

CONGRESS BOOK



DOÇ. DR. İBRAHİM TEKELİ Anısına



3rd INTERNATIONAL - 8th NATIONAL CONGRESS OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

EDITORS:

Prof. Dr. Levent ALTINTAŞ

Prof. Dr. Mustafa YİPEL

E-ISBN:978-625-97482-7-6





DOÇ. DR. İBRAHİM TEKELİ Anısına



3. ULUSLARARASI 8. ULUSAL VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ KONGRESİ

11-13 EYLÜL 2025, ANKARA

ANKARA TİCARET ODASI -ATO MECLİS SALONU

www.vetfarmatoks.org.tr

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>

EDİTÖRLER:

Prof. Dr. Levent ALTINTAŞ

Prof. Dr. Mustafa YİPEL

E-ISBN: 978-625-97482-7-6



CONTENT / İÇİNDEKİLER

CONTENT / İÇİNDEKİLER.....	3
FOREWORD / ÖNSÖZ	5
ORGANIZING COMMITTEE / DÜZENLEME KURULU	9
SCIENTIFIC COMMITTEE / BİLİMSEL KOMİTE.....	13
SCIENTIFIC AWARDS / BİLİMSEL ÖDÜLLER	17
SCIENTIFIC PROGRAM / BİLİMSEL PROGRAM.	20
PRESENTATIONS / SUNUMLAR	34
FULL TEXTS / TAM METİNLER.....	35
TAM METİN SÖZLÜ BİLDİRİLER	36
TAM METİN POSTER BİLDİRİLER	86
ABSTRACTS / ÖZETLER.....	92
ÖZET SÖZLÜ BİLDİRİLER.....	94
ÖZET POSTER BİLDİRİLER.....	176



ÖNSÖZ

III. Uluslararası ve VIII. Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi 11-13 Eylül 2025 tarihlerinde Ankara'da ATO Meclis Salonu'nda başarıyla gerçekleştirilmiştir. Kongre 06 Şubat 2023 tarihinde meydana gelen depremde hayatını kaybeden Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. İbrahim Ozan TEKELİ'nin anısına olacak şekilde düzenlenmiştir.

Kongre Açılış Programına Üniversitelerimizden, Kamu Kurum ve Kuruluşlarından, Meslek Örgütlerimizden, Sivil Toplum Kurumlarından, Özel Sektörden, Kamudan, Serbest Çalışan Meslektaşlarımızdan ve Öğrencilerimizden olacak şekilde yaklaşık 185 kişilik bir katılım olmuştur.

Kongre programı çerçevesinde "Ulusal ve Uluslararası Boyutuyla Tek Sağlık Yaklaşımı" başlıklı bir Konferans sunumu, bununla birlikte VİSAD desteğiyle gerçekleştirilen Uydu Oturumu kapsamında "Tek Sağlık Yaklaşımı Kapsamında Veteriner İlaçları ve Akılcı Kullanımı" konulu bir Panel düzenlenmiştir. Bunun yanı sıra, MSD firması tarafından gerçekleştirilen Uydu Oturumu'nda ise "Akılcı İlaç Kullanımında Sürü Takip Teknolojilerinin Rolü" ele alınmıştır.

Kongre kapsamında 48 sözlü sunum ve 24 poster bildirisi paylaşılmış; sözlü ve poster bildirileri arasında yapılan değerlendirmeler sonucunda Birincilik, İkincilik ve Üçüncülük ödülleri takdim edilmiştir. Kongre, dilek ve temennilerin ifade edilmesiyle ve genel değerlendirmelerin yapılmasıyla tamamlanmıştır.

Kongrenin son günü olan 13 Eylül Cumartesi günü sosyal program çerçevesinde Polatlı gezisi düzenlenmiştir. Bu kapsamda, Sakarya Meydan Muharebesi'nin yaşandığı tarihi coğrafya ve zafer günü ile örtüşecek şekilde planlanan gezide; Alagöz Karargâh Müzesi, Kartaltepe, Gordion, Duatepe ve Sakarya Şehitliği ziyaret edilmiştir.

Bu vesileyle, Kongre'nin düzenlenmesinde emeği geçen tüm kişi, kurum ve kuruluşlara; destek veren sponsor firmalara, katkı ve katılımlarıyla bizleri onurlandıran tüm meslektaşlarımıza en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Prof.Dr. Ender YARSAN
Kongre Düzenleme Kurulu Başkanı



PREFACE

The 3rd International and 8th National Congress of Veterinary Pharmacology and Toxicology was successfully held on 11–13 September 2025 at the ATO Assembly Hall in Ankara, Türkiye. The congress was dedicated to the memory of Assoc.Prof.Dr. İbrahim Ozan TEKELİ, a distinguished faculty member of the Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Hatay Mustafa Kemal University, who tragically passed away in the earthquake of 6 February 2023.

The Opening Ceremony was attended by approximately 185 participants representing universities, governmental institutions, professional organizations, non-governmental associations, the private sector, freelance practitioners, and students.

The scientific program featured a keynote lecture entitled “The One Health Approach in National and International Context”. In addition, a panel discussion on “Veterinary Drugs and Their Rational Use within the Scope of the One Health Approach” was organized as part of a Satellite Session supported by ViSAD. Another Satellite Session, hosted by MSD, addressed “The Role of Herd Monitoring Technologies in Rational Drug Use.”

A total of 48 oral presentations and 24 poster presentations were delivered. Following evaluation of the contributions, awards for first, second, and third place were presented to outstanding oral and poster presentations. The congress concluded with a general assessment session, accompanied by expressions of appreciation and closing remarks.

On the final day, Saturday, 13 September, a social program was organized with an excursion to Polatlı. This cultural visit, symbolically scheduled to coincide with the commemoration of the Battle of Sakarya, included tours of the Alagöz Headquarters Museum, Kartaltepe, Gordion, Duatepe, and the Sakarya Martyrs’ Cemetery.

On this occasion, we would like to extend our profound gratitude to all individuals, institutions, and organizations who contributed to the organization of the congress, to the sponsoring companies for their invaluable support, and to all colleagues whose participation and contributions honored us.

Prof.Dr. Ender YARSAN
Chair, Organizing Committee

ORGANIZING COMMITTEE DÜZENLEME KURULU



3. INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



VETFARMATOKS 2025



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>



TÜBİTAK



ORGANIZING COMMITTEE / DÜZENLEME KURULU

Honorary Presidents / Onursal Başkanlar

Prof.Dr. Necdet ÜNÜVAR (Rector of Ankara University)

Prof.Dr. Veysel EREN (Rector of Hatay Mustafa Kemal University)

Ali EROĞLU (President of the Turkish Veterinary Medical Association)

Head of The Committee / Kongre Başkanı

Prof.Dr. Ender YARSAN (President of the Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
Ankara University Faculty of Veterinary Medicine)

Scientific Secretariat / Bilimsel Sekreteryä

Prof.Dr. Levent ALTINTAŞ (Ankara University Faculty of Veterinary Medicine)

Prof.Dr. Mustafa YİPEL (Mustafa Kemal University Faculty of Veterinary Medicine)

VFTK Treasurer / Kongre Saymanı

Prof.Dr. Hüsamettin EKİCİ (Kırıkkale University Faculty of Veterinary Medicine)

Members of Organizing Committee / Düzenleme Kurulu Üyeleri

Prof.Dr. Fatih SAKİN (Mustafa Kemal University Faculty of Veterinary Medicine)

Prof.Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN (Ankara University Faculty of Veterinary Medicine)

Doç.Dr. Orhan ÇORUM (Mustafa Kemal University Faculty of Veterinary Medicine)

Doç.Dr. Duygu Durna ÇORUM (Mustafa Kemal University Faculty of Veterinary Medicine)

Doç.Dr. Erdiñç TÜRK (Mustafa Kemal University Faculty of Veterinary Medicine)

Dr.Öğr.Üyesi Seydi Ahmet ŞENGÜL (Mustafa Kemal University Faculty of Veterinary Medicine)

Araş.Gör.Dr. Fatma Ceren KIRGIZ (Mustafa Kemal University Faculty of Veterinary Medicine)

Araş.Gör. Semi Sertaç BAĞIRSAKÇI (Ankara University Faculty of Veterinary Medicine)



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>





SCIENTIFIC COMMITTEE / BİLİM KURULU

- Dr. Abdessamad AGLAGANE (Ibn Zohr University, MOROCCO)
- Prof.Dr. Abdurrahman AKSOY (Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN (Fırat University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Tülay BAKIREL (İstanbul-Cerrahpaşa University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Andrea BARBAROSSA (Bologna University, ITALY)
- Assoc.Prof.Dr. Norasmah BASARI (Universiti Malaysia Terengganu, MALAYSIA)
- Prof.Dr. Yavuz Osman BİRDANE (Afyon Kocatepe University, TÜRKİYE)
- Dr. Cristina BOTIAS (Universidad de Alcalá, SPAIN)
- Prof.Dr. Abdullah DOĞAN (Kafkas University, TÜRKİYE)
- Assoc.Prof.Dr. Hatem Ahmed SHARAF EL-DIN (Cairo University, EGYPT)
- Prof.Dr. Gökhan ERASLAN (Erciyes University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Ayhan FİLAZİ (Ankara University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Haki KARA (Sivas Cumhuriyet University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. İzzet KARAHAN (Balıkesir University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Asım KART (Mehmet Akif Ersoy University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Marta MENDEL (SGGW, POLAND)
- Prof.Dr. Aneliya MILANOVA (Stara Zagora Trakia University, BULGARIA)
- Prof.Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ (Uludağ University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Nurullah ÖZDEMİR (Namık Kemal University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Fatih SAKİN (Mustafa Kemal University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Selim SEKKİN (Adnan Menderes University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Füsün TEMAMOĞULLARI (Harran University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Renaud TISSIER (The National Veterinary School of Alfort, FRANCE)
- Dr. A-Tai TRUONG (Thai Nguyen University of Sciences, VIETNAM)
- Prof.Dr. Halis UĞUZ (Selçuk University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Oğuzhan YAVUZ (Çukurova University, TÜRKİYE)
- Prof.Dr. Ebru YILDIRIM (Kırıkkale University, TÜRKİYE)



SCIENTIFIC AWARDS / BİLİMSEL ÖDÜLLER



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



VETFARMATOKS 2025



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>



SCIENTIFIC AWARDS / BİLİMSEL ÖDÜLLER

- **BEST ORAL PRESENTATION / EN İYİ SÖZLÜ SUNUM**

1) Sunum Sahibi: Zeyno NUHOĞLU

Sunum Adı: “Investigation of the Effects of Gold Nanoparticles and Nanoemulsion Synthesized from CBD Oil Extracted from the Cannabis Plant on Uterine Contraction”

Ortak Yazarlar: Çiğdem DİKBAŞ, Müberra ANDAÇ, Gassan H. MATAR, Yavuz Kürşad DAŞ, Hikmet Özgün İŞCAN, Abdurrahman AKSOY

2) Sunum Sahibi: Hasan SUSAR

Sunum Adı: “Pharmacokinetics of Oral and Subcutaneous Administration of Free and Liposomal Levamisole in Goats”

Ortak Yazarlar: Murat ÇELEBİ, Mehmet ÖZÜİÇLİ, Çağla ÇELEBİ, Aybek YİĞİT, İzzet KARAHAH

3) Sunum Sahibi: Muhammed Hasan ŞİRİN

Sunum Adı: “Optimization of Ultrasound-Assisted Extraction of Thymbra Spicata Using Response Surface Metrology: Polyphenol Profile and Antibacterial Activity”

Ortak Yazarlar: Muhammet Mükerrerem KAYA, Melike Sultan DEMİRAĞ, Erhan KEYVAN, Murat BAYEZİT, Hidayet TUTUN



SCIENTIFIC AWARDS / BİLİMSEL ÖDÜLLER

- **BEST POSTER PRESENTATION / EN İYİ POSTER SUNUM**

1) Sunum Sahibi: Kerem GÜZELAYDIN

Sunum Adı: “Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of Ampicillin and Bacampicillin in Chickens and Turkeys”

Ortak Yazarlar: Yiğit GÜNES, Ceren ANLAŞ, Murat YILDIRIM

2) Sunum Sahibi: Sinan İNCE

Sunum Adı: “Investigation of The Presence of Nitroimidazole Group Drug Residues Using LC/MS/MS in Raw Milk Consumed Around Ankara”

Ortak Yazarlar: Ebru DİLEK, Özgen ÖZDEMİR

3) Sunum Sahibi: Alper Serhat KUMRU

Sunum Adı: “Streptozosin ile Oluşturulan Diyabete Bağlı Şekillenen Karaciğer Hasarına Karşı Morus Alba’nın Etanolik Ekstraktının Etkinliğinin İncelenmesi”

Ortak Yazarlar: Burcu YEŞİLTEPE, Haki KARA, Mahmut ŞAHİN

CONGRESS PROGRAM / KONGRE PROGRAMI



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



VETFARMATOKS 2025



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>





III. ULUSLARARASI VIII. ULUSAL
VETERİNER FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ KONGRESİ
11-13 EYLÜL 2025 - ANKARA
KONGRE PROGRAMI

11 EYLÜL 2025 PERŞEMBE

9.30

10.00

KAYIT

SAYGI DURUŞU ve İSTİKLAL MARŞI

AÇIŞ KONUŞMALARI

10:00

KONFERANS

-

ULUSAL VE ULUSLARARASI BOYUTUYLA TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI

11:00

PROF. DR. HAKAN YARDIMCI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ, VETERİNER FAKÜLTESİ, MİKROBİYOLOJİ AD.

PLAKET TAKDİM TÖRENİ ve KONGRE FOTOĞRAF ÇEKİMİ

11:00

-

ARA

11:30

VİSAD - UYDU OTURUMU

11:30

PANEL: "TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI KAPSAMINDA VETERİNER İLAÇLARI VE AKILCI KULLANIMI"

-

MODERATÖR: PROF.DR. ABDURRAHMAN AKSOY (ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ)

12:30

KONUŞMACILAR: DR. RECEP TOLGA KIVANÇ (TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI)

VETERİNER HEKİM ÖNDER YILDIZ (TVHB)

DR. TANER ÖNCEL (VİSAD)

12:30

-

ÖĞLE ARASI / POSTER BİLDİRİLERİ

13:30

13:30

1. OTURUM

OTURUM BAŞKANLARI: PROF.DR. İZZET KARAHAHAN / PROF.DR. SİNAN İNCE

S01 - Protective Effects of *Cannabis sativa* Seed Oil on FGF-1 Expression and Migration in H₂O₂-Induced L929 Fibroblasts Cell

13:30

-

İrfan ÇINAR¹, Sedat GÖKMEN²

13:40

¹ Kastamonu University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kastamonu, TÜRKİYE

² Kastamonu University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Kastamonu, TÜRKİYE

S02 - Comparative Cytotoxicity Evaluation of Aerial and Root Extracts of Five *Eryngium* Species on HepG2 Cells

13:40

Semi Sertaç BAĞIRSAKÇI^{1,3}, Arzu Aslı BAŞARAN^{1,2}, Sinem Aslan-ERDEM², Sevcan YANGIN⁴
Ayhan FİLAZİ³, Begüm YURDAKÖK-DİKMEN³

-

13:50

¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, TÜRKİYE

³Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

⁴Ankara University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, TÜRKİYE



S03 - Antioxidant and Antiproliferative Effects of Propofol, Ketamine, and Their Combination Against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in A549 Cells

13:50

-

14:00

Zeyno NUHOĞLU, Abdurrahman AKSOY

Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE

S04 - Blueberry Seed Oil Suppresses NF- κ B, TNF- α , and Caspase-3 Expression in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Model in H9c2 Cell

14:00

-

14:10

Sedat GÖKMEN¹, Dilek GÜVENÇ²

¹Kastamonu University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Kastamonu, TÜRKİYE

²Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE

S05 - GLP Requirements and Applications in Cytotoxicity Tests

14:10

-

14:20

Yasemin SEZGİN¹, Begüm YURDAKÖK DİKMEN²

¹Kırıkkale University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Kırıkkale, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

S06 - Choline as Essential Nutrient and Neurotoxicity

14:20

-

14:30

Bilge Su SARI¹, Hüseyin GÜNGÖR²

¹Sivas Cumhuriyet University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Sivas, TÜRKİYE

²Dokuz Eylül University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, İzmir, TÜRKİYE

14:30

-

14:50

ARA

14:50

2. OTURUM

OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. HALİS UĞUZ / PROF. DR. SELİM SEKKİN

S07 - Combating Amr in Animals in Macedonia: The Role of Vaccines and Herbal Veterinary Medicines

14:50

-

15:00

Romel VELEV

University "St. Cyril and Methodius", Faculty of Veterinary Medicine – Skopje, Department of Pharmacology and Toxicology, Skopje, Republic of North MACEDONIA

S08 - Exploring the "in vitro" bioactive potential of cricket (*Acheta domesticus*) meal for gut health

15:00

-

15:10

Muhammad Adnan ARIF¹, Talal HASSAN¹, Simona BAVARO², Muhammad Irfan MALIK¹

Stefano BAGATELLA¹, Irene FERRARA¹, Massimiliano TURSI¹, Giovanni PERONA¹, Zaira LOIOTINE³

Vladimiro CARDENIA³, Ilaria BIASATO³, Ilario FERROCINO³, Maria Teresa CAPUCCHIO¹

¹Department of Veterinary Sciences, University of Turin, ITALY

²Institute of Science of Food Production, National Research Council, Turin, ITALY

³Department of Agricultural, Forestry and Food Sciences, University of Turin, ITALY



S09 - Discovery of Novel NLRP3 Inhibitors via the Virtual Screening Approach

15:10 **Fehmi Metehan BENLİ¹, Agnieszka K. BRONOWSKA²**

15:20 ¹Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE
²Newcastle University, Faculty of Science, Agriculture & Engineering, Department of Chemistry, Newcastle upon Tyne, UK

S10 - Tracking Systems in Zebrafish: Current Trends in Pharmacology and Toxicology

15:20 **Farah Gönül AYDIN¹, Yasin PAK², Furkan KUTLU³**

15:30 ¹Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE
²Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE
³Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Genetics, Ankara, TÜRKİYE

S11 - Invisible Threat: Neurotoxic Effects of Nanoparticle

15:30 **Ece GOZUPERK¹, Tülay BAKİREL¹**

15:40 ¹Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE

15:40
-
16:00
ARA

16:00 **3. OTURUM**
OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. MURAT YILDIRIM / PROF. DR. YAVUZ OSMAN BİRDANE

S12 - Antioxidant and Antiinflammatory Effects of Carvacrol in Rats with Colistin-Induced Nephrotoxicity

16:00 **Yavuz Osman BIRDANE¹, Orkun ATIK¹, Hülya DEMİRKAPI ATIK², Ruhi TÜRKMEN¹**

16:10 ¹Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE
²Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

S13 - Protective role of antioxidants against gentamicin-induced nephrotoxicity

16:10 **Salih DAĞ¹, Pınar PORTAKAL²**

16:20 ¹Çankırı Karatekin University, Graduate Education Institute, Çankırı, TÜRKİYE
²Çankırı Karatekin University, Food and Agriculture Vocational School, Çankırı, TÜRKİYE

S14 - The Effect of Infliximab on Oxidative Stress Markers in the Temporal Cortex in a Propionic Acid-Induced Experimental Autism Model

16:20 **Ahmet ATEŞŞAHİN¹, Nur AKMAN²**

16:30 ¹Fırat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE
²Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Van, TÜRKİYE



S15 - Vanillic acid attenuates pyraclostrobin-induced oxidative stress in *Drosophila melanogaster*

Sinan İNCE¹, Fahriye ZEMHERİ NAVRUZ², Ali TÜREYEN³, Gamze ATAMAN⁴

16:30

-

16:40

¹Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

²Bartın University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Bartın, TÜRKİYE

³Republic of TÜRKİYE Ministry of Health Eskisehir City Hospital, Department of Gastroenterology, Eskisehir, TÜRKİYE

⁴Bartın University, Institute of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Bartın, TÜRKİYE

S16 - Evaluation of the genotoxicity potential of *Verbena officinalis* L. extract on *Drosophila melanogaster* by Somatic Mutation and Recombination Test (SMART)

16:40

-

16:50

**Yiğit GÜNEŞ¹, Selenay UREY², Ece GÖZÜPERK¹, Nurçin YILMAZ¹, Ceren ANLAŞ¹, Oya ÜSTÜNER¹
Tülay BAKİREL¹**

¹Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE

²Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul, TÜRKİYE

16:50

-

17:10

ARA

17:10

4. OTURUM

OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. HAKİ KARA / PROF. DR. YAVUZ KÜRŞAD DAŞ

S17 - Pharmacokinetics of Oral and Subcutaneous Administration of Free and Liposomal Levamisole in Goats

17:10

-

17:20

Hasan SUSAR¹, Murat ÇELEBİ², Mehmet ÖZÜÇLİ³, Çağla ÇELEBİ¹, Aybek Yiğit⁴, İzzet KARAHAN¹

¹Balıkesir University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Balıkesir, TÜRKİYE

²Balıkesir University, Savastepe Vocational School, Department of Laboratory and Veterinary Health, Balıkesir, TÜRKİYE

³Balıkesir University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Parasitology, Balıkesir, TÜRKİYE

⁴Iğdır University, Tuzluca Vocational School, Department of Pharmacy Services, Iğdır, TÜRKİYE

S18 - Pharmacokinetics of levamisole at various periods of pregnancy in sheep

**Kamil UNEY¹, Pedro MARIN², Murat YUKSEL³, Duygu Durna CORUM⁴, Erdinc TURK⁴
Devran COSKUN⁵, Hatice Rumeysa CEYHAN⁶, Elena BADILLO², Orhan CORUM⁴**

17:20

-

17:30

¹Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Konya, TÜRKİYE

²Murcia University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology, Murcia, SPAIN

³Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hatay, TÜRKİYE

⁴Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Hatay, TÜRKİYE

⁵Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Siirt, TÜRKİYE

⁶Osmaniye Korkut Ata University, Health Services Vocational School, Department of Veterinary Medicine, Osmaniye, TÜRKİYE



S19 - Effects of feed intake and water hardness on fluralaner pharmacokinetics in layer chickens

17:30 Ataman Bilge SARI¹, Yiğit GÜNEŞ¹, Ceren ANLAŞ¹, Fulya Üstün ALKAN¹, Enes GÜNCÜM²
- Oya ÜSTÜNER¹, Tülay BAKIREL¹

17:40 ¹Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, TÜRKİYE

²Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TÜRKİYE

S20 - Pharmacokinetics and effects of tolfenamic acid after dehorning with lidocaine or xylazine in calves

Orhan CORUM¹, Murat YUKSEL², Duygu DURNA CORUM¹, Devran COSKUN³, Fatma AKIN³
Mustafa CELLAT⁴, Mustafa HITIT⁵, Kamil UNEY⁶

17:40 ¹Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Hatay, TÜRKİYE

17:50 ²Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gyneacology, Hatay, TÜRKİYE

³Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Siirt, TÜRKİYE

⁴Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, Hatay, TÜRKİYE

⁵Prairie View A&M University, College of Agriculture, Food and Natural Resources, Cooperative Agricultural Research Center, Texas, UNITED STATES

⁶Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Konya, TÜRKİYE

S21 - Artificial Intelligence-Assisted Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modelling in Veterinary Pharmacology and Toxicology

17:50 Hikmet Özgün İŞCAN, Abdurrahman AKSOY
- Hikmet Özgün İŞCAN, Abdurrahman AKSOY

18:00 Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE

20:00 **GALA YEMEĞİ (ANKARA KONAĞI)**
Adres: Çamlıca Mahallesi 137. Cadde No: 2 Yenimahalle/ANKARA Tel: 0312 5170606 - Gsm: 0501 3170694

12 EYLÜL 2025 CUMA

09:30 **1. OTURUM**
OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. FÜSUN TEMAMOĞULLARI / PROF. DR. ENES ATMACA

S22 - Investigation of some neonicotinoids in honey by LC-MS/MS

09:30 Halil ERGÜN¹, Levent ALTINTAŞ²
-

09:40 ¹Republic of TÜRKİYE Ministry of Agriculture and Forestry, Veterinary Control Central Research Institute, Department of Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE



S23 - Determination of Certain Heavy Metals (Al, As, Cd, Cu, and Zn) in Commercial Fish Feed Samples by ICP-OES

09:40

-

09:50

Adem TEKE

District Directorate of Agriculture and Forestry, Kozlu, TÜRKİYE

S24 - Assessment of Heavy Metal Contamination and Associated Health Risks in Honey, Pollen, Propolis, Bee Bread, and Honeybees

09:50

-

10:00

Pınar ERDEM¹, Fatih AYDIN ², Yaşar ALUÇ³, Mustafa YİPEL⁴, Hüsamettin EKİCİ¹

¹Kırıkkale University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Kırıkkale, TÜRKİYE

²Kırıkkale University, Health Sciences Institute, Department of Pathology, Kırıkkale, TÜRKİYE

³Kırıkkale University, Directorate of the Application and Research Centre for Scientific and Technological Research, Kırıkkale, TÜRKİYE

⁴Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Hatay, TÜRKİYE

S25 - Persistent Organic Pollutants in Raw Milk (2015–2025): An International Comparative Literature Review

10:00

-

10:10

Gül Banu ÇİÇEK BİDECI

Ministry of Agriculture and Forestry, Kastamonu, TÜRKİYE

S26 - Molecular Mechanisms of Pesticide Sensitivity in Honey Bees (*Apis mellifera* L.)

10:10

-

10:20

Eneshan SARIKAYA¹, Nafiye KOÇ İNAK²

¹Graduate School of Health Science, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE

²Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE

10:20

-

10:40

ARA

10:40

2. OTURUM

OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. HASAN HÜSEYİN ORUÇ / PROF. DR. MÜRSEL KARABACAK

S27 - Investigation of the Potential Uterotonic Effects of *Anastatica hierochuntica* L. Extract on Isolated Bovine Uterine Smooth Muscle

10:40

-

10:50

Sümeyye BAL¹, Zeyno NUHOĞLU², Emine KOÇ¹, Yavuz Kürşad DAŞ², Abdurrahman AKSOY²

¹Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Samsun, TÜRKİYE

²Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE

S28 - Evaluation of the Promotion and Sale of Veterinary Medicinal Products via the Internet and Social Media in Terms of Veterinary Legislation

10:50

-

11:00

Pınar Ece YORULMAZ¹, Farah Gönül AYDIN²

¹Ankara University Veterinary Faculty, Department of Veterinary History and Deontology, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara University Veterinary Faculty, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

S29 - Investigation of the Effects of Gold Nanoparticles and Nanoemulsion Synthesized from CBD Oil Extracted from the Cannabis Plant on Uterine Contraction

11:00 **Zeyno NUHOĞLU¹, Çiğdem DİKBAŞ², Müberra ANDAÇ², Gassan H. MATAR², Yavuz Kürşad DAŞ¹**
- **Hikmet Özgün İŞCAN¹, Abdurrahman AKSOY¹**

11:10 ¹Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE
²Department of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE

S30 - Model Organism in Pain Research: Zebrafish

11:10 **Semi Sertaç BAĞIRSAKÇI^{1,2}, Ender YARSAN²**
-

11:20 ¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, TÜRKİYE
²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

S31 - Evaluation of the Effects of Oxytetracycline and Flunixin Meglumine on the Non-Pregnant Bovine Myometrium Using an Isolated Organ Bath System

11:20 **Aylin PEHLİVAN ALKAN, Enes ATMACA**
-

11:30 Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE

11:30
- ARA

11:40

11:40 **MSD – UYDU OTURUMU**

- **KONU: AKILICI İLAÇ KULLANIMINDA SÜRÜ TAKIP TEKNOLOJİLERİNİN ROLÜ**

12:10 **KONUŞMACI: ALPARSLAN UZUN (MSD HAYVAN SAĞLIĞI RUMINANT TEKNİK MÜDÜRÜ)**

12:10
- **ÖĞLE ARASI / POSTER BİLDİRİLERİ**

13:30

13:30 **3. OTURUM**

OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. TÜLAY BAKIREL / PROF. DR. DİLEK AKŞİT

S32 - Rising Benzimidazole Resistance in Ancylostoma caninum: Implications for Dog Health

13:30 **Hande İrem SÖNMEZ^{1,2}, Elif MADAK¹, Mina Cansu KARAER³, Hıfı Oğuz SARİMEHMETOĞLU²**
-

13:40 ¹Graduate School of Health Science, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE
²Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE
³Institute of Preclinical Sciences, Veterinary Faculty, University of Ljubljana, SLOVENIA

S33 –

13:40
- The presentation was withdrawn from the conference program because the researchers did not attend.
13:50



S34 - A Retrospective Analysis of Antimicrobial Prescribing Trends in Veterinary Clinical Practice

- 13:50 **Azizahan TURSUNOVA¹, Murat CENGİZ²**
- ¹Bursa Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Nilüfer, Bursa, TÜRKİYE
14:00 ²Bursa Uludağ University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Nilüfer, Bursa, TÜRKİYE

S35 - The Growing Threat of Antibiotic Resistance and Alternative Strategies

- 14:00 **Meryem KARAPINAR¹, Enes GÜNCÜM²**
- ¹Kırıkkale University, Kırıkkale Vocational School, Horse Breeding and Training Program, Kırıkkale, TÜRKİYE
14:10 ²Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Kırıkkale, TÜRKİYE

S36 - Contributions of Veterinary Pharmacology to Sustainable Development and the One Health Approach

- 14:10 **Pınar ŞAHİNTÜRK BOSTANCI**
- ¹Zoetis Animal Health, İstanbul, TÜRKİYE
14:20

S37 - Mechanisms of Chlorine Dioxide Effects Against Infectious Agents and One-Health Applications

- 14:20 **Hasan Huseyin UNAL¹, Erol KABIL¹, Hasan AYDIN², Namık BİLİCİ³, Andreas L. KALCKER⁴**
- ¹Ministry of Agriculture and Forestry, Pendik Veterinary Control Institute, İstanbul, TÜRKİYE
14:30 ²Adıyaman University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Adıyaman, TÜRKİYE
³Karabük University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Karabük, TÜRKİYE
⁴Kalcker Institute, Biophysical expert, SWITZERLAND

- 14:30
- **ARA**
14:40

- 14:40 **4. OTURUM**
OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. OYA ÜSTÜNER / PROF. DR. MURAT KANBUR

S38 - The Histopathological Effectiveness of Ellagic Acid Against Nickel Induced Testicular Damage

- Zozan GARİP¹, Nihat YUMUŞAK², Çiğdem ÇEBİ³, Füsün TEMAMOĞULLARI¹, Hakim ÇELİK⁴**
14:40 ¹Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Şanlıurfa, TÜRKİYE
- ²Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Şanlıurfa, TÜRKİYE
14:50 ³Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Artificial Insemination and Artificial Fertilisation, Şanlıurfa, TÜRKİYE
⁴Harran University, Faculty of Medicine, Department of Basic Medical Sciences, Department of Physiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

S39 - Methyl Palmitate Attenuates Methotrexate-induced Hepatotoxicity via Regulating Bax/Caspase-3 Signaling Pathway

- 14:50 **Ruhi TÜRKMEN¹, Yavuz Osman BİRDANE¹, Orkun ATİK¹, Hasan Huseyin DEMİREL²**
- ¹Afyon Kocatepe University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE
15:00 ²Afyon Kocatepe University Bayat Vocational School, Afyonkarahisar, TÜRKİYE



S40 - Puerarin Nanoparticles in Liver and Kidney Toxicity: Comparison with Free Form in Diclofenac Model

Zeliha KESKİN ALKAÇ¹, Fatih Ahmet KORKAK², Semra DURAK³, İrem Solmaz AYHAN⁴
Pervin KARABULUT⁵, Canan HASÇİÇEK⁶

15:00

-

15:10

¹Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE

²Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE

³Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Elazığ, TÜRKİYE

⁴Firat University, Faculty of Pharmacy, Elazığ, TÜRKİYE

⁵Fethi Sekin City Hospital, Medical Pathology, Elazığ, TÜRKİYE

⁶Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Ankara, TÜRKİYE

S41 - Protective Role of Rifampicin and *Boswellia serrata* Against Damage Caused by Aflatoxin B1 Inhibitor

Fatih Ahmet KORKAK¹, Zeliha KESKİN ALKAÇ², Gözde ARKALI³, Sadettin TANYILDIZI¹
Yesari ERÖKSÜZ⁴, Gürdal DAĞOĞLU¹

15:10

-

15:20

¹Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE

²Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE

³Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, Elazığ, TÜRKİYE

⁴Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Elazığ, TÜRKİYE

S42 - Comparison of the Effects of Melatonin and Tryptophan-Containing Feeds Added to the Off-Season Ration and Regulin (Melatonin) Application on Estrus in Karacabey Merino Sheep

15:20

-

15:30

Muharrem SATILMIŞ, Murat ER

İzmir Bakırçay University, Menemen Vocational School, Department of Veterinary, İzmir, TÜRKİYE

S43 - Investigation of the embryotoxic Effects of *Prunus amygdalus* var. Amara Seed in Fertile Chicken Eggs

15:30

-

15:40

Büşra ŞEN¹, Hasan AYDIN²

¹Faculty of Pharmacy, Adıyaman University, Adıyaman, TÜRKİYE

²Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Adıyaman University, Adıyaman, TÜRKİYE

15:40

-

16:00

ARA

5. OTURUM

16:00

OTURUM BAŞKANLARI: PROF. DR. BİLAL CEM LİMAN / PROF. DR. SONGÜL SONAL

S44 - Phytochemical Composition of Sweet flag (*Acorus calamus*) and Potential Use in Animal Diseases

Yasin ÖZTÜRK¹, Merve ÖZTÜRK², Fulya ALTINOK YİPEL³

16:00

-

16:10

¹Necmettin Erbakan University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ereğli, Konya, TÜRKİYE

²Necmettin Erbakan University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Ereğli, Konya, TÜRKİYE

³Hatay Mustafa Kemal University, Samandağ Vocational School, Department of Veterinary Science, Hatay, TÜRKİYE



S45 - Determination of Antibacterial Properties of *Nigella sativa* Oil and Comparison with Some Antibiotics

16:10 **Ayşe KANICI TARHANE¹, Serdal TARHANE²**

16:20 ¹Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Kars, TÜRKİYE
²Çankırı Karatekin University, Eldivan Vocational School of Health Services, Veterinary Department, Laborant and Veterinary Health Program, Çankırı, TÜRKİYE

S46 - Dose-Dependent Preference and Acute Safety Assessment of *Thymbra spicata* Infusion in Honeybees (*Apis mellifera*)

16:20 **Muhammed Hasan ŞİRİN^{1,2}, Muhammet Mükerrerem KAYA³, Melike Sultan DEMİRAĞ³
Murat BAYEZİT³, Hidayet TUTUN³**

16:30 ¹Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Siirt, TÜRKİYE
²Ankara University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE
³Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Burdur, TÜRKİYE
⁴Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food Hygiene and Technology, Burdur, TÜRKİYE

S47 - Ethnoveterinary Medicinal Potential of *Alcea* Species and Phytochemical Composition of *Alcea acaulis* from Flora of Diyarbakır, TÜRKİYE

16:30 **Sara Buşra YARDIMCI¹, Fatma Ceren KIRGIZ², Aysun İLHAN³, Doğa Can, NALBANTOĞLU⁴
Mustafa YİPEL²**

16:40 ¹Dicle University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Diyarbakır, TÜRKİYE
²Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Hatay, TÜRKİYE
³Pülümür Food, Agriculture and Forestry Department, Tunceli, TÜRKİYE
⁴Eskişehir Food Control Laboratory, Eskişehir, TÜRKİYE

S48 - The Importance of Stability-Indicating Analytical Methods in the Quality Control of Veterinary Medicinal Products, and Recommendations for Planning Forced Degradation Studies

16:40 **Onur DEMİR, Erdim Ozan ÇAKIR**

16:50 Republic of TÜRKİYE Ministry of Agriculture and Forestry, Pendik Veterinary Control Institute, Pharmaceutical Quality Control Laboratory, Istanbul, TÜRKİYE

S49 - Optimization of Ultrasound-Assisted Extraction of *Thymbra Spicata* Using Response Surface Metrology: Polyphenol Profile and Antibacterial Activity

16:50 **Muhammed Hasan ŞİRİN^{1,2}, Muhammet Mükerrerem KAYA³, Melike Sultan DEMİRAĞ³
Erhan KEYVAN⁴, Murat BAYEZİT³, Hidayet TUTUN³**

17:00 ¹Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Siirt, TÜRKİYE
²Ankara University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE
³Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Burdur, TÜRKİYE
⁴Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food Hygiene and Technology, Burdur, TÜRKİYE



17:00

ÖDÜL TÖRENİ
SONRAKİ KONGRE YERİNİN BELİRLENMESİ
DİLEK ve TEMENNİLER

19:30

AKŞAM YEMEĞİ (TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI ANADOLU SOFRASI)
Adres: T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bulvarı, No: 161, 06800, Çankaya/ANKARA.
Telefon: 0312 2873360

13 EYLÜL 2025 CUMARTESİ

10:00

SOSYAL PROGRAM - POLATLI GEZİSİ

18:00

Hareket Yeri: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi (Dışkapı Yerleşkesi) - **Hareket Saati:** 10:00

POSTER BİLDİRİLERİ

Biological Significance and Potential Pharmacological Effects of Uteroverdin

P01

Tuğrul Zeki KESKİN¹, Begüm YURDAKÖK DIKMEN²

¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

Monitoring The Safety of Meat from Slaughtered Animals Using a Microbiological Express Method

Kateryna RODIONOVA¹, Mariia KHIMYCH², Nina DANKEVYCH³

P02

¹Odesa State Agrarian University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of infectious pathology, Odesa, UKRAINE

²Odesa State Agrarian University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of infectious pathology, Odesa, UKRAINE

³Odesa State Agrarian University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Surgery, Obstetrics and Small Animal Diseases, Odesa - UKRAINE

Pharmacological Management of a Behavioral Disorder in a Cat Using Paroxetine, Trazodone, and Buspirone

P03

Aleyna PATIR

Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

A Rapid and Sensitive HPLC Method for The Determination of Aflatoxin (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1) Residues in Chicken Muscle, Liver and Eggs

P04

Kubra DELIKLITAS¹, Cengiz GOKBULUT², Büşra Aslan AKYOL¹

¹Balikesir University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Balikesir, TÜRKİYE

²Balikesir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Balikesir, TÜRKİYE



Investigation of The Effect of Ursodeoxycholic Acid Against Liver Damage Induced by Imidacloprid in Rats

Yunus Emre BAŞAR¹, Ebru YILDIRIM², Emine BAYDAN³, Miyase ÇINAR⁴, Tuğçe ANTEPLİOĞLU⁵

- P05** ¹Kırıkkale University, Health Sciences Institute, Kırıkkale, TÜRKİYE
²Kırıkkale University Veterinary Faculty Pharmacology and Toxicology Department ABD, Kırıkkale, TÜRKİYE
³Ankara Üniversitesi Veterinary Faculty Pharmacology and Toxicology Department, Ankara, TÜRKİYE
⁴Kırıkkale University Veterinary Faculty Biochemistry Department, Kırıkkale, TÜRKİYE
⁵Kırıkkale University Veterinary Faculty Pathology Department, Kırıkkale, TÜRKİYE

Endocrine Disruptors: In Vitro and In Vivo Models

- P06** **Hikmet Özgün İŞCAN, Abdurrahman AKSOY**
Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE

Local and Systemic Mechanisms of Action of Probiotics

- P07** **Arda SAĞIR¹, Zehra Kelime KASAKOLU¹, Ayhan FİLAZİ²**
¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE
²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

Toxicity of Bisphenol A and Its Analogs

- P08** **Zehra Kelime KASAKOLU¹, Arda SAĞIR¹, Ayhan FİLAZİ²**
¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE
²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of Ampicillin and Bacampicillin in Chickens and Turkeys

- P09** **Kerem GUZELAYDIN¹, Yigit GUNES², Ceren ANLAS², Murat YILDIRIM²**
¹Istanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Istanbul, TÜRKİYE
²Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE

Overview of Immunomodulators in Veterinary Medicine

- P10** **Nurcin YILMAZ, Yigit GUNES, Ceren ANLAS, Oya USTUNER, Tulay BAKIREL**
Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE

Use of Synthetic Cannabinoids in Turkey and the World

- P11** **Dilek AKSIT**
Kütahya Health Sciences University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Forensic Sciences, Kütahya, TÜRKİYE



Investigation of The Presence of Nitroimidazole Group Drug Residues Using LC/MS/MS in Raw Milk Consumed Around Ankara

Ebru DİLEK¹, Özgen ÖZDEMİR², Sinan İNCE¹

- P12** ¹Afyon Kocatepe University, Institute of Health Science, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE
²Republic of Turkey Ministry of Agriculture and Forestry, Pendik Veterinary Control Institute, Toxicology Laboratory, Istanbul, TÜRKİYE
¹Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

- P13** The presentation was withdrawn from the conference program because the researchers did not attend.

- P14** Streptozosin ile Oluşturulan Diyabete Bağlı Şekillenen Karaciğer Hasarına Karşı *Morus Alba*'nın Etanolik Ekstraktının Etkinliğinin İncelenmesi

Burcu YEŞİLTEPE, Haki KARA, Alper Serhat KUMRU, Mahmut ŞAHİN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Sivas, TÜRKİYE

Henna and Hemolysis: The Invisible Risk of G6PD Deficiency

- P15** Enes Melih AKAT, Ahmet ATEŞŞAHİN

Fırat University Faculty of Veterinary Medicine Department of Pharmacology and Toxicology Merkez/Elazığ, TÜRKİYE

Physiologically-Based Pharmacokinetic Studies in Drug Discovery and Development: The Zebrafish (*Danio Rerio*) Model

- P16** Sultan Nurhan AYIKOL, Ender YARSAN

Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

Evaluation of The Pharmacological Activities of Bioactive Compounds in Medicinal and Wild Mushrooms

- P17** Melike Betül TAN

Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Kırıkkale, TÜRKİYE

Mitochondrial Pharmacotherapy

- P18** Gizem Erdoğan DURAN¹, Begüm YURDAKÖK DİKMEN²

¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE



Searching for Future Solutions in The Past: Analysis of Medicinal Plants in Veterinary Pharmacology Textbook of Prof. Nurettin Mazhar ÖKTEL

Serra Berin CANDIR¹, Çiğdem BILGI², Begüm YURDAKÖK-DIKMEN³, Alvaro Fdez-Blanco B SANAS⁴
Liliana Susy Vargas MURGA⁵, Theresa SCHLITTENLACHER⁶, Marta MENDEL⁷, Michael WALKENHORST⁶

P19

¹Ankara University Institute of Health Sciences, Ankara, TÜRKİYE

²İzmir Institute of Technology, Department of Bioengineering, İzmir, TÜRKİYE

³Ankara University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

⁴University of Seville, Sevilla, SPAIN

⁵University of Girona, Agri-Food Technology Department, Girona, SPAIN

⁶Research Institute of Organic Agriculture (FiBL), Frick, SWITZERLAND

⁷Warsaw University of Life Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Warsaw, POLAND

Olive Bioactive Compounds in Circular Feed Systems: In Vitro Evaluation within The Oliwa Project

Begum YURDAKÖK DİKMEN¹, Muhammad Adnan ARIF², Talal HASSAN², Stefano BAGATELLA²
Lucia Simona BAVARO³, Emilia IVANOVA⁴, Salome Robbert PRIETO⁴, Jesus De la Osada GARCIA⁵
El Akrem HAYOUNI⁶, Maria Teresa CAPUCCHIO²

P20

¹Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, TÜRKİYE

²Department of Veterinary Sciences, University of Turin, ITALY

³Institute of Science of Food Production, National Research Council, Turin, ITALY

⁴Natac Biotech, Madrid, SPAIN

⁵Veterinary School, Universidad de Zaragoza, SPAIN

⁶Center of Biotechnology of Borj-Cédria, TUNISIA

Pharmacological and Supplementary Agents Use in Aquarium Fish: Current Trends

P21

Farah Gonul AYDIN¹, Cemre CELEP², Suveyda PAK³

¹Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

³Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Laboratory Animal Unit, Ankara, TÜRKİYE

Zebrafish-Based In Vitro Systems

P22

Farah Gönül AYDIN¹, Uğur AYDIN²

¹Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

Beyond Smell: Ectopic Olfactory Receptors in Veterinary Pharmacology

P23

Rana MOLLAMAHMUTOĞLU

Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

Postbiotics

P24

İlker ŞİMŞEK

Çankırı Karatekin University, Şabanözü Vocational School, Çankırı, TÜRKİYE

PRESENTATIONS / SUNUMLAR



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>



FULL TEXTS / TAM METİN SÖZLÜ BİLDİRİLER



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

**PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY
CONGRESS**

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 – ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>



**The Effect of Infliximab on Oxidative Stress Markers in the Temporal Cortex
in a Propionic Acid-Induced Experimental Autism Model**

Ahmet ATEŞŞAHİN¹

Nur AKMAN^{2,*}

*¹Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE*

*²Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Van,
TÜRKİYE*

***Correspond Author:** nurakman@yyu.edu.tr

Abstract

In this study, the effects of infliximab administration on oxidative stress parameters in the temporal cortex of rats were investigated using an experimental autism model induced by propionic acid (PPA). A total of 32 Wistar albino rats aged 3–5 weeks were randomly divided into four groups: control, PPA (autism), PPA + infliximab, and infliximab. The autism model was established by oral administration of PPA at a dose of 250 mg/kg for three consecutive days. Infliximab was administered intraperitoneally at a dose of 5 mg/kg for five weeks. At the end of the experiment, temporal cortex tissues were dissected and analyzed for malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and advanced oxidation protein products (AOPP) levels using the ELISA method. The results showed a significant increase in MDA and AOPP levels in the PPA group compared to the control group ($P<0.05$), while GSH, GPx1, and CAT levels were significantly decreased ($P<0.05$). In the PPA + infliximab group, oxidative stress was further elevated, and in the infliximab-only group, MDA and AOPP levels were highest, whereas antioxidant parameters were lowest ($P<0.05$). These findings indicate that a marked oxidative stress develops in the PPA-induced autism model and that infliximab treatment exerts adverse effects on certain antioxidant parameters in the temporal cortex. Based on these results, it is suggested that TNF- α inhibitors may disrupt oxidative balance in neurodevelopmental disorders by contributing to mitochondrial dysfunction through Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2) signaling.

Keywords: Antioxidant Enzymes, Experimental Autism Model, Infliximab, Oxidative Stress, Temporal Cortex.

Propiyonik Asit ile İndüklenen Deneysel Otizm Modelinde İnfliksimabın Temporal Korteksteki Oksidatif Stres Belirteçleri Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, propiyonik asit (PPA) ile oluşturulan deneysel otizm modelinde, sıçanların temporal korteksinde infliksimab uygulamasının oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Üç-beş haftalık toplam 32 Wistar albino sıçan rastgele olarak dört gruba ayrılmıştır: kontrol, PPA (otizm), PPA + infliksimab ve infliksimab. Otizm modeli, üç ardışık gün boyunca oral yolla 250 mg/kg dozunda PPA uygulanarak oluşturulmuştur. İnfliksimab, beş hafta boyunca 5 mg/kg dozunda intraperitoneal yolla verilmiştir. Deney sonunda, temporal korteks dokuları disseke edilerek malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir. Bulgular, PPA grubunda kontrol grubuna kıyasla MDA ve AOPP düzeylerinde anlamlı bir artış ($P<0,05$), GSH, GPx1 ve CAT düzeylerinde ise anlamlı bir azalma ($P<0,05$) olduğunu göstermiştir. PPA + infliksimab grubunda oksidatif stres daha da artarken, yalnızca infliksimab verilen grupta MDA ve AOPP düzeylerinin en yüksek, antioksidan parametrelerin ise en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır ($P<0,05$). Bu bulgular, PPA ile indüklenen otizm modelinde belirgin bir oksidatif stres geliştiğini ve infliksimab tedavisinin temporal korteksteki bazı antioksidan parametreler üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, TNF- α inhibitörlerinin, Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü 2 (TNFR2) sinyal yolu aracılığıyla mitokondriyal disfonksiyona katkıda bulunarak nörogelişimsel bozukluklarda oksidatif dengeyi bozabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan enzimler, Deneysel otizm modeli, İnfliksimab, Oksidatif stres, Temporal korteks.

INTRODUCTION

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by communication deficits, repetitive behaviors, restricted interests, intermittent self-injurious behaviors, hyperactivity, and sensory sensitivities (Alacabey et al., 2025). According to the World Health Organization, approximately 1 in every 100 children is diagnosed with ASD. Despite the rapid increase in the prevalence of autism, there is still limited knowledge regarding its etiology, risk factors, and disease progression (Tadas et al., 2025). Although genetic predisposition plays a significant role in the etiology of ASD, the pathogenesis process is also substantially influenced by various environmental factors during prenatal and postnatal periods, which may be associated with the increasing prevalence of ASD (Rajabi et al., 2024). The pathophysiology of ASD is not yet

fully understood; however, oxidative stress, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, and disruptions in GABA, glutamate, dopamine, and oxytocin levels have been reported as influential factors (Mehan et al., 2025). The temporal cortex plays a critical role in ASD pathophysiology because it is responsible for cognitive functions directly related to core symptoms of ASD, such as auditory processing, language development, and social perception (Tang et al., 2013). Brodmann Area 21 (BA21) in the lateral temporal lobe is associated with auditory perception, language production, and neural bases of social cognitive processes, and this area has been shown to correlate with behaviors associated with ASD (Bigler et al., 2007; Jou et al., 2010). Postmortem brain studies indicate significant mitochondrial dysfunction in the temporal cortex of individuals with ASD, particularly reductions in the enzymatic activities of Complex I and IV of the electron transport chain (Chauhan et al., 2011). Furthermore, decreased levels of the mitochondrial antioxidant enzyme superoxide dismutase 2 (SOD2) and increased mitochondrial DNA (mtDNA) damage have been reported in the temporal cortex of children with ASD (Giulivi et al., 2010). Significant increases in lipid hydroperoxide levels, a marker of oxidative stress, were observed in the temporal cortex and cerebellum regions of individuals with ASD. Chauhan and colleagues (2011) suggested that this increase leads to decreased expression of electron transport chain complexes and results in abnormal energy metabolism and elevated oxidative stress levels.

Propionic acid (PPA), found in cheese, dairy products, and refined wheat, is also used as a preservative in various foods (El-Ansary et al., 2016). PPA is a weak organic acid capable of easily crossing the blood-brain barrier (gut → blood → brain) (Bhandari and Kuhad, 2015; Mirza and Sharma, 2018). Increased PPA levels in organs cause intracellular acidification and trigger systemic inflammation through increased pro-inflammatory cytokine concentrations (Shultz et al., 2015; El-Ansary et al., 2016). Elevated PPA in neuronal cells can cause propionic acidemia and disrupt neuronal development (Xu et al., 2012; Khalil et al., 2015). PPA administration induces various pathophysiological processes seen in ASD, such as behavioral impairments, oxidative stress, and neuroinflammation, making it a widely used effective preclinical model to investigate underlying mechanisms and potential treatment options for ASD (Tiwari, 2021; Alabdali et al., 2025). Currently, there are no validated biomarkers for ASD diagnosis, nor is there a specific pharmacological treatment available for the disorder (Alacabey et al., 2025). Existing therapeutic interventions only provide limited relief of

symptoms such as anxiety, depression, attention deficit hyperactivity disorder, and irritability associated with ASD (Hellings, 2023).

Infliximab, a chimeric monoclonal antibody targeting tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), is used to treat various pathological conditions, especially inflammatory diseases (Alacabey et al., 2022). Recent studies have demonstrated that infliximab possesses not only anti-inflammatory but also antioxidative properties. By blocking TNF- α , infliximab reduces reactive oxygen species (ROS) production, thereby limiting oxidative stress-induced cellular damage (Zhou et al., 2021). Widely used in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, spondyloarthropathies, Crohn's disease, and ulcerative colitis, infliximab has recently been reported to alleviate cognitive impairment, depression, and anxiety symptoms secondary to various diseases and improve quality of life (Rahmati-Dehkordi et al., 2025).

The present study aims to investigate the effects of infliximab administration on oxidative stress parameters in the temporal cortex of a propionic acid-induced experimental autism model. We hypothesize that infliximab treatment may modulate oxidative stress markers in this model, potentially influencing antioxidant defense mechanisms and inflammatory pathways associated with ASD pathophysiology.

MATERIAL AND METHODS

This study was conducted in accordance with the ethical approval granted by the Van Yüzüncü Yıl University Local Animal Experiments Ethics Committee, dated 26.06.2025, decision number 719521. A total of 32 male Wistar Albino rats, aged 3–5 weeks and weighing approximately 125–175 g, were randomly divided into four groups, with 8 rats per group. The animals were obtained from the Experimental Medicine Application and Research Center of Yüzüncü Yıl University (YÜDETAM) and housed under standard laboratory conditions (12 h light:12 h dark cycle, $24\pm3^{\circ}\text{C}$), with ad libitum access to standard pellet feed and water. The experimental period lasted for 35 days.

The groups were as follows:

1. **Control group:** Rats received 0.5 ml phosphate buffer (0.2 M, pH 7.2) via oral gavage for 3 consecutive days. From day 4 onwards, they were administered 0.1 ml saline intraperitoneally once weekly for 5 weeks.
2. **Autism group:** To induce the experimental ASD model, rats were administered 0.5 ml of 250 mg/kg propionic acid (PPA) dissolved in phosphate buffer (0.2 M, pH 7.2) via oral gavage for 3 consecutive days (El-Ansary et al., 2018; Mirza and Sharma, 2018; Alsubaiei et

al., 2022). Starting from day 4, 0.1 ml saline was administered intraperitoneally once weekly for 5 weeks.

3. **Autism + Infliximab group:** Following the same protocol as the autism group, rats received 0.1 ml infliximab at a dose of 5 mg/kg intraperitoneally once weekly for 5 weeks, starting on day 4 (Mohamad et al., 2022; Nageeb et al., 2023).

4. **Infliximab group:** Rats received 0.5 ml phosphate buffer (0.2 M, pH 7.2) orally for 3 days, followed by weekly intraperitoneal injections of 0.1 ml infliximab (5 mg/kg) for 5 weeks starting on day 4 (Mohamad et al., 2022; Nageeb et al., 2023).

On day 38, rats were euthanized and their brains were rapidly extracted via craniotomy using microsurgical scissors and forceps, and placed on ice. Using a scalpel, olfactory connections, brainstem, and cerebellum were separated. Each brain hemisphere was divided into right and left hemispheres, and the temporal cortex, located in the lateral cortical region, was dissected and isolated according to anatomical boundaries. To prepare 10% tissue homogenates, temporal cortex samples were homogenized with 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) at 1200 rpm for 2 minutes on ice using a Bullet Blender Storm (USA). The homogenates were centrifuged at 4000 rpm and +4 °C for 10 minutes, and supernatants were collected and stored for biochemical analyses.

Oxidative stress markers including malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and advanced oxidation protein products (AOPP) were quantified in tissue supernatants using ELISA. The following ELISA kits (ELK Biotechnology, China) were used: MDA (ELK8612), GSH (ELK8577), CAT (ELK5986), GPx (ELK2222), and AOPP (ELK0784). Samples and reagents were prepared according to the manufacturer's instructions, and optical densities were measured at 450 nm using a Multiskan SKY Microplate Spectrophotometer (UV/VIS).

Statistical Analysis: All statistical analyses were performed using SPSS software (version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD). Differences between groups were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Duncan's multiple range test for post hoc comparisons. A P-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

In the study, statistically significant differences were observed between the groups for all biochemical parameters evaluated ($P < 0.05$) (Table 1).

AOPP levels were significantly increased in the autism group compared to the control group ($P<0.05$). In the autism + infliximab group, AOPP levels were significantly higher than in the autism group ($P<0.05$); however, the highest AOPP level was detected in the infliximab-only group, which was significantly higher than all other groups ($P<0.05$) (Table 1).

Similarly, MDA levels were significantly elevated in the autism group compared to the control group ($P<0.05$). In the infliximab group, MDA levels were significantly higher than those in the autism group ($P<0.05$), while the autism + infliximab group demonstrated the highest MDA levels, which were statistically significant compared to all other groups ($P<0.05$) (Table 1).

Conversely, CAT, GPX1, and GSH levels were significantly reduced in the autism group compared to the control group ($P<0.05$). In the autism + infliximab group, a further significant decrease was observed compared to the autism group ($P<0.05$), with the most pronounced reduction recorded in the infliximab-only group ($P<0.05$) (Table 1).

Table 1. Comparison of oxidative stress markers AOPP, MDA, CAT, GPX1, and GSH level in the temporal cortex among Control, Autism, Autism + Infliximab, and Infliximab groups.

Parameter	Control	Autism	Autism + Infliximab	Infliximab
AOPP	89.67 $\pm$ 12.02 ^d	147.54 $\pm$ 5.92 ^c	177.87 $\pm$ 5.65 ^b	197.37 $\pm$ 8.59 ^a
MDA	191.25 $\pm$ 12.72 ^d	259.04 $\pm$ 19.25 ^c	560.85 $\pm$ 32.47 ^a	350.28 $\pm$ 32.68 ^b
CAT	642.93 $\pm$ 23.15 ^a	587.09 $\pm$ 11.15 ^b	477.81 $\pm$ 10.46 ^c	382.61 $\pm$ 9.78 ^d
GPX1	544.24 $\pm$ 15.32 ^a	478.44 $\pm$ 13.49 ^b	348.37 $\pm$ 14.26 ^c	303.64 $\pm$ 10.67 ^d
GSH	456.95 $\pm$ 18.99 ^a	339.28 $\pm$ 13.13 ^b	279.31 $\pm$ 7.17 ^c	245.82 $\pm$ 10.24 ^d

Note: Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). Values in the same row with different letters indicate statistically significant differences ($P<0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This section should include the interpretation of present study results with other studies which were indicated in the reference list. The conclusions of the study should be stated in the last paragraph. Autism Spectrum Disorder (ASD) is considered a multifactorial neurodevelopmental disorder where environmental factors may play a triggering role in genetically predisposed individuals. In this context, oxidative stress has been suggested as a common mechanism mediating the interaction between genetic makeup and environmental factors (Chauhan et al., 2012). Oxidative stress in ASD is

evaluated both at the cellular membrane level and by measuring lipid peroxidation products and antioxidants involved in the defense system against reactive oxygen species (ROS) (Manivasagam et al., 2020).

Glutathione (GSH) is one of the major intracellular antioxidants, acting as a reducing agent and protecting cells by neutralizing the harmful effects of ROS (Khaliulin et al., 2025). Glutathione peroxidase (GPx) is an enzyme that detoxifies peroxides using GSH and protects cells from oxidative stress (Bjørklund et al., 2020). According to studies by Meguid et al. (2011) and Frustaci et al. (2012), GPx levels were reported to be lower in children with ASD compared to control groups. Chauhan et al. (2012) and Rose et al. (2012) reported impaired GSH homeostasis and decreased GSH antioxidant levels in the temporal cortex and cerebellum of individuals with ASD. The reduction in GSH levels in these brain regions was attributed to increased lipid peroxidation and deficiencies in mitochondrial electron transport chain (ETC) complexes, indicating increased oxidative damage and mitochondrial dysfunction in autism (Chauhan et al., 2012). Rose et al. (2012) further suggested that GSH level disturbances in the temporal cortex arise from increased mitochondrial superoxide production and chronic inflammation. Decreased GSH availability in the brains of individuals with autism suggests disrupted mitochondrial redox balance, which may promote mitochondrial damage via elevated ROS, negatively affecting cellular energy production and leading to cell death (Ayer et al., 2010). In the present study, decreased GSH and GPX1 levels in the autism group compared to controls parallel these previous findings.

Malondialdehyde (MDA) is the end product of polyunsaturated fatty acid peroxidation and serves as a biomarker for lipid peroxidation. Measurement of MDA levels is one of the most commonly used methods to assess lipid peroxidation (Yui et al., 2020). Various studies on children diagnosed with ASD have reported increased MDA levels in plasma (Meguid et al., 2011; Essa et al., 2012; Altun et al., 2018; Yui et al., 2020) and brain tissue (Bhat et al., 2023). Altun et al. (2018) reported a positive correlation between elevated MDA levels and the severity of ASD symptoms, suggesting that individuals with higher MDA may have more severe forms of the disorder (Altun et al., 2018). In the present study, a significant increase in MDA levels was observed in ASD, consistent with the literature.

Catalase (CAT) reduces the toxicity of hydrogen peroxide (H_2O_2) by converting it into water and oxygen, whereas glutathione peroxidase (GPx) reduces hydrogen peroxide and organic hydroperoxides to water or corresponding alcohols using glutathione (GSH) as an

electron donor. In individuals with ASD, CAT levels have been reported to be decreased in erythrocytes, unchanged in plasma, and increased in serum (Altun et al., 2018). Significant decreases in CAT levels have been found in the brain tissue (Bhat et al., 2023) and serum (El-Ansary et al., 2017) of children with ASD. Al-Amin et al. (2015) reported decreased CAT levels in the brain tissue of rat models of ASD, while Ornoy et al. (2019) found increased CAT levels in the prefrontal cortex of such rat models (Ornoy et al., 2019). In the present study, decreased CAT levels were detected in the autism group compared to controls.

Advanced oxidation protein products (AOPP), formed during oxidative stress via myeloperoxidase activation, are considered markers of oxidative protein damage (Campara et al., 2025). Yenkeyan et al. (2018) found no changes in serum AOPP levels in children with ASD, whereas Jansenvec et al. (2023) reported increased AOPP levels in the serum of ASD individuals. Similarly, Al-Amin et al. (2015) observed significant increases in AOPP levels in the brain tissue of rat ASD models. AOPP may contribute to ASD pathogenesis by increasing pro-inflammatory cytokine production through monocyte activation (Nasrallah and Alzeer, 2022). Ahmad et al. (2013) reported significantly higher AOPP levels in severely autistic individuals compared to those with mild to moderate ASD and healthy controls. Nasrallah and Alzeer (2022) also found a positive correlation between AOPP levels and ASD severity. These findings suggest that AOPP may not only be a marker of oxidative stress but also a potential biomarker reflecting ASD severity. In the present study, AOPP levels were significantly elevated in the autism group compared to controls, supporting increased oxidative stress in autism.

Mitochondria are both the primary source of ROS production and responsible for their neutralization. Mitochondrial dysfunction observed in ASD leads to excessive ROS production, resulting in oxidative stress (Wen et al., 2021). Studies have shown increased mitochondrial activity in autistic children, making them more susceptible to oxidative stress (Khaliulin et al., 2025). Mitochondrial dysfunction in ASD may lead to oxidative stress and cellular damage. As mitochondria play a crucial role in cellular repair, mitochondrial impairment may increase brain cells' susceptibility to oxidative damage, potentially affecting ASD development and severity (Długosz et al., 2025).

In the present study, an experimental autism model induced by propionic acid (PPA) demonstrated significantly increased oxidative stress in the temporal cortex of the autism group, characterized by decreased GSH, GPX1, and CAT levels alongside elevated MDA

and AOPP levels. We consider that the increased oxidative stress in the autism group arises from mitochondrial dysfunction in the temporal cortex.

Infliximab is a monoclonal antibody belonging to the anti-TNF- α agent class, specifically binding tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (Hoshiyama et al., 2018). Its biological effects include suppression of inflammation, reduction of oxidative stress, and inhibition of apoptosis through various cellular protective mechanisms (Zhou et al., 2021). While infliximab is widely used to treat inflammatory diseases such as ulcerative colitis, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis, recent studies have reported its neuroprotective effects (Dehkordi et al., 2025). Specifically, it has demonstrated therapeutic benefits in Alzheimer's disease by targeting metabolic signaling pathways (Clarke et al., 2025), inhibited oxidative stress and inflammation improving depressive and anxiety-like behaviors in animal models of depression (Şahin et al., 2020), and reduced anxiety-like behaviors, improved cognitive dysfunction, and increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in juvenile arthritis rat models (Poutoglidou et al., 2021). Additionally, infliximab infusion has been shown to alleviate fatigue and depressive symptoms, enhancing quality of life (Imabayashi et al., 2021).

However, Kalinowska et al. (2020) reported that infliximab treatment can induce demyelination through a T cell-independent mechanism, causing oligodendrocyte damage via toxicity. This mechanism may lead to inflammatory demyelination in the central nervous system (CNS), potentially resulting in multiple sclerosis (MS). Yu et al. (2021) found that lesions associated with MS demyelinating disorders related to infliximab treatment are indistinguishable from MS lesions. According to Psarelis et al. (2017), anti-TNF- α therapy can induce demyelination and subsequent neurological disorders, particularly Guillain-Barré syndrome. Several studies have linked anti-TNF agents to MS (Avasarala et al., 2021).

The underlying pathophysiological mechanism of CNS lesions developing after infliximab therapy remains unclear (Yu et al., 2021; Avasarala et al., 2021). It has been suggested that this may be explained through the interaction of TNF- α with its two receptor types, TNFR1 and TNFR2. TNFR1 is a transmembrane protein, while TNFR2 is a soluble cytokine receptor. The current literature reports TNFR1 mediates demyelination processes, whereas TNFR2 facilitates remyelination. Moreover, inhibition of TNFR2 has been shown to adversely affect local repair processes related to axonal damage and myelin loss (Psarelis et al., 2017). Experimental studies by Bruce et al. (1996) showed that mice deficient in TNFR1 and TNFR2 genes exhibited increased susceptibility to focal

cerebral ischemia and epileptiform seizures, suggesting protective roles of TNF receptors against neuronal damage.

Infliximab has been reported to exhibit antioxidant effects by reducing increased oxidative stress in various tissues (Ozer et al., 2017; Dirik et al., 2021; Habib et al., 2019). Habib et al. (2019) showed that infliximab decreased elevated MDA levels and increased CAT and GSH levels, demonstrating antioxidant properties in testicular tissue exposed to toxicity. Dirik et al. (2021) reported that infliximab reduced MDA and AOPP levels while increasing CAT levels in rats with ovarian torsion. Infliximab prevented increases in MDA levels in septic liver, lung, spleen, and kidney tissues and also prevented decreases in GSH levels in septic liver, spleen, and kidney tissues (Ozer et al., 2017). In stressed rats, infliximab attenuated decreases in GSH and superoxide dismutase (SOD) levels in the vas deferens and inhibited increases in malondialdehyde (MDA) levels (Şahin et al., 2020).

No literature was found regarding the effects of infliximab in ASD. In the present study, infliximab treatment further increased oxidative stress and disrupted antioxidant balance in the temporal cortex of ASD. TNF- α has been reported to exert a protective effect on the CNS, with its presence necessary for remyelination via TNFR2 activation (Tristano et al., 2010). TNF- α signaling through TNFR2 enhances the expression of enzymes detoxifying ROS, thereby contributing to intracellular oxidative balance maintenance. This mechanism is supported by in vitro studies on oligodendrocyte progenitor cells (Candel et al., 2014). According to Al-Azab et al. (2020), the TL1A/TNFR2 axis causes mitochondrial dysfunction and increases ROS production.

While TNF- α inhibitors like infliximab suppress inflammation by blocking TNF- α 's biological effects, they may also induce mitochondrial dysfunction via TNFR2, increasing ROS production and disrupting antioxidant balance. This can elevate the risk of cellular damage in tissues where TNF- α plays a critical role in oxidative stress management, such as the CNS, intestinal mucosa, and skin. The disruption of oxidative balance by infliximab in ASD observed in this study may be due to increased TNFR2-mediated signaling linked to mitochondrial dysfunction in ASD, leading to elevated ROS production via TNFR2 activation and increased cellular oxidative stress.

In this study, significant changes in oxidative stress markers were observed in the temporal cortex of an experimental autism model induced by propionic acid. Levels of MDA and AOPP, indicators of lipid peroxidation and protein oxidation respectively, were increased in the autism group, while there was a marked decrease in key antioxidant

defense enzymes CAT, GPX1, and GSH. These findings support the critical role of oxidative stress in the pathophysiology of autism.

Contrary to expectations, infliximab administration did not have a beneficial effect on oxidative stress markers; rather, it led to an increase in some parameters. This suggests that infliximab may have potentially adverse effects on oxidative stress in the temporal cortex within the experimental autism model. Further comprehensive studies are warranted to more thoroughly investigate the effects of infliximab on autism spectrum disorder and oxidative stress.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Ahmad TY, Tawfeeq FK, Al-Ameen SA. (2013). Biochemical studies of autism spectrum disorder patients in Mosul City. *Res J Chem Sci.* (ISSN 2231-606X).
- Alabdali AN, Ben Bacha A, Alonazi M, Abuaish S, Almotairi A, Al-Ayadhi L, El-Ansary AK. (2025). Impact of GABA and nutritional supplements on neurochemical biomarkers in autism: a PPA rodent model study. *Front Mol Neurosci.* 18:1553438.
- Alacabey NA. İnflksimab'ın nörogelişimsel hastalıklar üzerindeki etkisi. *Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar.* 3:293.
- Alacabey NA, Coşkun D, Çeribaşı S, Ateşşahin A. (2025). Effects of boron on learning and behavioral disorders in rat autism model induced by intracerebroventricular propionic acid. *Biol Trace Elem Res.* 203(6):3258-3271.
- Al-Amin MM, Rahman MM, Khan FR, Zaman F, Reza HM. (2015). Astaxanthin improves behavioral disorder and oxidative stress in prenatal valproic acid-induced mice model of autism. *Behav Brain Res.* 286:112-121.
- Al-Azab M, Qaed E, Ouyang X, Elkhider A, Walana W, Li H, et al. (2020). TL1A/TNFR2-mediated mitochondrial dysfunction of fibroblast-like synoviocytes increases inflammatory response in patients with rheumatoid arthritis via reactive oxygen species generation. *FEBS J.* 287(14):3088-3104.
- Altun H, Şahin N, Kurutaş EB, Karaaslan U, Sevgen FH, Fındıklı E. (2018). Assessment of malondialdehyde levels, superoxide dismutase, and catalase activity in children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 28(4):408-415.
- Avasarala J, Guduru Z, McLouth CJ, Wilburn A, Talbert J, Sutton P, Sokola BS. (2021). Use of anti-TNF- α therapy in Crohn's disease is associated with increased incidence of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 51:102942.
- Ayer A, Tan SX, Grant CM, Meyer AJ, Dawes IW, Perrone GG. (2010). The critical role of glutathione in maintenance of the mitochondrial genome. *Free Radic Biol Med.* 49(12):1956-1968.
- Bhat RS, Alonazi M, Al-Daihan S, El-Ansary A. (2023). Prenatal SSRI exposure increases the risk of autism in rodents via aggravated oxidative stress and neurochemical changes in the brain. *Metabolites.* 13(2):310.

- Bigler ED, Mortensen S, Neeley ES, Ozonoff S, Krasny L, Johnson M, et al. (2007). Superior temporal gyrus, language function, and autism. *Dev Neuropsychol.* 31(2):217-38.
- Bishayi B, Dey R, Ghosh R, Kanwar M. (2024). Simultaneous blockade of TLR4 and TNFR1 attenuates TLR2 sensitivity in LPS-stimulated macrophages through TNFR2-mediated pathway. *Indian J Physiol Allied Sci.* 76(03):42-55.
- Bjørklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M, Chirumbolo S. (2020). Oxidative stress in autism spectrum disorder. *Mol Neurobiol.* 57(5):2314-2332.
- Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Mattson MP. (1996). Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med.* 2(7):788-794.
- Campara K, Rodrigues P, Viero FT, da Silva B, Trevisan G. (2025). A systematic review and meta-analysis of advanced oxidative protein products levels (AOPP) levels in endometriosis: Association with disease stage and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 177434.
- Candel S, De Oliveira S, Lopez-Munoz A, Garcia-Moreno D, Espin-Palazon R, Tyrkalska SD, Mulero V. (2014). Tnfa signaling through Tnfr2 protects skin against oxidative stress-induced inflammation. *PLoS Biol.* 12(5):e1001855.
- Chauhan A, Gu F, Essa MM, Wegiel J, Kaur K, Brown WT, Chauhan V. (2011). Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. *J Neurochem.* 117(2):209-220.
- Clarke JR, Lyra e Silva NM, Figueiredo CP, Frozza RL, Ledo JH, Beckman D, et al. (2015). Alzheimer-associated A β oligomers impact the central nervous system to induce peripheral metabolic deregulation. *EMBO Mol Med.* 7(2):190-210.
- Dirik D, Kömüroğlu AU. (2021). The effect of infliximab on oxidative stress in ovarian tissue of the rat with ovarian hyperstimulation syndrome. *East J Med.* 26(3).
- Długosz A, Wróblewski M, Błaszak B, Szulc J. (2025). The role of nutrition, oxidative stress, and trace elements in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci.* 26(2):808.
- El-Ansary A, Bjørklund G, Chirumbolo S, Alnakhli OM. (2017). Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis.* 32(4):1209-1221.
- Essa MM, Guillemain GJ, Waly MI, Al-Sharbaty MM, Al-Farsi YM, Hakkim FL, Al-Shafae MS. (2012). Increased markers of oxidative stress in autistic children of the Sultanate of Oman. *Biol Trace Elem Res.* 147(1):25-27.
- Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, Bonassi S. (2012). Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med.* 52(10):2128-2141.
- Giulivi C, Zhang YF, Omanska-Klusek A, Ross-Inta C, Wong S, Hertz-Picciotto I, Pessah IN. (2010). Mitochondrial dysfunction in autism. *JAMA.* 304(21):2389-2396.
- Habib R, Wahdan SA, Gad AM, Azab SS. (2019). Infliximab abrogates cadmium-induced testicular damage and spermiotoxicity via enhancement of steroidogenesis and suppression of inflammation and apoptosis mediators. *Ecotoxicol Environ Saf.* 182:109398.
- Hellings J. (2023). Pharmacotherapy in autism spectrum disorders, including promising older drugs warranting trials. *World J Psychiatry.* 13(6):262.
- Hoshiyama T, Matsueda Y, Tono T, Arinuma Y, Nagai T, Hirohata S. (2018). Differential influences of Fc gamma receptor blocking on the effects of certolizumab pegol and infliximab on human monocytes. *Modern Rheumatol.* 28(3):506-512.

- Imabayashi K, Ayano M, Higashioka K, Yokoyama K, Yamamoto K, Takayama K, et al. (2021). Infliximab for reversible dementia in acute onset of neuro-Behçet's disease: A case report and cytokine analysis. *J Neuroimmunol.* 357:577631.
- Jasenovec T, Radosinska D, Jansakova K, Kopcikova M, Tomova A, Snurikova Det al. (2023). Alterations in antioxidant status and erythrocyte properties in children with autism spectrum disorder. *Antioxidants.* 12(12):2054.
- Jou RJ, Minshew NJ, Keshavan MS, Vitale MP, Hardan AY. (2010). Enlarged right superior temporal gyrus in children and adolescents with autism. *Brain Res.* 1360:205-212.
- Kalinowska-Lyszczarz A, Fereidan-Esfahani M, Guo Y, Lucchinetti CF, Tobin WO. (2020). Pathological findings in central nervous system demyelination associated with infliximab. *Mult Scler J.* 26(9):1124-1129.
- Khaliulin I, Hamoudi W, Amal H. (2025). The multifaceted role of mitochondria in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 30(2):629-650.
- Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. (2008). Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci.* 272(1-2):99-105.
- Manivasagam T, Arunadevi S, Essa MM, SaravanaBabu C, Borah A, Thenmozhi AJ, Qoronfleh MW. (2020). Role of oxidative stress and antioxidants in autism. In: *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management.* 193-206.
- Meguid NA, Dardir AA, Abdel-Raouf ER, Hashish A. (2011). Evaluation of oxidative stress in autism: defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. *Biological Trace Element Research.* 143(1):58-65.
- Mehan S, Kumar A, Sharma T, Khan Z, Tiwari A, Gupta GD, Narula AS. (2025). Therapeutic efficacy of Genistein in activation of neuronal AC/cAMP/CREB/PKA and mitochondrial ETC-Complex pathways in experimental model of autism: Evidence from CSF, blood plasma and brain analysis. *Brain Research.* 1846:149251.
- Nasrallah O, Alzeer S. (2022). Measuring some oxidative stress biomarkers in autistic Syrian children and their siblings: a case-control study. *Biomarker Insights.* 17:11772719221123913.
- Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Tfilin M, Ergaz Z, Yanai J, Szyf M, Turgeman G. (2019). S-adenosyl methionine prevents ASD like behaviors triggered by early postnatal valproic acid exposure in very young mice. *Neurotoxicology and Teratology.* 71:64-74.
- Poutoglidou F, Pourzitaki C, Manthou ME, Saitis A, Malliou F, Kouvelas D. (2021). Infliximab and tocilizumab reduce anxiety-like behavior, improve cognitive performance and reverse neuropathological alterations in juvenile rats with severe autoimmune arthritis. *International Immunopharmacology.* 99:107917.
- Psarelis S, Hajineocli AP, Hadjicosta E, Elliott HSA, Johnson P. (2017). Is secukinumab a safe alternative treatment for ankylosing spondylitis with Guillain Barré syndrome after anti-TNF- α treatment? Case report and literature review. *Clinical Rheumatology.* 36(5):1197-1199.
- Rahmati-Dehkordi F, Birang N, Jalalian MN, Tamtaji Z, Dadgostar E, Aschner M, et al. (2025). Can infliximab serve as a new therapy for neuropsychiatric symptoms? *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 398(2):1081-1097.
- Rajabi P, Noori AS, Sargolzaei J. (2024). Autism spectrum disorder and various mechanisms behind it. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 245:173887.
- Şahin TD, Gocmez SS, Duruksu G, Yazir Y, Utkan T. (2020). Infliximab prevents dysfunction of the vas deferens by suppressing inflammation and oxidative stress in rats with chronic stress. *Life Sciences.* 250:117545.
- Tadas M, Wankhede N, Chandurkar P, Kotagale N, Umekar M, Katariya R, et al. (2025). Postnatal propionic acid exposure disrupts hippocampal agmatine homeostasis leading to social



- deficits and cognitive impairment in autism spectrum disorder-like phenotype in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 174:030.
- Tang G, Rios PG, Kuo SH, Akman HO, Rosoklija G, Tanji K, et al. (2013). Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiology of Disease*. 54:349-361.
- Tiwari R, Purkayastha K, Gulati S. (2021). Public health dimensions of autism spectrum disorder in India: An overview. *Journal of Comprehensive Health*. 9(2):57-62.
- Tristano AG. (2010). Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Journal of Neurology*. 257(9):1421-1431.
- Wen Y, Yao Y. (2021). Autism spectrum disorders: the mitochondria connection. In: *Exon Publications*; p:79–93.
- Yenkoyan K, Harutyunyan H, Harutyunyan A. (2018). A certain role of SOD/CAT imbalance in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Free Radical Biology and Medicine*. 123, 85-95.
- Yu AW, Pecsok M, Longbrake EE, Wesley SF. (2021). Neuroinflammation associated with tumor necrosis factor- α inhibitor exposure. *Neurology: Clinical Practice*. 11(4), e488–e496.
- Zhou Y, Fan R, Botchway BO, Zhang Y, Liu X. (2021). Infliximab can improve traumatic brain injury by suppressing the tumor necrosis factor alpha pathway. *Molecular Neurobiology*. 58(6), 2803–2811.



**Artificial Intelligence–Assisted Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK)
Modelling in Veterinary Pharmacology and Toxicology**

Hikmet Özgün İŞCAN^{1,*}

Abdurrahman AKSOY¹

*¹Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary
Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** hikmetozgun.iscan@omu.edu.tr

Abstract

In recent years, artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) have been increasingly applied in veterinary medicine for diagnosis, treatment planning, and data analysis. Drug research and development also benefit from the predictive power and efficiency of these technologies. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models mathematically simulate the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of drugs based on species-specific anatomical and physiological characteristics. These models are valuable tools for dose adjustment, interspecies extrapolation, evaluation of drug–drug interactions, and toxicological risk assessment. Widely used PBPK software platforms include GastroPlus™, PK-Sim®, and Simcyp Animal. Such models facilitate the prediction of key pharmacokinetic parameters such as volume of distribution and clearance, support model calibration, and enable dose simulations. AI-assisted PBPK approaches not only accelerate experimental workflows but also align with the 3Rs principle, offering an ethical alternative that reduces animal use. The inclination to minimize animal use, motivated by ethical and economic considerations, has substantially enhanced the appeal of these methods. Although PBPK modelling is well established in human medicine, its application in veterinary medicine remains limited. This is largely due to the scarcity of species-specific physiological data, incomplete databases on transporter proteins and enzyme expression, and challenges in model validation. Limited datasets for less-studied species, such as goats or exotic animals, further constrain model reliability. In conclusion, AI-assisted PBPK modelling represents an innovative, ethical, and scientifically robust approach for veterinary drug development, dose optimisation, and toxicological risk assessment. This methodology holds substantial potential to facilitate the design of individualised treatment strategies and to promote safe and effective drug use in veterinary practice.

Keywords: Pharmacokinetics; drug development; machine learning; veterinary; artificial intelligence.

**Veteriner Farmakoloji ve Toksikolojide Yapay Zeka Destekli
Fizyolojik Tabanlı Farmakokinetik (PBPK) Modelleme**

Özet

Yapay zekâ (AI) ve makine öğrenmesi (ML) son yıllarda veteriner hekimlikte tanı, tedavi planlama ve veri analizi gibi birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. İlaç araştırma/geliştirme süreçleri de bu teknolojilerin sağladığı hız ve öngörü gücünden yararlanmaktadır. Fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modeller, ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) süreçlerini, organizmanın anatomik ve fizyolojik özellikleri temelinde matematiksel olarak simüle eden araçlardır. Bu modeller; doz ayarlaması, türler arası ekstrapolasyon, ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve toksikolojik risk analizleri gibi alanlarda değerli bilgiler sunar. GastroPlus™, PK-Sim® ve Simcyp Animal, PBPK modelleme çalışmalarında yaygın kullanılan yazılımlar arasında yer alır. Modelleme; dağılım hacmi ve klerens gibi kritik farmakokinetik parametrelerin öngörülmesinde, model kalibrasyonunda ve doz simülasyonlarında etkili sonuçlar verir. Yapay zekâ ile desteklenen PBPK yaklaşımları, deneysel süreci hızlandırmanın yanı sıra 3R ilkelerine uyum açısından da etik bir seçenek sunar. Etik ve ekonomik kaygılar nedeniyle hayvan kullanımının azaltılmasına yönelik eğilim, bu yöntemlere olan ilgiyi artırmıştır. Beşeri hekimlikte yaygınlaşan PBPK modelleri, veteriner hekimlikte henüz sınırlı ölçüde uygulanmaktadır. Türlere özgü fizyolojik verilerin azlığı, taşıyıcı protein ve enzim ekspresyonu hakkında yeterli veritabanının bulunmaması ve model doğrulama aşamalarındaki güçlükler bu durumun başlıca nedenleridir. Keçi veya egzotik hayvan türleri gibi az çalışılmış türlerde verinin sınırlı olması da model güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Sonuç olarak, yapay zekâ destekli PBPK modelleme; veteriner ilaç geliştirme, doz optimizasyonu ve toksikolojik risk değerlendirme süreçlerinde yenilikçi, etik ve bilimsel olarak güçlü bir yöntemdir. Bu yaklaşım, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına ve güvenli ilaç kullanımının sağlanmasına katkı sağlayacak önemli bir potansiyel taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Farmakokinetik; ilaç geliştirme; makine öğrenmesi; veteriner; yapay zeka.

GİRİŞ

Yapay zeka (AI), veteriner hekimliğinde görüntüleme sistemleri başta olmak üzere birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Hayvan sağlığı alanında yapay zeka uygulamaları; epidemiyolojik tahminler, hayvan ve insanlar için bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, konak-patojen etkileşimlerinin analizi ve hastalık tanısında hata payının azaltılması gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Akinsulie vd., 2024).

Günümüzde ilaç geliştirme süreçlerinde de yapay zeka modellemelerinden yararlanılmaktadır. Geleneksel ilaç geliştirme süreçleriyle karşılaştırıldığında, yapay zekâ (AI) tabanlı algoritmalar, büyük biyolojik veri kümelerini analiz ederek hedef moleküllerin tanımlanması, toksisite testleri, farmakokinetik modellemeler ve klinik deney tasarımı gibi alanlarda daha doğru ve hızlı sonuçlar sunmaktadır (Ali vd., 2025).

AI destekli farmakokinetik yazılımlar, moleküler özellik (geometrik yapı, fonksiyonel gruplar vb.), bağlanma afinitesi ve biyoyararlanım gibi parametreleri *in silico* ortamda tahmin ederek aday ilaç seçim sürecini kolaylaştırmakta ve bu durum, maliyet ve hayvan deneyi sayısını azaltarak ilaç geliştirme sürecini hızlandırmaktadır (Sarvepalli & Vadarevu, 2025). Ayrıca, AI destekli ve fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modeller, insan ve/veya hayvan fizyolojisine özgü değişkenleri temel alarak kişiselleştirilmiş doz önerileri (bireysel tedavi) sağlar (Raghuvanshi vd., 2025).

Farmakokinetik, bir ksenobiyotiğin vücuda alınmasını takiben emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) süreçlerini nicel olarak inceleyen farmakoloji alt dalıdır. Diğer bir deyişle farmakokinetik, vücudun ilaca etkisi olarak tanımlanabilir (Benet & Zia-Amirhosseini, 1995; Goodman, 1996). Farmakokinetik modeller, ilaçların doz ve doz aralıklarının belirlenmesi ve ilaç-ilac etkileşimlerinin değerlendirilmesi için temel araçlardan biridir (U.S. Food and Drug Administration, 2020).

Klasik farmakokinetik modellerin başında gelen kompartmanlı ve kompartmansız modeller, ilacın vücuttaki dağılım hızına bağlı olarak vücudun homojen bir kompartman ve/veya kompartmanlarla temsil edildiği bir yaklaşımdır. İlaç dağılım sürecinde vücudun tüm bölgelerinde hızlı bir şekilde dengeye ulaşıyorsa, vücut tek bir kompartman olarak modellenir ve bu model tek kompartmanlı farmakokinetik model olarak adlandırılır. Ancak, ilacın bazı organlara veya dokulara dağılımı diğerlerine göre daha hızlı gerçekleşiyorsa, vücut iki farklı kompartmanla (merkezi ve periferik) temsil edilir. Bu durumda ilacın, iki kompartmanlı farmakokinetik modele göre dağılım gösterdiği kabul edilir (Hedaya, 2023). Yağda çözünürlüğü yüksek ilaçların dağılımının incelendiği çok kompartmalı modelde ise, vücut üç ve üzeri kompartmanda ele alınır. Örneğin;

gentamisin, tek doz intravenöz (IV) uygulama sonrası vücutta dağılımı bu modelle açıklanabilir. Kompartman modellemesi, plazma/serum ilaç düzeylerinden temel alır. Bu modellerde ilaç uygulamasını takiben belirli aralıklarda alınan kan örneklerinden elde edilen ilaç konsantrasyon-zaman verileri, ilacın farmakokinetik davranışını en uygun şekilde tanımlayabilecek kompartman modelini seçmek için kullanılır (Dhillon & Gill, 2006).

Klasik kompartman modelleri ile karşılaştırıldığında fizyolojik tabanlı farmakokinetik modeller, organizmayı anatomik ve fizyolojik özelliklerini temel alarak daha detaylı sonuçlar sunmaktadır. PBPK modellerde her organ veya doku bir kompartman olarak ele alınır ve her biri için kan akımı, doku hacmi, membran geçirgenliği gibi özgün parametreler kullanılır. PBPK modeller kompartman modellerine kıyasla organizmayla daha uyumlu sonuçlar sağlar. Bu modeller, popülasyonlar arası değişkenliği (popülasyon kinetiğini) değerlendirmede önem arz eder. PBPK modeller ilaçların yaş, cinsiyet, genetik yapı ve hastalık durumları gibi bireyler arası farklılıklara göre simülasyonuna olanak sağlar (Jones vd., 2015; Shebley vd., 2018). Sonuç olarak, klasik kompartman modelleri basit ve pratik tahminler için uygunken, PBPK modelleri daha karmaşık analizler için tercih edilir. Güncel literatür ışığında değerlendirildiğinde, klasik kompartman modelleri ile fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modeller arasındaki temel fark modelleme yaklaşımının biyolojik gerçeklikle olan uyumudur (Khalil & Läer, 2011).

Fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modeller

PBPK temel olarak, ilaçların vücutta uğradığı değişiklikleri simüle etmek amacıyla belirli veritabanları (bireysel veya popülasyon temelli çalışmalardan elde edilen) ve organizmanın anatomik, fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler özelliklerinin kullanıldığı matematiksel bir modellemedir (Zhou vd., 2021).

Son yıllarda, ilaç geliştirme araştırmalarında *in silico* modellerin kullanımı hız kazanmıştır. Buradaki temel amaç etik yönden önemli bir unsur olan hayvan deneyi sayısını azaltmak ve bu sayede ilaç geliştirme sürecini hızlandırmaktır. Perry ve ark. (2020) yaptıkları araştırmada; 2012-2018 yılları arasında PBPK üzerine yayımlanan çalışma sayısında yaklaşık 13 katlık bir artış gözlemlenmiştir (Perry vd., 2020).

PBPK model kullanımı, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2012 yılında alınan karara göre resmi bir yöntem olarak kabul edilmiştir. İki kurum da 2018 yılında yayımladıkları rehberler (guideline) ile PBPK

simülasyon programlarının sahip olması gereken temel kriterleri ortaya koymuşlardır (European Medicines Agency, 2018; U.S. Food and Drug Administration, 2018).

Fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) ve makine öğrenimini (ML) bir arada kullanan modeller, ilaç keşfinde ilaç özelliklerini tahmin etmek için son 5 yılda, özellikle insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klasik PBPK modelleri, moleküle özgü çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* araştırma verisine ihtiyaç duyar (Naga vd., 2022; Wu vd., 2024). Ancak bu araştırmalar, zaman alıcı ve pahalı olmanın yanı sıra hayvan refahı açısından etik endişeler içermektedir. Bu durum farklı kimyasal maddeler için *in vitro* ve *in vivo* çalışma yürütmenin gerçekçi olmadığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, günümüzde AI ve ML yaklaşımlarının PBPK modellerine entegrasyonuna yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bu yeni yaklaşım, ilaç ve diğer kimyasal maddeler için PBPK modellerinin hızlı, verimli ve düşük maliyetli sonuç vermesini sağlar (Chou & Lin, 2023). AI destekli PBPK modellerinde, ilaç molekülünün SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) formatında yapısı AI modeline girilerek, çözünürlük (LogS), pKa değerleri, kristal yoğunluğu, intrinsik çözünme hızı (IDR), görünür geçirgenlik (LogPapp), protein serbest fraksiyonu (Fu), plazma klerensi (CL_{bw}) ve organ/doku dağılım katsayıları gibi temel özelliklerin tahmini üzerine eğitilmiş (ML) bir sistem kullanılır. AI modelleri tarafından tahmin edilen bu özellikler, PBPK modeline girdi olarak verilir. AI destekli PBPK modelleri, moleküler grafikleri (MPNN algoritması ile) veya genişletilmiş bağlantı parmak izleri (ECFP), çeşitli makine öğrenimi algoritmaları (LightGBM, k-Nearest Neighbors (KNN), Support Vector Machine (SVM) ve Neural Networks (NN) gibi) ile eğitilmiştir. (Wang vd., 2025).

PBPK modellerinde hedef doku özelliklerine göre iki farklı metottan biri tercih edilmektedir.

- Perfüzyon temelli PBPK model: Hedef dokuda biyolojik bariyer yoksa tercih edilir. Bu modelde ilacın dokuya ulaşmasını takiben hızlıca ve homojen bir şekilde dokuda dağıldığı kabul edilir. Bu modelde dokunun kan akış hızı temel kriterdir (Gong vd., 2025).
- Sınırlı geçirgenliğe dayalı PBPK model: Hedef doku bir bariyer (Kan-beyin, kan-testis ve kan -meme bariyeri vb.) ile korunuyorsa tercih edilir. Bu tür dokularda ilaç geçirgenliğinin daha yavaş olması sebebiyle homojen veya ona yakın bir dağılıma ulaşma süresi de daha uzundur (Gaohua vd., 2016).

Fizyolojik tabanlı farmakokinetik modeller;

- Klinik ilaç geliştirme fazlarında (Faz I–IV),

- Doz ve doz aralığı belirlemede,
- İlaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimlerinin öngörülmesinde,
- Toksikite değerlendirmelerinde,
- Türler arası ekstrapolasyonda (hayvanlardan insana veri aktarımı)

kullanılarak ilaç geliştirme süreçlerine büyük katkılar sağlamaktadır (Zhou vd., 2021).

Bu modellerin veteriner ilaçlarının geliştirilmesinde büyük bir potansiyele sahip olduğu ve araştırma süreçlerini daha pratik hâle getireceği öngörülmektedir. Buna rağmen veteriner ilaç geliştirme süreçlerinde PBPK modellemeye dair literatür hâlâ sınırlıdır (Zhou vd., 2021).

Son yıllarda fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modellerin veteriner farmakoloji ve toksikolojide, özellikle hayvan sağlığı risk değerlendirmelerinde ve kalıntı limitlerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Lautz ve ark. (2020), sığır, koyun ve domuz türlerinde farklı organlara yönelik kimyasal konsantrasyonları tahmin etmek üzere geliştirilen bir PBPK modelini başarılı şekilde uygulamıştır. Model, türler arası fizyolojik farklılıkları hesaba katarak doku düzeyinde güvenilir doz tahminleri sunmuştur (Lautz, Hoeks, vd., 2020).

Bununla birlikte, veteriner hekimliği alanında, PBPK uygulamaları halen çeşitli sınırlılıklara sahiptir. Öncelikle, tür-spesifik fizyolojik verilerin eksikliği, özellikle daha az çalışılmış hayvan türlerinde (örneğin keçi veya egzotik hayvanlar) modelin doğruluk ve güvenilirliğini kısıtlamaktadır (Dekker, 2020; Lautz vd., 2019). Ayrıca, hayvanlara özgü taşıt protein ve enzim ekspresyon verileri gibi fizyolojik parametrelerin eksikliği nedeniyle, deneysel verilerin çoğu insan verisine dayanmaktadır. Bu durum da ilgili deneysel modellerin biyolojik gerçeklikle çeliştiğini göstermektedir (Lin vd., 2016). Tüm bu etkenler, veteriner alanda PBPK modellerinin yaygın kullanımını engellemektedir. Açık erişimli fizyolojik veri havuzlarının geliştirilmesi ve hayvana özgü IVIVE (*in vitro*-*in vivo* extrapolation) stratejilerinin yaygınlaştırılması, bu alandaki ilerlemeyi hızlandıracaktır (Lautz, Hoeks, vd., 2020).

PBPK modelleri; "yukarıdan-aşağı/tümden gelim" (Top-down), "ortadan dışa" (Middle-out) ve "aşağıdan-yukarı/tüme varım" (Bottom-up) olmak üzere üç yaklaşımdan yararlanır. "Top-down" yaklaşımı, ağırlıklı olarak gözlemlenen klinik verilere dayanırken, "Middle-out" yaklaşım, modelin bilinmeyen veya belirsiz parametrelerini belirlemek için hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışma verilerini değerlendirmeye alır. "Bottom-up" yaklaşımı ise, yalnızca *in vitro* verilere dayandığından, hayvan çalışmalarını en aza indirme amacı taşır (Tylutki vd., 2016).

PBPK modellerinin geliştirilebilmesi için çok sayıda veriye ihtiyaç vardır. Bu veriler üç başlığa ayrılabilir:

- Çalışılacak canlının anatomik ve fizyolojik özellikleri:
Organ hacmi, kan akış hızı, yüzey alanı, doku yapısı, canlı ağırlık, cinsiyet, yaş vb. (Lautz, Dorne, vd., 2020).
- İlaç veya kimyasal maddenin özellikleri:
Yağda çözünürlük, molekül büyüklüğü, pKa, ilacın çözünme yeteneği, dağılım katsayısı, serbest ve bağlı ilaç miktarı (Kuepfer vd., 2016).
- Çalışma protokolü ve formülasyon
Uygulama yolu, doz, doz aralığı, formülasyon, yardımcı madde türü (Allegaert vd., 2024).

Li ve ark. (2024) barsak geçirgenliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları araştırmada, ML-PBPK modelinin konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanı (AUC) %65,0 doğrulukla tahmin ettiğini, bu nedenle %47,5 doğruluk sağlayan geleneksel yaklaşıma göre tahmin doğruluğunun daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, ML-PBPK modelinin geleneksel PBPK yaklaşımlarına kıyasla deney sayısını ve gerekli süreyi azalttığı vurgulanmıştır (Li vd., 2024).

PBPK Simülasyon Programları

PBPK yazılımları, ADME verilerine dayanarak bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerini tahmin eder. Bu temelde elde edilen verilerle farklı formülasyonların ve dozajların farmakokinetik profillerini öngörür. Elde edilen veriler ile, **in vitro veriler** veya **türler arası veri aktarımı** yoluyla, hayvanlar üzerinde yapılan **in vivo deneylerin maliyetinin** önemli ölçüde azaltılması mümkün hale gelir (Zhou vd., 2021).

Günümüzde bu alanda kullanılabilecek çok sayıda yazılım geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılanları; PK-Sim, Simcyp, MATLAB, GastroPlus ve Simbiology'dir. Yazılım seçimi, çalışılacak popülasyonlara (örneğin, böbrek yetmezliği, gebelik, yaş, ırk vb.) ve elde edilmek istenen farmakokinetik tahminlere (örneğin, farmakogenetik, biyoeşdeğerlik, doku dağılımı, gıda etkileri) bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yaygın olarak kullanılmaya başlanan simülasyon yazılımlarının özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (Perry vd., 2020).

Veritabanları

PBPK modellemenin başarısı büyük ölçüde kullanılan veritabanlarının doğruluğu ve kapsamı ile ilişkilidir.

Veritabanı kategorileri temelde dört grupta incelenir; fizyolojik özellik, popülasyon, enzim ve taşıyıcı protein türü ve ilaç özelliği. Mevcut veritabanlarının büyük bir kısmı insanlara ait verileri kapsamaktadır.

Veritabanı Kategorileri

A. Fizyolojik Veritabanları

Bu veritabanları; organ hacmi, kan akım oranı, plazma dağılım katsayısı gibi bireyin fizyolojik yapısına ilişkin parametreleri içerir. PK-Sim, fizyolojik bilgileri açık erişimli kaynaklardan çeker ve kullanıcıya tüm organ sistemlerini manuel olarak özelleştirme olanağı sunar (Henriot vd., 2025). Simcyp, NHANES ve UK Census (Birleşik Krallık Nüfus Sayımı verileri) gibi popülasyon kaynaklarından alınan ve bilimsel araştırmalardan elde edilen verileri kullanır. Simcyp, fizyolojik verileri yaş ve cinsiyet gibi faktörlere göre detaylı özelleştirme imkanları sunar (T'jollyn vd., 2019). GastroPlus, özellikle gastrointestinal sistem üzerindeki araştırmalar için özel veriler içerir (farklı pH düzeyleri, çözünürlük ve geçiş süreleri vb.) (Al-Tabakha & Alomar, 2020).

B. Popülasyon Veritabanları

Bu veritabanları yaş, cinsiyet, etnik köken, hastalık durumu gibi faktörleri içerir. Simcyp; yaşlı, pediatrik, obez, hamile vb. 50'nin üzerinde sanal popülasyon modeli sunar (Zhou vd., 2023). GastroPlus, kullanıcı tarafından yapılan değişiklikleri destekler ancak hazır modeller sınırlıdır (Demeester vd., 2023). PK-Sim, yaşa ve kiloya göre farklı topluluk modelleri sunar (T'jollyn vd., 2019).

C. Enzim ve Transporter Veritabanları

Metabolizma ve taşıma süreçlerini yöneten enzimler ile taşıyıcı proteinlerin, dokuya göre yoğunluk ve aktivite düzeylerine ilişkin verileri içerir. Simcyp, Sitokrom P450 ailesinin tüm alt tipleri ile P-glikoprotein(P-gp), Göğüs Kanseri Direnç Proteini (BCRP) gibi taşıyıcılar için yaşla değişen ekspresyon verilerini içerir (Zhang vd., 2023). GastroPlus, enzim/taşıma süreçlerini işlemeye olanak sunar. PK-Sim, enzim ve taşıyıcı proteinlerin kinetik özelliklerini kullanıcı tarafından manuel olarak tanımlamaya izin verir (Prieto Garcia vd., 2022).

D. İlaç-Spesifik Veritabanları

Bu veritabanları ilaçların moleküler, farmasötik ve biyokimyasal özellikleri olan; LogP/LogD, pKa, çözünürlük, permeabilite, klirens, proteinlere bağlanma oranı gibi verileri içermektedir. Simcyp'in Datastore veritabanı, 57 bileşik için literatür ve deneysel verilere dayalı hazır parametre setleri içerir (Jamei vd., 2009; Ning vd., 2025). GastroPlus, daha yaygın olarak çözünürlük ve emilim (pH-bağımlı çözünürlük ve IVIVE modellemesi

vb.) temelli araştırmalarda tercih edilen bir programdır (Al-Tabakha & Alomar, 2020). PK-Sim, tüm parametrelerin manuel olarak girilebildiği açık kaynaklı bir yapı sunar; topluluk bloglarında (github vb.) yayınlanan veriler ile güncellenebilir (Prieto Garcia vd., 2022).

Avantaj ve Sınırlılıklar:

Avantajlar

- İnsan ve Hayvan Fizyolojisine Uygun Tahmin

PBPK modeller, insan ve hayvan fizyolojisini detaylı bir şekilde taklit edebilir. Bu sayede ilacın vücutta izlediği yolun doğru bir şekilde tahmin edilmesine olanak tanır. Bu modeller, özellikle çocuk, yaşlı ve organ yetmezliği olan hastalar gibi özel popülasyonlarda doz ayarlamaları için büyük bir potansiyele sahiptir (Sun vd., 2024).

- Hayvan Deneylerinin Azaltılması

PBPK modelleme, ilaçların insan vücudundaki etkilerini simüle edebildiği için, hayvan deneylerine olan ihtiyacı azaltabilir. Bu, etik ve ekonomik açıdan önemli bir avantajdır (Sarvepalli & Vadarevu, 2025).

- İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Öngörülmesi

• PBPK modelleri, birden fazla ilacın birlikte kullanılması durumunda organizmada nasıl bir etkileşimle sonuçlanacağını tahmin edilmesine yardımcı olur (Foti, 2024).

- Uluslararası Kuruluş Rehberleri

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), PBPK modellerinin ilaç onay süreçlerinde kullanılması için rehberler yayınlamışlardır. Bu, modellemenin güvenilirliğini ve önemini göstermektedir (Paul vd., 2025; Sun vd., 2024).

- Kişiye Özgü Tedavi Seçeneği Sunması

AI destekli PBPK modelleri, kişisel fizyolojik verilerden yararlanarak bireylerin yapısal farklılıklarına uygun ilaç, doz ve doz aralığı gibi parametrelerin belirlenmesini kolaylaştırır. Bu modeller, özellikle infant, geriatric, gebe ve/veya organ yetmezliği bulunan bireylerde tedavinin etkinliğini artırır (Hartmanshenn vd., 2016).

Sınırlılıklar

- Veri Kalitesi

PBPK modellerin doğruluğu, kullanılan fizyolojik ve biyokimyasal kullanılan veri kaynaklarına bağlıdır. Eksik veya hatalı veriler, modelin güvenilirliğini azaltabilir (Cheng vd., 2025).

- Uzmanlık Gereksinimi

PBPK modelleme, karmaşık matematiksel ve biyolojik bilgileri içerdiğinden, bu alanda uzmanlık gerektirir. Bu durum da modelin geliştirilmesini ve yorumlanmasını zorlaştırabilir (Paini vd., 2019).

- **Model Validasyon Zorlukları**

PBPK modellerin yetkili otoriteler (FDA, EMA) tarafından kabul edilmesi için kapsamlı doğrulama süreçlerinden geçmesi gerekir. Bu süreçler zaman alıcı ve maliyetli olabilir (Paul vd., 2025).

Gelecek Perspektifi

PBPK modellerinin, gelecekte katı dispersiyon ve nanoparçacık teknolojileri gibi yenilikçi formülasyon yöntemlerinin veteriner ilaç geliştirme süreçlerinde uygulanmasını kolaylaştıracağı ve böylece daha yüksek etkinliğe sahip ilaçların elde edilmesini mümkün kılacağı belirtilmiştir (Zhou vd., 2021).

Son yirmi yıldaki gelişmeler, PBPK modellerin ilaç-ilac etkileşimlerinin (DDI) değerlendirilmesinde büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Her ne kadar bildirilen DDI'ların çoğu yalnızca iki ilaç arasındaki etkileşimi kapsasa da yaşlı bireylerde çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) oldukça yaygındır. PBPK analizi, polifarmasinin oluşturduğu riskleri ele almak için potansiyel bir çözüm sunmaktadır. Taşıyıcı aracılı bir PBPK modeli, karaciğer ve böbrek gibi doku düzeyindeki DDI'ları da öngörebilir. Gelecekte, uzmanlar tarafından geliştirilen güçlü PBPK modellerinin kullanıcı dostu hâle getirilmesiyle, hekimlerin ve hastaların bir ilacın belirli bir hastaya özgü güvenlik ve etkinliğini değerlendirmesi mümkün olacaktır (Lin vd., 2022).

PBPK ile ilgili engellerin anlaşılması bu modellerden doğru bir şekilde veri elde edilmesi açısından önemlidir; paydaşlar iş birliği içerisinde hareket ederek bu eksiklikleri giderebilir ve PBPK kullanımına yönelik güveni artırabilirler. Bu eksiklikler arasında; *in vitro* çözünme (dissolution) verilerinin *in vivo* verilere dönüştürülmesindeki bilgi yetersizliği, gastrointestinal (GI) sistemde ilacın *in vivo* çözünme kinetiğine ilişkin kavrayış eksikliği ve her bir tipik PBPK uygulaması için model riskinin belirlenmesi yer almaktadır. Risk belirleme süreci, model geliştirme ve doğrulama faaliyetleri açısından önem arz eder. İlaç endüstrisi ile düzenleyici kuruluşlar arasında yapılacak değerlendirme ve söz konusu eksiklikleri gidermeye yönelik iş birliğine dayalı araştırmaların başlatılması, ilaç geliştirme süreçlerinde PBPK'nin rutin kullanımına zemin hazırlayacaktır (Wu & Li, 2023).

Tablo 1. PBPK simülasyon programlarının özelliklerinin karşılaştırılması.

	PK-Sim	Simcyp PBPK Simulator	MATLAB	GastroPlus	SimBiology (MATLAB eklentisi)
Lisans Türü	Açık kaynak (ücretsiz)	Ticari (lisanslı)	Ticari (lisanslı)	Ticari (lisanslı)	Ticari (MATLAB lisansı ile çalışır)
Kullanım Amacı	PBPK, PK/PD modelleme	PBPK, IVIVE, DDI tahminleri	Matematiksel modelleme	PBPK, ADME tahmini	PBPK, PK/PD, sistem biyolojisi
Veritabanı Desteği	Geniş organ/fizyoloji veritabanı içerir.	Zengin populasyon ve enzim sınıflarını içeren veritabanı mevcuttur.	Veritabanı içermez (manuel giriş gerekir).	Zengin populasyon veritabanı sınıflarını içerir.	Veritabanı içermez (manuel giriş gerekir).
Popülasyon Modelleme	Mevcut (yaş, cinsiyet, genetik varyantlar)	Mevcut (farklı yaş grupları, hasta popülasyonları)	Kısmi olarak mevcuttur (manuel olarak modellenenebilir).	Mevcut (özelleştirilebilir)	Kısmi olarak mevcuttur (manuel olarak modellenenebilir).
Klinik Uyum	FDA ve EMA tarafından kabul görmektedir.	FDA ve EMA tarafından kabul görmektedir.	Klinik araştırmalarda kullanımı sınırlıdır.	FDA ve EMA tarafından kabul görmektedir.	Klinik araştırmalarda kullanımı sınırlıdır.
Kullanıcı Arayüzü	Grafik tabanlı, rehberli	Grafik tabanlı, rehberli	Kodlama temelli	Grafik tabanlı, rehberli	Grafik + kodlamalı arayüz
Otomasyon / Kodlama	Python ve R desteği	Kapsamlı kod desteği (Simcyp Population)	Geniş kapsamlı MATLAB kod desteği	-	Geniş kapsamlı MATLAB kod desteği
Eğitim ve Kaynaklar	Ücretsiz eğitim materyalleri mevcuttur.	Sertifikalı eğitimler mevcuttur.	Geniş teknik rehber mevcuttur.	Ticari eğitimler mevcuttur.	Geniş teknik rehber mevcuttur.
Simülasyon Süresi	Orta	Hızlı (optimize edilmiş)	Kullanılan modele bağlı değişiklik göstermektedir.	Hızlı	Orta-hızlı
Topluluk / Forum	Aktif (OSP topluluğu)	Sınırlı (sadece kurumsal kullanıcılar için)	Geniş (MATLAB forumları)	Sınırlı (sadece kurumsal kullanıcılar için)	Geniş (MATLAB forumları)
Kaynak	(PK-Sim, 2025)	(Simcyp PBPK Simulator, 2025)	(MATLAB, 2025)	(Gastroplus, 2025)	(Simbiology, 2025)

IVIVE: *In Vitro–In Vivo* Ekstrapolasyon.

SONUÇ

Fizyolojik tabanlı farmakokinetik modelleme, veteriner farmakoloji ve toksikoloji alanında etik, bilimsel ve ekonomik avantajlarıyla giderek önem kazanmaktadır. Yapay zeka ve makine öğrenmesi teknolojileriyle desteklenen bu modeller, özellikle hayvanlarda doz optimizasyonu, toksikolojik risk tahmini ve bireysel tedavi uygulamalarında önemli bir potansiyele sahiptir (Raghuvanshi vd., 2025; Zhou vd., 2021). Ancak, türe özgü fizyolojik verilerin eksikliği, deneysel verilerin insan ağırlıklı olması ve taşıyıcı protein/enzim veritabanlarının yetersizliği gibi yapısal sınırlılıklar, veteriner sahada bu modellerin geniş ölçekli kullanımını zorlaştırmaktadır (Lautz vd., 2019; Lin vd., 2016). Bu nedenle, veteriner odaklı açık erişimli veri tabanlarının oluşturulması ve IVIVE (*in vitro*–*in vivo* ekstrapolasyon) stratejilerinin hayvan türlerine özgü uyarlanması, gelecekteki uygulamaların başarısı için kritik önem taşımaktadır (Dekker, 2020).

KAYNAKLAR

- Akinsulie OC, Idris I, Aliyu VA, Shahzad S, Banwo OG, Ogunleye SC, Olorunshola M, Okedoyin DO, Ugwu C, Oladapo IP. (2024). The potential application of artificial intelligence in veterinary clinical practice and biomedical research. *Frontiers in Veterinary Science*, **11**, 1347550.
- Al-Tabakha MM, Alomar MJ. (2020). In vitro dissolution and in silico modeling shortcuts in bioequivalence testing. *Pharmaceutics*, **12**(1), 45.
- Ali N, Hanif N, Khan HA, Waseem MA, Saeed A, Zakir S, Khan A, Aamir M, Ali A, Ali A. (2025). Deep learning and artificial intelligence for drug discovery, application, challenge, and future perspectives. *Discover Applied Sciences*, **7**(6), 1-16.
- Allegaert K, Mitra S, Smits A, Turner MA. (2024). Advocating for drug development in newborn infants. *Early Human Development*, 106136.
- Benet LZ, Zia-Amirhosseini P. (1995). Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicologic pathology*, **23**(2), 115-123.
- Cheng Y-H, Thomas S, Tsang YC, Almeida S, Ashraf M, Fotaki N, Heimbach T, Patel N, Shah H, Jiang X. (2025). Advances in Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and its Regulatory Utility to Support Oral Drug Product Development and Harmonization. *Pharmaceutical Research*, 1-15.
- Chou W-C, Lin Z. (2023). Machine learning and artificial intelligence in physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicological Sciences*, **191**(1), 1-14.
- Dekker S. (2020). Physiologically Based Kinetic (PBK) Model of the Goat.
- Demeester C, Robins D, Edwina AE, Tournoy J, Augustijns P, Ince I, Lehmann A, Vertzoni M, Schlender JF. (2023). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling of oral drug absorption in older adults—an AGEPOP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **188**, 106496.
- Dhillon S, Gill K. (2006). Basic pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, 1-44.

- European Medicines Agency, EMA (2018). Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. In: European Medicines Agency London, UK.
- Foti RS. (2024). Utility of physiologically based pharmacokinetic modeling in predicting and characterizing clinical drug interactions. *Drug Metabolism and Disposition*, 100021.
- Gaohua L, Neuhoﬀ S, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Jamei M. (2016). Development of a permeability-limited model of the human brain and cerebrospinal fluid (CSF) to integrate known physiological and biological knowledge: Estimating time varying CSF drug concentrations and their variability using in vitro data. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 31(3), 224-233.
- Gastroplus (2025). Erişim tarihi: 28.05.2025 05:42. Erişim adresi: <https://www.simulations-plus.com/software/gastroplus/>.
- Gong Y, Korzekwa K, Nagar S. (2025). Rat PermQ: A permeability-and perfusion-based physiologically based pharmacokinetic model for improved prediction of drug concentration-time profiles in rat. *Drug Metabolism and Disposition*, 53(2).
- Goodman LS. (1996). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (Vol. 1549). McGraw-Hill New York.
- Hartmanshenn C, Scherholz M, Androulakis IP. (2016). Physiologically-based pharmacokinetic models: approaches for enabling personalized medicine. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 43, 481-504.
- Hedaya MA. (2023). *Basic pharmacokinetics*. Routledge.
- Henriot J, Dallmann A, Dupuis F, Perrier J, Frechen S. (2025). PBPK modeling: What is the role of CYP3A4 expression in the gastrointestinal tract to accurately predict first-pass metabolism? *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 14(1), 130-141.
- Jamei M, Marciniak S, Feng K, Barnett A, Tucker G, Rostami-Hodjegan A. (2009). The Simcyp® population-based ADME simulator. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 5(2), 211-223.
- Jones H, Chen Y, Gibson C, Heimbach T, Parrott N, Peters S, Snoeys J, Upreti V, Zheng M, Hall S. (2015). Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(3), 247-262.
- Khalil F, L  r S. (2011). Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *BioMed Research International*, 2011(1), 907461.
- Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, Schlender JF, Willmann S, Lippert J, Block M, Eissing T, Teutonico D. (2016). Applied concepts in PBPK modeling: how to build a PBPK/PD model. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 5(10), 516-531.
- Lautz L, Dorne J, Oldenkamp R, Hendriks A, Ragas A. (2020). Generic physiologically based kinetic modelling for farm animals: Part I. Data collection of physiological parameters in swine, cattle and sheep. *Toxicology Letters*, 319, 95-101.
- Lautz L, Hoeks S, Oldenkamp R, Hendriks A, Dorne J, Ragas A. (2020). Generic physiologically based kinetic modelling for farm animals: Part II. Predicting tissue concentrations of chemicals in swine, cattle, and sheep. *Toxicology Letters*, 318, 50-56.
- Lautz L, Oldenkamp R, Dorne J, Ragas A. (2019). Physiologically based kinetic models for farm animals: Critical review of published models and future perspectives for their use in chemical risk assessment. *Toxicology in Vitro*, 60, 61-70.

- Li Y, Wang Z, Li Y, Du J, Gao X, Li Y, Lai L. (2024). A combination of machine learning and PBPK modeling approach for pharmacokinetics prediction of small molecules in humans. *Pharmaceutical Research*, 41(7), 1369-1379.
- Lin W, Chen Y, Unadkat JD, Zhang X, Wu D, Heimbach T. (2022). Applications, Challenges, and Outlook for PBPK Modeling and Simulation: A Regulatory, Industrial and Academic Perspective: Lin et al. *Pharmaceutical Research*, 39(8), 1701-1731.
- Lin Z, Gehring R, Mochel J, Lave T, Riviere J. (2016). Mathematical modeling and simulation in animal health–Part II: principles, methods, applications, and value of physiologically based pharmacokinetic modeling in veterinary medicine and food safety assessment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(5), 421-438.
- MATLAB (2025). Erişim tarihi: 28.05.2025 05:41. Erişim adresi: <https://uk.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/37132-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-model-for-simbiology>.
- Ning M, Fang M, Shah K, Dixit V, Pade D, Musther H, Neuhoff S. (2025). A cross-species assessment of in silico prediction methods of steady-state volume of distribution using Simcyp simulators. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114(2), 1410-1422.
- Paini A, Leonard JA, Joossens E, Bessems J, Desalegn A, Dorne, J-L, Gosling JP, Heringa M, Klaric M, Kliment T. (2019). Next generation physiologically based kinetic (NG-PBK) models in support of regulatory decision making. *Computational Toxicology*, 9, 61-72.
- Paul P, Colin PJ, Musuamba Tshinanu F, Versantvoort C, Manolis E, Blake K. (2025). Current use of physiologically based pharmacokinetic modeling in new medicinal product approvals at EMA. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 117(3), 808-817.
- Perry C, Davis G, Conner TM, Zhang T. (2020). Utilization of physiologically based pharmacokinetic modeling in clinical pharmacology and therapeutics: an overview. *Current Pharmacology Reports*, 6, 71-84.
- PK-Sim (2025). Erişim tarihi: 28.05.2025 05:39. Erişim adresi: <https://www.open-systems-pharmacology.org>.
- Prieto Garcia L, Lundahl A, Ahlström C, Vildhede A, Lennernäs H, Sjögren E. (2022). Does the choice of applied physiologically-based pharmacokinetics platform matter? A case study on simvastatin disposition and drug–drug interaction. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 11(9), 1194-1209.
- Raghuvanshi N, Johri A, Saxena M. (2025). Chapter Cheminformatics and Computational Chemistry in the Drugs & Pharmaceutical Industry. In. Bharti Publication.
- Sarvepalli S, Vadarevu S. (2025). Role Of Artificial Intelligence In Cancer Drug Discovery And Development. *Cancer Letters*, 217821.
- Shebley M, Sandhu P, Emami Riedmaier A, Jamei M, Narayanan R, Patel A, Peters SA, Reddy VP, Zheng M, de Zwart L. (2018). Physiologically based pharmacokinetic model qualification and reporting procedures for regulatory submissions: a consortium perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 104(1), 88-110.
- Simbiology (2025). Erişim tarihi: 28.05.2025 05:43. Erişim adresi: <https://uk.mathworks.com/products/simbiology.html>.
- Simcyp PBPK Simulator (2025). Erişim tarihi: 28.05.2025 05:40. Erişim adresi: <https://www.certara.com/software/simcyp-pbpbk/?utm>.

- Sun Z, Zhao N, Zhao X, Wang Z, Liu Z, Cui Y. (2024). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling of novel drugs approved by the US food and drug administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106838.
- T'jollyn H, Vermeulen A, Van Bocxlaer J. (2019). PBPK and its virtual populations: the impact of physiology on pediatric pharmacokinetic predictions of tramadol. *The AAPS Journal*, 21, 1-12.
- Tylutki Z, Polak S, Wiśniowska B. (2016). Top-down, bottom-up and middle-out strategies for drug cardiac safety assessment via modeling and simulations. *Current Pharmacology Reports*, 2, 171-177.
- US Food and Drug Administration (2018). Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses: Format and Content Guidance for Industry. Erişim Tarihi: 05.06.2025, Saat: 17.07, Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-format-and-content-guidance-industry>.
- Wang W, Wang N, Wu Y, Ye Z, Zhao L, Chen X, Ouyang D. (2025). An Integrated AI-PBPK Platform for Predicting Drug In Vivo Fate and Tissue Distribution in Human and Inter-Species Extrapolation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
- Wu D, Li M. (2023). Current state and challenges of physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM) in oral drug product development. *Pharmaceutical Research*, 40(2), 321-336.
- Zhang W, Zhang Q, Cao Z, Zheng L, Hu W. (2023). Physiologically based pharmacokinetic modeling in neonates: Current status and future perspectives. *Pharmaceutics*, 15(12), 2765.
- Zhou K, Mi K, Ma W, Xu X, Huo M, Algharib SA, Pan Y, Xie S, Huang L. (2021). Application of physiologically based pharmacokinetic models to promote the development of veterinary drugs with high efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(5), 663-678.
- Zhou X, Dun J, Chen X, Xiang B, Dang Y, Cao D. (2023). Predicting the correct dose in children: Role of computational Pediatric Physiological-based pharmacokinetics modeling tools. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 12(1), 13-26.

The Protective Role of Antioxidants Against Gentamicin-Induced Nephrotoxicity**Salih DAĞ^{1,*}****Pınar PORTAKAL²**¹*Çankırı Karatekin University, Graduate School of Education, Çankırı, TÜRKİYE*²*Çankırı Karatekin University, School of Food and Agriculture, Çankırı, TÜRKİYE****Correspond Author: 248411005@ogrenci.karatekin.edu.tr****Abstract**

Gentamicin is a potent aminoglycoside antibiotic widely used in the treatment of Gram-negative bacterial infections. However, despite its therapeutic efficacy, the potential for renal damage associated with its use is considered a significant limiting factor in clinical practice. This toxicity is particularly associated with cellular and molecular mechanisms such as oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Recent experimental studies have shown that various natural and synthetic antioxidants have the potential to reduce these harmful effects. Agents such as quercetin, curcumin, gallic acid, chrysin, naringenin, and ZnO nanoparticles have been reported to support antioxidant defence systems, suppress inflammatory signals, and reduce cell death processes. In particular, studies have emphasised that the combination of 10-HDA and ZnONP reduces kidney damage through a synergistic effect. This study aims to elucidate the fundamental pathophysiological mechanisms of gentamicin nephrotoxicity and evaluate the therapeutic potential of antioxidant agents in this process. The findings suggest that integrating antioxidants into gentamicin treatment may be an effective strategy for preventing kidney damage.

Keywords: Antioxidants, apoptosis, gentamicin, inflammation, nephrotoxicity, oxidative stress.

Gentamisin Kaynaklı Nefrotoksisiteye Karşı Antioksidanların Koruyucu Rolü**Özet**

Gentamisin, Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir aminoglikozid antibiyotiktir. Ancak terapötik etkinliğine rağmen, kullanımına bağlı gelişebilecek böbrek hasarı klinik uygulamada önemli bir sınırlayıcı faktör olarak değerlendirilmektedir. Bu toksisite, özellikle oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz

gibi hücrel ve moleküler mekanizmalarla ilişkilidir. Son dönemde yapılan deneysel çalışmalar, çeşitli doğal ve sentetik antioksidanların bu zararlı etkileri azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Quercetin, kurkumin, gallik asit, chrysin, naringenin ve ZnO nanoparçacıkları gibi ajanların, antioksidan savunma sistemlerini desteklediği; inflamatuvar sinyalleri baskıladığı ve hücre ölümü süreçlerini azalttığı rapor edilmiştir. Özellikle 10-HDA ve ZnONP kombinasyonunun sinerjik etkiyle böbrek hasarını azalttığı çalışmalarda vurgulanmaktadır. Bu çalışma, gentamisin nefrotoksisitesinin temel patofizyolojik mekanizmalarını açıklamayı ve antioksidan ajanların bu süreçteki terapötik potansiyelini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bulgular, antioksidanların gentamisin tedavisine entegre edilmesinin böbrek hasarını önleme açısından etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidanlar, apoptoz, gentamisin, inflamasyon, nefrotoksisite, oksidatif stres.

GİRİŞ

Gentamisin özellikle ciddi Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir aminoglikozid antibiyotiktir. Ancak klinik kullanımını sınırlayan en önemli faktörlerden biri, tedavi edilen hastaların %10-25'inde rapor edilen nefrotoksisite gelişimidir (Ahmadvand et al., 2020; Althunibat et al., 2022). Gentamisin kaynaklı böbrek hasarının patogeneğinde başlıca oksidatif stres, inflamasyon ve apoptotik yollar rol oynamaktadır (Tavafi et al., 2012; Amir et al., 2024). Bu yan etkilerin önlenmesine yönelik olarak antioksidan tedavi yaklaşımlarının hem deneysel hem de klinik çalışmalarda ilgi çektiği bildirilmektedir.

Oksidatif stres, gentamisin kaynaklı nefrotoksisitenin önemli bir mekanizması olup, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı ve böbreğin endojen antioksidan savunma sistemlerinin tükenmesi ile karakterizedir. Çalışmalar, quercetin, curcumin ve melatonin gibi antioksidan bileşiklerin, antioksidan enzim aktivitelerini artırarak ve oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerini azaltarak böbrek hasarına karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Patel Manali et al., 2011). Bu bulgular, antioksidanların gentamisin tedavisiyle ilişkili böbrek risklerini en aza indirme potansiyelini ortaya koymaktadır (Ahmadvand et al., 2020; Althunibat et al., 2022).

Bununla birlikte, gentamisin nefrotoksisitesinin patofizyolojik süreci henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, böbrek yetmezliği olan veya uzun süreli/yüksek doz

gentamisin tedavisi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının düzenli takibi büyük önem taşımaktadır (Dwyer et al., 2014; Park et al., 2017; Althunibat et al., 2022). Gentamisin tedavisinin kesilmesiyle bazı nefrotoksik etkiler gerileyebilse de, kalıcı yapısal ve fonksiyonel hasar riski devam etmektedir. Bu nedenle, antioksidanların nefrotoksisite riskini azaltmadaki koruyucu potansiyeli, mevcut bilimsel veriler ışığında önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Abouzed et al., 2021; Sarwar et al., 2022).

Antioksidan tedavilerin etkinliği ve güvenliği üzerine tartışmalar sürmekte olup, etki mekanizmalarının daha net anlaşılması ve terapötik uygulamaların optimize edilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Antioksidanların gentamisin tedavisiyle birlikte etkin bir şekilde nasıl kullanılabileceğinin belirlenmesi, nefrotoksisite yönetimini önemli ölçüde geliştirebilir ve antibiyotik tedavilerinin güvenilirliğini artırabilir (Ahmadvand et al., 2020; Gumbar et al., 2023).

Bu çalışmanın amacı, gentamisin ile ilişkili nefrotoksisite gelişiminde antioksidanların olası koruyucu etkilerini değerlendirmek ve bu etkilerin altında yatan mekanizmaları literatür ışığında tartışmaktır. Hipotezimiz, gentamisin tedavisine ek olarak uygulanan antioksidanların, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak böbrek hasarını hafifletebileceğidir.

GENTAMİSİN NEFROTOKSİSİTESİNİN MEKANİZMALARI

Gentamisin, nefrotoksik etkisi, böbrek hücrelerinde serbest radikal oluşumunun artması sonucu ortaya çıkan oksidatif stres ile başlar. Bu oksidatif hasar, hücre yapılarının bozulmasına zemin hazırlarken, pro-inflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu da inflamasyon sürecini tetikler. Bu durum, renal hasarı şiddetlendiren sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin yukarı yönlü regülasyonu ile devam eder. Ayrıca, gentamisin toksisitesi sırasında hücrelerde programlı hücre ölümü yani apoptozis mekanizması aktive olarak böbrek hücrelerinin kaybına katkıda bulunur. Gentamisinin nefrotoksik etkileri genel olarak oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis mekanizmaları üzerinden gerçekleşir ve bu üç süreç tedavi ve koruyucu stratejilerin temelini oluşturur (Ali, 2001; Tavafi, 2012; Ahmadvand et al., 2020).

Oksidatif Stres: Oksidatif stres, gentamisin kaynaklı renal hasarın patogeneğinde merkezi bir rol oynar. Gentamisin böbrek proksimal tübül hücrelerinde birikir ve burada reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. Bu artışa bağlı olarak glutatyon (GSH),

süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi endojen antioksidan savunma mekanizmalarının düzeylerinde azalma gözlenir. Sonuç olarak, malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyesi artar ve hücresel yapılar zarar görür (Walker et al., 1999; Althunibat et al., 2022).

İnflamasyon: Gentamisin, inflamatuvar yanıtı aktive ederek böbrek dokusunda hasarı artırır. Özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu süreçte, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) sinyal yolunun aktivasyonu merkezi bir rol oynar. NF- κ B, birçok inflamatuvar genin transkripsiyonunu uyararak hücre içi inflamasyon yanıtını şiddetlendirir. Antioksidan tedavilerin, NF- κ B yolunu inhibe ederek bu inflamatuvar süreçleri hafifletici etkileri olduğu gösterilmiştir (Abouzed et al., 2021; Mishra et al., 2021).

Apoptoz: Apoptoz, gentamisin kaynaklı hücre ölümü mekanizmaları içinde kritik öneme sahiptir ve iki ana yolak üzerinden gerçekleşir:

- İntinsik (mitokondriyal) yolak: ROS birikimi mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına, Bax/Bcl-2 oranının artmasına ve sitokrom c salınımına neden olur. Bu da kaspaz-9 ve kaspaz-3'ün aktivasyonu ile sonuçlanır.
- Ekstrinsik (ölüm reseptörü aracılı) yolak: TNF- α veya Fas ligand gibi faktörlerin bağlanması ile kaspaz-8 aracılığıyla apoptoz başlatılır (Sarwar et al., 2022; Gumbur et al., 2023).

Bu yollarla tetiklenen hücre ölümü, özellikle proksimal tübül hücrelerinde belirgin kayıplara yol açarak böbrek fonksiyonlarını bozar. Antioksidan bileşiklerin bu süreçte mitokondriyal stabiliteyi koruduğu ve kaspaz aktivasyonunu baskılayarak apoptoz oranını azalttığı gösterilmiştir (Ahmadvand et al., 2020; Amir et al., 2024).

ANTIOKSİDANLARIN KORUYUCU ROLÜ

Gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı antioksidan ajanlar önemli bir koruyucu rol üstlenmektedir. Quercetin, likopen, kurkumin ve gallik asit gibi doğal antioksidanlar, oksidatif stres belirteçlerini azaltma ve antioksidan enzim aktivitelerini artırma kapasitesine sahiptir (Noack et al., 2017; Althunibat et al., 2022). Bu ajanların etki mekanizmaları arasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesi, metal iyonlarının şelatlanması ve singlet oksijenin nötralize edilmesi gibi temel yollar yer alır.

Antioksidanların terapötik etkisi, özellikle Nrf2/HO-1 ve NF- κ B gibi sinyal yollarının modülasyonu ile ilişkilidir. Nrf2'nin aktive edilmesi, antioksidan yanıtın artmasına ve inflamasyonun baskılanmasına neden olurken; NF- κ B yolunun inhibisyonu, pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu da gentamisin kaynaklı böbrek hasarına karşı hücresel düzeyde koruma sağlar. Ayrıca, chrysin, naringenin, hinokitiol ve diosgenin gibi bileşiklerin gentamisin kaynaklı böbrek hasarına karşı antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkiler sağladığı güncel çalışmalarla gösterilmiştir (Mishra et al., 2021; Karunakar et al., 2024; Albukhari et al., 2025; Bwambale et al., 2025). Bu ajanların Nrf2/HO-1, NF- κ B, p38 MAPK gibi sinyal yolları üzerinden etkilerini gösterdiği, oksidatif stres belirteçlerini azalttığı ve böbrek histolojisini koruduğu rapor edilmiştir (Ayza et al., 2022; Attiyah, 2024).

Deneyisel çalışmalar, 10-HDA ve ZnONP gibi ajanların sinerjik etkiler oluşturduğunu ve bu etkilerin apoptotik belirteçlerin (örneğin Bax, caspaz-3) inhibisyonu, anti-apoptotik proteinlerin (örneğin Bcl-2) aktivasyonu ile desteklendiğini göstermektedir (Saleh et al., 2025). Ayrıca MDA ve NO düzeylerinde azalma ile birlikte histopatolojik olarak da böbrek dokusunda iyileşme gözlenmiştir.

KLİNİK ÇIKARIMLAR ve GELECEK PERSPEKTİFLER

Antioksidanların gentamisin nefrotoksisitesine karşı klinik kullanım potansiyeli, antibiyotik tedavilerinin güvenliğini artırmak açısından büyük önem taşımaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmayı hedefleyen tedavi yaklaşımları, özellikle uzun süreli veya yüksek doz gentamisin tedavisi gören hastalarda nefrotoksisite riskini azaltabilir. Antioksidanların gentamisin ile birlikte uygulanması, böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkı sağlayarak renal komplikasyonların önlenmesinde etkili bir strateji sunar (Ahmadvand et al., 2020; Gumbare et al., 2023). Son veriler, çeşitli antioksidanların yalnızca gentamisin değil, aynı zamanda siklofosfamid (Ayza et al., 2022) ve asetaminofen (Attiyah, 2024) gibi diğer nefrotoksik ajanlara karşı da koruyucu etki gösterebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, naringenin gibi doğal bileşiklerin antioksidan savunma sistemlerini aktive ederek böbrek hasarını engelleyebileceği hem deneysel hem de klinik bazlı literatürde belirtilmiştir (Ranasinghe et al., 2023; Bwambale et al., 2025). Bununla birlikte, klinik kullanıma geçiş için uygun antioksidan ajanların seçimi, dozaj optimizasyonu ve tedavi süresi gibi konuların netleştirilmesine yönelik ileri düzey klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, kurşun asetat kaynaklı toksisite modelinde 10-HDA ve ZnONP kombinasyonunun sinerjik etkiler gösterdiği

ve bu etkinin oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri üzerinden sağlandığı literatürde bildirilmiştir (Saleh et al., 2025). Bu veriler, bu kombinasyonun gentamisin gibi diğer nefrotoksik ajanlara karşı da uygulanabilir olabileceğini düşündürmektedir.

Gelecekte, antioksidanların kombinasyon tedavileri ile birlikte kullanıldığı bireyselleştirilmiş klinik protokollerin geliştirilmesi, nefrotoksisitenin yönetiminde standart yaklaşımların ötesine geçebilir. Ayrıca, antioksidanların diğer oksidatif stresle ilişkili hastalıklardaki potansiyel rolleri de kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır.

SONUÇ

Gentamisin, güçlü bir antibiyotik olmasına karşın önemli oranda nefrotoksisite riski taşımaktadır. Oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz bu hasarın temel patofizyolojik mekanizmalarını oluşturmaktadır. Antioksidan bileşikler, bu süreçleri hedef alarak gentamisin kaynaklı böbrek hasarının önlenmesinde veya azaltılmasında umut verici sonuçlar sunmaktadır. Literatürden elde edilen deneysel veriler, özellikle doğal antioksidanların ve nanoparçacık destekli ajanların, renal fonksiyonları koruyarak terapötik fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, klinik alana entegre edilebilmeleri için dozaj, uygulama zamanı, ilaç-etkileşimleri ve uzun vadeli güvenlik açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak, antioksidanların gentamisin ile birlikte kullanımının klinik protokollere entegrasyonu, nefrotoksisitenin önlenmesinde önemli bir adım olabilir ve antibiyotik tedavisinin güvenilirliğini artırabilir.

KAYNAKLAR

- Abdelrahman D, Shanab O, Abdeen A, Abdelkader A, Elazab KM, Kouriem H, et al. (2025). Bee venom ameliorates gentamicin-induced kidney injury by restoring renal aquaporins and enhancing antioxidant and anti-inflammatory activities in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1525529.
- Abouzed TK, Sherif EAE, Barakat MES, Sadek KM, Aldhahrani A, Nasr NE, et al. (2021). Assessment of gentamicin and cisplatin-induced kidney damage mediated via necrotic and apoptosis genes in albino rats. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 350.
- Ahmadvand H, Nouryazdan N, Nasri M, Adibhesami G, Babaeenezhad E. (2020). Renoprotective effects of gallic acid against gentamicin nephrotoxicity through amelioration of oxidative stress in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63, e20200131.
- Albukhari TA, Bagadood RM, Bokhari BT, Filimban WA, Sembawa H, Nasreldin N, et al. (2025). Chrysin attenuates gentamicin-induced renal injury in rats through modulation of oxidative damage and inflammation via regulation of Nrf2/AKT and NF-kB/KIM-1 pathways. *Biomedicines*, 13(2), 271.

- Ali BH. (2003). Agents ameliorating or augmenting experimental gentamicin nephrotoxicity: some recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 41(11), 1447-1452.
- Althunibat OY, Abukhalil MH, Aladaileh SH, Qaralleh H, Al-Amarat W, Alfwuaires MA, et al. (2022). Formononetin ameliorates renal dysfunction, oxidative stress, inflammation, and apoptosis and upregulates Nrf2/HO-1 signaling in a rat model of gentamicin-induced nephrotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 916732.
- Amir S, Abid M, Nadeem H, Tipu MK, Irshad N. (2024). The nephroprotective potential of selected synthetic compound against gentamicin induced nephrotoxicity. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 25(1), 68.
- Attiyah S. (2024). The Consequence of Antioxidant Signaling Pathways on Acetaminophen Nephrotoxicity. *Journal of Pioneering Medical Sciences*, 13, 34-40.
- Ayza MA, Zewdie KA, Yigzaw EF, Ayele SG, Tesfaye BA, Tafere GG, Abrha MG. (2022). Potential Protective Effects of Antioxidants against Cyclophosphamide-Induced Nephrotoxicity. *International journal of nephrology*, 2022(1), 5096825.
- Bwambale W, Oka VO, Onaadebo O, Etukudo EM, Owu DU, Nkanu EE, et al. (2025). Advancing nephroprotective strategies: the role of naringenin in preventing gentamicin-induced nephrotoxicity. *Discover Medicine*, 2(1), 1-15.
- Dwyer DJ, Belenky PA, Yang JH, MacDonald IC, Martell JD, Takahashi N, et al. (2014). Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(20), E2100-E2109.
- Gumbar S, Bhardwaj S, Mehan S, Khan Z, Narula AS, Kalfin R, et al. (2023). Renal mitochondrial restoration by gymnemic acid in gentamicin-mediated experimental nephrotoxicity: evidence from serum, kidney and histopathological alterations. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1218506.
- Karunakar KK, Thanikachalam PV, Dhanalakshmi SM, Kesharwani P, Cheriyan BV. (2024). Hinokitiol attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity by reversing oxidative stress and inflammation. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 10, 100410.
- Mishra P, Mandlik D, Arulmozhi S, Mahadik K. (2021). Nephroprotective role of diosgenin in gentamicin-induced renal toxicity: biochemical, antioxidant, immunological and histopathological approach. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 169.
- Noack V, Pak K, Jalota R, Kurabi A, Ryan AF. (2017). An antioxidant screen identifies candidates for protection of cochlear hair cells from gentamicin toxicity. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 242.
- Park C, Ji HM, Kim SJ, Kil SH, Lee JN, Kwak S, et al. (2017). Fenofibrate exerts protective effects against gentamicin-induced toxicity in cochlear hair cells by activating antioxidant enzymes. *International journal of molecular medicine*, 39(4), 960-968.
- Patel Manali B, Deshpande S, Shah G. (2011). Evaluation of efficacy of vitamin E and N-acetyl cysteine in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Renal failure*, 33(3), 341-347.
- Ranasinghe R, Mathai M, Zulli A. (2023). Cytoprotective remedies for ameliorating nephrotoxicity induced by renal oxidative stress. *Life Sciences*, 318, 121466.
- Saleh SR, Agwah RG, Elblehi SS, Ghareeb AZ, Ghareeb DA, Maher AM. (2025). Combination of 10-hydroxy-decanoic acid and ZnO nanoparticles abrogates lead acetate-induced nephrotoxicity in rats: targeting oxidative stress and inflammatory signalling. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 26(1), 69.



ORAL PRESENTATION / TAM METİN SÖZLÜ SUNUM



- Sarwar S, Hossain MJ, Irfan NM, Ahsan T, Arefin MS, Rahman A, et al. (2022). Renoprotection of selected antioxidant-rich foods (water spinach and red grape) and probiotics in gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Life*, **12**(1), 60.
- Tavafi M. (2012). Inhibition of gentamicin-induced renal tubular cell necrosis. *Journal of nephropathology*, **1**(2), 83.
- Walker PD, Barri Y, Shah SV. (1999). Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Renal failure*, **21**(3-4), 433-442.

Blueberry Seed Oil Suppresses NF- κ B, TNF- α , and Caspase-3 Expression in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Model in H9c2 Cells

Sedat GÖKMEN^{1,*}

Dilek GÜVENÇ²

¹*Kastamonu University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Kastamonu, TÜRKİYE*

²*Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** sgokmen@kastamonu.edu.tr

Abstract

Herbal products have been used in traditional medicines worldwide for thousands of years. These remedies have gained popularity as alternatives to conventional pharmaceuticals. Many herbal products provide health benefits, with fewer side effects than synthetic drugs. Phytotherapy may mitigate xenobiotic-induced cardiac-damage by modulating inflammation and apoptosis. In this study, we investigated the protective effects of European Blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) seed oil (BSO) in an H9c2 cell doxorubicin-induced cardiotoxicity model. The experimental groups were designed as follows. The control group received no treatments. For doxorubicin-exposure, H9c2 cells were exposed to 5 μ M doxorubicin for 24 h. In BSO groups, cells were pretreated with BSO (10, 20, and 40 μ g/mL) for 30 min before 5 μ M doxorubicin for 24 h. Cell viability was determined using the MTT assay. The expression levels of the inflammatory markers NF- κ B and TNF- α , and the apoptotic marker caspase-3 were quantified using Real-Time Polymerase Chain Reaction. BSO inhibited H9c2 cell proliferation at concentrations ≥ 80 μ g/mL (1 to 640 μ g/mL), with IC₅₀ of 147 μ g/mL. Therefore, concentrations of 10, 20, and 40 μ g/mL were selected for the experiments. The findings indicated that doxorubicin treatment significantly increased the mRNA expression levels of NF- κ B, TNF- α , and caspase-3 in H9c2 cells ($P < 0.01$, $P < 0.001$, and $P < 0.001$, respectively). However, BSO significantly decreased the expression of both NF- κ B and TNF- α at 20 and 40 μ g/mL compared to the doxorubicin group (NF- κ B: $P < 0.01$, $P < 0.05$; TNF- α : $P < 0.001$, $P < 0.01$, respectively). Similarly, caspase-3 expression was reduced at these concentrations ($P < 0.001$ and $P < 0.01$). Notably, BSO at a concentration of 40 μ g/mL reinstated the mRNA expression levels of NF- κ B, TNF- α , and caspase-3 to those observed in the control group ($P > 0.05$). Overall, these findings indicate that blueberry seed oil has the potential to serve as a natural therapeutic agent for mitigating doxorubicin-induced cardiotoxicity by attenuating inflammation and apoptosis. Further research is needed to fully elucidate the mechanisms by which blueberry seed oil exerts cardioprotective effects.

Keywords: Antiinflammatory, apoptosis, Blueberry Seed Oil, cardioprotective, H9c2.

Yaban Mersini Tohum Yağının H9c2 Hücrelerinde Doksorubisinle İndüklenen Kardiyotoksisite Modelinde NF- κ B, TNF- α ve Kaspaz-3 Ekspresyonunu Baskılayıcı Etkisi

Özet

Bitkisel ürünler binlerce yıldır dünya genelinde geleneksel tıp alanında kullanılmaktadır. Bitkisel ürünlerle yapılan tedaviler geleneksel farmasötik ilaçlara alternatif olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bitkisel kaynaklı ürünler, sentetik ilaçlara kıyasla daha düşük yan etki profili ile önemli sağlık faydaları sağlayabilmektedir. Çok sayıda bitkisel ürün, sentetik ilaçlara göre daha düşük yan etki profili ile sağlık üzerinde faydalı etkiler göstermektedir. Bu çalışmada, yaban mersini (*Vaccinium myrtillus* L.) tohum yağının (BSO) H9c2 hücrelerinde doksorubisinle indüklenen kardiyotoksisite modelinde koruyucu etkileri araştırılmıştır. Deneysel gruplar aşağıdaki şekilde tasarlanmıştır: Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Doksorubisin grubu, H9c2 hücrelerinin 24 saat süreyle 5 μ M doksorubisine maruz bırakılmıştır. BSO gruplarında ise hücreler, doksorubisin uygulanmadan önce 30 dakika süreyle sırasıyla 10, 20 ve 40 μ g/mL BSO uygulanmıştır. Hücre canlılığı MTT testiyle değerlendirilmiştir. İnflamatuar belirteçlerden olan NF- κ B ve TNF- α ile apoptotik belirteçlerden olan kaspaz-3'ün ekspresyon düzeyleri Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) ile belirlenmiştir. BSO, H9c2 hücre proliferasyonunu ≥ 80 μ g/mL konsantrasyonlarında inhibe etmiş olup (1–640 μ g/mL aralığında), IC₅₀ değeri 147 μ g/mL olarak belirlenmiştir. Bu nedenle ileri deneylerde BSO'nun 10, 20 ve 40 μ g/mL konsantrasyonları seçilmiştir. Bulgular, doksorubisinin H9c2 hücrelerinde NF- κ B, TNF- α ve kaspaz-3 mRNA ekspresyon düzeylerini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir (sırasıyla $P < 0,01$; $P < 0,001$; $P < 0,001$). Bununla birlikte, BSO'nun 20 ve 40 μ g/mL konsantrasyonlarında NF- κ B ve TNF- α ekspresyonunu doksorubisin grubuna kıyasla anlamlı şekilde azaltmıştır (NF- κ B: $P < 0,01$; $P < 0,05$; TNF- α : $P < 0,001$; $P < 0,01$). Benzer şekilde, kaspaz-3 ekspresyonu da azalmıştır ($P < 0,001$; $P < 0,01$). Özellikle, BSO'nun 40 μ g/mL konsantrasyonu, NF- κ B, TNF- α ve kaspaz-3 mRNA ekspresyon düzeylerini kontrol grubunda gözlemlenen seviyelere geri döndürmüştür ($P > 0,05$). Genel olarak, bu bulgular yaban mersini tohum yağının, inflamasyon ve apoptozu azaltarak doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteyi azaltmada potansiyel bir doğal terapötik ajan olabileceğini göstermektedir. Yaban mersini tohum yağının kardiyoprotektif etkilerini ortaya çıkaran mekanizmaların tam olarak aydınlatılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antiinflamatuvar, apoptoz, Yaban Mersini Tohum Yağı, kardiyoprotektif, H9c2.

INTRODUCTION

Cardiotoxicity is a term used to describe deleterious effects on the heart that may lead to cardiomyopathies, including arrhythmia, myocardial infarction, and myocardial hypertrophy. In animals, cardiotoxicity may result from exposure to various xenobiotic compounds including cardiotoxic plant constituents, biotoxins, and mycotoxins. Additionally, envenomation through bites or stings from other animals (e.g., snake envenomation or arachnid toxins); chemotherapeutic agents, including antineoplastic drugs (such as doxorubicin and cisplatin) and NSAIDs; and environmental contaminants, such as heavy metals and persistent organic pollutants, have also been implicated as contributing factors (Zoltani, 2018). Experimental evidence indicates that cardiomyocyte death or injury occurs concurrently with the progression of cardiotoxicity, suggesting that xenobiotic-induced cardiomyocyte loss may represent a central mechanism this pathology. The mechanisms by which xenobiotics impair cardiac function are diverse, ranging from direct cytotoxic effects on cardiomyocytes to alterations in ion channel activity and disruption of intracellular signaling pathways. Therefore, targeting the specific molecular mechanisms and pathways involved in xenobiotic-induced cardiotoxicity is essential to develop preventive strategies and therapeutic interventions (Costa et al., 2013; Ma et al., 2020; Morelli et al., 2022).

Doxorubicin (DOX), a member of the anthracycline class of chemotherapeutic agents, is highly effective against a wide range of cancers, including lung, breast, bladder, and hematologic malignancies such as lymphomas and leukemia. Conversely, DOX can harm healthy cells through mechanisms similar to those by which it exerts its cytotoxic effects on cancer cells. However, its clinical application is limited by its well-documented cardiotoxicity (Jones and Dass, 2022). The pathophysiology of DOX-induced cardiotoxicity involves various factors and mechanisms, including oxidative stress, free radical formation, inflammatory cytokine release, mitochondrial damage, intracellular iron accumulation, cellular calcium overload, DNA and myocyte membrane injury, cell necrosis and apoptosis, and myofibrillar disarray (Wang et al., 2021). This cardiotoxicity ultimately progresses to cardiomyopathy and cardiac dysfunction. Therefore, enhancing antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic defenses may represent an effective strategy to mitigate DOX-induced cardiotoxicity (Tanwar et al., 2025). Doxorubicin (5 μ M) is widely used to establish a cardiotoxicity model in H9c2

cells (Liu et al., 2016). The primary ways doxorubicin leads to cardiotoxicity is inflammation and apoptosis (El-Refaiy et al., 2025).

In recent years, extensive research has been conducted to investigate the effects of various phytochemical compounds. A promising approach to mitigate cardiotoxicity is the use of phytochemicals, which are plant-derived small molecules with antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties. These natural agents have shown considerable therapeutic potential in the management of cardiovascular diseases. A wide range of phytoconstituents have been investigated, with accumulating data supporting their efficacy in attenuating cardiotoxicity (Birdal et al., 2024). Moreover herbal extracts—administered either alone or in combination with conventional chemotherapeutic agents, have been reported to alleviate inflammation and cellular injury induced by xenobiotics or synthetic drugs such as doxorubicin (El-Refaiy et al., 2025).

Blueberry seed oil is a valuable component utilized in the nutraceutical, food, and cosmetic industries. Its richness in essential polyunsaturated fatty acids offers significant potential health benefits to consumers. The fatty acid composition includes palmitic (C16:0), stearic (C18:0), oleic (C18:1), linoleic (C18:2n-6), and α -linolenic (C18:3n-3, ALA) acids. These constituents contribute to the oil's antioxidant properties. In particular, α -linolenic acid is an essential omega-3 fatty acid that cannot be synthesized by the human body and must be obtained through diet. ALA has been reported to reduce the risk of cardiovascular diseases, cancer, hypertension, and autoimmune disorders. Furthermore, a low n-6/n-3 ratio is considered an important advantage for cardiovascular health. Therefore, blueberry seed oil, with its high α -linolenic acid content and balanced fatty acid profile, represents a functional oil source with the potential to support cardiovascular health (Li et al., 2016; Parry et al., 2005).

Cardiac tissue response to toxic compounds is mediated by two interrelated pathways. The activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) induces the transcription of proinflammatory cytokines, particularly tumor necrosis factor alpha (TNF- α), thereby driving inflammatory responses. Moreover, xenobiotic-induced signaling promotes caspase activation, with caspase-3 serving as a key executioner of the apoptotic cascade. Collectively, xenobiotic-induced NF- κ B and TNF- α signaling in cardiomyocytes may lead to inflammation, whereas caspase-3 activation triggers apoptosis, thereby contributing to cardiotoxic effects (Luo et al., 2019; Zha et al., 2023).

Therefore, we hypothesized that European Blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) seed oil (BSO) exerts cardioprotective effects via potential anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanisms in an H9c2 cell model of doxorubicin-induced cardiotoxicity.

MATERIAL AND METHODS

Essential Oils: European Blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) seed oil and its compositional analysis were supplied by Art de Huile (Istanbul, Turkey).

H9c2 Cell Culture: The H9c2 (Rat, Heart, myoblast) cell line was obtained from the American Type Culture Collection (ATCC, USA). The cryotubes containing the cell lines stored in liquid nitrogen were taken out of the tank and briefly thawed in a 37 °C water bath. The cells were then transferred to T75 cm² flasks. After 48 h, H9c2 cells were counted at a concentration of 2×10^5 cells per well in DMEM with 10% FBS, seeded into a 96-well plate, and maintained at 37 °C in a humidified environment with 5% CO₂. After 24 h, the cells were exposed to varying concentrations of BSO (1–640 µg/ml) dissolved in 0.1% dimethyl sulfoxide (DMSO).

Cell viability assay: The anti-proliferative effect of BSO on H9c2 cells was evaluated using the 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) assay after culturing at a density of 2×10^5 cells/well in 96-well plates for 24 h. The absorbance values at 570 nm were measured three times using a microplate reader spectrophotometer (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek, USA), following the manufacturer's instructions (Roche, Germany). A total of 10 µl (5 mg/ml) of MTT solution was added to each well, and which the plate was incubated at 37 °C for 4 h. To each well of the plate, 100 µL of solubilization buffer (DMSO) was carefully added and the plate was then incubated at 37 °C for 10 min. This formula was used to determine the suppression of cell proliferation.

$$\% \text{ Growth inhibition} = 100 - \frac{OD (\text{test sample}) - OD (\text{blank})}{OD (\text{control}) - OD (\text{blank})} \times 100$$

Treatment Groups: The experimental groups were designed as follows.

- Control group: no treatment.
- DOX group: H9c2 cells exposed to 5 µM doxorubicin for 24 h
- BSO 10 + DOX: Cells were pretreated with 10 µg/ml BSO for 30 min and then treated with 5 µM doxorubicin for 24 h.

- BSO 20 + DOX: Cells were pretreated with 20 µg/ml BSO for 30 min and then treated with 5 µM doxorubicin for 24 h.
- BSO 40 + DOX: Cells were pretreated with 40 µg/ml BSO for 30 min and then treated with 5 µM doxorubicin for 24 h.
-

Real-Time PCR- Analyzing gene expression in cell lines: After seeded in a 6-well plate at 2×10^6 cells/ml, the cells were treated with DOX (5 µM) or BSO (10, 20, and 40 µg/ml) + DOX (5 µM), followed by 24 h. The cells were harvested from the wells using a scraper and then homogenized in a Tissue Lyser II device (Qiagen, Germany) (400 µL Lysis Binding Buffer solution was added to all groups). Total RNA was extracted from the cells using an RNA isolation kit (EcoPURE total RNA kit, EcoTech, Türkiye) according to the manufacturer's instructions. Complementary DNA (cDNA) synthesis was performed using a High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, CA, USA). A Veriti 96 Well Thermal Cycler (Applied Biosystems) was used for synthesis. The resulting cDNA was stored at -20 °C. The experiment was performed using the SYBR Green Master Mix kit to quantify the mRNA expression levels of NF-κB, TNF-α, and caspase-3. Amplification and quantification were performed using RT-PCR (StepOnePlus RT-PCR, Applied Biosystems). β-Actin was used as the reference gene. SYBR Green® Gene Expression modifies the PCR program according to the manufacturer's instructions and initiates the process. All results are expressed as fold-change in expression relative to groups using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method.

Statistical analysis: Statistical analyses were conducted using SPSS software (v23.0, IBM Corp.), and results are presented as the mean $\pm$ standard deviation. Analysis of variance (ANOVA) was used to examine the data, followed by Duncan's test. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

The cytotoxic effects of varying concentrations of BSO (1-640 µg/mL) on H9c2 cells were evaluated using the MTT assay over a 24-h period. BSO inhibited the proliferation of H9c2 cells after ≥ 80 µg/mL. Analysis of the MTT assay data revealed that the IC_{50} value for BSO in H9c2 cells was 147 µg/mL. Consequently, concentrations of 10, 20, and 40 µg/ml were selected for subsequent real-time PCR analysis.

The chemical composition of (%) the blueberry seed oil is presented in Table 1.

Table 1. Chemical compositions of BSO.

Fatty acid	C-Chain	Cas No	Specifications (%)
Palmitic Acid	C16:0	57-10-3	4-9
Stearic Acid	C18:0	57-11-4	0.6-6
Oleic Acid	C18:1 (n-9)	112-80-1	15-30
Linoleic Acid	C18:2 (n-6)	60-33-3	40-57

The anti-inflammatory activity of BSO at concentrations of 10, 20, and 40 µg/ml were assessed by analyzing the expression of NF-κB and TNF-α using RT-PCR (Figure 1). Compared to the control group, doxorubicin markedly elevated the mRNA expression levels of NF-κB and TNF-α ($P<0.01$ and $P<0.001$, respectively). Conversely, administration of BSO at doses of 20 and 40 µg/ml significantly attenuated the doxorubicin-induced expression of NF-κB and TNF-α mRNA (NF-κB: $P<0.01$, $P<0.05$; TNF-α: $P<0.001$, $P<0.01$, respectively). The most significant decrease in expression was noted in the cohort exposed to the highest concentration of BSO (40 µg/ml), which was comparable to the levels observed in the control group. In contrast, treatment with a low concentration of BSO (10 µg/mL) significantly affect NF-κB and TNF-α mRNA expression compared to the doxorubicin group.

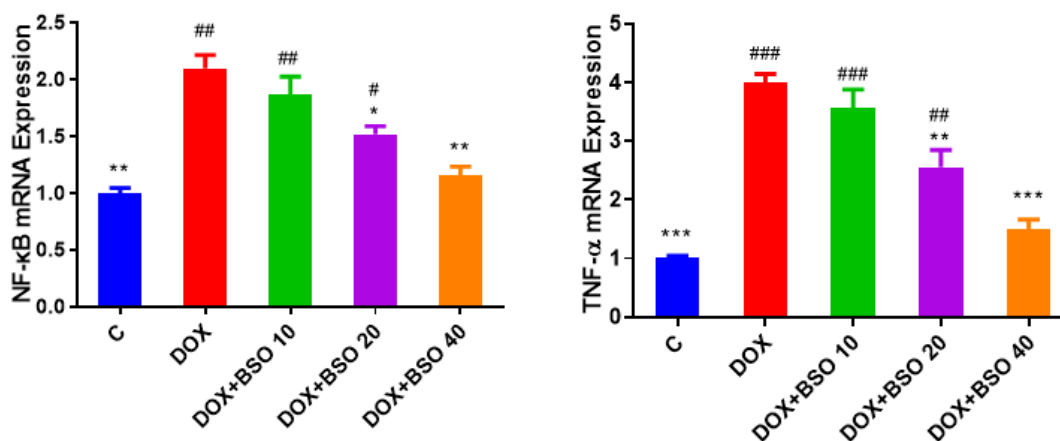


Figure 1. BSO reduced doxorubicin-induced NF-κB and TNF-α mRNA expression in H9c2 cells. Statistical comparisons were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Duncan's multiple range test. Results are presented as means ± SD. Compared with control group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.001$; Compared with DOX group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$. C: Control, DOX: doxorubicin, BSO: Blueberry seed oil.

The anti-apoptotic properties of BSO at concentrations of 10, 20, and 40 µg/ml were assessed by analyzing the expression of the apoptosis-associated gene, caspase-3, using RT-PCR (Figure 2). Compared with the control group, doxorubicin treatment markedly elevated the mRNA expression levels of caspase-3 ($P<0.001$). Conversely, administration of 20 and 40 µg/ml BSO significantly attenuated doxorubicin-induced caspase-3 mRNA expression ($P<0.001$ and $P<0.01$, respectively). The most pronounced reduction in expression was observed in the cohort that received the highest BSO concentration (40 µg/ml), which was comparable to that in the control group. In contrast, administration of a low dose of BSO (10 µg/ml) did not significantly alter caspase-3 mRNA expression compared to the doxorubicin group.

DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we demonstrated that BSO exerts notable cardioprotective effects in a DOX-induced cardiotoxicity model using H9c2 cells. Pretreatment with BSO attenuated the inflammatory response by reducing the expression of TNF- α and NF- κ B and inhibited apoptosis by suppressing caspase-3 mRNA expression. The findings indicate that the protective effects of BSO is mediated through the modulation of inflammatory and apoptotic pathways. To our knowledge, this study is the first to demonstrate that blueberry seed oil confers cardioprotective benefits by inhibiting NF- κ B, TNF- α , and caspase-3.

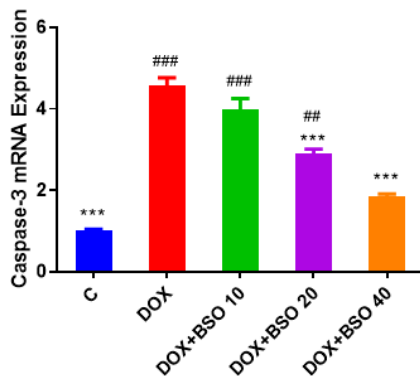


Figure 2. BSO reduces doxorubicin-induced caspase-3 mRNA expression in H9c2 cells. Statistical comparisons were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Duncan's multiple range test. Results are presented as means $\pm$ SD. Compared with control group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.001$; Compared with DOX group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$. C: Control, DOX: doxorubicin, BSO: Blueberry seed oil.

Herbal medicines derived from various plant parts have been reported to possess antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, immunomodulatory, and cardioprotective properties (Chen et al., 2022). In animals, cardiotoxicity has been linked not only to phytochemicals present in certain feeds but also to pharmacological and environmental agents, such as chemotherapeutics, anesthetics, pesticides, and heavy metals, that adversely affect myocardial cells (Kong et al., 2022; Yurdakok-Dikmen & Filazi, 2025).

NF- κ B is a ubiquitous transcription factor that plays a pivotal role in regulating inflammation. Upon activation, NF- κ B induces the expression of multiple pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1 β , and IL-6, contributing to myocardial inflammation, ischemia/reperfusion injury, hypertrophy, and apoptosis (Gu et al., 2024). Exposure to cardiotoxic agents, such as lipopolysaccharide, doxorubicin, and cisplatin, activates NF- κ B signaling in cardiac cells, leading to the upregulation of TNF- α and other inflammatory mediators, which subsequently promote cellular injury and cardiac dysfunction (Shi et al., 2023; Xia et al., 2022; Zhang & Zhang, 2018).

Substantial evidence indicates that NF- κ B is critically involved in the release of inflammatory mediators during DOX-induced inflammation in myoblasts. Elevated TNF- α levels promote apoptosis and inflammation in cardiomyocytes, and sustained elevation is associated with myocardial damage, heart failure, and ventricular dysfunction (Bergmann et al., 2001; Guo et al., 2013). In this study, we demonstrated that exposure to doxorubicin significantly increased NF- κ B mRNA expression in H9c2 cells, which subsequently led to a marked upregulation of TNF- α expression. Several studies have demonstrated that doxorubicin-induced H9c2 cells exhibit increased levels of proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6. Consistent with prior research, our results indicated that treatment with 5 μ M resulted in an upregulation of NF- κ B and TNF- α mRNA expression, thereby confirming the successful establishment of a cardiotoxicity model in H9c2 cells. Pretreatment with 20 and 40 μ g/ml BSO effectively diminished doxorubicin-induced NF- κ B expression, thereby reducing TNF- α expression. Significantly, 40 μ g/ml BSO effectively suppressed NF- κ B expression to levels similar to those observed in the control group. This indicated that the anti-inflammatory properties of BSO are closely linked to the suppression of NF- κ B signaling.

The effects of saffron and black cumin (*Nigella sativa*) on inflammatory cytokines and oxidative stress have been investigated, revealing that both substances exhibited therapeutic benefits by lowering TNF- α levels owing to their anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory characteristics (Vafaeipour et al., 2023).

Caspase-3, the terminal effector enzyme of the apoptotic cascade, mediates programmed cell death through DNA fragmentation and the proteolytic cleavage of structural proteins. Activation of caspase-3 can occur directly in response to toxic compounds or indirectly through TNF- α signalling xenobiotic exposure to cardiomyocyte injury. In our study, doxorubicin exposure increased caspase-3 mRNA expression, whereas pretreatment with BSO (20 and 40 $\mu\text{g/ml}$) significantly suppressed its expression in a doxorubicin-induced cardiotoxicity model. Previous studies have similarly reported that plant extracts such as saffron (*Crocus sativus*), wild blueberry, and black blueberry extract reduce doxorubicin- or norepinephrine-induced caspase-3 activation in H9c2 cells (Chahine et al., 2016; Sun et al., 2019; Türck et al., 2022).

These findings suggest that BSO offers cardioprotective benefits mainly by reducing NF- κB - and TNF- α -mediated inflammatory signaling and curbing apoptosis through the downregulation of caspase-3. This mechanistic understanding highlights BSO's role in modulating key molecular pathways involved in doxorubicin-induced cardiotoxicity and lays the groundwork for further exploration of its molecular targets and signaling networks.

FINANCIAL SUPPORT

This research received no grant from any funding agency/sector.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Bergmann M, Loser P, Dietz R, Harsdorf R. (2001). Effect of NF- κB Inhibition on TNF- α -induced Apoptosis and Downstream Pathways in Cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 33(6):1223-1232.
- Birdal O, Ferah Okay I, Okay U, Bayram C, Mokthare B, Ertugrul MS, Hacimuftuoglu A, Aksakal E, Koza Y, Saygi M, Senocak H. (2024). Protective effects of arbutin against doxorubicin-induced cardiac damage. *Molecular Biology Reports*. 51(1):532.

- Chahine N, Nader M, Duca L, Martiny L, Chahine R. (2016). Saffron extracts alleviate cardiomyocytes injury induced by doxorubicin and ischemia-reperfusion *in vitro*. *Drug and Chemical Toxicology*. 39(1):87-96.
- Chen Y, Shi S, Dai Y. (2022). Research progress of therapeutic drugs for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 156:113903.
- Costa VM, Carvalho F, Duarte JA, Bastos DL, Remião F. (2013). The heart as a target for xenobiotic toxicity: the cardiac susceptibility to oxidative stress. *Chemical Research in toxicology*, 26(9), 1285-1311.
- El-Refaiy AI, Salem ZA, Badawy AA, Dahran N, Desouky MA, El-Magd MA. (2025). Protective effects of lemon and orange peels and olive oil on doxorubicin-induced myocardial damage via inhibition of oxidative stress and inflammation pathways. *Frontiers in Pharmacology*. 16:1506673.
- Gu Q, Xiao Y-B, Wang Y. (2024). Silencing suppressor of cytokine signaling 3 induces apoptosis and activates the p-STAT3/NF-κB pathway in hypoxic cultivated H9c2 cells. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 80(1):127-36.
- Guo RM, Xu WM, Lin JC, Mo LQ, Hua XX, Chen PX. (2013). Activation of the p38 MAPK/NF-κB pathway contributes to doxorubicin-induced inflammation and cytotoxicity in H9c2 cardiac cells. *Molecular Medicine Reports*. 8(2):603-8.
- Jones IC, Dass CR. (2022). Doxorubicin-induced cardiotoxicity: causative factors and possible interventions. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 74(12), 1677-1688.
- Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, Yan L, Tang QZ. (2022). Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *International Journal of Biological Sciences*. 18(2):760.
- Li Q, Wang J, Shahidi F. (2016). Chemical characteristics of cold-pressed blackberry, black raspberry, and blueberry seed oils and the role of the minor components in their oxidative stability. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(26), 5410-5416.
- Liu MH, Shan J, Li J, Zhang Y, Lin XL. (2016). Resveratrol inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via sirtuin 1 activation in H9c2 cardiomyocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 12(2):1113-1118.
- Luo R, Chen X, Ma H, Yao C, Liu M, Tao J, Li X. (2019). Myocardial caspase-3 and NF-κB activation promotes calpain-induced septal apoptosis: The role of Akt/eNOS/NO pathway. *Life sciences*, 222, 195-202.
- Ma W, Wei S, Zhang B, Li W. (2020). Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 434.
- Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M, D'Uva G. (2022). Cardiotoxicity of anticancer drugs: molecular mechanisms and strategies for cardioprotection. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 847012.
- Parry J, Su L, Luther M, Zhou K, Yurawecz MP, Whittaker P, Yu L. (2005). Fatty acid composition and antioxidant properties of cold-pressed marionberry, boysenberry, red raspberry, and blueberry seed oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(3), 566-573.
- Shi S, Chen Y, Luo Z, Nie G, Dai Y. (2023). Role of oxidative stress and inflammation-related signaling pathways in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cell Communication and Signaling*. 21(1):61.

- Sun Y, Nemec-Bakk AS, Mallik AU, Bagchi AK, Singal PK, Khaper N. (2019). Blueberry extract attenuates doxorubicin-induced damage in H9c2 cardiac cells. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 97(9):880-884.
- Tanwar SS, Dwivedi S, Khan S, Sharma S. (2025). Cardiomyopathies and a brief insight into DOX-induced cardiomyopathy. *The Egyptian Heart Journal*, 77(1), 1-22.
- Türk P, Nemec-Bakk A, Talwar T, Suntres Z, Belló-Klein A, da Rosa Araujo AS, Khaper N. (2022). Blueberry extract attenuates norepinephrine-induced oxidative stress and apoptosis in H9c2 cardiac cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 477(3):663-672.
- Vafaeipour Z, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. (2023). Effect of saffron, black seed, and their main constituents on inflammatory cytokine response (mainly TNF- α) and oxidative stress status: an aspect on pharmacological insights. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 396(10):2241-2259.
- Wang J, Zhang J, Xiao M, Wang S, Wang J, Guo Y, Tang Y, Gu J. (2021). Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity: novel roles of sirtuin 1-mediated signaling pathways. *Cellular and molecular life sciences*, 78(7), 3105-3125.
- Xia J, Hu JN, Zhang RB, Liu W, Zhang H, Wang Z, Jiang S, Wang YP, Li W. (2022). Icariin exhibits protective effects on cisplatin-induced cardiotoxicity via ROS-mediated oxidative stress injury *in vivo* and *in vitro*. *Phytomedicine*. 104:154331.
- Yurdakok-Dikmen B, Filazi A. (2025). Cardiovascular toxicity. Gupta RC. (Eds.) *Veterinary toxicology*, Fourth Edition. Academic Press, Cambridge, USA, pp. 197-209.
- Zha W, Zhao Q, Xiao Y, Gan Y, Wei J, Yu M, Xu Y, Xu Q, Wu S, Yu W. (2023). Mitochondrial acid 5 rescues cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity via repressing the TNF- α /NF- κ B/NLRP3-mediated pyroptosis. *International Immunopharmacology*, 123, 110736.
- Zhang S, Zhang Y. (2018). Isoflurane reduces endotoxin-induced oxidative, inflammatory, and apoptotic responses in H9c2 cardiomyocytes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 22(12):3976-3987.
- Zoltani CK. (2018). Cardiovascular toxicity. Gupta RC. (Eds.) *Veterinary toxicology*, Third Edition, Academic Press, Cambridge, USA, pp. 227-238.



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

**PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY
CONGRESS**

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 – ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>



**Investigation of the Efficacy of *Morus Alba* Ethanolic Extract
Against Liver Damage Induced by Streptozotocin-Induced Diabetes**

Burcu YEŞİLTEPE¹ Haki KARA¹ Alper Serhat KUMRU^{1,*} Mahmut ŞAHİN¹

¹*Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Sivas, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** askumru@cumhuriyet.edu.tr

Abstract

Streptozotocin (STZ) is a compound with antimicrobial properties that is commonly used to experimentally induce diabetes. In this study, it was aimed to evaluate the protective effect of the ethanolic extract of *Morus alba* (MA) against liver damage induced by diabetes in male Wistar albino rats, following a single intraperitoneal (i.p.) administration of STZ at a dose of 55 mg/kg. A total of 24 rats were used and divided into four groups: control, STZ-only group, STZ + 2 mg/kg/day MA group, and STZ + 4 mg/kg/day MA group. Treatment with *Morus alba* was continued for 15 consecutive days. At the end of the 15th day, the rats were euthanized via decapitation, and liver samples were collected. Portions of the liver tissues were reserved for histopathological examination, while the remaining samples were used to assess serum levels of ALT, AST, and ALP. Biochemical analysis revealed increased levels of ALT, AST, and ALP in the STZ group, whereas both MA-treated groups exhibited reductions in these enzyme levels. The reduction was more pronounced in the group treated with 4 mg/kg MA. Histopathological evaluation showed severe necrotic and moderate hydropic degeneration of hepatocytes in the STZ-only group, while these alterations were observed to be mild in the group treated with 4 mg/kg MA. According to immunohistochemical findings, strong immunopositivity was observed in the STZ group, whereas moderate and mild immunopositivity were detected in the 2 mg/kg and 4 mg/kg MA-treated groups, respectively.

In conclusion, the ethanolic extract of *Morus alba* demonstrated a protective and restorative effect against STZ-induced liver damage associated with diabetes, with a more prominent efficacy observed at the 4 mg/kg dosage.

Keywords: Streptozotocin, liver damage, *Morus alba*.

Streptozosin ile Oluşturulan Diyabete Bağlı Şekillenen Karaciğer Hasarına Karşı *Morus Alba*'nın Etanolik Ekstraktının Etkinliğinin İncelenmesi

Özet

Streptozosin (STZ), antimikrobiyal etkisi olan bir madde olup deneysel olarak diyabet oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Wistar albino cinsi erkek ratlara 55 mg/kg i.p. tek doz STZ verilerek oluşturulan diyabete bağlı olarak şekillenen karaciğer hasarına karşı *Morus alba*'nın (MA) etanolik ekstraktı verilerek korucuyu etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Toplam 24 ratın kullanıldığı çalışmadan kontrol, STZ verilen grup ve STZ+2 mg/kg/gün MA ve STZ+4 mg/kg/gün verilen gruplar oluşturuldu. MA ile tedavi 15 gün boyunca devam etti. 15. günün sonunda ratlar dekapite edilip karaciğer örnekleri alınarak bir kısmı histopatolojik incelemeler için ayrıldı, diğer kısmında ise ALT, AST, ve ALP düzeylerine bakıldı. STZ verilen gruplarda ALT, AST ve ALP düzeyleri artış gösterirken, MA verilen her iki grupta da azalma olduğu ancak 4mg/kg MA verilen 4 grupta daha belirgin iyileşmenin olduğu gözlemlendi. STZ grubunda hepatositlerde şiddetli düzeyde nekrotik ve orta düzeyde hidropik dejenerasyon görülürken 4 mg/kg MA uygulanan grupta her ikisi de hafif düzeyde gözlemlenmiştir. İmmunohistokimyasal sonuçlara göre ise STZ uygulanan grupta şiddetli immunpozitiflik gözlenirken 2 mg/kg MA uygulananda orta 4 mg/ kg uygulananda ise hafif düzeyde görülmüştür.

Sonuç olarak, STZ uygulamasıyla şekillenen diyabete bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer hasarına karşı *Morus alba*'nın etanol ekstraktının iyileştirici etkisinin olduğu ve 4 mg/kg verilen dozlarda bu etkinin daha belirgin olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler; Streptozosin, karaciğer hasarı, *Morus alba*.

GİRİŞ

Streptozosin (STZ), doğal olarak Streptomyces küfleri tarafından üretilen çok reaktif bir grup olan nitrosoarea parçasına sahip bir maddedir. STZ antimikrobiyal etkisi olan bir madde ve aynı zamanda diyabetojenik etkinliğinden dolayı kemoterapötik alkilleyici olarak da kullanılmaktadır. Özellikle deneysel diyabet oluşturmak amacıyla çok fazla tercih edilmektedir (1). STZ uygulaması sonrası inflamatuvar ve oksidan aktiviteye bağlı olarak diyabetik durumu ortaya çıkar. Oluşan hipergliseminin antioksidan sistemi ve karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması üzerinde bozucu bir etkisi vardır (2). Diyabette karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar meydana gelir ve buna bağlı olarak karaciğer hasarı meydana getirir Karaciğerde enzim düzeyleri alanin transaminaz (ALT), aspartat Aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP) gibi enzim düzeylerini artırarak karaciğerde hücre dejenerasyomnuna yol açar (3). *Morus alba* (MA) halk arasında beyaz dut olarak bilinen çok yıllık bir meyvedir (4). Bu bitkinin ihtiva ettiği steroidler, glikozidler, terpenoidler, saponinler, alkaloidler, flavonoidler, tanninler, antosiyaninler gibi etken maddeler antienflamatuar, antioksidan, antikarsinojenik, antihiperlipidemik, antimikrobiyal, antidiabetik, antiobezite, deri beyazlatıcı, hepatoprotektif ve kardio-protektif etkilere yol açtığı bildirilmektedir.dair bilgiler literatürde yer almaktadır (3,4,5,6). Bu çalışmada STZ verilerek oluşturulan diyabete bağlı şekillenmesi muhtemel karaciğer hasarına karşı *Morus alba*'nın etanolik ekstraktı verilerek koruyucu etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

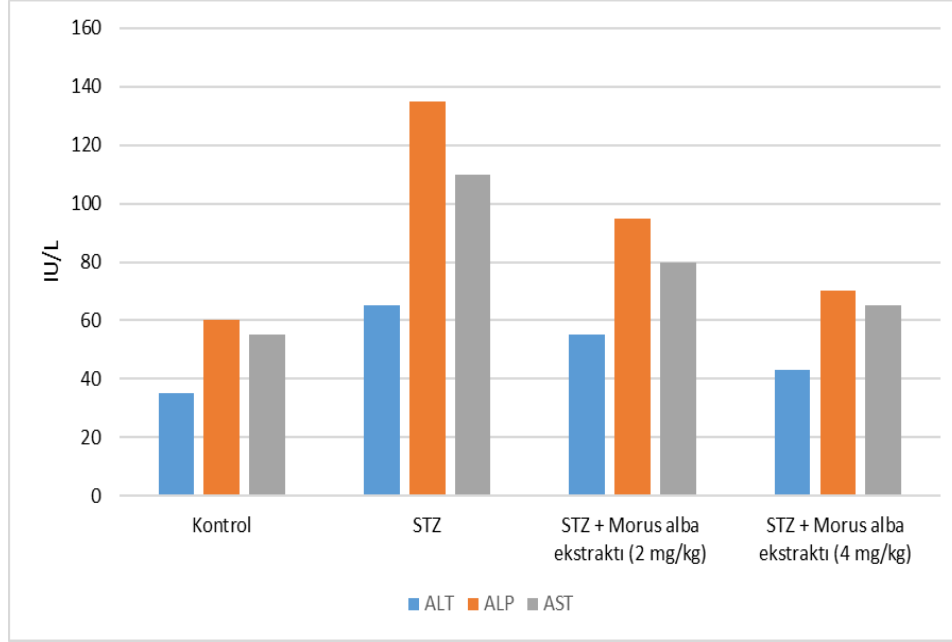
MATERYAL VE METOD

Çalışmada ortalama 220-250 g ağırlığında 24 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 grup oluşturulmuş olup gruplar şu şekildedir:

- 1.Kontrol,
2. Streptozosin (STZ)(55 mg/kg i.p. tek doz),
3. STZ (55 mg/kg ip)+ MA (2 mg/kg/gün oral),
4. STZ (55 mg/kg i.p.)+ MA (4 mg/kg/gün oral).

Dut meyvesi, 10 mL etanol/1 g dut olacak şekilde çözölmeye bırakıldı. Elde edilen çözelti su banyosunda farklı sıcaklıklarda 24 saat bekletildi. Daha sonra rotary evaporatörden geçirilerek etanol uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstrakt çalışmada kullanıldı.

15 günlük uygulama sonunda kan örnekleri alınarak karaciğer enzimleri otoanalizör cihazında ölçüldü. Karaciğer dokuları alınarak gerekli analiz ve patolojik incelemeler yapıldı.

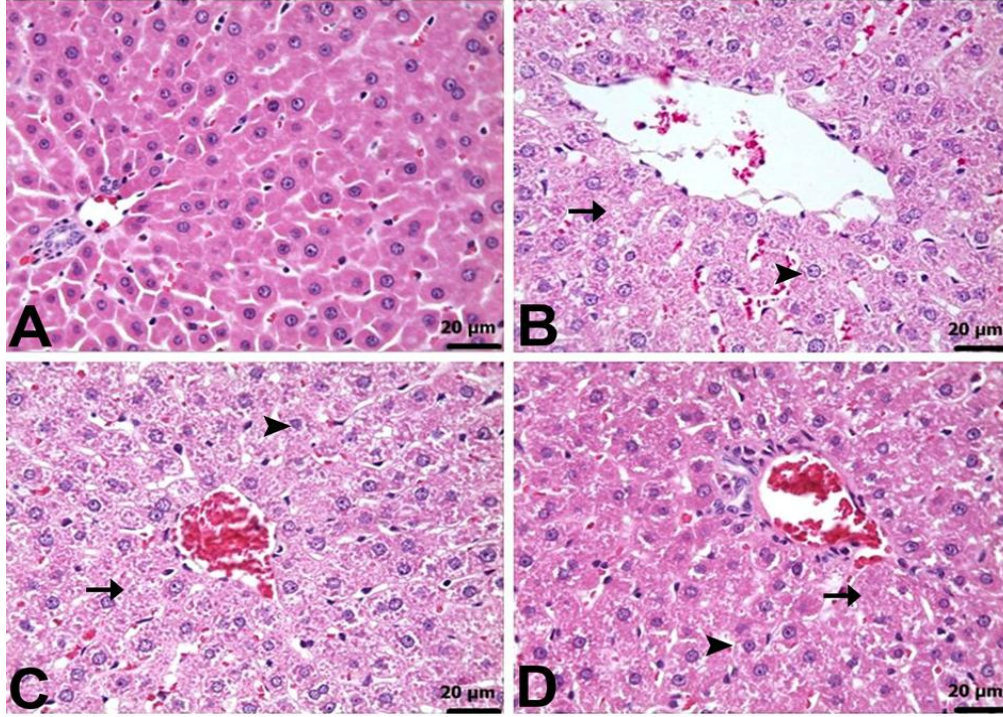


Şekil 1. Gruplara göre ALT, ALP, AST değerleri.

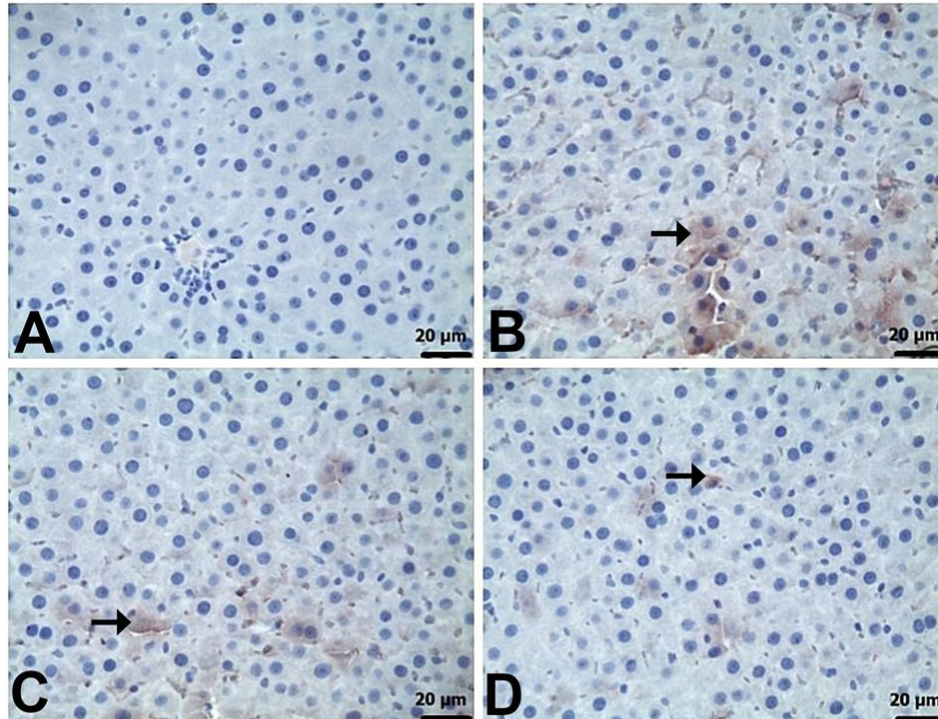
BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmadan elde edilen biyokimyasal sonuçlar Şekil 1 de gösterilmiştir. STZ uygulaması sonrası artış gösteren ALT, AST, ALP enzimleri MA uygulanan gruplarda düşüş göstermiş olup en çok iyileşmenin 4 mg/kg MA uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Bu bulgular patolojik incelemelerle de desteklenmiştir. Histopatolojik inceleme sonuçları Şekil 2 de gösterilmiş olup STZ grubunda hepatositlerde şiddetli düzeyde nekrotik ve orta düzeyde hidropik dejenerasyon görülürken 4 mg/kg MA uygulanan grupta her ikisi de hafif düzeyde gözlemlenmiştir. İmmunohistokimyasal sonuçlara göre ise STZ uygulanan grupta şiddetli immunpozitiflik gözlenirken 2 mg/kg MA uygulananda orta 4 mg/kg uygulananda ise hafif düzeyde görülmüştür (Şekil 3).

Bu sonuçlara göre, STZ' nin oluşturduğu karaciğer hasarına karşı MA etanol ekstaktının iyileştirici özellikte olduğu ve elde edilen sonuçların literatür bilgileriyle paralel olduğu görülmektedir.



Şekil 2. (A) Kontrol. Normal histolojik görünüm, (B) STZ. Şiddetli düzeyde nekrotik hepatositler (→) ile orta düzeyde hidropik dejenerasyon (▶), (C) STZ+ MA(2 mg/kg). Şiddetli düzeyde nekrotik hepatositler (→) ile orta düzeyde hidropik dejenerasyon (▶), (D) STZ+ MA(4 mg/kg). Hafif düzeyde nekrotik hepatositler (→) ile hafif düzeyde hidropik dejenerasyon (▶).



Şekil 3. (A) Kontrol. İmmun negatiflik, (B) STZ. Şiddetli düzeyde, (C) STZ+ MA (2 mg/kg). Orta düzeyde atrofi (→), (D) STZ+ MA(4 mg/kg) grubu. Hafif düzeyde 8-OHdG immunpozitifliği (→). Karaciğer, IHC.

KAYNAKLAR

- Bae SH, Suh HJ. (2007). Antioxidant activities of five different mulberry cultivars in Korea. *LWT-Food Science and Technology*, 40(6), 955-962.
- Devi B, Sharma N, Kumar D, Jeet K. (2013). *Morus alba* Linn: A phytopharmacological review. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 5(2), 14-18.
- Dey A, Gupta B, De JN. (2012). Traditional phytotherapy against skin diseases and in wound healing of the tribes of Purulia district, West Bengal, India. *J Med Food*, 6(33), 4825-483.
- Gauthier EL. (2014). Streptozotocin: uses, mechanism of action and side effects. Nova Science Publishers, Incorporated.
- Touzani S, Al-Waili N, Imtara H, Aboulghazi A, Hammas N, Falcão S, Vilas-Boas M, Arabi IE, Al-Waili W, Lyoussi B. (2022). Arbutus Unedo Honey and Propolis Ameliorate Acute Kidney Injury, Acute Liver Injury, and Proteinuria via Hypoglycemic and Antioxidant Activity in Streptozotocin-Treated Rats. *Cellular physiology and biochemistry: International journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 56(1), 66-81.
- Zheng G, Mo F, Ling C, Peng H, Gu W, Li M, Chen Z. (2017). *Portulaca oleracea* L. alleviates liver injury in streptozotocin-induced diabetic mice. *Drug design, development and therapy*. 47-55.

ABSTRACTS / ÖZET BİLDİRİLER



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>



ABSTRACTS / ÖZET SÖZLÜ BİLDİRİLER



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>





**Exploring The “In Vitro” Bioactive Potential of
Cricket (*Acheta Domesticus*) Meal for Gut Health**

**Muhammad Adnan ARIF^{1,*} Talal HASSAN¹ Simona BAVARO² Muhammad Irfan MALIK¹
Stefano BAGATELLA¹ Irene FERRARA¹ Massimiliano TURSI¹
Giovanni PERONA¹ Zaira LOIOTINE³ Vladimiro CARDENIA³ Ilaria BIASATO³
Ilario FERROCINO³ Maria Teresa CAPUCCHIO¹**

¹Department of Veterinary Sciences, University of Turin, ITALY

²Institute of Science of Food Production, National Research Council, Turin, ITALY

³Department of Agricultural, Forestry and Food Sciences, University of Turin, ITALY

***Correspond Author:** muhammadadnan.arif@unito.it

Crickets (*Acheta domesticus*) are a sustainable, nutrient-rich source of high-quality protein, essential amino acids, dietary fibres, and bioactive compounds, which may positively influence gut health in humans and animals. While a more precise understanding of the physiological mechanisms of gut health is increasing the contribution of insect-based diets, particularly cricket meal (CM), the antioxidant and gut-protective effects remains inadequately investigated.

This study aims to investigate the effects of CM on gut health, focusing on antioxidant activity, cell viability, biochemical, and immunological responses in in-vitro models. CM samples were subjected to static digestion, and antioxidant activity was evaluated by means of DPPH assay. Preliminary results of digested CM concentration from 100 to 800 µg/ml demonstrated a concentration-dependent effects. These findings suggest that CM exhibits promising free radical scavenging capacity.

Ongoing work will expand on these findings by evaluating the effects of digested CM on viability of intestinal epithelial cell lines, barrier integrity measured through TEER values and anti-inflammatory gene expression analyzed by qRT-PCR.

Conclusion: The preliminary results highlight cricket meal as a promising functional ingredient with significant antioxidant capacity in a concentration-dependent manner. This supports the potential application of CM in mitigating oxidative stress and improving gut health, thus contributing to the development of sustainable dietary strategies for animal nutrition and welfare.

Keywords: Cricket meal, Antioxidant activity, In vitro digestion, Gut health, Oxidative stress.



**Combating AMR in Animals in Macedonia:
The Role of Vaccines and Herbal Veterinary Medicines**

Romel VELEV

*¹University "St. Cyril and Methodius", Faculty of Veterinary Medicine – Skopje, Department
of Pharmacology and Toxicology, Skopje, REPUBLIC of NORTH MACEDONIA*

***Correspond Author:** vromel@fvm.ukim.edu.mk

Veterinary medicine stands at the intersection of animal health, food safety, and public health, playing a central role in addressing the global challenge of antimicrobial resistance (AMR). With the growing threat of a post-antibiotic era, there is urgent need for preventive solutions to reduce antimicrobial use (AMU), particularly in livestock systems.

Vaccines represent an essential tool in reducing the need for antimicrobials by preventing infectious diseases in animals, improving animal health and welfare, and limiting zoonotic transmission. Despite their proven value, veterinary vaccines are often underutilized in practice due to market access limitations and regulatory hurdles. In the Republic of North Macedonia, similar to many other countries, the veterinary vaccine market remains limited in scope, and antibiotics are still heavily used. Enhancing vaccine coverage can significantly improve animal welfare, food security, and public health.

In addition to conventional tools, herbal veterinary medicinal products (HVMP) are gaining attention for their potential to reduce AMU. Rooted in traditional practices and backed increasingly by modern evidence, HVMP are sustainable, locally available, and biodegradable. The MedPlants4Vet network advocates for greater recognition of HVMP, calling for a simplified regulatory framework that enables access to diverse, high-quality, and safe herbal veterinary medicines. This presentation explores the dual role of veterinary vaccines and HVMP in combatting AMR and presents the case of North Macedonia as a representative example of both the challenges and opportunities in the broader European context.

Keywords: Antimicrobial resistance, veterinary vaccines, HVMP, North Macedonia, MedPlants4Vet, animal health, sustainable solutions.

**Protective Effects of *Cannabis sativa* Seed Oil on FGF-1 Expression
and Migration in H₂O₂-Induced L929 Fibroblasts Cell**

İrfan ÇINAR¹

Sedat GÖKMEN^{2,*}

¹*Kastamonu University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kastamonu, TÜRKİYE*

²*Kastamonu University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology,
Kastamonu, TÜRKİYE*

***Correspond Author: sgokmen@kastamonu.edu.tr**

Skin lesions pose a significant public health issue as they can greatly affect a patient's quality of life. Natural compounds may be cost-effective, widely accessible, and low-side-effect alternatives for wound healing. This study evaluated the protective capacity of *Cannabis sativa* seed oil (CSSO) in modulating Fibroblast Growth Factor 1 (FGF-1) activity and promoting wound healing in mouse L929 fibroblast cells exposed to H₂O₂. The in vitro cytotoxicity of CSSO (1–500 µg/mL) and H₂O₂ (0.5 mM) was assessed using the CVDK-8 assay. Migration assays served as an in vitro wound healing model. The experimental groups were designed as follows: The control group received no treatment. In the H₂O₂-exposed group, L-929 cells were exposed to 0.5 mM H₂O₂ for 24 h. In the CSSO treatment groups, cells were pretreated with increasing concentrations of CSSO (10, 25, 50 and 100 µg/ml) for 3 h, followed by incubation with 0.5 mM H₂O₂ for 24 h. FGF-1 expression was quantified using Real-Time Polymerase Chain Reaction. The results demonstrated that exposure to H₂O₂ significantly decreased FGF-1 expression compared to that in the control group (P<0.01). Treatment with 25 µg/mL CSSO significantly increased FGF-1 levels relative to those in the control group (P<0.05). Notably, CSSO at concentrations of 50 and 100 µg/mL induced a more pronounced elevation, restoring FGF-1 expression to levels comparable to those in the control group (P>0.05). Migration assays showed that CSSO at 50 and 100 µg/mL significantly promoted fibroblast migration into the wound area, with 100 µg/mL achieving nearly complete wound closure. Our findings revealed that CSSO promoted cell migration and triggers the expression of FGF-1. Together, these results provide evidence of CSSO's regenerative potential of CSSO in tissue repair and set the stage for in vivo studies and clinical trials to confirm in vitro findings.

Keywords: *Cannabis sativa* seed oil, cell migration, FGF-1, H₂O₂, L-929.

***Cannabis sativa* Tohum Yağının H₂O₂ Kaynaklı L929 Fibroblast
Hücrelerinde FGF-1 Ekspresyonu ve Göçü Üzerindeki Koruyucu Etkileri**

Özet

Deri lezyonları, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceği için ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Doğal bileşikler, ekonomik, yaygın olarak erişilebilir ve düşük yan etki profiline sahip olduklarından yara iyileşmesi için kullanılabilir. Bu çalışmada, *Cannabis sativa* tohum yağının (CSSO) H₂O₂'ye maruz bırakılan L929 fibroblast hücrelerinde Fibroblast Büyüme Faktörü 1 (FGF-1) aktivitesini modüle etme ve yara iyileşmesini destekleme potansiyeli değerlendirilmiştir. CSSO (1–500 µg/mL) ve H₂O₂ (0,5 mM) in vitro sitotoksitesi CVDK-8 testi ile belirlenmiştir. Migrasyon testi in vitro yara iyileşme modeli olarak kullanılmıştır. Deneysel gruplar aşağıdaki şekilde tasarlanmıştır: Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmamıştır. H₂O₂ grubundaki L-929 hücreleri 24 saat boyunca 0,5 mM H₂O₂'ye maruz bırakılmıştır. CSSO tedavi gruplarında ise hücreler, 3 saat boyunca artan konsantrasyonlarda CSSO (10, 25, 50 ve 100 µg/mL) uygulanmış ve ardından 24 saat boyunca 0,5 mM H₂O₂ ile inkübe edilmiştir. FGF-1 ekspresyonu Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) ile kantitatif olarak ölçülmüştür. Bulgular, H₂O₂ maruziyetinin kontrol grubuna kıyasla FGF-1 ekspresyonunu anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (P<0,01). CSSO'nun 25 µg/mL konsantrasyonu, kontrol grubuna kıyasla FGF-1 düzeylerinde anlamlı artış sağlamıştır (P<0,05). Özellikle, CSSO'nun 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonları daha belirgin bir artış sağlamış ve FGF-1 ekspresyonunu kontrol grubuna eşdeğer seviyelerde kalmasını sağlamıştır (P>0,05). Göç testleri, CSSO'nun 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarının fibroblastların yara bölgesine göçünü anlamlı şekilde artırdığını göstermiş olup, 100 µg/mL konsantrasyonu neredeyse tam yara kapanması sağlamıştır. Sonuç olarak, CSSO hücre göçünü arttırmış ve FGF-1 ekspresyonunu indüklemiştir. Bu bulgular, CSSO'nun doku onarımında rejeneratif potansiyelini ortaya koymakta olup, in vitro bulguların doğrulanması için in vivo çalışmalar ve klinik denemeler için temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Cannabis sativa* tohum yağı; migrasyon; FGF-1; H₂O₂; L-929.



Discovery of Novel NLRP3 Inhibitors via the Virtual Screening Approach

Fehmi Metehan BENLİ^{1,*}

Agnieszka K. BRONOWSKA²

¹*Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE*

²*Newcastle University, Faculty of Science, Agriculture & Engineering, Department of Chemistry, Newcastle upon Tyne, UK*

***Correspond Author:** fehमितehan.benli@omu.edu.tr

NLRP3 (NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing protein 3) inflammasome plays a pivotal role in the innate immune system by regulating caspase-1 activation, the secretion of IL-1 β /IL-18, and gasdermin D-mediated pyroptotic cell death. Dysregulated activation of NLRP3 has been implicated in the pathogenesis of chronic inflammatory, cardiovascular, and neurodegenerative diseases, including Alzheimer's and Parkinson's disease. The most potent inhibitor reported, MCC950, was discontinued in phase II clinical trials due to hepatotoxicity. Here, we applied a structure-based drug discovery workflow combining large-scale virtual screening and molecular dynamics simulations to identify novel NLRP3 inhibitors. The prioritized compounds represent unique chemotypes, devoid of indacene, sulfonylurea, and carboxylic acid scaffolds, and are structurally distinct from previously reported NLRP3 inhibitors. The inhibitory activity of the selected compounds was tested in primary bone marrow-derived macrophages using a standard NLRP3 inflammasome activation assay. Several compounds exhibited significant inhibition of IL-1 β release at low micromolar concentrations, whereas a subset showed moderate or partial inhibitory effects. This study, based on both in silico and in vitro approaches, identified multiple promising lead candidates with unique chemical novelty, which may offer new opportunities for inflammasome inhibition.

Keywords: NLRP3 inflammasome, In Silico, Structure-Based Drug Discovery, Molecular Docking, Molecular Dynamic Simulation.

Acknowledgement: I would like to extend my sincere appreciation to my sponsor, the Republic of Türkiye Ministry of National Education, for providing me with the scholarship that has made my academic journey possible.

Yeni NLRP3 İnhibitörlerinin Sanal Tarama Yöntemi ile Keşfi

NLRP3 (NOD-, LRR- ve pyrin domaini içeren protein 3) inflamazomu, kaspaz-1 aktivasyonunu, IL-1 β /IL-18 salınımını ve gasdermin D aracılı piroptotik hücre ölümünü düzenleyerek bağışıklık sisteminde kritik bir rol oynamaktadır. NLRP3'ün düzensiz aktivasyonu, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları da dahil olmak üzere kronik inflamatuvar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Literatürde bildirilen en güçlü inhibitör MCC950, hepatotoksisite nedeniyle Faz II klinik denemelerde sonlandırılmıştır. Bu çalışmada, yeni NLRP3 inhibitörlerini belirlemek amacıyla geniş ölçekli sanal tarama ve moleküler dinamik simülasyonlarını birleştiren yapı temelli bir ilaç keşfi iş akışı uyguladık. Önceliklendirilen bileşikler, indacene, sülfonilüre ve karboksilik asit iskeletlerini içermeyen özgün kemotiplere sahip olup, önceki çalışmalarda bildirilen NLRP3 inhibitörlerinden yapısal olarak ayrılmaktadır. Seçilen bileşiklerin inhibitör etkinliği, standart bir NLRP3 inflamazom aktivasyon testi kullanılarak primer kemik iliği kökenli makrofajlarda test edildi. Birkaç bileşik, düşük mikromolar konsantrasyonlarda IL-1 β salınımını anlamlı şekilde inhibe ederken, bazıları ise orta düzeyde ya da kısmi inhibitör etki gösterdi. Bu hem in silico hem de in vitroya dayalı çalışma, özgün kimyasal yeniliklere sahip çok sayıda umut verici öncü bileşik ortaya koyarak inflamazom inhibisyonu için yeni fırsatları ortaya koyabilir.

Anahtar Kelimeler: NLRP3 inflamazom; in silico; yapı temelli ilaç keşfi; moleküler yerleştirme (docking); moleküler dinamik simülasyon.

Teşekkür: Akademik yolculuğumu mümkün kılan bursu sağlayarak bana destek olan Türkiye Cumhuriyeti Millî Eğitim Bakanlığı'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Evaluation of the Genotoxicity Potential of *Verbena officinalis* L. Extract on *Drosophila melanogaster* by Somatic Mutation and Recombination Test (SMART)

**Yigit GUNES^{1,*} Selenay UREY² Ece GOZUPERK¹ Nurcin YILMAZ¹
Ceren ANLAS¹ Oya USTUNER¹ Tulay BAKIREL¹**

¹*Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE*

²*Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** yigit.gunes@iuc.edu.tr

Medicinal plants, due to their biodiversity, economic and sustainable use, are preferred as alternatives to conventional drugs in the treatment of many diseases in traditional medicine. Despite the beneficial effects of medicinal plants, maintaining the balance between therapeutic and toxicological effects is considered the most important factor for safe treatment. Recent studies have revealed that many plant species used in traditional medicine for the treatment of various diseases may have toxicity potential due to their cytotoxic/genotoxic active ingredients. This has increased the importance of toxicological evaluation of herbal extracts, which are believed to have low toxicity based on long-term use.

Verbena officinalis L. (vervain; family: Verbenaceae) is a medicinal plant widely grown in the Mediterranean region and is currently used in folk medicine, particularly for the treatment of anxiety, insomnia, and depression. In traditional medicine, it is also used for reproductive and gynecological problems, as well as for stimulating uterine smooth muscle during pregnancy, increasing milk secretion, and treating digestive problems such as chronic prostatitis, hematuria, spasms, and stomach pain. In addition to its traditional uses, scientific studies have confirmed the antioxidant, anti-inflammatory, and antifungal activities of *V. officinalis*. Despite its widespread use in traditional medicine, studies on the toxicity potential of *V. officinalis* extracts are quite limited. In this study, the genotoxic potential of a water extract from *V. officinalis* was investigated in *Drosophila melanogaster*, an important model organism in genetic research.

In this study, the genotoxic effect of *V. officinalis* was investigated using the Somatic Mutation and Recombination Test (SMART). The study used multiple wing hair (mwh) and flare (flr³) mutant strains of *D. melanogaster*, and clone induction frequency (CIF) values were used to evaluate the results. When the data obtained from the SMART test were evaluated, the clone induction frequency was 0.51 in the negative control group, 0.46 in the 15 mg/ml concentration group, 1.02 in the 30 mg/ml concentration group, and 1.43 in the 60 mg/ml concentration group. This increase in clone induction frequency suggests that *V. officinalis*, especially at high concentrations, can induce somatic mutations and lead to genotoxic effects. Consequently, the obtained data have the potential to contribute to the assessment of the safety of *V. officinalis*. Furthermore, adapting the SMART test to herbal extracts may be beneficial in examining the safety profiles of different herbal products.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, Model organism, Genotoxicity, Somatic mutation, *Verbena officinalis* L.

***Verbena officinalis* L. Ekstresinin Genotoksisite Potansiyelinin *Drosophila melanogaster* Üzerinde Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART) ile Değerlendirilmesi**

Tıbbi bitkiler, biyoçeşitliliğinin yanı sıra ekonomik ve sürdürülebilir kullanımlarının bulunması nedeniyle de geleneksel tıpta birçok hastalığın tedavisinde konvansiyonel ilaçlara alternatif olarak tercih edilmektedir. Tıbbi bitkilerin faydalı etkilerine rağmen, terapötik ve toksikolojik etkiler arasındaki dengenin korunmasının güvenli tedavi için en önemli bir faktör olduğu görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, geleneksel tedavide çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok bitki türünün, içerdikleri sitotoksik/ genotoksik etkili aktif bileşenlerin bir sonucu olarak toksisite potansiyeli taşıyabileceklerini ortaya koymuştur. Bu durum, uzun süreli kullanımlarına dayanarak düşük toksisiteye sahip olduğuna inanılan bitkisel ekstrelerin toksikolojik yönden değerlendirilmesinin önemini artırmıştır.

Verbena officinalis L. (mine çiçeği; aile: Verbenaceae), Akdeniz bölgesinde yaygın olarak yetişen ve günümüzde halk tıbbında özellikle anksiyete, uykusuzluk ve depresyon tedavisinde kullanılan tıbbi bir bitkidir. Geleneksel tıpta ayrıca üreme sağlığı sorunları ve jinekolojik problemlerin yanı sıra gebelik sırasında uterus düz kasının uyarılması, süt salgısının artırılması, kronik prostatit, hematüri, spazm ve mide ağrısı gibi sindirim problemlerinin tedavisi amacıyla da kullanılmaktadır. Geleneksel kullanımının yanı sıra *V. officinalis*'in antioksidan, antiinflamatuvar ve antifungal aktivite sergilediği bilimsel çalışmalarla doğrulanmıştır. Geleneksel tedavide yaygın olarak kullanılmasına rağmen, *V. officinalis* ekstrelerinin toksisite potansiyellerine ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu doğrultuda planlanan çalışmada, *V. officinalis* bitkisinden elde edilen su ekstresinin genotoksisite potansiyeli, genetik araştırmalarda önemli bir model organizma olarak kabul edilen *Drosophila melanogaster* üzerinde araştırılmıştır.

Çalışmada, *V. officinalis*'in genotoksik etkisi Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART) ile incelenmiştir. *D. melanogaster*'in multiple wing hair (mwh) ve flare (flr³) mutant soylarının kullanıldığı çalışmada, sonuçların değerlendirilmesinde klon indüksiyon frekansı (KİF) değerleri esas alınmıştır. SMART testinden elde edilen veriler değerlendirildiğinde, klon indüksiyon frekansı negatif kontrol grubunda 0,51 iken, 15 mg/ml konsantrasyon uygulanan grupta 0,46; 30 mg/ml konsantrasyon uygulanan grupta 1,02; 60 mg/ml konsantrasyon uygulanan grupta ise 1,43 olarak saptanmıştır. Klon indüksiyon frekansındaki bu artış, *V. officinalis*'in özellikle yüksek konsantrasyonlarda somatik mutasyonları uyurabileceğini ve genotoksik etkiye yol açabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, elde edilen verilerin *V. officinalis*'in güvenilirliğinin değerlendirilmesine katkı sağlama potansiyeli vardır. Ayrıca SMART testinin bitkisel ekstrelerle adapte edilmesinin farklı bitkisel ürünlerin güvenilirlik profillerinin incelenmesine fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Drosophila melanogaster*; Model organizma, Genotoksisite, Somatik mutasyon, *Verbena officinalis* L.

Comparison of the Effects of Melatonin and Tryptophan-Containing Feeds Added to the Off-Season Ration and Regulin (Melatonin) Application on Estrus in Karacabey Merino Sheep

Muharrem SATILMIŞ^{1,*}

Murat ER¹

¹İzmir Bakırçay University, Menemen Vocational School, Department of Veterinary, İzmir, TÜRKİYE

***Correspond Author:** muharrem.satilmis@bakircay.edu.tr

In this study, the effects of dietary supplementation with melatonin- and tryptophan-containing feeds and the administration of subcutaneous Regulin® (Melatonin) implants on estrus induction and pregnancy rates were compared within the scope of the Karacabey Merino sub-project of the National Small Ruminant Breeding Project conducted in Balıkesir Province, Türkiye. Reproductive performance records of 60 Karacabey Merino ewes, aged 3–7 years, raised within the framework of the project, were used. The study evaluated interventions applied during the non-breeding season (February–April) prior to ram introduction in order to induce estrus. Animals that received no treatment other than grazing and routine feeding practices were designated as the control group (Group K). In addition to routine feeding, animals whose diet was supplemented with oats, soybean meal, wheat, maize, and grape pomace were assigned to experimental group 1 (Group Ç1). Animals that, similar to the control group, did not receive additional dietary supplementation but were treated with Regulin implants were designated as experimental group 2 (Group Ç2). According to the farm records, ewes in Group Ç1 were fed a concentrate mixture (25% barley + 20% maize + 25% oats + 20% soybean meal + 10% grape pomace) at 150–200 g per head daily beginning one month prior to ram introduction, increasing to 500 g per head one week later. Ewes in Group E2 received a subcutaneous Regulin implant containing 18 mg melatonin. Thirty days after treatment, rams were introduced freely into the groups for 40 days. One month after ram withdrawal, pregnancy was diagnosed by ultrasonography, and pregnancy rates were analyzed using the Least Squares method. Pregnancy rates in Groups K, E1, and E2 were found to be 77.8%, 95.0%, and 90.9%, respectively ($P>0.05$). In conclusion, although the differences between groups were not statistically significant, the higher estrus response achieved through the melatonin- and tryptophan-enriched feeding program compared to Regulin treatment is considered noteworthy.

Keywords: Estrus, Karacabey Merino, melatonin, regulin, tryptophan.

Acknowledgement: This study was conducted in Balıkesir as part of the "Public Breeding of the Karacabey Merino Sheep Breed Sub-Project" supported by the General Directorate of Agricultural Research and Policies.

Karacabey Merinosu Koyunlarda Sezon Dışı Rasyona İlave Edilen Melatonin ve Triptofan İçerikli Yemler ile Regulin (Melatonin) Uygulamasının Östrus Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada Balıkesir İlinde yürütülen Halk Elinde Küçükbaş Hayvan Islahı Projesi kapsamında Karacabey Merinosu alt projesinde sezon dışı kızgınlığın indüklenmesi amacıyla rasyona melatonin ve triptofan içerikli yemlerin ilave edilmesi ile hayvanlara deri altı (SC) Regulin® (Melatonin) implant uygulanmasının östrus ve gebe kalma oranları üzerine etkileri karşılaştırıldı. Araştırmada Halk Elinde Küçükbaş Hayvan Islahı Projesi kapsamında Balıkesir İlinde 3-7 yaşlarında 60 baş Karacabey Merinosu Koyunlara ait döl verimi kayıtları kullanıldı. Çalışmada sezon dışı (Şubat ve Nisan) koç katımı öncesi kızgınlığın indüklenmesi amacıyla yapılan uygulamalar değerlendirildi. Sürüde mera ve rutin besleme dışında hiçbir uygulama yapılmayan hayvanlar kontrol grubu (Grup K) olarak değerlendirildi. Kontrol grubundan farklı olarak rasyonlarına yulaf, soya küspesi, buğday, mısır ve üzüm posası ilave edilen grup çalışma grubu 1 (Grup Ç 1), kontrol grubunda olduğu gibi ekstra bir besleme programı uygulanmaksızın regulin uygulanan hayvanlar ise çalışma grubu 2 (Grup Ç2) olarak değerlendirildi. İşletme kayıtlarında Grup Ç1'deki hayvanlara koç katımından bir ay önce hayvan başına günlük 150-200 g, bir hafta sonra 500 g olarak yem karışımı (%25 Arpa + %20 Mısır + %25 Yulaf + %20 Soya fasulyesi küspesi + %10 Üzüm posası) verildi. Grup Ç2 'deki hayvanlara ise 18 mg melatonin içeren Regulin deri altı uygulandı. Uygulama sonrası 30 gün sonra gruplara serbest usulde koçlar katıldı. Koçlar sürüden ayrıldıktan bir ay sonra yapılan ultrason muayene sonuçlarına göre gruplar arası gebelik oranları En Küçük Kareler yöntemi ile incelendi. Grup K, Grup Ç 1 ve Grup Ç 2 sırasıyla gebelik oranları % 77,8, %95,0 ve % 90,9 ($P>0,05$) bulundu. Grup K, Ç1 ve Ç2'de gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, melatonin ve triptofanla zenginleştirilmiş besleme programı ile Regulin tedavisine göre daha yüksek östrus yanıtı elde edilmesinin önemli olduğu değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karacabey Merinosu, melatonin, regulin, triptofan, östrus.

Teşekkür: Bu çalışma, Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü tarafından desteklenen "Karacabey Merinosu Koyun Irkının Halk Islahı Alt Projesi" kapsamında Balıkesir'de yürütülmüştür.



Choline as Essential Nutrient and Neurotoxicity

Bilge Su SARI^{1,*}

Hüseyin GÜNGÖR²

¹Sivas Cumhuriyet University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Sivas, TÜRKİYE

²Dokuz Eylül University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, İzmir, TÜRKİYE

***Correspond Author: bsusari3007@gmail.com**

Choline, which is necessary for methyl metabolism, neurotransmitter synthesis, structural integrity of cell membranes and signal transduction functions, is a nutritional source of both animal and plant origin. Choline serves three fundamental physiological roles: it facilitates cholinergic neurotransmission, serves as a precursor for the biosynthesis of key membrane phospholipids such as phosphatidylcholine and sphingomyelin, and functions as a methyl group donor through its metabolite betaine, thereby contributing to essential methylation processes.

The methyl donating function of choline is of great importance in maintaining the balance of cellular antioxidant defense systems. Thus, the cell's struggle with oxidative stress and its death (apoptosis) are controlled.

Many studies conducted since the 1980's have revealed the accelerating effect of the box on the synthesis and release of acetylcholine, an important neurotransmitter in nerve cells. Following these findings, the Institute of Medicine (IOM) officially recognized choline as an essential nutrient in 1998. Its prominent role in neurological functions has proven critical in reducing memory loss and protecting the nervous system. A study examining postmortem brain samples from Alzheimer's patients reported significantly reduced levels of acetylcholine.

In addition, choline plays a vital role in preventing neural tube defects, which are among the congenital anomalies, and in supporting protective mechanisms against neurotoxicity in general. In this context, it is emphasized that choline supplementation is especially important for the sustainability of nervous system development and functions.

Keywords: Alzheimer, Choline, Memory Development, Neurotoxicity.

Temel Bir Besin Olarak Kolin ve Nörotoksisite

Metil metabolizması, nörotransmitter sentezi, hücre zarlarının yapısal bütünlüğü ve sinyal iletim işlevleri için gerekli olan kolin, hem hayvansal hem de bitkisel kaynaklı bir besin kaynağıdır. Kolinin temelde üç işlevi vardır: kolinerjik sinyallemeyi destekler, fosfatidilkolin ve sfingomiyelin gibi membran fosfolipidlerinin sentezine yardımcı olur ve metaboliti betain yoluyla metil donörü olarak hareket ederek çeşitli metilasyon reaksiyonlarına katkıda bulunur. Kolinin metil bağışlama işlevi, hücresel antioksidan savunma sistemlerinin dengede tutulmasında büyük önem taşımaktadır. Böylece hücrenin oksidatif stresle mücadelesi ve ölümü (apoptosis) kontrol altına alınmaktadır.

1980'li yıllardan itibaren gerçekleştirilen birçok çalışma, kolinin sinir hücrelerinde önemli bir nörotransmitter olan asetilkolinin sentezi ve salınımını hızlandırıcı etkisini ortaya koymuştur. Bu bulguların ardından, 1998 yılında Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) kolini resmi olarak esansiyel bir besin ögesi olarak tanımlamıştır. Kolinin nörolojik işlevler üzerindeki bu belirgin rolü, hafıza kaybının azaltılmasında ve sinir sisteminin korunmasında kritik öneme sahip olmuştur. Yapılan bir çalışmada alzheimer hastalarından alınan beyin örnekleri üzerinde yapılan otopsi çalışmaları, asetilkolin düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca kolin, doğumsal anomaliler arasında yer alan nöral tüp defektlerinin önlenmesi ve genel anlamda nörotoksisiteye karşı koruyucu mekanizmaların desteklenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, kolin takviyesinin özellikle sinir sistemi gelişimi ve fonksiyonlarının sürdürülebilirliği açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, Kolin, Hafıza Gelişimi, Nörotoksisite.



**Ethnoveterinary Medicinal Potential of *Alcea* Species and Phytochemical
Composition of *Alcea acaulis* from Flora of Diyarbakır, Türkiye**

Sara Buşra YARDIMCI^{1,*}

Fatma Ceren KIRGIZ²

Aysun İLHAN³

Doğa Can NALBANTOĞLU⁴

Mustafa YİPEL²

*¹Dicle University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology,
Diyarbakır, TÜRKİYE*

*²Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and
Toxicology, Hatay, TÜRKİYE*

³Pülümür Food, Agriculture and Forestry Department, Tunceli, TÜRKİYE

⁴Eskişehir Food Control Laboratory, Eskişehir, TÜRKİYE

***Correspond Author: sarabusraemiroglu@gmail.com**

Traditional practices used to increase productivity and welfare in animals, prevent and treat diseases are defined as Ethnoveterinary Medicine (EVM). A significant part of these practices consists of natural products (plants, animals, minerals, etc.) and varies according to regional differences. Plants and their phytochemicals exhibit numerous medicinal properties. As a result, plants and their products have been used in the treatment of various diseases since ancient times. EVM practices have several advantages, including accessibility, ease of preparation and application, natural sourcing, low cost, and environmental friendliness. However, phytotherapy practices also have disadvantages, such as the inability to accurately diagnose plants, difficulty in dosing, limited written records, and insufficient scientific studies. Therefore, it is crucial to document the plants used in EVH and to investigate the pharmacological and toxicological profiles of the phytochemicals they contain through scientific studies, as this is important for their use and the development of new therapeutic drugs. In this study, the aim was to determine the phytochemical composition of *Alcea acaulis* from the flora of Diyarbakır, Türkiye, which is locally named as “pıçek, hero, hero,” and “hatmi”, and to provide information on the potential of medicinal effects and use in EVH of *Alcea* species.

Keywords: Ethnoveterinary medicine, Veterinary phytotherapy, Phytochemical, *Alcea* sp., *A. acaulis*.

***Alcea* Türlerinin Etnoveteriner Hekimlikte Kullanımı ve Türkiye, Diyarbakır**

Florasında Bulunan *Alcea acaulis*'in Fitokimyasal Kompozisyonu

Hayvanlarda verim ve refahın artırılması, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için kullanılan geleneksel uygulamalar Etnoveteriner Hekimlik (EVH) olarak tanımlanmaktadır. Bu uygulamaların önemli bir kısmını doğal ürünler (bitki, hayvan, mineral vb.) oluşturmakta ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bitkiler ve sahip oldukları fitokimyasallar birçok medikal özellik göstermektedir. Bu nedenle tarihin erken dönemlerinden bu yana bitkiler ve ürünleri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. EVH uygulamalarının; ulaşılabilirlik, hazırlanma ve uygulama kolaylığı, doğal kaynaklardan elde edilmesi, düşük maliyet ve çevre dostu olması gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak fitoterapi uygulamalarında bitki teşhisinin doğru yapılamaması, dozajlama zorluğu, yazılı kayıtların sınırlı sayıda olması ve yeterli bilimsel çalışmaların olmaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle EVH'te kullanılan bitkilerin kayıt altına alınması ve bilimsel çalışmalarla bu bitkilerle içerdikleri fitokimyasalların farmakolojik ve toksikolojik profillerinin araştırılması; kullanımları ve yeni terapötik ilaçların geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada Türkiye, Diyarbakır florasında yer alan, halk arasında "pıçek, hiro, hero" ve "hatmi" gibi isimleri bulunan *Alcea* fitokimyasal kompozisyonun belirlenmesi ile *Alcea* türlerinin EVH'de kullanım ve medikal etki potansiyeli hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Etnoveteriner hekimlik, Veteriner fitoterapi, Fitokimyasal, *Alcea* sp., *A. acaulis*.

Pharmacokinetics of Oral and Subcutaneous Administration of Free and Liposomal Levamisole in Goats

Hasan SUSAR^{1,*}
Çağla ÇELEBİ¹

Murat ÇELEBİ²
Aybek YİĞİT⁴

Mehmet ÖZÜİÇLİ³
İzzet KARAHAN¹

¹*Balıkesir University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Balıkesir, TÜRKİYE*

²*Balıkesir University, Savastepe Vocational School, Department of Laboratory and Veterinary Health, Balıkesir, TÜRKİYE*

³*Balıkesir University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Parasitology, Balıkesir, TÜRKİYE*

⁴*İğdır University, Tuzluca Vocational School, Department of Pharmacy Services, İğdır, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** hasan.susar@balikesir.edu.tr

This study aimed to determine the pharmacokinetics of free and liposomal levamisole in goats after single oral and subcutaneous administrations at a dose of 7.5 mg/kg. The study developed a levamisole liposome and investigated relevant parameters: particle size, zeta potential, polydispersity index, encapsulation efficiency, pH, and morphology. Blood samples were collected by jugular venipuncture in heparinized tubes immediately before each free and liposomal levamisole treatment and at 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, and 480 min and 12, 18, and 24 h after oral and subcutan administration. Free and liposomal levamisole plasma concentrations were measured using high-performance liquid chromatography ultraviolet (HPLC–UV). Liposomal formulations showed significantly higher values than free formulations in terms of λ_z , C_{max} , C_{last} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{Exp} , and $OKS_{0-\infty}$ parameters ($p < 0.05$). In terms of route of administration, subcutaneous administration significantly increased C_{max} , C_{last} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ values ($p < 0.05$). In oral administration, the half-life and clearance of the drug were higher in the free formulation. The interaction between formulation and route of administration was found to be significant in the λ_z , $t_{1/2}$, AUC_{Exp} , V_{dalan} , $OKS_{0-\infty}$, and OKS_{0-t} parameters. Subcutaneous administration yielded better values than oral administration for the liposomal formulation. As a result, it was concluded that liposomal levamisole may exhibit better efficacy than free levamisole in goats. It was considered necessary to conduct studies in different animal species to confirm this finding.

Keywords: Goat, levamisole, liposome, HPLC, pharmacokinetic parameters.

Keçilerde Oral ve Deri Altı Yolla Uygulanan Serbest ve Lipozomal Levamizolün Farmakokinetiği

Bu çalışma, 7,5 mg/kg dozunda tek seferlik oral ve subkutan uygulamalar sonrasında keçilerde serbest ve lipozomal levamizolün farmakokinetiğini belirlemeyi amaçlamıştır. Çalışmada bir levamizol lipozomu geliştirilmiş ve ilgili parametreler incelenmiştir: partikül boyutu, zeta potansiyeli, polidispersite indeksi, kapsülleme verimliliği, pH ve morfoloji. Kan örnekleri, her bir serbest ve lipozomal levamizol tedavisinden hemen önce ve oral ve subkutan uygulamadan sonra 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240 ve 480 dakika ile 12, 18 ve 24 saat sonra heparinize tüplere juguler ven ponksiyonu ile alındı. Serbest ve lipozomal levamizol plazma konsantrasyonları, yüksek performanslı sıvı kromatografi ultraviyole (HPLC–UV) kullanılarak ölçüldü. Lipozomal formülasyonlar, λ_z , C_{max} , C_{last} , AUC 0-t, AUCO- ∞ , AUCExp ve OKSO- ∞ parametrelerinde serbest formülasyonlara göre anlamlı olarak daha yüksek değerler göstermiştir ($P<0,05$). Oral uygulamada, ilacın yarılanma ömrü ve klirensi serbest formülasyonda daha yüksek olmuştur. Uygulama yolu açısından derialtı uygulama, C_{max} , C_{last} , AUC 0-t ve AUCO- ∞ , değerlerini anlamlı şekilde artırmıştır ($P<0,05$). Formülasyon ve uygulama yolu arasındaki etkileşim, λ_z , $t_{1/2}$, AUCExp, V_{dalan} , OKSO- ∞ ve OKSO-t parametrelerinde anlamlı bulunmuştur. Deri altı uygulamada değerler oral uygulamaya göre lipozomal formülasyon açısından daha iyidir. Sonuç olarak lipozomal levamizolün, keçilerde serbest levamizole göre daha iyi etkinlik gösterebileceği kanaatine varılmıştır. Bu durumu ortaya koyabilmek amacıyla farklı hayvan türlerinde de çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Keçi, levamizol, lipozom, HPLC, farmakokinetik parametreler.



GLP Requirements and Applications in Cytotoxicity Tests

Yasemin SEZGİN^{1,*}

BEGÜM YURDAKÖK DİKMEN²

*¹Kırıkkale University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology,
Kırıkkale, TÜRKİYE*

*²Ankara University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology,
Ankara, TÜRKİYE*

***Correspond Author: yaseminsezgin@kku.edu.tr**

Good Laboratory Practice (GLP) principles provide a structured framework that ensures reliability, reproducibility, and validity in preclinical safety studies, including cytotoxicity tests. Compliance with GLP is of particular importance in veterinary drug research, where candidate compounds must be comprehensively evaluated for safety before moving on to clinical applications. Cytotoxicity tests conducted on cell lines or primary cultures are one of the fundamental steps in preclinical toxicological evaluation. These tests not only provide early information about the potential adverse effects of new molecules, but also guide dose selection and further in vivo studies. However, if GLP standards are not strictly adhered to, the results may lose their validity, inter-laboratory comparability, and acceptability to regulatory authorities. In veterinary medicinal products, which are compatible with human drug development standards while also taking into account species-specific considerations, GLP-compliant cytotoxicity tests ensure data integrity, facilitate international recognition, and reduce the unnecessary repetition of experiments. Additionally, by improving data quality, GLP contributes to animal welfare in line with the 3R (Replacement, Reduction, Refinement) principles. This review examines the role of GLP in cytotoxicity testing and its implications for veterinary drug development.

Keywords: GLP, Cytotoxicity tests, Veterinary drugs.

Sitotoksisite Testlerinde GLP Şartları ve Uygulamaları

İyi Laboratuvar Uygulamaları (Good Laboratory Practice, GLP) ilkeleri, sitotoksisite testleri de dahil olmak üzere klinik öncesi güvenlik çalışmalarında güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve geçerliliği sağlayan yapılandırılmış bir çerçeve sunar. Aday bileşiklerin klinik uygulamalara geçmeden önce güvenlik açısından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gereken veteriner ilaç araştırmalarında GLP'ye uyum özel bir önem taşır. Hücre hatları veya primer kültürler üzerinde gerçekleştirilen sitotoksisite testleri, klinik öncesi toksikolojik değerlendirmenin temel basamaklarından biridir. Bu testler, yeni moleküllerin olası advers etkileri hakkında erken bilgi sunmakla kalmaz, aynı zamanda doz seçimine ve ileri in vivo çalışmalara da yön verir. Ancak GLP standartlarına sıkı sıkıya uyulmadığı durumda elde edilen sonuçlar geçerliliğini, laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirliğini ve düzenleyici otoriteler nezdinde kabul edilebilirliğini kaybedebilir. İnsanlarda ilaç geliştirme standartlarıyla uyumlu olmakla birlikte, türlere özgü hususları da dikkate alan veteriner tıbbi ürünlerde, GLP'ye uygun sitotoksisite testleri veri bütünlüğünü güvence altına alır, uluslararası düzeyde tanınırlığı kolaylaştırır ve deneylerin gereksiz tekrarlanmasını azaltır. Ayrıca, veri kalitesinin artırılması yoluyla GLP, 3R (Replacement, Reduction, Refinement) prensipleriyle uyumlu olarak hayvan refahına da katkıda bulunur. Bu derlemede, sitotoksisite testlerinde GLP'nin rolü ele alınarak; veteriner ilaçların geliştirilmesi, güvenlik değerlendirmesi ve ruhsatlandırma süreçlerindeki kritik önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: GLP, Sitotoksisite testleri, Veteriner ilaçları.

**Pharmacokinetics and Effects of Tolfenamic Acid After
Dehorning with Lidocaine or Xylazine in Calves**

Orhan CORUM¹

Murat YUKSEL²

Duygu Durna CORUM¹

Devran COSKUN³

Fatma AKIN^{3,*}

Mustafa CELLAT⁴

Mustafa HITIT⁵

Kamil UNEY⁶

*¹Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Pharmacology and Toxicology, Hatay, TÜRKİYE*

*²Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics
and Gyneacology, Hatay, TÜRKİYE*

*³Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Siirt, TÜRKİYE*

*⁴Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Physiology, Hatay, TÜRKİYE*

*⁵Prairie View A&M University, College of Agriculture, Food and Natural Resources,
Cooperative Agricultural Research Center, Texas, UNITED STATES*

*⁶Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Konya, TÜRKİYE*

***Correspond Author: akinfatma5610@gmail.com**

The aim of this study was to evaluate the pharmacokinetics and efficacy of tolfenamic acid after administration alone or in combination with lidocaine and xylazine in dehorned calves. The study was conducted on 36 horned Holstein calves. Calves were randomly divided into 6 equal groups as healthy control (HC), healthy tolfenamic acid (TC), dehorning control (DC), dehorning+tolfenamic acid (DT), dehorning+standard analgesia protocol (DXL), and dehorning+standard analgesia protocol+tolfenamic acid (DXLT). Xylazine and lidocaine were used as standard analgesic protocol. Tolfenamic acid was administered intramuscularly at a dose of 4 mg/kg. Plasma levels of tolfenamic acid were measured by high-pressure liquid chromatography, while cortisol and haptoglobin levels were measured by ELISA. In addition, the respiration rate, heart rate, and eye temperature of the calves were recorded. Tolfenamic acid was detected up to 72 hours in the TC and DT groups and up to 96 hours in the DXLT group. In the TC group, $t_{1/2\lambda z}$, $AUC_{0-\infty}$, Cl_T/F , V_{darea}/F , C_{max} , and T_{max} values were 13.41 hours, 41.18 hours* $\mu g/mL$, 0.10 L/hour/kg, 1.88 L/kg, 3.02 $\mu g/mL$, and 0.74 hours, respectively. Compared with the TC and DT groups, $t_{1/2\lambda z}$, $AUC_{0-\infty}$, and T_{max} values were found to be increased, while Cl_T/F decreased, in the DXLT group. No differences were found between the groups in V_{darea}/F and C_{max} values. Compared with the DC group, mean cortisol and haptoglobin concentrations were significantly reduced in the DT, DXL, and DXLT groups, with the lowest levels observed in the DXLT group. Heart rate was significantly lower in the DXL group compared to the HC, TC, DC, and DT groups, and in the DXLT group compared to the HC and TC groups. No difference was observed between the groups in respiratory rate and

eye temperature. When pharmacokinetic and physiological parameters were evaluated, it was concluded that xylazine+lidocaine+tolfenamic acid combined treatment could be preferred for optimum analgesic effect in the dehorning procedure.

Keywords: Tolfenamic acid, Dehorning, Calf, Cortisol, Haptoglobulin, Pharmacokinetics.

Acknowledgement: This project supported by the Scientific and Technological Research Council of Türkiye (Project No. 1230256).

Buzağlarda Lidokain veya Ksilazin ile Boynuz Kesme İşleminde

Sonra Tolfenamik Asitin Farmakokinetiği ve Etkileri

Bu araştırmanın amacı boynuzsuzlaştırma işlemi yapılan buzağlarda tek veya lidokain ve ksilazinin ile kombine kullanım sonrası tolfenamik asitin farmakokinetiği ve etkinliğini değerlendirmektir. Araştırma 36 adet boynuzlu holstein ırkı buzağı üzerinde gerçekleştirildi. Buzağlar sağlıklı kontrol (SK), sağlıklı tolfenamik asit (TK), dehorning kontrol (DK), dehorning+tolfenamik asit (DT), dehorning+standart analjezi protokolü (DKL) ve dehorning+standart analjezi protokolü+tolfenamik asit (DKLT) olmak üzere rastgele 6 eşit gruba ayrıldı. Standart analjezi protokolü olarak ksilazin ve lidokain kullanıldı. Tolfenamik asit 4 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı. Tolfenamik asitin plazma düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde, kortizol ve haptoglobulin düzeyleri ise ELISA'da ölçüldü. Ayrıca buzağların solunum sayısı, kalp atımı ve göz sıcaklıkları kayıt altına alındı. Tolfenamik asit TK ve DT gruplarında 72. saate kadar DKLT grubunda ise 96. saate kadar tespit edildi. TK grubunda $t_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$, Cl_T/F , V_{darea}/F , C_{max} ve T_{max} değerleri sırasıyla 13,41 saat, 41,18 saat* $\mu g/mL$, 0,10 L/saat/kg, 1,88 L/kg, 3,02 $\mu g/mL$ ve 0,74 saat idi. TK ve DT grupları ile karşılaştırıldığında DKLT grubunda $t_{1/2\lambda z}$, $EAA_{0-\infty}$ ve T_{max} değerlerinin arttığı ve Cl_T/F değerinin azaldığı belirlendi. V_{darea}/F ve C_{max} değerlerinde gruplar arasında herhangi bir farklılık belirlenmedi. DK grubu ile karşılaştırıldığında, DT, DKL ve DKLT gruplarında ortalama kortizol ve haptoglobulin konsantrasyonunun önemli oranda azaldığı ve en düşük düzeyin DKLT grubunda elde edildiği belirlendi. Kalp atımı DKL grubunda SK, TK, DK ve DT gruplarına göre, DKLT grubunda ise SK ve TK gruplarına göre önemli oranda düşük idi. Solunum sayısı ve göz sıcaklığında gruplar arasında herhangi bir farklılık görülmedi. Farmakokinetik ve fizyolojik parametreler değerlendirildiğinde boynuzsuzlaştırma işleminde optimum analjezik etki için ksilazin+lidokain+tolfenamik asit kombine uygulamasının tercih edilebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tolfenamik asit, Boynuzsuzlaştırma, Buzağı, Kortizol, Haptoglobulin, Farmakokinetik.

Teşekkür: Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (Proje No: 1230256) tarafından desteklenmiştir.

**Comparative Cytotoxicity Evaluation of Aerial
and Root Extracts of Five *Eryngium* Species on HepG2 Cells**

**Semi Sertaç BAĞIRSAKÇI^{1,3,*} Arzu Aslı BAŞARAN^{1,2} Sinem Aslan-ERDEM²
Sevcan YANGIN⁴ Ayhan FİLAZİ³ Begüm YURDAKÖK-DİKMEN³**

¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmacology and
Toxicology, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, TÜRKİYE

³Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, TÜRKİYE

⁴Ankara University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, TÜRKİYE

***Correspond Author:** ssbagirsakci@ankara.edu.tr

The genus *Eryngium* (Apiaceae) comprises over 250 species distributed worldwide, many of which have been used in ethnomedicine for their diuretic, anti-inflammatory, antimicrobial, and wound-healing properties. Despite their ethnobotanical relevance, the cytotoxic potential of *Eryngium* species—particularly in the context of liver cancer—remains underexplored. In this study, we investigated the cytotoxic effects of 70% ethanolic lyophilized extracts from both aerial and root parts of five *Eryngium* species—*E. campestre*, *E. bithynicum*, *E. billardierei*, *E. creticum*, and *E. falcatum*—on HepG2 human liver carcinoma cells. These species were selected due to their phylogenetic proximity within the genus, yet they exhibit distinct morphological characteristics and ecological adaptations, providing a comparative framework to evaluate species-specific and organ-specific differences in cytotoxic activity. Cell viability was assessed through standard cytotoxicity assays, and the results were reported as mean values with standard deviations. Among the tested samples, the root extract of *E. billardierei* exhibited the strongest cytotoxic activity with the lowest IC₅₀ value (0.081 ± 0.004 mg/mL), suggesting significant potential for anticancer effects. In contrast, the aerial extract of *E. bithynicum* showed the highest IC₅₀ value (2.507 ± 0.852 mg/mL), indicating the weakest cytotoxic effect. Moderate cytotoxicity was observed in the aerial extracts of *E. billardierei* (1.67 ± 0.718 mg/mL), *E. creticum* (1.352 ± 0.085 mg/mL), and both root (1.341 ± 0.093 mg/mL) and aerial (0.964 ± 0.294 mg/mL) extracts of *E. falcatum*. *E. campestre* showed relatively low IC₅₀ (0.586 ± 0.176 mg/mL) among aerial parts. Notably, none of the samples had IC₅₀ values below 0.03 mg/mL, the threshold commonly associated with strong anticancer potential, though *E. billardierei* root extract comes closest and warrants further investigation. Root and aerial part comparisons revealed that the root extract of *E. billardierei* exhibited markedly higher cytotoxicity than its aerial counterpart, highlighting significant organ-specific differences in bioactive compound distribution. These findings suggest that both species-specific and organ-specific factors play critical roles in determining the cytotoxic potential of

Eryngium extracts, and highlight *E. billardierei* root as a particularly promising candidate for future phytochemical and anticancer investigations

Keywords: Anticancer, Cytotoxicity, *Eryngium*, HepG2, IC50.

Beş *Eryngium* Türünün Toprak Üstü ve Kök Ekstraktlarının HepG2 Hücreleri Üzerindeki Karşılaştırmalı Sitotoksikite Değerlendirmesi

Eryngium (Apiaceae) cinsi, dünya çapında dağılmış 250'den fazla türe sahiptir ve bunların çoğu, idrar söktürücü, iltihap giderici, antimikrobiyal ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle etnomedikal tıpta kullanılmaktadır. Etnobotanik önemlerine rağmen, *Eryngium* türlerinin sitotoksik potansiyeli, özellikle karaciğer kanseri bağlamında, henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, beş *Eryngium* türünün (*E. campestre*, *E. bithynicum*, *E. billardierei*, *E. creticum* ve *E. falcatum*) hem toprak üstü hem de kök kısımlarından elde edilen %70 etanolü liyofilize özütlerin HepG2 insan karaciğer karsinomu hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırdık. Bu türler, cins içindeki filogenetik yakınlıkları nedeniyle seçilmiş olmakla birlikte, farklı morfolojik özellikler ve ekolojik adaptasyonlar sergileyerek, türlere ve organlara özgü sitotoksik aktivite farklılıklarını değerlendirmek için karşılaştırmalı bir çerçeve sunmaktadır. Hücre canlılığı, standart sitotoksikite analizleriyle değerlendirilmiş ve sonuçlar standart sapmalarla birlikte ortalama değerler olarak bildirilmiştir. Test edilen örnekler arasında, *E. billardierei* kök ekstresi en düşük IC₅₀ değeriyle (0,081 ± 0,004 mg/mL) en güçlü sitotoksik aktiviteyi gösterdi ve bu da antikanser etki potansiyelinin önemli olduğunu gösterdi. Buna karşılık, *E. bithynicum*'un toprak üstü ekstresi en yüksek IC₅₀ değerini (2,507 ± 0,852 mg/mL) gösterdi ve bu da en zayıf sitotoksik etkiye işaret etti. *E. billardierei*'nin (1,67 ± 0,718 mg/mL), *E. creticum*'un (1,352 ± 0,085 mg/mL) toprak üstü ekstrelerinde ve *E. falcatum*'un hem kök (1,341 ± 0,093 mg/mL) hem de toprak üstü (0,964 ± 0,294 mg/mL) ekstrelerinde orta düzeyde sitotoksikite gözlemlendi. *E. campestre*, toprak üstü kısımlarda nispeten düşük IC₅₀ (0,586 ± 0,176 mg/mL) gösterdi. Özellikle, örneklerin hiçbirisi, güçlü antikanser potansiyeli ile yaygın olarak ilişkilendirilen eşik değer olan 0,03 mg/mL'nin altında IC₅₀ değerlerine sahip değildi; ancak *E. billardierei* kök ekstresi en yakın olanıydı ve daha fazla araştırmayı gerektiriyordu. Kök ve toprak üstü kısım karşılaştırmaları, *E. billardierei* kök ekstresinin toprak üstü muadilinden belirgin şekilde daha yüksek sitotoksikite sergilediğini ortaya koydu ve biyoaktif bileşik dağılımında organa özgü önemli farklılıkları vurguladı. Bu bulgular, türe özgü ve organa özgü faktörlerin *Eryngium* özütlerinin sitotoksik potansiyelini belirlemede kritik roller oynadığını düşündürmekte ve *E. billardierei* kökünün gelecekteki fitokimyasal ve antikanser araştırmaları için özellikle umut vadeden bir aday olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, Sitotoksikite, *Eryngium*, HepG2, IC50.



**Phytochemical Composition of Sweet flag (*Acorus calamus*)
and Potential Use in Animal Diseases**

Yasin ÖZTÜRK^{1,*}

Merve ÖZTÜRK²

Fulya ALTINOK YİPEL³

¹*Necmettin Erbakan University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Pharmacology and Toxicology, 42310 Ereğli, Konya, TÜRKİYE*

²*Necmettin Erbakan University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal
Medicine, 42310 Ereğli, Konya, TÜRKİYE*

³*Hatay Mustafa Kemal University, Samandağ Vocational School, Department of Veterinary
Science, 31060 Hatay, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** yasinozturk@erbakan.edu.tr

Despite advances in the pharmaceutical industry and the increasing use of synthetic drugs, approximately 70% of the world's population still uses medicinal plants, of which there are more than 10,000 types, to treat illnesses. In addition, the complex phytochemical compositions of medicinal plants are being revealed using modern methods, continuing to serve as an important resource and model for new drug research from an ethnopharmacological perspective. *Acorus calamus*, locally called “Eğir otu, Eğir kökü”, universally called ‘Sweet flag’ is a medicinal aquatic plant found in northwestern and central Anatolia in Türkiye, whose rhizomes have been used to treat illnesses since ancient times. *A. calamus* possesses antibacterial, antiviral, antifungal, antitumor, anticancer, analgesic, anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, and cardioprotective effects due to its phytochemicals (monoterpenes, sesquiterpenes, phenylpropanoids, flavonoids, etc.). The phytochemical content, therapeutic potential, efficacy, and safety of alternative plants that possibly used in the treatment of animal diseases are important parameters in the field of animal health. The aim of this study was to determine the phytochemical composition of *A. calamus* from the flora of Konya, Türkiye, by GC-MS analysis and to provide information on its potential use in the treatment of animal diseases.

Keywords: *Acorus calamus*, Animal diseases, GC-MS, Ethnopharmacology, Phytochemical.

Eğirotu (*Acorus calamus*)'nun Fitokimyasal Kompozisyonu ve Hayvan Hastalıklarında Kullanım Potansiyeli

İlaç endüstrisindeki gelişmeler ve artan sentetik ilaçlara rağmen dünya nüfusunun yaklaşık %70'i hala hastalıkların tedavisi için 10.000'den fazla türü bulunan tıbbi bitkileri kullanmaktadır. Ayrıca güncel yöntemlerle tıbbi bitkilerin karmaşık fitokimyasal kompozisyonları ortaya konularak etnofarmakolojik açıdan yeni ilaç araştırmaları için önemli bir kaynak ve model olmaya devam etmektedir. Türkiye'de kuzey batı ve orta Anadolu da dağılım gösteren, yöresel olarak 'Eğir otu, Eğir kökü', evrensel olarak 'Sweet flag' olarak adlandırılan *Acorus calamus*, özellikle rizomları antik çağlardan beri hastalıklarda kullanılan tıbbi su bitkisidir. *A. calamus* sahip olduğu fitokimyasal (monoterpenler, seskiterpenler, fenilpropanoidler, flavonoidler gb.) kaynaklı antibakteriyel, antiviral, antifungal, antitümör, antikanser, analjezik, antienflamatuar, antioksidan, nöroprotektif, kardiyoprotektif etkilere sahiptir. Hayvan hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek alternatif bitkilerin fitokimyasal içerikleri, terapötik potansiyelleri, etkinlik ve güvenilirliklerinin değerlendirilmesi hayvan sağlığı alanı açısından önemli parametrelerdir. Bu çalışmanın amacı Türkiye, Konya florasında yer alan *A. calamus*'un GC-MS analiziyle fitokimyasal kompozisyonun belirlenmesi ve hayvan hastalıklarının tedavisinde kullanım potansiyeli hakkında bilgi verilmesidir.

Anahtar Kelimeler: *Acorus calamus*, Hayvan hastalıkları, GC-MS, Etnofarmakoloji, Fitokimyasal.



Invisible Threat: Neurotoxic Effects of Nanoparticles

Ece GOZUPERK^{1,*}

Tülay BAKIREL¹

¹*Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** ece.gozuperk@iuc.edu.tr

Environmental toxicants can trigger neurodegenerative processes in living organisms, raising significant concerns for both ecological and human health. Among numerous risk factors, nanoparticles have attracted particular attention due to their microscopic size and structural diversity. Notably, nanoparticles originating from vehicle emissions and industrial activities are known to reach the central nervous system, where they may induce undesirable effects such as inflammation and oxidative stress. Recent studies have demonstrated that exposure to nanoparticles can impair cognitive functions, exerting pronounced effects on memory and learning through alterations in synaptic plasticity and neuroinflammatory processes within key brain regions, such as the hippocampus. At the molecular level, nanoparticles have been found to trigger microglial activation, leading to chronic inflammatory responses that contribute to neuronal cell death. Furthermore, these particles can disrupt mitochondrial functions, adversely affecting cellular energy metabolism, and may cause DNA damage. Despite the challenges in translating findings from experimental studies to real-life conditions, understanding the mechanisms by which nanoparticles initiate and exacerbate neurodegenerative diseases is critical for improving risk assessment and guiding public health interventions. Many neurological disorders observed in companion animals share clinical and morphological similarities with those in humans. Given that they inhabit the same environmental conditions, companion animals exhibit parallel disease spectra, offering valuable insights into the potential impacts of nanoparticle exposure. This similarity underscores the significant potential of translating data obtained from animal models to human health. The present review aims to highlight the effects of nanoparticles on cognitive health in animals, providing an overview of current findings and recent research trends.

Keywords: Nanoparticles, Neurotoxicity, Animal health.

Görünmez Tehlike: Nanopartiküllerin Nörotoksik Etkileri

Çevresel toksikantlar canlılarda nörodejeneratif süreçleri tetikleyerek hem ekolojik hem de insan sağlığı açısından önemli endişelere yol açmaktadır. Risk oluşturan çok sayıda etmen arasında nanopartiküller, mikroskobik boyutları ve çeşitlilik arz eden yapıları nedeniyle dikkat çekmektedir. Özellikle araç emisyonları ve endüstriyel faaliyetlerden köken alan nanopartiküllerin merkezi sinir sistemine ulaşarak enflamasyon ve oksidatif stres gibi istenmeyen etkilere sebep olabildiği bilinmektedir. Güncel çalışmalar, nanopartiküllere maruziyetin bilişsel işlevleri bozabileceğini ve hipokampus gibi anahtar beyin bölgelerindeki sinaptik plastisite ile nöroinflamatuvar süreçlerdeki değişiklikler aracılığıyla hafıza ve öğrenme üzerinde belirgin etkileri olabileceğini göstermiştir. Moleküler düzeyde incelendiğinde, nanopartiküllerin mikrogial aktivasyonu tetikleyerek kronik inflamatuvar yanıt oluşturduğu ve bu sürecin nöronal hücre ölümüne katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu partiküllerin mitokondriyal fonksiyonları bozarak hücresel enerji metabolizmasını olumsuz etkilediği ve DNA hasarına yol açabileceği gösterilmiştir. Deneysel çalışmalardan elde edilen bulguların gerçek hayat koşullarına adaptasyonundaki zorluklara rağmen nanopartiküllerin nörodejeneratif hastalıkları tetikleyici ve ilerletici mekanizmalarını anlamak risk değerlendirmesini geliştirmek ve halk sağlığı girişimlerine rehberlik etmek için kritik öneme sahiptir. Evcil hayvanlarda görülen birçok nörolojik bozukluk, klinik ve morfolojik olarak insanlarla benzerlik taşımaktadır. İnsanlarla ortak çevresel koşullara sahip olmaları nedeniyle paralel hastalık spektrumu göstermeleri, nanopartikül maruziyetinin potansiyel etkilerini anlamamızda yol gösterici niteliktedir. Bu durum, hayvan modellerinden elde edilen verilerin insan sağlığına yansımaları açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır. Sunulan derleme bildiride nanopartiküllerin hayvan bilişsel sağlığı üzerindeki etkilerine odaklanarak, mevcut bulgular ve güncel araştırma yönelimleri hakkında bilgi paylaşılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nanopartiküller, Nörotoksisite, Hayvan sağlığı.



Vanillic acid attenuates pyraclostrobin-induced oxidative stress in *Drosophila melanogaster*

Sinan İNCE^{1,*}

Fahriye ZEMHERİ NAVRUZ²

Ali TÜREYEN³

Gamze ATAMAN⁴

¹*Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE*

²*Bartın University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Bartın, TÜRKİYE*

³*Republic of Türkiye Ministry of Health Eskisehir City Hospital, Department of Gastroenterology, Eskisehir, TÜRKİYE*

⁴*Bartın University, Institute of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Bartın, TÜRKİYE*

***Correspond Author: incsesinan@gmail.com**

Pyraclostrobin, a strobilurin fungicide, is widely used in the world. In this study, the protective effect of vanillic acid against pyraclostrobin-induced oxidative stress and its role in the *Nrf2/Keap1* signaling pathway were investigated in *Drosophila melanogaster*. The experimental groups were composed of control, pyraclostrobin (250 µg/L), and 0.1, 0.5, and 1 mg/L doses of vanillic acid alone and in combination with pyraclostrobin. Pyraclostrobin treatment reduced the larval to pupal emergence and the emergence of male and female adult flies. In addition, increased malondialdehyde levels, whereas glutathione levels and activities of antioxidant enzymes (SOD and CAT) decreased in pyraclostrobin-treated flies. Also, pyraclostrobin caused DNA damage in *Drosophila melanogaster*. In addition, pyraclostrobin up-regulated the expression levels of oxidative stress-related genes (*SOD*, *CAT*, *gclc*, *Nrf2*, *Keap1*, and *hsp70*). Vanillic acid treatment prevented larval toxicity and improved biochemical and oxidative stress-related parameters in flies exposed to pyraclostrobin. In conclusion, vanillic acid was effective in preventing pyraclostrobin toxicity in *Drosophila melanogaster* by enhancing development and reducing oxidative stress via the *Nrf2/Keap1* signaling pathway.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, *Nrf2/Keap1*, oxidative stress, pyraclostrobin, vanillic acid.

Acknowledgement: This study was financially supported by a grant from the Afyon Kocatepe University Scientific Research Council of Türkiye (Project No: 23.VF.04).

Vanillik Asit *Drosophila melanogaster*'de Piraklostrobin Kaynaklı Oksidatif Stresi Hafifletir

Pyraclostrobin strobilurin fungusit olarak dünyada yaygın bir kullanım alanı bulmaktadır. Bu çalışmada, vanillik asitin pyraclostrobin kaynaklı oksidatif strese karşı koruyucu etkisi ve *Nrf2/Keap1* sinyallemedeki rolü *Drosophila melanogaster*'lerde araştırıldı. Deney grupları; kontrol, pyraclostrobin (250 µg/L); grubu ve ek olarak vanillik asitin 0,1, 0,5 ve 1 mg/L dozlarının tek başlarına ve pyraclostrobin ile birlikte olan grupları şeklinde oluşturuldu. Pyraclostrobin uygulaması larvadan pupaya oluşu ile birlikte dişi ve erkek ergin sinek oluşumlarını azalttı. Ayrıca pyraclostrobin verilen sineklerde malondialdehit seviyeleri artmış ve glutasyon ve antioksidan enzimlerin (SOD ve CAT) aktiviteleri azaldı. Bununla birlikte pyraclostrobin *Drosophila melanogaster*'lerde DNA hasarı oluşumuna neden oldu. Ek olarak pyraclostrobin oksidatif stresle ilişkili genlerin ekspresyon düzeylerini (*SOD*, *CAT*, *gclc*, *Nrf2*, *Keap1* ve *hsp70*) yukarı regüle etti. Vanillik asit uygulaması pyraclostrobine maruz bırakılan sineklerde larval toksisteyi önledi ve biyokimyasal ve oksidatif stresle ilişkili parametreleri iyileştirdi. Sonuç olarak vanillik asit, *Drosophila melanogaster*'lerde gelişimi artırarak ve oksidatif stresi *Nrf2/Keap1* sinyal yolu ile azaltarak pyraclostrobin toksisitesini önlemede etkili oldu.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, *Nrf2/Keap1*, oksidatif stress, pyraclostrobin, vanillik asit.

Acknowledgement: Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurumu tarafından finansal olarak desteklenmiştir (Proje No: 23.VF.04).

Investigation of the Effects of Gold Nanoparticles and Nanoemulsion Synthesized from CBD Oil Extracted from the Cannabis Plant on Uterine Contraction

Zeyno NUHOĞLU^{1,*}

Y. Kürşad DAŞ¹

Çiğdem DİKBAŞ²

Hikmet Özgün İŞCAN¹

Müberra ANDAÇ²

Abdurrahman AKSOY¹

Gassan H. MATAR²

¹*Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye*

²*Department of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye*

***Correspond Author:** zeyno.nuhoglu@omu.edu.tr

The uterus is one of the most powerful muscular organs in the human body. It is composed of multiple layers of smooth muscle tissue and plays a crucial role during childbirth. However, the premature onset of uterine contractions leads to preterm birth, which is a significant cause of neonatal mortality and morbidity. Reducing the incidence of preterm birth is important in minimizing associated social, psychological, and economic burdens. Additionally, dysmenorrhea, characterized by high levels of pain, is one of the most common gynecological conditions and can significantly affect daily life, social activities, and work productivity.

Cannabidiol (CBD), a non-psychotropic phytocannabinoid derived from the cannabis plant, has been reported to inhibit L-type calcium channels, thereby suppressing the contractility of smooth muscle cells and interfering with excitation-contraction coupling in cardiomyocytes. Nanoparticles (NPs) are currently utilized in various biomedical applications, including biosensors, biocompatible materials, and targeted drug delivery systems. The ultra-small size of metal-based NPs and their high reactivity with cellular proteins enhance their ability to penetrate biological structures, potentially increasing the efficacy of therapeutic agents.

This study aimed to develop potential therapeutic agents for inhibiting uterine contractions, particularly for use in tocolysis (prevention of preterm labor) and alleviation of dysmenorrhea. For this purpose, gold nanoparticles (CBD_AuNPs) were synthesized using a biosynthesis method with 40% pure CBD oil extracted from the cannabis plant, while a nanoemulsion formulation (CBD_0.8% EM) was also prepared. Additionally, chemically synthesized AuNPs (CS_AuNPs) were obtained using the citrate reduction method for comparative analysis. The synthesized nanoparticles were characterized using advanced techniques, including UV-Vis spectroscopy, SEM, STEM, EDX, and XRD. Measurements were carried out on both the average particle size and the zeta potential to determine the physicochemical properties of the nanoformulations.

The relaxant effects of all formulations on oxytocin-induced uterine smooth muscle contractions were evaluated using an isolated organ bath system. The results demonstrated that nanoformulations—particularly CBD_AuNPs and CS_AuNPs—exhibited significantly superior effects compared to pure CBD in both short- and long-term response profiles. The nanoemulsion formulation (CBD_0.8% EM) showed a notable advantage in long-term efficacy. These findings indicate that the therapeutic effectiveness of CBD depends not only on the active compound itself but also on the structure of the delivery system. Therefore, nanoformulations are recommended for improved bioavailability and efficacy, especially in anti-spasmodic applications. Future studies evaluating the

in vivo efficacy and safety of these formulations may provide more comprehensive data to support their clinical potential.

Keywords: Cannabidiol (CBD), uterine contractions, gold nanoparticles (AuNPs), nanoemulsion, tocolytic.

Kenevir Bitkisinden Ekstrakte Edilen CBD Yağından Sentezlenen AuNP'lerin ve Nanoemülsiyonun Uterus Kasılmaları Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Uterus, insan vücudundaki en güçlü düz kas organlarından biridir. Birden fazla katmandan oluşan düz kas dokusundan meydana gelir ve doğum sürecinde hayati bir rol oynar. Ancak uterus kasılmalarının erken başlaması, neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan preterm doğuma yol açar. Preterm doğum sıklığının azaltılması, buna bağlı sosyal, psikolojik ve ekonomik yüklerin en aza indirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, şiddetli ağrı ile karakterize edilen dismenore, en yaygın jinekolojik rahatsızlıklardan biri olup günlük yaşamı, sosyal aktiviteleri ve iş verimliliğini ciddi şekilde etkileyebilmektedir.

Psikoaktif olmayan bir fitokanabinoid olan kannabidiol (CBD), kenevir bitkisinden elde edilir ve L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek düz kas hücrelerinin kasılabilirliğini baskıladığı, ayrıca kardiyomiyositlerde uyarılma-kasılma bağlantısını bozduğu bildirilmiştir. Günümüzde nanopartiküller (NP'ler), biyosensörler, biyoyumlu materyaller ve hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Metal bazlı NP'lerin ultra küçük boyutları ve hücresel proteinlerle yüksek etkileşim kabiliyeti, biyolojik yapılara nüfuz etme yeteneklerini artırmakta ve bu da terapötik ajanların etkinliğini potansiyel olarak yükseltmektedir.

Bu çalışma, özellikle tokoliz (erken doğumun önlenmesi) ve dismenore semptomlarının hafifletilmesine yönelik olarak uterus kasılmalarını inhibe edebilecek potansiyel terapötik ajanlar geliştirmeyi amaçlamıştır. Bu amaç doğrultusunda, kenevir bitkisinden elde edilen %40 saf CBD yağı kullanılarak biyosentetik bir yöntemle altın nanopartiküller (CBD_AuNP'ler) sentezlenmiştir. Ayrıca, CBD içeren bir nanoemülsiyon formülasyonu (CBD_0.8% EM) hazırlanmış ve karşılaştırmalı analiz için sodyum sitrat indirgeme yöntemiyle kimyasal olarak sentezlenmiş AuNP'ler (KS_AuNP'ler) elde edilmiştir. Sentezlenen nanopartiküller, UV-Görünür spektroskopisi, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Taramalı Transmisyon Elektron Mikroskobu (STEM), Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDX) ve X-ışını Difraksiyonu (XRD) gibi ileri düzey karakterizasyon teknikleriyle analiz edilmiştir. Nanoformülasyonların fizikokimyasal özelliklerini belirlemek amacıyla ortalama partikül büyüklüğü ve zeta potansiyeli ölçümleri yapılmıştır.

Tüm formülasyonların, oksitosin ile indüklenen izole uterus düz kas kasılmaları üzerindeki gevşetici etkileri, izole organ banyosu sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, özellikle CBD_AuNP ve KS_AuNP olmak üzere nanoformülasyonların, kısa ve uzun vadeli etki profilleri açısından saf CBD'ye kıyasla anlamlı derecede üstün etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. CBD içeren nanoemülsiyon formülasyonu (CBD_0.8% EM) ise özellikle uzun vadeli etkinlikte belirgin bir avantaj sergilemiştir. Bu bulgular, CBD'nin terapötik etkinliğinin yalnızca etken maddeye değil, aynı zamanda taşıyıcı sistemin yapısına da bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, biyoyararlanım ve etkinliğin artırılması için nanoformülasyonların tercih edilmesi önerilmektedir. Gelecekte yapılacak in vivo etkinlik ve güvenlik değerlendirmeleri, bu formülasyonların klinik potansiyelini destekleyecek daha kapsamlı veriler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Cannabidiol (CBD), uterus kasılmaları, altın nanopartiküller (AuNP), nanoemülsiyon, tokolitik.

Evaluation of the Effects of Oxytetracycline and Flunixin Meglumine on the Non-Pregnant Bovine Myometrium Using an Isolated Organ Bath System

Aylin PEHLİVAN ALKAN^{1,*}

Enes ATMACA¹

¹Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE

***Correspond Author:** aylinpalkan@gmail.com

The aim of this study was to evaluate the effects of oxytetracycline and flunixin meglumine on non-pregnant bovine myometrium using an isolated organ bath system. The investigation of the effects of these pharmacologic agents on uterine contractions aims to provide important information to improve the efficacy of treatment protocols and contribute to the development of more effective pharmacotherapeutic strategies for the treatment of postpartum uterine diseases. In this study, the effects of oxytetracycline (1×10^{-6} - 9×10^{-4} M) and flunixin meglumine (1×10^{-6} - 2×10^{-4} M) at different concentrations were examined on myometrial contractions using an isolated organ bath system. Contractions were induced with 0.5 nM oxytocin and myometrial activity was evaluated by area under the curve (AUC), beats per minute (BPM) and maksimum peak amplitude (PMAX) parameters. The IC₅₀ values of flunixin meglumine for AUC, BPM and PMAX parameters were calculated as 3.17×10^{-5} , 1.74×10^{-5} and 5.41×10^{-5} M, respectively, and the IC₅₀ values of flunixin meglumine and oxytetracycline for AUC, BPM and PMAX parameters were calculated as 3.60×10^{-5} , 2.03×10^{-5} and 7.54×10^{-5} M, respectively. According to these findings, flunixin meglumine significantly inhibited myometrial contractility over all parameters, oxytetracycline showed a dosedependent inhibition pattern in BPM and PMAX values while leading to an increase in AUC value at high concentrations, but this effect was not statistically significant. When a statistical comparison was made between the groups, it was determined that flunixin meglumine alone inhibited myometrium activity more strongly at higher concentrations for AUC (8×10^{-5} and 1×10^{-4} M) and PMAX (6×10^{-5} , 8×10^{-5} and 1×10^{-4} M) parameters and at lower concentrations for BPM (1×10^{-6} and 1×10^{-5} M), while the inhibition effect decreased when applied in combination with oxytetracycline ($P < 0.05$). However, IC₅₀ values obtained from these three parameters and statistical comparisons between the groups were consistent with each other in terms of myometrial inhibition effect.

Keywords: Oxytetracycline, Flunixin meglumine, Isolated organ bath, Myometrial contractility, IC₅₀.

***Oksitetrasiklin ve Fluniksin Megluminin Gebe Olmayan Sığır Miyometriyumu
Üzerine Etkilerinin İzole Organ Banyosu Sistemi ile Değerlendirilmesi***

Bu çalışmanın amacı, özellikle süt sığırlarında postpartum dönemde sıkça görülen uterus hastalıklarının tedavisinde kullanılan oksitetrasiklin ve fluniksin megluminin, gebe olmayan sığır miyometriyumu üzerindeki etkilerini izole organ banyosu sistemi kullanarak değerlendirmektir. Bu farmakolojik ajanların uterus kasılmaları üzerindeki etkilerinin incelenmesi, tedavi protokollerinin etkinliğini artırmaya yönelik önemli bilgiler sunmayı ve postpartum uterus hastalıklarının tedavisinde daha etkin farmakoterapötik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Çalışmada, oksitetrasiklin (1×10^{-6} - 9×10^{-4} M) ve fluniksin megluminin (1×10^{-6} - 2×10^{-4} M) farklı konsantrasyonları kullanılarak izole organ banyosu sistemi ile miyometriyal kasılmalar üzerindeki etkileri incelendi. Kasılmalar, 0,5 nM oksitosin ile uyarıldı ve miyometrium aktivitesi eğri altında kalan alan (AUC), dakika başına pik sayısı (BPM) ve ortalama pik yüksekliği (PMAKS) parametreleriyle değerlendirildi. Fluniksin megluminin AUC, BPM ve PMAKS parametreleri için IC50 değerleri sırasıyla $3,17 \times 10^{-5}$, $1,74 \times 10^{-5}$ ve $5,41 \times 10^{-5}$ M olarak, fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyon uygulamasında ise AUC, BPM ve PMAKS parametreleri için IC50 değerleri sırasıyla $3,60 \times 10^{-5}$, $2,03 \times 10^{-5}$ ve $7,54 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplandı. Bu bulgulara göre, fluniksin meglumin miyometriyal kontraktileti tüm parametreler üzerinden anlamlı şekilde inhibe etti, oksitetrasiklin yüksek konsantrasyonlarda AUC değerinde artışa neden olurken BPM ve PMAKS değerlerinde doz bağımlı inhibisyon eğilimi gösterdi ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldığında AUC (8×10^{-5} ve 1×10^{-4} M) ve PMAKS (6×10^{-5} , 8×10^{-5} ve 1×10^{-4} M) parametreleri için yüksek konsantrasyonlarda, BPM için ise (1×10^{-6} ve 1×10^{-5} M) düşük konsantrasyonlarda fluniksin megluminin tek başına miyometrium aktivitesini daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği, oksitetrasiklinle kombinasyon halinde uygulandığında ise inhibisyon etkisinin azaldığı belirlendi ($P < 0,05$). Bununla birlikte, bu üç parametreden elde edilen IC50 değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar miyometriyal inhibisyon etkisi bakımından birbirleriyle uyumlu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Oksitetrasiklin, Fluniksin meglumine, İzole organ banyosu, Miyometriyal kontraktile, IC50.

**Optimization of Ultrasound-Assisted Extraction of *Thymbra Spicata*
Using Response Surface Metrology: Polyphenol Profile and Antibacterial Activity**

**Muhammed Hasan ŞİRİN^{1,2,*} Muhammet Mükerrerem KAYA³ Melike Sultan DEMİRAG³
Erhan KEYVAN⁴ Murat BAYEZİT³ Hidayet TUTUN³**

¹*Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Siirt, TÜRKİYE*

²*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmacology and
Toxicology, TÜRKİYE*

³*Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Pharmacology and Toxicology, Burdur, TÜRKİYE*

⁴*Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food
Hygiene and Technology, Burdur, TÜRKİYE*

***Correspond Author: mhasan.srn@gmail.com**

Thymbra spicata (Zahter) is an aromatic plant that grows naturally in Türkiye and is widely used in traditional medicine. This study aimed to optimize ultrasound-assisted extraction (UAE) conditions using Response Surface Methodology (RSM) to obtain total phenolic content (TPC), total flavonoid content (TFC), and antioxidant activity (DPPH) from *T. spicata*. The TPC, TFC, and DPPH scavenging capacity of the extract obtained under optimal conditions, as well as its polyphenolic profile (LC-MS/MS) and antibacterial activity (Microdilution), were determined. The determined optimum conditions were: solvent concentration (methanol/water) 31.071%, temperature 63.467 °C, extraction time 48.423 minutes, and solvent/solid ratio 36.144 ml/g. TPC, TFC and DPPH values of the optimum extract were found to be 145.77±2.256 mg GAE/g, 16.19±0.196 mg QE/g and 97.794±1.784 mg AAE/g, respectively. In addition, a high level of positive correlation was determined between the dependent variables (TPC-DPPH 0.73; TPC-TFC 0.92; TFC-DPPH 0.8). Among the polyphenols investigated in the optimum extract, the highest levels of Gentisic acid and Salicylic acid were detected. The minimum inhibitory concentration (MIC) for *Salmonella Typhimurium* and *Listeria monocytogenes* was found to be 5 mg/mL and the minimum bactericidal concentration (MBC) was 10 mg/mL. MIC and MBC values for *Escherichia coli* O157:H7 were detected as >10 mg/mL. In conclusion, it was determined that *T. spicata* is a rich source of bioactive compounds, and the polyphenolic-rich extract optimized with RSM exhibited high concentrations of antibacterial activity.

Keywords: Antibacterial activity, Antioxidant activity, *Thymbra spicata*, Ultrasound-assisted extraction, Response Surface Methodology.

Thymbra spicata*'nın Ultrason Destekli Ekstraksiyonunun Tepki Yüzey Metrolojisi*Kullanılarak Optimizasyonu: Polifenol Profil ve Antibakteriyel Aktivite**

Thymbra spicata (Zahter), Türkiye'de doğal olarak yetişen ve geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan aromatik bir bitkidir. Bu çalışmada *Thymbra spicata*. bitkisinden total fenolik madde (TPC), total flavonoid madde (TFC) ve antioksidan aktivitenin (DPPH) elde edilmesi amacıyla ultrason destekli ekstraksiyon (UAE) koşullarının Yanıt Yüzeyi Metodolojisi (RSM) ile optimize edilmesi amaçlandı. Optimum koşullarda elde edilen ekstraktın TPC, TFC ve DPPH yakalama kapasitesinin yanı sıra polifenolik profili (LC-MS/MS) ve antibakteriyel aktivitesi (Mikrodilüsyon) belirlendi. Belirlenen optimum koşullar Çözücü konsantrasyonu (metanol/su) %31,071, Sıcaklık 63,467 °C, ekstraksiyon süresi 48,423 dakika ve Çözücü/Katı oranı 36,144 ml/g şeklindedir. Optimum ekstraktın TPC, TFC ve DPPH değerleri sırasıyla 145,77±2,256 mg GAE/g, 16,19±0,196 mg QE/g ve 97,794±1,784 mg AAE/g olarak bulundu. Ayrıca, bağımlı değişkenler arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon belirlendi (TPC-DPPH 0,73; TPC-TFC 0,92; TFC-DPPH 0,8). Optimum özütte araştırılan polifenoller arasında en yüksek düzeyde Gentisik asit ve Salisilik asit tespit edildi. *Salmonella* Typhimurium ve *Listeria monocytogenes* için minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) 5 mg/mL ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC) 10 mg/mL olarak bulundu. *Escherichia coli* O157:H7 için MIC ve MBC değerleri >10 mg/mL olarak tespit edildi. Sonuç olarak, *Thymbra spicata* bitkisinin biyoaktif bileşikler açısından zengin bir kaynak olduğu ve RSM ile optimize edilen polifenolik zengin ekstraktın yüksek konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel aktivite, Antioksidant aktivite, *Thymbra spicata*, Ultrason destekli ekstraksiyon, Yanıt Yüzeyi Metodolojisi.



**Determination of Certain Heavy Metals (Al, As, Cd, Cu, and Zn)
in Commercial Fish Feed Samples by ICP-OES**

Adem TEKE

Kozlu Directorate of Agriculture and Forestry, TÜRKİYE

Correspond Author: ademteke87@gmail.com

This monitoring study aimed to determine the concentrations of Aluminum (Al), Arsenic (As), Cadmium (Cd), Copper (Cu), and Zinc (Zn) in commercial fish feed samples using the ICP-OES (Inductively Coupled Plasma – Optical Emission Spectrometry) technique. For this purpose, 21 feed samples from different batches and with varying particle sizes were collected from commercial fish farms. The feeds were oven-dried and ground to obtain a homogeneous mixture. The samples were digested with nitric acid (HNO_3), followed by quantitative analysis using the ICP-OES instrument. Calibration for each metal was performed in the range of 0.5–7 ppm. The measurement results were evaluated both in relation to the permissible limits stated in the relevant national legislation and from a toxicological perspective. In all analyzed samples, the levels of As and Cd were found to be below the acceptable limits set in the Regulation on Undesirable Substances in Animal Feed. Although legal limits for Al, Cu, and Zn are not specified in the legislation, these metals were detected at low concentrations. For all analyzed heavy metals, the concentrations in the samples were within safe limits. Contamination of Al, As, and Cd in fish feed is generally attributed to environmental and industrial sources. Cu and Zn, on the other hand, can also originate from feed additives in addition to environmental and industrial inputs. Accumulation of these metals in fish feed at toxic levels can adversely affect the growth and reproduction of farmed fish. Moreover, they can enter the human food chain and pose health risks. Therefore, large-scale monitoring studies are essential to track the levels of both toxic and essential metals in fish feed.

Keywords: Fish Feed, Heavy Metals, Arsenic, Cadmium, Aluminum, Copper.

Ticari Balık Yemi Örneklerinden ICP-OES ile

Bazı Ağır Metallerin (Al, As, Cd, Cu ve Zn) Miktarlarının Belirlenmesi

Bu izleme çalışmayla ticari balık yemi örneklerindeki Alüminyum (Al), Arsenik (As), Kadmiyum (Cd), Bakır (Cu) ve Çinko (Zn) metallerinin ICP-OES (İndüktif Eşleşmiş Plazma – Optik Emisyon Spektrometresi) yöntemi ile miktarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma için ticari balık çiftliklerinden değişik tanecik boyutlarında 21 adet farklı partiye ait balık yemi numunesi toplanmıştır. Yemler etüvde kurutulmuş ve öğütülerek homojen hale getirilmiştir. Örnekler HNO₃ (nitrik asit) ile parçalanmış ve sonrasında ICP-OES cihazı ile analiz gerçekleştirilmiştir. Her bir metal için 0,5-7 ppm arasında kalibrasyon uygulanmıştır. Ölçüm sonuçları hem mevzuatta belirtilen kabul edilebilir limitlerle karşılaştırılmış hem de toksikolojik açıdan değerlendirilmiştir. Ölçüm yapılan tüm örneklerde As ve Cd değerleri Yemlerde İstenmeyen Maddeler Hakkında Tebliğde belirtilen kabul edilebilir limitlerin altında bulunmuştur. Al, Cu ve Zn için mevzuatta yasal limit belirtilmemesine rağmen ölçümlerde bu metaller düşük seviyede bulunmuştur. İncelenen ağır metaller için tüm örneklerdeki düzeyler güvenli limitlerde tespit edilmiştir. Al, As ve Cd gibi metallerin balık yemlerine bulaşması çevresel ve endüstriyel kaynaklıdır. Cu ve Zn ise çevresel ve endüstriyel kaynakların yanı sıra değişik formlarda yemlere katılan katkı maddelerinde de bulunmaktadır. Bu metallerin balık yemlerinde toksik seviyede birikimi ticari amaçlı üretimi yapılan balıkların büyüme ve üremesini etkilemektedir. Ayrıca gıda zinciri yoluyla insanlara geçerek sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle daha geniş ölçekli çalışmalar yapılarak balık yemlerindeki toksik ve temel metallerin düzeylerinin izlenmesi kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Balık Yemi, Ağır Metal, Arsenik, Kadmiyum, Alüminyum, Bakır.

Antioxidant and Antiproliferative Effects of Propofol, Ketamine, and Their Combination Against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in A549 Cells

Zeyno NUHOĞLU^{1,*}

Abdurrahman AKSOY¹

¹Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE

***Correspond Author:** zeyno.nuhoglu@omu.edu.tr

This study aims to investigate the antiproliferative and antioxidant effects of ketamine, propofol, and their combination in A549 lung cancer cells under oxidative stress induced by hydrogen peroxide (H₂O₂).

Initially, the cytotoxic effects of propofol, ketamine and their combinations (10–2000 µg/mL) were evaluated over 24-hours using the MTT assay following exposure to 100-2000 µM H₂O₂. Based on the results, the IC₅₀ value of H₂O₂ was determined to be 501 µM. For propofol, ketamine, and the propofol-ketamine combination, the three most effective concentrations (75, 125, and 250 µg/mL) were identified and used for subsequent experimental treatments. Oxidative stress markers, including malondialdehyde (MDA), and antioxidant parameters such as superoxide dismutase (SOD), total glutathione (tGSH), and total antioxidant capacity (TAS) were measured in cell lysates following treatment with the selected doses.

Both propofol and ketamine were found to suppress H₂O₂-induced cell proliferation and reduce oxidative stress. Treatments with increasing concentrations significantly decreased MDA levels while enhancing SOD, tGSH, and TAS levels. Notably, the combination therapy demonstrated a stronger antioxidant effect. compared to individual treatments, suggesting an additive or potentially synergistic interaction.

These findings suggest that ketamine and propofol may exert antiproliferative and cytoprotective effects in lung cancer cells not only through their anesthetic properties but also via modulation of oxidative stress. The observed reduction in reactive oxygen species (ROS) and cytotoxicity supports the potential application of these agents as adjunctive therapies in lung cancer treatment. Further molecular and *in vivo* studies are warranted to elucidate the underlying mechanisms and assess their clinical relevance.

Keywords: A549 cells, anesthetics, cytotoxicity, oxidative stress, ketofol.

Hidrojen Peroksit ile İndüklenen Oksidatif Strese Karşı Propofol, Ketamin ve Propofol-Ketamin Kombinasyonunun A549 Hücrelerindeki Antioksidan ve Antiproliferatif Etkileri

Bu çalışma, hidrojen peroksit (H_2O_2) ile indüklenen oksidatif stres altındaki A549 akciğer kanseri hücrelerinde ketamin, propofol ve bu maddelerin kombinasyonunun antiproliferatif ve antioksidan etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

İlk olarak, 100–2000 μM H_2O_2 ile propofol, ketamin ve kombinasyonlarının (10–2000 $\mu g/mL$) 24 saatlik sitotoksik etkileri MTT testi ile değerlendirildi. Yapılan analizler sonucunda, H_2O_2 için IC_{50} değeri 501 μM olarak belirlendi. Propofol, ketamin ve propofol-ketamin kombinasyon için ise en etkili üç konsantrasyon (75, 125 ve 250 $\mu g/mL$) saptanarak, deneysel uygulamalar bu dozlar kullanılarak gerçekleştirildi. Belirlenen dozlarla tedavi edilen hücre lizatlarındaki oksidatif stres parametresi olarak malondialdehit (MDA); antioksidan parametreleri olarak süperoksit dismutaz (SOD), toplam glutatyon (tGSH) ve total antioksidan kapasite (TAS) düzeyleri ölçüldü.

Propofol ve ketaminin, H_2O_2 kaynaklı hücre proliferasyonunu baskıladığı ve oksidatif stresi azalttığı gözlemlendi. Artan dozlarla yapılan tedaviler, MDA düzeylerinde anlamlı azalma sağlarken, SOD, tGSH ve TAS seviyelerinde belirgin artışa yol açtı. Özellikle kombinasyon tedavisi, bireysel uygulamalara kıyasla daha belirgin antioksidan etki oluşturarak aditif ya da olası sinerjik bir etki ortaya koymuştur.

Elde edilen veriler, ketamin ve propofolün yalnızca anestezik değil, aynı zamanda oksidatif stresin modülasyonu yoluyla akciğer kanseri hücrelerinde antiproliferatif ve sitoprotektif etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve sitotoksitedeki azalma, bu ajanların akciğer kanseri tedavisinde yardımcı tedavi olarak potansiyel kullanımını desteklemektedir. Bu bulgular, mekanizmalarının aydınlatılması ve klinik uygulanabilirliklerinin değerlendirilmesi için ileri moleküler ve *in vivo* çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: A549 hücreleri, anestezikler, sitotoksiste, oksidatif stres, ketofol.



Investigation of Some Neonicotinoids in Honey by LC-MS/MS

Halil ERGÜN^{1,*}

Levent ALTINTAŞ²

*¹Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Veterinary Control Central
Research Institute, Department of Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

*²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

***Correspond Author: hergun84@msn.com**

Honey is a natural substance that is susceptible to contamination by environmental pollutants. The presence of contaminants in honey is an indicator of environmental pollution. Furthermore, it may pose risks to consumer health. This research aimed to optimise a method for the detection of residual quantities of the pesticides acetamiprid (ACE), clothianidin (CLO), imidacloprid (IMI), thiamethoxam (TMX) and thiacloprid (THI) in honey, and subsequently to apply this optimised method to an investigation into the prevalence of neonicotinoidal contamination. The QuEChERS (quick, easy, cheap, effective, robust and safe) method, in conjunction with liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (LC-MS/MS), was employed for the determination of five neonicotinoid in honey. The method was optimized and validated in accordance with European Commission guidelines (2002/657/EC). The method demonstrated a linear correlation with R² values exceeding 0.99 for all investigated compounds. Mean recoveries ranged between 70% and 110% (99% on average), and relative standard deviations (RSDs) were generally below 20%. The method's CC_α (decision limit) and CC_β (detection capability) both ranged from 5 to 20 ng/g and 5-21 ng/g, respectively. Following method validation, the concentrations of IMI, ACE, TMX, CLO, and THI in all honey samples (flower, pine, and chestnut honey) available for retail in Ankara, Türkiye were determined to be <LOD based on the analytical results. It was concluded that the proposed method is usable and advantageous because it is effective, reliable, sensitive, and reproducible and can be used for the simultaneous analysis of more than one analyte in a short time using a few reagents.

Keywords: Honey, LC-MS/MS, Neonicotinoid, Residue, Validation.

Baldaki Bazı Neonikotinoidlerin LC-MS/MS ile İncelenmesi

Bal, çevre kirleticilerinin kontaminasyonuna açık doğal bir maddedir. Balda kirleticilerin varlığı, çevre kirliliğinin bir göstergesidir. Dahası, tüketici sağlığı için risk oluşturabilir. Bu araştırma, balda bulunan asetamiprid (ACE), klotianidin (CLO), imidakloprid (IMI), tiametoksam (TMX) ve tiakloprid (THI) pestisitlerinin kalıntı miktarlarının tespiti için bir yöntemi optimize etmeyi ve ardından bu optimize edilmiş yöntemi neonikotinoid kontaminasyonunun yaygınlığını araştırmak için uygulamayı amaçlamaktadır. QuEChERS (hızlı, kolay, ucuz, etkili, sağlam ve güvenli) yöntemi, sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi/kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ile birlikte, baldaki beş neonikotinoidin tayini için kullanılmıştır. Yöntem, Avrupa Komisyonu yönergelerine (2002/657/EC) uygun olarak optimize edilmiş ve doğrulanmıştır. Yöntem, araştırılan tüm bileşikler için R^2 değerlerinin 0,99'u aştığı doğrusal bir korelasyon göstermiştir. Ortalama geri kazanımlar %70 ile %110 arasında (ortalama %99) değişmiş ve bağıl standart sapmalar (RSD'ler) genellikle %20'nin altında olmuştur. Yöntemin CC α (karar limiti) ve CC β (tespit kabiliyeti) değerleri sırasıyla 5 ile 20 ng/g ve 5-21 ng/g arasında değişmiştir. Yöntem validasyonunun ardından, Türkiye, Ankara'da perakende satışa sunulan tüm bal örneklerindeki (çiçek, çam ve kestane balı) IMI, ACE, TMX, CLO ve THI konsantrasyonları, analitik sonuçlara dayanarak <LOD olarak belirlenmiştir. Önerilen yöntemin etkili, güvenilir, hassas ve tekrarlanabilir olması ve birkaç reaktif kullanılarak kısa sürede birden fazla analitin eş zamanlı analizinde kullanılabileceği için kullanılabilir ve avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bal, LC-MS/MS, Neonikotinoid, Kalıntı, Validasyon.

Pharmacokinetics of Levamisole at Various Periods of Pregnancy in Sheep

Kamil UNEY¹ Pedro MARIN² Murat YUKSEL³ Duygu Durna CORUM⁴ Erdinc TURK⁴
Devran COSKUN⁵ Hatice Rumeysa CEYHAN^{6,*} Elena BADILLO² Orhan CORUM⁴

¹*Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Konya, TÜRKİYE*

²*Murcia University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology, Murcia, SPAIN*

³*Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gyneacology, Hatay, TÜRKİYE*

⁴*Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Hatay, TÜRKİYE*

⁵*Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Siirt, TÜRKİYE*

⁶*Osmaniye Korkut Ata University, Health Services Vocational School, Department of Veterinary Medicine, Osmaniye, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** Rumeysaceyhannn@gmail.com

This study aimed to determine the pharmacokinetics of levamisole at various periods of pregnancy in sheep. Pharmacokinetic assessments were performed on days 45, 90, and 135 of gestation to represent different physiological stages during pregnancy. The experiment involved a total of 12 sheep: 6 controls and 6 pregnant animals. Levamisole was administered via intramuscular injection at a dose of 7.5 mg/kg. Blood samples were collected at 14 time points over a 72-hour period post-administration. Plasma levamisole concentrations were analyzed using high-performance liquid chromatography with UV detection, and pharmacokinetic parameters were calculated through non-compartmental analysis. No significant differences in pharmacokinetic parameters were observed across different time points in the control group. In pregnant sheep, pharmacokinetic parameters were similar to controls on day 45 of pregnancy; however, significant alterations were observed by day 90 and 135, including changes in $t_{1/2\lambda z}$ (except at 90 days), $AUC_{0-\infty}$, CIT/F , Vd_{area}/F , and C_{max} . At various periods of pregnancy, pharmacokinetic parameters varied across days 45, 90, and 135. Specifically, compared to day 45, days 90 and 135 showed increased values of CIT/F and Vd_{area}/F , while $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , and $t_{1/2\lambda z}$ (except at 90 days) decreased. There were no notable differences in T_{max} between groups. These findings suggest that, during late pregnancy, levamisole clearance increases, and systemic exposure decreases in sheep. Pharmacodynamic studies are necessary to evaluate how these pregnancy-related pharmacokinetic changes translate to clinical effects.

Keywords: Levamisole, Pregnancy, Pharmacokinetics, Sheep.

Acknowledgement: This project supported by The Coordination of Scientific Research Projects, University of Selcuk, Türkiye (Project No: 24401133).

Koyunlarda Gebeliğin Çeşitli Dönemlerinde Levamizolün Farmakokinetiği

Bu çalışmada, gebeliğin farklı dönemlerinde koyunlarda levamizolün farmakokinetiğinin belirlenmesi amaçlandı. Farmakokinetik değerlendirmeler, gebelik sırasında farklı fizyolojik evreleri temsil etmek üzere, gestasyonun 45, 90 ve 135. günlerinde gerçekleştirildi. Çalışma, 6 kontrol ve 6 gebe olmak üzere toplamda 12 koyun üzerinde gerçekleştirildi. Levamizol, 7,5 mg/kg dozunda kas içi enjeksiyon yoluyla uygulandı. Kan örnekleri, uygulamadan sonraki 72 saatlik bir süre boyunca 14 farklı zaman noktasında toplandı. Plazma levamizol konsantrasyonları, yüksek performans sıvı kromatografisi kullanılarak analiz edildi ve farmakokinetik parametreler non-kompartmental analiz ile hesaplandı. Kontrol grubunda farklı zaman noktaları arasında farmakokinetik parametrelerde anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Gebe koyunlarda, farmakokinetik parametreler gebeliğin 45. gününde kontrol grubu ile benzer bulundu; ancak, 90. ve 135. günlerde $t_{1/2\lambda z}$ (90. gün hariç), $AUC_{0-\infty}$, CIT/F , Vd_{area}/F ve C_{doruk} 'da önemli değişiklikler görüldü. Gebeliğin farklı periyotlarında ise farmakokinetik parametreler 45, 90 ve 135. günler arasında farklılıklar gösterdi. Özellikle, 45. güne kıyasla, 90 ve 135. günlerde CIT/F ve Vd_{area}/F değerleri artarken, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} ve $t_{1/2\lambda z}$ (90. gün hariç) azaldı. Gruplar arasında T_{max} açısından önemli bir fark bulunmadı. Bu bulgular, geç gebelik sırasında levamizolün klrensinin arttığını ve sistemik maruziyetin koyunlarda azaldığını gösterdi. Gebelikle ilgili belirlenen bu farmakokinetik değişimlerin klinik etkilere nasıl yansıdığını değerlendirmek için farmakodinamik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Levamizol, Gebelik, Farmakokinetik, Koyun.

Teşekkür: Bu proje, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Merkezi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 24401133).

**Investigation of the Potential Uterotonic Effects of
Anastatica hierochuntica L. Extract on Isolated Bovine Uterine Smooth Muscle**

Sümeyye BAL¹ Zeyno NUHOĞLU² Emine KOÇ¹ Yavuz Kürşad DAŞ^{2,*} Abdurrahman AKSOY²

¹Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Samsun, TÜRKİYE

²Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology
and Toxicology, Samsun, TÜRKİYE

***Correspond Author:** ykdas@omu.edu.tr

Anastatica hierochuntica L., commonly known as Kaf Mariam (Mary's Hand), is a medicinal plant widely used in traditional folk medicine across the Middle East and North Africa, including Türkiye. It has traditionally been believed to facilitate, and induce labor. In customary practice, the dried plant is placed in a bowl of water near a pregnant woman's bedside; as the plant unfurls in the water, it is symbolically associated with the opening of the birth canal. Furthermore, the water in which the plant has grown is administered orally to the woman, based on the belief that it may ease the process of childbirth. Post-delivery, the plant is removed, dried, and then used with the belief that it aids in controlling postpartum bleeding.

This study aimed to assess the potential labor-inducing (uterotonic) effects of *A. hierochuntica* on isolated bovine uterine smooth muscle tissue. Uterine samples were obtained from female cattle at a local slaughterhouse. Longitudinal strips of the tissue were mounted in an isolated organ bath system. Contractions were induced using oxytocin, and the effects of cumulative doses of Atosiban (used as a positive control) and *A. hierochuntica* extract on uterine contractility were recorded.

The IC₅₀ values for Atosiban were calculated as follows: 2.558×10^{-6} M for contraction frequency (beats per minute, BPM), 8.114×10^{-6} M for maximum contraction force (P_{MAX}), and 1.618×10^{-6} M for the area under the curve (AUC). These values confirm that Atosiban effectively inhibits both the frequency and duration of uterine contractions at low concentrations; however, higher concentrations are required to suppress contraction amplitude. In contrast, the EC₅₀ values for *A. hierochuntica* extract were determined as: 3.213×10^{-4} g/mL (BPM), 2.904×10^{-4} g/mL (P_{MAX}), and 3.453×10^{-4} g/mL (AUC), indicating a dose-dependent stimulatory (ecbolic) effect on uterine contractility. Notably, even the highest concentration of Atosiban (3×10^{-4} M) failed to completely inhibit the contractions induced by the plant extract.

These findings quantitatively support the strong tocolytic activity of Atosiban and the uterotonic potential of *A. hierochuntica*. The fact that Atosiban, an oxytocin receptor antagonist, was unable to fully block the contractile effects of *A. hierochuntica* suggests that the plant's action may involve alternative, non-oxytocin receptor-mediated pathways. Consequently, further investigations are warranted to elucidate the molecular mechanisms, receptor interactions, and toxicological profiles associated with both substances.

In conclusion, *A. hierochuntica* elicited contractile activity in uterine smooth muscle, providing experimental support for its traditional use during childbirth. However, despite its historical application, it should not be recommended for human use without validation through well-designed clinical studies. Nonetheless, these findings offer a promising foundation for future research into plant-derived agents that could potentially assist in labor induction safely and effectively.

Keywords: Labor, contractile effect, Kaf Mariam (Mary's hand), cattle, uterine smooth muscle.

***Anastatica hierochuntica* L. Ekstraktının İzole Sığır Uterus
Düz Kasında Olası Uterotonik Etkilerinin Araştırılması**

Anastatica hierochuntica L., halk arasında "Kaf Mariam" (Meryem'in Eli) olarak da bilinen ve Orta Doğu ile Kuzey Afrika'nın yanı sıra Türkiye'de de yaygın olarak geleneksel halk hekimliğinde kullanılan tıbbi bir bitkidir. Bu bitkinin doğumu kolaylaştırdığı ve indüklediğine dair geleneksel bir inanç bulunmaktadır. Geleneksel uygulamalarda, kurutulmuş bitki hamile kadının yatağının yanına su dolu bir kaba yerleştirilir; bitkinin suda açılması, doğum kanalının açılmasıyla sembolik olarak ilişkilendirilir. Ayrıca, bitkinin açıldığı suyun doğumu kolaylaştıracağı düşüncesiyle ağız yoluyla hamile kadına verildiği de bilinmektedir. Doğum sonrasında ise bitki sudan çıkarılıp kurutularak tekrar kullanılır ve bu sefer de postpartum kanamayı durdurucu etkisi olduğuna inanılır.

Bu çalışma, *A. hierochuntica* bitkisinin izole sığır uterus düz kası üzerindeki olası doğumu başlatıcı (uterotonik) etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Uterus örnekleri, yerel bir mezbahadan elde edilen dişi sığırların uteruslarından alınmıştır. Boyuna şeritler hâlinde hazırlanan uterus dokuları izole organ banyosu sistemine yerleştirilmiştir. Kasılmalar oksitosin ile indüklenmiş; ardından, pozitif kontrol olarak kullanılan Atosiban ile *A. hierochuntica* ekstresinin kümülatif dozlarının uterus kasılmaları üzerindeki etkileri kaydedilmiştir.

Atosiban için hesaplanan IC_{50} değerleri sırasıyla kasılma sıklığı (BPM) için $2,558 \times 10^{-6}$ M, maksimum kasılma kuvveti (PMAX) için $8,114 \times 10^{-6}$ M ve eğri altı alan (AUC) için $1,618 \times 10^{-6}$ M olarak bulunmuştur. Bu değerler, Atosiban'ın uterus kasılmalarının sıklığı ve süresini düşük konsantrasyonlarda etkili bir şekilde inhibe ettiğini; ancak kasılma şiddetini baskılamak için daha yüksek konsantrasyonların gerektiğini göstermektedir. Öte yandan, *A. hierochuntica* ekstresi için elde edilen EC_{50} değerleri ise BPM için $3,213 \times 10^{-4}$ g/mL, PMAX için $2,904 \times 10^{-4}$ g/mL ve AUC için $3,453 \times 10^{-4}$ g/mL olarak hesaplanmıştır. Bu veriler, bitkinin uterus kasılmaları üzerinde doz bağımlı uyarıcı (ekbolik) bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Dikkat çekici olarak, en yüksek Atosiban konsantrasyonu (3×10^{-4} M) dahi bitki ekstresi ile indüklenen kasılmaları tamamen inhibe edememiştir.

Elde edilen bulgular, Atosiban'ın güçlü tokolitik aktivitesini ve *A. hierochuntica*'nın belirgin uterotonik potansiyelini nicel verilerle desteklemektedir. Atosiban'ın bir oksitosin reseptör antagonisti olmasına rağmen bitki ekstraktının kasılma etkilerini tamamen engelleyememesi, *A. hierochuntica*'nın etkisinin oksitosin reseptörlerinden bağımsız alternatif yollar aracılığıyla gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, her iki maddenin moleküler etki mekanizmalarının, reseptör düzeyindeki etkileşimlerinin ve toksikolojik profillerinin detaylandırılması amacıyla ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, *A. hierochuntica* uterus düz kas dokusundaki kasılmaları indüklemiş ve doğum sürecinde geleneksel kullanımını destekleyen deneysel kanıtlar sunmuştur. Bununla birlikte, tarihsel kullanım geçmişine rağmen, klinik olarak yeterli bilimsel doğrulama sağlanmadan insanlarda kullanımı önerilmemelidir. Yine de bu bulgular, doğumu indükleyici özelliklere sahip bitki kaynaklı etken maddelerin güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmasına yönelik ileri araştırmalar için umut verici bir temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doğum, kasıcı etki, Meryem ana bitkisi, sığır, uterus düz kası.

A Retrospective Analysis of Antimicrobial Prescribing Trends in Veterinary Clinical Practice**Azizahan TURSUNOVA^{1,*}****Murat CENGİZ²**

¹*Bursa Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Nilüfer, Bursa, TÜRKİYE*

²*Bursa Uludağ University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Nilüfer, Bursa, TÜRKİYE*

Although antimicrobial agents remain essential therapeutic tools in the treatment of infectious diseases in veterinary medicine, their inappropriate and widespread use contributes to therapeutic failures in animals and increases the burden of zoonotic-origin antimicrobial resistance (AMR). As emphasized by international authorities such as the World Health Organization (WHO) and the World Organisation for Animal Health (WOAH), the prudent use of antimicrobials in the veterinary field has become a public health priority within the One Health framework. In this context, identifying prescribing patterns based on clinical data and analyzing current usage practices are crucial for developing local guidelines and shaping national resistance surveillance strategies. This study aimed to retrospectively evaluate systemic antimicrobial usage habits, the distribution of prescribed agents, indications, and routes of administration in a veterinary teaching hospital in Türkiye. This retrospective study was conducted by examining medical records of 210 cases that received systemic antimicrobial treatment at Bursa Uludağ University Veterinary Teaching Hospital between 2023 and 2024. Standardized case forms were used to extract data, including animal species, systemic diagnosis, prescribed antimicrobial agents (including combinations), administration routes, and treatment durations. Antimicrobials were categorized as oral or parenteral based on their pharmaceutical formulations. Descriptive statistics were used for data analysis. Of all prescriptions reviewed, 54.6% involved oral administration, while 43.5% were administered parenterally, predominantly via intravenous and intramuscular routes. The most frequently prescribed antimicrobial agents were enrofloxacin (18.6%), amoxicillin–clavulanic acid (11.4%), clarithromycin (11.4%), metronidazole (11.0%), cefixime (10.0%), cefovecin (7.1%), ampicillin–sulbactam (7.6%), clindamycin (6.2%), and azithromycin (2.9%). In feline cases, the most common indications for systemic antimicrobials were urinary tract infections (42.4%), followed by lower respiratory tract diseases (23.1%) and systemic infections (22.4%). This distribution suggests that antimicrobial usage in cats is primarily directed toward the management of urinary and respiratory tract infections. In canines, the most frequent indication was skin and soft tissue infections (29.2%), followed by gastrointestinal diseases (18.6%), indicating a preference for treating cutaneous and digestive system infections. Notably, certain agents were prescribed empirically or for off-label use, and multiple different antimicrobials were used for the same indication, reflecting a lack of standardized clinical protocols. The study highlights that empirical antimicrobial use is common in veterinary clinical practice and that broad-spectrum antibiotics are often selected as first-line therapy. This practice may promote the selection of resistant bacterial populations and reduce treatment efficacy over time. Particularly, the frequent use of fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, and macrolides, classified by WHO as Critically Important Antimicrobials (CIA), necessitates close monitoring. Moreover, clinical decisions appeared to rely more on practitioner experience than on laboratory confirmation, revealing a need for integrating rapid susceptibility testing into routine practice. This study represents the first comprehensive analysis of antimicrobial prescribing in a veterinary faculty hospital in Türkiye. The findings contribute valuable insights for promoting rational antibiotic use in veterinary clinics and for informing national AMR mitigation strategies. Based on the results, it is recommended that clinical usage guidelines, rapid sensitivity testing panels, and electronic prescription tracking systems be developed to support evidence-based decision-making in veterinary medicine.

Keywords: *Veterinary prescribing patterns, antibiotic use, one health, antimicrobial resistance.*

Veteriner Antimikrobiyal Reçeteleme Eğilimlerinin Retrospektif Analizi

Veteriner tıpta antimikrobiyal ajanlar, enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde temel terapötik araçlardan biri olmasına karşın, uygunsuz ve yaygın kullanımları, hem hayvan sağlığında tedavi başarısızlığına hem de zoonotik kökenli antimikrobiyal direnç (AMR) yükünün artmasına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (WOAH) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından da vurgulandığı üzere, veteriner alanda antimikrobiyallerin akılcı kullanımı, Tek Sağlık yaklaşımı bakımından halk sağlığını doğrudan etkileyen bir öncelik haline gelmiştir. Bu bağlamda, gerçek uygulama verilerine dayalı reçeteleme eğilimlerinin belirlenmesi ve mevcut kullanım sistematığının analiz edilmesi, hem yerel rehberlerin geliştirilmesi hem de ulusal direnç izleme stratejilerinin şekillendirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de bir veteriner fakültesi hayvan hastanesinde sistemik antimikrobiyal kullanım alışkanlıklarını, reçete edilen ajanların dağılımını, endikasyonlara göre tercihlerini ve uygulama yollarını retrospektif olarak değerlendirmektir. Bu retrospektif çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi’ne 2023-2024 yılları arasında başvuran ve sistemik antimikrobiyal tedavi uygulanan toplam 210 olguya ait tıbbi kayıtların incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Veriler, standardize edilmiş vaka kayıt formlarından elde edilmiş olup her bir olgu için hayvan türü, sistemik tanı, reçete edilen antimikrobiyal ajan (kombinasyonlar dahil), uygulama yolu ve tedavi süresi gibi parametreler analiz edilmiştir. Antimikrobiyal ajanlar, farmasötik formları dikkate alınarak oral ve parenteral uygulama olarak ayrıştırılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır. Çalışmada kapsamına alınan reçetelerdeki antimikrobiyallerin %54,6’sı oral, %43,5’i ise parenteral yolla uygulanmıştır. Parenteral grup içinde intravenöz ve intramüsküler uygulamalar baskın olup, subkutan ve kombine formlar nadir kullanılmıştır. En sık reçete edilen antimikrobiyal ajanlar arasında enrofloksasin (%18,6), amoksisilin-klavulanik asit (%11,4), klaritromisin (%11,4), metronidazol (%11,0), sefiksime (%10,0), sefovesin (%7,1), ampisilin-sulbaktam (%7,6), klindamisin (%6,2) ve azitromisin (%2,9) yer almıştır. Kedilere reçetelenen sistemik antimikrobiyallerin kendi içinde değerlendirilmesi sonucunda, en sık endikasyonun üriner sistem enfeksiyonları (%42,4) olduğu belirlenmiştir. Bunu, alt solunum yolu hastalıkları (%23,1) ve sistemik enfeksiyonlar (%22,4) izlemiştir. Bu dağılım, kedilerde antimikrobiyal kullanımının büyük oranda idrar yolu ve solunum sistemi enfeksiyonlarının yönetimine yönelik olduğunu ortaya koymaktadır. Köpeklerde ise sistemik antimikrobiyal reçetelerin türe özel analizinde en sık endikasyon deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (%29,2) olurken, bunu gastrointestinal sistem hastalıkları (%18,6) takip etmiştir. Bu durum, köpeklerde antimikrobiyal tedavinin daha çok kutanöz ve sindirim sistemi temelli enfeksiyonlara yönelik tercih edildiğini göstermektedir. Bu çalışmanın diğer önemli bulguları, bazı ajanların etiket dışı veya ampirik olarak tercih edilmesi ve aynı endikasyon için farklı ajanların reçetelenmesidir. Çalışma, veteriner klinik uygulamalarda ampirik antimikrobiyal kullanımın yaygın olduğunu ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin ilk basamakta sıklıkla tercih edildiğini ortaya koymuştur. Bu durum, direnç baskısı altında olan bakteriyel popülasyonların seleksiyon riskini artırmakta ve tedavi etkinliğini uzun vadede azaltabilmektedir. Özellikle kinolonlar, geniş spektrumlu sefalosporinler ve makrolidlerin yaygın kullanımı, WHO tarafından kritik öneme sahip antimikrobiyaller (CIA: Critically Important Antimicrobials) listesinde yer alması nedeniyle dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, klinik kararların çok büyük oranda laboratuvar doğrulamasından ziyade klinik deneyime dayandığı gözlemlenmiş olup, bu da hızlı duyarlılık testlerinin saha uygulamalarına entegrasyonunu gerektiren bir boşluğu işaret etmektedir. Aynı endikasyon için farklı antimikrobiyallerin reçete edilmesi de, klinik düzeyde bir protokol standardizasyon eksikliği olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, Türkiye’de bir veteriner fakültesi hastanesinde yürütülen ilk kapsamlı antimikrobiyal reçeteleme analizi olması açısından önemlidir. Bulgular, hem veteriner kliniklerde akılcı antibiyotik kullanımının desteklenmesi hem de ulusal düzeyde antimikrobiyal dirençle mücadele stratejilerine bilimsel veri sağlanması açısından değerlidir. Elde edilen veriler ışığında, klinisyenlerin karar süreçlerine rehberlik edecek klinik kullanım kılavuzlarının, hızlı duyarlılık test panellerinin ve elektronik reçete izleme sistemlerinin geliştirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Veteriner reçeteleme eğilimleri, antibiyotik kullanımı, tek sağlık, antimikrobiyal direnç.



**Dose-Dependent Preference and Acute Safety Assessment
of *Thymbra spicata* Infusion in Honeybees (*Apis mellifera*)**

Muhammed Hasan ŞİRİN^{1,2} Muhammet Mükerrer KAYA^{3,*} Melike Sultan DEMİRAG³

Murat BAYEZİT³ Hidayet TUTUN³

¹*Siirt University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Siirt, TÜRKİYE*

²*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmacology and
Toxicology, TÜRKİYE*

³*Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Pharmacology and Toxicology, Burdur, TÜRKİYE*

⁴*Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food
Hygiene and Technology, Burdur, TÜRKİYE*

***Correspond Author: mmmkaya@mehmetakif.edu.tr**

This study investigated the preference behavior of honeybees for sugar syrups containing *Thymbra spicata* infusion. Sugar syrup (feeding solution) containing five different infusion concentrations (0.125%, 0.25%, 0.5%, 1%, and 2%) and a control of additive-free sugar syrup (50% w/w) were added to honeybee cages. Consumption of both additive-free sugar syrup and sugar syrup with additives was measured daily for three days. The average consumption per bee for each feeding solution was calculated, and the results were analyzed using repeated-measures ANOVA. The repeated-measures ANOVA determined that time had a significant effect on feeding preference ($P=0.001$). This result indicates that the preference behavior of honeybees changed over the observation period. Additionally, the time $\times$ concentration interaction was found to be significant ($P=0.03$), indicating that bees changed their preferences for feeding solutions containing different infusion concentrations over time. This result suggests that the effect of concentration is not constant but varies over time. However, the main effect of concentration was not significant ($P=0.200$), indicating that, when averaged over all days, there was no significant difference in overall consumption for different concentrations. Post-Hoc test results (Tukey) showed that consumption on day 1 was significantly different from both days 2 ($P<0.001$) and 3 ($P<0.002$), while there was no difference between days 2 and 3 ($P>0.629$). This suggests that honey bees exhibited a distinct feeding behavior on the first day, with no change in preference behavior on subsequent days, possibly reflecting an adaptation to the plant infusion. Results of the Post-Hoc test (Tukey) for concentration showed that consumption of the 0.125% concentration on day 1 was significantly less than that of the 0.25% concentration on day 2 ($P<0.007$). No

mortality was observed in any of the experimental groups over the three days. This result indicates that *T. spicata* infusion has no toxic effects on honey bees at the tested concentrations. In summary, the laboratory preference test generally indicates that the addition of *T. spicata* infusion to sugar syrups has no significant effect on the feeding preferences of honey bees. *T. spicata* infusion, which is non-toxic to bees, can be included as a natural supplement in bees' diets and may have potential for developing alternative food sources.

Keywords: *Thymbra spicata*, Honey Bee, Preference Test.

Bal Arılarında (*Apis mellifera*) *Thymbra spicata* İnfüzyonunun Doza Bağımlı Tercihi ve Akut Güvenlik Değerlendirmesi

Bu çalışma, bal arılarının *Thymbra spicata* infüzyonu içeren şeker şuruplarını tercih davranışı araştırıldı. Bal arısı bulunan kafeslere beş farklı infüzyon konsantrasyonu (%0,125, %0,25, %0,5, %1 ve %2) içeren şeker şurubu ile kontrol amaçlı katkısız şeker şurubu (%50, w/w) eklendi. Üç gün boyunca her gün katkılı ve katkısız şeker şurubu tüketimleri ölçüldü. Her besleme solüsyonu için arı başına ortalama tüketim hesaplandı ve sonuçlar tekrarlanan ölçümler ANOVA kullanılarak analiz edildi. Tekrarlanan ölçümler ANOVA testi, zamanın beslenme tercihi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu belirledi ($P=0,001$). Bu sonuç bal arılarının gözlem süreci boyunca tercih davranışında değişim olduğunu gösterir. Ayrıca, zaman $\times$ konsantrasyon etkileşimi de önemli bulundu ($P=0,03$), yani arılar süreçte farklı infüzyon konsantrasyonu içeren beslenme solüsyonlarına olan tercihlerini değiştirdiler. Bu sonuç ise konsantrasyonun etkisinin sabit olmadığını zamana göre değiştiğini göstermektedir. Ancak, konsantrasyonun ana etkisi önemli değildi ($P=0,200$), bu da tüm günlerin ortalaması alındığında farklı konsantrasyonların genel tüketimde önemli bir fark olmadığı gösterir. Post-Hoc testinin sonuçları (Tukey), 1. gününün hem 2. günden $P<0,001$ hem de 3. günden ($P<0,002$) önemli ölçüde farklı olduğunu, 2. ve 3. günler arasında ise fark olmadığını ($P>0,629$) gösterdi. Bu, bal arılarının ilk gün belirgin bir beslenme davranışı sergilediğini, bunun sonraki günlerde tercih davranışının değişmediği ve muhtemelen bitki infüzyonuna bir adaptasyonu yansıttığını göstermektedir. Konsantrasyon için yapılan Post-Hoc testinin sonuçları (Tukey), 1. gündeki %0,125'lik konsantrasyonun tüketiminin 2. gündeki %0,25'lik konsantrasyondan önemli ölçüde daha az olduğunu ($P<0,007$) gösterdi. Üç gün boyunca, deney gruplarından hiçbirinde ölüm gözlemlenmemiştir. Bu sonuç, *T. spicata* infüzyonunun test edilen konsantrasyonlarında bal arıları üzerinde toksik etkisinin olmadığını göstermektedir. Özetle, laboratuvar tercih testi, genel olarak *T. spicata* infüzyonu şeker şuruplarına eklenmesi bal arılarının beslenme tercihleri üzerine önemli etkisinin olmadığını göstermektedir. Arılara toksik olmayan *T. spicata* infüzyonu, arıların diyetlerine doğal bir takviye olarak dahil edilebilir ve alternatif gıda kaynakları geliştirme açısından bir potansiyele sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: *Thymbra spicata*, Bal Arısı, Tercih Testi.

**The Histopathological Effectiveness of Ellagic Acid
Against Nickel Induced Testicular Damage**

**Zozan GARİP^{1,*} Nihat YUMUŞAK² Çiğdem ÇEBİ³
Füsün TEMAMOĞULLARI¹ Hakim ÇELİK⁴**

*¹Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Şanlıurfa, TÜRKİYE*

*²Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Şanlıurfa,
TÜRKİYE*

*³Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Artificial Insemination
and Artificial Fertilisation, Şanlıurfa, TÜRKİYE*

*⁴Harran University, Faculty of Medicine, Department of Basic Medical Sciences, Department
of Physiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE*

***Correspond Author: zozangarip@harran.edu.tr**

Nickel is a toxic heavy metal widely used in many industries, including the automotive, electronics and chemical sectors. Nickel toxicity in testicular tissue occurs through oxidative stress, impaired mitochondrial and endoplasmic reticulum functions, and activation of inflammation and apoptosis mechanisms. The aim of this study is to investigate the toxic effects of nickel sulphate (NiSO_4) on testicular tissue obtained from male rats and the therapeutic potential of ellagic acid on this toxicity. A total of 24 Wistar albino rats were divided into four groups: control, NiSO_4 , ellagic acid, and NiSO_4 + ellagic acid. Group I (Control) received daily intraperitoneal (i.p.) injections of physiological saline; Group II received NiSO_4 (5 mg/kg, i.p.) in 1 mL of physiological saline; Group III received ellagic acid (30 mg/kg dose orally via gavage); and Group IV received NiSO_4 (5 mg/kg, i.p.) followed by ellagic acid (30 mg/kg dose orally via gavage). At the end of the experiment, testicular tissues were removed via necropsy, fixed in 10% buffered formaldehyde solution, stained with haematoxylin-eosin (H&E), and subjected to histopathological evaluation. Statistical analysis of differences between groups was performed using One-Way ANOVA and Duncan's multiple comparison tests. When data did not follow a normal distribution, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used. Germ cell loss, degeneration, necrosis, and vacuolisation were scored semi-quantitatively. Spermatogenesis was evaluated using the Johnsen score, a well-known histological index. According to histopathological examination criteria, statistically significant ($P < 0.001$) differences were determined between groups in terms of the presence and severity of degeneration, necrosis, germ cell loss, intercellular separation, hypospermatogenesis, and vacuolisation in the tubule epithelium. In the NiSO_4 group, severe damage to the tubular epithelium, cellular degeneration, vacuolisation, and marked separation between germ cells, along with severe hypospermatogenesis, were observed; in the NiSO_4 + ellagic acid group, mild damage to the tubular epithelium,

vacuolisation, and separation between germ cells were detected; but these changes were found to be milder in severity compared to the NiSO_4 group. These results suggest that ellagic acid may have therapeutic potential against nickel sulphate-induced testicular toxicity.

Keywords: Ellagic acid, Histopathology, Johnsen score, Nickel.

Acknowledgement: The TÜBİTAK 1002 Rapid Support-A Programme supported this study under number 1240624.

Ellagik Asidin Nikel Kaynaklı Testiküler Hasara Karşı Histopatolojik Etkinliği

Nikel, otomotiv, elektronik ve kimya sektörleri de dahil olmak üzere çok sayıda endüstride yaygın olarak kullanılan toksik bir ağır metaldir. Nikelin testis dokusundaki toksisitesi oksidatif stres, bozulmuş mitokondriyal ve endoplazmik retikulum fonksiyonları, inflamasyon ve apoptoz mekanizmalarının aktivasyonu yoluyla ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmanın amacı, nikel sülfatın (NiSO_4) erkek sıçanlardan alınan testis dokusu üzerindeki toksik etkilerini ve ellagik asidin bu toksisite üzerinde tedavi edici potansiyelini araştırmaktır. Toplam 24 Wistar albino sıçan: kontrol, NiSO_4 , ellagik asit ve NiSO_4 + ellagik asit olarak dört gruba ayrıldı. Grup I Kontrol günlük olarak serum fizyolojik intraperitoneal (i.p.); Grup II 1 mL serum fizyolojik içinde NiSO_4 (5 mg/kg, i.p.); Grup III ellagik asit (30 mg/kg dozunda oral gavaj); Grup IV NiSO_4 + ellagik asit grubunda ise NiSO_4 (5 mg/kg, i.p.) uygulamasını takiben ellagik asit (30 mg/kg dozunda oral gavaj) verilmiştir. Deneyin sonunda testis dokuları nekropsi yoluyla çıkarıldı, %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda fiksasyon işleminden sonra hematoksil-eozin (H&E) ile boyandı ve histopatolojik değerlendirmeye alındı. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel analizi One-Way ANOVA ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Germ hücre kaybı, dejenerasyon, nekroz ve vakuolizasyonun varlığı yarı-kantitatif olarak puanlandı. Spermatogenezin iyi bilinen bir histolojik indeksi olan Johnsen skoruyla değerlendirildi. Histopatolojik inceleme kriterlerine göre, dejenerasyon, nekroz, germ hücre kaybı, hücreler arası ayrılma, hipospermatogenez ve tübül epitelinde vakuolizasyonun varlığı ve şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,001$) farklılıklar belirlendi. NiSO_4 grubunda, tübül epitelinde şiddetli hasar, hücrel dejenerasyon, vakuolizasyon ve germinal hücreler arasında belirgin ayrılmalar ile ciddi düzeyde hipospermatogenezis; NiSO_4 + Ellagik asit grubunda, tübüler epitelde hafif hasar, vakuolizasyon ve germinal hücreler arasında ayrılmalar tespit edilmiş; ancak bu değişikliklerin NiSO_4 grubuna göre daha hafif şiddette olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, ellagik asidin nikel sülfat kaynaklı testis toksisitesine karşı terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ellagik asit, Histopatoloji, Johnsen skoru, Nikel.

Teşekkür: TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek-A Programı bu çalışmayı 1240624 numarası ile desteklemiştir.



The Growing Threat of Antibiotic Resistance and Alternative Strategies

Meryem KARAPINAR^{1,*}

Enes GÜNCÜM²

*¹Kırıkkale University, Kırıkkale Vocational School, Horse Breeding and Training Program,
Kırıkkale, TÜRKİYE*

*²Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Kırıkkale, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** meryemkarapinar@kku.edu.tr

Antibiotics, one of the most important medical discoveries of the 20th century, played a groundbreaking role in the treatment of infectious diseases. However, the rise of antibiotic resistance in recent decades has become a global health crisis that threatens the sustainability of this success. The indiscriminate use of antibiotics, widespread use in livestock and agriculture, inadequate sewage systems, transmission through the food chain, international travel, and environmental factors are causing resistance to transcend microbiological boundaries and reach socioeconomic and ecological dimensions. Furthermore, the stagnation in the discovery of new antibacterial agents, coupled with the diminishing effectiveness of existing antibiotics, has created a serious therapeutic gap. This situation is not only a microbiological problem but also a multifaceted crisis that creates an economic burden on healthcare systems, causes treatment failures, and increases mortality rates. Data on resistant infections in intensive care units and hospitals indicates that this problem is exacerbated, especially in developing countries. Furthermore, studies demonstrating that animal-derived pathogens transmit resistance mechanisms to humans via the food chain reveal that this issue impacts a wide range of fields, from veterinary medicine to human medicine. This report examines the historical development of antibiotic resistance, its microbiological and environmental causes, its impact on health and the economy, and various aspects of alternative treatment approaches such as bacteriophages, CRISPR-Cas systems, herbal compounds, and nanotechnological strategies, all in light of current literature.

Keywords: Antibiotic resistance, Alternative treatment strategies, Nanotechnology, Herbal compounds.

Antibiyotik Direncinin Artan Tehdidi ve Alternatif Stratejiler

Antibiyotikler, 20. yüzyılın en önemli tıbbi keşiflerinden biri olarak, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde çığır açıcı bir rol oynamıştır. Ancak son on yıllarda artan antibiyotik direnci, bu başarının sürdürülebilirliğini tehdit eden küresel bir sağlık krizine dönüşmüştür. Bilinçsiz antibiyotik kullanımı, hayvancılık ve tarım sektörlerinde yaygın uygulamalar, yetersiz kanalizasyon sistemleri, gıda zinciri aracılığıyla bulaş, uluslararası seyahatler ve çevresel faktörler, direncin mikrobiyolojik sınırları aşarak sosyoekonomik ve ekolojik boyutlara ulaşmasına neden olmaktadır. Dahası, yeni antibakteriyel ajanların keşfindeki durağanlık, mevcut antibiyotiklerin etkinliğinin azalmasıyla birlikte ciddi bir terapötik boşluk doğurmuştur. Bu durum yalnızca mikrobiyolojik bir problem değil, aynı zamanda sağlık sistemleri üzerinde ekonomik yük oluşturan, tedavi başarısızlıklarına neden olan ve ölüm oranlarını artıran çok boyutlu bir krizdir. Yoğun bakım üniteleri ve hastanelerdeki dirençli enfeksiyonlara ilişkin veriler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu sorunun daha da derinleştiğini göstermektedir. Ayrıca, gıda zinciri aracılığıyla hayvansal kaynaklı patojenlerin direnç mekanizmalarını insanlara aktardığına dair çalışmalar, konunun veteriner tıptan beşerî tıba kadar uzanan geniş bir alanı etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu bildiride, antibiyotik direncinin tarihsel gelişimi, mikrobiyolojik ve çevresel nedenleri, sağlık ve ekonomi üzerindeki etkileri ile birlikte bakteriyofajlar, CRISPR-Cas sistemleri, bitkisel bileşikler ve nanoteknolojik stratejiler gibi alternatif tedavi yaklaşımları güncel literatür ışığında çeşitli yönleriyle ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, Alternatif tedavi stratejileri, Nanoteknoloji, Bitkisel bileşikler.



Tracking Systems in Zebrafish: Current Trends in Pharmacology and Toxicology

Farah Gonul AYDIN¹

Yasin PAK^{2,*}

Furkan KUTLU³

¹Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

²Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

³Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Genetics, TÜRKİYE

*Correspond Author: vetyasinpak@gmail.com

Zebrafish (*Danio rerio*) has increasingly become a widely used aquatic model organism in pharmacology and toxicology research in recent years. Its genetic similarity to humans, rapid developmental cycle, transparent embryos, and low maintenance cost have made it a preferred species in experimental studies, particularly due to its advantages in behavioral testing. However, observational methods alone are insufficient for obtaining reliable and reproducible data, and therefore advanced tracking systems that allow behavioral parameters to be digitized have gained importance. The present study was prepared with the aim of systematically reviewing the current literature on zebrafish tracking technologies and compiling the available findings. A review of the literature demonstrates a clear technological progression in this field. In the early stages, simple two-dimensional camera systems were employed to measure basic parameters such as swimming speed, distance, and orientation, yet these approaches did not adequately capture vertical or depth-related behaviors. Subsequently, stereo camera and mirror-based three-dimensional systems were developed, which enabled more detailed assessments of vertical locomotion, particularly in paradigms used to investigate anxiety, stress, or neurotoxicity, such as the novel tank diving test. More recently, artificial intelligence-based algorithms have been integrated into these systems, making it possible to automatically analyze multiple individuals simultaneously, thereby allowing for the study of social interaction and shoaling behaviors. In addition, both open-source software solutions (e.g., ZebraTrack) and commercial platforms (e.g., ZebraLab) have been widely reported in the literature. While the former provide cost-effective and accessible options for researchers, the latter offer enhanced efficiency and standardization in experimental workflows. This trend indicates that tracking technologies have advanced in terms of both accessibility and reproducibility. In conclusion, the literature review reveals that zebrafish tracking systems have evolved from simple 2D approaches to advanced 3D analyses and AI-assisted multi-individual monitoring platforms. The purpose of this review is to present the principles, advantages, and limitations of these technologies in a comparative manner, thereby serving as a bibliographic reference for researchers in the fields of pharmacology and toxicology. The poster to be presented at the congress will illustrate these

current trends with visual materials, aiming to provide participants with a comprehensive overview of zebrafish tracking technologies.

Keywords: Zebrafish, behavioral analysis, tracking systems, pharmacology, toxicology.

Zebra Balığına Takip Sistemleri: Farmakoloji ve Toksikolojide Güncel Eğilimler

Zebra balığı (*Danio rerio*), farmakoloji ve toksikoloji araştırmalarında son yıllarda giderek daha fazla kullanılan bir akuatik model organizmadır. Genetik benzerliği, hızlı gelişim döngüsü ve düşük bakım maliyeti sayesinde tercih edilmekte; davranışsal testlerde sağladığı avantajlarla öne çıkmaktadır. Ancak, güvenilir ve tekrarlanabilir verilerin elde edilmesi için gözleme dayalı yöntemler yeterli olmamakta, davranışsal parametrelerin dijital olarak ölçülmesine imkân veren gelişmiş takip sistemleri öne çıkmaktadır. Bu çalışma, zebra balığında kullanılan takip teknolojilerini ele alan güncel literatürün sistematik olarak taranması ve elde edilen bulguların derlenmesi amacıyla hazırlanmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, ilk dönemlerde basit iki boyutlu kamera sistemleriyle hız, mesafe ve yönelim gibi temel parametrelerin ölçüldüğü; ancak derinlik boyutunun yetersiz kaldığı görülmektedir. Bunu takiben stereo kamera veya ayna tabanlı üç boyutlu sistemler geliştirilmiş ve özellikle anksiyete, stres veya nörotoksikite testlerinde daha ayrıntılı davranış verileri elde edilmiştir. Daha yakın tarihlerde yapay zekâ tabanlı algoritmaların entegrasyonu sayesinde çoklu bireylerin aynı anda takip edilebildiği, sosyal etkileşim ve sürü davranışlarının analiz edilebildiği yeni nesil sistemler ön plana çıkmıştır. Ayrıca literatürde hem açık kaynaklı yazılımlar, hem de yüksek verimlilik sağlayan ticari platformlar yaygın şekilde rapor edilmiştir. Bu eğilim, takip teknolojilerinin hem erişilebilirlik hem de standardizasyon açısından belirgin bir ilerleme kaydettiğini göstermektedir. Sonuç olarak literatür taraması, zebra balığı takip sistemlerinin basit 2D yöntemlerden 3D analizlere ve yapay zekâ destekli çoklu birey sistemlerine doğru evrildiğini ortaya koymaktadır. Bu derlemenin amacı, mevcut teknolojilerin avantaj ve sınırlılıklarını karşılaştırmalı biçimde sunarak, farmakoloji ve toksikoloji alanında çalışan araştırmacılar için bibliyografik bir referans niteliği taşımaktır. Kongrede sunulacak posterin, güncel eğilimleri görsel materyallerle destekleyerek aktaracağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Zebra balığı, davranış analizi, takip sistemleri, farmakoloji, toksikoloji.

**Methyl Palmitate Attenuates Methotrexate-induced
Hepatotoxicity via Regulating Bax/Caspase-3 Signaling Pathway**

Ruhi Turkmen^{1,*} Yavuz Osman Birdane¹ Orkun Atik¹ Hasan Huseyin Demirel²

¹*Afyon Kocatepe University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology
and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE*

²*Afyon Kocatepe University Bayat Vocational School, Afyonkarahisar, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** ruhiturkmen@gmail.com

Oxidative stress, inflammation, and apoptosis are the primary inducers of methotrexate (MTX)-induced hepatotoxicity. Methyl palmitate (MP) has antioxidant and anti-inflammatory properties. This study aimed to determine whether MP can provide protection against MTX-induced hepatotoxicity. For this purpose, 24 female rats were divided into 4 different groups, each consisting of six animals (n=6). The control group; MTX (20 mg/kg) group; MP (300 mg/kg) group; and MP+MTX (300 mg/kg+20 mg/kg) group. On day 29, the rats were sacrificed, and blood samples and liver tissue were collected. Blood and liver tissue were analyzed for certain oxidant-antioxidant parameters, including malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT). Liver tissue 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels were measured by ELISA. Serum samples were analyzed for certain liver function parameters (aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, albumin, lactate dehydrogenase (LDH), and total protein) using commercial kits. Inflammation markers in liver tissue, including interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6), B-cell lymphoma-3 (Bcl-3), cyclooxygenase-2/prostaglandin endoperoxide synthase 2 (COX-2), and prostaglandin E2 (PGE2) levels were measured using ELISA. Western blot analysis was performed to detect the protein expression of genes related to the Bax and caspase-3 pathways in rat liver tissue, while structural damage was examined using light microscopy. Compared to the control group, there was a significant increase in serum and liver MDA levels and a significant decrease in GSH levels and SOD and CAT activities in the MTX group. In addition, 8-OHdG levels were higher in the MTX group than in the control group. Serum AST, ALP, ALT, total bilirubin, and LDH levels were significantly increased in MTX-treated rats compared to the control group, while serum albumin and total protein levels were significantly decreased compared to the control group. Compared to the control group, there was a significant increase in Bcl-3, COX-2, PGE-2, and IL-6 levels in the liver tissue homogenate of rats given MTX, and a significant decrease in IL-10 levels, an anti-inflammatory marker. It was determined that MTX administration caused histopathological changes in rat liver tissues and led to a significant increase in apoptotic protein (Bax and caspase-3) levels. It was found that MP applications brought the above-mentioned parameters closer to control group levels. Our findings support the potential use of MP to prevent and treat MTX-induced hepatotoxicity.

Keywords: Oxidative stress, Inflammation, Western Blot, 8-OHdG.

Metil Palmitat, Bax/Caspase-3 Sinyal Yolunu Düzenleyerek Metotreksatın Neden Olduğu Hepatotoksisiteyi Hafifletir

Oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis, metotreksat (MTX) kaynaklı hepatotoksisitenin birincil indükleyicileridir. Metil palmitat (MP), antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu araştırma, MP'nin MTX kaynaklı hepatotoksisiteye karşı koruma sağlayıp sağlayamayacağını belirlemeyi amaçlamıştır. Bu amaç doğrultusunda 24 dişi sıçan her biri altı hayvandan oluşan 4 farklı gruba ayrıldı (n=6). Kontrol grup; MTX (20 mg/kg) grup; MP (300 mg/kg) grup; ve MP+MTX (300 mg/kg+20 mg/kg). 29.günde sıçanlar sakrifiye edilerek kan örnekleri ve karaciğer dokusu alındı. Kan ve karaciğer dokuları malondialdehid (MDA), indirgenmiş glutasyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi bazı oksidan-antioksidan parametreler yönünden analiz edildi. Karaciğer dokusu 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OhdG) seviyeleri ELISA aracılığıyla ölçüldü. Serum örneklerinde bazı karaciğer fonksiyon parametre seviyeleri (aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfat (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, albümin, laktat dehidrojenaz (LDH) ve total protein) ticari kitler kullanılarak belirlendi. Karaciğer dokusunda inflamasyon markırları olan interlökin-10 (IL-10), interlökin-6 (IL-6), B-hücreli lenfoma-3 (Bcl-3), siklooksijenaz-2/prostaglandin-endoperoksit sentaz 2 (COX-2) ve prostaglandin E2 (PGE2) seviyeleri ELISA aracılığıyla ölçüldü. Sıçan karaciğer dokularında Bax ve kaspas-3 yolağındaki ilgili genlerin protein ekspresyonlarını tespit etmek için Western blot yapılırken, yapısal hasar ışık mikroskobu kullanılarak incelendi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MTX grubunda serum ve karaciğer MDA düzeylerinde anlamlı bir artış; GSH düzeyleri ile SOD ve CAT aktivitelerinde anlamlı bir düşüş görüldü. Ayrıca 8-OhdG seviyeleri kontrol grubuna göre MTX grubunda daha yüksekti. MTX verilen sıçanların serum AST, ALP, ALT, total bilirubin ve LDH seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış; serum albümin ve total protein seviyelerinde ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; MTX verilen sıçanların karaciğer doku homojenatında Bcl-3, COX-2, PGE-2 ve IL-6 seviyelerinde önemli bir artış, antiinflamatuvar bir belirteç olan IL-10 seviyelerinde ise anlamlı bir azalma tespit edildi. MTX uygulamasının sıçan karaciğer dokularında histopatolojik değişikliklere yol açtığı ve apoptotik protein (Bax ve kaspas-3) seviyelerinde önemli bir artışa neden olduğu belirlendi. MP uygulamalarının yukarıda belirtilen parametreleri kontrol grubu seviyelerine yaklaştırdığı tespit edildi. Bulgularımız, MTX'in neden olduğu hepatotoksisiteyi önlemek ve tedavi etmek için MP'nin potansiyel kullanımını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, İnflamasyon, Western Blot, 8-OhdG.



**Mechanisms of Chlorine Dioxide Effects Against
Infectious Agents and One-Health Applications**

Hasan Huseyin UNAL^{1,*}

Erol KABIL¹

Hasan AYDIN²

Namık BİLİCİ³

Andreas L. KALCKER⁴

¹*Ministry of Agriculture and Forestry, Pendik Veterinary Control Institute, TÜRKİYE*

²*Adıyaman University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, TÜRKİYE*

³*Karabük University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, TÜRKİYE*

⁴*Kalcker Institute, Biophysical expert, SWITZERLAND*

***Correspond Author: h2unal@gmail.com**

Chlorine dioxide (ClO₂) is a highly potent oxidizing agent that differs from classical chlorine compounds by existing as a dissolved gas in water. As the only biocide capable of generating free radicals, it exerts exceptionally rapid and effective antimicrobial activity. Its mechanism of action is based on a specific electron transfer process: it attacks electron-rich centers of organic molecules, accepts one electron, and is reduced to chlorite while inducing oxidative stress that rapidly inactivates microorganisms. The disruption of cell walls and membranes, interactions with fatty acids, and the inhibition of protein synthesis represent the key steps of this mechanism. Consequently, chlorine dioxide exhibits strong efficacy against bacteria, viruses, fungi, and protozoa, and remains active even after microorganisms become inactivated. In daily life, its most common application is drinking water disinfection. Through this route, chlorine dioxide plays a crucial role in controlling waterborne pathogens. Due to its potable characteristics, it can suppress pathogenic microorganisms without significantly disturbing the intestinal microbiota when used at appropriate doses. However, at higher concentrations or under uncontrolled application, it may also exert pressure on beneficial microbial communities. Compared to conventional chlorine-based disinfectants, chlorine dioxide demonstrates superior performance at lower concentrations, effectively eliminates biofilm structures, and minimizes the formation of harmful by-products. Based on mechanistic evidence and laboratory studies, chlorine dioxide emerges as an effective biocide in One Health applications, encompassing human, animal, and environmental health.

Keywords: Chlorine dioxide, Disinfectant, Effect mechanism, Infectious agent, One Health applications.

Klordioksitin Enfeksiyon Etkenlerine Karşı Etki Mekanizmaları ve Tek Sağlık Uygulamaları

Klordioksit (ClO_2), klasik klor bileşiklerinden farklı olarak suda çözünmüş gaz formunda bulunan, yüksek oksidasyon potansiyeline sahip güçlü bir ajandır. Serbest radikaller oluşturan tek biyosit olması, ona son derece hızlı ve etkin bir antimikrobiyal etki kazandırmaktadır. Etki mekanizması belirli bir elektron değişim sürecine dayanır: organik moleküllerin elektronca zengin merkezlerine saldırır, bir elektron transfer ederek klorite indirgenir ve oksidatif stres yoluyla mikroorganizmaları hızla inaktive eder. Hücre duvarı ve zar yapılarının bozulması, yağ asitleriyle etkileşim ve protein sentezinin engellenmesi bu mekanizmanın temel adımlarını oluşturur. Bu sayede bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoonlar üzerinde yüksek etki gösterir; hatta mikroorganizmalar inaktif hale geldikten sonra dahi etkisini sürdürür. Günlük yaşamda en yaygın kullanım alanı içme suyu dezenfeksiyonudur. Klordioksit bu yolla insanlara ulaşmakta ve su kaynaklı patojenlerin kontrolünde önemli rol oynamaktadır. İçilebilir özellikleri sayesinde, uygun dozlarda kullanıldığında barsak florası ve mikrobiyota üzerinde zararlı etkiler göstermeden patojenleri baskılayabilmektedir. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda veya kontrolsüz kullanıldığında faydalı mikroorganizmalar üzerinde de baskı oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Klasik klor bazlı dezenfektanlardan farklı olarak düşük konsantrasyonlarda güçlü etki göstermesi, biyofilm yapılarının ortadan kaldırılmasında üstünlük sağlaması ve zararlı yan ürün oluşumunu sınırlaması, onu su arıtımı, gıda güvenliği, tıbbi ekipman dezenfeksiyonu ve sağlık kurumlarında hijyenin sağlanması açısından değerli bir seçenek haline getirmektedir. Mekanizma kanıtları ve laboratuvar çalışmaları ışığında, klordioksit insan, hayvan ve çevre sağlığını kapsayan Tek Sağlık uygulamalarında etkili bir biyosit olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dezenfektan, enfeksiyon etkenleri, klordioksit, mücadele mekanizmaları, tek sağlık uygulamaları.



**Evaluation of the Promotion and Sale of Veterinary Medicinal Products
via the Internet and Social Media in Terms of Veterinary Legislation**

Pınar Ece YORULMAZ^{1,*}

Farah Gönül AYDIN²

¹*Ankara University Veterinary Faculty, Department of Veterinary History and Deontology, TÜRKİYE*

²*Ankara University Veterinary Faculty, Department of Veterinary Pharmacology and
Toxicology, TÜRKİYE*

***Correspond Author: peyorulmaz@gmail.com**

In recent years, with the increasing number of users, social media has become one of the most important means of communication. The use of internet and social media platforms by veterinarians not only facilitates communication with animal owners and colleagues but also provides various conveniences in professional life, while at the same time bringing certain ethical problems. The promotion and sale of veterinary medicinal products by clinical veterinarians through online platforms and social media has become a significant topic of debate. Primarily, the promotion and sale of medicines must be based on transparent, scientific, and reliable information in terms of public health and animal welfare. According to Law No. 5996, the sale and promotion of veterinary medicinal products can only be carried out through pharmacies, veterinary practices, clinics, polyclinics, and animal hospitals; thus, it is not legally permissible for clinical veterinarians to directly advertise or sell medicines via social media. However, the commercializing tendencies of social media platforms may place veterinarians in a dilemma between professional ethics and economic concerns. This situation has the potential to undermine professional credibility, create unfair competition, lead to misuse of medicines, and endanger public health. Furthermore, in line with veterinary legislation and professional ethical principles, it is emphasized that treatment and drug selection should be based solely on scientific grounds. Therefore, it is of great importance for clinical veterinarians to observe their legal and ethical responsibilities when using digital and social media platforms, to refrain from advertising and selling medicines, and to prevent commercial interests from prevailing over patient health. This study evaluates the promotion and sale of veterinary medicinal products in online environments from legal and ethical perspectives, highlighting the necessity of strengthening the regulatory framework and enhancing professional awareness.

Keywords: Drug sales; drug promotion; media; professional ethics; veterinary medicinal products.

Veteriner Sağlık Ürünlerinin İnternet ve Sosyal Medya Üzerinden Tanıtım ve Satışının Veteriner Hekimliği Mevzuatı Açısından Değerlendirilmesi

Son yıllarda artan kullanıcı sayıları ile sosyal medya günümüzün en önemli iletişim araçlarından biri olmuştur. Veteriner hekimlerin internet ve sosyal medya platformlarını kullanımı, hem hasta sahibi hem de meslektaşları ile bu ortamlar üzerinden iletişim kurmalarını hem de meslek yaşamında çeşitli kolaylıklar sağlarken diğer yandan da bazı etik problemleri beraberinde getirmiştir. Klinisyen veteriner hekimlerin çevrimiçi platformlar ve sosyal medya üzerinden veteriner sağlık ürünlerinin reklamı ve satışını yapmaları önemli bir tartışma konusu olmuştur. Öncelikle, ilaçların tanıtımı ve satışının kamu sağlığı ve hayvan refahı açısından şeffaf, bilimsel ve güvenilir bilgiye dayanması gerekmektedir. 5996 sayılı Kanun uyarınca veteriner sağlık ürünlerinin satışı ve tanıtımı eczaneler, veteriner muayenehane, klinik, poliklinik ve hayvan hastaneleri aracılığıyla yapılabilenekte olup; klinisyen veteriner hekimlerin sosyal medya üzerinden doğrudan ilaç satışı gerçekleştirmesi ve reklamını yapması yasal olarak da mümkün değildir. Ancak sosyal medya platformlarının ticarileşme eğilimleri, veteriner hekimleri, meslek etiği ile ticari kaygılar arasında bir ikilemde bırakabilmektedir. Bu durum, mesleğin güvenilirliğini zedeleme, haksız rekabet yaratma, ilaçların yanlış kullanımına yol açma ve halk sağlığını riske atma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, veteriner hekimliği mevzuatı ve meslek etiği ilkeleri doğrultusunda, tedavi ve ilaç seçiminin yalnızca bilimsel gerekçelere dayandırılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu nedenle klinisyen veteriner hekimlerin dijital ve sosyal medya platformlarını kullanırken hukuki ve etik sorumluluklarını gözetmeleri, ilaç reklamı ve satışından kaçınmaları ve ticari çıkarların hasta sağlığının önüne geçmesine izin vermemeleri büyük önem taşımaktadır. Çalışma, veteriner sağlık ürünlerinin çevrimiçi ortamda reklam ve satışını hukuki ve etik açıdan ele almakta olup, düzenleyici çerçevenin ve meslek içi farkındalığın geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelmeler: İlaç satışı, ilaç tanıtımı, media, meslek etiği, veteriner sağlık ürünleri.



**Puerarin Nanoparticles in Liver and Kidney Toxicity:
Comparison with Free Form in Diclofenac Model**

Zeliha KESKİN ALKAÇ^{1,*}
İrem Solmaz AYHAN⁴

Fatih Ahmet KORKAK²
Pervin KARABULUT⁵

Semra DURAK³
Canan HASÇİÇEK⁶

¹*Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE*

²*Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE*

³*Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Elazığ, TÜRKİYE*

⁴*Firat University, Faculty of Pharmacy, Elazığ, TÜRKİYE*

⁵*Fethi Sekin City Hospital, Medical Pathology, Elazığ, TÜRKİYE*

⁶*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology,
Ankara, TÜRKİYE*

***Correspond Author: zkeskin@firat.edu.tr**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to control pain, fever, and inflammation. NSAIDs affect prostaglandin synthesis by inhibiting the COX enzyme. Therefore, despite their broad therapeutic effect, long-term and incorrect use of NSAIDs may lead to undesirable effects in living beings. Diclofenac, an important member of the NSAID group, is widely distributed in the body and has been reported to cause serious side effects in organs such as the liver and kidney, as well as the stomach, intestines, heart and lungs. Puerarin, an isoflavonoid isolated from the roots of the Pueraria lobata plant, has been intensively investigated in recent years for its various biochemical and physiological effects, including anti-diabetic, antioxidant, and anti-inflammatory effects. Puerarin is a substance with very poor oral bioavailability due to its low solubility. This situation limits its clinical use even though it is a good compound. Therefore, in this study, it was aimed to improve the oral bioavailability of Puerarin by loading it into polycaprolactone nanoparticles to overcome the limitations of low stability and poor bioavailability and to evaluate its efficacy against Diclofenac-induced liver and kidney toxicity.

Thirty-two male Sprague-Dawley rats were used in the study. Rats were divided into 1: Control, 2: Diclofenac, 3: Diclofenac+Puerarin and 4: Diclofenac+Puerarin nanoparticle groups, with 8 animals in each group, and drug application was performed for seven days. On the eighth day, all rats were decapitated and blood, liver and kidney tissues were collected.

A significant increase was observed in the body weights, liver and kidney organ weights, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, urea and creatinine values, as well as malondialdehyde levels, which are biomarkers of oxidative stress, and pro-inflammatory cytokines, which are indicators of inflammation, of rats administered diclofenac. There was also a significant decrease in antioxidant defense systems such as reduced glutathione and superoxide dismutase. Histopathologically, there was mononuclear cell infiltration and hyperemic vascularization in the interstitium of the kidney tissue; focal hepatocyte degeneration, central vein dilatation, and mononuclear cell infiltration were present in the liver. However, the application of Puerarin as a preventive measure reduced the toxic effects of Diclofenac on the liver and kidney tissues. Application

of Puerarin-loaded nanoparticle drug showed more effective treatment efficacy compared to free Puerarin. Our findings indicate that Puerarin nanoparticles are more effective than free Puerarin in alleviating Diclofenac-induced liver and kidney injury. The bioavailability of Puerarin was increased by nanoparticle formulation, which improved the protective effect of Puerarin against Diclofenac-induced damage in liver and kidney tissues.

Keywords: Diclofenac, Liver, Kidney, Toxicity, Puerarin, Nanoparticle.

Karaciğer ve Böbrek Toksisitesinde Puerarin Nanopartikülleri:

Diklofenak Modelinde Serbest Form ile Karşılaştırma

Steroid olmayan anti-inflamatuar (NSAID) ilaçlar ağrı, ateş ve inflamasyonun kontrol altına alınmasında yaygın olarak kullanılırlar. NSAID' lar COX enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini etkiler. Bu nedenle geniş terapötik etkisine rağmen NSAID'lerin uzun süreli ve yanlış kullanımı canlılarda istenmeyen etkilere yol açabilir. NSAID grubunun önemli bir üyesi olan Diklofenak, vücutta geniş bir dağılım gösterir ve karaciğer, böbrek başta olmak üzere mide, bağırsak, kalp ve akciğer gibi organlarda ciddi yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir. Pueraria lobata bitkisinin köklerinden izole edilen bir izoflavonoid olan Puerarin, son yıllarda anti-diyabetik, antioksidan ve anti-inflamatuar etkiler de dâhil olmak üzere çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik etkileri açısından yoğun olarak araştırılmaktadır. Bununla birlikte Puerarin düşük çözünürlüğü nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça zayıf bir maddedir. Bu durum onun iyi bir bileşik olmasına rağmen klinik kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle bu çalışma kapsamında düşük stabilite ve zayıf biyoyararlanım sınırlamalarının üstesinden gelmek için Puerarinin polikapralakton nanopartiküllere yüklenerek oral biyoyararlanımının iyileştirilmesi ve Diklofenak kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesine karşı etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmada 32 adet Sprague-Dawley erkek rat kullanılmıştır. Ratlar her grupta 8 hayvan olacak şekilde; 1: Kontrol, 2: Diklofenak, 3: Diklofenak+Puerarin ve 4: Diklofenak+Puerarin nanopartikül grubuna bölünmüş ve yedi gün boyunca ilaç uygulaması yapılmıştır. Sekizinci günde tüm ratlar dekapite edilerek kan, karaciğer ve böbrek dokuları alınmıştır.

Diklofenak uygulanan ratların vücut ağırlıkları, karaciğer ve böbrek organ ağırlıkları, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, üre ve kreatinin değerleri ile birlikte oksidatif stresin biyobelirteci olan malondialdehit düzeyi ve inflamasyonun göstergesi olan pro-inflamatuar sitokinlerde önemli bir artış gözlemlendi. Ayrıca redükte glutatyon ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan savunma sisteminde kayda değer bir azalma mevcuttu. Histopatolojik olarak böbrek dokusunda interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve hiperemik damarlanma; karaciğerde ise fokal hepatosit dejenerasyonu, santral ven dilatasyonu ve mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Ancak koruyucu olarak Puerarin uygulanması Diklofenakın karaciğer ve böbrek dokularında yol açtığı toksik etkiyi azalttı. Puerarin yüklü nanopartikül ilaç uygulanması ise serbest Puerarine kıyasla daha etkili bir tedavi etkinliği gösterdi.

Bulgularımız Diklofenak kaynaklı karaciğer ve böbrek hasarını hafifletmede Puerarin nanopartiküllerinin serbest Puerarine göre daha etkili olduğunu göstermektedir. Nanopartiküler formülasyon ile Puerarinin biyoyararlanımı artırılmış, bu da karaciğer ve böbrek dokularında Diklofenak kaynaklı hasara karşı Puerarinin koruyucu etkisini iyileştirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diklofenak, Karaciğer, Böbrek, Toksisite, Puerarin, Nanopartikül.

**Determination of Antibacterial Properties of
Nigella sativa Oil and Comparison with Some Antibiotics**

Ayşe KANICI TARHANE^{1,*}

Serdar TARHANE²

¹Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Kars, TÜRKİYE

²Çankırı Karatekin University, Eldivan Vocational School of Health Services, Veterinary Department,
Laborant and Veterinary Health Program, Çankırı, TÜRKİYE

***Correspond Author:** akanici@hotmail.com

Bacterial resistance to antibiotics is one of the major health problems faced today. As a result of the uncontrolled use of antibiotics, disease agents (bacteria and microorganisms) may develop resistance to antibiotics. The resistance of bacteria to antibiotics is increasing, and this is taking humanity back to the age before the discovery of antibiotics. Therefore, researching alternative and natural antibacterial substances is of great importance. *Nigella sativa* is a medicinal plant widely used in Asia and the Middle East. Bioactive compounds such as thymoquinone contained in *Nigella sativa* oil are known to have antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial effects. In this study, it was aimed to determine the antibacterial effects of *Nigella sativa* oil on different bacterial species under in vitro conditions and to compare its antibacterial effect with the effect of some antibiotics.

For this purpose, pure oil was obtained from *Nigella sativa* seeds by cold pressing method and stored in colored sterile bottles before antibiogram testing. Disk diffusion method was used to investigate the antibacterial effect of *Nigella sativa* oil. Field strains of *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* were used in the method. In order to determine the antibacterial effect of *Nigella sativa* oil and compare it with the effect of some antibiotics, disks containing antibiotics such as Cloxacillin 5µg, Cefoperazone 75µg, Penicillin 40µg and Amoxicillin 25µg were used. In addition, empty antibiotic discs were impregnated with 20 µl of black cumin oil and inoculated onto Mueller Hinton agar medium, and the zones formed around the discs were evaluated by measuring with a ruler.

Nigella sativa oil has shown strong antibacterial effects, especially on gram-positive bacteria. Inhibition zones on *B. cereus* and *S. aureus* were found to be wider than beta-lactam antibiotics such as Cloxacillin and Penicillin. It also created a wider inhibition zone on *L. monocytogenes* than other antibiotics. This can be explained by the cell wall-weakening effect of thymoquinone and other phenolic compounds contained in *Nigella sativa* oil.

Although the effectiveness of black cumin oil against gram-negative bacteria is lower than antibiotics, it has been observed to be more effective than Penicillin and Cloxacillin on *E. coli*.

Cefoperazone, a broad-spectrum third-generation cephalosporin, produced the highest zone of inhibition against *S. aureus*. Although Cefoperazone and Amoxicillin were resistant to *B. Cereus*, *Nigella sativa* oil produced the highest zone against *B. Cereus*. In general, it is clear that *Nigella sativa* oil is effective enough to be an alternative to some antibiotics.

The data obtained in this study reveal that *Nigella sativa* oil may be a natural antimicrobial agent, especially effective against gram-positive bacteria. With further studies on strains resistant to beta-lactam antibiotics in particular, *Nigella sativa* oil can be evaluated as a natural antibacterial agent for alternative treatment. For its use in clinical applications, it must be supported by toxicological and pharmacokinetic analyses.

Keywords: *Nigella sativa* Oil, Antibacterial, Cloxacillin, Penicillin, Cefoperazone, Amoxicillin.

Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağının Antibakteriyel Özelliğinin Belirlenmesi ve Bazı Antibiyotiklerle Karşılaştırılması

Antibiyotiklere karşı gelişen bakteriyel direnç, günümüzde karşı karşıya kalınan önemli sağlık sorunlarından biridir. Antibiyotiklerin kontrolsüzce kullanımları sonucunda; hastalık etkenlerinin (bakteri ve mikroorganizmalar) antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi de söz konusu olmaktadır. Bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç gittikçe artmakta ve bu da insanlığı antibiyotiklerin keşfinden önceki çağa doğru götürmektedir. Bu nedenle, alternatif ve doğal antibakteriyel maddelerin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Çörek otu (*Nigella sativa*), Asya ve Orta Doğu'da yaygın olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir. Çörek otu yağının içeriğinde bulunan thymoquinone gibi biyoaktif bileşiklerin antioksidan, antienflamatuar ve antimikrobiyal etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada çörek otu yağının farklı bakteri türleri üzerindeki antibakteriyel etkilerinin invitro koşullarda belirlenmesi ve antibakteriyel etkisinin bazı antibiyotiklerin etkisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla çörek otu tohumlarından soğuk pres yöntemi ile saf yağ eldesi gerçekleştirildi ve antibiyogram test öncesi renkli steril şişelere doldurularak saklandı. Çörek otu yağının antibakteriyel etkisini araştırmak amacı ile disk diffüzyon yöntemi kullanıldı. Yöntemde *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* saha suşları kullanıldı. Çörek otu yağının antibakteriyel etkisini belirlemek ve bazı antibiyotiklerin etkisi ile karşılaştırmak amacı ile Kloksasilin 5µg, Sefoperazon 75 µg, Penisilin 40 µg ve Amoksisilin 25 µg antibiyotik içeren diskler kullanıldı. Ayrıca boş antibiyotik diskleri 20 µl çörek otu yağı emdirilerek mueller hinton agar besi yerine inoküle edildi ve disklerin etrafında oluşan zonlar cetvelle ölçülerek değerlendirildi.

Çörek otu yağı, özellikle gram-pozitif bakteriler üzerinde güçlü antibakteriyel etki göstermiştir. *B. cereus* ve *S. aureus* üzerindeki inhibisyon zonları, Kloksasilin ve Penisilin gibi beta-laktam antibiyotiklerden daha geniş bulundu. *L. monocytogenes* üzerinde de diğer antibiyotiklerden daha geniş inhibisyon zonu oluşturdu. Bu durum, çörek otu yağının içerdiği thymoquinone ve diğer fenolik bileşiklerin hücre duvarını zayıflatıcı etkisiyle açıklanabilir.

Gram-negatif bakterilere karşı çörek otu yağının etkinliği, antibiyotiklere kıyasla daha düşük kalmakla birlikte, *E. coli* üzerinde Penisilin ve Kloksasilin'den daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Sefoperazon, geniş spektrumlu üçüncü kuşak bir sefalosporin olarak *S. aureus*'a karşı en yüksek inhibisyon zonunu üretmiştir. Sefoperazon ve Amoksisilin; *B. Cereus*'a karşı dirençli olmasına karşın, çörek otu yağı *B. Cereus*'a karşı en yüksek zonu üretmiştir. Genel olarak bakıldığında çörek otu yağının bazı antibiyotiklere alternatif olabilecek düzeyde etkili olduğu açıkça görülmektedir.

Bu çalışmada elde edilen veriler, çörek otu yağının özellikle gram-pozitif bakterilere karşı etkili, doğal bir antimikrobiyal ajan olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli suşlar üzerinde yapılacak ileri çalışmaları çörek otu yağı, doğal antibakteriyel madde olarak alternatif tedavi için değerlendirilebilir. Klinik uygulamalarda kullanımı için toksikolojik ve farmakokinetik analizlerle desteklenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Çörek Otu (*Nigella sativa*) Yağı, Antibakteriyel, Kloksasilin, Penisilin, Sefoperazon, Amoksisilin.

**Protective Role of Rifampicin and *Boswellia serrata*
Against Damage Caused by Aflatoxin B1 Inhibitor**

Fatih Ahmet KORKAK^{1,*}
Sadettin TANYILDIZI¹

Zeliha KESKİN ALKAÇ²
Yesari ERÖKSÜZ⁴

Gözde ARKALI³
Gürdal DAĞOĞLU¹

¹Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology,
Elazığ, TÜRKİYE

²Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Elazığ, TÜRKİYE

³Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology, Elazığ, TÜRKİYE

⁴Firat University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Elazığ, TÜRKİYE

***Correspond Author:** fakorkak@firat.edu.tr

Aflatoxin B1 (AFB1) is a toxic substance in many tissues, particularly the liver. It is carcinogenic, mutagenic, teratogenic, and immunosuppressive, particularly through its effects on DNA. Rifampicin (Rif) is an antibiotic that inhibits nucleic acid synthesis and is also an inducer of tissue transport proteins. In the present study, it was used to reduce the absorption of AFB1, the substrate for these proteins, and to increase its excretion. *Boswellia serrata* extract (BSE) has anti-inflammatory and antioxidant properties. This study aimed to determine the potential therapeutic effects of Rif and BSE on tissue damage in rats treated with AFB1.

A total of 63 male Sprague-Dawley rats were used in the study. The animals were divided into nine groups (n=7): Control, Corn oil, sodium carboxymethyl cellulose (CMC), Rif, BSE, AFB1, AFB1+Rif, AFB1+BSE, and AFB1+Rif+BSE. The study duration was seven days, and the animals were decapitated, and blood and liver tissues were collected. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea, and creatinine levels were determined in the blood. Malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), and superoxide dismutase (SOD) were analyzed in liver tissue. Expression of carrier proteins was measured by Western blot. Additionally, blood and tissue AFB1 levels were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC). Histopathological analyses were performed on the collected tissues.

AFB1 was detected in blood and liver tissues analyzed by HPLC. Expression of p-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) in liver tissue decreased in the AFB1 group, while significantly increased in the Rif-treated groups. Tissue AFB1 levels decreased in the groups treated with both AFB1 and Rif and Rif+BSE due to an increase in these transporter proteins. AFB1 increased blood AST, ALT, and creatinine levels, while significant improvements were observed in the group treated with Rif+BSE concurrently with AFB1. MDA levels in liver tissue were observed to increase in the AFB1-toxicity group, whereas these increased MDA levels were effectively reduced in the Rif+BSE combined treatment group. Histopathological analysis of liver tissue revealed that AFB1 caused degeneration, and this degeneration was significantly reduced by Rif, BSE, and Rif+BSE treatments.

As a result, it was concluded that AFB1 showed signs of acute toxicity in the applied dosage regimen, however, Rif+BSE combined treatments may offer more effective treatment options against the toxicity caused by AFB1.

Keywords: Aflatoxin B1, P-gp, BCRP, Rifampicin, *Boswellia serrata* extract.

Acknowledgement: This work was supported by TÜBİTAK project number 2210701.

Aflatoksin B1'in Karaciğerde Yarattığı Hasara Karşı Rifampisin ve *Boswellia serrata*'nın Koruyucu Rolü

Aflatoksin B1 (AFB1), başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda toksik olup özellikle DNA üzerindeki etkisi ile karsinojen, mutajen, teratojen ve immunosüpresifdir. Rifampisin (Rif) nükleik asit sentezini inhibe eden bir antibiyotik olup aynı zamanda dokulardaki taşıyıcı proteinlerin bir uyarıcısıdır ve mevcut çalışmada bu proteinlerin substratı olan AFB1'in emilimini azaltmak ve vücuttan atılımını arttırmak amacıyla kullanılmıştır. *Boswellia serrata* ekstraktı (BSE) antinflamatuar ve antioksidan etkilidir. Bu çalışmada AFB1 uygulanan ratlarda karaciğer hasarı üzerine Rif ve BSE'nin muhtemel tedavi edici etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmada toplam 49 adet Sprague-Dawley ırkı erkek rat kullanıldı. Hayvanlar; Kontrol, Rif, BSE, AFB1, AFB1+Rif, AFB1+BSE, AFB1+Rif+BSE olmak üzere 7 gruba ayrıldı (n=7). Çalışma süresi yedi gün olarak belirlendi ve her gün uygulama yapıldı. Sekizinci günde hayvanlar dekapite edilerek kan ve karaciğer dokuları alındı. Kanda aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, üre ve kreatinin düzeyleri belirlendi. Karaciğer dokusunda malondialdehit, redükte glutatyon ve süperoksit dismutaz analizleri yapıldı. Western-blot tekniği ile taşıyıcı proteinlerin ekspresyonları ölçüldü. Ayrıca kan ve karaciğer AFB1 düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edildi. Alınan dokularda histopatolojik analizler yapıldı.

Karaciğer dokusundaki p-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) ekspresyonları AFB1 grubunda azalırken Rif uygulanan gruplarda önemli ölçüde arttı. AFB1 ile birlikte Rif ve Rif+BSE uygulanan gruplarda bu taşıyıcı proteinlerin artışına bağlı olarak dokudaki AFB1 düzeyleri azaldı. AFB1 kanda aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve kreatinin düzeylerini artırırken AFB1 ile eş zamanlı Rif+BSE uygulanan grupta önemli iyileşmeler tespit edildi. AFB1 toksisitesi oluşturulan grupta karaciğer dokusunda malondialdehit düzeylerinin yükseldiği, buna karşın artan malondialdehit düzeylerinin Rif+BSE kombine tedavi grubunda etkili bir şekilde azaldığı gözlemlendi. Histopatolojik olarak analiz edilen karaciğer dokusunda AFB1'in dejenerasyona yol açtığı ve bu dejenerasyonun Rif, BSE ve Rif+BSE tedavileri ile önemli ölçüde azaltıldığı belirlendi.

Sonuç olarak AFB1 maruziyetinin karaciğerde akut toksisite bulguları gösterdiği, buna karşın Rif+BSE kombine tedavilerinin AFB1'in oluşturduğu toksisiteye karşı etkili tedavi seçenekleri sunabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aflatoksin B1, P-gp, BCRP, Rifampisin, *Boswellia serrata* ekstraktı.

Acknowledgement: Bu çalışma 2210701 numaralı TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir.

Effects of Feed Intake and Water Hardness on Fluralaner Pharmacokinetics in Layer Chickens

Ataman Bilge SARI^{1,*}

Enes GÜNCÜM²

Yiğit GÜNEŞ¹

Oya ÜSTÜNER¹

Ceren ANLAŞ¹

Fulya Üstün ALKAN¹

Tülay BAKIREL¹

¹*Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul
University-Cerrahpasa, Istanbul, TÜRKİYE*

²*Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** atamanbilge.sari@iuc.edu.tr

Dermanyssus gallinae is an ectoparasite commonly found in layer farms. It causes anemia, stress, and immunosuppression by sucking blood, leading to significant economic losses through production/quality loss and the risk of zoonosis. Long-acting agents are needed for sustainable control; the isoxazoline derivative fluralaner has been reported to exhibit high long-term efficacy when administered via drinking water to laying hens. In this study, which investigated for the first time the effects of feed intake status and water hardness on the pharmacokinetic profile of Fluralaner, thirty-two hens were randomized into four groups (n=8/group) and given feed+pure water, feed-restricted+pure water, feed-restricted+hard water (400 mg/L CaCO₃), and feed-restricted+soft water (40 mg/L CaCO₃). Blood samples were taken from minute 0 to day 21 after administration of Fluralaner (0.5 mg/kg) via drinking water, and plasma concentrations were determined by UHPLC-MS/MS. Non-compartmental pharmacokinetic parameters were calculated and compared using one-way ANOVA and Tukey post hoc test. Mean t_{max} was 1.32 ± 0.37 days, C_{max} was 336.53 ± 90.76 ng/ml, $t_{1/2}$ was 4.00 ± 1.40 days and AUC_{0-21} was $1,582.65 \pm 374.14$ ng/ml * days. Although C_{max} was numerically highest in the fed+pure water group, no significant difference was found between the groups in the parameters C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, AUC, MRT_{0-inf_obs} , Vz/F_obs and Cl/F_obs ($P > 0.05$).

Our research findings indicate that feed intake status and water hardness did not significantly alter fluralaner pharmacokinetics or blood distribution; it shows that it supports flexible application before/after feeding in different water hardness conditions when rearing poultry.

Keywords: Isoxazoles, pharmacokinetics, fluralaner, poultry, water hardness, feed intake.

Yumurta Tavuklarında Yem Alımı ve Su Sertliğinin

Fluralaner Farmakokinetiği Üzerine Etkileri

Dermanyssus gallinae, yumurtacı işletmelerde yaygın görülen; kan emerek anemi, stres ve immün baskılanma oluşturan, verim/kalite kaybı ve zoonoz riskiyle ciddi ekonomik zararlara yol açan bir ektoparazittir. Sürdürülebilir kontrol için uzun etkili ajanlara gereksinim vardır; izoksazolin türevi fluralaner, yumurtacı tavuklarda içme suyuyla uygulandığında uzun süreli yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Fluralaner'in farmakokinetik profili üzerinde tavukların beslenme durumu ve su sertliğinin etkisinin ilk kez incelendiği araştırmamızda otuz iki tavuk dört gruba randomize edilerek ayrıldı (n=8/grup) ve yemli+saf su, yem kısıtlı+saf su, yem kısıtlı+sert su (400 mg/L CaCO_3) ve yem kısıtlı+yumuşak su (40 mg/L CaCO_3) verildi. Fluralaner (0,5 mg/kg) içme suyu yoluyla verildikten sonra 0. dakikadan 21. güne kadar kan örnekleri alındı ve plazma konsantrasyonları UHPLC-MS/MS ile tayin edildi. Nonkompartmental farmakokinetik parametreler hesaplanarak tek yönlü ANOVA ve Tukey post hoc testiyle karşılaştırıldı. Ortalama $t_{\max}$ $1,32 \pm 0,37$ gün, $C_{\max}$ $336,53 \pm 90,76$ ng/ml, $t_{1/2}$ $4,00 \pm 1,40$ gün ve AUC_{0-21} $1.582,65 \pm 374,14$ ng/ml x gün bulundu. $C_{\max}$ sayısal olarak yemli+saf su grubunda en yüksek olmakla birlikte, $C_{\max}$, $t_{\max}$, $t_{1/2}$, AUC, $\text{MRT}_0\text{-inf_obs}$, Vz/F_obs ve Cl/F_obs parametrelerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Araştırmamız sonucunda bulgular, beslenme durumu ve su sertliğinin fluralaner farmakokinetik veya kandaki dağılımını anlamlı ölçüde değiştirmedeğini; kanatlı yetiştirildiğinde farklı su sertliği koşullarında yemleme öncesi/sonrası esnek uygulamayı desteklediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İzoksazolin; farmakokinetik; fluralaner; su sertliği; yem alımı.



**Investigation of the embryotoxic Effects of
Prunus amygdalus var. Amara Seed in Fertile Chicken Eggs**

Büşra ŞEN¹

Hasan AYDIN^{2,*}

¹*Faculty of Pharmacy, Adıyaman University, TÜRKİYE*

²*Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Adıyaman University, TÜRKİYE*

***Correspond Author: haydin@adiyaman.edu.tr**

Prunus amygdalus var. Amara seeds (PAS), also known as bitter almonds, contain amygdalin, a cyanide found in nature. Amygdalin is used in the treatment of anemia, asthma, hypertension, arteriosclerosis, diabetes, migraine, and cancer. Furthermore, enzymatic activity from amygdalin can produce toxic hydrogen cyanide. This study aimed to investigate the embryotoxic effects of PAÇ in fertile chicken eggs morphometrically. To investigate the embryotoxic effects of PAÇ in fertile eggs, five groups were formed: Group I (Control), Group II (Distilled Water), Group III (PAÇ-2), Group IV (PAÇ-4), and Group V (PAÇ-8). Five eggs were used for each group. A water extract of PAS was injected into the air chambers of fertile chicken eggs weighing an average of 60-70 grams at doses of 2, 4, and 8 g/kg. Fertile chicken eggs placed in the incubator were incubated for 14 days at 37.5 °C ambient temperature and 55-60% humidity. Eggs in each group were hatched on day 14 of incubation. All embryos were weighed using a precision scale. The crown-rump distances of the embryos were measured, and a one-way analysis of variance was performed to evaluate their effects on morphological parameters. The analysis of variance revealed no statistically significant difference between the groups ($P>0.05$). PAS did not show significant toxicity on the embryo in terms of morphological parameters. Further biochemical and histopathological studies are needed to investigate the embryotoxic effects of PAS.

Keywords: Amygdalin, Embryotoxicity, Fertilized chicken eggs, *Prunus Amygdalus* var. Amara.

Prunus amygdalus* var. Amara (Acıbadem) Çekirdeğinin*Embriyotoksik Etkilerinin Döllü Tavuk Yumurtasında Araştırılması**

Acı badem olarak bilenen *Prunus amygdalus* var. Amara çekirdeğinde (PAÇ), doğada sıklıkla bulunan bir siyobenik asit olan amigdalin içermektedir. Amigdalin maddesi anemi, astım, hipertansiyon, damar sertliği, şeker hastalığı, migren ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda amigladinden enzimatik aktivite sonucunda zehirli hidrojen siyanür oluşabilmektedir. Bu çalışmada PAÇ'ın embriyotoksik etkisini döllü tavuk yumurtasında morfometrik olarak incelemek amaçlanmıştır. PAÇ'ın fertil yumurtalarda embriyotoksik etkilerini incelemek için Grup I (Kontrol), Grup II (Distile su), Grup III (PAÇ -2), Grup IV (PAÇ -4) ve Grup V (PAÇ -8) olmak üzere beş grup oluşturuldu ve her grup için 5 yumurta kullanıldı. PAÇ'ın su ekstraktından ortalama 60-70 gram ağırlığındaki döllü tavuk yumurtalarının hava kamaralarına 2, 4 ve 8 g/kg dozlarında enjekte edildi. Kuluçka makinesine yerleştirilen döllü tavuk yumurtaları 37,5 °C ortam sıcaklığı ve %55-60 ortam nemi şartlarında 14 gün süreyle inkübasyonda tutuldu. Kuluçkanın 14. gününde, her gruptaki yumurtalar açıldı. Embriyoların tümü hassas terazi ile tartıldı. Embriyoların tepe-kıç mesafeleri ölçüldü ve morfolojik parametreler üzerine yaptığı etkileri değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi yapıldı. Yapılan varyans analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P>0,05$). PAÇ'ın embriyolu tavuk yumurtalarındaki embriyotoksikite testinde morfolojik parametreler üzerinde bir etki görülmemiştir. PAÇ'ın embriyotoksik etkilerini araştırmak için biyokimyasal ve histopatolojik ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Amigdalin, Embriyotoksikite, Fertil tavuk yumurtası, *Prunus amygdalus* var. Amara

**Antioxidant and Antiinflammatory Effects of Carvacrol in Rats
with Colistin-Induced Nephrotoxicity**

Yavuz Osman Birdane¹

Orkun Atik^{1,*}

Hülya Demirkapı Atik²

Ruhi Türkmen¹

¹*Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology
and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE*

²*Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Physiology,
Afyonkarahisar, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** oatik@aku.edu.tr, orkun1992atik@gmail.com

Colistin (COL) is a polypeptide antibiotic that exhibits bactericidal activity by disrupting membrane stabilization in bacteria. However, its use is limited due to its nephrotoxic properties. The spread of infections caused by multidrug-resistant bacteria and the lack and inadequacy of new antibacterial agents that can be used against these pathogens have led to the resurgence of COL use. Therefore, preventing the nephrotoxicity (NPT) caused by COL, which has come back into focus, is a need that has not yet been fully addressed. Carvacrol (CARV) is a monoterpenoid compound found in the essential oils of aromatic plants such as thyme, pepper, and wild bergamot. Studies have reported that CARV has antioxidant and antiinflammatory effects. The aim of this study is to investigate the protective efficacy of CARV against NPT conditions that limit COL use. A total of 32 rats were used in the study in four groups of eight rats each, namely, DMSO, COL, CARV, and COL + CARV. COL (300.000 IU/kg/day, intraperitoneal) administered for six days elevated serum BUN, creatinine, uric acid levels, and renal lipid peroxidation while decreasing renal GSH and the activity of the antioxidant enzymes SOD, CAT, and GPx. COL also increased the levels of inflammatory markers NF- κ B, TNF- α , and IL-1 β , as well as iNOS and COX-2 activities. It increased levels of KIM-1 and NGAL, markers of acute kidney injury. CARV (75 mg/kg/day, oral) treatment ameliorated NPT by reducing oxidative stress and inflammation. The findings showed that CARV attenuated COL-induced NPT.

Keywords: Carvacrol, Colistin, Inflammation, Nephrotoxicity, Oxidative Stress.

Acknowledgement: This work was supported by the Afyon Kocatepe University Scientific Research Projects Coordination Unit 21.VF.09.

Kolistin ile Nefrotoksisite Oluşturulan Ratlarda Karvakrolün**Antioksidan ve Antiinflamatuvar Etkileri**

Kolistin (KOL), bakterilerde membran stabilizasyonunu bozarak bakterisidal aktivite gösteren bir polipeptit antibiyotiktir. Ancak, nefrotoksik özellikleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların yayılması ve bu patojenlere karşı kullanılabilecek yeni antibakteriyel ajanların eksikliği ve yetersizliği, KOL kullanımının yeniden artmasına neden olmuştur. Bu nedenle, yeniden gündeme gelen KOL'un neden olduğu nefrotoksisiteyi (NFT) önlemek, henüz tam olarak ele alınmamış bir ihtiyaçtır. Karvakrol (KARV), kekik, biber ve yabani bergamot gibi aromatik bitkilerin uçucu yağlarında bulunan bir monoterpenoid bileşiktir. Çalışmalar, KARV'ın antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmanın amacı, KOL kullanımını sınırlayan NFT durumunda KARV'ın koruyucu etkinliğini araştırmaktır. Çalışmada DMSO, KOL, KARV ve KOL + KARV olmak üzere her biri sekiz rattan oluşan dört grup, toplam 32 adet rat kullanılmıştır. Altı gün boyunca uygulanan KOL (300.000 IU/kg/gün, intraperitoneal), serum BUN, kreatinin, ürik asit düzeylerini ve böbrek lipid peroksidasyonunu artırırken, böbrek GSH ve antioksidan enzimler olan SOD, CAT ve GPx'in aktivitesini azaltmıştır. KOL ayrıca inflamatuvar belirteçler NF- κ B, TNF- α ve IL-1 β düzeyleri ile iNOS ve COX-2 aktivitelerini artırdı. Ayrıca akut böbrek hasarının belirteçleri olan KIM-1 ve NGAL düzeylerini de artırdı. KARV (75 mg/kg/gün, oral) tedavisi, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak NFT'yi iyileştirdi. Bulgular KARV'ın, KOL'un neden olduğu NFT'yi hafiflettiğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Karvakrol, Kolistin, İnflamasyon, Nefrotoksisite, Oksidatif Stres.

Teşekkür: Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (21.VF.09).



**Assessment of Heavy Metal Contamination in
Honey, Pollen, Propolis, Bee Bread, and Honeybees**

Pınar ERDEM^{1,*}

Fatih AYDIN²

Yaşar ALUÇ³

Mustafa YİPEL⁴

Hüsamettin EKİCİ¹

*¹Kırıkkale University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and Toxicology,
Kırıkkale, TÜRKİYE*

²Kırıkkale University, Health Sciences Institute, Department of Pathology, Kırıkkale, TÜRKİYE

*³Kırıkkale University, Directorate of the Application and Research Centre for Scientific and
Technological Research, Kırıkkale, TÜRKİYE*

*⁴Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary, Department of Pharmacology and
Toxicology, Hatay, TÜRKİYE*

***Correspond Author: pinarersoy@kku.edu.tr**

The aim of this study was to determine the levels of heavy metal contamination in honey, pollen, royal jelly, bee bread, and bee samples collected from beekeepers in Yozgat Province.

A total of 100 samples were collected, including honey (n=18), pollen (n=17), propolis (n=17), bee bread (n=11), and bees (n=16). All samples were stored in a dark environment at room temperature until analysis. Sample preparation was carried out based on the method described by Yücel and Sultanoğlu (2013). For each sample, 0.5 g was weighed, and 9 mL of 65% nitric acid (HNO₃) and 1 mL of 30% hydrogen peroxide (H₂O₂) were added. The samples were digested using a microwave digestion system (CEM MARS 6, USA) and analyzed using inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES; Spectroblue, Germany).

Studies on heavy metal levels in honey and other bee products in Türkiye are often limited and conducted at a local scale. Bee products are recognized as effective biological indicators of environmental pollution. This study is significant in that it represents the first systematic analysis of heavy metal contamination in bee products from Yozgat Province.

Keywords: Heavy metal; Honeybees, Bee products, ICP-OES, Environmental pollution, Biological indicator.

Bal, Polen, Propolis ve Arı Ekmeğiinde Ağır Metal Kirliliğinin Belirlenmesi

Bu çalışmanın amacı, Yozgat ili'nde arıcılık yapan üreticilerden temin edilecek bal, polen, propolis, arı ekmeği ve arı numunelerinde ağır metal düzeylerinin belirlenmesidir.

Çalışmada bal (n=18), polen (n=17), propolis (n=17), arı ekmeği (n=11) ve arı (n=16) olmak üzere toplam 100 adet arı ürünü örneği toplanmıştır. Numuneler analiz edilinceye kadar oda sıcaklığında karanlık ortamda muhafaza edilmiştir. Örnek hazırlama işlemi Yücel ve Sultanoğlu (2013)'nün yöntemine göre yapılmıştır. Her bir örnekten 0,5 g alınarak üzerine 9 mL %65 HNO₃ ve 1 mL %30 H₂O₂ ilave edilecek; mikrodalga sindirimi (CEM MARS 6, USA) ile yakılarak hazırlanan çözeltiler ICP-OES (Spectroblue, Germany) cihazında analiz edilmiştir.

Ülkemizde bal ve diğer arı ürünlerinde ağır metal düzeylerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar çoğunlukla sınırlı ve yöresel düzeyde yapılmaktadır. Arı ürünleri, çevresel kirliliğin biyolojik indikatörleri olarak değerlendirilebilecek önemli materyallerdir. Bu çalışma ile Yozgat İli'nde arı ürünlerinin ağır metal içeriklerinin ilk kez sistematik olarak analiz edilmiştir.

Keywords: Ağır metal, Arı, Arı ürünleri, ICP-OES, Çevresel kirlilik, Biyolojik indicator.



Rising Benzimidazole Resistance in *Ancylostoma caninum*: Implications for Dog Health

Hande İrem SÖNMEZ^{1,2,*}

Elif MADAK¹

Mina Cansu KARAER³

Hırsı Oğuz SARİMEHMETOĞLU²

¹Graduate School of Health Science, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE

²Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE

³Institute of Preclinical Sciences, Veterinary Faculty, University of Ljubljana, SLOVENIA

*Correspond Author: hisonmez@ankara.edu.tr

Ancylostoma caninum, a hookworm species of zoonotic importance, is a significant gastrointestinal nematode commonly seen in dogs and capable of causing serious clinical conditions. Benzimidazole group anthelmintics, which have been widely used for many years in the control of this parasite, act by binding to the β -tubulin protein, thereby inhibiting microtubule polymerization and disrupting the parasite's cellular functions, ultimately leading to its death. However, in recent years, the increasing number of cases in which benzimidazole treatment fails to eliminate *A. caninum* infections has brought the issue of drug resistance into focus. At the molecular level, resistance is primarily associated with point mutations in the β -tubulin isotype-1 gene, which interfere with the drug's ability to bind to its target protein, rendering the treatment ineffective. Resistance is reported more frequently in dog populations exposed to frequent and repeated anthelmintic treatments, such as shelter dogs and racing dogs.

This review focuses on global cases of benzimidazole resistance in *A. caninum*. In the United States of America, benzimidazole resistance was first identified through a mutation at codon 198 of the β -tubulin isotype-1 gene; in subsequent years, mutations associated with codons 134 and 167 were also reported. In studies conducted in Australia, mutations related to resistance have been detected at codons 134, 167, 198, and 200 of the same gene. In Brazil, a mutation at codon 200 has been identified, and fenbendazole treatment in infected dogs has shown insufficient efficacy. In Canada, mutations associated with resistance have been detected at codon 167 in samples from various dog breeds, with reports indicating a higher frequency of this mutation in some breeds.

The spread of resistance not only compromises parasite control but also increases the persistence of infections and the risk of reinfection in dogs, posing serious health challenges. Infections caused by resistant *A. caninum* strains in immunocompromised puppies and environments with high animal density can result in severe clinical outcomes such as anemia, weight loss, hypoproteinemia, and even death. Moreover, frequent and ineffective treatments can lead to chronic parasitic carriage in dogs, thereby increasing the infection pressure both at the individual and population level.

The emergence of benzimidazole resistance in *A. caninum* also poses a significant threat to public health due to its zoonotic nature and potential for transmission to humans.

Therefore, global monitoring of benzimidazole resistance is crucial not only for maintaining effective parasite control strategies in veterinary medicine but also for protecting public health.

Keywords: Benzimidazole, Anthelmintic resistance, Hookworm, Zoonotic infection.

***Ancylostoma caninum*'da Benzimidazol Direncinin Artışı ve Köpek Sağlığı Üzerindeki Etkileri**

Zoonotik öneme sahip bir kancalı kurt türü olan *Ancylostoma caninum*, köpeklerde sıklıkla görülen ve ciddi klinik tablolara yol açabilen önemli bir gastrointestinal nematodur. Bu parazitin kontrolünde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan benzimidazol grubu antelmintikler, β -tubulin proteinine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu engellemekte ve parazitin hücresel fonksiyonlarını bozarak ölümüne neden olmaktadır. Ancak son yıllarda, *A. caninum* enfeksiyonlarında benzimidazol tedavisine yanıt alınamayan vakaların artması, ilaç direnci olgusunu gündeme taşımıştır. Direncin moleküler temelinde, β -tubulin izotip-1 geninde meydana gelen nokta mutasyonlar yer almakta olup, bu değişimler benzimidazol grubu ilaçların hedef proteine bağlanmasını engelleyerek tedaviyi etkisiz hale getirmektedir. Direnç, özellikle sık ve tekrarlayan ilaç uygulamalarına maruz kalan köpek popülasyonlarında (örneğin barınak köpekleri, yarış köpekleri) daha fazla bildirilmektedir. Bu derlemede, dünya genelinde *A. caninum*'da gelişen benzimidazol direnci olguları ele alınmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde benzimidazol direnci, ilk olarak β -tubulin izotip-1 geninin 198. kodonundaki değişimle tanımlanmış; takip eden yıllarda 134. ve 167. kodonlarla da ilişkili mutasyonlar bildirilmiştir. Avustralya'da yapılan çalışmalarda ise aynı genin 134., 167., 198. ve 200. kodonlarında dirençle ilişkili değişimler tespit edilmiştir. Brezilya'da 200. kodonda mutasyon saptanmış; ayrıca enfekte köpeklerde uygulanan fenbendazol tedavisinin yetersiz etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Kanada'da ise farklı köpek ırklarına ait örneklerde 167. kodonda dirençle ilişkili mutasyon saptanmış ve bu mutasyonun bazı ırklarda daha yüksek oranlarda görüldüğü rapor edilmiştir.

Direncin yaygınlaşması, yalnızca parazit kontrolünü değil, aynı zamanda köpeklerde enfeksiyonların kalıcılığını, yeniden bulaş riskini artırarak hayvan sağlığı üzerinde ciddi etkiler oluşturmaktadır. Özellikle bağışıklığı zayıf yavrularda ve yoğun hayvan popülasyonlarının bulunduğu ortamlarda dirençli *A. caninum* enfeksiyonları, ağır anemi, kilo kaybı, hipoproteinemi ve hatta ölüm gibi ciddi klinik sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca sık ve başarısız tedaviler, köpeklerde kronik parazit taşıyıcılığına neden olarak hem bireysel sağlık hem de popülasyon düzeyinde enfeksiyon baskısını artırmaktadır. *A. caninum*'da gelişen benzimidazol direnci, zoonotik özelliği nedeniyle, insanlara bulaşma potansiyeli açısından halk sağlığı için de önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle benzimidazol direncinin küresel ölçekte izlenmesi, yalnızca veteriner hekimlikte etkili parazit kontrol stratejilerinin sürdürülebilirliği açısından değil, aynı zamanda toplum sağlığının korunması açısından da büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Antelmintik direnç, Kancalı kurt, Zoonoz enfeksiyon.



**Persistent Organic Pollutants in Raw Milk (2015–2025):
An International Comparative Literature Review**

Gül BANU ÇİÇEK BİDECI

Ministry of Agriculture and Forestry, Kastamonu, TÜRKİYE

Correspond Author: gulbanu.cicekbideci@tarimorman.gov.tr

Persistent organic pollutants (POPs) are toxic compounds that can persist in the environment for long periods, bioaccumulate through the food chain, and pose serious risks to human health. Raw milk is a key food item in the transfer of these pollutants to humans. This study aims to review field research conducted between 2015 and 2025 on POPs in raw milk, present the current status, and compare the findings at an international level. A literature search was performed in the Web of Science, PubMed, and Google Scholar databases using the keywords “persistent organic pollutants” and “raw milk.” Inclusion criteria were studies published between 2015 and 2025 that contained field data and were conducted on raw milk samples. The findings were analyzed in terms of sample source, analytical methods used, detection limits, concentration levels, and comparison with regulatory limits. Among the most frequently reported POPs in the literature are polychlorinated biphenyls (PCB-28, PCB-52, PCB-101) and organochlorine pesticides (DDT derivatives, HCH isomers). While similar congener and pesticide profiles have been reported in European Union countries, average levels are generally lower. In some neighboring countries, levels were found to be similar or higher. GC-ECD and GC-MS/MS were the most commonly used analytical methods, with detection limits and sample preparation techniques varying across countries. The findings indicate that in some regions, pollutants have been reported at levels that may pose a risk to public health. The international comparison shows that some regions remain below EU standards and that methodological differences make direct comparisons difficult. The adoption of standardized methods and the implementation of regular national monitoring programs are of critical importance for food safety and public health.

Keywords: Persistent organic pollutants, raw milk, food safety, public health.

Çiğ Sütte Kalıcı Organik Kirleticiler (2015–2025):

Uluslararası Karşılaştırmalı Bir Literatür Değerlendirmesi

Kalıcı organik kirleticiler (Persistent Organic Pollutants, POPs), çevrede uzun süre varlıklarını sürdürebilen, biyobirikim yoluyla besin zincirinde yoğunlaşan ve insan sağlığı üzerinde ciddi riskler oluşturabilen toksik bileşiklerdir. Çiğ süt, bu kirleticilerin insanlara geçişinde önemli bir gıda maddesidir. Bu çalışmanın amacı, 2015–2025 yılları arasında çiğ sütte POP'lar üzerine yürütülmüş saha araştırmalarını derleyerek mevcut durumu ortaya koymak ve elde edilen bulguları uluslararası düzeyde karşılaştırmaktır. Web of Science, PubMed ve Google Scholar veri tabanlarında “persistent organic pollutants” ve “raw milk” anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması yapılmıştır. Dahil edilme kriterleri; 2015–2025 yılları arasında yayımlanmış, saha verisi içeren ve çiğ süt numuneleri üzerinde yürütülmüş çalışmalardır. Bulgular; numune kaynağı, kullanılan analitik yöntem, tespit limitleri, konsantrasyon düzeyleri ve mevzuat limitleri açısından analiz edilmiştir. Literatürde en sık raporlanan POP'lar arasında poliklorlu bifeniller (PCB-28, PCB-52, PCB-101) ve organoklorlu pestisitler (DDT türevleri, HCH izomerleri) yer almaktadır. Avrupa Birliği ülkelerinde benzer kongener ve pestisit profilleri bildirilmiş olsa da ortalama seviyeler genellikle daha düşüktür. Bazı komşu ülkelerde ise düzeyler benzer veya daha yüksek bulunmuştur. Analitik yöntemlerde GC-ECD ve GC-MS/MS yaygın olarak kullanılmış, tespit limitleri ve örnek hazırlama teknikleri ülkeler arasında farklılık göstermiştir. Bulgular, bazı bölgelerde halk sağlığı açısından risk oluşturabilecek düzeylerde kirleticiler bildirildiğini ortaya koymaktadır. Uluslararası karşılaştırma, bazı bölgelerin AB standartlarının gerisinde kaldığını ve metodolojik farklılıkların doğrudan karşılaştırmaları zorlaştırdığını göstermektedir. Standardize yöntemlerin benimsenmesi ve düzenli izleme programlarının uygulanması, gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Kalıcı organik kirleticiler, çiğ süt, gıda güvenliği, halk sağlığı.



The Importance of Stability-Indicating Analytical Methods in the Quality Control of Veterinary Medicinal Products, and Recommendations for Planning Forced Degradation Studies

Onur DEMİR^{1,*}

Erdim Ozan ÇAKIR ¹

¹Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Pendik Veterinary Control Institute, Pharmaceutical Quality Control Laboratory, Istanbul, TÜRKİYE

***Correspond Author:** demir.onur@tarimorman.gov.tr

Veterinary medicinal products are indispensable for animal health and are also particularly important for the One Health approach. Guaranteeing the quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products requires the stability of their active pharmaceutical ingredients. Problems related to the stability of the active ingredient can lead to reduced efficacy, toxicity and the formation of residues in food and the environment. Therefore, when developing veterinary medicinal products, validated analytical methods with stability indicating should be used to investigate degradation pathways, products and levels.

Forced degradation studies test the active ingredient and finished product under conditions that are more severe than those of accelerated stability to assess worst-case scenarios. These studies are necessary to demonstrate the specificity of analytical methods and help elucidate the structure of degradation products. Based on the information obtained from these studies, product formulation is developed, product specifications are established, storage and distribution requirements are determined. Stability-indicating analytical methods, which are developed by designing and evaluating forced degradation conditions, are invaluable in the development of high-quality products. The aim of this presentation is to share current information on the importance of stability-indicating analytical methods in the quality control of veterinary medicinal products, as well as strategies for planning forced degradation studies.

Keywords: Forced degradation, Stability-indicating analytical method, Quality control, Veterinary medicinal products.

Veteriner Tıbbi Ürünlerin Kalite Kontrolünde Stabilite Göstergeli Analitik Yöntemlerin

Önemi ve Zorla Bozundurma Çalışmalarının Planlanması İçin Öneriler

Veteriner tıbbi ürünler hayvan sağlığı için vazgeçilmez olup, aynı zamanda tek sağlık için özel bir öneme sahiptir. Aktif farmasötik bileşenlerin stabilitesi, veteriner tıbbi ürünlerin kalitesini, güvenliğini ve etkinliğini garanti etmek için çok önemlidir. Aktif maddenin stabilitesi ile ilgili sorunlar, etkinliğin azalması, toksisite, gıdalarda ve çevrede kalıntıların oluşması gibi sorunlara yol açabilir. Bu nedenle, veteriner tıbbi ürünlerin geliştirilmesinde, aktif madde/maddelerin bozunma yolları, bozunma ürünleri ve seviyeleri ile ilgili hususları araştırmak için valide edilmiş stabilite göstergeli analitik yöntemler kullanılmalıdır.

Zorla bozundurma çalışmaları, aktif maddenin ve bitmiş ürünün hızlandırılmış stabilite koşullarından daha ağır stres koşullarında olası en kötü senaryolara karşı test edilmesini sağlayan çalışmalardır. Zorla bozundurma çalışmaları Analitik yöntemlerinin özgünlüğünü göstermek için gereklidir. Bozunma ürünlerinin yapısının aydınlatılmasına yardımcı olur. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanarak, ürün formülasyonu geliştirilir, ürün özellikleri oluşturulur, depolama ve dağıtım gereksinimleri belirlenir. Zorunlu bozunma koşulları tasarlanarak ve değerlendirilerek geliştirilen stabilite göstergeli analitik yöntemlerin, yüksek kaliteli ürünlerin geliştirilmesinde ki katkısı çok değerlidir. Bu sunum, veteriner tıbbi ürünlerin kalite kontrolünde stabilite göstergeli analitik yöntemlerin önemini ve zorla bozundurma çalışmalarının planlanması için stratejiler hakkında güncel bilgileri paylaşmayı amaçlamaktadır.

Keywords: Kalite Kontrol, Stabilite göstergeli analitik metot, Veteriner tıbbi ürün, Zorla Bozundurma.



**Contributions of Veterinary Pharmacology to Sustainable
Development and the One Health Approach**

Pınar ŞAHINTÜRK BOSTANCI

Zoetis Animal Health, İstanbul, TÜRKİYE

Correspond Author: pinar.sahinturk@zoetis.com

The One Health approach is a global strategy emphasizing the interconnectedness of human, animal, and environmental health and the necessity of interdisciplinary collaboration across these fields. Veterinary pharmacology plays a critical role as a fundamental component of this approach by protecting and improving animal health. In this context, it contributes to environmental, social, and economic sustainability in alignment with the Sustainable Development Goals (SDGs).

Veterinary pharmacology supports animal health through tools such as vaccination, biosecurity, diagnostics, and responsible drug use in the prevention and treatment of diseases. These practices reduce production losses caused by animal diseases, optimize natural resource utilization, and contribute to the reduction of greenhouse gas emissions. Moreover, pharmacological strategies are vital in combating antimicrobial resistance; responsible antibiotic use and pharmacovigilance help prevent the spread of resistance, thereby protecting both animal and human health.

From a social sustainability perspective, veterinary pharmacology enhances the safety of animal-derived food production, supporting the reduction of hunger and malnutrition. It also contributes to public health protection through the control of zoonotic diseases. Economically, disease prevention and treatment increase animal production efficiency, raise farmers' incomes, and support rural development.

In conclusion, veterinary pharmacology serves as a fundamental discipline in implementing the One Health approach and achieving sustainable development goals, offering significant contributions to the holistic protection of animal, human, and environmental health. This presentation highlights the multifaceted role of veterinary pharmacology and its integration with sustainability objectives.

Keywords: Veterinary Pharmacology, One Health, Antimicrobial Resistance, Sustainable Development Goals.

ABSTRACTS / ÖZET POSTER BİLDİRİLER



3.INTERNATIONAL - 8. NATIONAL

VETERINARY

PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY CONGRESS

IN MEMORY OF "ASSOC. PROF. DR. İBRAHİM OZAN TEKELİ"

11-13 SEPTEMBER 2025 - ANKARA



**ANKARA CHAMBER OF COMMERCE
ATO, MECLİS HALL**



VETFARMATOKS 2025



Website

<https://vetfarmatoks2025.com.tr>





**Monitoring the Safety of meat from Slaughtered Animals
Using a Microbiological Express Method**

Kateryna RODIONOVA¹ Mariia KHMIMYCH² Nina DANKEVYCH^{3,*}

¹Odesa State Agrarian University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of infectious pathology, biosafety and veterinary-sanitary inspection named after professor V.Ya. Atamas, Odesa, UKRAINE

²Odesa State Agrarian University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of infectious pathology, biosafety and veterinary-sanitary inspection named after professor V.Ya. Atamas, Odesa, UKRAINE

³Odesa State Agrarian University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Surgery, Obstetrics and Small Animal Diseases, Odesa, UKRAINE

***Correspond Author:** dankevych82@gmail.com

Ensuring the population's access to high-quality and safe food products is of exceptional social and epidemiological importance. This is especially relevant for livestock products, particularly meat, since under modern production conditions there are numerous factors affecting its quality and safety. According to statistical data, about 15.0% of meat and meat products entering the retail market are found, based on veterinary and sanitary inspections, to have various defects. Food safety is determined by compliance with established requirements for a range of indicators, including microbiological contamination, radionuclide content, and xenobiotics. Determining these indicators involves specific methods that are often complex, time-consuming, and, most importantly, do not allow for predicting the combined effect of contaminants on the organism. In contrast, the express method developed by the authors for determining overall toxicity through biotesting, using the ciliate *Colpoda steinii* as a test organism ("Method for determining the toxicity of meat from slaughtered animals", utility model patent of Ukraine No. 149685, 48/2021), makes it possible to account for the effect of the tested sample on the organism as a whole. In this study, we assessed the degree of freshness and overall toxicity of meat sold in the retail network of Odesa. The research objects were beef samples (n = 25), lamb samples (n = 15), and pork samples (n = 20). Freshness testing showed that, according to organoleptic and biochemical indicators, 88.0% of beef samples, 86.67% of lamb samples, and 85.0% of pork samples were of good quality and fresh. The remaining tested samples were classified as being of "questionable freshness". The overall toxicity assessment showed that 100% of fresh pork and lamb samples did not exhibit any signs of toxicity, while one beef sample demonstrated slight toxicity. All samples classified as "questionably fresh" showed varying degrees of overall toxicity: slight toxicity was found in two beef samples, one lamb sample, and one pork sample; moderate toxicity - in one lamb sample and two pork samples; and strong toxicity - in one beef sample. The obtained results indicate that 16.0% of beef, 13.33% of lamb, and 15.0% of pork entering the retail market exhibit overall toxicity and pose a potential hazard to consumers.

Keywords: Beef, *Colpoda steinii*, lamb, pork, safety, toxicity.

**Olive Bioactive Compounds in Circular Feed Systems: In Vitro Evaluation within the OLIWA Project**

**Begum Yurdakok Dikmen¹, Talal Hassan², Muhammad Adnan Arif², Stefano Bagatella²
Lucia Simona Bavaro³, Emilia Ivanova⁴, Salome Robbert Prieto⁴, Jesus De la Osada Garcia⁵
El Akrem Hayouni⁶, Ayhan Filazi¹, Maria Teresa Capucchio²**

¹Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, TÜRKIYE

²Department of Veterinary Sciences, University of Turin, ITALY

³Institute of Science of Food Production, National Research Council, Turin, ITALY

⁴Natac Biotech, Madrid, SPAIN

⁵Veterinary School, Universidad de Zaragoza, SPAIN

⁶Center of Biotechnology of Borj-Cédria, TUNISIA

***Correspond Author:** muhammadadnan.arif@unito.it

The transition towards sustainable and resilient food systems requires innovative approaches that valorize agricultural by-products while safeguarding animal health. The PRIMA-supported OLIWA project explores innovative strategies to promote sustainability in animal nutrition through the integration of olive-derived by-products into circular feed systems. Olive pruning residues and extracts, particularly those rich in phenolic compounds such as oleuropein and hydroxytyrosol, are introduced into insect-rearing substrates. Insects, enriched with these bioactive molecules, serve as functional feed ingredients for poultry and aquaculture species, closing the loop by subsequently using their manure and frass for biogas production. This approach exemplifies a circular economy model, transforming agricultural waste into value-added resources while enhancing feed sustainability and energy recovery. The mechanistic evaluation of olive bioactive compounds are of great importance within this cycle. Prior to *in vivo* validation in poultry and fish, *in vitro* assays will be conducted to assess the safety and functional potential of oleuropein, hydroxytyrosol and olive extract nanoformulations. Caco-2 intestinal epithelial cells, along with primary intestinal epithelial cells derived from chicken and fish, will be employed to evaluate cytotoxicity, epithelial barrier function, nutrient transport, immunomodulatory responses and antioxidant stress responses along with potential synergistic effects of olive bioactives when combined with insect-derived nutrients. These systems allow for detailed mechanistic insights into host-feed interactions and the capacity of olive bioactives to improve gut health. Oleuropein, hydroxytyrosol, and related phenolic fractions are of particular interest due to their reported antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. The outcomes of these *in vitro* evaluations will serve as a prerequisite for designing rational *in vivo* experiments in poultry and aquaculture production systems. By integrating olive by-products into insect-based feed chains and systematically evaluating their effects *in vitro* before *in vivo* application, the OLIWA project provides a model for sustainable nutrition that enhances animal health, optimizes resource utilization, and contributes to the principles of circular economy. This approach not only reduces reliance on conventional feed sources, but also enhances animal gut health and contributes to energy self-sufficiency through biogas recovery. Ultimately, the OLIWA model aims to demonstrate how agricultural residues can be transformed into high-value inputs for feed, food security, and environmental sustainability. This research is supported by the EU-PRIMA program - project OLIWA- Repurposing OLIVE WASTE in circular economy solutions for feeds, additives, packaging, and biogas - GA 2432, Call 2024 Section 1 Food Value Chain in Nexus. This work is also supported by COST Action CA22109, Medicinal plants for animal health care: Translating tradition into modern veterinary medicine, supported by COST as YRIG.

Keywords: Olive by-products, oleuropein, hydroxytyrosol, insect meals, *in vitro* assays, cell culture.



Molecular Mechanisms of Pesticide Sensitivity in Honey Bees (*Apis mellifera* L.)

Eneshan SARIKAYA^{1,*}

Nafiye KOÇ İNAK²

¹*Graduate School of Health Science, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE*

²*Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** ehsarikaya@ankara.edu.tr

Beekeeping holds significant economic and ecological importance both globally and in Türkiye. In addition to producing high-value products such as honey, pollen, propolis, beeswax, and royal jelly, bees contribute to increased seed and fruit yields by facilitating plant pollination. Owing to its rich flora and the high genetic diversity of its bee fauna, Türkiye ranks among the leading countries in apiculture. While foraging for nectar, pollen, water, and propolis essential for colony survival, honey bees are exposed to both natural and synthetic toxins in the environment. Although natural toxins are generally tolerated, synthetic pesticides can exert severe adverse effects on bees. In particular, the direct application of chemicals within hives for the control of Varroa destructor results in unavoidable exposure for honey bees. This constant exposure has driven the evolution of advanced detoxification mechanisms, enabling bees to transform these compounds into less toxic forms and eliminate them from their bodies, thereby ensuring survival. Insects exhibit insecticide tolerance through four primary mechanisms: detoxification enzymes, target-site mutations, cuticular barriers, and microbiome-mediated effects. Metabolic detoxification represents a defense strategy relying on enzymatic systems that neutralize pesticides and environmental toxins and facilitate their excretion. Main enzyme groups involved in this process include cytochrome P450 monooxygenases, glutathione S-transferases, and esterases. Target-site mutations, on the other hand, reduce toxicity by preventing the binding of toxic compounds to their respective receptors. The cuticle serves as a barrier that limits insecticide penetration, while the microbiota has also been reported to possess the capacity to detoxify such compounds. This presentation will provide a detailed examination of the molecular mechanisms underlying insecticide tolerance in honey bees. Understanding the causes of this selective effect may contribute to the development of host-specific control strategies with minimal adverse impacts on bees.

Keywords: Honey bee, Toxicology, Pesticide, Detoxification.

Bal Arılarında (*Apis Mellifera* L.) Pestisit Duyarlılığının Moleküler Mekanizmaları

Arıcılık, dünya genelinde ve Türkiye’de hem ekonomik hem de ekolojik açıdan büyük öneme sahip bir faaliyettir. Arılar bal, polen, propolis, balmumu ve arı sütü gibi yüksek katma değerli ürünlerin üretiminin yanı sıra, bitkilerin tozlaşmasını sağlayarak tohum ve meyve veriminde artışa katkıda bulunmaktadır. Türkiye, zengin florası ve yüksek genetik çeşitliliğe sahip arı faunası ile arıcılık açısından önde gelen ülkelerden biridir. Bal arıları, koloni yaşamının devamı için gerekli olan nektar, polen, su ve propolisi toplarken doğada doğal ve sentetik toksinlere maruz kalmaktadır. Doğal toksinler genellikle tolere edilebilse de, sentetik pestisitler arılar üzerinde ciddi olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Özellikle Varroa destructor ile mücadelede kullanılan kimyasalların doğrudan kovan içerisine uygulanması, bal arılarında zorunlu maruziyet durumunu ortaya çıkarmaktadır. Bu sürekli maruziyet, bal arılarında gelişmiş detoksifikasyon mekanizmalarının evrimleşmesine neden olmuş ve bu sayede arılar bu bileşikler daha az toksik formlara dönüştürerek vücutlarından uzaklaştırma ve yaşamlarını sürdürebilme yeteneği kazanmışlardır. Böceklerde insektisit toleransı detoksifikasyon enzimleri, hedef bölge mutasyonları, kütikula bariyeri ve mikrobiyom etkisi olmak üzere dört temel mekanizma ile açıklanmaktadır. Metabolik detoksifikasyon, pestisitler ve çevresel toksinlerin etkisiz hale getirilmesi ve vücuttan uzaklaştırılması için gerçekleşen enzimatik sistemlere dayanan bir savunma mekanizmasıdır. Sitokrom P450 monooksijenazlar, glutatyon S transferazlar ve esterazlar bu mekanizmada rol oynayan temel enzim gruplarıdır. Hedef bölgelerdeki mutasyonlar, toksik bileşiğin ilgili reseptöre bağlanmasını engelleyerek toksikasyonu azaltmaktadır. Kütikula, insektisitlerin vücuda girişini sınırlarken, mikrobiyotanın ise bu bileşikler detoksifiye etme kapasitesine sahip olduğu bildirilmektedir. Bu sunumda, bal arılarında insektisit toleransının altında yatan moleküler mekanizmalar ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Bu seçici etkinin nedenlerinin anlaşılması, arılar üzerinde yan etkisi düşük, konak spesifik mücadele yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bal arısı, Toksikoloji, Pestisit, Detoksifikasyon.



Model Organism in Pain Research: Zebrafish

Semi Sertaç BAĞIRSAKÇI^{1,2,*}

Ender YARSAN²

¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

***Correspond Author: ssbagirsakci@ankara.edu.tr**

The zebrafish (*Danio rerio*) is an important model organism widely used in biological research due to its genetic similarity to humans, transparent embryo, ease of breeding, and low maintenance costs. Its 70% genetic similarity and 84% disease similarity to humans make this species prominent in disease modeling, drug discovery, and toxicology studies. In recent years, increasing evidence that nociception and pain mechanisms in fish function similarly to those in mammals has made the zebrafish a valuable model for pain research.

Techniques used to create pain models in zebrafish include acetic acid, fin clipping, allyl isothiocyanate, cinnamaldehyde, histamine, Freund's adjuvant, formalin test, and temperature changes. As a result of these applications, behavioral responses such as decreased locomotor activity, changes in swimming speed, and increased opercular beat frequency can be observed in fish. Opioids, anesthetics, or non-steroidal anti-inflammatory drugs are preferred to alleviate the resulting behavioral responses and prevent pain, depending on the mechanism of action.

Advanced techniques such as behavioral tests (writhing test, locomotor activity analysis), molecular markers (RT-PCR, Western blot, in situ hybridization), fluorescent imaging, and optogenetics are used to detect pain. These methods contribute to the understanding of the neurological and molecular basis of pain.

The presence of pain receptors in zebrafish that are similar to those in humans allows this model to be used in the preclinical evaluation of new analgesics. The effective use of zebrafish in pain studies has significant potential in terms of both animal welfare and the development of new treatment approaches. Therefore, research on pain mechanisms and assessment methods in zebrafish needs to be increased.

Keywords: Pain, *Danio rerio*, Model organism, Nociception, Zebrafish.

Ağrı Çalışmalarında Model Canlı: Zebra Balığı

Zebra balığı (*Danio rerio*), insan ile olan genetik benzerliği, şeffaf embriyoya sahip olması, kolay yetiştirilebilmesi ve düşük bakım maliyeti gibi avantajları sayesinde biyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan önemli bir model organizmadır. İnsanlar ile %70 genetik benzerlik ve %84 hastalık benzerliğine sahip olması, bu türü hastalık modellemesi, ilaç keşfi ve toksikoloji çalışmalarında ön plana çıkarır. Son yıllarda, balıklarda nosisepsiyon ve ağrı mekanizmalarının memelilere benzer şekilde işlediğine dair artan kanıtlar, zebra balığını ağrı araştırmaları için değerli bir model haline getirmiştir.

Zebra balıklarında ağrı modeli oluşturmak için kullanılan teknikler arasında asetik asit, yüzgeç kırpması, alil izotiyosiyonat, sinamaldehit, histamin, Freund adjuvantı, formalin testi ve sıcaklık değişimleri yer alır. Bu uygulamalar sonucunda balıklarda; lokomotor aktivitede azalma, yüzme hızında değişim, operküler atım sayısında artış gibi davranışsal tepkiler gözlemlenebilir. Oluşan davranışsal tepkilerin giderilmesi ve ağrının önlenmesi amacıyla etki mekanizmalarına göre opioidler, anestezikler veya non-steroid antiinflatuar ilaçlar tercih edilir.

Ağrı tespiti için; davranış testleri (writhing testi, lokomotor aktivite analizi), moleküler belirteçler (RT-PCR, Western blot, yerinde hibridizasyon), floresan görüntüleme ve optogenetik gibi ileri tekniklerden yararlanılır. Bu yöntemler, ağrının nörolojik ve moleküler temellerinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Zebra balıklarında insanlara benzer ağrı reseptörlerinin bulunması, yeni analjeziklerin ön klinik değerlendirmelerinde bu modelin kullanılmasına olanak tanır. Ağrı çalışmalarında zebra balığının etkin biçimde kullanılması, hem hayvan refahı hem de yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli bir potansiyel taşır. Bu nedenle zebra balıklarında ağrı mekanizmaları ve değerlendirme yöntemlerine yönelik araştırmaların artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı; *Danio rerio*; Model organizma; Nosisepsiyon; Zebra balığı.



Endocrine Disruptors: *In Vitro* and *In Vivo* Models

Hikmet Özgün İŞCAN*

Abdurrahman AKSOY

*Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine,
Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye*

***Correspond Author:** hikmetozgun.iscan@omu.edu.tr

Endocrine disruptors (EDs) are chemicals that can cause developmental, reproductive, neurological, and immune system disorders by affecting hormonal systems. Chemicals such as bisphenols, phthalates, dioxins, polybrominated flame retardants, pesticides, industrial solvents, and polychlorinated biphenyls (PCBs), to which people are commonly exposed in daily life, can have adverse effects on human, animal, and environmental health. EDs can directly or indirectly influence processes such as the synthesis, secretion, transport, and receptor interactions of endogenous hormones. Endocrine disruptors exert their effects through various mechanisms, such as disrupting the function of thyroid hormone receptors, inducing oxidative stress, causing neurological disorders, and leading to metabolic problems. Widespread exposure to these chemicals is considered a significant risk factor for public health. The undesirable effects of EDs are investigated using both *in vivo* and *in vitro* methods. *In vitro* models primarily examine receptor and gene expression in cells, whereas *in vivo* models investigate the effects of EDs on development, reproduction, and the nervous system in animals such as mice, zebrafish, and amphibians. The data obtained from these models enable a multidimensional understanding of the pathophysiological effects of EDs on biological systems and facilitate realistic risk analyses for human health. Comprehensive scientific studies are needed to better understand the long-term effects of endocrine disruptors (EDs) on human health and ecosystems. In this presentation, the experimental *in vitro* and *in vivo* models used to evaluate the toxicological and physiological effects of endocrine disruptors, as well as the methods specific to these models, will be discussed in detail.

Keywords: Experimental animal models, endocrine disruptors, endocrine system, *in vitro* techniques.

Endokrin Bozucular: *In Vitro* ve *In Vivo* Modeller

Endokrin bozucular (EB), hormonal sistemleri etkileyerek gelişimsel, üreme, nörolojik ve bağışıklık sisteminde bozulmalara neden olabilen kimyasallardır. Bisfenoller, ftalatlar, dioksinler, polibromlu alev geciktiriciler, pestisitler ve endüstriyel solventler ve PCB (Poliklorlu bifenil)'ler gibi kimyasallar, günlük yaşamda yaygın olarak maruz kalınan maddeler, insan, hayvan ve çevre sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. EB'ler, endojen hormonların sentez, salgılanma, taşınma ve reseptörlerle etkileşimi gibi süreçleri doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir. Endokrin bozucular; tiroid hormon reseptörlerinin işleyişini bozma, oksidatif stres, nörolojik bozukluklar ve metabolik sorunlar gibi farklı mekanizmalarla etki gösterirler. Bu kimyasallara yaygın şekilde maruz kalınması, toplum sağlığı açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. EB'lerin istenmeyen etkileri *in vivo* ve *in vitro* yöntemlerle incelenmektedir. *In vitro* modellerde, daha çok hücrelerdeki reseptör ve gen ifadesi incelenirken; *In vivo* modellerde ise fare, zebra balığı ve amfibiler gibi hayvanlarda gelişim, üreme ve sinir sistemi üzerindeki etkiler araştırılmaktadır. Bu modeller aracılığıyla elde edilen veriler, EB'lerin biyolojik sistemler üzerindeki patofizyolojik etkilerinin çok boyutlu olarak anlaşılmasına ve insan sağlığı açısından gerçekçi risk analizlerinin yapılmasına olanak tanımaktadır. Endokrin bozucuların (EB'lerin) insan sağlığı ve ekosistemler üzerindeki uzun vadeli etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sunumda endokrin bozucuların toksikolojik ve fizyolojik etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan *in vitro* ve *in vivo* deneysel modeller ile bu modellere özgü yöntemler ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Deneysel hayvan modelleri, endokrin bozucular, endokrin system, *in vitro* teknikler.



**Physiologically-Based Pharmacokinetic Studies in Drug
Discovery and Development: The Zebrafish (*Danio Rerio*) Model**

Sultan Nurhan AYIKOL¹

Ender YARSAN^{2,*}

¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmacology and
Toxicology, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, TÜRKİYE

***Correspond Author: eyarsan@gmail.com**

Zebrafish (*Danio rerio*) are increasingly being used as a complementary experimental animal model in various stages of drug discovery and development, from disease modeling and target validation to drug safety, toxicology, and target screening. They are highly preferred by researchers due to their similarity to humans in morphological, molecular, genetic, and pathological characteristics. Other advantages of zebrafish include their small size, easy and inexpensive care, a large genetic database, the absence of ethical restrictions in embryo testing, the optically clear appearance of embryos and larvae, which allows for high-throughput imaging-based phenotypic screening, and their high reproductive capacity.

The selectivity and efficacy of new drug molecules should be evaluated using different in vitro and in vivo approaches, especially in the preclinical phase. The robustness and precision of preclinical findings play a crucial role in the targeted conduct of clinical trials. To this end, during the drug discovery process, many drugs are examined for their ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) properties using both in vitro and in vivo resources. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling (BPM), a frequently used pharmacokinetic model in modern drug discovery and development, is defined as mathematical modeling based on physiology. It combines information about a drug with independent prior knowledge of its physiology and biology at the organismal level to generate mechanistic representations of the drug, generating drug concentration-time profiles. Overall, zebrafish models provide an innovative bridge between in vitro systems and mammalian studies, accelerating drug development while also improving safety, cost-effectiveness, and translational relevance.

Keywords: Zebrafish, drug discovery, pharmacokinetics, PBPK modelling, ADME.

İlaç Keşfi ve Geliştirilmesinde Fizyolojik Temelli

Farmakokinetik Çalışmalar: Zebra Balığı (*Danio rerio*) Modeli

Zebra balığı (*Danio rerio*), hastalık modelleme ve hedef doğrulamadan ilaç güvenliği, toksikoloji ve hedef taramalarına kadar ilaç keşfi ve geliştirmenin çeşitli aşamalarında tamamlayıcı deney hayvanı modeli olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Morfolojik, moleküler, genetik ve patolojik özellikler açısından insanlara benzerliklerinden dolayı araştırmacılar tarafından çokça tercih edilmektedir. Küçük boyutları, kolay ve ucuz bakımları, geniş bir genetik veri tabanına sahip oluşu, embriyo testlerinde etik sınırlamasının olmayışı, embriyoların ve larvalarının yüksek verimli görüntüleme tabanlı fenotipik taramaya izin veren optik olarak şeffaf görünüme sahip olması ve üreme kapasitesinin yüksek olması gibi sebepler zebra balıklarının diğer kullanım avantajları arasındadır.

Yeni ilaç moleküllerin seçiciliğinin ve etkinliğinin özellikle klinik öncesi dönemde farklı in vitro ve in vivo yaklaşımlar ile değerlendirilmesini gerekmektedir. Klinik öncesi elde edilen bulguların güçlü ve kesin olması, klinik çalışmaların hedef doğrultusunda yürütülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu amaçla ilaç keşif sürecinde, birçok ilaç hem in vitro hem de in vivo kaynaklar kullanılarak ADME (emilim, dağılım, metabolizm, atılım) özellikleri açısından incelenmektedir. Modern ilaç keşif ve geliştirilmesinde sıklıkla kullanılan farmakokinetik modellemelerden biri fizyolojiye dayalı matematiksel modelleme olarak tanımlanan Fizyolojik Temelli Farmakokinetik Modellemedir. Bu ilacın mekanik bir temsilini elde etmek için organizma düzeyindeki fizyoloji ve biyolojiye ilişkin bağımsız önceki bilgilerle ilaç hakkındaki bilgileri birleştirerek, ilaç konsantrasyon-zaman profillerini oluşturmaktadır. Genel olarak zebra balığı modelleri, in vitro sistemler ile memeli çalışmaları arasında yenilikçi bir köprü oluşturarak ilaç geliştirmeyi hızlandırırken güvenilirliği, maliyet etkinliğini ve translasyonel uygunluğu da artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Zebra balığı, ilaç keşfi, farmakokinetik, PBPK modellemesi, ADME.



**Investigation of The Presence of Nitroimidazole Group Drug Residues
Using LC/MS/MS in Raw Milk Consumed Around Ankara**

Ebru DİLEK¹

Özgen ÖZDEMİR²

Sinan İNCE^{3,*}

¹*Afyon Kocatepe University, Institute of Health Science, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE*

²*Republic of Türkiye Ministry of Agriculture and Forestry, Pendik Veterinary Control Institute, Toxicology Laboratory, Istanbul, TÜRKİYE*

³*Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Afyonkarahisar, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** inceninan@gmail.com

Nitroimidazoles are a group of drugs that are highly active against anaerobic bacteria and against pathogens of protozoal infections. Their residues in animal products exhibit mutagenic and carcinogenic effects on humans. In this study, it was aimed to analyze the presence of residues of nitroimidazole group drugs in raw cow milk samples consumed in Ankara province with method validation for the determination of nitroimidazole and its metabolites by liquid-chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) and to determine the possible residue risk status for both animal health and consumers with the findings obtained. Pretreatments with ethyl acetate and n-hexane were performed to extract compounds from the milk samples before analysis. In the final step, the samples were treated with a methanol-water mixture and injected into the LC/MS/MS system. Analytes were separated on a C18 column and mobile phase treatment with acetonitrile and formic acid in water. In the study, it was determined that the recoveries of nitroimidazole compounds were between 100.5-101.7, detection and measurement limits were between 2.22-2.37 µg/L and 2.66-3.12 µg/L, respectively, and CC_α and CC_β values were between 2.21-2.34 µg/L and 2.35-2.58 µg/L, respectively. In addition, 60 raw cow milk samples collected from Ankara province were analyzed for the presence of nitroimidazole residues by LC/MS/MS, and it was determined that the samples did not contain nitroimidazole residues as a result of the data obtained. As a result, it was observed that the method used for the determination of nitroimidazoles gave sensitive and accurate results, and that the raw milk offered for consumption did not pose a health risk in terms of nitroimidazoles.

Keywords: Residue, LC/MS/MS, nitroimidazole, milk.

Acknowledgement: This study was financially supported by a grant from the Afyon Kocatepe University Scientific Research Council (Project No: 23.SAĞ.BİL.21).

Ankara İli Çevresinde Tüketime Sunulan Çiğ Sütlerde Nitroimidazol Grubu İlaç Kalıntı Varlığının LC/MS/MS ile Araştırılması

Nitroimidazoller anaerobik bakterilere ve protozoal enfeksiyonların patojenlerine karşı oldukça aktif olan bir ilaç grubudur. Bunların hayvansal ürünlerindeki kalıntıları insanlar üzerinde mutajenik ve kanserojenik etkiler sergiler. Bu çalışmada, nitroimidazol ve metabolitlerinin sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC/MS/MS) ile belirlenmesine yönelik metot validasyonu ile birlikte Ankara ilinde tüketime sunulan çiğ inek sütü örneklerinde nitroimidazol grubu ilaçların kalıntı varlığının analiz edilmesi ve elde edilen bulgular ile hayvan sağlığı ve tüketiciler için olası kalıntı risk durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Analiz öncesi süt örneklerinden bileşiklerin eldesi için etilasetat ve n-hekzan ile ön işlemler gerçekleştirildi ve son kısımda örnekler metanol-su karışımı ile muamele edilerek LC/MS/MS'ye enjeksiyon işlemi yapıldı. Analitlerin ayrılmasında C18 kolon ve asetonitril-suda formik asitli mobil faz işlemi yapıldı. Çalışmada, nitroimidazol bileşiklerinin geri kazanımlarının 100,5-101,7 arasında, tespit ve ölçüm limitlerinin sırasıyla 2,22-2,37 µg/L ve 2,66-3,12 µg/L, CC_α ve CC_β değerlerinin sırasıyla 2,21-2,34 µg/L ve 2,35-2,58 µg/L arasında olduğu tespit edildi. Ayrıca, çalışma kapsamında Ankara ilinden toplanan 60 adet çiğ inek süt örneği LC/MS/MS ile nitroimidazol kalıntı varlığı yönünden analiz edildi ve elde edilen veriler neticesinde örneklerin nitroimidazol kalıntısı içermediği belirlendi. Sonuç olarak, nitroimidazollerin belirlenmesi için kullanılan yöntemin hassas ve doğru sonuç verdiği, nitroimidazoller açısından tüketime sunulan çiğ sütlerin sağlık için bir risk oluşturmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Kalıntı, LC/MS/MS, nitroimidazole, süt.

Teşekkür: Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurumu tarafından finansal olarak desteklenmiştir (Proje No: 23.SAĞ.BİL.21).

Toxicity of Bisphenol A and It's Analogs**Zehra Kelime KASAKOLU^{1,*}****Arda SAĞIR¹****Ayhan FİLAZİ²**

¹*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, Türkiye*

²*Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, Türkiye*

***Correspond Author:** zkasakolu@ankara.edu.tr

Bisphenols (BPA, BPF, BPS) are chemical compounds derived from diphenylmethane, where two phenol rings are linked by a bridging atom. They are widely used in industry. They are widely used as antioxidants or monomers in the production of polycarbonate plastics, epoxy resins, and PVC. They are also exposed to pets through food, water, toys, and medical equipment. BPA's endocrine-disrupting chemical (EDC) properties are well-established and have been shown to negatively affect reproductive development in the fetal and neonatal period. BPF and BPS, produced as alternatives after the BPA ban, have been reported to exhibit similar structural properties and toxic effects, and in some cases, are more persistent and prone to bioaccumulation than BPA. Metabolically, BPA is well absorbed orally and detoxified in the liver through glucuronidation and sulfation, while BPS has been found to have a longer half-life and higher dermal penetration. Even at toxicologically low doses, it binds to nuclear receptors, causing multiple disruptions in the reproductive, thyroid, metabolic, neurological, and cardiovascular systems. Studies in domestic animals and humans have demonstrated an association with obesity, insulin resistance, decreased fertility, impaired sperm quality, fetal developmental abnormalities, neurodevelopmental disorders, and hormone receptor signaling disorders. Findings of veterinary importance indicate that bisphenols can also cause reproductive disorders, offspring developmental abnormalities, and neurotoxic effects in animal populations. Therefore, reducing bisphenol exposure, using alternative safe materials, and expanding biomonitoring methods in veterinary field studies are recommended.

Keywords: Bisphenol A, BPF, BPS, endocrine disruptor, veterinary toxicology, reproductive toxicity.

Bisfenol A ve Analoglarının Veteriner Toksikositesi

Bisfenoller (BPA, BPF, BPS), endüstride geniş kullanım alanına sahip, iki fenol halkasının köprü atomu ile bağlandığı difenilmetan türevi kimyasal bileşiklerdir. Polikarbonat plastik, epoksi reçine ve PVC üretiminde antioksidan veya monomer olarak yaygın biçimde kullanılmakta olup, evcil hayvanlarda gıda, su, oyuncak ve tıbbi ekipman yoluyla maruziyet söz konusudur. BPA'nın endokrin bozucu kimyasal (EDC) özellikleri iyi tanımlanmış, fetal ve neonatal dönemde üreme sistemi gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. BPA yasağı sonrası alternatif olarak üretilen BPF ve BPS'nin de benzer yapısal özellikler ve toksik etkiler sergilediği, bazı durumlarda BPA'dan daha dirençli ve biyobirikime yatkın olduğu rapor edilmiştir. Metabolik olarak, BPA ağız yoluyla iyi absorbe edilip karaciğerde glukuronidasyon ve sülfatlama yoluyla detoksifiye edilirken, BPS'nin yarı ömrü daha uzun ve dermal penetrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Toksikolojik açıdan düşük dozlarda dahi nükleer reseptörlere bağlanarak üreme, tiroid, metabolik, nörolojik ve kardiyovasküler sistemler üzerinde çok yönlü bozulmalara yol açmaktadır. Evcil hayvan ve insan çalışmalarında obezite, insülin direnci, fertilité azalması, sperm kalitesinde bozulma, fetal gelişim anomalileri, nörogelişimsel bozukluklar ve hormon reseptör sinyal bozuklukları ile ilişkisi ortaya konmuştur. Veteriner hekimlik açısından önem arz eden bulgular, bisfenollerin hayvan popülasyonlarında da üreme bozuklukları, yavru gelişim anomalileri ve nörotoksik etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Ayrıca, hayvanlarda biyolojik birikimin oluşmasına neden olan bisfenoller, hayvanlardan elde edilen gıda ürünlerinin de maruziyetini artırmaktadır. Bu nedenle, bisfenollerin maruziyetinin azaltılması için alternatif güvenli materyaller kullanılmalı ve veteriner saha çalışmalarında biyoizleme yöntemlerinin yaygınlaştırılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol A, BPF, BPS, endokrin bozucu, veteriner toksikoloji, üreme toksisitesi.



Zebrafish-Based In Vitro Systems

Farah Gonul AYDIN¹

Uğur AYDIN^{2,*}

¹Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

²Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

*Correspond Author: ugurapistogramma@gmail.com

The evolving paradigm of toxicology has shifted from observing adverse effects at the level of whole organisms to evaluating cellular-level biological responses through rapid, sensitive, and ethically aligned methods. In this context, the zebrafish (*Danio rerio*) has emerged not only as a model organism in vivo but also as a valuable biological source for cell-based analyses in aquatic toxicology. Reflecting the growing scientific interest since the 1990s, over 6,000 publications were indexed in 2023 alone using the keywords “zebrafish” and “toxicology,” highlighting the model’s expanding significance in biomedical research. In this framework, primary cell culture systems derived from embryonic and adult zebrafish tissues have gained traction in toxicity assessment. These systems support the ethical principles of the 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) by reducing reliance on animal testing while enabling simultaneous and quantitative analysis of multiple biological endpoints, including cell viability, gene expression, oxidative stress, and DNA damage. Reporter gene systems linked to pathway-specific response elements (e.g., AHR, Nrf2, ER) allow for precise tracking of cellular responses and offer insight into the causal mechanisms of chemical toxicity. Applications of zebrafish primary cultures span key domains such as hepatotoxicity (using metabolically active liver cells), gill permeability (measuring uptake kinetics), and neurotoxicity (assessing phenotypic disruption in neuronal cells). Literature indicates a progressive transition from 2D monolayer cultures to more physiologically relevant 3D spheroid models. These advances are further supported by high-content imaging and integration with multi-omics approaches. Additionally, improvements in parameters such as medium composition, surface coatings, and cell density have strengthened the inter-laboratory standardization potential of these systems. This poster aims to provide a comprehensive overview of the role and advantages of zebrafish-derived primary cells in experimental toxicity testing. It also introduces protocol structures, transfection techniques, and application areas supported by recent literature, offering a conceptual and visual resource particularly suited for doctoral-level research in toxicology and pharmacology.

Keywords: Aquatic toxicology; in vitro toxicity; primer cell line, spheroid models, 3R.

Zebra Balığı Temelli In Vitro Sistemler

Gelişen toksikoloji yaklaşımı, canlı organizmaların tamamında gözlem yapmaktan öte; hücre düzeyinde biyolojik yanıtları hızlı, hassas ve etik yöntemlerle değerlendirebilecek sistemlere yönelmektedir. Bu dönüşüm, akuatik toksikolojide zebra balığını (*Danio rerio*) yalnızca bir model organizma olarak değil, aynı zamanda hücre temelli analizlerde kullanılan biyolojik bir kaynak olarak da ön plana çıkarmıştır. 1990'lı yıllardan bu yana artan araştırma ilgisiyle birlikte, yalnızca 2023 yılında zebra balığı ve toksikoloji anahtar sözcükleriyle taranan akademik yayın sayısının 6000'i aşması, bu modelin bilimsel alandaki yerini açıkça ortaya koymaktadır. Bu bağlamda zebra balığından elde edilen embriyonik ve erişkin dokulara özgü primer hücre kültür sistemleri, toksisite değerlendirmelerinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu hücre sistemleri, hayvan deneylerini azaltarak 3R ilkeleri (Replacement, Reduction, Refinement) ile uyum sağlamakta; aynı zamanda canlılık, gen ekspresyonu, oksidatif stres, DNA hasarı gibi çoklu biyolojik parametrenin eş zamanlı ve kantitatif olarak analizine imkân tanımaktadır. Özellikle AHR, Nrf2 ve ER gibi yanıt elemanlarına bağlı raporlayıcı gen sistemleri ile hedef biyolojik yollar takip edilebilmekte; böylece kimyasalların hücre içi etkileri nedensel bağlamda değerlendirilebilmektedir. Primer kültürlerin kullanım alanları arasında öne çıkan uygulamalar; hepatotoksisite (karaciğer hücrelerinde metabolik aktiviteye duyarlı testler), solungaç geçirgenliği (madde alım kinetiği) ve nörotoksisite (nöronal hücrelerde fenotipik bozulma) yer almaktadır. Literatürde, bu kültürlerin 2B sistemlerden 3B sferoid modellere doğru evrildiği; aynı zamanda yüksek içerikli görüntüleme ve çoklu omik yaklaşımlarla desteklenerek daha işlevsel hâle geldiği raporlanmaktadır. Ayrıca kültür ortamı seçimi, kaplama materyalleri ve hücre yoğunluğu gibi teknik parametrelerde sağlanan optimizasyonlar, sistemin laboratuvarlar arası standardizasyon potansiyelini güçlendirmektedir.

Bu poster çalışması, zebra balığı primer hücrelerinin deneysel toksisite testlerindeki yerini ve avantajlarını bütüncül bir yaklaşımla özetlemeyi; aynı zamanda protokol yapılarına, transfeksiyon tekniklerine ve literatür destekli uygulama alanlarına yer vererek, özellikle doktora düzeyindeki araştırmacılar için görsel ve kavramsal bir kaynak sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akuatik toksikoloji, in vitro toksisite; primer hücre kültürü, sferoid modeller; 3R ilkeleri.



**Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of Ampicillin
and Bacampicillin in Chickens and Turkeys**

Kerem Guzelaydin^{1,*}

Yigit Gunes²

Ceren Anlas²

Murat Yildirim²

¹Istanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Istanbul, TÜRKİYE

*²Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE*

***Correspond Author: guzelaydinkerem@gmail.com**

This study aimed to compare the pharmacokinetics of ampicillin (AMP) and its prodrug bacampicillin (BAC) in poultry. Chickens and Turkeys were administered a single 25 mg/kg dose of intravenous (i.v.) AMP, oral AMP, and oral BAC. A total of 30 animals from both species were divided into three groups (n = 10). Blood samples were collected from the subcutaneous ulnar vein at designated time points between 0 and 12 hours after administration. Plasma AMP and BAC concentrations were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) with a fluorescence detector, and data were evaluated using non-compartmental pharmacokinetic methods.

The area under the curve from 0 to 12 h, apparent total systemic, the apparent volume of distribution, and mean residence time differed significantly according to the administration routes. The terminal elimination half-life values for the i.v. AMP, oral AMP, and oral BAC routes were 1.81, 3.64, and 5.39 h ($P=0.0249$, $P<0.05$), respectively, in chickens, and 2.44, 2.53, and 5.5 h ($P<0.0001$), respectively, in Turkeys. The bioavailability for the oral AMP and oral BAC groups in chickens was 25.9% and 44.6%, respectively. Similarly, in Turkeys, the bioavailability was 19.1% and 44.2% for the oral AMP and oral BAC groups, respectively.

In conclusion, the oral bioavailability of BAC is significantly higher than that of AMP. Therefore, BAC is considered preferable for the treatment of many infections caused by both gram-positive and gram-negative microorganisms in poultry. However, further studies are needed to determine the clinical efficacy of BAC in bacterial infections and its pharmacokinetics and safety in repeated doses.

Keywords: Bioavailability, Pharmacokinetics, Ampicillin, Prodrug, Poultry.

Tavuk ve Hindilerde Ampisilin ile Bakampisilinin Farmakokinetiği ve Oral Biyoyararlanımı

Bu çalışma, kümes hayvanlarında ampisilin (AMP) ve ön ilacı bakampisilinin (BAK) farmakokinetik özelliklerini karşılaştırmayı amaçlamıştır. Tavuk ve hindilere 25 mg/kg tek doz intravenöz (i.v.) AMP, oral AMP ve oral BAK uygulanmıştır. Her iki türde toplam 30 hayvan üç gruba (n = 10) ayrılmıştır. Kan örnekleri, subkutan ulnar venden, uygulamadan sonraki 0–12 saat aralığında belirlenmiş zaman noktalarında toplanmıştır. Plazma AMP ve BAK konsantrasyonları floresan dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edildikten sonra veriler non-kompartmental farmakokinetik yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Eğri altında kalan alan (AUC_{0-12}), toplam klirens, dağılım hacmi ve ortalama kalış süresi uygulama yoluna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($P<0,05$). Tavuklarda terminal eliminasyon yarı ömrü i.v. AMP için 1,81, oral AMP için 3,64, oral BAK için 5,39 saat ($P=0,0249$, $P<0,05$) olarak bulunmuştur. Hindilerde ise bu değerler sırasıyla 2,44, 2,53 ve 5,50 saat olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,0001$). Biyoyararlanım tavuklarda oral AMP için %25,9, oral BAK için %44,6; hindilerde ise oral AMP için %19,1 ve oral BAK için %44,2 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, BAK'ın oral biyoyararlanımının AMP'ye kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle, BAK'ın da kümes hayvanlarında hem gram pozitif hem gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu birçok enfeksiyonun tedavisinde tercih edilebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, BAK'ın bakteriyel enfeksiyonlardaki klinik etkinliği ile tekrarlayan doz uygulamalarındaki farmakokinetiği ve güvenliği konusunda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Biyoyararlanım, farmakokinetik, ampisilin, ön ilaç, kanatlı.



Overview of Immunomodulators in Veterinary Medicine

Nurçin YILMAZ*

Yiğit GÜNEŞ

Ceren ANLAŞ

Oya ÜSTÜNER

Tülay BAKIREL

*Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Pharmacology and Toxicology, Istanbul, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** nurcin.yilmaz@iuc.edu.tr

Immunomodulators are substances that exert stimulatory or suppressive effects on the immune system, regulating the responses of this complex system. These substances can be divided into two main groups: immunostimulators, which strengthen the immune system weakened by pathologies such as chronic inflammation, infection, and cancer, and immunosuppressives, which suppress uncontrolled or harmful immune responses. Immunoadjuvants, which enhance antigen presentation and adaptive immune responses when used in conjunction with vaccines, can also be included in this classification. Immunomodulators can be classified not only according to their clinical effects but also based on their mechanism of action and source-based axes. For example, some immunomodulatory agents enhance innate (nonspecific) immunity, while others target adaptive (specific) immunity. While pathogen-specific immunomodulators, including vaccines and antibody reagents, are used in specific situations such as preventing acute infections, nonspecific immunomodulators are frequently used in the veterinary field for the treatment and prophylaxis of various diseases. Based on their sources, immunomodulators can be divided into three main groups: (i) biologically derived immunomodulators, which are naturally produced by the organism or obtained through recombinant/biotechnological methods (including cytokines such as interferon and interleukin); (ii) pharmacologically synthesized synthetic immunomodulators (steroid and nonsteroidal anti-inflammatories, antibiotics, etc.); and (iii) natural immunomodulators of plant, animal, fungal, and microorganism origin. This multi-axis classification supports the fact that immunomodulators can be obtained from various sources and can induce targeted responses. In veterinary medicine, immunomodulators are used as an alternative or complement to conventional methods in combating various infectious diseases, managing autoimmune and allergic diseases, cancer therapy, and improving vaccination practices. However, currently, research on species-specific controlled immunomodulation in the veterinary field remains more limited compared to human medicine. However, the volume of studies on immunomodulation in the veterinary field is steadily increasing and is anticipated to continue to be a dynamic field of research. In this context, our planned study

aims to provide a general overview of immunomodulatory agents used in veterinary therapeutics.

Keywords: Immunomodulator, immune response, immune system, veterinary therapy, veterinary pharmacology.

Veteriner Sağaltımda İmmünomodülatörlere Genel Bakış

İmmünomodülatörler, bağışıklık sistemi üzerinde stimüle edici veya baskılayıcı etkiler göstererek bu kompleks sistemin yanıtlarını regüle eden maddelerdir. Bu maddeler, başlıca kronik enflamasyon, enfeksiyon ve kanser gibi patolojiler nedeniyle zayıflamış bağışıklık sistemini güçlendiren immünostimülatörler ile kontrolsüz veya zararlı bağışıklık tepkilerini baskılayan immünosupresifler olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Ayrıca, aşılarla birlikte kullanıldığında antijen sunumunu ve adaptif immün yanıtı kuvvetlendiren immünoadjuvanlar da bu sınıflandırmaya dahil edilebilir. İmmünomodülatörlerin sınıflandırılması sadece klinik etkilerine göre değil etki mekanizmaları ve kaynak temelli eksenlere göre de yapılabilmektedir. Örneğin, bazı immünomodülatör ajanlar doğal (nonspesifik) immüniteyi güçlendirirken, bazıları ise adaptif (spesifik) immüniteyi hedef almaktadır. Aşılar ve antikör reaktiflerini içeren patojen spesifik immünomodülatörler akut enfeksiyonları önlemek gibi özel durumlarda kullanılırken, nonspesifik immünomodülatörler çeşitli hastalıkların sağaltımı ve profilaksisi amacıyla veteriner alanda oldukça sık kullanılmaktadır. Kaynaklarına göre ise, (i) organizmanın doğal olarak ürettiği veya rekombinant/biyoteknolojik yöntemlerle elde edilebilen (interferon, interlökin gibi sitokinlerin yer aldığı) biyolojik kökenli immünomodülatörler, (ii) farmakolojik olarak sentezlenmiş sentetik immünomodülatörler (steroid ve nonsteroid antiinflatuvarlar, antibiyotikler vb.) ve (iii) bitki, hayvan, mantar ve mikroorganizma kökenli doğal immünomodülatörler olmak üzere üç ana gruba ayırmak mümkündür. Tüm bu çok eksenli sınıflandırma, immünomodülatörlerin çeşitli kaynaklardan elde edilebileceğini ve hedefe yönelik yanıtlar oluşturabileceğini desteklemektedir. Veteriner sağaltımda immünomodülatörler çeşitli enfeksiyöz hastalıklarla mücadelede, otoimmün ve alerjik hastalıkların yönetiminde, kanser terapisinde ve aşılama uygulamalarının iyileştirilmesinde konvansiyonel yöntemlere alternatif veya tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, günümüzde beşerî tıba kıyasla veteriner alanda türe özgü kontrollü immünomodülasyon araştırmaları daha kısıtlı kalmaktadır. Ancak, veteriner alana yönelik immünomodülasyon konusundaki çalışmaların hacmi de düzenli olarak artmakta ve dinamik bir araştırma sahası özelliğini korumaya devam edeceği öngörülmektedir. Bu doğrultuda yapılması planlanan çalışmamızda veteriner terapötikte kullanımı olan immünomodülatör ajanlara yönelik genel bir bakış açısı sunulması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmmünomodülatör, immün yanıt, bağışıklık sistemi, veteriner sağaltım, veteriner farmakoloji.



**Pharmacological Management of a Behavioral Disorder
in a Cat Using Paroxetine, Trazodone, and Buspirone**

Aleyna PATIR

*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and
Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

Correspond Author: aleyna.patir@gmail.com

Behavioral problems in cats are frequently observed as a result of trauma, stress, environmental changes, or various diseases. This poster presents the pharmacological management of aggression developed in a cat following trauma. The study subject was a 5-year-old neutered male mixed-breed cat with a history of sudden-onset aggression. A detailed examination was performed to rule out medical causes, and the cat was diagnosed with post-traumatic stress disorder-related aggression. Treatment was initiated with paroxetine and trazodone. Paroxetine was initiated at 1 mg/kg PO q24h, and trazodone at 50 mg/cat PO q24h, resulting in decreased activity and calming from the first day. However, due to progressively increasing ataxia and decreased responsiveness to the environment, trazodone was discontinued after 6 days. Paroxetine was used alone for 30 days, but anxiety and aggression persisted. Therefore, buspirone was added to the treatment at a dose of 0.5 mg/kg PO q24, and a marked reduction in anxiety was noted after 2 days. The cat appeared more confident, social, and affectionate. Buspirone was continued for 100 days until symptoms of fear and anxiety resolved. Following clinical improvement, treatment was continued with paroxetine alone. Paroxetine resulted in a stable long-term improvement in the cat's overall behavior. By the end of the seventh month, the cat's behavior had returned to its pre-trauma state. Sudden behavioral changes following traumatic events may manifest with signs of aggression and anxiety. The management of behavioral disorders can be achieved through the use of pharmacological agents. In conclusion, a significant clinical improvement was achieved in the cat with the combined and sequential use of paroxetine and buspirone. The potential sedative effect of trazodone often leads to its use being limited to short-term or single-event situations. In this case, the duration of use was limited due to the pronounced sedation. The treatment of behavior disorders with psychological origins is generally long-term; we believe that the effective management of behavioral problems seen in cats can be achieved by using appropriate pharmacological agents, tailored according to individual responses and closely monitored.

Keywords: Buspirone, Behavior disorder, Paroxetine, Trazodone.

Bir Kedide Davranış Bozukluğunun Paroksetin, Trazodon ve Buspiron ile Farmakolojik Yönetimi

Davranış problemleri travma, stres, çevresel değişiklikler veya çeşitli hastalıklar sonucunda kedilerde sıklıkla görülmektedir. Bu poster sunumunda bir kedide travma sonrası gelişen saldırganlığın farmakolojik ajanlar kullanılarak sağaltımı bildirilmektedir. Çalışma materyalini ani başlayan saldırganlık öyküsü ile 5 yaşında kısırlaştırılmış erkek melez kedi oluşturdu. Detaylı muayene yapılarak medikal sebepler dışlandı ve hastaya travma sonrası stres bozukluğuna bağlı saldırganlık tanısı konuldu. Tedaviye paroksetin ve trazodon ile başlandı. Paroksetin, 1 mg/kg PO q24h, trazodon 50 mg/kedi PO q24h dozunda başlandı ve ilk günden itibaren hareketlerde yavaşlama, sakinleşme görüldü. Ancak ilerleyen günlerde giderek artan ataksi ve çevreye duyarsızlık sebebiyle 6 gün sonra trazodon kullanımına son verildi. Otuz gün boyunca paroksetin tek başına kullanıldı ve anksiyete ile agresyonun devam ettiği görüldü. Bu sebeple tedaviye buspiron 0,5 mg/kg PO q24 dozunda eklendi ve 2 gün sonra hastanın anksiyetesinde belirgin azalma görüldü. Daha özgüvenli olduğu, sosyal ve sevecen olduğu görüldü. Buspiron kaygı, korku semptomları gerileyene kadar 100 gün boyunca kullanıldı. Klinik iyileşme sonrası paroksetin ile tedaviye tek başına devam edildi. Paroksetin uzun vadede kedinin genel davranışlarında istikrarlı bir iyileşmeye neden oldu. 7. ay sonunda ise kedinin davranışlarının travma öncesi düzeye döndüğü görüldü. Travmatik olaylar sonrası gelişen ani davranış değişiklikleri saldırganlık ve anksiyete belirtileriyle kendini gösterebilmektedir. Davranış bozukluklarının yönetiminde, farmakolojik ajanların kullanılmasıyla sağaltım mümkündür. Sonuç olarak, paroksetin ve buspironun kombine ve ardışık kullanımıyla kedide anlamlı bir klinik düzelme sağlanmıştır. Trazodonun olası sedatif etkisi, ilacın genellikle kısa süreli veya tek seferlik durumlarda tercih edilmesine yol açmaktadır. Bu olguda da sedasyonun belirginleşmesi nedeniyle kullanım süresi sınırlı tutulmuştur. Psikolojik kökenli davranış bozukluklarının tedavisi genellikle uzun solukludur; uygun farmakolojik ajanların kullanımının, bireysel yanıtlara göre şekillendirilip yakından takip edilmesiyle kedilerde görülen davranış problemlerinin etkin bir şekilde yönetilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Buspiron, Davranış bozukluğu, Paroksetin, Trazodon.



Biological Significance and Potential Pharmacological Effects of Uteroverdin

Tuğrul Zeki KESKIN^{1,*}

Begüm YURDAKÖK DIKMEN²

¹*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

²*Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** tzkeskin@ankara.edu.tr

Natural biopigments are compounds synthesized by living organisms that, in addition to their color-giving properties, often exhibit various biological activities. Among these pigments, biliverdin and its derivatives attract attention due to their linear tetrapyrrole structures formed as a result of heme catabolism. Biliverdin is a biological intermediate primarily formed during the breakdown of heme in vertebrates, which is subsequently reduced to bilirubin. However, in some invertebrate species and under specific conditions, biliverdin derivatives can accumulate and cause distinct coloration in tissues and secretions. One such derivative, thought to be uteroverdin, is a green-toned pigment identified in egg membranes and placental tissues of reptiles, birds, and some marine animals. The presence of uteroverdin is of scientific interest due to its antioxidant properties, potential roles in iron metabolism, and possible functions in microbial defense. Recent studies on the pharmacological effects of natural pigments have shown that these compounds may possess antimicrobial, antioxidant, anticancer, and immunomodulatory properties. This has led to increasing interest in natural product-based agents as alternatives to traditional antibiotics and chemotherapeutics. In particular, the global rise in antimicrobial resistance and the side effects associated with current chemotherapy drugs have made the discovery of new bioactive molecules derived from nature a necessity. The placenta, categorized as veterinary birth waste, is typically discarded after parturition. However, it is a biochemically rich and renewable biological resource. Investigating the biological functions of pigments present in the placenta is considered an innovative approach in both veterinary and human medicine. Based on the hypothesis that placentas, often treated as postnatal waste, may contain biologically valuable compounds, this study aims to evaluate veterinary-origin materials from a biotechnological perspective. Uteroverdin is a green pigment found in the placentas of female dogs, believed to be derived from hemoglobin and biliverdin. This pigment, formed in the placenta during pregnancy, is expelled during delivery. Although many studies have investigated the antimicrobial and anticancer activities of natural pigments, the potential of uteroverdin in this field has not yet been explored. This study was inspired by placenta samples collected during a TÜBİTAK-supported project (119S702), in which the presence and intensity of uteroverdin pigment were observed. The primary aim of the current research is to compile and evaluate existing information on the physicochemical properties, biological functions, and potential pharmacological effects of uteroverdin.

Keywords: Anticancer, antimicrobial activity, canine placenta, pigment, uteroverdin.

Uteroverdinin Biyolojik Önemi ve Potansiyel Farmakolojik Etkileri

Doğal biyopigmentler, canlı organizmalar tarafından sentezlenen ve genellikle renk verici özelliklerinin yanı sıra çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren bileşiklerdir. Bu pigmentler arasında biliverdin ve türevleri, hem katabolizması sonucunda oluşan lineer tetrapirrol yapıları ile dikkat çeker. Biliverdin, özellikle omurgalılarda hem grubunun yıkımı ile oluşan ve daha sonra bilirubine indirgenen biyolojik bir ara üründür. Bununla birlikte, bazı omurgasız türlerde ve özel koşullarda, biliverdin türevleri birikerek doku ve salgılarda belirgin renklenmelere neden olur. Bu türevlerden biri olduğu düşünülen uteroverdin, başta sürüngenler, kuşlar ve bazı deniz canlılarında olmak üzere, yumurta zarlarında ve plasental dokularda tespit edilen yeşil tonlarda bir pigmenttir. Uteroverdin'in varlığı, antioksidan özellikleri, demir metabolizmasıyla ilişkili işlevleri ve olası mikrobiyal savunma rolü nedeniyle bilimsel açıdan dikkat çekmektedir. Son yıllarda doğal pigmentlerin farmakolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin antimikrobiyal, antioksidan, antikanser ve immünmodülatör özellikler taşıyabileceğini göstermiştir. Bu durum, geleneksel antibiyotiklere ve kemoterapötiklere alternatif olarak doğal ürün kaynaklı ajanlara olan ilgiyi artırmıştır. Özellikle antimikrobiyal direnç oranlarının küresel ölçekte artması ve mevcut kemoterapi ilaçlarının yan etkileri, doğadan türetilen yeni biyoaktif moleküllerin keşfini zorunlu hale getirmiştir. Veteriner doğum atıkları arasında yer alan plasenta, doğum sonrası çoğunlukla imha edilmekte olan, ancak biyokimyasal açıdan zengin ve yenilenebilir bir biyolojik kaynaktır. Plasentanın yapısında bulunan pigmentlerin biyolojik işlevlerinin araştırılması, hem veteriner hem de insan tıbbında yenilikçi yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Doğum sonrası atık olarak değerlendirilen plasentaların biyolojik açıdan değerli bileşikler taşıyabileceği hipotezi ile yola çıkılarak, veteriner kaynaklı materyallerin biyoteknolojik açıdan değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Uteroverdin, dişi köpeklerin plasentasında bulunan, yeşil renkli, hemoglobin ve biliverdin türevlerinden kaynaklandığı düşünülen bir pigmenttir. Gebelik süreci boyunca plasentada oluşan bu pigment, doğum aşamasında atılmaktadır. Doğal pigmentlerin antimikrobiyal ve antikanser etkinlikleri üzerine pek çok araştırma yapılmış olmasına rağmen, uteroverdinin bu alandaki potansiyeli üzerine henüz herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Laboratuvarımızda yürütülmüş olan TÜBİTAK projesi (119S702) çalışması sırasında toplanılan plasenta örneklerinde uteroverdin pigmentinin yoğunluğu araştırma konusunun temelini oluşturmuştur. Bu çalışmada, uteroverdin pigmenti, fizikokimyasal özellikleri, biyolojik fonksiyonları ve potansiyel farmakolojik etkisinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, antimikrobiyal aktivite, pigment, köpek plasentas, uteroverdin.

**A Rapid and Sensitive HPLC Method for the Determination of Aflatoxin
(AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1) Residues in Chicken Muscle, Liver and Eggs**

Kubra DELIKLITAS^{1,*}

Cengiz GOKBULUT²

Büşra Aslan AKYOL¹

*¹Balikesir University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Pharmacology
and Toxicology, Balikesir, TÜRKİYE*

*²Balikesir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Balikesir,
TÜRKİYE*

***Correspond Author: kbatimor@gmail.com**

Mycotoxins are secondary metabolites secreted by fungi such as *Aspergillus* spp. and *Penicillium* spp. Depending on the type of mycotoxin, the amount and duration of exposure, they have various adverse effects on health. In addition to direct adverse effects on health, they also have indirect effects through residues in meat, milk and egg products from animals fed contaminated feed. Among mycotoxins, aflatoxins (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1) are classified as Group 1 carcinogens by the International Agency for Research on Cancer (IARC), in addition to causing adverse health effects. In this study, the aim was to develop a quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe chromatographic analysis method using HPLC to determine aflatoxin residues in chicken meat, chicken liver, and eggs, which are important protein sources in daily food consumption. In this study, the aim was to develop a fast, easy, and sensitive chromatographic analysis method using HPLC to determine aflatoxin residues in chicken meat, chicken liver, and eggs. For this aim, chicken meat and liver samples and eggs (yolk and white combination) with aflatoxin added at different concentrations (0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5 ng/g) were extracted using the modified QuEChERS method and analysed by combined HPLC with a post-column derivatisation using Kobra Cell. HPLC analysis was performed using a C18 analytical column (Zorbax, Eclipse Plus, 250 mm × 4.6 mm, 5 µm) in a gradient programme with potassium bromide-nitric acid water, acetonitrile:methanol: water (37.5:37.5:25, v/v/v), flow rate 1 ml/min, and a fluorescence detector (358 nm-430 nm) in 19 minutes. The suitability of the method was evaluated based on recovery, accuracy, intra-day and inter-day variation parameters. As a result, the detection limits for aflatoxins were found to be in the range of 0.031-0.040 ng/g, and the quantification limits were in the range of 0.93-0.12 ng/g. The recovery rates of all analysed species of aflatoxin were determined as 87.65-90.85% for AFB1, 79.55-90.45% for AFB2, 89.15-97.92% for AFG1, 88.32-91.33% for AFG2, and 90.24-93. The inter-laboratory repeatability coefficient of variation for AFB1 was calculated to be 4.84-8.61, for AFB2 2.46-5.17, for AFG1 2.82-8.55, for AFG2 5.75-9.16, and for AFM1 2.87-7.53. The developed and validated method is fast, easy and sensitive and can be used for the analysis of multiple residues of aflatoxins in chicken meat, liver, and eggs.

Keywords: Aflatoxin, residue, mycotoxin, chicken, liver, egg, QuEChERS.

Piliç Eti ve Karaciğeri ile Yumurtada Aflatoksin (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1)**Kalıntılarının Belirlenmesi için Hızlı ve Hassas Bir HPLC Yöntemi**

Mikotoksinler, *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. mantar üreticileri tarafından salgılanan ikincil metabolitlerdir. Mikotoksinlerin çeşidine, maruz kalma miktarına ve süresine bağlı olmakla birlikte sağlık üzerine çeşitli olumsuz etkileri bulunmaktadır. Direkt olarak sağlık üzerine olumsuz etkiler oluşabilmesinin yanı sıra indirekt olarak da kontamine yemlerle beslenen hayvanların et, süt ve yumurta ürünlerinin tüketimi sonucunda kalıntı yoluyla etkisini sürdürmektedir. Mikotoksinler arasında aflatoksinler (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1), sağlık üzerine oluşturdukları olumsuz etkilerin yanı sıra Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı'na (IARC) göre Grup 1 kanserojen olarak belirlenmiştir. Bu araştırmada günlük gıda tüketimi yönünden önemli protein kaynaklarından olan piliç eti ve karaciğeri ile yumurtalarda aflatoksin kalıntılarını belirlemek için HPLC kullanarak hızlı, kolay, ucuz, etkili, sağlam ve güvenli bir kromatografik analiz yöntemi geliştirmek amaçlanmıştır. Bu araştırmada, piliç eti ve karaciğeri ile yumurta aflatoksin kalıntılarını belirlemek için HPLC kullanarak hızlı, kolay ve hassas bir kromatografik analiz yöntemi geliştirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, farklı yoğunluklarda (0, 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 ng/g) aflatoksin ilave edilen piliç eti ve karaciğeri ile yumurta (sarısı ve beyazı birlikte) örnekleri, modifiye QuEChERS yöntemi ile ekstraksiyonlarını takiben kolon sonrası türevlendirme düzeneği (Kobra Cell) ile kombine HPLC'de analiz edildiler. HPLC analizi, bir C18 analitik kolon (Zorbax, Eclipse Plus, 250 mm × 4,6 mm, 5µ) aracılığıyla gradient programda, potasyum bromürlü nitrik asitli su ile asetonitril: metanol: su (37,5:37,5:25, v/v/v), akış hızı 1 ml/dk ve flüoresans detektör (358 nm-430 nm) ile 19 dakikada tamamlandı. Metodun uygunluğu % geri alım, doğruluk, gün içi ve günler arası varyasyon parametreleriyle değerlendirildi. Sonuç olarak aflatoksinlerin analiz tespit limitleri 0,031-0,040 ng/gr, belirleme limitleri 0,93-0,12 ng/g aralığında bulundu. Analizi yapılan tüm aflatoksin türlerinin geri alım oranları AFB1 için %87,65-90,85, AFB2 için %79,55-90,45, AFG1 için %89,15-97,92, AFG2 için %88,32-91,33, AFM1 için %90,24-93,44 olarak belirlendi. Günler arası laboratuvar tekrarlanabilirlik varyasyon katsayısı AFB1 için 4,84-8,61, AFB2 için 2,46-5,17, AFG1 için 2,82-8,55, AFG2 için 5,75-9,16, AFM1 için 2,87-7,53 arasında hesaplandı. Geliştirilen ve geçerli kılınan bu yöntem hızlı, kolay ve duyarlı olup piliç eti ve karaciğeri ile yumurtada aflatoksinlerin çoklu kalıntılarının analizi için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aflatoksin, kalıntı, mikotoksin, tavuk, karaciğer, yumurta, QuEChERS.



**Investigation of The Effect of Ursodeoxycholic Acid
Against Liver Damage Induced by Imidacloprid in Rats**

Yunus Emre BAŞAR^{1,*}

Miyase Çınar⁴

Ebru YILDIRIM²

Tuğçe ANTEPLİÖĞLU⁵

Emine BAYDAN³

¹Kırıkkale University, Health Sciences Institute, Kırıkkale, TÜRKİYE

*²Kırıkkale University Veterinary Faculty Pharmacology and Toxicology Department ABD,
Kırıkkale, TÜRKİYE*

³Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Departmanı, Ankara, TÜRKİYE

⁴ Kırıkkale University Veterinary Faculty Biochemistry Department, Kırıkkale, TÜRKİYE

⁵Kırıkkale University Veterinary Faculty Pathology Department, Kırıkkale, TÜRKİYE

***Corresponding Author: ynsmrbasar@gmail.com**

In this study, the toxic effects of imidacloprid (İMD), a widely used neonicotinoid insecticide, on rat liver were evaluated and the potential protective effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) against this toxicity was investigated in terms of biochemical, and histopathological parameters. Forty male Wistar albino rats were used in the experiment. The rats were randomly divided into four groups as the control group (corn oil and 1% gum arabic administered orally by gavage), the UDCA only group (25 mg/kg/day, administered orally by gavage), the İMD only group (45 mg/kg/day, administered orally by gavage), and the combined group (25 mg/kg/day UDCA and 45 mg/kg İMD administered orally by gavage). All treatments were performed for 30 days, and at the end of the treatments, blood and liver tissue samples were collected for analysis. In serum biochemical analyses, a statistically significant increase was observed in serum AST, ALT, GGT, triglyceride, urea, total cholesterol and total bilirubin levels in the İMD group compared to the control group. Additionally, a statistically significant decrease was detected in albumin levels of İMD compared to control group ($P<0.001$). Statistically significant improvements were recorded in serum ALT, total bilirubin, triglyceride and urea levels in the group administered with UDCA (İMD+UDCA) compared to the İMD group. Histopathological evaluations revealed significant pathological findings of liver injury, such as hepatocyte degeneration, sinusoidal congestion, necrotic areas, and inflammatory cell infiltration, in the İMD treated group. In the İMD+UDCA group, the severity of these findings was reduced, and tissue integrity was largely preserved. In conclusion, it was determined that İMD caused biochemical and histopathological damage in the liver, while UDCA exhibited a significant protective effect against this toxicity. These findings suggest that UDCA may be used as a hepatoprotective agent in pesticide-induced liver injury.

Keywords: Biochemistry, histopathology, imidacloprid, liver toxicity, rat, ursodeoxycholic acid

Acknowledgement: This study was supported by Kırıkkale University Scientific Research Projects Coordination Unit as master's thesis project numbered 2024/62.

Ratlarda İmidakloprid İle Oluşturulan Karaciğer Hasarına Karşı Ursodeoksikolik Asitin Etkisinin Araştırılması

Bu çalışmada imidaklopridin (İMD) sıçan karaciğerinde oluşturduğu toksik etkiler değerlendirilmiş ve bu toksisiteye karşı ursodeoksikolik asitin (UDCA) potansiyel koruyucu etkisi biyokimyasal ve histopatolojik parametreler ışığında incelenmiştir. Deneyde 40 adet erkek Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele kontrol grubu (mısır yağı ve %1 arabistan zımkı gavajla oral verilmiştir), yalnızca UDCA uygulanan grup (25 mg/kg/gün, gavajla oral verilmiştir), yalnızca İMD uygulanan grup (45 mg/kg/gün, gavajla oral verilmiştir) ve her iki maddenin birlikte uygulandığı grup (25 mg/kg/gün UDCA ve 45 mg/kg İMD, gavajla oral verilmiştir) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Tüm uygulamalar 30 gün süreyle gerçekleştirilmiş, uygulama sonunda kan ve karaciğer doku örnekleri alınarak analizlere tabi tutulmuştur. Serum biyokimyasal analizlerinde, İMD grubunda serum AST, ALT, GGT, trigliserid, üre, total kolesterol ile total bilirubin düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla albumin düzeylerinde istatistiksel olarak belirgin düşüş tespit edilmiştir ($P<0,001$). İMD+UDCA grubunda serum ALT, total bilirubin, trigliserid ve üre düzeylerinde İMD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme kaydedilmiştir. Histopatolojik değerlendirmelerde, İMD uygulanan grupta hepatosit dejenerasyonu, sinüzoidal konjesyon, nekrotik alanlar ve enflamatuar hücre infiltrasyonu gibi karaciğer hasarına dair belirgin patolojik bulgular izlenmiştir. UDCA + İMD yapılan grupta ise bu bulguların şiddetinin azaldığı ve doku bütünlüğünün büyük ölçüde korunduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak İMD'nin karaciğerde biyokimyasal ve histopatolojik hasarlara yol açtığı, UDCA'nın ise bu toksisiteye karşı anlamlı düzeyde koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, UDCA'nın pestisit kaynaklı karaciğer hasarlarında hepatoprotektif ajan olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmidakloprid, ursodeoksikolik asit, karaciğer toksisitesi, biyokimya, histopatoloji, sıçan.

Teşekkür: Bu çalışma 2024/62 nolu yüksek lisans tez projesi olarak Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.



Local and Systemic Mechanisms of Action of Probiotics

Arda SAĞIR^{1,*}

Zehra Kelime KASAKOLU¹

Ayhan FİLAZİ²

¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE

***Correspond Author: asagir@ankara.edu.tr**

Probiotics are defined as bacteria that, when administered correctly, have beneficial effects on the host. The presence of significant beneficial effects in humans and animals, as opposed to a few side effects, makes probiotics a promising tool in modern medical treatment. It has been demonstrated that deterioration of the intestinal microbiota, or a shift towards pathogenic microorganisms, can cause infectious diseases and autoimmune problems in animals and humans. This demonstrates the relationship between the intestinal microbiota and other organs, such as the liver and brain. Currently, alongside traditional treatments for diseases caused by a disrupted microbiota or other factors, the symbiotic relationships that probiotics establish with the body's systems are being utilized. While initially used only to support treatment, recent studies show that probiotics are the main element in treatment protocols called 'probiotherapy'. Additionally, they are commonly used to prevent post-treatment complications. Due to their synergistic relationship with host immunity, probiotics are actively used in clinics to treat autoimmune, infectious, cancerous and genetically based diseases. However, the relationships between the probiotics used in probiotherapy and the host's systems are complex and have not yet been fully elucidated. Among the main mechanisms of probiotic action, it is known that they increase the mucosal barrier, prevent the colonization of pathogenic bacteria by multiplying in the intestine, reduce bacterial invasion of the intestinal epithelium, strengthen the immune system and regulate the central nervous system. In addition to these known effects, it has been demonstrated that probiotics also exert systemic effects alongside local effects through the metabolites they produce. However, the molecular mechanisms underlying these effects remain unclear. The purpose of this study is therefore to compile research on probiotics increasingly used in current treatments, and to reveal gaps in our knowledge of the local and systemic mechanisms of action of these probiotics.

Keywords: Probiotic, probiotherapy, therapy, medicine, mechanism of action.

Probiyotiklerin Yerel ve Sistemik Etki Mekanizmaları

Probiyotikler doğru yol ve dozlarda uygulandıklarında konakçı için yararlı etkilere sebep olan bakteriler olarak tanımlanırlar. İnsanlarda ve hayvanlarda az sayıda yan etkilerinin aksine ciddi yararlı etkilerinin olması probiyotikleri günümüzün medikal tedavilerinde umut vaad eden araçlar haline getirmektedir. Hayvan ve insanlarda bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının veya patojen mikroorganizmalar lehine değişmesinin çeşitli enfeksiyöz hastalıklara ve otoimmün sorunlara sebep olacağı gösterilmiştir. Bu durum bağırsak mikrobiyotasının diğer organlarla (karaciğer, beyin gibi) ilişkisini göstermektedir. Günümüzde mikrobiyotanın bozulması veya farklı sebeplerden kaynaklanan hastalıklarda uygulanan geleneksel tedavilerin yanında probiyotiklerin vücuttaki sistemlerle kurdukları simbiyotik ilişkilerden yararlanılmaktadır. Başlangıçta sadece tedaviye destek amaçlı kullanılırken son yapılan araştırmalarda “probiyoterapi” olarak adlandırılan tedavi protokollerinde probiyotiklerin tedavinin ana unsuru olduğu görülmektedir. Ayrıca tedavi sonrası komplikasyonları önlemek amacıyla da kullanılmaları oldukça yaygındır. Probiyotiklerin konak immünitesi ile olan sinerjist ilişkilerinden dolayı kliniklerde otoimmün, enfeksiyöz, kanser veya genetik kaynaklı hastalıkların tedavisinde de aktif olarak kullanıldıkları belirtilmiştir. Bununla beraber probiyoterapi amacıyla kullanılan probiyotiklerin konaktaki sistemlerle olan ilişkileri oldukça karmaşık olup, günümüzde bile tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Probiyotiklerin ana etki mekanizmaları arasında mukozal bariyeri arttırdığı, bağırsakta çoğalarak patojen bakterilerin kolonizasyonunu engellediği, bağırsak epitelindeki bakteriyel invazyon kapasitesini azalttığı, bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve merkezi sinir sistemini regüle ettikleri bilinmektedir. Bilinen etkilerin haricinde oluşturdıkları metabolitler aracılığıyla yerel etkinin yanında sistemik etkilere de neden oldukları gösterilmiş ancak bu etkilerin moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Böylece bu çalışmanın amacı gün geçtikçe güncel tedavilerde daha sık kullanılan bazı probiyotikleri ve bu probiyotiklerin yerel ve sistemik etki mekanizmalarına yönelik yapılan çalışmaları derlemek ve bu alandaki boşlukları ortaya çıkarmaktır.

Anahtar Kelimeler: Probiyotik, probiyoterapi, tedavi, ilaç, etki mekanizması.



Use of Synthetic Cannabinoids in Turkey and the World

Dilek AKSIT

*Kütahya Health Sciences University, Faculty of Engineering and Natural Sciences,
Department of Forensic Sciences, Kütahya, TÜRKİYE*

Correspond Author: dilek.aksit@ksbu.edu.tr

New-generation psychoactive substances include synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, tryptamines and their derivatives, as well as phenylethylamines and their derivatives. Synthetic cannabinoids (SCs) are chemical compounds produced in laboratories to mimic the effects of natural cannabinoids. These substances bind to the same receptors in the body as cannabis, causing cannabis-like effects in users. Commonly referred to as “bonzai,” “spice,” or “K2,” these substances have become an increasingly prevalent public health issue worldwide. SCs are widely used, particularly among young people, by taking advantage of legal loopholes and are often mistakenly perceived as harmless. Their low cost, ease of accessibility, and initial exemption from legal control have facilitated their rapid spread in society. However, their effects are significantly stronger and more unpredictable than those of natural cannabis. The use of SCs has been associated with neuropsychiatric disorders, cardiovascular problems, and sudden deaths. Globally, the use of SCs has increased since the early 2000s. In Turkey, a notable rise was observed during the 2010s. In 2022, 246,237 incidents were reported, and in 2023, this number increased by 2.3% to 251,851 interventions. It was reported that 82.6% of these cases were related to drug use for personal consumption. Following the implementation of legal controls on the production of synthetic cannabinoids in China in 2021, the supply of these drugs to Europe was disrupted. It is estimated that approximately 1.5% (4.3 million people) of adults in the European Union are daily cannabis users. The potency of seized herbal cannabis remains high compared to historical standards. According to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction’s 2024 report, over 950 new psychoactive substances were under monitoring by the end of 2023, 26 of which were reported for the first time in Europe. In conclusion, SCs pose significant risks to both individual health and public safety. Effective response requires not only legal regulations but also the development of education, early intervention, and treatment services. Furthermore, given the chemical diversity of SCs, there is a continuous need for updated analysis and monitoring systems.

Keywords: Bonzai, cannabis, cannabinoid, psychoactive substances.

Türkiye'de ve Dünyada Sentetik Kannabinoidlerin Kullanımı

Yeni nesil psikoaktif maddeler; sentetik kannabinoidler, sentetik katinonlar, triptamin ve türevleri, feniletilamin ve türevlerini içermektedir. Sentetik kannabinoidler (SK'ler), doğal kannabinoidlerin etkilerini taklit etmek üzere laboratuvar ortamında üretilen kimyasal bileşiklerdir. Sentetik kannabinoidler vücutta esrar ile aynı reseptörlere bağlanarak kişide esrar benzeri etkilere neden olmaktadır. Genellikle "bonzai", "spice" veya "K2" gibi isimlerle anılan bu maddeler, dünya genelinde giderek artan bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. SK'ler, özellikle gençler arasında yasal boşluklardan faydalanarak yaygın şekilde kullanılmakta ve çoğu zaman zararsız oldukları düşünülmektedir. Ucuz olmaları, kolay temin edilebilmeleri ve ilk etapta yasal olarak denetim dışı kalmaları bu maddelerin hızla toplumda yer edinmesini kolaylaştırmıştır. Ancak etkileri doğal kannabisten çok daha güçlü ve öngörülemezdir. Nöropsikiyatrik bozukluklar, kalp-damar sistemi rahatsızlıkları ve ani ölümler SK kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Dünya genelinde SK kullanımı, 2000'li yılların başından itibaren artış göstermiştir. Türkiye'de ise 2010'lu yıllarda ciddi bir artış gözlenmiştir. 2022 yılında 246.237, 2023 yılında ise %2,3 artışla 251.851 olaya müdahale edildiği bildirilmiştir. Bu olayların %82,6'sının kullanma amaçlı uyuşturucu madde olduğu rapor edilmiştir. 2021 yılında Çin'de sentetik kanabinoidlerin üretimine ilişkin yasal kontrollerin uygulanmasının ardından, bu uyuşturucuların Avrupa'ya tedariki kesintiye uğramıştır. Avrupa Birliği'ndeki yetişkinlerin yaklaşık %1,5'inin (4,3 milyon kişi) günlük esrar tüketicisi olduğu tahmin edilmektedir. Ele geçirilen toz esrarın gücü tarihsel standartlara göre çok yüksek kalmaya devam etmektedir. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin 2024 raporunda; 2023 yılı sonunda 950'nin üzerinde yeni psikoaktif maddenin izlemeye alındığı ve bunların 26'sının ilk kez Avrupa'da rapor edildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, SK'ler hem bireysel sağlık hem de toplumsal güvenlik açısından önemli riskler taşımaktadır. Etkin mücadele için yasal düzenlemelerin yanı sıra, eğitim, erken müdahale ve tedavi hizmetlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, SK'lerin kimyasal çeşitliliği göz önüne alındığında, sürekli güncellenen analiz ve izleme sistemlerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bonzai, esrar, kannabinoid, psikoaktif maddeler.



Henna and Hemolysis: The Invisible Risk of G6PD Deficiency

Enes Melih AKAT*

Ahmet ATEŞŞAHİN

*Firat University Faculty of Veterinary Medicine Department of Pharmacology and Toxicology
Merkez/Elazığ, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** veterinarymlh.akt@gmail.com

Henna (*Lawsonia inermis*), a flowering plant of the family *Lythraceae*, is described as a glabrous, highly branched, medium-sized shrub. The monotypic genus *Lawsonia inermis*, commonly known as mehndi, henna, or simply henna plant, is utilized in both cosmetics and pharmacology. However, *Lawsonia inermis* contains the active compound 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, which has the potential to induce oxidative hemolysis. Although studies on its toxicity have primarily been limited to experimental animals, clinical cases in humans associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) inhibition, as well as insufficient data regarding the required toxic dose, highlight a significant gap in knowledge concerning its effects in other living organisms. In humans, numerous cases related to oral consumption of henna have been reported worldwide. These include neonatal cases linked to G6PD deficiency, adult cases associated with G6PD enzyme inhibition, and in elderly individuals, acute renal failure and hemolytic anemia resulting from G6PD deficiency and inhibition, in some instances leading to death. Animal studies, on the other hand, have mainly focused on determining the toxic dose in experimental models, and no fatal outcomes have been reported. In a more recent study conducted on lambs, alterations in liver enzyme levels were observed, yet mortality was not detected. In light of these findings, it appears that a specific treatment protocol for henna toxicity in humans remains lacking. Similarly, in animals, species-specific toxic dose thresholds, the underlying mechanisms of toxicity, and effective treatment strategies remain unclear.

Keywords: *Lawsonia inermis*, Hemolysis, G6PD, Toxicity.

Kına ve Hemoliz: G6PD Eksikliğinde Görünmez Risk

Kına (*Lawsonia inermis*), kınagiller (*Lythraceae*) familyasından çiçekli bir bitkidir. Kına ağacı, tüysüz, çok dallı ve orta boylu bir çalı olarak tasvir edilir. Popüler olarak mehndi, henna ya da kına olarak bilinen monotipik bir cins olan *Lawsonia inermis*, hem kozmetikte hem de farmakolojide kullanılan bir bitkidir. Ancak *Lawsonia inermis*, 2-hidroksi-1,4-naftokinon etken maddesini içerir ve bu nedenle oksidatif hemolize neden olma potansiyeline sahiptir. Toksisitesi üzerine yapılan çalışmalar deney hayvanlarıyla sınırlı kalmakla beraber, insanlarda bildirilen Glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz enzim inhibisyonu sonucu ortaya çıkan klinik vakalar ve gerekli toksik dozu hakkındaki bilgilerin diğer canlılar için eksik kaldığını ortaya çıkarmıştır. İnsanlar için, dünyanın çeşitli bölgelerinden oral kına kullanımına bağlı birçok vaka bildirilmiştir. Yenidoğanlarda G6PD enzim eksikliğine bağlı vakalar, yetişkinlerde G6PD enzim inhibisyonuna bağlı vakalar, yaşlı bireylerde ise yine G6PD enzim yetersizliği ve inhibisyonuyla beraber ölümle sonuçlanan akut böbrek yetmezliği ve hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir. Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalar ise deney hayvanlarında toksik dozu belirleme üzerine seyretmiş ve çalışmalar ölümle sonuçlanmamıştır. Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise kuzular ele alınmış ve karaciğer enzimlerindeki değişiklik gözlenmiş fakat ölüme rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında insanlarda kına toksisitesine özgü bir sağaltım protokolünün eksik kaldığı, hayvanlarda ise türe özgü toksik dozun belirsizliği, toksisitenin mekanizması ve tedavi protokolü hakkındaki bilgilerin eksik kaldığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Lawsonia inermis*, Hemoliz, G6PD, Toksisite.



**Evaluation of the Pharmacological Activities of
Bioactive Compounds in Medicinal and Wild Mushrooms**

Melike Betül TAN

*Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Kırıkkale, TÜRKİYE*

Correspond Author: melikebetultan@gmail.com

This study addresses the health effects of the bioactive compounds contained in medicinal mushrooms (polysaccharides, phenolic compounds, terpenes, sterols, etc.) and the pharmacological activity potential of commonly used species. Literature reviews demonstrate that these mushrooms possess antibacterial, antiviral (particularly against HIV and HPV infections), antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, hepatoprotective, neuroprotective, immunomodulatory, and antidiabetic activities. *Ganoderma lucidum* (Reishi) stands out with its immune-enhancing and tumor-suppressing properties; *Lentinula edodes* (Shiitake), through its bioactive compound AHCC, shows promising results in high-risk HPV infections; *Grifola frondosa* (Maitake) provides antimetastatic effects via its D-fraction; and *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) stimulates nerve growth factor, drawing attention in the treatment process of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. *Trametes versicolor* (Turkey Tail) is evaluated as a supportive agent in cancer therapy through its polysaccharide-protein complexes (PSK, PSP). In addition, wild species such as *Morchella esculenta* (Morel), *Amanita caesarea* (Caesar's mushroom), and *Cantharellus cibarius* (Chanterelle) provide antitumoral, antioxidant, and metabolism-regulating effects along with their high nutritional value. Overall, the rich bioactive compounds of medicinal and wild mushrooms carry great potential both nutritionally and pharmacologically, and within the scope of clinical research outcomes, they are foreseen to be considered as complementary therapeutic agents in modern medicine.

Keywords: Wild mushroom, bioactive compound, immunomodulation, complementary therapy, anticancer, neuroprotective.

Tıbbi ve Yabani Mantarların Biyoaktif Bileşenlerinin Farmakolojik Etkinliklerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada tıbbi mantarların içerdiği biyoaktif bileşenlerin (polisakkaritler, fenolik bileşikler, terpenler, steroller vb.) sağlık üzerindeki etkileri ve yaygın kullanılan mantar türlerinin farmakolojik etkinlik potansiyelleri ele alınmıştır. Literatür incelemeleri, bu mantarların antibakteriyel, antiviral (özellikle HIV ve HPV enfeksiyonları), antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, hepatoprotektif, nöroprotektif, immünomodülatör ve antidiyabetik etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. *Ganoderma lucidum* (Reishi) immün sistemi güçlendirme ve tümör hücrelerini baskılama özellikleriyle öne çıkarken; *Lentinula edodes* (Shiitake) içerdiği AHCC bileşiği sayesinde yüksek riskli HPV enfeksiyonlarında umut verici sonuçlar göstermekte; *Grifola frondosa* (Maitake) D-fraksiyonu ile antimetastatik etki sunarken, *Hericium erinaceus* (Aslan Yeleşi) nöron büyüme faktörünü uyarak Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavi sürecinde dikkat çekmektedir. *Trametes versicolor* (Hindi Kuyruğu) ise polisakkarit-protein kompleksleri (PSK, PSP) aracılığıyla kanser tedavisinde destekleyici ajan olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanında *Morchella esculenta* (Kuzugöbeği), *Amanita caesarea* (İmparator Mantarı) ve *Cantharellus cibarius* (Sarıköz) gibi yabani türler, yüksek besin değerleriyle birlikte antitümöral, antioksidan ve metabolizma düzenleyici etkiler sunmaktadır. Genel olarak, tıbbi ve yabani mantarların içerdiği zengin biyoaktif bileşenler hem beslenme hem de farmakolojik açıdan büyük bir potansiyel taşımakta olup, klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar kapsamında modern tıpta tamamlayıcı tedavi ajanları olarak değerlendirilebilecekleri öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi mantar, biyoaktif bileşen, immünomodülasyon, tamamlayıcı tedavi, antikanser, nöroprotektif.



Mitochondrial Pharmacotherapy

Gizem Erdoğan DURAN^{1,*}

Begüm YURDAKÖK DIKMEN²

¹*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

²*Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

***Correspond Author:** gizemerdgnavet@gmail.com

Mitochondrial pharmacotherapy refers to therapeutic approaches aimed at correcting mitochondrial dysfunctions through the use of pharmacological agents targeting mitochondria. Within this scope, antioxidant and metabolic support agents such as coenzyme Q10, elamipretide, idebenone, and nicotinamide riboside are considered primary examples of conventional mitochondrial pharmacotherapy.

In recent years, however, cellular-based strategies that go beyond the boundaries of classical pharmacotherapy and aim to directly restore mitochondrial function have been developed. In this context, mitochondrial transplantation emerges as an innovative method, reflecting the evolving landscape of mitochondrial therapeutics.

Mitochondrial transplantation is based on the isolation of healthy mitochondria from one cell or tissue and their transfer into target cells or tissues exhibiting mitochondrial dysfunction. This approach is employed to support cellular energy production and to restore mitochondrial function. The intercellular transfer of mitochondria occurs through mechanisms such as tunneling nanotubes (TNT), extracellular vesicles, dendritic networks, and cell fusion.

Transplantation has been reported to yield promising outcomes in disease models involving organs such as the liver, brain, heart, kidney, and lung. Following the procedure, biological effects such as increased ATP levels, reduction of oxidative stress and inflammatory responses, suppression of apoptosis, and reintegration of the mitochondrial network via fusion have been observed. These improvements are reflected clinically in reduced ischemic lesion sizes, recovery of organ functions (cardiac, neurological, pulmonary, and renal parameters), and decreased histopathological damage.

This review will address the pharmacotherapeutic applications, clinical potential, and possible adverse effects of mitochondrial transplantation. The limited number of studies in the field of veterinary medicine and the lack of standardized, optimized protocols for current applications make this topic particularly significant in the literature.

Keywords: Mitochondrial Pharmacotherapy, Mitochondrial Transplantation, Oxidative Stress, ATP.

Mitokondriyal Farmakoterapi

Mitokondriyal farmakoterapi, mitokondriyi hedef alan farmakolojik ajanlar kullanılarak mitokondriyal işlev bozukluklarının düzeltilmesini amaçlayan tedavi yaklaşımlarını ifade etmektedir. Bu kapsamda; koenzim Q10, elamipretid, idebenone, nikotinamid ribozid gibi antioksidan ve metabolik destekleyici ajanlar geleneksel mitokondriyal farmakoterapinin başlıca örnekleri arasında yer alır.

Ancak son yıllarda, klasik farmakoterapi sınırlarının ötesine geçen ve mitokondriyal fonksiyonu doğrudan restore etmeyi hedefleyen hücresel temelli yaklaşımlar da geliştirilmiştir. Bu bağlamda, mitokondriyal transplantasyon, mitokondriyal tedavi alanının evrim geçirdiğini gösteren yenilikçi bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Mitokondriyal transplantasyon; sağlıklı mitokondrilerin bir hücre ya da dokudan izole edilerek, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları gösteren hedef hücre veya dokulara transfer edilmesi esasına dayanır. Bu yaklaşım, hücresel enerji üretimini desteklemek ve mitokondriyal işlevi yeniden kazandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Mitokondrilerin hücreler arası transferi; tünel nanotüpleri (TNT), ekstraselüler veziküller, dendritik hücre ağları ve hücre füzyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Transplantasyonun; karaciğer, beyin, kalp, böbrek ve akciğer gibi organlara ait hastalık modellerinde umut verici sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Bu işlem sonrası; ATP düzeylerinde artış, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın azalması, apoptozun baskılanması ve mitokondriyal ağ yapısının füzyon yoluyla yeniden bütünleşmesi gibi biyolojik etkiler bildirilmiştir. Bu iyileşmeler, klinik düzeyde iskemik hasar bölgelerinin küçülmesi, organ fonksiyonlarında düzelme (kardiyak, nörolojik, pulmoner ve renal parametrelerde) ve histopatolojik hasarın azalması gibi sonuçlara yansımaktadır.

Bu derlemede, mitokondriyal transplantasyonun farmakoterapötik uygulamaları, klinik potansiyeli ve olası istenmeyen etkileri ele alınacaktır. Özellikle veteriner hekimlik alanında bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunması ve mevcut uygulamaların standartlara uygun olarak tasarlanmış, optimize edilmiş protokollerden yoksun olması, bu çalışmayı literatür açısından önemli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mitokondriyal Farmakoterapi, Mitokondriyal Transplantasyon, Oksidatif Stres, ATP.



Pharmacological and Supplementary Agents Use in Aquarium Fish: Current Trends

Farah Gonul AYDIN¹

Cemre CELEP^{2,*}

Suveyda PAK³

¹Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

²Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology, TÜRKİYE

³Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Laboratory Animal Unit, TÜRKİYE

***Correspond Author: cemrecelep90@gmail.com**

Aquatic animals, particularly aquarium kept as pets, have gained increasing importance both in clinical veterinary medicine and in hobby aquaculture. Aquarium fish are kept in many households worldwide, with an estimated 139 million freshwater aquarium fish reportedly kept in homes across the United States alone. This widespread popularity presents clinical veterinarians with a diverse range of health problems. The spectrum of diseases extends from parasitic, bacterial, viral, and fungal infections to environmental stress factors, creating significant challenges in selecting appropriate therapeutic products. According to the literature, antibiotics, antiparasitic drugs, and anesthetic agents are among the most commonly used pharmacological products in clinical practice. While some of these are licensed specifically for fish species, a considerable proportion are derived from products originally developed for humans or other animals and are applied off-label in aquatic species. In addition, supportive products such as vitamins, probiotics, and immunostimulants are frequently reported in both prophylactic and therapeutic contexts. Furthermore, the literature repeatedly emphasizes that treatments are often unsuccessful unless appropriate water quality is ensured. Thus, products that regulate water parameters—including pH stabilizers, ammonia binders, salt supplements, and disinfectants—play a critical role in clinical success, even though they are not directly pharmacological in nature. The present review aims to systematically summarize the literature on licensed and off-label pharmacological agents, as well as supportive and water quality-modifying products used in aquatic animals, thereby providing clinicians with a practical and updated reference. The poster presentation will highlight the growing popularity of aquarium fish, the therapeutic challenges posed by disease diversity, and the existing gaps in pharmacological applications, supported by visual and numerical data.

Keywords: Aquatic animals, aquatic pharmacology, extra-label use, ornamental fish, therapeutics.

Süs Balıklarında Farmakolojik ve Destek Ürün Kullanımı: Mevcut Eğilimler

Akuatik hayvanlar, özellikle süs balıklarının pet olarak yaygınlaşmasıyla birlikte hem klinik veteriner hekimlikte hem de hobi amaçlı bakımda giderek daha fazla önem kazanmıştır. Dünya genelinde milyonlarca hanede süs balığı beslenmekte olup, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 139 milyon tatlı su süs balığının evlerde bulunduğu bildirilmektedir. Bu yaygınlık, klinisyen veteriner hekimlerin çok çeşitli sağlık sorunlarıyla karşılaşmasına yol açmaktadır. Hastalık spektrumu paraziter, bakteriyel, viral ve fungal etkenlerden çevresel stres faktörlerine kadar geniş bir yelpazeye sahiptir ve tedavi sürecinde ürün seçimini zorlaştırmaktadır. Literatürde antibiyotikler, antiparaziterler ve anestezi ajanlar klinik pratikte en sık kullanılan farmakolojik ürünler olarak rapor edilmekte, bunların bir kısmı balık türlerine ruhsatlı preparatlar iken önemli bir bölümü insan ya da diğer hayvan türlerine yönelik ilaçların akuatik türlerde off-label olarak uygulanmasıyla yer bulmaktadır. Ayrıca vitaminler, probiyotikler ve immüностimülanlar gibi destek ürünleri hem profilaktik hem de terapötik yaklaşımlarda önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte, uygun su parametreleri sağlanmadan yapılan tedavilerin başarısız olabileceği literatürde sıklıkla vurgulanmakta ve bu nedenle pH düzenleyiciler, amonyak bağlayıcılar, tuz katkıları ve dezenfektanlar gibi su kalitesini düzenleyici ürünler klinik başarıda kritik rol oynamaktadır. Mevcut çalışma, akuatik hayvanlarda kullanılan ruhsatlı ve etiket dışı tıbbi ürünler ile destek ve su parametresi düzenleyici ürünlere ilişkin literatürü sistematik biçimde özetlemeyi ve klinisyen veteriner hekimler için pratik bir referans sağlamayı amaçlamaktadır. Poster sunumu, süs balıklarının yaygınlığı, hastalık çeşitliliğinin getirdiği tedavi zorlukları ve farmakolojik uygulamalardaki boşlukları görsel ve sayısal verilerle destekleyerek ortaya koyacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akuatik hayvan, akutaik farmakoloji, akvaryum balıkları, etiket dışı kullanım, tedavi.



Postbiotics

İlker ŞİMŞEK*

Çankırı Karatekin University, Şabanözü Vocational School, Çankırı, TÜRKİYE

Correspond Author: ilkers@karatekin.edu.tr

Postbiotics are beneficial metabolic byproducts released after cellular lysis, such as peptides, polysaccharides, teichoic acids, enzymes, organic acids, and cell surface proteins, secreted by probiotic bacteria. Postbiotics are generally produced by certain genera of the *Lactobacillaceae* family and strains of the *Bifidobacterium* genus, as well as lactic acid bacteria such as *Pediococcus*, *Streptococcus*, and *Lactobacillus*.

Postbiotics have anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive, antiproliferative, antimicrobial, hypocholesterolemic, and immunomodulatory effects, or they synthesize metabolites and products from microbial enzymatic activity on the food matrix.

Postbiotics exhibit multifaceted mechanisms in terms of their health effects. Postbiotics possess various properties, including regulation of intestinal microbiota and epithelial barrier function through bacteriocin production; modulation of immune cell responses through the production of metabolites such as peptidoglycan, lipoteichoic acid, and exopolysaccharide; and inhibitory effects against pathogens through their antibiofilm properties. Because postbiotics do not contain live microorganisms, the risks associated with their consumption are reduced.

The use of postbiotics in clinical practice is still a developing field. Compared to probiotics, they offer advantages such as longer shelf life, lower cost, and ease of standardization. Postbiotics have the potential to play a significant role in personalized nutrition and therapeutic approaches in the future.

Keywords: Postbiotic, Probiotic, functional food.

Postbiyotikler

Postbiyotikler, probiyotik bakteriler tarafından salgılanan, peptitler, polisakkaritler, teikoik asitler, enzimler, organik asitler ve hücre yüzeyi proteinleri gibi hücrel lizizden sonra açığa çıkan, konağa faydalı metabolik yan ürünlerdir. Postbiyotikler genellikle, *Lactobacillaceae* ailesine ait bazı cinsler ile *Bifidobacterium* cinsine ait suşlar ve bunlara ek olarak, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* gibi laktik asit bakterileri tarafından üretilmektedir.

Postbiyotiklerin, anti-inflamatuvar, antioksidan, antihipertansif, antiproliferatif, antimikrobiyal, hipokolesterolemik ve immünomodülatör etkileri bulunmaktadır veya gıda matriksi üzerinde mikrobiyal enzimatik aktiviteden metabolitlerin ve ürünlerin sentezini gerçekleştirmektedirler.

Sağlık üzerine etkileri bakımından postbiyotikler çok yönlü mekanizmalar sergilemektedir. Postbiyotikler, bakteriyosin üretimi ile bağırsak mikrobiyotası ve epitel bariyer fonksiyonunun düzenlenmesi, peptidoglikan, lipoteikoik asit ve ekzopolisakkarid gibi metabolitlerin üretimi ile immün hücre yanıtının modülasyonu, antibiyofilm özelliği ile patojenlere karşı inhibitör rol üstlenmesi gibi çeşitli özelliklere sahiptir. Postbiyotikler, canlı mikroorganizmaları içermediği için tüketimi ile ilgili riskler de azalmaktadır.

Postbiyotiklerin klinik uygulamalarda kullanımı henüz gelişmekte olan bir alandır. Probiyotiklere kıyasla daha uzun raf ömrü, düşük maliyet ve standardizasyon kolaylığı gibi avantajları bulunmaktadır. Postbiyotikler, gelecekte kişiselleştirilmiş beslenme ve tedavi yaklaşımlarında önemli rol oynayacak potansiyele sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Postbiyotik, Probiyotik, fonksiyonel gıda.



Beyond Smell: Ectopic Olfactory Receptors in Veterinary Pharmacology

Rana Mollamahmutoglu

*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology,
Ankara, TÜRKİYE*

Correspond Author: mollamahmutoglu.rana@gmail.com

Olfactory receptors (ORs) were long considered to be confined to the nasal epithelium. However, recent studies have revealed their expression in diverse non-olfactory tissues, including the brain, heart, gastrointestinal tract, skin, muscle, and reproductive organs. This ectopic expression suggests that ORs play important roles in systemic homeostasis, metabolic regulation, inflammation, and tissue repair processes. As members of the G protein-coupled receptor (GPCR) family, ORs are pharmacologically relevant because they can be activated by a wide range of ligands, including dietary metabolites and natural compounds.

From a veterinary pharmacology perspective, ectopic ORs represent novel and promising therapeutic targets. For instance, OR2AT4 accelerates wound healing in keratinocytes, OR10J5 promotes angiogenesis in vascular endothelial cells, Olfr78 contributes to hypoxia sensing in the carotid body, and porcine OR51E1 in the gastrointestinal tract is regulated by the microbiota. These examples highlight that ORs are not only conserved across species but also functionally relevant in processes highly significant for veterinary medicine, such as tissue regeneration, vascular health, and host-microbiota interactions.

In conclusion, ectopic ORs provide innovative opportunities for both understanding fundamental physiological mechanisms and developing alternative therapeutic approaches in veterinary pharmacology. Mapping species-specific receptor repertoires, characterizing ligand-receptor interactions, and integrating functional assays into translational models will be essential for advancing this emerging field.

Keywords: Ectopic olfactory receptors, Extranasal olfactory receptors, Olfactory receptors, GPCR, Drug discovery, Alternative therapeutic approaches.

Kokunun Ötesinde: Veteriner Farmakolojide Ektopik Koku Reseptörleri

Koku reseptörleri (olfaktör reseptörler, OR'ler) uzun süre yalnızca nazal epitelle sınırlı kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, bu reseptörlerin beyin, kalp, gastrointestinal sistem, deri, kas ve üreme organları gibi çok sayıda dokuda ifade edildiğini ortaya koymuştur. Burun-dışı (ektopik) bu ifade biçimleri, OR'lerin organizma genelinde homeostaz, metabolizma, inflamasyon ve hücrel onarım süreçlerinde rol üstlendiğini düşündürmektedir. Ayrıca, yedi transmembran yapısına sahip G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) ailesinin üyeleri olmaları, farmakoloji açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Veteriner farmakoloji açısından, ektopik OR'ler yeni terapötik hedefler olarak dikkat çekmektedir. Örneğin, OR2AT4'ün keratinositlerde yara iyileşmesini hızlandırması, OR10J5'in endotel hücrelerinde anjiyogenezi uyarması, Olfr78'in karotis cisminin hipoksi duyarlılığında rol alması ve domuz gastrointestinal kanalında OR51E1'in mikrobiyota tarafından düzenlenmesi, bu reseptörlerin veteriner tıpta translasyonel önemini göstermektedir. Bu örnekler, OR'lerin türler arası fizyolojik süreçlerde koruyucu ya da düzenleyici rollere sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, ektopik OR'ler veteriner farmakolojide hem fizyolojik mekanizmaları anlamada hem de yeni tedavi stratejileri geliştirmede umut verici bir alandır. Türler arası reseptör repertuarının belirlenmesi, ligand-reseptör etkileşimlerinin doğrulanması ve deneysel modellerle desteklenmesi, gelecekte klinik ve deneysel uygulamalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ektopik koku reseptörleri, Ekstranasal koku reseptörleri, Olfaktör reseptörler, GPCR, ilaç keşfi, Alternatif terapötik yaklaşımlar.



**Searching for Future Solutions in the Past: Analysis of Medicinal Plants in
Veterinary Pharmacology Textbook of Prof. Nurettin Mazhar Öktel**

Serra Berin ÇANDIR^{1,*}

Çiğdem BİLGİ²

Begüm YURDAKÖK-DİKMEN³

Alvaro M. Fdez-Blanco BARRETO⁴

Liliana Susy Vargas MURGA⁵

Theresa SCHLITTENLACHER⁶

Marta MENDEL⁷

Michael WALKENHORST⁶

*¹Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and
Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

²İzmir Institute of Technology, Department of Bioengineering, İzmir, TÜRKİYE

*³Ankara University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and
Toxicology, Ankara, TÜRKİYE*

⁴School of Agricultural Engineering, University of Seville, Sevilla, SPAIN

⁵University of Girona, Agri-Food Technology Department, Girona, SPAIN

⁶Research Institute of Organic Agriculture (FiBL), Frick, SWITZERLAND

*⁷Warsaw University of Life Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of
Pharmacology and Toxicology, Warsaw, POLAND*

***Correspond Author: dvmseraberin@gmail.com**

At present, medicinal plants used in veterinary medicine in our country cannot be authorized as veterinary medicinal products; due to the requirement that efficacy and toxicity data must be demonstrated under GLP conditions in the relevant animal species, most products are placed on the market only as complementary feed or feed additives. This situation leads to the fact that the health effects indicated on the packaging of the products are generally based on declaration, creating a significant gap in terms of standardization. The MedPlants4Vet (CA22109) COST Action aims to investigate medicinal plants used in veterinary medicine on a scientific basis, to evaluate their safety and efficacy, and to integrate Europe's traditional knowledge with modern veterinary pharmacology. Within this scope, it is intended to reveal the place of medicinal plants used in veterinary medicine in historical sources, thereby providing a scientific basis for evaluating these plants within modern authorization processes through a "simplified registration (fast-track registration)" approach. In the European Union (particularly in human medicine), accelerated pathways similar to fast-track for herbal medicinal products are covered by authorization processes



based on traditional and well-established use. For example, Directive 2004/24/EC (Traditional Herbal Medicinal Products Directive) provides a simplified registration procedure based on “traditional use.” Here, a herbal product must: have at least 30 years of use, of which 15 years within the EU, and its efficacy and safety must be reasonably supported by existing literature. Within this scope, the *Pharmacology* textbooks (1951 and 1957) of Prof. Dr. Nurettin Mazhar Öktel—who graduated from the Higher Veterinary School in 1928, also completed the School of Pharmacy, served as Director of the Institute of Pharmacology and Toxicology in 1947, pioneered the institutionalization of pharmacology and toxicology disciplines in the early Republican period, and systematically addressed numerous pharmacological agents, including medicinal plants, in his works—were evaluated. This evaluation was carried out with the aim of documenting the long-standing use of medicinal plants in veterinary medicine and providing a foundation that could contribute to filling the gap in simplified registration. The method of historical content analysis was applied in the study. First, all herbal drugs and extracts mentioned in the textbooks were reviewed. For each available species, information including botanical and local names, plant parts used, extraction and preparation methods, routes of administration, pharmacological effects, and therapeutic indications was recorded and categorized accordingly. In Öktel's works, numerous plants and plant active compounds are described in detail, including their routes of administration, dosage, pharmacological effects, and toxicities across different animal species. The preliminary data obtained indicate that veterinary pharmacology in the Republican period of Türkiye developed in parallel with the classical pharmacology literature in Europe, and that herbal drugs played a central role in treatment protocols. Öktel's work constitutes an important source in our country in terms of both serving as a bridge to the transition to modern pharmacology in the historical development of veterinary pharmacology and preserving traditional knowledge of herbal therapy. This work is supported by Virtual Mobility (VM) Grants provided for MedPlants4Vet researchers under COST Action CA22109, Medicinal plants for animal health care: Translating tradition into modern veterinary medicine. This support has significantly contributed to achieving our common goals by strengthening collaboration and knowledge exchange within the network. We would like to thank COST (European Cooperation in Science and Technology) for its support.

Keywords: Historical content analysis, MedPlants4Vet, medicinal plants, Nurettin Mazhar Öktel, veterinary pharmacology.

Geleceğin Çözümlerini Geçmişte Aramak: Prof. Nurettin Mazhar Öktel'in Veteriner Farmakoloji Ders Kitabında Tıbbi Bitkilerin Analizi

Günümüzde ülkemizde veteriner hekimliğinde kullanılan tıbbi bitkiler, veteriner tıbbi ürün olarak ruhsatlandırılmamakta; etkinlik ve toksisite verilerinin ilgili hayvan türlerinde GLP koşullarında gösterilmesi zorunluluğu nedeniyle çoğu ürün yalnızca tamamlayıcı yem ya da yem katkı maddesi kategorisinde piyasaya sunulmaktadır. Bu durum, ürünlerin ambalajlarında belirtilen sağlık etkilerinin genellikle beyan esasına dayanmasına yol açmakta ve standardizasyon açısından önemli bir boşluk yaratmaktadır. MedPlants4Vet (CA22109) COST projesinde, veteriner hekimlikte kullanılan tıbbi bitkilerin bilimsel temellere dayalı olarak araştırılmasını, güvenlik ve etkinliklerinin değerlendirilmesini ve Avrupa'daki geleneksel bilgi birikiminin modern veteriner farmakoloji ile bütünleştirilmesini amaçlamaktadır. Bu kapsamda veteriner hekimlikte kullanılan tıbbi bitkilerin tarihsel kaynaklardaki yerini ortaya koyarak bu bitkilerin modern ruhsatlandırma süreçlerinde “basitleştirilmiş kayıt (fast track)” yaklaşımıyla değerlendirilmesine bilimsel zemin hazırlamayı amaçlamaktadır. Avrupa Birliği'nde (özellikle insan hekimliğinde), bitkisel tıbbi ürünler için fast track benzeri hızlandırılmış yollar, geleneksel ve iyi bilinen kullanıma dayalı ruhsatlandırma süreçlerini kapsamaktadır. Örneğin, Directive 2004/24/EC (Traditional Herbal Medicinal Products Directive), “geleneksel kullanım” temelli bir basitleştirilmiş kayıt (simplified registration) süreci sağlamaktadır. Burada bir bitkisel ürünün: En az 30 yıl kullanımı olması, bunlardan 15 yılının AB içinde geçmesi, mevcut literatürle etkinlik ve güvenliğinin makul şekilde destekleniyor olması gerekmektedir. Bu kapsamda 1928'de Yüksek Veteriner Okulu'ndan mezun olan, aynı zamanda Eczacılık Okulu'nu da tamamlayan, 1947 yılında Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü Müdürlüğü görevi yapan, erken Cumhuriyet döneminde farmakoloji ve toksikoloji disiplinlerinin kurumsallaşmasına öncülük eden ve tıbbi bitkiler dahil olmak üzere pek çok farmakolojik ajanı sistematik olarak eserlerinde işleyen Prof. Dr. Nurettin Mazhar Öktel'in Farmakoloji Kitapları (1951 ve 1957) değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme, tıbbi bitkilerin veteriner hekimlikteki uzun süreli kullanımlarını belgeleyerek basitleştirilmiş kayıt alanındaki boşluğun kapatılmasına katkı sağlayabilecek temel olması amacıyla yapılmıştır. Çalışmada tarihsel içerik analizi yöntemi uygulanmıştır. İlk olarak, ders kitaplarında bahsedilen tüm bitkisel ilaçlar ve özler gözden geçirildi. Her mevcut tür için botanik ve yerel adları, kullanılan bitki kısımları, ekstraksiyon ve hazırlama yöntemleri, uygulama yolları, farmakolojik etkiler ve terapötik endikasyonlar dahil olmak üzere bilgiler kaydedildi ve buna göre kategorize edildi. Öktel'in eserlerinde pek çok bitki ve etken maddelerinin farklı hayvan türlerinde uygulama yolu, dozu, farmakolojik etkinliği, toksisitesi gibi detaylarla açıklanmıştır. Elde edilen veriler, Cumhuriyet dönemi Türkiye'sinde veteriner farmakolojinin Avrupa'daki klasik farmakoloji literatürü ile paralel bir çizgide geliştiğini ve bitkisel drogların tedavi protokollerinde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. Öktel'in eseri, veteriner farmakolojinin tarihsel gelişiminde hem modern farmakolojiye geçişte bir köprü hem de geleneksel bitkisel tedavi bilgisinin korunması açısından ülkemizde önemli bir kaynak niteliğindedir. Bu çalışma, COST Aksiyonu CA22109 (Tıbbi bitkiler ve hayvan sağlığı: Gelenegi modern veteriner hekimliğe çevirme) kapsamında, MedPlants4Vet araştırmacıları için sağlanan Sanal Hareketlilik (VM) Bursları tarafından desteklenmektedir. Bu destek, ağ içi işbirliğini ve bilgi paylaşımını güçlendirerek ortak hedeflere ulaşmamıza önemli katkılar sağlamıştır. Sağladığı destek için COST'a (Bilim ve Teknolojide Avrupa İşbirliği) teşekkür ederiz.

Anahtar Kelimeler: Nurettin Mazhar Öktel, tarihi içerik analizi, tıbbi bitkiler, veteriner farmakoloji, MedPlants4Vet.

3rd INTERNATIONAL - 8th NATIONAL
**CONGRESS OF VETERINARY
PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY**

III. ULUSLARARASI - VIII. ULUSAL
**VETERİNER FARMAKOLOJİ
VE TOKSİKOLOJİ KONGRESİ**



PLATİN SPONSOR



ALTIN SPONSOR



ALTIN SPONSOR



ÇANTA SPONSORU



UYDU SPONSORU



UYDU SPONSORU



BRONZ SPONSOR

11-13 EYLÜL 2025

ANKARA



DESTEK SPONSORU



ATO MECLİS SALONU

www.vetfarmatoks2025.com.tr