



TÜRK TOKSİKOLOJİ DERNEĞİ

5. BÖLGESEL TOKSİKOLOJİ SEMPOZYUMU

“Toksikolojide Güncel Konular”

BİLDİRİ ÖZETLERİ KİTABI

18-19 Mayıs 2024

Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı



TÜRK TOKSİKOLOJİ DERNEĞİ

5. Bölgesel Toksikoloji
Sempozyumu
Toksikolojide Güncel Konular
18 – 19 Mayıs 2024



ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji
Anabilim Dalı

5. BÖLGESEL TOKSİKOLOJİ SEMPOZYUMU

Bilim ve Düzenleme Kurulu;

Türk Toksikoloji Derneği (TTD) Yönetim Kurulu

Başkan	Prof. Dr. Yalçın DUYDU, <i>ERT</i> (Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
İkinci Başkanı	Prof. Dr. Benu KARAHALİL, <i>ERT</i> (Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
Genel Sekreter	Prof. Dr. Özlem ATLI-EKLİOĞLU, <i>ERT</i> (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
Sayman	Prof. Dr. Onur ERDEM, <i>ERT</i> (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi)
Üye	Prof. Dr. Suna SABUNCUOĞLU, <i>ERT</i> (Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
Üye	Prof. Dr. Sibel ÖZDEN, <i>ERT</i> (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
Üye	Prof. Dr. Aylin ÜSTÜNDAĞ, <i>ERT</i> (Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)

Lokal Düzenleme Komitesi;

Prof. Dr. Bülent ERGUN, <i>ERT</i> (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dekanı)
Prof. Dr. Sinem ILGIN, <i>ERT</i> (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dekan Yardımcısı)
Dr. Öğr. Üyesi Merve BAYSAL (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
Abdullah Burak KARADUMAN (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
Büşra KORKUT ÇELİKATEŞ (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)
Merve GÜVEN (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)

Sempozyum Sekreteri;

Prof. Dr. Özlem ATLI-EKLİOĞLU, *ERT*
Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı
Yunus Emre Kampüsü, Tepebaşı
ESKİŞEHİR



TÜRK TOKSİKOLOJİ DERNEĞİ

5. Bölgesel Toksikoloji
Sempozyumu
Toksikolojide Güncel Konular
18 – 19 Mayıs 2024

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji
Anabilim Dalı

PROGRAM

CUMARTESİ, 18 Mayıs 2024

Eğitim Programı (Kozmetik, Tıbbi Cihaz, İlaç Sektörü)

09.00 – 09.50 Kozmetik ürünlerde güvenlik değerlendirmesi

Prof. Dr. Ülfet Pınar Erkekoğlu, ERT

Hacettepe Üniversitesi, Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi Ana Bilim Dalı Başkanı
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Başkanı

10.00 – 10.50 Tıbbi cihaz biyoyoumluluk değerlendirmeleri ve toksikoloji

Prof. Dr. Ahmet Aydın, ERT

Yeditepe Üniversitesi, Rektör Yardımcısı,
Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Başkanı

11.00 – 11.50 İlaç endüstrisinde PDE ve OEL değerlerinin belirlenmesi

Prof. Dr. Yalçın Duydu, ERT

Türk Toksikoloji Derneği Başkanı,
Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı

CUMARTESİ, 18 Mayıs 2024

12.00 – 13.00 Öğlen Arası

5. Bölgesel Toksikoloji Sempozyumu

13.00 – 13.30 Açılış konuşmaları

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Bensu Karahalil

13.30 – 13.50 Sezen Yılmaz Sarıaltın; İn siliko Yöntemlerin Mutajenite Değerlendirmesinde Kullanımı.

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

14.00 – 14.20 Yücel Yüzbaşıoğlu, Merve Hazar, Sevtap Aydın Dilsiz, Nursen Basaran, Cigdem Yücel, Mesudiye Bulut, Serdar Çetinkaya, Onur Erdem; **Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında olası genotoksik hasarın değerlendirilmesi.**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye & İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye & Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye & Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye & Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye & Nefroloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye & Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, 06018, Türkiye.

14.30 – 14.50 Merve Becit-Kizilkaya, Seyma Oncu, Serkan Sen, Afife Busra Ugur Kaplan, Sefa Celik, Meltem Cetin, Sevtap Aydın Dilsiz; **Daidzein nanosüspansiyonu ve 5-Fluorourasil kombine tedavisinin Caco-2 kolorektal adenokarsinom hücreleri üzerindeki potansiyel toksisitesi.**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji AD, Afyonkarahisar Türkiye & Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Afyonkarahisar, Türkiye & Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Bölümü Afyonkarahisar, Türkiye & Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD, Erzurum, Türkiye & Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Afyonkarahisar, Türkiye & Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD, Erzurum, Türkiye & Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara, Türkiye.

15.00 – 15.30 Kahve Arası

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Suna Sabuncuoğlu

15.30 – 15.50 Merve Demirbüğen Öz, Adriana Perez Grovas Saltijeral, Helen M. Knight; **RNA 5-metilsitozin Metilasyon Modifikasyonlarının Aydınlatılmasına Yönelik Çalışmalar.**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara & The University of Nottingham, School of Life Sciences, Dept of Brain Genomics, Nottingham, İngiltere.

16.00 – 16.20 **Tuğrul Mehtiyev**, Zeynep Rana Guler, Sibel Özden; **Glifosat ve Metaboliti Ampa'nın Karaciğer HepG2 Hücre Kültüründe, Apoptoz ve Epigenetik Mekanizmalar Üzerine Etkilerinin Araştırılması.**

Istanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye & Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

16.30 – 16.50 **Aysenur Bilgehan**, Gül Özhan; **İnsan Hepatoselüler Karsinoma (HepG2) Hücre Hattında Sfingozin-1-Fosfat (S1P) Reseptör Modülatörü Fingolimod'un İn Vitro Toksik Etkilerinin Araştırılması.**

Istanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD & Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD.

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Onur Erdem

17.00 – 17.20 **Sonia Sanajou**; **Dihidrolipoik Asidin Alüminyum Toksisitesinde Olası Koruyucu Etkisinin SH-SY5Y Hücre Hattında Değerlendirilmesi.**

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara & İstanbul Aydın Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

17.30 – 17.50 Melek Akıncı, **Çağatay Oltulu**, Elvan Bakar, Mustafa Daşman; **AML12 hepatosit hücre hattında 6-Merkaptopürinin ile karvakrol kombinasyonunun sitotoksik etkisi.**

Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakoloji ABD, Edirne & Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji ABD, Edirne & Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Bölümü, Temel Eczacılık Bilimleri ABD, Edirne.

20.00 **GALA Yemeği**

PAZAR, 19 Mayıs 2024

5. Bölgesel Toksikoloji Sempozyumu

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Sibel Özden

09.00 – 09.20 **Zehra Sarıgöl-Kılıç**; **Kozmetik ürünlerde inhalasyon toksisitesi çalışmaları-yeni alternatif metodlar (New Approach Methodologies-NAMs).**

R&I Product Safety, L'Oréal USA

09.30 – 09.50 **Merve Arıcı**, Gül Özhan; **Gut Hastalığında Kullanılan Lesinurad'ın Kardiyotoksik Etki Potansiyeli ve Mekanizmasının Aydınlatılması.**

Istanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD.

10.00 – 10.20 **Mine Çağlayan**, Ecem Fatma Karaman, Sibel Özden; **Endoplazmik Retikulum Stresi ve Epigenetik Değişikliklerin İncelenmesinde Bisfenol A ve Alternatiflerinin Etkileri: Hücresele Düzeyde Bir Değerlendirme.**

Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji A. B. D., Zeytinburnu, İstanbul & İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji A. B. D., 34116, Beyazıt / İstanbul

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Aylin Üstündağ

10.30 – 10.50 **Ege Arzuk**; **Endoplazmik Retikulum Stresinin Sunitinible İndüklenen Karaciğer Toksisitesindeki Rolü.**

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İzmir.

11.00 – 11.20 **Mihriban Dilan Kılıç**, Simge Zengin, Murat Yayla, Selda Mercan; **Oyuncak Makyaj Ürünlerindeki Toksik Elementlerin İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi ile Tespiti ve Güvenlik Değerlendirmesi.**

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Anabilim Dalı, Büyükçekmece, İstanbul.

11.30 – 11.50 **Aylin Balcı Özyurt**; **Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve İn Siliko Çalışmaları.**

Bahçeşehir Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Özlem Atlı Eklioğlu

12.00 – 12.20 Fakhri Musayev, **Zeynep Arslan**, Murat Yayla, Dilek Salkım, Zeynep Turkmen; **Çeşitli ıslak mendillerdeki 2-fenoksietanol konsantrasyonunun karşılaştırılması.**

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul.

12.30 – 12.50 **Simge Zengin**, Mihriban Dilan Kılıç, Murat Yayla, Selda Mercan; **Semt pazarlarında satılan kozmetik ürünlerinde teorik sağlık risklerinin hesaplanması.**

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Anabilim Dalı, Büyükçekmece, İstanbul.

13.00 – 13.20 Merve Tokmak, Sedanur Güngör, N. Ülkü Karabay Yavaşoğlu, **Buket Bakan**; **Seryum Oksit (CeO₂) Nanopartiküllerin Kaplama Malzemesi Olarak Kullanılma Potansiyelleri.**

Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 25240, Erzurum & Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 35100, İzmir.

13.30 – 14.00 **Kapanış**



**TÜRK TOKSİKOLOJİ
DERNEĞİ**

**5. Bölgesel Toksikoloji
Sempozyumu**
Toksikolojide Güncel Konular

18 – 19 Mayıs 2024



**ANADOLU
ÜNİVERSİTESİ**

Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Toksikoloji
Anabilim Dalı

5. BÖLGESEL TOKSİKOLOJİ SEMPOZYUMU

BİLDİRİ ÖZETLERİ



01 BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

In silico Yöntemlerin Mutajenite Değerlendirmesinde Kullanımı

Sezen Yılmaz Sarialtın

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

In silico toksikoloji; toksisiteyi analiz etmek, simüle etmek, görselleştirmek veya tahmin etmek için bilgisayar temelli yöntemlerin kullanılmasıdır. *In silico* yöntemler, ilaç geliştirme ve toksisite araştırmalarında etik, ekonomik ve zamanla ilişkili avantajlar sağlamaktadır. Geleneksel hayvan modellerine alternatif olan, aynı zamanda çok sayıda kimyasalın eş-zamanlı test edilmesine olanak sağlayan bu yöntemlerin kullanımı son yıllarda hızla artmaktadır. İlaç geliştirme çalışmalarının prelinik fazında genotoksisite testleri de dahil olmak üzere ilaç toksisitesine ilişkin araştırmalar yapılmaktadır. Yeni ilaç etken maddelerinin test edilmesi, safsızlıkların tanımlanması, ölçülmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir. Mutajenite değerlendirme bu aşamada en önemli son-noktalardan biridir. Bakteriyel ters mutasyon testi (Ames testi); *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* suşları aracılığıyla DNA baz çiftlerinin yer değiştirmesi, eklenmesi veya silinmesinden kaynaklanan nokta mutasyonlarını tanımlama potansiyeline sahip bir yöntemdir. Hem güvenli ilaç etken maddesinin seçilmesi, hem de ICH M7 Potansiyel Kanserojen Riski Sınırlamak için İlaçlardaki DNA Reaktif (Mutajenik) Safsızlıkların Değerlendirilmesi ve Kontrolü kılavuzu gerekliliklerini karşılayan spesifikasyonların belirlenmesi ilaç geliştirme sürecinde büyük önem taşımaktadır. Bu kılavuz, mutajenite değerlendirilmesinde kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) temelli yaklaşımları kabul etmektedir. Ames testi, ilaç etken maddelerinin ve safsızlıklarının değerlendirilmesi için QSAR ilişkili bilgisayar tabanlı tahminlere uygun mutajenite değerlendirme sağlamaktadır. Günümüzde QSAR-tabanlı ve yapısal uyarı-tabanlı Ames mutajenite modelleri geliştirilmiştir. QSAR modelleri kimyasalları; partiyon katsayısı, topolojik tanımlayıcılar ve fonksiyonel grup sayıları gibi kimyasal yapı özelliklerine dayalı olarak değerlendiren yöntemlerdir. Kural tabanlı uzman sistemler ise yapısal uyarıları temel alır. Bu iki yaklaşımın kombine kullanıldığı hibrit modeller de bulunmaktadır. *In silico* mutajenite modellerini içeren platformlar ve araçlar arasında; VEGAHUB, U.S. EPA T.E.S.T, OECD QSAR Toolbox, Leadscope, ToxRead ve DEREK yer almaktadır. VEGA platformunda farklı yaklaşımları esas alan CAESAR, ISS, SarPy, KNN-Read-across, CONCERT/IRFMN ve CONSENSUS mutajenite modelleri bulunmaktadır. Günümüzde kullanılan *in silico* mutajenite modelleri spesifik bir *S. typhimurium* ya da *E. coli* suşu için tahminde bulunamamakta, metabolik aktivasyonun mutajenite üzerindeki etkinliğini değerlendirememektedir. Bu nedenle mutajenite mekanizması ile ilgili bilgi veren, suşa özgü ve metabolik aktivasyonun etkisinin değerlendirilebileceği yeni *in silico* mutajenite modellerine ihtiyaç vardır.



02 BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Olası Genotoksik Hasarın Değerlendirilmesi

Yücel Yüzbaşıoğlu¹, Merve Hazar², Sevtap Aydın Dilsiz³ and Nursen Basaran⁴, *Çiğdem Yücel⁵, Mesudiye Bulut⁶, Serdar Çetinkaya⁷, Onur Erdem⁷

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye, 2 İbrahim Çecen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ağrı, Türkiye, 3 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, 4 Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, 5 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, 6 Nefroloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye, 7 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, 06018, Türkiye.

Kronik böbrek hastalığı, fonksiyonel nefronların kalıcı kaybıyla karakterize, yaygın, ilerleyici bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) geri dönüşü olmayan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Düzenli diyalize başlamanın genel olarak oksidatif stresi artırıp artırmadığı konusunda bazı tartışmalar vardır. Artan oksidatif stres diyaliz hastalarında mortaliteyi artırır. SDBY'de kronik hastalık seyrinde inflamasyonda artış, oksidatif stres ve buna eşlik eden DNA hasarının gelişmesi beklenmektedir. Ağır metaller de dâhil olmak üzere pek çok faktör hasarı daha da şiddetlendirebilir. SDBY hastalarında bu faktörler arasındaki ilişkinin ortaya konulması da önemlidir. Oksidatif strese bağlı genotoksik olayların SDBY hastalarını nasıl etkilediğini bir arada gösteren çalışmalar dünyada oldukça sınırlı sayıda olup ülkemizde de bulunmamaktadır. Bu çalışma kapsamında hemodiyaliz tedavisi gören ve görmeyen SDBY hastalarında genotoksik hasar Comet yöntemi ve 8-hidroksi-2 deoksiguanosin (8-OHdG) ölçümü ile değerlendirildi. Genotoksik değişiklikler arasındaki ilişki, biyokimyasal değişiklikler, kandaki ağır metal seviyeleri (alüminyum, arsenik, kadmiyum, kurşun ve cıva), süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, malondialdehit (MDA) seviyeleri gibi oksidatif biyobelirteçler ölçülerek değerlendirildi. Genotoksisite, oksidatif stres ve ağır metal düzeyleri tüm hastalarda anlamlı derecede arttı. Diyalize giren hastalarda, diyalize girmeyenlere göre DNA hasarı, 8-OHdG ve MDA anlamlı derecede arttı, glutatyon ise anlamlı derecede azaldı. Hastalık süresi, artan AI düzeyleri ile güçlü pozitif korelasyona sahipken, artan DNA hasarı ve kadmiyum seviyeleri ile orta derecede pozitif korelasyona sahipti. Sonuç olarak, ileri çalışmalar gerekli olmakla birlikte SDBY hastalarında oksidatif strese bağlı DNA hasarının ve ağır metal yükünü azaltılması yönünde yaklaşımlar önerilmektedir.

Destekleyen Kurum: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: THD-2022-20254).



03 BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

Daidzein Nanosüspansiyonu ve 5-Fluorourasil Kombine Tedavisinin Caco-2 Kolorektal Adenokarsinom Hücreleri Üzerindeki Potansiyel Toksisitesi

Merve Becit-Kizilkaya¹, Seyma Oncu², Serkan Sen³, Afife Busra Ugur Kaplan⁴, Sefa Celik⁵, Meltem Cetin⁶, Sevtap Aydin Dilsiz⁷

1Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar Türkiye, 2 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, 3 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Bölümü Afyonkarahisar, Türkiye, 4 Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye, 5 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, 6 Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye, 7 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye,

Kolorektal karsinom sık görülen bir malignitedir. Nano bazlı formülasyonlar da dahil olmak üzere alternatif tedavi stratejileri, kemoterapinin etkinliğini artırma konusunda dikkate değer bir umut vaat edici bir seçenek olarak görünmektedir. Soya izoflavonu daidzein, anti-kanser aktivitesi nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, daidzein nanosüspansiyonunun (DZ-NS) 5-florourasil (5-FU) ile birlikte kombine tedavisinin insan kolorektal adenokarsinom hücrelerinde (Caco-2) sitotoksiste, oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyon üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Sitotoksiste, toplam antioksidan/oksidan durumu (TAS, TOS) ve apoptoz ve inflamasyonla ilişkili proteinlerin ekspresyonu sırasıyla MTT, ELISA ve qRT-PCR ile analiz edildi. DZ-NS, daidzein ile karşılaştırıldığında güçlü bir sitotoksiste (daha düşük IC50 ile) gösterdi. 5-FU ve DZ-NS tedavisinin kombinasyonu, oksidatif stresi artırmadan sinerjistik bir antiproliferatif etki gösterdi. Kombinasyon, p53 seviyelerinde önemli bir artış ve Bcl-2, IL-6, TNF- α ve MMP-9 seviyelerinde önemli bir düşüş gösterdi. Bu sonuçlar moleküler düzeyde doğrulandı. Sonuç olarak, bu kombinasyon tedavisi, Caco-2 hücrelerinin proliferasyonunu ve inflamasyonunu azalttı ve oksidatif stres olmadan apoptozu arttırdı. Bu nanoteknoloji yaklaşımının geleneksel kemoterapiye entegrasyonu yenilikçi bir stratejinin temelini oluşturacaktır.



04 BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

RNA 5-metilsitozin Metilasyon Modifikasyonlarının Aydınlatılmasına Yönelik Çalışmalar

Merve Demirbüğen Öz¹, Adriana Perez Grovas Saltijeral², Helen M. Knight²

¹ Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara & ² The University of Nottingham, School of Life Sciences, Dept of Brain Genomics, Nottingham, İngiltere.

Genetik analiz yöntemlerindeki hızlı gelişmeler, epigenomik modifikasyonların hastalıklara yatkınlık, ilaç yanıt farklılıkları ve potansiyel advers etkilerin açıklanmasında önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Depresyondan, kansere kadar geniş yelpazede birçok hastalığın anormal epigenetik modifikasyonlardan kaynaklandığını gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır. DNA dizisinden bağımsız olarak meydana gelen çeşitlilikleri temel alan epigenomik modifikasyonlar, gen regülasyonunu etkileyen en önemli faktörlerdendir. Son dönemde yapılan çalışmalar mRNA'nın da DNA gibi modifikasyona uğrayabileceğini, metillenebileceğini (5-metilsitozin (m5C) ve 5-hidroksimetilsitozin (hm5C)) ve bu modifikasyonun RNA translasyonunu, RNA düzeyini ve RNA'nın hücrel lokalizasyonunu düzenlemede ve hatta protein fonksiyonunda önemli bir rolü olabileceğini göstermiştir. Epitranskriptomik olarak bilinen RNA modifikasyonlarının hastalıklar ile arasındaki ilişki oldukça yeni bir konudur.

Bu bilgiler ışığında gerçekleştirdiğimiz araştırma kapsamında RNA Bisüfit Dönüşüm teknikleri ve sekanslama tekniklerinin bir arada kullanılmasına dayanan genomik yöntem geliştirilmesi sayesinde RNA m5C ve hm5C metilasyonunun nükleotid çözünürlüğünde ve kantitatif olarak tespit edilmesi yanı sıra, bu yöntem nörodejeneratif hastalık sahibi ve sağlıklı kontrol gruplarının beyin dokularında DNA üzerinde tanımlanmış genetik risk varyantlarının ve sitozin metilasyon modifikasyonu gösteren DNA bazlarının, m5C RNA metilasyonu gösterme durumunun da değerlendirilmesi ile beyin fonksiyonunun genomik regülasyonunu anlamak ve nörodejeneratif bozuklukları içeren hastalıklar için erken dönemlerinde tespit edilmesi ve ilerlemesinin kontrol altına alınması için yeni epitranskriptomik biyogöstergelerin tanımlanmasına yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir.



05 BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

Glifosat ve Metaboliti Ampa'nın Karaciğer HepG2 Hücre Kültüründe, Apoptoz ve Epigenetik Mekanizmalar Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Tuğrul Mehtiyev^{1,2}, Zeynep Rana Güler^{1,2}, Sibel Özden¹

¹ İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye & ² Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

Glifosat (N-fosfonometil glisin), Türkiye ve dünyanın çeşitli ülkelerinde tarım alanlarındaki yabancı otların temizlenmesi amacıyla geniş çapta kullanılan bir herbisittir. Glifosatın kullanımının yoğun olması zamanla yabancı bitkilerde glifosata karşı direnç gelişmesine yol açarak, bu herbisidin artan konsantrasyonlarda kullanılması riskini arttırmaktadır. Glifosatın yüksek su çözünürlüğü nedeniyle toprak ve su ekosistemlerini kolayca kirletebilir. Bu nedenle çevre kirliliğine ve canlıların sağlığını tehdit etme riski taşımaktadır. Bu çalışmada glifosat ve metaboliti aminometilfosfonik asit (AMPA)'nın epigenetik modifikasyonlar ve apoptoz üzerine etkisi HepG2 hücrelerinde incelenerek toksik etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır. 24 saat glifosat ve AMPA maruziyeti sonucu HepG2 hücrelerinde MTT testi ile IC50 değeri glifosat için 6,19 mM; AMPA için ise 8,13 mM olarak belirlendi. Global DNA metilasyonu seviyelerinde 24 saat 250 µM glifosat maruziyeti ile 1,62 kat; 100 µM ve 250 µM konsantrasyonlarda AMPA maruziyeti ile 1,43-1,6 kat anlamlı artış gözlenirken, DNA metiltransferaz (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B) genlerinin ekspresyon seviyelerinde de anlamlı derecede değişikliklerin olduğu gösterildi. Ayrıca, 24 saat 50-250 µM konsantrasyonlarda glifosat ve 50-500 µM konsantrasyonlarda AMPA maruziyetinin western blot tekniği ile global histon modifikasyonları (H3K27me3, H3K9me3, H3K9ac) üzerinde anlamlı değişikliklere neden olduğu ve histon modifikasyonlarında rol oynayan genlerin (G9a, EZH2, SUV39H1, SETD1B, HAT1, SIRT1) ekspresyon seviyelerinde de anlamlı değişikliklere neden olduğu gözlemlendi. HepG2 hücrelerinde 24 saat 50-250 µM glifosat maruziyeti sonrası geç apoptozda %70-145; 50-500 µM 24 saat AMPA maruziyeti sonrası ise erken apoptozda %116, geç apoptozda %41-151 oranında kontrole kıyasla anlamlı farklılıklar gözlenmiş olup, apoptoz ile ilişkili genlerin (p53, BAX, CASP-3, CASP-9) ekspresyonlarında da değişikliklerin olduğu gösterildi. Tez çalışmasından elde edilen sonuçların, glifosatın ve metaboliti AMPA'nın toksisitesinde ortaya çıkan anahtar moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2021-37807.



06

BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

İnsan Hepatoselüler Karsinoma (HepG2) Hücre Hattında Sfingozin-1-Fosfat (S1P) Reseptör Modülatörü Fingolimod'un *In Vitro* Toksik Etkilerinin Araştırılması

Ayşenur Bilgehan^{1,2}, Gül Özhan¹

1 İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, 2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı.

Fingolimod, *Isaria sinclairii* adlı mantarın metabolitinden türetilmiş ve yapıcı endojen sfingozine benzeyen lipofilik bir moleküldür. FDA tarafından 2010 yılı sonlarında ABD'de multipl skleroz tedavisinde kullanımı onaylanmış ilk S1P reseptör modülatörüdür. İlacın aktif şekli olan Fingolimod-fosfat S1P1'in güçlü bir antagonisti şeklinde davranarak reseptörün hücre yüzeyinde down-regülasyonuna, etkinliğin azalmasına ve sfingozin bağımlı hücre içi sinyalin sonlanması sonucunda dolaşımdaki lenfositlerin sayısını azaltarak bunların SSS'ye erişerek inflamasyon ve hasara neden olmasını engeller. Oral yolla kullanılır ve ek izlemeye tabidir. Tedavi sırasında tespit edilen karaciğer enzim yükselmelerinin sıklığı ve klinik olarak belirgin karaciğer hasarına ilişkin sonraki raporlar nedeniyle FDA, rutin karaciğer testlerinin tedaviye başlamadan önce yapılmasını ve ardından 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda ve tedavi durdurulduktan en az 2 ay sonrasında kadar düzenli olarak tekrarlanmasını önermektedir. Karaciğer, ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizma ve detoksifikasyonundan sorumlu ana organ olması nedeniyle özellikle ilaçların neden olduğu toksisitede başlıca hedef organdır. Fingolimodun hepatotoksik etkilerinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olup ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, fingolimodun *in vitro* koşullarda hepatotoksik etki potansiyelini ve mekanizmasını araştırmak amacıyla insan hepatoselüler karsinoma (HepG2) hücre modeli kullanılarak sitotoksisite, oksidatif stres, antioksidan enzim aktiviteleri ve mitokondriyal hasar tespiti için mitokondri membran potansiyeli değerlendirilmiştir. 24-48 ve 72 saat maruziyet sonrası MTT sitotoksisite testi sonucuna göre fingolimod-fosfatın HepG2 hücrelerinde yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu (IC50) değeri bulunamamış olup maruziyet süresi 72 saat, dozlar ise 0,625-10 μ M arasında belirlenmiştir. Yapılan testler sonucunda hücre içi ATP miktarında doza bağlı anlamlı azalma gözlenmiş olup, mitokondri membran potansiyeli ise dozdan bağımsız şekilde azalmıştır. CAT enzim seviyesi en düşük dozda anlamlı şekilde artış gösterirken, T-SOD seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmemiş, GSH seviyeleri ise en yüksek konsantrasyonda anlamlı azalma göstermiştir. Reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri, fingolimod-fosfatın 1,25 μ M maruziyet dozunda, total-ROS seviyesini anlamlı olarak indüklediği ancak mt-ROS seviyelerini anlamlı olarak azalttığı gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, fingolimod-fosfat kaynaklı hepatotoksisitenin oksidatif stres ve mitokondriyal hasar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, fingolimodun sebep olduğu hepatotoksik etki potansiyeli ve mekanizmasının açıklığa kavuşturulması için ileri araştırmalar yapılmalıdır.



07 BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

Dihidrolipoik Asidin Alüminyum Toksisitesinde Olası Koruyucu Etkisinin SH-SY5Y Hücre Hattında Değerlendirilmesi

Sonia Sanajou^{1,2}

1 Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, 2 İstanbul Aydın Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.

Dihidrolipoik asit (DHHLA), inorganik bileşikler dahil ksenobiyotik kaynaklı toksisiteelerde oksidatif strese karşı koyma özelliği ile bilinen doğal bir antioksidandır. Bu antioksidanın, hücreleri zararlı çevresel etkenlerden koruma potansiyeline sahip olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Oksidatif hasara ve kronik inflamasyona karşı savunma sağlayarak nörodejeneratif bozuklukların giderilmesinde tedavi edici yararlar sağlayabileceği bildirilmektedir. Sunulan bu çalışmada ilk önce, alüminyum (Al) uygulaması ile bir in vitro Alzheimer hastalığı (AH) modeli oluşturulmuştur. AH oluşturmak için SH-SY5Y hücre hattı farklılaştırılmıştır. Al kaynaklı toksisiteye karşı DHHLA'nın olası nöroprotektif etkilerinin araştırmasını amaçlayan bu çalışmada, GSK-3 β ve Wnt sinyal yolları olmak üzere iki önemli yolağa odaklanılmıştır. DHHLA'nın oksidatif stresle ilgili parametreler üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. GSK-3 β yolağının aktivitesi PPP1CA, PP2A, GSK-3 β ve Akt seviyeleri değerlendirilerek ölçülmüştür. Wnt sinyal yolağı, farklı çalışma gruplarında Wnt/ β -katenin ölçülerek değerlendirilmiştir. DHHLA'ya maruz bırakılma durumu, reaktif oksijen türevlerinin düzeylerini etkili bir şekilde azaltarak oksidatif stresi önemli ölçüde azaltmıştır; böylece protein oksidasyonuna karşı koruma sağlamış ve malondialdehit üretimini sınırlamıştır. Bunun yanı sıra, DHHLA uygulanan çalışma gruplarında toplam antioksidan kapasitede önemli bir artış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, çalışmada DHHLA uygulaması yapılan gruplarda Wnt sinyal yolağının yukarı regülasyonu saptanırken, GSK-3 β yolağının ise aşağı regülasyonu gözlemlenmiştir. Özetle, bu çalışmada DHHLA'nın oksidatif stresi azaltarak ve dengesi bozulmuş AH ile ilişkili kritik yolları modüle ederek nöroprotektif etki gösterdiği saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, AH tedavi rejimlerinde DHHLA'nın umut verici katkı sağlama potansiyeli olduğuna işaret etmektedir.



08 BİLDİRİLER – 18 Mayıs 2024, Cumartesi

AML12 Hepatosit Hücre Hattında 6-Merkaptopürinin ile Karvakrol Kombinasyonunun Sitotoksik Etkisi

Melek Akıncı¹, [Çağatay Oltulu](#)², Elvan Bakar³, Mustafa Daşman²

1 Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Edirne, 2 Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Edirne, 3 Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Bölümü, Temel Eczacılık Bilimleri Ana Bilim Dalı, Edirne.

6-merkaptopürin lösemi tedavisinde kullanılan sitotoksik bir ajandır. Karvakrol, kekik, karabiber, ve yabani bergamotun uçucu yağında bulunan monoterpenik bir fenoldür. Son zamanlarda özellikle gıda endüstrisinde kullanımı giderek artan karvakrolun antienflamatuvar, antioksidan, antitümör, hepatoprotektif etkileri hakkında araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, karvakrolün AML12 hepatosit hücre hattında 6-merkaptopürinin hepatotoksik etkisini değiştirme potansiyeli araştırılmıştır. 6-merkaptopürin ve karvakrol'ün tek başına ve kombinasyon halinde uygulanmasından sonra IC50 değerleri belirlenmiş. Hücrelere IC50 değerleri uygulandıktan sonra kaspaz 3, BAX, BCL2, katalaz ve GSH mRNA ifadesi incelenmiştir. Sonuçlar, karvakrolün 6-merkaptopürinin IC50 değerini anlamlı şekilde düşürdüğünü göstermiştir. Bu durum, karvakrolün 6-merkaptopürinin hepatotoksik etkisini artırabileceğini düşündürmektedir. Kaspaz 3, BAX, katalaz ve GSH mRNA ifadesi tüm gruplarda anlamlı artış göstermiştir. BCL2 6-merkaptopürin grubunda anlamlı azalırken diğer gruplarda anlamlı değişiklik göstermemiştir. Apoptotik intrinsik sinyal yollarının aktive olduğunu ve hücre ölümlerinin apoptoz ile meydana gelmiş olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgular, karvakrol ve 6-merkaptopürinin kombine kullanımının hepatotoksik riskleri açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekte bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



09 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Kozmetik ürünlerde inhalasyon toksisitesi çalışmaları-yeni alternatif metodlar (New Approach Methodologies-NAMs)

Zehra Sarıgöl-Kılıç

R&I Product Safety, L'Oréal USA

Inhalasyon toksisitesi, kozmetik ürünlerin güvenlik değerlendirmesinde önemli bir bölümü kapsamaktadır. Saç ve cilt bakım ürünleri, bazı makyaj ürünleri ve deodorantların kullanımında, ürünlere deri maruziyetinin yanı sıra inhalasyon yoluyla da maruz kalınmaktadır. 2013 yılında kozmetik ürünlerde hayvan deneylerinin yasaklanmasıyla birlikte, alternatif metodların araştırılmasına ağırlık verilmiştir. FDA ve EPA gibi kurumlar, kozmetik haricindeki kimyasallar için halen hayvan deneylerine ihtiyaç duymaktadır. Bu başlıkta, uçucu olan veya olmayan maddelere inhalasyonla maruziyetteki önemli faktörler, kozmetik ürünlerin değerlendirilmesinde kabul gören ConsExpo ve RIFM 1-box, 2-box dijital modellemeleri ve validasyon çalışmaları devam eden P.R.I.T-ExpoCube, multi-cell kültür modeli ve 3D çoklu kültür hava-sıvı sistemi (ALI) gibi *in vitro* yöntemlerden kısaca bahsedilecektir.



10 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Gut Hastalığında Kullanılan Lesinurad'ın Kardiyotoksik Etki Potansiyeli ve Mekanizmasının Aydınlatılması

Merve Arıcı, Gül Özhan

Istanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı

Gut, artan serum ürik asit seviyesi ve buna bağlı olarak monosodyum urat kristallerinin eklem içi ve çevre bağ dokuda birikmesiyle ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Tekrarlayan akut atakların ve hiperüriseminin tedavi edilmemesi sonucunda kronik gut tablosu ortaya çıkmaktadır. Lesinurad, 2015 yılında FDA tarafından kabul edilen ürik asit taşıyıcısı-1 (URAT1) inhibitörü olan bir ürikozüriktir ve kronik gut tedavisinde hedeflenen serum ürik asit seviyesine ksantin oksidaz inhibitörleriyle (XOI) ulaşamadığında kombinasyon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Lesinuradın kullanımıyla ilişkili kardiyovasküler advers etkiler otoriteler tarafından rapor edilmiş olmasına rağmen, altında yatan nedenler henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu nedenle, lesinuradın *in vitro* koşullarda kardiyotoksik etki potansiyelini ve mekanizmasını araştırmak amacıyla sıçan kardiyomiyoplast (H9c2) hücresi modeli kullanılarak oksidatif stres, apoptoz/nekroz ve kardiyak fonksiyonlar için önemli olan troponin I/T protein ekspresyonları değerlendirilmiştir. 24 saatlik maruziyetle MTT testi sonucuna göre lesinuradın H9c2 hücresi üzerindeki yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu (IC50) 0,84 M olarak hesaplanmış olup maruziyet dozları 0,0625-0,5 M arasında belirlenmiştir. Yapılan testler sonucunda nekrotik hücre ölümü 0,125-0,5 M dozlarında indüklenmiş ve glutatyon (GSH) tüm incelenen konsantrasyonlarda azalmıştır. Reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri, lesinurad maruziyetinden sonra anlamlı bir değişiklik göstermemiş olup, bu durumun GSH'nun ROS temizleme aktivitesinin bir sonucu olabileceği sonucuna varılmıştır. Troponin T ve troponin I protein ekspresyonları en yüksek konsantrasyonda kısmen azalmıştır fakat bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Elde edilen bulgulara göre, lesinurad kaynaklı kardiyotoksitenin oksidatif stres ve nekrotik hücre ölümü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, lesinuradın neden olduğu kardiyotoksik etki potansiyeli ve mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için miyokardın mekanik işlevi, morfolojik hasar ve damar sistemi ile ilgili fonksiyon değişikliği ile ilgili ileri araştırmalar yapılmalıdır.



11 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Endoplazmik Retikulum Stresi ve Epigenetik Değişikliklerin İncelenmesinde Bisfenol A ve Alternatiflerinin Etkileri: Hücresel Düzeyde Bir Değerlendirme

Mine Çağlayan¹, Ecem Fatma Karaman¹, Sibel Özden²

¹ Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Zeytinburnu, İstanbul & ² İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, 34116, Beyazıt / İstanbul

Endüstride yaygın olarak kullanılan Bisfenol A (BPA) ve onun alternatifleri olan Bisfenol F (BPF) ve Bisfenol S (BPS) gibi kimyasalların insan sağlığı üzerindeki potansiyel toksik etkilerini incelediğimiz çalışmalar, bu maddelerin çeşitli hücre hatları üzerindeki etkilerini ele almaktadır. BPA'nın insan hepatokarsinoma hücreleri (HepG2) üzerindeki epigenetik etkilerini araştırdığımız çalışmada, BPA'nın global DNA metilasyonunu azalttığı, ancak histon modifikasyonlarını değiştirmediği bulunmuştur. BPA'nın insan nöroblastoma hücreleri (SHSY-5Y) üzerindeki epigenetik etkilerini araştırdığımız bir diğer çalışmanın sonucuna göre, BPA'nın 5-metilsitosin ve 5-hidroksimetilsitosin seviyelerini artırdığı, ancak H3K9me3 ve H3K9ac seviyelerini azalttığı belirlenmiştir. BPA'nın insan prostat karsinoma hücreleri (PC-3) üzerindeki epigenetik etkilerini araştırıldığı çalışmamızın sonuçlarında ise, BPA'nın p16 geninin promotör DNA metilasyonunu artırdığı, ancak Cyclin D2 ve Rassf1 genlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur. Ayrıca, BPA'nın genel histon modifikasyonlarını etkilediği ve kromatin modifiye edici enzimlerin ekspresyonunu değiştirdiği tespit edilmiştir. BPA ve yerine sıklıkla kullanılan ikameler BPF ve BPS'nin normal insan prostat hücreleri (PNT1A) ve PC-3 hücreleri üzerindeki toksik etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmanın sonucunda ise BPA'nın PNT1A hücrelerinde proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, BPA, BPF ve BPS'nin PNT1A hücrelerinde ER stresi ile ilişkili gen ekspresyonunu ve CHOP/DDIT3 proteininin ekspresyonunu artırdığı görülmüştür. Sonuçlar, bu kimyasalların hücrelerde çeşitli etkiler gösterdiğini ve özellikle ER stresi, apoptoz ve epigenetik düzenlemeler gibi mekanizmalar üzerinden hücresel yanıtları etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, bu kimyasalların insan sağlığı için potansiyel riskler taşıdığını ve bu kimyasalların güvenli kullanımı konusunda daha fazla araştırma ve düzenleme gerektiğini vurgulamaktadır. Bu çalışmaların sonuçları, çevresel kimyasalların insan sağlığına etkilerini anlamak ve koruyucu önlemler almak için önemli bir katkı sağlamaktadır.



12 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Endoplazmik Retikulum Stresinin Sunitinib ile İndüklenen Karaciğer Toksisitesindeki Rolü

Ege Arzuk

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Sunitinib, metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin, ilerlemiş ve/veya metastatik renal hücreli karsinoma ve pankreatik nöroendokrin tümörlerin tedavisi için endikasyonu bulunan küçük molekül bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Etkili bir tedavi seçeneği sunan sunitinib hastalarda ölüme kadar gidebilen ciddi hepatotoksisiteyle ilişkilidir. Ancak, sunitinib ile indüklenen karaciğer toksisitesinin mekanizması günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada endoplazmik retikulum stresinin sunitinib ile indüklenen karaciğer toksisitesindeki rolü araştırılmıştır. AML-12 hücreleri in vitro model olarak kullanılmış, hücreler ilaçla 24 saat boyunca inkübe edilerek ilacın IC50 konsantrasyonu MTT testi yardımıyla belirlenmiştir. Daha sonra, hücreler IC50 konsantrasyonda ilaçla inkübe edilmiş ve sunitinibin endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili gen ve proteinlerin ekspresyonlarında neden olduğu olası değişimler saptanmıştır. Ayrıca, hücrelerdeki olası oksidatif stres DCFH-DA, sitozolik kalsiyum düzeyleri Fluo-2 AM floresan boya, kaspaz-12 ve kaspaz-3 aktiviteleri ilgili ELISA kitler yardımıyla ölçülmüştür. Sunitinib (IC50=2.1 µM) AML-12 hücrelerinde PERK, CHOP, pro-kaspaz12, ATF4'ün mRNA ve protein düzeylerinde dramatik bir artışa neden olmuştur. Sunitinib nedenli etkiler, pozitif kontrol olarak çalışmaya dahil edilen tunikamisine benzerdir. Ayrıca, ilaç hücrelerdeki reaktif oksijen türlerinin miktarında, sitozolik kalsiyum düzeyinde, kaspaz-3 ve kaspaz-12 aktivitelerinde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde indüksiyona neden olmuştur. Çalışma sonuçlarına göre sunitinib oksidatif strese ve endoplazmik redikutulum stresine yol açarak karaciğer hücrelerinde toksisiteye neden oluyor olabilir. Bu çalışma FDA'nın black box-kara kutu uyarısı bulunan sunitinib ile indüklenen hepatotoksisitede endoplazmik redikutulum stresinin rolünü araştırarak ilk çalışmadır ve bu advers etkiye ait tüm mekanistik yolağın detaylı bir şekilde belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir.



13 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Oyuncak Makyaj Ürünlerindeki Toksik Elementlerin İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi ile Tespiti ve Güvenlik Değerlendirmesi

Mihriban Dilan Kılıç, Simge Zengin, Murat Yayla, Selda Mercan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, Büyükçekmece, İstanbul

İnorganik elementler, oyuncaklara stabilite, parlaklık, esneklik ve renk vermek için kullanılan malzemeler vasıtası ile veya üretim esnasındaki safsızlık olarak eklenmekte; ancak bu elementlerin bazıları akut veya kronik maruziyet sonrasında çok sayıda sağlık sorununa neden olabilmektedir. Bu çalışmada, İstanbul ilinin farklı oyuncak mağazalarından satın alınan 10 farklı markaya ait toplam 63 oyuncak makyaj ürünündeki 14 elementin (Al, As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Mn, Ni, Se, Sb, Pb ve Zn) konsantrasyonu, İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi ile tayin edilmiştir. Oyuncak makyaj ürünlerindeki inorganik element profilinin güvenlik değerlendirmesinde sistemik maruziyet dozu (SED), güvenlik marjı (MoS), yaşam boyu kanser riski (LCR), tehlike katsayısı (HQ) ve tehlike indeksleri (HI) hesaplanmıştır. Toplam 63 örnekten 57 tanesinin (%90,48) en az bir toksik element için sırayla Ni>Cr>Co>Pb>Sb>Cd>As>Hg olacak şekilde kabul edilebilir sınırı aştığı görülmüştür. SED değerleri tolere edilebilir günlük alım değerleri ile karşılaştırılmış, Al ve Pb için bazı markalarda sınır değeri aşan konsantrasyonlar tespit edilmiştir. Örneklerin %57,15'inin MoS değerleri Al, As, Cd, Co, Hg, Mn, Sb ve Zn elementleri için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından belirlenen sınır değerlerin üzerinde bulunmuştur. Krom, Ni, As, Pb ve Cd için LCR değerleri sırasıyla %100 (n=63), %79,37 (n=50), %85,71 (n=54), %77,78 (n=49) ve %18,87 (n=10) olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca, Cr ve Ni için sırasıyla %26,98 (n=17) ve %9,52 (n=6) oranında cilt hassasiyeti riski tespit edilmiştir. Örneklerin %80'i, en az bir toksik element için $HQ \geq 1$ olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, yerel mağazalarda satılan oyuncak makyaj ürünlerinin ağırlıklı olarak güvensiz olduğu ve kullanıcı kitlesi olan çocukların sağlığı üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerinin olumsuz olabileceği sonucuna varılmıştır. Toksik element içeren ve bu elementlere maruziyet potansiyeli yüksek olan bu tür ürünlerin kontrolünün gözden geçirilmesi gerektiği gerçeği bu çalışma ile bir kez daha ortaya koyulmuştur.



14 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve İn Siliko Çalışmaları

Aylin Balcı Özyurt

Bahçeşehir Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Endokrin sistem fetal dönemden yaşlılığa kadar çok çeşitli süreçlerin düzenlenmesinden sorumlu olan oldukça önemli ve karmaşık bir sistemdir. Bu sistemin işleyişi, ekzojen "endokrin bozucu kimyasallar (EDC)" olarak adlandırılan maddeler tarafından bozulabilir. Bu maddeler hormonların üretimi, salgılanması, taşınması, metabolizması, eliminasyonu, reseptörlere bağlanması ya da etkileri ile ilgili değişikliğe neden olabilir. EDC'lerin tespiti, etki mekanizmalarının belirlenmesi, toksisitelerinin değerlendirilmesi neden olabilecekleri halk sağlığı ve çevre sorunlarının önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Günümüzde bu değerlendirmelerin yapılabilmesi için kullanılan bilgisayar modellemeleri; kullanım kolaylığı, hızı ve düşük maliyeti nedeniyle alışılmış laboratuvar çalışmalarına iyi bir öncü ve alternatif olarak tercih edilmektedir. İn siliko toksikoloji, kimyasal maddelerin toksikokinetik özelliklerinin veya potansiyel toksisitelerinin tahmini için verilerin toplanması, analiz edilmesi, modellenmesi, simüle edilmesi için çeşitli hesaplama araçlarından yararlanır. Genel olarak in siliko toksikoloji, toksisiteyi tahmin etmek, kimyasalları toksikolojik açıdan önceliklendirmek, in vitro ve in vivo toksisite testlerine rehberlik etmek için mevcut toksisite test stratejilerini tamamlar ve böylece risk değerlendirmesine verimli, hızlı, ucuz ve doğru bir şekilde katkıda bulunur. Kimyasal maddelerin endokrin bozucu potansiyellerinin değerlendirilebileceği çok sayıda farklı uygulama ve model bulunmaktadır. Bu modeller farklı son noktalarla ilgili tahminler yapmakta ve farklı çalışma esaslarına dayanmaktadır. İn siliko tahmin yöntemleri genel anlamda; reseptör etkileşimlerinin moleküler modellemesi, reseptör bazlı aktivitenin (Q)SAR modellemesi, yapısal uyarılara (structural alerts) ve karar ağaçlarına dayalı profil oluşturulması olarak sıralanabilir. İn siliko endokrin bozucu etkinlik değerlendirmeleri için VEGA platformu, Endocrine Disruptome, Danish QSAR, VirtualToxLab, OECD (Q)SAR Toolbox ve daha birçok farklı model ve platform bulunmakta ve günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Geliştirilmeye ve iyileştirilmeye ihtiyaç duyan bu yöntemlerin yaygınlaşması toksikolojik araştırmalarda canlı kullanımının ve araştırma maliyetlerinin azaltılması ve zaman kaybının önlenmesi açısından oldukça önemlidir ve toksikolojinin geleceği açısından heyecan verici olarak görülmektedir.



15 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Çeşitli Islak Mendillerdeki 2-Fenoksietanol Konsantrasyonunun Karşılaştırılması

Fakhrı Musayev, [Zeynep Arslan](#), Murat Yayla, Dilek Salkım, Zeynep Turkmen
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul

Islak mendiller, günlük yaşamı kolaylaştıran ve giderek popülerliği artan bir biyosidal üründür. Restoranlarda, işyerlerinde, hastanelerde, okullarda ve evlerde yaygın olarak kullanılırlar. Kullanımlarının yaygınlaşması ve talebin fazla olması nedeniyle merdiven altı ıslak mendil üretimi artmış olup, bu kontrolsüz üretim endişe kaynağı olmaktadır. Islak mendiller bir sıvı ile nemlendirildiklerinden mikroorganizmaların çoğalması için ideal koşulları sağlarlar. Bu nedenle üreticiler, ürünlerinin ve tüketicilerinin güvenliğini sağlamak için 2-fenoksialkol, benzoik asit ve alkil parabenler gibi çeşitli koruyucu maddeler kullanılmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda 2-fenoksietanolün hem yetişkinlerde hem de bebeklerde alerjik reaksiyonlara, kaşıntılı, eritematöz, ödemli lezyonlara, kontakt ürtikere, anafilaksiye hatta organlarda hasarına neden olabileceği bildirilmektedir temizlik ürünlerinde, kozmetikler ve farmasötik jellerde 2-Fenoksietanol analizini bildiren ve en yaygın kullanılan kimyasallardan biri olduğu doğrulayan birçok çalışma vardır. Ancak günlük hayatımızın birçok alanında kullanılan ıslak mendillerin toksik içeriğini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ıslak mendillerin 2-fenoksietanol içeriğini belirlemek ve bununla ilişkili insan maruziyetini değerlendirmektir. Bu amaçla GC-MS sistemini kullanan analitik bir yöntem geliştirildi. Geliştirilen yöntem özgüllük, seçicilik, doğrusal çalışma aralığı, doğruluk (geri kazanım), tespit ve tayin limiti parametreleri ile valide edilmiştir. Çalışmamızda, 2-fenoksietanol için LOD ve LOQ değerleri, sırasıyla 1.49 ve 5.0 ug/mL olarak, doğrusal aralığı 5.0-30.0 µg/mL olarak ve korelasyon katsayısı ise 0.9948 olarak belirlenmiştir. Elde edilen bütün validasyon değerleri kabul edilebilir sınırlar içerisinde bulunmuştur. Islak mendiller, Türkiye pazarında ticari olarak satışa sunulan geniş bir numune yelpazesinden Ev ve endüstriyel uygulamaların yanı sıra cilt temizliği de dahil olmak üzere çok amaçlı temizlik için 5 farklı kategoride (n=30) seçilmiştir. 30 ürünün 17'sinde (%56), 1950.0-6246.4 µg/g arasında değişen konsantrasyonlarda 2-fenoksietanol bileşimini bulunmuştur. En yüksek konsantrasyonlar sırasıyla kadın hijyen ürünleri, düşük kaliteli lokanta ve bebek ürünlerinde tespit edilmiştir. Bu çalışma, insan cilt sağlığı açısından büyük risk oluşturan, çeşitli amaçlarla kullanılan ıslak mendillerdeki 2-fenoksietanol konsantrasyonunu belirleyen ülkemizdeki ilk çalışmadır.



16 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Semt Pazarlarında Satılan Kozmetik Ürünlerinde Teorik Sağlık Risklerinin Hesaplanması

Simge Zengin, Mihriban Dilan Kılıç, Murat Yayla, Selda Mercan

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, Büyükdere, İstanbul

Toksik elementler, çeşitli kozmetik ürünlerde safsızlık olarak bulunan ve insan sağlığını tehdit eden maddelerdir. Genellikle, renk vermek, raf ömrünü uzatmak amacıyla bu ürünlere eklenseler de, kalitesiz hammadde kullanımı, kontamine su ilavesi, kullanılan ekipmandan bulaşma vb. yollarla da bulaşarak bu ürünlerin içerisinde belirlenen limitlerin üzerinde bulunabilmektedirler. Bu çalışmada, İstanbul semt pazarlarından satın alınan 90 adet kozmetik üründe (ruj, dudak parlaticısı, dudak kalemi ve far) 19 inorganik element (Li, B, Mg, Al, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Mo, Cd, Sb, Ba, Hg, and Pb) İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS) ile tayin edilerek, toksik elementler (Pb, Cd, Cr, Ni, Co, As, Hg, Sb ve Al) için dermal ve oral tehlike indeksi (HI) hesaplanmıştır. Bulgular çeşitli düzenleyici kurumlar tarafından belirlenen maksimum izin verilen limitler ile kıyaslanarak, kozmetik ürünlerinin sağlık riski teşkil edip etmediği belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, 41 dudak ürününden 38'inin (%92.68) bu limitleri aştığı belirlenirken, göz farlarının ise tümünde (n=49) belirlenen limitlerin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Oral maruziyette dudak ürünlerinin %82.76'sında $HI \geq 1$ bulunurken, dermal maruziyette dudak ürünlerinin tümü $HI \leq 1$ bulunmuştur. Göz farlarında ise 1 numune hariç diğer tüm numunelerde (n=49) dermal maruziyette $HI \leq 1$ olduğu gözlemlenmiştir. Toksik elementlerin haricinde Mg, Ba, Mn, Cu, Zn ve Sr elementlerine çok çeşitli ve değişen konsantrasyon aralıklarında rastlanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada kozmetik ürünlerinin sadece toksik elementler özelinde değil, aynı zamanda esansiyel ve toksik olmayan elementler için de önemli bir maruziyet kaynağı olabileceği ve sağlık riski teşkil edebileceği açıkça gösterilerek, bu ürünlerde toksik elementlerin tespitinin, kontrolünün ve gerektiğinde önlem alınmasının gerekliliği ortaya koyulmuştur.



17 BİLDİRİLER – 19 Mayıs 2024, Pazar

Seryum Oksit (CeO₂) Nanopartiküllerin Kaplama Malzemesi Olarak Kullanılma Potansiyelleri

Merve Tokmak¹, Sedanur Güngör¹, N. Ülkü Karabay Yavaşoğlu², [Buket Bakan¹](#)

¹ Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 25240, Erzurum & ² Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 35100, İzmir

Son zamanlarda nanoboyutta iki farklı materyalin birleştirilmesiyle oluşturulan nanokompozit malzemeler tasarlanabilir eşsiz özellikleri ve değiştirilebilir fonksiyonları nedeniyle birçok endüstride yer almaktadır. Bu malzemelerle dispersiyonu iyileştirmek, toksisiteyi azaltmak ve hedef sistemler üzerindeki etkinliği arttırmaya odaklanıldığı görülmektedir. PTFE bir floropolimer olup yaygın olarak pişirme kaplarında yapışmaz kaplama olarak kullanılmaktadır. Özellikleri nedeni ile yarı iletkenlerin ve tıbbi cihazların imalatında yaygın olarak kullanılmaktadır. CeO₂ NP' ler ya da nanoseriyalar, SOD ve CAT enzimlerini taklit ederek katalitik aktivite gösteren inorganik antioksidanlardır. Bu çalışmada, PTFE' leri çevre dostu hale getirmek ve etkinliği artırarak toksisitesini azaltmak amacıyla CeO₂ NP ile PTFE-CeO₂ nanokompoziti sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve toksisite potansiyelleri ortaya konmuştur. PTFE-CeO₂ nanokompozitinin karakterizasyon analizleri ZETA sizer, XRD ve FTIR spektroskopisi ile belirlenmiştir. Her iki nanopartikül ile ayrı ayrı ve kompozit yapı halinde MCF-10 (breast epithelial cell line) hücre hattı üzerinde sitotoksikite ve hücre migrasyon testi gerçekleştirilmiş, hemokompatibilitesinin saptanması amacıyla hemoliz testi yapılmıştır. In vitro test sonuçları, PTFE-CeO₂ nanokompozitlerinin, tek başına PTFE ile karşılaştırıldığında sitotoksik etkilerinin azaldığı ve %16 olarak hesaplanan kapanma yüzdesi ile kontrole kıyasla migrasyon hızını arttırdığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak, elde edilen tüm bulgular dikkate alındığında, CeO₂ NP'lerin kaplama malzemesi olarak kullanımlarında olumlu etkiye sahip olduğu ve tıbbi cihazlarda biyoyumluluğu artırma amacıyla kullanılabilme potansiyeli bulunduğu gösterilmiştir.

Teşekkür: Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (FYL-2023-12754 ve FYL-2023-12791).



TÜRK TOKSİKOLOJİ DERNEĞİ (TTD)

5. BÖLGESEL TOKSİKOLOJİ SEMPOZYUMU
18 – 19 Mayıs 2024

Sempozyum Sekreteri

Prof. Dr. Özlem ATLI-EKLiOĞLU, ERT
Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı
Yunus Emre Kampüsü, Tepebaşı
ESKİŞEHİR