM7 ve TRPM2 üzerinde GG4 motiflerinin bulunabileceği ancak aralarında motif farklılıklarının bulunacağı hipotezi kurulmuş, iyon kanallarının motif özellikleri biyoinformatik yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

YÖNTEM: Çalışmamızda sıçana ait TRPM7 ve TRPM2 bilgileri UniProt bilgi bankasına ait web serverler üzerinden elde edilmiş, GNU/Linux işletim sistemi ve bash komutları ile işlenmiştir. Bilgiler R programlama dili kullanılarak grafiklere aktarılmıştır.

BULGULAR: TRPM7 iyon kanalının amino asit dizilimi ve sayılarında TRPM2 ile farklılıklara sahip olduğu görülmüştür. Her iki iyon kanalında GG4 (GxxxG) motifleri görülmüş, ancak sadece TRPM7 iyon kanalı yapısında CC4 (CxxxC) motiflerinin varlığı görülmüştür.

SONUÇ ve TARTIŞMA: Farmakolojik araştırmalarda in silico yöntemleri sayısı ve önemi her geçen gün artmaktadır. Protein-protein etkileşiminde GG4 motifinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. TRPM7 iyon kanalının hem enzim hem iyon kanalı özelliği göstermesi diğer TRP iyon kanallarına göre önemli bir farklılıktır. TRPM7 üzerinde CxxxC (CC4) motifinin var olması ancak TRPM2 üzerinde var olmasının işlev açısından önemli olduğu ve TRPM7 için ayırdedici özelliklerden birisi olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İYON KANALI, TRPM7, TRPM2, MOTİF, GG4

Melatoninin Alerjik Rinit Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Aslı Çakır Çetin¹, Mustafa Cenk Ecevit³, Mukaddes Gümüştekin², Çetin Pekçetin⁴, Seda Özbal⁴, Özge Akçay²
Pelin Koca², Hande Efe¹, Yeşim Tunçok²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

AMAÇ: Çalışmanın amacı, deneysel sıçan alerjik rinit (AR) modelinde melatoninin etkililiğinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Wistar sıçanlarda ovalbumin ile AR modeli oluşturuldu. Kontrol grubunda ovalbumin yerine serum fizyolojik(SF) verildi. AR oluşturulan sıçanlara her gün intranasal ovalbumin uygulanmasından bir saat önce sırasıyla 10 mg/kg melatonin veya etanol içeren SF veya SF i.p. 1 ml enjekte edildi. Sıçanlarda 1,15, 20, 25 ve 30. günde nazal semptom skorları ölçüldü. Kan örneklerinden 1., 15. ve 30. günlerde ovalbumin spesifik IgE, IL-13 ve melatonin düzeyleri ölçüldü. Sıçanların nazal mukozası histopatolojik olarak sil kaybı, goblet hücre artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre artışı, kondrosit hipertrofisi ve eozinofil infiltrasyonu açısından skorlandı. Parametrik verilerin karşılaştırmasında ANOVA, nonparametrik verilerin karşılaştırmasında Kruskal Wallis, grup içi tekrarlanan nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Friedman testleri kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Gruplar arasında bazal semptom skorlarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). SF, etanol ve melatonin gruplarında, 15. günde, total nazal semptom skorlarının >4 ve kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.05$) olması AR modelini kanıtladı. Kontrol dışındaki gruplarda 1., 15., 20. ve 25. günde semptom skorları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). 30. günde SF ve etanol gruplarının semptom skorları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken($p<0.05$), melatonin grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Bazal spesifik IgE değerleri gruplar arasında farklı saptanmazken($p>0.05$), 15. günde kontrol grubuna göre yüksek bulundu($p>0.05$). Otuzuncu günde melatonin grubunun spesifik IgE değerleri kontrol grubu ile benzer saptanırken($p>0.05$), SF ve etanol gruplarının kontrol grubundan yüksek bulundu($p<0.05$). Serum IL-13 ve melatonin değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Etanol ve SF gruplarının histolojik skorları, kontrol ve melatonin gruplarına göre yüksek bulunurken($p<0.05$), kontrol ve melatonin grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

SONUÇ: Melatonin, ovalbuminle oluşturulan sıçan AR modelinde toplam nazal semptom skorunu, ovalbumin spesifik IgE düzeyini düşürdü ve histolojik inflamasyon parametrelerini iyileştirdi. Melatoninin AR tedavisinde bir ilaç olarak geliştirilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Alerjik rinit, melatonin, ovalbumin, sıçan

SUNULMADI

Kızılıcığın (Cornus Mas L) Ehrlich Ascites Tümör Taşıyan Farelerin Karaciğer Dokularında Oksidatif Stres Düzeyleri Üzerine Etkileri

Yeşim Ayşe Göçmen¹, Seher Yılmaz²

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD

²Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD

Kızılıcığın (Cornus Mas L. (C. Mas L)) antiinflamatuvar, antikanserojen ve antioksidan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada, farklı dozajlardaki C. Mas L'nin, sıçan meme adenokarsinomundan elde edilen Ehrlich Ascites tümör hücrelerinin, BALB / C farelerine enjeksiyonuyla oluşturulan kanser model gruplarına ait karaciğer dokularında, oksidatif hasarın DNA, lipidler ve proteinler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda 30 BALB / C tipi erkek fare kullanılmıştır. Ehrlich Ascites Tümör (EAT) hücreleri (1x10⁶ EAT hücresi), stok hayvandan bütün farelere intraperitoneal yolla enjekte edilmiştir. Deney gruplarına 100 ve 200mg / kg C. Mas L ekstrektü, 9 gün boyunca periton içine verilmiştir. Hayvanların ağırlıkları her gün kaydedilmiş ve 9. günde sakrifiye edilmiştir. Karaciğer DNA, lipid ve proteinlerin oksidan durumu belirteçleri olarak, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), malondialdehit (MDA) ve asimetrik dimetilarginin (ADMA) ELISA Kitleri kullanılmıştır. Farklı C. mas L. dozları ile tedavinin, karaciğer dokularındaki oksidan düzeyi anlamlı şekilde değiştirdiği saptanmıştır. Çalışmamız, C. mas L.'nin, EAT taşıyan fare karaciğerlerinde, oksidatif stres kaynaklı DNA, lipid ve protein oksidasyonunu azalttığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Cornus Mas L, Fare, Tümör, oksidatif stres.

Sisteaminin nöronal hücre kültüründe amiloid beta peptid ile indüklenen sestrin-2 artışına ve otofaji ile ilişkili yollara etkisi

Selma Köse¹, Yasemin Kartal², Pelin Kelicen Uğur¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

AMAÇ: Sistinozis (ORPHA213), sistin amino asidinin hücre lizozomunda birikmesi ile karakterize, seyrek gözlenen otozomal resesif kalıtsal bir lizozomal depo hastalığı (LDH)'dir. Sistini lizozomlardan dışarı taşıyan sistinozin taşıyıcısını kodlayan CTNS geni üzerindeki mutasyonlar sonucu sistin, lizozom dışına atılamaz ve tüm vücut hücre ve dokularında sistin kristalleri şeklinde birikir. Sistinozisin bir aminotiyol olan sisteamin ile tedavisi 20 yıl öncesine dayanır ve şu anda tek tedavi seçeneğidir. Tedavi edilmezse glomerüler fonksiyon kaybından son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir ve hastalar hayatlarının ilk 10 yılı içinde böbrek nakli ihtiyacı ile karşı karşıya kalırlar. Santral sinir sistemi tutulumlarına hipotoni, tremor, konuşmada gecikme, kaba ve ince motor hasarı, kafa içi basınç artışı, nörobilişel fonksiyon bozukluğu, davranış problemleri ve ensefalopati gibi nörolojik problemler eşlik eder. Sisteaminin kan-beyin engelini (KBE) geçebilir olması nörodejeneratif hastalıklarda alternatif kullanımı ile ilgili arayışları hızlandırmıştır. Amacımız; sisteamini, in vitro Alzheimer Hastalığı (AH) modelinde deneyerek sinir koruyucu sestrin-2 (SESN2) gibi yeni terapötik odaklar belirleyebilmek ve AMPK/mTOR ve LC3 yolları üzerinden otofaji indükleyici etkilerini değerlendirerek AH'da alternatif tedavi hedefleri yaratmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmada fare hipokampal nöron (HT-22) hücre kültürleri kullanılmış, A β 1-42 ile inkübe edilmişlerdir. Protein ekspresyonundaki değişikliklerin belirlenmesi amacıyla Western blot yöntemleri kullanılmıştır. Deney grupları, kontrol (çözücü), A β 1-42 (2.5, 5, 10 μ M; 32 saat); sisteamin (3, 10, 30 nM), A β 1-42 + sisteamin (3, 10, 30 nM) şeklindedir.

Sisteaminin logaritmik konsantrasyon artışı ile sitotoksik olmayan ve klinik kullanımından ekstrapole edilen konsantrasyonu saptanmıştır.

BULGULAR: Western blot sonuçlarına göre A β 1-42 (5 μ M; 32 saat) uygulaması SESN2 protein ekspresyonunda anlamlı artışa neden olurken, sisteaminin bu artıştaki etkisinin yanı sıra otofaji belirteci LC3, aktif AMPK (p-AMPK) ve aktif mTOR üzerindeki etkisi de gösterilmiştir.

SONUÇLAR: Çalışmamızdaki bulgulardan yola çıkarak sisteaminin SESN2 üzerinden nörodejeneratif hasarda etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Bu proje Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 17598 proje kodu ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, sestrin-2, otofaji

Gebelikte Anjiotensin-II reseptör blokörü kullanımının sonuçları

Mine Kadioğlu, İlknur Erköseoğlu, İrem Çavuşoğlu, Turhan Aran, Gökçen Kerimoğlu, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu, Mukaddes Kalyoncu
Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi, Trabzon

GİRİŞ: Anjiotensin-II reseptör blokörleri (ARB) hücre zarında anjiotensin-II'nin anjiotensin reseptör 1 (AT1)'e bağlanmasını engeller. ARB'ler hipertansiyon, kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, diyabetik nefropati ve ateroskleroz tedavilerinde kullanılırlar. Bu ilaçlar renal agenezi, intrauterin büyüme geriliği, anormal kemikleşme, neonatal anüri, oligohidramniyoz, kalıcı patent duktus arteriozus ve ölüm gibi bazı fetal anomalilerle ilişkilendirildikleri için gebelik saptandığında hemen kesilmelidir. Fakat ARB'lere birinci trimesterde maruz kalmanın güvenliği hakkında veri kısıtlıdır. Bu çalışmada ARB'lere birinci ve ikinci trimesterde maruz kalmış gebe kadınları araştırarak literatüre yeni bilgi kazandırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER: 1999-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi (KTÜ-TBS)'ne ARB'lere maruz kalan 28-44 yaşları arasında 49 gebe kadın başvurmuştur. Bu kadınlara tüm risk faktörleri göz önünde bulundurularak bir risk değerlendirmesi yapılmıştır. Yenidoğanların doğum bilgilerine telefon ile ulaşılmış ve gelişimleri takip edilmiştir.

SONUÇLAR: Dokuz gebe kadına ulaşılamamıştır. Geri kalan 40 gebeliğin sonuçları şöyledir: 3 spontan düşük, 4 elektif abortus, 2 intrauterin ölüm ve 3 konjenital anomali. Bebeklerin 28'i (%57) sağlıklıydı. Bir bebekte annenin kandesartan ve hidroklorotiazide maruz kalması sonucu hidrosefali ve nefrolityazis ortaya çıkmıştır. Valsartan ve hidroklorotiazide maruz kalan başka bir bebekte ise atrioventriküler septal defekt (AVSD) görülmüştür. Bu vakada fetal AVSD sonucunda yapılan fetal karyotip analizinde fetal trizomi 21 saptanmıştır.

TARTIŞMA: ARB'lere birinci trimesterde maruz kalan iki vakada anne rahminde ölüm gözlemlenmiştir. Hidrosefali, nefrolityazis, AVSD ve AVSD'ye bağlı pulmoner hipertansiyon yenidoğanlarda annenin ARB'lere maruz kalmasının sonucunda görülen majör konjenital anomalilerdi. ABD'de yapılan uyarıda "Renin-anjiotensin sistemi üzerine etki eden ilaçlar gelişmekte olan fetüsün hasar görmesine ve ölümüne sebep olabilir. Gebelik saptandığında bir an önce kesin." yazmaktadır. Fetal yan etki riskinin yüksekliğinin yalnızca ARB'lerin birinci trimesterde kullanımının olumsuz sonuçları ile değil, aynı zamanda ARB'lere gebeliğin birinci trimesterinden daha uzun bir süre maruz kalma ile de ilişkili olduğu gözükmektedir (1). Bulgularımız ilaçların özellikle birinci trimesterde güvenli olduğunu ortaya koymamaktadır ve ayrıca ARB'lerin olası teratojenik risklerini öne çıkarmaktadır. Sonuçlarımızı aydınlatmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Velázquez-Armenta EY, Han JY, Choi JS, Yang KM, Nava-Ocampo AA. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a case report and systematic review of the literature. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):51-66.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, gebelik, anomali

Azatioprine maruz kalmış gebe kadınlarda spontan düşükler

Elif Gün, Dilara Dilaver, Dilara Yıldırım, İrem Çavuşoğlu, İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu
Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi, Trabzon

GİRİŞ: Azatioprin ağızdan veya parenteral yoldan kullanılabilen bir immünoşüpresif ajandır. Transplant hastalarında ve romatoid artrit, lupus nefriti, psöriatik artrit tedavilerinde immünoşüpresan olarak sıklıkla kullanılır. Azatioprin hayvanlarda teratojenik olsa da insandaki deneyim kesin bir sonuç vermemektedir. Azatioprine birinci trimesterde maruz kalma sonrası doğumsal defektler hakkında sınırlı sayıda olgu raporu vardır. Bu çalışmada gebe kadınların azatioprine maruz kalmasının sonuçlarını teratojenite açısından değerlendirdik. İlaç hakkında yeni veri elde etmeyi ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

YÖNTEMLER: 2002-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi (KTÜ-TBS)'ne azatioprine maruz kalan 18-42 yaşları arasında 26 gebe kadın başvurmuştur. Bu kadınlara tüm risk faktörleri göz önünde bulundurularak bir risk değerlendirmesi yapılmıştır. Yenidoğanların doğum bilgilerine telefon ile ulaşılmış ve gelişimleri takip edilmiştir.

SONUÇLAR: Dört gebe kadın telefon ile ulaşılamadığı için takipten düşürülmüştür. Vakalardan sekizi ilaca tüm gebelik boyunca, 14'ü ise birinci trimesterde maruz kalmıştı. Doğum sonuç kayıtlarına göre kalan 22 gebelikten 16'sı (~%62) sağlıklı doğum, dördü (~%15) spontan düşük ile, ikisi (~%8) elektif sonlandırma ile sonuçlanmıştı.

TARTIŞMA: Sonuçlarımız gebelikte azatioprin kullanımına bağlı bir konjenital malformasyon ortaya koymamıştır. Ancak spontan düşüklerin yüzdesi (~%15) dikkate alınmalıdır. Ayrıca, bu sınırlı veriler azatioprinin güvenli olduğunu ortaya koymamaktadır ve konu hakkında daha fazla çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmünoşüpresan, gebelik, malformasyon

Gebe kadınlarda gadolinyum bazlı kontrast ajanlar

İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu, İrem Çavuşoğlu, Mülkiye Şişman, Mehmet Armağan Osmanağaoğlu, Engin Yenilmez, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu
Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi, Trabzon

GİRİŞ: Gadolinyum bazlı kontrast ajanları manyetik rezonans görüntüleme sıklıkla kullanılırlar. İyotlanmış kontrast ilaçlar iyonik ve noniyonik, veya yüksek ozmolar ve düşük ozmolar olarak sınıflandırılır. İyotlanmış, noniyonik, düşük ozmolar kontrast ilaçlardan birisi olan iyoheksol anjiyografi ve intravenöz pyelografi (IVP)'de görüntüleme için kullanılır. Ayrıca bilgisayarlı tomografide baş ve beden görüntülemesini güçlendirmek için de kullanılabilir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2016) ve American College of Radiology (ACR)'e göre gadolinyum bazlı kontrast ajanlar ve iyotlanmış kontrast ilaçlar plasentayı geçerek fetüse ölçülebilir düzeyde ulaşır. Genel olarak gadolinyum bazlı kontrast ajanların gebe kadınlarda kullanımına ilişkin çelişkili sonuçlar vardır. Ayrıca, iyotlanmış kontrast ajanlarının fetüste oluşturduğu risk bilinmemektedir.

YÖNTEMLER: 1999-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi (KTÜ-TBS)'ne başvuran 24-40 yaşları arasında 27 gebe kadın bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların doğum öyküsü ve demografik bilgileri kaydedilmiştir. Doğum sonuçları not edilmiş ve bebeklerin fiziksel ve zihinsel gelişimleri bir yıl boyunca telefonla takip edilmiştir.

SONUÇLAR: 27 gebe kadından dokuzu telefon ile ulaşılamadığı için gebeliklerinin sonuçları hakkında bilgi elde edilememiştir. Geriye kalan 18 kadından 17'sinin bebekleri sağlıklıydı. Bir vaka ise gebeliğin 6. haftasında intrauterin ölüm ile sonuçlanmıştır. Bu vaka iyoheksole gebeliğin 5. haftasında IVP sırasında maruz kalmıştır. Gadolinyuma maruz kalan 12 anne ve iyoheksole maruz kalan 5 anne sağlıklı bebek doğurmuştur.

TARTIŞMA: Takipli 18 vakada elde ettiğimiz sonuçlar gebelikte gadolinyum bazlı kontrast ajanlar (meeglumin, gadoterat, gadobutrol, gadodiamid, gadobenat dimeglumin, gadoterkasit, gadopentetik dimeglumin, gadolinyum) ve iyoheksol kullanımına bağlı bir konjenital malformasyon göstermemiştir. Vaka sayısının sınırlı olması bu ilaçların güvenliği ile ilgili bir yorum yapma olanağı tanımamaktadır. Kontrast ajanların, özellikle gadolinyumun güvenliğini veya risklerini doğrulamak için daha fazla vaka içeren çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Tomografi, kontrast, iyotlanmış

Gebelikte tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) inhibitörü ilaçlara maruz kalma

İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu, İrem Çavuşoğlu, Mülkiye Şişman, Turhan Aran, Gökçen Kerimoğlu, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi, Trabzon

GİRİŞ: Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) inhibitörü ilaçlar Crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriazis gibi birçok inflamatuvar ve otoimmün durumun tedavisinde kullanılırlar. Bazı TNF inhibitörleri (inflksimab, etanersept, adalimumab, sertolizumab ve golimumab) FDA tarafından B kategorisinde sınıflandırılmışlardır. Hayvan araştırmalarında konjenital anomalilerde artış bildirilmemiştir. İnsanlarda TNF- α inhibitörlerine maruz kalmış yüzlerce gebelik içeren yayınlar bu ajanların teratojenik olmadığını ve gebelikte olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilemeyeceğini düşündürmektedir. American College of Rheumatology'nin ifadesine göre insan verisinin sınırlı olmasına karşın "TNF inhibitörleri gebelik ile uyumlu olarak görülmektedir." Literatüre yeni insan verisi kazandırmak amacıyla adalimumaba, etanersept ve inflksimaba maruz kalmış gebe kadınların sonuçlarını teratojenite açısından değerlendirdik.

YÖNTEMLER: 2014-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisine (KTÜ-TBS)'ne çeşitli inflamatuvar ve otoimmün bozukluklar için TNF- α inhibitörleri (adalimumab, etanersept, inflksimab) ile tedavi görmüş 23-36 yaşları arasında 11 gebe kadın danışıldı. Gebe kadınlara ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak risk değerlendirmesi yapıldı. Doğum sonrası yenidoğanların doğum bilgileri elde edildi ve gelişimleri takip edildi.

SONUÇLAR: Tüm kadınlar TNF- α inhibitörlerini konsepsiyon öncesi dönemde veya gebeliğin birinci trimesterinde kullanmıştı. Ulaşamadığımız iki gebe kadın takipten düşürüldü. Geriye kalan 9 gebelik 1 spontan düşük, 1 konjenital anomali (hidrosefali) ve 7 sağlıklı doğum ile sonuçlandı. Hidrosefali görülen bebeğin annesi inflksimaba maruz kalmıştı. Spontan düşük görülen fetüsün annesi konsepsiyon öncesi dönemde adalimumab kullanmıştı.

TARTIŞMA: Konsepsiyon öncesi dönemde adalimumaba ve inflksimaba maruz kalan gebeliklerde olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. TNF- α inhibitörleri genelde gebelikte uyumlu olarak görülse de bizim gözlemlerimiz göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Psöriazis, inflamasyon, anomali

Mirtazapine maruz kalmış 59 gebe kadında görülen dört konjenital anomali

Nuri Kalyoncu, İlknur Erköseoğlu, Mine Kadioğlu, İrem Çavuşoğlu, Mehmet Armağan Osmanağaoğlu, Murat Kesim, Anıl Yarış, Ersin Yarış
Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi, Trabzon

GİRİŞ: Mirtazapin, piperazinoazepinler olarak bilinen sınıfa ait bir antidepresandır. Başlıca, yetişkinlerdeki majör depresif bozukluğun (MDB) tedavisinde başlangıç ve sürdürme aşamalarında kullanılır. Bunun dışında depresyonla ilişkili uyku kalıplarını iyileştirmek ve bazı durumlarda obsesif kompulsif bozukluğu ve anksiyete bozukluklarını tedavi etmek için kullanılabilir. Gebelikte mirtazapin kullanımının güvenli olduğunu belirten bir kanıt yoktur. Hayvan çalışmaları herhangi bir teratojenik etki göstermemiş olsa da farelerde implantasyon sonrası kayıplarda artış görülmüştür. İnsanlarda mirtazapin ile spontan düşük arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir, fakat bunun altta yatan psikiyatrik hastalıkla ilişkili olabileceği de belirtilmektedir. Gebelikte mirtazapin kullanımına bağlı majör konjenital malformasyon riskinde herhangi bir artış bildirilmemiştir. Bu çalışmada mirtazapin kullanmış gebe kadınların doğum sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEMLER: 1999-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Bilgilendirme Servisi (KTÜ-TBS)'ne mirtazapin maruziyeti ile başvuran 22-40 yaşları arasında 90 gebe kadın değerlendirildi. Hastaya özgü risk değerlendirmesi yapıldı ve danışmanlık verildi. Hastane kayıtlarından doğum bilgilerine ve fetal malformasyonlara dair veriler elde edildi ve yenidoğanlar takip edildi.

SONUÇLAR: Takip edilemeyen 30 hasta çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 60 gebelikten 42'si sağlıklı doğum, biri spontan düşük, üçü intrauterin ölüm ve sekizi elektif gebelik sonlandırması ile sonuçlandı. Bir yenidoğanda konuşma bozukluğu, başka birinde ise hipotiroidi vardı. Konjenital anomaliye sahip 4 bebekten üçünde kalpte üfürüm ve birinde immün yetmezlik görüldü. Konjenital anomali görülen hastalarda eşzamanlı başka ilaç kullanımı da vardı.

TARTIŞMA: Gebeliğin birinci trimesterinde mirtazapin kullanımı olası bir anomali (kalpte üfürüm) ortaya koymuştur. Ancak bu anomalileri tek başına mirtazapine atfetmek vaka sayısının kısıtlı olması ve eşzamanlı kullanılan başka ilaçların (özellikle başka antidepresanlar) bulunması nedeniyle zordur. Açıkçası gebelikte mirtazapin kullanımının güvenliğini doğrulamak için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, birinci trimester, gebelik

Gebelikte Antidepresan Kullanımının Retrospektif Bir Analizi

Tuğba Çavuşoğlu¹, Pelin Akça¹, Ömer Can Atak¹, Ertan Dariverenli¹, Erhan Eser², Ercüment Ölmez¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Manisa

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Manisa

AMAÇ: Antidepresan ilaçlar, potansiyel teratojenik etkilerine rağmen, hamilelik sırasında depresif semptomatoloji ve tanılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, gebelikte antidepresan ilaçların güvenliği ve bu ilaçlara maruz kalan gebelerin maternal özellikleri hakkında veri elde etmektir.

METOD: Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'na 2008-2017 yılları arasında başvuran ve gebeliklerinin herhangi bir haftasında antidepresan ilaç kullanan 183 gebe dahil edildi. Hastaların demografik verileri, obstetrik verileri, ilaç kullanımı ve doğum sonrası bilgileri değerlendirildi.

SONUÇLAR: En yaygın kullanılan antidepresan grubu,% 75,41 (n = 138) ile selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) iken, essitalopram gebe kadınlar tarafından en sık kullanılan ilaçtı (n = 46). Essitalopram ile spontan düşük oranı diğer antidepresan ilaçlara göre (% 10,87) yüksekti (p = 0.062). Çoklu ilaç kullananlarda, düşük oranının tek antidepresan ilaç kullananlardan (% 13,91) anlamlı derecede yüksek (% 34,38) olduğu bulundu. Yenidoğanlarda doğuştan kusur oranı tüm vakalarda% 7.65 idi.

TARTIŞMA: SSRI, düşük yan ve teratojenik etkileri nedeniyle hamilelik sırasında en çok kullanılan antidepresan sınıfıdır. Antidepresan tedavinin gebelikte devam etmesi durumunda, çok gerekli olmadıkça tek bir ilacın kullanımı, gereksiz kürtajı önlemede faydalı olabilir. Esitalopramın spontan düşükle ilgili olarak gebelik sonuçları üzerindeki etkisini izlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, gebelik, spontan abortus, teratojenik etki

Travma Sonrası Stres Bozukluğu Sıçan Modelinde Prazosinin Oluşturduğu Nörokimyasal Etkiler

Sema Ketenci¹, Gökce Acet², Gökçe Sarıdoğan³, Banu Aydın⁴, Hülya Cabadak⁴, M. Zafer Gören⁵

¹Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

³Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Erişkin Ruh Sağlığı, İstanbul

⁴Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁵Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ-AMAÇ: Farmakolojik ajanların uygulama zamanı, travmatik stres için oldukça kritik önem taşır, çünkü orjinal korku hafızasını güçlendirebilir veya korku şartlanma evresine bağlı olarak korkunun yok olmasına neden olabilir. Beyin noradrenerjik sisteminin, korku şartlandırmasında rolü vardır. Travmatik streste prazosinin rolü ile ilgili veriler tartışmalıdır.

YÖNTEM: Bu çalışmada prazosin ve noradrenerjik sistemin korku şartlandırmasındaki etkilerini saldırgan hayvanın idrar kokusuna maruz bırakma yöntemiyle oluşturulan stres modelinde incelenmiştir. Amigdaloid kompleks, dorsal hipokampus, prefrontal korteks ve rostral pons gibi beyin bölgelerinde travma ve prazosin'in noradrenalin, GABA, glutamat, glisin ve asetilkolin düzeylerine doğrudan veya dolaylı etkileri değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Prazosin (10 mg/kg, ip) stres oluşturulmuş sıçanlara verildiğinde, kaçınma davranışlarını ve travmatik stres semptomlarını azaltabileceğini göstermiştir. Ancak, prazosin uygulaması, strese maruz kalmayan sıçanlarda da daha yüksek kaygı düzeylerine neden olmuştur.

TARTIŞMA: Prazosin TSSB'de dikkatli kullanılmalıdır, çünkü prazosin travmatize edilmemiş deneklerde kaygıyı şiddetlendirebilir. Bununla birlikte, prazosin, stres tepkilerini çok etkili bir şekilde hafifletebilir ve korkunun sönmesini kolaylaştırır. Stres kaynaklı değişiklikler, çalışmamızdaki amigdaloid kompleksin NA ve GABA seviyelerini artırmıştır (NA; n=10, p<0,0001, GABA; n=10, p<0,0001). Diğer yandan noradrenalin korkunun ortaya çıkmasında inhibitör bir rol oynadığı görülmüştür. Asetilkolinin de beyindeki hafıza modülasyonunda rolü vardır. Ayrıca amigdaloid komplekste asetilkolin esteraz düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (df=1, F=9.948, p < 0.05). Kolinerjik modülasyon, travmatik streste prazosinin etki mekanizmalarından biri de olabilir.

Anahtar Kelimeler: TSSB, Nörotransmitter, GABA, Asetilkolin Esteraz, Noradrenalin

Trimetazidin'in izole fare mesane detrusör düz kas kontraktilitesine etkisi

Seçkin Engin¹, Yeşim Kaya Yaşar¹, Elif Nur Barut¹, Feride Sena Sezen²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon

AMAÇ: Trimetazidin (TMZ) iskemik kalp hastalıklarında kullanılan yeni kuşak bir antianginal ilaçtır. Kardiyak etkileri ve mekanizması detaylı incelenmiş olmasına rağmen düz kaslar üzerine etkileri hususunda bilgiler kısıtlıdır. Çalışmamızda TMZ'nin fare izole detrusör kontraktilitesine etkisi ve olası mekanizmaları araştırılmıştır.

YÖNTEM: Balb/c erkek farelerin (6-8 haftalık, 20-25 g, n=28) mesanelerinden hazırlanan detrusör kesitleri Krebs solüsyonu içeren organ banyolarına asıldı. TMZ'nin kasılmalar üzerine etkisini araştırmak amacıyla, TMZ ile (10⁻⁴, 3x10⁻⁴ ve 10⁻³M) inkübe edilen dokularda kümülatif karbakol (10⁻⁸-10⁻⁴ M) ve KCl (60 mM) kasılma yanıtları alındı. Konsantrasyon-bağımlı TMZ (10⁻⁵-10⁻³ M) yanıtları KCl ile ön-kasılma oluşturulmuş dokularda incelendi. Oluşan gevşeme yanıtında potasyum kanallarının olası rolü için TMZ yanıtı blokörler varlığında tekrar edildi: tetraetilamonyum (non-selektif potasyum kanal blokörü, 100 µM), glibenklamid (ATP-bağımlı potasyum kanal blokörü, 10 µM), BaCl₂ (içeri doğrultucu potasyum kanal blokörü, 100 µM), 4-aminopiridin (voltaj-bağımlı potasyum kanal blokörü, 100 µM). TMZ'in gevşeme yanıtında kalsiyum kanallarının olası rolü için, kalsiyumsuz ve EGTA (10 µM) içeren ortamda TMZ (3x10⁻⁴ ve 10⁻³ M) ile inkübe edilen dokuların kümülatif CaCl₂ (0.1-3 mM) yanıtları değerlendirildi. Veriler karbakol veya KCl kasılmasının yüzdesi olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için ANOVA (post hoc Bonferroni veya Dunnett's testi) kullanıldı; p<0,05 ise olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: TMZ (3x10⁻⁴ -10⁻³ M) ile inkübe edilen detrusör kesitlerinde karbakol ve KCl yanıtları azaldı (p<0,05). KCl ile ön-kasılma oluşturulmuş kesitlerde TMZ gevşemeye neden oldu. Bu gevşeme BaCl₂ varlığında inhibe edilmesine rağmen diğer potasyum kanal blokörleri TMZ yanıtlarını etkilemedi (p>0,05). Detrusör kesitlerinin TMZ ile inkübasyonu dokuların CaCl₂ ile indüklenen kasılma yanıtlarını inhibe etti (p<0,05).

SONUÇLAR: Antianginal olarak kullanılan TMZ fare izole mesane düz kasında karbakol ve KCl kasılmalarını azaltıcı ve bu dokuda gevşetici etkiye neden oldu. Bu etkinin olası mekanizmasında potasyum kanalları ve kalsiyum kanallarının rolü olduğu düşünülmektedir. Halen klinik kullanımı olan TMZ'nin mesane disfonksiyonu ile ilişkili durumlarda kullanıma potansiyeli detaylı incelenerek bu yönde ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: detrusör, kalsiyum kanalları, potasyum kanalları, trimetazidin

İzole Fare Gastrik Fundusunda Karamel Boyası ile İndüklenen Gevşemelerde Potasyum, Kalsiyum Kanallarının Rolü ve Zerdeçal'ın Etkisi

Ece Hallaçeli, Naciye Yaktubay Döndaş

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana

GİRİŞ-AMAÇ: Şimdiki çalışmada, gıda endüstrisinde gıda boyası olarak dünyada yaygın olarak kullanılan ve son zamanlarda bazı zararlarından söz edilen amonyum sülfid karamel boyası (E150d)'nin izole fare mide fundusu üzerindeki etkilerini ve bu etkilerde potasyum ve kalsiyum kanallarının rolünü ve zerdeçal (*Curcuma longa*) ile olan etkileşimleri araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER: Çalışmada in vitro kalitatif yöntem kullanıldı. Deneylerde Erkek fareler (Swiss albino) servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra gastrik fundus izole edilerek içinde Tyrode solüsyonu bulunan, 37 oC'de muhafaza edilen ve %95 O₂+%5CO₂ ile gazlandırılan organ banyosuna 0.35g tansiyon altında asıldı. Deneysel veriler izometrik transducer ile kaydedildi.

BULGULAR: Karbamilkolin klorür (Karbakol; 50 µM) ile önkastırma yapılan izole fare mide fundus şeritlerinde karamel boyası olan E150d (14 mg/ml) bariz tekrarlanabilir gevşemelere neden oldu. E150d (14 mg/ml) ile indüklenen gevşeme cevapları potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum (TEA; 50 µM) tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe edildi ve zerdeçal (10 µl/ml) bu inhibisyonu istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde tersine çevirdi. Fakat L-tipi kalsiyum kanal blokörü verapamil (10 µM) veya ryanodin reseptör (intraselüler kalsiyum kanal) blokörü rutenyum kırmızısı (10 µM), E150d (14 mg/ml)'ye bağlı olan gevşeme cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı etki oluşturmadılar. Buna benzer şekilde, zerdeçal da verapamil veya rutenyum kırmızısı varlığındaki E150d gevşemeleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadı.

SONUÇ: Deneysel veriler izole fare mide fundus şeritlerinde E150d ile indüklenen gevşeme yanıtlarında potasyum kanallarının rol oynadığını göstermektedir. Bunun zıttında, L-tipi kalsiyum kanallarının ve intraselüler kalsiyum kanalları olan ryanodin reseptörlerinin bu gevşeme cevaplarında rol oynamadığını telkin etmektedir. Buna ilave olarak, zerdeçalın daha yüksek konsantrasyonlarda, ilgili dokularda potasyum kanal aracılı E150d gevşeme yanıtlarını anlamlı bir şekilde etkileyebileceğini telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karamel boyası, Zerdeçal, Gastrik fundus, Potasyum ve kalsiyum kanalları

E150d'nin Na⁺/K⁺-ATPaz, SOD ve COX Üzerindeki Etkileri ve Antioksidan Zerdeçalın Önemi

Ece Hallaçeli, Naciye Yaktubay Döndaş

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana

GİRİŞ-AMAÇ: Çalışmamızda, gıda sektöründe yaygın olarak kullanılan ve bazı toksik etkilerinden son zamanlarda söz edilen amonyum sülfid karamel boyası (E150d)'nin düz kas yapısındaki izole fare gastrik fundus şeritlerinde oluşturduğu gevşeme cevaplarında Na⁺/K⁺-ATPaz pompasının rolü ve Ayurvedik drog zerdeçal (*Curcuma longa*) ile olan etkileşimleri araştırıldı. Ayrıca, E150d'nin ilgili dokuda süperoksid dismutaz (SOD) ve siklooksijenaz (COX) enzim aktiviteleri üzerindeki etkisi ve zerdeçal ile olan etkileşimleri analiz edildi.

YÖNTEMLER: Çalışmada kalitatif ve kantitatif deneysel yöntemler kullanıldı. Çalışmalarda, erkek fareler (Swiss albino) kullanıldı. Kalitatif deneysel çalışmalarda, izole edilen fare gastrik fundus dokusu strip haline getirilerek organ banyosuna 0.35g tansiyon altında asıldı ve izometrik kayıt yapıldı. Kantitatif deneysel çalışmalarda ise Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemin prensibi özgül antijen-antikör reaksiyonuna dayanır.

BULGULAR: Karamel boyası olan E150d (14 mg/ml) izole fare mide fundus şeritlerinde tekrarlanabilir gevşemelere neden oldu. Na⁺/K⁺-ATPaz blokörü uvabain (10 µM), E150d (14mg/ml) gevşemelerinde hafif bir azalmaya neden olurken, zerdeçal (10 µl/ml) uvabain varlığındaki gevşeme cevabını anlamlı olmayan bir şekilde artırdı. Ancak her iki etki de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kantitatif çalışmalarda ise, E150d (14mg/ml) ilgili dokudaki SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı olan çok belirgin bir artışa neden oldu. E150d (14mg/ml)'nin SOD aktivitesinde oluşturduğu bu artış zerdeçal (10µl/ml) tarafından tamamen ortadan kaldırıldı. İzole fare mide fundus dokusundaki COX enzim aktivitesi üzerinde ise, E150d veya zerdeçal istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadı.

SONUÇ: Deneysel veriler izole fare mide fundus şeritlerinde E150d ile indüklenen gevşeme yanıtlarında Na⁺/K⁺-ATPaz'ın rol oynamadığını telkin etmektedir. Diğer taraftan, E150d'nin ilgili dokuda süperoksid anyonlarını artırmak suretiyle SOD aktivitesini artırdığını, Ayurvedik drog zerdeçalın ise E150d ile antioksidan olarak etkileştiğini ve E150d'ye bağlı zararlı oksidatif stresin zerdeçal ile tedavi edilebileceğini telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler: E150d, zerdeçal, SOD, COX, Uvabain

Karamel Boyasının Nitrerjik Sistem Üzerindeki Etkileri ve Zerdeçal ile olan Etkileşmesi: Kalitatif ve Kantitatif Çalışmalar

Ece Hallaçeli, Naciye Yaktubay Döndaş

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana

GİRİŞ-AMAÇ: Şimdiki çalışmada, gıda boyası olan E150d (amonyum sülfid karamel boyası)'nın düz kas yapısındaki izole fare gastrik fundus şeritlerinde oluşturduğu gevşeme cevaplarında nitrerjik sistemin rolü ve zerdeçal (*Curcuma longa*) ile olan etkileşmesi kalitatif ve kantitatif olarak araştırıldı.

YÖNTEMLER: Çalışmalarda erkek fareler (Swiss albino) kullanıldı. Kalitatif deneysel çalışmalarda, izole edilen fare gastrik fundus şeritleri organ banyosuna 0.35 g tansiyon altında asıldı ve izometrik kayıt yapılmak suretiyle nitrik oksid sentaz enziminin E150d gevşemeleri üzerindeki etkisi kalitatif olarak araştırıldı. Kantitatif deneysel çalışmalarda ise Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanıldı. Çalışılan izole fare mide fundus dokuları ayrı guruplar halinde kontrol, zerdeçal (10 µl/ml), E150d (14mg/ml) ve zerdeçal(10µl/ml)+E150d(14mg/ml) içeren ve 37 °C'de muhafaza edilen Tyrode solüsyonlarında 40 dk inkübe edildikten sonra bu guruplardaki nitrit konsantrasyonları kantitatif olarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

BULGULAR: Karbamilkolin klorür (Karbakol; 50 µM) ile önkastırma yapılan izole fare mide fundus şeritlerinde Karamel boyası olan E150d (14 mg/ml) bariz tekrarlanabilir gevşemelere neden oldu. Zerdeçal (10 µl/ml), E150d ile indüklenen gevşeme cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışa neden oldu. E150d (14 mg/ml)'ye bağlı gevşeme cevapları nitrik oksid sentaz inhibitörü olan Nw-nitro-L-arginin (L-NOARG; 10 µM) tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe edildi. Zerdeçal (10 µl/ml), L-NOARG'ın oluşturduğu inhibisyonu tersine çevirerek E150d'ye bağlı gevşeme yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu. Kantitatif çalışmalarda, zerdeçal, (10µl/ml) tek başına uygulandığında izole fare gastrik fundusundaki nitrit seviyesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. E150d (14mg/ml) ise ilgili dokuda nitrit konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya neden olmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Zerdeçal (10µl/ml), karamel boyasının nitrit konsantrasyonunu azaltıcı etkisini ortadan kaldıramadı.

SONUÇ: Deneysel veriler izole fare mide fundus şeritlerinde E150d ile indüklenen gevşeme yanıtlarında nitrerjik sistemin rol oynadığını telkin etmektedir. Zerdeçalın daha yüksek konsantrasyonları antioksidan etki ile koruyucu rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: E150d, zerdeçal, nitrerjik sistem, gastrik fundus

SUNULMADI

Türk Farmakoloji Derneği
www.tfd.org.tr

25. Ulusal Farmakoloji Kongresi
3-7 Kasım 2019, Kuşadası