

Ekim 2024

ECZACILIK

ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖR

PROF. DR. YILMAZ ÇİĞREMİŞ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2024

ISBN • 978-625-6319-18-9

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

ECZACILIK ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

Ekim 2024

Editör

PROF. DR. YILMAZ ÇİĞREMİŞ

İçindekiler

Bölüm 1

E VİTAMİNİNİN ALZHEIMER HASTALIĞINDAKİ KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

| | |
|---------------------------------|---|
| <i>Nezahat Nazlı OKAY</i> | 1 |
| <i>Çağlar MACİT</i> | 1 |

Bölüm 2

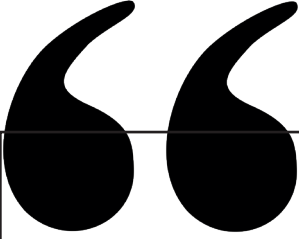
DÜZENLİ KAFEİN TÜKETİMİNİN, PARKINSON, DEMANS, ALZHEIMER HASTALIĞI VE BİLİŞSEL BECERİLER ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİ

| | |
|-----------------------------|----|
| <i>Melih Buğra AĞ</i> | 19 |
| <i>Çağlar MACİT</i> | 19 |

Bölüm 3

DİĞER VİRAL PATOJENLERDE KULLANILAN VE FMDV'NİN UMUT VADEDEN İLAÇ ADAYLARI OLAN VİRAL REPLİKASYON İNHİBİSYON AJANLARINDAN FAVİPİRAVİR (T-705) VE FAVİPİRAVİR TÜREVİNİN (T- 1105) İN SİLİCO DEĞERLENDİRİLMESİ

| | |
|-----------------------------|----|
| <i>İsmail KAŞOĞLU</i> | 33 |
| <i>Güldan VAPUR</i> | 33 |



Bölüm 1

E VİTAMİNİNİN ALZHEIMER HASTALIĞINDAKİ KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Nezahat Nazlı OKAY¹

Çağlar MACİT²

1 Farmakoloji, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi İstanbul/TÜRKİYE
ORCID: 0009-0002-8821-2480

Mail: nezahat.okay@medipol.edu.tr

2 Farmakoloji, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul/TÜRKİYE
ORCID: 0000-0002-5532-2395

Mail: cmacit@medipol.edu.tr

Alzheimer Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Yaşlılık sürecindeki bilişsel işlevlerde anormal bozulmayla karakterize bir sendrom olan demans, Dünya çapındaki başlıca ölüm sebeplerinden biri haline gelmiştir. Genellikle ilerleyici bir niteliğe sahip olan demans tek bir hastalık değil, sağlık halinin birden fazla semptomla bozulmasıyla olduğu için bir sendrom olarak sınıflandırılır (Parlak, 2022).

Alzheimer hastalığı, genel olarak demans nedenlerinin en yaygın şekli olup bu bireylerin %60-70'ini oluşturur. Alzheimer hastalığı, aşamalı bir başlangıca sahiptir ve bellek, dikkat ve yürütücü işlevler dahil olmak üzere bilişin birçok yönünü etkiler. Günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalara yol açan ve bireylerin yaşam kalitelerinde ciddi azalmaya neden olan nöronların yapı ve fonksiyon kaybından ileri gelen bir hastalıktır. Birden fazla bilişsel alandaki bozulmalar kendini belli etmeden başlar ve ilerleyicidir. Alzheimer hastalığına sahip bireylerde, özellikle son olayları hatırlamaktan sorumlu ve yeni bilgileri öğrenmekten sorumlu kısa süreli bellek ve çalışma belleğinin zorlanması belirgindir (Parlak, 2022). Merkezi sinir sisteminin farklı noktalarındaki nöron ve sinaps kayıpları ile karakterize olan bu hastalık; bilişsel işlevlerin azalması, davranışsal bozukluklar, çeşitli nöropsikiyatrik sorunlar, dikkat ve oryantasyon sorunları ile kendini gösteren ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. Kesin bir tedavisi olmayan ve koruyucu yöntemlerle tedavi sürecine devam eden bu hastalığın en sık ve yaygın görülen etkisi ise yakın bellek kaybı ve unutkanlıktır (Müderresioğlu ve Yarım, 2022, Özpak ver ark., 2017).

Günümüzde sadece Amerika'da 5 milyondan fazla kişinin Alzheimer hastalığına yakalandığı biliniyor. Eğer etkili bir tedavi bulunamazsa, yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte bu sayının 2050 yılına kadar 13,8 milyona çıkması bekleniyor. (Akdağ ve ark., 2019). AH, 2018 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır (Perk, 2019).

Yapılan araştırmalar, vasküler risk yönetimindeki gelişmelerin Alzheimer hastalığı prevalansını azaltmada etkili olduğunu gösteriyor. Bu nedenle, günümüzde serebrovasküler hastalığın Alzheimer hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynadığı kabul ediliyor. Çeşitli hipotezler ve yapılan çalışmalar, Alzheimer hastalığının etkili tedavisi için çoklu tedavi yöntemlerinin kullanılması gerektiğini öne sürüyor. Bu nedenle, Alzheimer hastalığının tedavisine yönelik araştırmalarda çoklu tedavi yöntemlerine odaklanılmaktadır (Akdağ ve ark., 2019).

Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı için olası risk faktörleri 'kesinleşmiş risk faktörleri' ve 'muhtemel risk faktörleri' olarak iki ana başlığa ayrılır.

Kesinleşmiş Risk Faktörleri

- İleri yaş

Kesin bir belirleyici faktör olmamakla birlikte yaşın ilerlemesi ile AH görülme riski artmaktadır. 65-75 yaş arası görülme sıklığı %5-6 civarında iken, 75-85 yaşlarında %20'ye yükselmektedir. 85 yaş ve üzerine bakılacak olursa ise %40-50 seviyesini bulmaktadır.

- Genetik

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında kesinleşmiş olan 3 gen defekti bulunmaktadır. Bu genler; 14.kromozomdaki presenilin 1 (PS1), 1.kromozomdaki presenilin 2 (PS2) ve 21.kromozomdaki amiloid prekürsör proteindir (APP). Geç başlangıçlı hastalıkta kesinleşmiş tek gen ise Apo E4 genidir.

- Down sendromu

Amiloid prekürsör proteininin ve Down sendromundaki sorunun 21.kromozomda bulunması dikkat çekici bir beraberliktir. 40 yaşına gelen Down sendromlu bireylerde AH'nın klinik ve nöropatolojik bulguları görülmektedir.

Muhtemel Risk Faktörleri

- Düşük eğitim düzeyi
- Kafa travması
- Cinsiyet
- Mental durum bozukluğu
- Tansiyon yüksekliği
- Kolesterol bozukluğu
- Şeker hastalığı
- Homosistein yüksekliği
- Diğer genetik ve ailesel faktörler (Arioğul, 2003).

Alzheimer Hastalığının Klinik Belirtileri:

Alzheimer hastalığının klinik belirtileri genellikle üç ana kategoriye ayrılır:

1-Bilişsel belirtiler

2-Davranışsal belirtiler

3- Günlük yaşam aktivitelerindeki bozulma

Bilişsel belirtiler, Alzheimer hastalığının en belirgin işaretlerinden biridir. Bu belirtiler genellikle sinsi bir başlangıçla ortaya çıkar ve hafıza kaybını

içerir. Hipokampal tipteki bu amnezinin en belirgin özelliği, yeni bilgilerin kaydedilmesinde zorluk çekilmesidir. Hastalar, yakın zamandaki olayları hatırlamakta zorluk çekerler ve genellikle aynı soruları tekrarlarlar. Örneğin, birkaç dakika önce söylenenleri hatırlamakta güçlük çekebilirler, ancak gençlik yıllarına ait anıları daha net hatırlayabilirler. Zamanla, bu hafıza kaybı artar ve kişisel eşyalarını kaybetme gibi günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar yaşarlar (Bengi, 2020).

Bellekten sonra diğer bilişsel işlevler de bozulma görülür. Erken dönemde dil ile ilgili görülen sorunlardan biri 'anomik afazi'dir. Hastalar özellikle nadiren kullanılan kelimeleri bulmakta zorlanırlar. Cümle yapısı zamanla bozulmaya başlar ve karmaşık cümleleri anlamakta güçlük çekerler. Daha ileri dönemlerde, global afaziye benzer bir tablo ortaya çıkar. Erken dönemde görsel işlevler genellikle korunurken, yer oryantasyonunda bozulma meydana gelir. Hastalar sokaklarda kaybolabilir veya evlerini bulmakta zorluk çekebilirler. Hastalığın erken döneminde basit dikkat fonksiyonları korunurken, zamanla bozulur ve hastalar film izleme veya bir konuşmaya konsantre olmakta güçlük çekebilirler. Yürütücü işlevlerde ise ilk olarak iç görü bozulur. Hastalar genellikle diğer insanlar gibi unuttuklarını düşünmezler ve bu nedenle doktora gitmeyi gerekli bulmazlar. Zamanla planlama, öngörme ve sonuç çıkarma gibi yetenekleri de kaybolabilir.

Davranışsal belirtiler arasında kişilik değişiklikleri en sık görülenlerden biridir. Hastalar daha sessiz, ilgisiz veya içe dönük olabilirler. Depresyon belirtileri de sıkça görülür ve bazı hastalarda halüsinasyonlar ortaya çıkabilir. Agresyon nadir görülse de evlerinin kendi evleri olmadığını düşündüklerine dair yanlış inançlar geliştirebilirler.

Günlük yaşam aktivitelerindeki bozulma, hastaların karmaşık görevleri yerine getirme yeteneklerindeki azalma ile karakterizedir. Banka hesaplarını takip etme veya yemek yapma gibi işlevlerde zorluklar yaşayabilirler. Hastaların yarısından da azında halüsinasyonlar görülür. Bu durum, başlangıçta hastaların kendi günlük işlerini yapabilmesine rağmen, zamanla başkalarının yardımına daha fazla ihtiyaç duymalarıyla sonuçlanabilir.

Bu semptomlar genellikle tipik Alzheimer hastalığında görülür, ancak bazı vakalarda başlangıç semptomları farklılık gösterebilir. Örneğin, bazı hastalarda bellek kaybı yerine kişilik değişiklikleri veya görsel-uzaysal işlev bozuklukları öne çıkabilir (Bengi, 2020).

Alzheimer Hastalığının Evreleri

AH belirtileri olarak görebileceğimiz ve yaşla birlikte artan belirtiler arasında unutkanlık, konuşmada zorluk, halsizlik, karmaşık ve üzgün ruh durumu, uyku halinin artması sayılmaktadır. AH, hastaya özgü bir ilerleme gösterirken bireylerin hayat kalitelerini de oldukça düşürmektedir. Hastalı-

ğın seyrine göre bulguların şiddetine bağlı olarak klinik tablo üç ana başlığa ayrılır:

Erken Evre

Bu evrede, hafızayla ilişkili problemler kendini gösterir ve yeni bilgilerin öğrenilmesi zorlaşır. Aynı soruların birden fazla sorulması, eşyaların yerinin karıştırılması, aynı cümleleri tekrar kurma, isimleri hatırlayamama, konuşma sırasında kelime bulmakta zorlanma, cihaz kullanımında zorluklar, günlük rutinlerini gerçekleştirmekte zorlanma gibi belirtiler, erken evrenin genel özellikleridir. Daha çok akıl yürütme becerileri etkilenmiştir. Hastaların kafa karışıklığı yaşadığı ve günlük yaşamını etkileyecek hale gelen bu evrede bazı hastalarda depresyon gelişebilir.

Orta Evre

Erken evrede oluşan belirtilerin artmasıyla günlük rutinlerin ve yaşam aktivitelerinin çoğunda işlev kaybı oluşmaya başlar. Yeni bilgiler öğrenmek gittikçe zorlaşırken yakın geçmişten başlayarak hafıza yavaş yavaş kaybolmaya başlar. Dışarıda tek başına gezememe, evden çıktıklarında kaybolma, alışverişlerini tek başına yapamama, karşılıklı sohbet etmede güçlük, zaman algısının bozulması gibi belirtiler hastalıkta ön plana çıkmaya başlar.

İleri Evre

Hastalar artık günlük hayatlarına devam edebilmeleri için başkasının yardımına ihtiyaç duyarlar. Sıradan sayılabilecek günlük aktivitelerini bile kendileri sürdüremezler. Giyinme, beslenme gibi ihtiyaçları için tamamen bağımlı hale gelmiştir. Çevresini ve hatta kendini dahi tanıyamayabilir. Zihinsel işlevler en düşük seviyeye inmiştir. Konuşmada görülen zorluk artık anlamsız sesler veya kelimeler olarak görülmektedir. Bu evrenin sonunda ise hastalar yatağa bağımlı hale gelirler (Şahin, 2009, Kamathe ve Joshi, 2018).

Alzheimer Hastalığının Patolojisi

Alzheimer hastalığında başlıca amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklarda anormalite meydana gelir. AH ile ilişkili olduğu kanıtlanmış başlıca genler ise, amiloid prekürsör protein, presenilin 1, presenilin 2, ApoE genleridir.

Erken başlangıçlı olarak adlandırılan ve 65 yaş altı bireylerde görülen AH'den sorumlu olan genler APP, PS1, P2 iken geç başlangıçlı ve 65 yaş üstü bireylerde görülen AH'den sorumlu gen ise ApoE geni olarak tanımlanmıştır. APP ve PS2 genlerinde oluşan mutasyonun, A β peptitlerini artığı saptanmıştır. Bu mutasyonlar sonucunda APP geni hatalı bölünmeye başlamakla beraber toksik A β üretimine ve aynı zamanda tau proteinlerinin hiperfosforilasyonuna bunun neticesinde de nörofibriler yumak oluşumuna neden olmaktadır. Kanda lipoproteinlerde bulunan ApoE aynı zamanda yüksek trigliserit içeren lipoproteinlerin katabolizmasından sorumludur ve karaciğerde üreti-

lir. ApoE geni 3 alele sahiptir. Bunlar; E2, E3, E4'tür. Geç başlangıçlı AH'den sorumlu ApoE genininin E2 aleli koruyucu bir aleldir ve AH riskini azalttığı bildirilmiştir. ApoE E4 aleli ise tam tersi bir etkiye sahip olup amiloid plak ve nörofibriler yumak oluşumuna neden olup AH riskini arttırmaktadır. ApoE geninde olan mutasyonların geç başlangıçlı AH'nin yaklaşık %50-80'inini oluşturduğu fakat E4 alelinin tek başına AH'nin ortaya çıkmasında yeterli olmadığı bilinmektedir (Adali ve ark., 2020).

APP yıkımının ürünü olarak oluşan A β peptitleri hastalıkla birebir ilişkilidir. APP, alfa (α -), β -, gama (γ -) sekretaz isimli proteolitik enzimler tarafından metabolize edilmektedir. İlk olarak APP; nörotoksik olmayan α -sekretaz (normal kesim) veya nörotoksik olan β -sekretaz (anormal kesim) enzimlerinden herhangi biri ile kesilir. Daha sonra ise γ -sekretaz, C99'dan amiloid- β ve AICD (APP'nin intraselüler etki alanı olarak tanımlanır) fragmanlarını oluşturur. Hücre içinde birikerek nörotoksik etki gösteren amiloid beta, tau proteininin hiperfosforilasyonuna, mitokondriyal ve sinaptik hasara yol açmaktadır (Adali ve ark., 2020).

Normal koşullarda öğrenme ve dikkat arttırmada görev alan asetilkolin (ACh) seviyesi AH'de normalden farklı seviyelerde seyretmektedir. Diğer nöromedyatörlerle karşılaştırıldığında, ACh seviyesindeki değişikliklerin diğerlerinden daha fazladır. ACh sentezindeki düşüşün, kolinasetiltransferaz (ChAT) tarafından kolin geri alınımının azalmasıyla, nöron ve aksonlarda meydana gelen hasarlarla, korteks ve hipokampüste meydana gelen nöron kayıplarıyla ilgili olduğu rapor edilmiştir. AH'de öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri olan nikotinik reseptörlerde ve presinaptik muskarinik reseptörlerde kayıpların meydana gelirken, postsinaptik muskarinik reseptörlerin ise yoğunluğu değişmemektedir. Hastalarda görülen kolinerjik kayıpların nedenleri ise depresyon, ajitasyon, anksiyete, psikoz gibi davranışsal ve psikolojik nedenlerden oluşmaktadır. AH fizyopatolojisini açıklamak için yapılan çalışmalarda glutaminerjik sistemin kronik olarak uyarılması sonucu yükselen intraselüler kalsiyum yoğunluğunun, nöronal eksitotoksisiye ve buna bağlı olarak nöronal disfonksiyona ve hücre ölümüne neden olur. Aynı zamanda kalsiyum konsantrasyonu artışıyla beraber aktive olan nötral proteinazların, amiloid plak ve nörofibriler yumak oluşumu görülür. Hastalıkla beraber artan amiloid betanın da kalsiyum homeostazını bozduğu bilinmektedir. AH'nin bir diğer etkeni ise oksidatif strestir. Oksidatif stres, beyinde cıva, alüminyum, demir konsantrasyonlarının artması ve bu maddelerin serbest radikal oluşumunu uyarması ile oluşur. AH'de artan nitrik oksit seviyesi beyindeki homeostazı bozar ve beraberinde beyin lezyonlarına ve patolojilerine neden olur. Nitrik oksidin aşırı üretimi nörotoksisiye yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda nitrik oksidin amiloid plak ve nörofibriler yumak oluşum süreçlerinde rol aldığı ve nörotoksik A β yapılarının da nitrik oksit üretimini arttırdığı görülmüştür (Demir ve ark.,2011).

Tanı

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için sık ve yaygın şekilde kullanılan 2 tip tanı şekli mevcuttur. AH tanısı için Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme- Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) ve Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ölçütleri kullanılır. Hasta üzerinde öğrenme ve bellek bozukluğunun varlığı, afazi, apraksi, agnozi, yönetimsel işlevlerde bozulma ve merkezi sinir sistemini etkileyen başka bir sorunun olup olmadığı gibi değerlendirmeler, özel olarak tanıda kullanılır. Hastalık teşhis edilirken, diğer olası nedenleri dışlamak ve Alzheimer hastalığı beyin patolojilerinden ayırma amacıyla bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi veya tek foton emisyon tomografisi gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Ayrıca, Alzheimer hastalığının kesin teşhisi, ilerleyici demans varlığı gösteren bireylerde, biyopsi ya da otopsi sonucunda, Alzheimer hastalığına özgü bir patolojik durumun tespit edilmesiyle konulabilmektedir (Demir ve ark., 2011).

Yaygın olarak kullanılan bu yöntemlerin yanı sıra, Mini Mental Durum Değerlendirmesi, Modifiye Mini Mental Durum Değerlendirmesi, Saat Çizim Testi, Klinik Demans Evreleme Ölçeği, Mini-Cog, Hızlı Demans Görüntüleme Testi, Bellek Hasarı Görüntüleme gibi bilişsel hasarı ölçmek için kullanılan testlerden ve hastaların geçmiş öykülerinden de faydalanılmaktadır (Özkay, 2009).

Alzheimer Hastalığının Farmakolojik Tedavisi

Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle semptomları hafifletmeye yönelik olup hastalığın ilerlemesini durdurmaya yönelik kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Bilişsel fonksiyonları semptomatik olarak iyileştirmek, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve davranışsal değişimleri kontrol altına almak AH tedavisinin temel amacıdır. AH'de görülen bilişsel disfonksiyonun tedavisi için; kolinerjik yaklaşım, beyinde A β birikimini ve amiloidojenik APP salıverilmesini azaltan non-kolinerjik yaklaşım ve serbest radikallerin yapmış olduğu hasarı ve inflamasyon cevabını düzeltmeye yönelik yaklaşım olarak 3 temel yaklaşım söz konusudur.

Alzheimer hastalığında, kolinerjik sistemin hasar görmesi, önemli bir nörokimyasal bozukluktur. Bu hasarı düzeltmek için geliştirilen farmakolojik yaklaşımlar arasında en etkili olanı AChE inhibitörleriyle yapılan tedavidir. AChE inhibitörleri, hafif ve şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu tedavinin temel amacı, kortikal sinapslarda azalmış olan ACh düzeylerini artırmaktır (Tan ve ark., 2018)

Alzheimer hastalığında, kolinerjik sistemin bozukluğunun düzeltilmesinde kolinerjik reseptörlerin uyarılmasının etkili olabileceğine, kolinerjik

reseptör agonistlerinin A β oluşumunu azaltabileceğine inanılmaktadır. Muskarinik M1 reseptör agonistleri, muskarinik M2 reseptör antagonistleri, nikotinik reseptör agonistleri ve nikotinik reseptörlerin allosterik modülatörlerinin hastalığın tedavisindeki etkinlikleri araştırılmaktadır. Çeşitli muskarinik M1 reseptör agonistleriyle yapılan çalışmalarda, non-amiloidojenik APP oluşumunda artış, tau proteininin fosforilasyonunun azalması ve bozulmuş bilişsel fonksiyonlarda düzelme gözlemlenmiştir. Kolinerjik prekürsörlerle yapılan araştırmalar ise klinik deneme aşamasındadır.

Glutaminerjik sistemin uyarılması ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun artışı, AH'de nöronal eksitotoksositeye ve sonucunda nöronal disfonksiyona ve nöron kaybına neden olduğu raporlanmıştır AH tedavisinde hedeflenen bir alan ise bu glutaminerjik nörotransmisyonun artışının engellenmesidir. Orta ve ağır şiddetli Alzheimerda kullanılmak üzere, glutaminerjik etkinliğin azaltılması için N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti kullanılmaktadır. Beta-site amiloid prekürsör proteini parçalayan enzim (BACE) inhibitörleri de tedavide kullanılmak istense de beklenen klinik etkinin karşılanmaması sonucu klinik denemeleri sonlandırılmıştır (Özkay, 2009).

AH patogenezi engellemek için mevcut ilaçlara ek olarak aşılarda, β ve γ sekretaz inhibitörleri, α sekretaz aktivatörleri, A β birikimini azaltan ajanlar ve mikrotübül stabilize edici ajanlar gibi farklı yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmalar Alzheimer hastalığının önlenmesi veya ilerlemesinin durdurulması üzerine odaklanmaktadır.

Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasını önlemeye yönelik melatonin, resveratrol, yeşil çay, ginkgo biloba ekstresi, E vitamini, C vitamini, kurkumin, folik asit, sarımsak ekstresi ve huperzin A gibi bileşiklerin de potansiyel etkisi araştırılmaktadır. Bu bileşenlerin antioksidan, antiinflamatuvar veya nöroprotektif özellikleri Alzheimer hastalığının patofizyolojisini etkileyebilir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir veya önleyebilir. Araştırmalar bu potansiyel etkileri değerlendirmektedir.

AH sonucu oluşan bilişsel semptomların tedavisinin yanı sıra hastalarda sık görülen davranışsal değişikliklerin tedavisi için anksiyolitik, antidepressan, antipsikotik ve antikonvülsan ilaçların kullanımı da tedaviye eklenebilir. Ayrıca, AChE inhibitörlerinin davranışsal değişiklikleri düzeltebilecek şekilde dopaminerjik aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir (Özkay, 2009).

Alzheimer Hastalığında Non-Farmakolojik Yaklaşım

AH ve benzer demans türlerinde, bilişsel ve davranışsal semptomlar sıkça görülmektedir. Bilişsel olarak incelendiğinde bellek kaybı, öğrenme zorlukları gibi belirtilerle birlikte, davranışsal olarak depresyon, agresyon, ajitasyon gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Amerikan Psikiyatri Birliği Kılavuzu, farmakolojik tedaviye ek olarak psikososyal semptomlara yönelik ilaç dışı

tedavi yöntemlerini desteklemektedir. Bu tedavi yöntemleri, bireyin yaşam kalitesini artırmayı ve olumsuz semptomları azaltmayı hedefler. Ancak, mevcut araştırmalar hangi yöntemin hangi durumda daha etkili olduğunu kesin olarak belirtmez. Hizmet ortamı, hastalık evresi, bakıcı ve hasta profili gibi faktörler, en etkili tedavi yönteminin belirlenmesini zorlaştırır. Yüksek kaliteli meta-analizler, sistematik gözden geçirmeler ve randomize kontrollü çalışmalar, psikososyal müdahalelerin biliş, işlev, davranış ve yaşam kalitesini iyileştirebildiği veya sürdürebildiği göstermektedir. Buna rağmen, biliş odaklı terapi alan hastalarda hayal kırıklığına neden olabilecek sonuçlar da bulunmaktadır. Bu tedavi yöntemleri genellikle bireyin ihtiyaçlarına ve semptomlarına göre özelleştirilmiş terapileri içerir. Amerikan Psikiyatri Birliği, araştırmaların sınırlamalarına rağmen demansı olan bireylerin bakımında ilaç dışı tedavi yöntemlerinin kullanımını desteklemeye devam etmektedir. Bu, bireylere ve bakıcılara çeşitli seçenekler sunarak daha etkili ve kişiselleştirilmiş bir bakım sağlamayı amaçlar. Sonuç olarak, ilaç dışı tedavi yöntemleri, demans ve Alzheimer hastalığıyla yaşayan bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmek ve semptomları yönetmek için önemli bir rol oynar. Ancak, bu yöntemlerin spesifik durumlar için ne kadar etkili olduğunu belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Bozkurt ve Karadakovan, 2020).

E Vitamini

Yirminci yüzyılın ilk yarısında, Evans ve ekibi E vitaminini keşfetmiş, ayırtmış ve vücut fonksiyonları için temel bir yapıtaşı olduğunu ortaya koymuştur. İlerleyen zamanlarda, e vitamininin vücut için önemli bir antioksidan olduğu bulunmuş ve araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Ayrıca oksidatif stresin yaşlandıkça artan etkisine karşı koruyucu etkisi olarak bilinen e vitaminin, antioksidan özelliğinin yanı sıra, hücre içi ve hücre dışı birçok biyolojik fonksiyonun işleyişini etkileyebilir. Ancak, E vitamininin fizyolojik ve biyolojik sistemler üzerindeki rolünün tam olarak açıklanabilmesi için gelecekte daha fazla çalışma yapılması gereklidir. E vitamini genel olarak, hepsi bitkisel kaynaklı ve lipofilik olan sekiz farklı maddeden oluşur. Bu maddeler tokol adını alır. Moleküler olarak, E vitamini bileşikler, bir tane kromanol halkası üzerinde metil grupları bulunduran ve C2 pozisyonundan çıkan bir yan karbon zinciri içeren bir yapıya sahiptir (Özdemir,2021).

E vitamini; tokoferol ve tokotrienol türevlerini içeren bir vitamindir. En yüksek antioksidan aktivitesine sahip olan tokoferol, özellikle α -tokoferol formudur. α -tokoferol, dokulardaki E vitamini aktivitesinin büyük bir kısmını oluşturur. E vitamini, yağda çözünebilen bir antioksidan olup, diyetle alınan zincir kırıcı ve başlıca lipofilik bir antioksidandır. Tokoferoller açık sarı renkte ve yapışkan kıvamdadır. Lipitlerde çözünürler, ancak suda çözünmezler. E vitamini, ısıya, alkalilere, asitlere ve ışığa dayanıklıdır, ancak ultraviyole ışınlarla yapısı bozulmaktadır. Tokoferoller genellikle iyi bir şekilde emilir. İnce barsakta safra ile birlikte emülsiyona dönüşür ve sonra emilirler. Yağlar

ve safra tuzları, E vitamini emilimini artırır. Maksimum emilim, E vitamini alındıktan birkaç saat sonra gerçekleşir. E vitamini karaciğer ve yağ dokularında depolanır. Depolama miktarı yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Hücre içinde, tokoferol mitokondri, mikrozom ve lizozomlarda yoğunlaşır. Bozulmuş yağlar, E vitamininin oksidasyonuna neden olarak bozulmasına yol açar, mineral yağlar ise E vitamini emilimini engeller. Biyolojik membranlardaki oksidatif bozulmanın temel nedeni, fosfolipit bileşikleridir. Fosfolipitlerdeki yapısal değişiklikler, membranın yapısal hasarına ve hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Fosfolipitlerde bulunan yağ asitlerindeki çift bağların sayısı, peroksidasyon oranını doğrudan etkiler. Bu nedenle, çoklu doymamış yağ asitlerini içeren membranlar, özellikle lipit peroksidasyonuna karşı hassastır. Özellikle α -tokoferol, oksitlenmeye karşı oldukça duyarlıdır. E vitamini, antioksidan özelliği nedeniyle oksidasyona duyarlı moleküler yapıların istenmeyen oksidasyonlarını önlemede veya azaltmada etkilidir. Bitkisel yağlar, yeşil yapraklı sebzeler ve kuru yemişler E vitamini açısından zengindir (Coşkun, 2011).

E vitamini ile ilgili devam eden önemli bir tartışma konusu, 'antioksidan etkinin gerçekleşebilmesi için gereken doz'dur. Bu alanda, türlere, cinsiyete, yaşa ve patolojilere bağlı olarak değişen miktarlar belirlenmiştir. Yayınların çoğunda, insanlarda günlük 50, 100, 250, 400, 800 ve 1000 IU/gün dozlarının araştırıldığı görülmektedir. Jilal'in ortaya koyduğu "günlük 50 IU E vitamini katkısıyla antioksidasyon işlevinin gerçekleşmesi beklenemez" yaklaşımı, genellikle tüm araştırmacılar tarafından kabul edilir. Pekçok çalışma, normal antioksidan etki için 400 IU E vitamini, maksimum etki için ise 800 IU'yi önermektedir. 1000 IU, mega doz olarak kabul edilmekte olup, bu tür yüksek doz uygulamalarında E vitamini ile diğer maddeler arasındaki kombinasyonlar nedeniyle "sinerjik toksisite" riski olabileceği ifade edilmektedir. Bunlarla birlikte, besinlerden sağlanan E vitaminine eşdeğer dozda e vitamini alındığında aynı etkinin görülmediği, doğal besin alımının daha güçlü bir antioksidan etkisi oluşturabileceği ileri sürülmüştür (Coşkun, 2011).

Alzheimer Hastalığı ve Oksidatif Stres

Alzheimer hastalığında, beyin dokuları oksidatif stresle karşı karşıya kalır. Bu durum, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Protein, lipid ve DNA oksidasyonu ile glukooksidasyon gibi çeşitli hasarlara neden olan bu dengesizlik, Alzheimer hastalığının ilerlemesiyle ilişkilidir. Alzheimer hastalığında, nöron ve sinaptik kayıplar, hiperfosforile olmuş tau proteinlerinden oluşan A β plakların ve nörofibriller yumakların birikimiyle birlikte gerçekleşir. Bunun yanı sıra, beyinde astrosit çoğalması ve mikroglial aktivasyon artar. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri, Alzheimer hastalığının patogeneze katkıda bulunur (Zhong ve Chen, 2014).

Vücutun antioksidan savunma sistemi, glutatyon, α -tokoferol, karotenoidler ve askorbik asit gibi antioksidanlar ile katalaz ve glutatyon peroksidazlar gibi antioksidan enzimlerden oluşur. Bu enzimler, ROS'un zararlı etkilerini nötralize ederek etkisiz hale getirir. Ancak, patolojik koşullar, yaşlanma veya artan metabolik talepler altında ROS üretimi artabilir ve bu da oksidatif stres ve biyolojik işlev bozukluklarına neden olabilir. Oksitlenmiş moleküllerin yüksek seviyeleri, Alzheimer hastalarının beyinlerinde olduğu gibi, beyin omurilik sıvısında, kan ve idrarında da gözlenir. Ayrıca, yaşa bağlı hafıza kayıpları, düşük seviyelerdeki beyin ve plazma antioksidanlarının bir göstergesidir. Glutatyon, ROS'u temizleyerek önemli bir rol oynar, ancak yaşla birlikte hücre içi seviyeleri azalır ve bu da Alzheimer hastalığında oksidatif stresin artmasına neden olabilir. Genel olarak, ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik, Alzheimer hastalığında oksidatif stres ve sonraki hasarın gelişimine katkıda bulunur. Bu mekanizmaların anlaşılması, Alzheimer hastalığına yönelik tedavi stratejilerini geliştirmeye yardımcı olabilir.

Birçok araştırma, Alzheimer hastalığında oksidatif stres ürünlerinin belirli hücresel hedefler üzerindeki zararlı etkilerine dair kanıtlar sunmuştur. Protein oksidasyonu ve nükleer ile mitokondriyal DNA'nın oksidasyonu, Alzheimer hastalarında ve Alzheimer olmayan yaşlı bireylerde gözlemlenmiştir. Ancak, nükleer ve mitokondriyal DNA'nın oksidasyonunun parietal kortekste daha belirgin olduğu görünmektedir, protein oksidasyonu ise en ciddi histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği bölgelerde daha belirgin görünmektedir. Ayrıca, Alzheimer hastalarının beyinlerinde, histopatolojik değişikliklerin belirgin olduğu temporal lobda artmış lipid peroksidasyonu gözlemlenmiştir. APOE genotipi ve E4 aleli taşıyanların, bu alele sahip olmayanlara göre peroksidasyona daha duyarlı oldukları belirlenmiştir (Feng ve Wang, 2012).

E Vitamininin Nöroprotektif Etkisi ve Oksidatif Strese Karşı Etkisi

E vitamininin antioksidan özelliğini araştıran çalışmaların yanı sıra nöroprotektif ve kansere karşı koruyucu etkilerini araştıran da pek çok çalışma mevcuttur. Bunun yanı sıra E vitamininin vücuttaki dolaşım, sinir ve immün sistem gibi pek çok sistem etkileri de birçok çalışmada araştırılmıştır (Butterfield ve ark., 2002).

Vücutun en değerli antioksidanlarından biri olan e vitamini, hücre zarını radikal elementlerin saldırıları sonucu oluşacak olan bozulmalara karşı da korur. Bu özelliği sayesinde hücrelerin yapısal bütünlüğünü koruyarak hücrelerin normal fonksiyonlarını sürdürmesine yardımcı olur. Domuz kaynaklı adipoz kökenli kök hücreler ile yapılan başka bir çalışmada, vitamin tedavisinin hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif stres üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, 3-4 aylık sağlıklı domuzlardan izole edilen adipoz kökenli

kök hücrelere E vitamini uygulanmış ve daha sonra bu hücreler hidrojen peroksit ile muamele edilerek oksidatif strese maruz bırakılmıştır. E vitamini ile tedavi edilen grupların hücre canlılığı Trypan Blue boyaması ile belirlenmiş ve sitotoksisiteleri lakat dehidrogenaz salınımı ölçülerek değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, E vitamini uygulamasının hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif strese maruz kalan adipoz kökenli yağ hücrelerini in vitro ortamda koruduğunu göstermiştir. Bu bulgular, E vitamininin antioksidan özelliklerinin oksidatif stresin yol açtığı hücre hasara karşı koruyucu etkisini desteklemektedir.

E vitamini, lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri koruma görevinin yanı sıra nörolojik sağlığın korunmasında da kritik bir rol oynar. Beyindeki biyolojik yarı ömrü uzun olan E vitamini, farklı bölgelerde değişken konsantrasyonlarda bulunur. E vitamini, merkezi sinir sisteminin oksidatif strese ve nörodejenerasyona karşı korunmasında etkilidir (Özdemir, 2021).

Başka bir çalışmada, SH-SY5Y hücre hattı ile yapılan bir deneyde, E vitamininin tüm tokoferol formlarının β - ve γ -sekretaz proteinlerinin ifadesini artırarak A β oluşumunu arttırdığı ve A β yıkımını azalttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, farklı tokoferol formlarının A β oluşum seviyelerini farklı etkilediği ve α -tokoferolün en az amiloidojenik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak, başka bir çalışmada SH-SY5Y hücre hattı ile kurulan bir modelde, α -tokoferolün A β toksisitesi üzerindeki koruyucu etkileri ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, α -tokoferol oksidatif stresi ve nitrik oksit seviyelerini azalttığı ve sitotoksiteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, E vitamininin nörolojik sağlık üzerindeki etkilerini anlamamıza katkı sağlar. E vitamini, insan vücudunda gözlenen en yaygın formu olan α -tokoferol, Alzheimer hastalığına karşı etkili olabilir. Alfa-tokoferol, amiloidojenik olmayan yolağında etkili olan APP ve ADAM17 genlerinin ifadesini artırarak Alzheimer'a özgü beta amiloid plağının oluşumunu ve toksisitesini azaltabilir. ADAM17 geni, APP'nin çözünebilir bir peptit olan α -sAPP'ye parçalanmasını sağlayan α -sekretazı kodlar. Bu sayede α -tokoferol, A β toksisitesini engelleyebilir ve APP'nin zararsız bir şekilde metabolize olmasını sağlayabilir. Alzheimer hastalığına karşı yapılan klinik bir çalışmada, E vitamini alfa-tokoferol formu, memantin adlı bir demans ilacıyla karşılaştırılmıştır. 613 hastanın yer aldığı bu çalışmada, farklı gruplara belirli dozlarda α -tokoferol, memantin, α -tokoferol ile memantin kombinasyonu veya plasebo verilmiştir. Sonuçlar, α -tokoferol ile tedavi edilen grupların Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını ve hastaların bakım ihtiyaçlarını azalttığını göstermiştir. Ayrıca, belirlenen dozlarda α -tokoferolün tek başına kullanımının hem memantin tek başına kullanımından hem de α -tokoferol ile memantin birlikte kullanımından daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, E vitamini formlarının Alzheimer hastalığı gibi A β kaynaklı nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yardımcı olabileceğini

ve bu hastalıklardan vücudu koruyabileceğini öne sürmektedir (Özdemir, 2021).

Alzheimer Hastalığında E Vitamini Kullanımının Gerekçesi

A β , oksidatif stres ve hidrojen peroksit içeren bir mekanizma yoluyla sitotoksisiteyi artırabilir. Ancak, E vitamini hidrojen peroksit üretimini azaltarak ve bu nedenle ortaya çıkan sitotoksisiteyi engelleyerek bu süreci önleyebilir. E vitamini, sıçan hipokampal hücre kültürlerinde ve PC12 hücrelerinde A β kaynaklı hücre ölümünü azaltır ve nöroblastoma hücrelerinde uyarıcı amino asit kaynaklı toksisiteyi hafifletir. Nörofibriller yumaklar, mikrotübül ilişkili protein tau'nun değiştirilmiş bir formundan oluşan eşleştirilmiş sarmal filamentlerden oluşur. Bu filamentler içindeki Tau, yüksek seviyede fosforilasyon ve glikasyon ile karakterize edilir. Glikasyon, oksidasyon ve serbest radikal oluşumunun etkileri, tau ve A β gibi proteinlerin geri dönüşsüz çapraz bağlanmasını teşvik eder. Ancak, antioksidanlar bu çapraz bağlanmayı önleyebilir. Oksidan koşullar altında sistein kalıntıları, 2 tau molekülü arasında bir sistin oluşturarak eşleştirilmiş sarmal filaman oluşumunu kolaylaştırabilir. Antioksidanlar, sistin bağlarının oluşumunu engelleyerek tau çapraz bağlanmasını da engelleyebilir (Grundman, 2000).

Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalar, besin takviyesiyle beyindeki E vitamini konsantrasyonlarının artırılabilirliğini göstermektedir. Pillai ve ekibi, 2 yıl boyunca E vitamini takviyesi yapılan köpeklerin beyinlerindeki E vitamini konsantrasyonunun, standart diyetle beslenen köpeklere göre iki kat daha fazla olduğunu belirlemiştir. Benzer şekilde, Monji ve ekibi, E vitamini takviyesinin sıçan hipokampusundeki E vitamini konsantrasyonunu %50-70 oranında arttırdığını bulmuştur. Diğer çalışmalar da takviyeli diyetle beslenen sıçanların beyinlerindeki E vitamini konsantrasyonlarında yaklaşık %50'lik bir artış tespit etmiştir.

E vitamini ve diğer antioksidanlar, yaşlı hayvanlarda bilişsel performansı iyileştirir ve AH modellerinde oksidatif hasarı önler. Carney ve ekibi, kronik olarak tedavi edilen yaşlı gerbillerin beyinlerinde oksitlenmiş protein konsantrasyonlarının azaldığını ve tedavi görmeyen hayvanlara kıyasla hafıza testlerinde daha az hata yaptıklarını göstermiştir. Benzer şekilde, Succi ve arkadaşları, antioksidanlarla tedavi edilen yaşlı sıçanların daha fazla hafıza tutma özelliğine sahip olduğunu buldu. Başka bir çalışmada, E vitamini takviyesinin yaşlanma ile ilişkili pasif kaçınma yanıtındaki bozulmaya karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. E vitamini ayrıca, kolinerjik nöronlarda oksidatif stres nedeniyle oluşan su labirenti performansındaki bozulmaya karşı koruma sağlamaktadır. Ek olarak, diyetdeki E vitamini takviyesi, orta yaşlı sıçanlarda beyinlerindeki lipofusin birikimini azaltır ve lipit peroksidasyonuna karşı koruma sağlar. Gerbillerde E vitamini, hipokampustaki nöronlarda iskemik hasarı önlemiştir. İnsan varyantlarını eksprese eden transgenik

farelerde, E vitamini nörolojik bozulmayı geciktirdiği görülmüştür (Isaac ve ark., 2008).

Yapılan bir çalışmada, orta dereceli Alzheimer hastalarında E vitamini ve selejilin takviyesinin etkisini araştırmıştır. Çalışmaya toplam 341 hasta dahil edilmiş ve farklı tedavi gruplarına rastgele atanmıştır. Birincil sonuç ölçüsü hastaneye yatma, günlük yaşam aktivitelerinde kayıp, ciddi demans derecesi veya ölümdür. Sonuçlar, E vitamini, selejilin ve kombine tedavinin birincil sonuca ulaşma riskini belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Ancak, tek başına her tedaviye kıyasla kombine tedavinin ek iyileşme sağladığına dair kanıt bulunmamıştır. E vitamini tedavisinin, plaseboya kıyasla hastaneye yatışlarda ve ciddi demans başlangıcında gecikme sağladığı görülmüştür. Fonksiyonel değerlendirmelerde E vitamini tedavisinin anlamlı faydaları olmasına rağmen bilişsel testlerde anlamlı bir fayda gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, hastalığın ilerlemiş doğası ve uzun takip süresi nedeniyle bilişsel testlerin tamamlanmasının zorluğunu vurgulamaktadır. Bu çalışma, Alzheimer hastalığının tedavisinde E vitamini ve selejilin kombinasyonunun potansiyel etkilerini değerlendirmiş ve belirli klinik sonuçlarda olumlu etkiler sağladığını göstermiştir. Bu klinik araştırmanın bulguları, E vitamini tedavisinin orta derecede şiddetli Alzheimer hastalarında önemli fonksiyonel sonuçlara ulaşma süresini geciktirdiğini ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabileceğini gösteriyor. Ayrıca, E vitamini tedavisinin daha hafif Alzheimer hastalarında semptomatik ilerlemeyi benzer şekilde geciktirip geciktiremeyeceğinin, özellikle bilişsel ölçümlerde ve henüz bilişsel açıdan bozulmamış yaşlı bireylerde demansı önleyip önleyemeyeceğinin belirlenmesi gerektiğini vurguluyor (Grundman, 2000).

E Vitamininin Alzheimer Hastalığı Üzerindeki Başarısı

E vitamini alımının AH riskiyle ilişkisi üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada 633 kişilik bir grup yaklaşık 4 yıl takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda E vitamini takviyesi alan 27 kişiden hiçbirinin AH geliştirmediği görülmüştür. Benzer şekilde başka bir çalışmada, C vitamini içeren multivitaminlerle birlikte alınan E vitamini takviyesinin AH riskini azalttığı ortaya koyulmuştur. Ancak yalnızca E vitamini kullanımından kaynaklanan belirgin oranda bir fayda bulunamamıştır. Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması'nda 560 AH hastasıyla yürütülen çalışmada ise E vitamini takviyesinin bilişsel gerilemeyle ilişkilendirmiş fakat AH riski ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. Diğer birçok çalışmada, vitamin E diyet alımının Alzheimer hastalığı riski üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Örneğin, ortalama 3 yıl takip edilen 815 bilişsel olarak normal yaşlı bireyden oluşan bir grupta, artan vitamin E alımının Alzheimer hastalığı gelişme riskini azalttığı bulunmuştur. Ancak, bu fayda sadece ApoE4 risk allelini taşımayanlarda gözlemlenmiştir. Ayrıca, diyet dışı kaynaklardan alınan vitamin E takviyelerinin Alzheimer hastalığı riskiyle anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı

öne sürülmüştür. Morris ve ekibinin çalışması da daha yüksek miktarda vitamin E içeren diyetin AH insidansını azalttığını ve plazma α - ve γ -tokoferol düzeylerinin AH riskiyle bağımsız bir şekilde ilişkilendirildiğini bulmuştur (Browne ve ark., 2019).

Bu tür araştırmalarda, laboratuvar çalışmaları ile klinik kanıtlar arasındaki uyumsuzluk sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bazı çalışmalar, antioksidan takviyelerinin etkisiz veya hatta zararlı olduğunu göstermiştir. Alzheimer hastalığı bağlamında yapılan klinik deneylerin başarısız olması, genellikle oksidatif stresi inceleyen çalışmaların zayıf yönlerinden veya bu alana özgü çalışmaların kısıtlamalarından kaynaklanabilir. Önemli ve tartışmalı bir sınırlama, en uygun oksidatif stres belirteçlerinin belirlenmesidir. Bu nedenle, hastalık spesifik proteinler veya büyük ölçekli panellerde belirteç kombinasyonlarının terapötik yanıtı izlemek ve sonuçları tahmin etmek için düşünülmesi önerilir. AH özelinde, miyeloperoksidaz, trans-4-hidroksi-2-nonenal veya glikoksidasyon sonucu oluşan birkaç ileri glikasyon son ürünü gibi potansiyel olarak yararlı oksidatif stres belirteçlerinin kullanılması önerilir (Tabet ve ark., 2000).

Ancak, mevcut vitamin E çalışmalarındaki laboratuvar ve klinik kanıtlar arasındaki uyumsuzlukların altında yatan birkaç faktör bulunmaktadır. Artmış oksidatif stres ve azalmış plazma vitamin E seviyelerinin AH ile ilişkilendirilmesine rağmen, birçok vitamin E takviyesi denemesinin zayıflığı, antioksidan ve besinsel seviyelerin başlangıçta ölçülmemesidir. Bu nedenle, katılımcıların çalışmaya başlama sırasında yeterince azalmış vitamin E seviyelerine sahip olabileceği ve dolayısıyla bu bireylerde E vitamininin temel sonuç ölçümlerinde herhangi bir faydalı etkisinin gözlemlenme olasılığının azaldığı düşünülmektedir. Takviyenin plazma seviyelerini artırmak için düşük başlangıç seviyelerinin gerekliliği, vitamin E olmayan çalışmalarda vurgulanmıştır ve bu, takviyenin yalnızca yetersiz veya eksik besin durumunda yararlı olabileceğini öne sürmektedir.

Ayrıca, rastgele denemeler arasındaki çalışma tasarımlarındaki farklılıkların, bugüne kadar tutarsız bulguların kısmen açıklanmasına yardımcı olabileceği belirsizdir. Örneğin, bir çalışma, daha düşük bir E vitamini dozu ve daha kısa bir süre içeren nispeten küçük bir katılımcı sayısından oluşurken, başka bir çalışmada plasebo ve vitamin E grupları arasında başlangıçta büyük farklar bulunmaktaydı. Ayrıca, bu çalışmalardaki müdahale süresinin klinik etkilerin tespiti için yeterli olup olmadığı belirsizdir (Browne ve ark., 2019).

Giraldo ve arkadaşları yaptığı bir çalışmanın sonunda, E vitamininin tedaviye farklı şekillerde yanıt veren 2 alt popülasyonu olduğu öne sürülmüştür. E vitamininin antioksidan olarak işlev gördüğü hastalarda, özellikle fonksiyonel gerilemenin önlenmesinde tedaviye olumlu yanıt verdiği fakat diğer

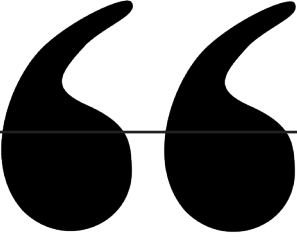
hastalarda E vitamininin antioksidan olarak işlev görmediğini ve tedaviye olumlu yanıt alınmadığını söylemiştir (Giraldo ve ark., 2014).

Sonuç olarak Alzheimer hastalığının patofizyolojik süreçlerine bakıldığında, oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu durum, AH için antioksidan kullanımının etkinliği konusunda belirsizlik yaratmaktadır. Oksidatif stresin AH gelişiminde etkili bir faktör olduğu gerçeği, antioksidanların AH tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceği fikrini ortaya koymaktadır. Bu nedenle bilimsel çalışmalar antioksidan tedavisini olası bir terapi olarak denemek için birçok klinik çalışma yapmıştır. E vitamini seviyesinin AH riski ile genetik olarak ilişkilendirilip ilişkilendirilmediği veya E vitamininin demans ilerlemesini geciktirmede faydalı olup olmadığı belirsizdir. Alınan farklı sonuçlar, nöronal ağların kaybı ve yeniden yapılanması, hastaların başlangıçtaki beslenme durumları, beyin kompensasyon süreleri ve bireyler arasındaki E vitamininin antioksidan etkisi gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Mevcut kanıtlar antioksidan tedavisinin etkinliği konusunda tutarsızdır ve kesin bir sonuca da varılamamıştır.

KAYNAKLAR

- Adalı, A., Yirün, A., Gümüşel Koçer, B. ve Erkekoğlu, P. (2020). Alzheimer hastalığının gelişiminde biyolojik ajanların olası etkileri. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 44(1), 170-172.
- Akdağ, M., Ergün, M., Özçelik, A.B. ve Uysal, M. (2019). Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yeni yaklaşımlar. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 12(2), 1149-1151.
- Allan Butterfield, D., Castegna, A., Drake, J., Scapagnini, G., & Calabrese, V. (2002). Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. Nutritional neuroscience, 5(4), 229-239.
- Arioğul, S. (2003). Alzheimer tip demans'ta risk faktörleri, 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Bildirgesi, Antalya, 27.
- Bengi, D. (2020). Alzheimer tanısı alan olgularda ilk başvurudaki vitamin D seviyeleri ve bilişsel yıkım, Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Bozkurt, C. ve Karadakovan, A. (2020). Alzheimer hastalarında kullanılan ilaç dışı tedavi yöntemleri. Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları, 3(3), 329-337.
- Browne, D., McGuinness, B., Woodside, J.V. ve McKay, G.J. (2019). Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far?. Clinical Interventions in Aging, 14,1306-1312.
- Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. Neuroscience bulletin, 30, 271-281.
- Coşkun, B. (2011). Dayanıklılık antrenmanı yapan atletlerde E vitamini kullanımının oksidan ve antioksidan kapasite üzerinde etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demir Özkay, Ü. (2009). Bazı benzotiyazol türevi bileşiklerin streptozotosin ile deneysel Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlara ait öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkileri, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. ve Can, O.D. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. S.D.U. Tıp Fakültesi Dergisi, 18(1), 35-38.
- Feng, Y. ve Wang, X. (2012). Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2012, S.3.
- Giraldo, E., Lloret, A., Fuchsberger, T. ve Viña, J. (2014). Aβ and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: Protective role of vitamin E. Redox Biology, 2, 875-876.
- Grundman, M. (2000). E vitamini ve Alzheimer hastalığı: ek klinik araştırmaların temeli, Amerikan Klinik Beslenme Dergisi, 71(2), 630-632.
- Isaac, M. G. E. K. N., Quinn, R., & Tabet, N. (2008). Vitamin E for Alzheimer's disease

- and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Kamathe, R.S. ve Joshi, K.R. (2018). A novel method based on independent component analysis for brain MR image tissue classification into CSE, WM and GM for atrophy detection in Alzheimer's disease. *Biomedical Signal Processing and Control*, 40, 41-48.
- Müdürrisioğlu, S. ve Yarim, G.F. (2022). Alzheimer hastalığında vitaminlerin rolü. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 2.
- Özdemir, Y.A. (2021). E vitamininin A-tokoferol ve A-tokotrienol formlarının beyinde oluşan beta amiloid plak birikimine karşı koruyucu etkilerinin karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi.
- Özpak, L., Pazarbaşı, A. ve Keser, N. (2017). Alzheimer hastalığının genetiği ve epigenetiği. *Arşiv Kaynak Tarama*, 20(1), 32-36.
- Parlak, M.M. (2022). Alzheimer'lı bireylerde bilişsel iletişim bozukluğuna yönelik mobil uyumlu yazılımın geliştirilmesi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Perk, Ö.B. (2019). Alzheimer hastalarında bazı biyogöstergelerin değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Şahin, H.A. (2009). Alzheimer hastalığını klinik belirtileri ve seyri, *Türkiye Klinikleri*, 2(1), 31- 35.
- Tabet, N., & Birks, J. (2000). Vitamin E for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD002854-CD002854.
- Tan, E. C., Hilmer, S. N., Garcia-Ptacek, S., & Bell, J. (2018). Current approaches to the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Australian journal of general practice*, 47(9), 586-592.



Bölüm 2

DÜZENLİ KAFEİN TÜKETİMİNİN, PARKINSON, DEMANS, ALZHEIMER HASTALIĞI VE BİLİŞSEL BECERİLER ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİ

Melih Buğra AĞ¹

Çağlar MACİT²

1 Arş. Gör., İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5318-4542>

2 Dr. Öğr. Üyesi, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5532-2395>, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Kayıtlardan alınan bilgilere göre, milattan önce Çin İmparatoru Shen Nung'un çay yaprağını yanlılıkla kaynatması kafeinin keşfine önyak olmuştur.

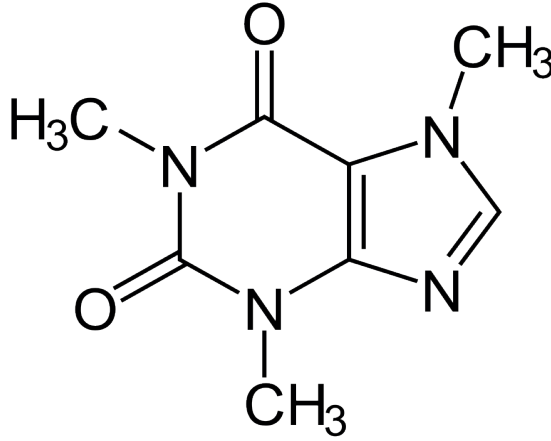
Kafeinin temel alım kaynağı kahvedir. Kahvedeki fincan başına kafein oranı da birçok etkene göre değişkenlik göstermektedir. Bu etkenler arasında servis boyutu hazırlama yöntemi ve tercih edilen kahvenin çeşidi yer almaktadır. Kahve türleri arasında kafein içeriği bakımından karşılaştırma yapacak olursak, Robusta'daki ortalama kafein miktarı Arabica'daki kafein miktarına göre iki kat daha fazladır. 150 mL'lik standart boyuttaki bir fincan için kafein miktarı Arabica kahvede 71-120 mg/fincan; Robusta kahvede ise 131-220 mg/fincan aralığına tekabül etmektedir. Hazırlama yöntemine göre, bir fincan kahvedeki kafein miktarı espressoda 0,6- 3,3 mg/ml, kaynatılmış veya filtrelenmiş kahvede 0,7-1,1 mg/ml ve granül (hazır) kahvede 0,2-0,6 mg/ml (1,0 mg/ml'ye kadar) aralığında değişkenlik göstermektedir. Türk kahvesinde 70-80 mg kadar bulunmaktadır fakat bu miktar fiziksel ve bilişsel performans artışı için yeterli değildir.

Kafein, 60'ı aşkın bitkinin tohum, meyve veya yaprak kısımlarında bulunmaktadır. Kahve, çay, kakao, yerba mate ve kola bu bitkiler içerisinde en fazla kafein barındıranlarıdır. Çayda 32-42 mg/150 ml, kolada 32-70 mg/330 ml ve kakaoda ise 4 mg/150 ml kafein bulunmaktadır.

Kahve; içerdiği kafein, klorojenik asit, diterpenlerden olan kafestol ve kahveol gibi bileşenler ile karmaşık yapıya sahip olan bir kimyasal karışımdır. Aynı zamanda biyolojik aktivitesine katkı sağlayabilecek potasyum, niasin, magnezyum, tokoferoller gibi antioksidan maddelerin de içinde bulunduğu birçok bileşen açısından zengin bir kaynak olma rolü üstlenmektedir.

Kafein ihtiva eden bir diğer gıda olan çay, *Camellia sinensis* olarak bilinen bir bitkinin yaprak ve tomurcuklarından elde edilir. Günde kişi başına ortalama 120 ml tüketilmekte ve bu tüketim oranı ile dünyada sudan sonra en çok tüketilen içecek olmaktadır. Çaylar, üretim aşamasındaki farklılıklara göre fermente edilmemiş yeşil çay, yarı fermente edilmiş oolong çayı ve fermente edilmiş siyah ve kırmızı çay (Pu-Erh) olmak üzere üç farklı başlık altında incelenmektedir.

Kafein, kimyasal adı 1,3,7-trimetilksantin olan doğal bir trimetil ksantin alkaloididir ve adını C₈H₁₀N₄O₂ moleküler yapısından almaktadır.



Şekil 1 Kafeinin Kimyasal Yapısı

Suda ve yağda çözünebilen kafein, acı bir tada ve toz halindeyken beyaz bir görünüme sahiptir.

DÜNYADAKİ KAFEİN TÜKETİM ORANI

Kafein, dünyada en çok tüketilen kimyasal maddelerden biridir. Washington Post'ta (2015), dünya genelinde günde iki milyar fincan kahve tüketildiği bilgisi verilmiştir.

Uluslararası istatistikler, 2007 yılında dünyada kişi başına tüketilen en yüksek kahve miktarının Finlandiya'da (12,00 kg) olduğunu, bunu sırasıyla Norveç (9,9 kg) ve Danimarka'nın (8,7 kg) izlediğini göstermektedir.

Dünyanın genelinde tüketim oranı en yüksek olan kahve türü Arabica'dır ve çoğu ülkede tüketilen kahvelerin %70-100'lük bir oranı (Finlandiya ve İsveç'tekilerin %100'ü) Arabica kahve çeşidindedir.

Dünya genelinde üretimi ve tüketimi en fazla olan çay, %76-78'lik bir oranla siyah çaydır. Bunu sırasıyla %20-22'lik bir oranla yeşil çay ve %2'den az bir oranla oolong çayı takip etmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Kuzey Afrika'da (Fas hariç) ağırlıklı olarak siyah çay; Kore, Fas, Japonya ve Çin'de ağırlıklı olarak yeşil çay; Tayvan ve Çin'de ise oolong çayı tüketilmektedir. Siyah buzlu çay, ABD'de tüketilen çayın %80'ine tekabül etmektedir.

KAFEİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Hidrofobik bir molekül olan kafein, kan beyin bariyerinden basit bir şekilde geçerek merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşır. MSS'de yüksek oranlarda bulunur (Fiani ve ark., 2021). Kafein, adenosin ile moleküler olarak benzerdir. Adenosin; uzun süreli fiziksel veya bilişsel aktivite sonrasında parasempatik

sinir sistemini aktive eder, vücudun uyku ihtiyacını arttırarak yorgunluk hissi oluşturur. Kafein MSS'de bulunan adenozin reseptörlerine bağlanarak adenozinin söz konusu etkilerini ortadan kaldırarak uyandırıcı ve canlılık verici etkileri görülmektedir. Ayrıca kafein, MSS düzeyinde nörostimulan görevi görür, yorgunluğu azaltır ve uyanıklık seviyesinde artış sağlar, çabuk reaksiyon almayı gerektiren psikomotor becerilerde performansı arttırır. Kafeinin merkezi sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkileri kısa vadeli etkilerdir ve bu etkiler süregelen araştırmalarca açık bir şekilde ortaya konmuştur, bilinirliği yüksektir. Kafeinin uzun vadeli etkileri ise henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Düşük ila orta dozlarda (50-300 mg) kafein alımı; davranışlar üzerinde uyanıklığı arttırma, enerjiyi yükseltme, konsantrasyonu güçlendirme gibi pozitif etkiler oluşturur, ancak doz yükseltildiğinde taşikardi, anksiyete, huzursuzluk, uykusuzluk gibi olumsuz etkilere sebebiyet verebilir.

KAFEİNİN METABOLİZMASI

Kafein, tüketildikten sonra gastrointestinal sistemde (ince bağırsakta) hızlı bir şekilde emilime uğrar, kandaki konsantrasyonu hızlıca artar. 45-90 dakika sonrasında ise kanda doruk konsantrasyona ulaşır. Kanda yüksek konsantrasyonlara ulaşma süresi bireysel farklılıklar gösterebilir. Gastrik boşalmanın gecikmesi halinde 120 dakikaya kadar uzayabilir.

Kilogram başına 3 mg kafein, kandaki seviyeyi litre başına 15-20 mikromol, 6 mg/kg kafein 40-50 mikromol ve 9 mg/kg kafein ise 60-75 mikromol seviyelerine kadar çıkarabilmektedir. Kafeinin kullanımında, kullanan kişinin cinsiyeti, kas kütle miktarı, tüketim sıklığı; kafeinin tek seferde mi aralıklı olarak mı alındığı, dozaj formu ve dozu metabolizasyonunu ve emilim hızını belirler.

Sitokrom P-450 karaciğer enzimi kafeinin metabolizmasında rol oynayarak onu parazantin (%85), teobromin (%10) ve teofiline (%5) parçalar. Dimetil ksantinlerin türevi olan metabolitlerin hepsi insanlar üzerinde farmakolojik etki oluşturur. Kafeinin vücuttan tamamen atılması yaklaşık 24 saat sürer.

Tüketilen kafeinin küçük bir miktarı (%0,5-4,0) idrar ve safranın yanı sıra tükürük, semen ve anne sütü ile değişmeden vücuttan atılır. Kafein hem yağda hem de suda çözünebilme özelliğine sahip olduğundan, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve beyin üzerine etki edebilir. Kafeinin düşük dozları merkezi sinir sistemini aktive eder. Yüksek dozda alımı ise ajitasyon, titreme, uyarılma, baş ağrısı, kulak çınlaması ve uykusuzluk gibi olumsuz etkilere sebebiyet verebilir.

KAFEİNİN ETKİLERİ

Kafein; reseptör, enzim gibi birçok moleküllü hedefleyerek etkileşime girer ve bu yolla çeşitli biyolojik etkiler oluşturur.

Yüksek konsantrasyonlarda, GABA_A reseptörleri, fosfodiesteraz enzimleri, ryanodin reseptörleri (RyRs) gibi yapıların inhibisyonunu sağlar ve buna ek olarak oksidatif strese karşı koruma sağlar. Antiinflamatuvar etki gösterir. Bu etkiyi, pro-inflamatuvar ve anti inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini arttırma yoluyla oluşturur. Düşük konsantrasyonlarda (250 µM), tamamı nöronlarda ve glial hücrelerde eksprese edilen A1R, A2AR, A2BR, ve A3R isimli adenosin reseptörleri (AR'ler) ile antagonizma oluşturması kafeinlerin en önemli özelliklerindedir. Bu adenosin reseptörleri arasında en yüksek afiniteyi ise A2AR reseptörüne karşı gösterir. Kafein; öğrenme, hafıza, uyku, biliş gibi zihinsel yetilerin düzenini sağlayarak adenosin reseptörlerinin aktivasyonunun önüne geçer.

Sonuç olarak, kafein bu işlevleri ile Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, epilepsi, ağrı/migren, şizofreni, depresyon gibi nöropsikolojik hastalıkların düzenlenmesinde rol oynayabilir. Bu derlemenin amacı düzenli olarak kafein alımının bazı nörolojik hastalıklardaki ve bilişsel fonksiyonlardaki koruyucu etkilerinin araştırılmasıdır.

KAFEİNİN PARKİNSON, DEMANS VE ALZHEİMER HASTALIKLARI ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİ

Parkinson Hastalığı

Kafein tüketimi ile Parkinson Hastalığı (PH) arasındaki ilişkinin insan üzerindeki etkisinin ilk 1968 yılında keşfedilmesi ile yılında gerçekleşmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar da bu ilişkinin varlığını desteklemiştir.

Hancock ve arkadaşları 2007 yılında, sigara, kafein ve non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların PH üzerine etkisini inceleyen, kendileri tarafından çevresel maruziyetleri beyan edilen 317 aile kontrolü ve toplam 356 vakayı içeren bir aile temelli vaka kontrol çalışması yapmıştır. Bu çalışma, PH gelişme ihtimalinin kafein tüketen bireylerde, hiç kafein maruziyeti olmayan bireylere kıyasla ciddi oranda düştüğünü göstermiştir. Çalışmaya göre PH gelişme riskinin doza bağlıdır ve kafein tüketiminin artması ile birlikte azalmaktadır.

Yapılan çalışmaların bir kısmı ise bireylerde kafein tüketimi ile PH gelişme riski arasındaki ilişkinin cinsiyete bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar göstermiştir ki, erkeklerde PH gelişme riski kafein tüketimine bağlı olarak azalırken, kadınlarda PH gelişme riski ile kafein tüketimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Kafeinin PH ile ilişkisinin kadınlar üzerindeki etkisinin, kadınların menopoz sonrası dönemde olup olmadıklarına ve östrojen tedavisi alıp almadıklarına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Fakat, Ascherio ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı Cancer Prevention Study II isimli bu çalışma, kanser tedavisi gören bir hasta grubu üzerinden yürütüldüğünden, sonuçlar Hormon Replasman Tedavisi (HRT) verilen kadınlara göre ortaya konmuştur, böyle bir kohorttan elde edilen veriler nüfusun genelini yansıtmayabilir.

Çeşitli araştırmalar, kahve ve çay tüketiminin Parkinson hastalığı üzerindeki etkileri konusunda tutarlı olmayan sonuçlar elde etmiştir. Kandinov ve arkadaşlarının 2007 yılında kahve, çay ve sigara tüketiminin Parkinson hastalığının başlama yaşına olan etkisini değerlendirmek için yaptığı retrospektif çalışmada, günde üç fincanın üzerinde kahve tüketiminin Parkinson hastalığının başlangıç yaşını yaklaşık 4,8 yıl geciktirdiği bulunmuştur. Benzer şekilde, aynı miktarda çay tüketimi ise hastalığın başlangıcını yaklaşık 7,7 yıl geciktirmiştir. Kafeinin koruyucu bir etkisinin olabileceği, ancak kahvenin içeriğindeki diğer bileşenlerin bu etkiyi tersine çevirebileceği de düşünülen ihtimallerden biridir. Ancak, bazı çalışmalar çayın, Parkinson hastalığına karşı kahveden daha az etkili olduğunu belirtmektedir.

Demans ve Alzheimer Hastalığı

Kafein tüketimi ile Alzheimer hastalığı arasında doğru orantılı bir korelasyonun varlığını sorgulamak için yapılan çalışmalar; öncelikle *in silico*, *in vitro* ve deneysel hayvan modellerini esas almıştır.

Şimdiye kadar yapılmış *in silico* yaklaşımlı çalışmalar, sayıca yeterli olmamakla birlikte, kafeinin Alzheimer hastalığı üzerinde koruyucu bir rol üstlendiğini öne sürmüşlerdir. Bu koruyucu rolünü de kafeinin amiloid beta peptidi üzerindeki direkt etkisi ile ilişkilendirmişlerdir. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar göstermiştir ki kafein, proteinler arası hidrojen bağlarının yıkılması ve amiloid beta oligomerizasyonunun inhibe edilmesini de içeren çoklu mekanizmalar aracılığıyla amiloid beta kompleks yapılarını destabilize edici potansiyel bir etki taşımaktadır.

In vitro hücre kültürü çalışmaları yapan araştırmacılar ise Alzheimer hastalığı ile kafein arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için bazı hücre içi mekanizmaları aydınlatmaya çalıştıkları farklı bir yaklaşım benimsemişlerdir.

Kafeinin Alzheimer hastalığı patolojisi üzerindeki rolünü açıklamak için yapılan hayvan modeli çalışmalarda çok çeşitli hayvan kullanılmakla birlikte, en çok tercih edileni transgenik fareler olmuştur. Transgenik farelere ek olarak tavşanlar, transgenik olmayan fareler ve nematodlarla yapılan çalışmalar da sonuçların çeşitlendirilmesini sağlamış, kafeinin Alzheimer hastalığı üzerindeki nöroprotektif etkisine ilişkin ek kanıtlar sunmuştur. APP^{sw}

fare serisi ile yapılan çalışmalarla, plazma ve interstisyel sıvı amiloid beta düzeylerinde düşüş sağlayan kafeinin, tek bir dozunun bile Alzheimer hastalığı üzerinde yararlı etkileri olduğu ortaya konmuştur. Koruyucu etkisi üzerine veriler elde etmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Alzheimer hastalığının patolojik belirteçlerinden beyinde amiloid beta proteininin birikmesi dışında Alzheimer hastalığının bir patolojik belirteci daha vardır. Bu belirteç, Tau proteininin anormal fosforilasyonu ile oluşan nörofibriler yumakların beyinde birikmesidir.

Alzheimer hastalığı ile ilgili yapılan hayvan modeli çalışmalarda sıklıkla kullanılan murinlerden biri olan THY-Tau 22 modeli, yaşının ilerlemesiyle birlikte ilk aşamada Tau hiperfosforilasyonu, ilerleyen aşamalarda Alzheimer hastalığına sahip insanların beyin korteksinde rastlanılan nörofibriler yumaklar gibi hareket eden Tau proteini agregatları geliştirir. THY-Tau 22 modelinin beyindeki Tau proteini konsantrasyonu, farenin yaşına bağlı olarak değişmektedir. Bu fare modelinin, kafeinin MSS üzerindeki etkisinin araştırıldığı klinik çalışmalarda kullanımı yaygın olmasa da örnek gösterilebilecek ilgili çalışmalar mevcuttur.

Laurent ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışma, daha önce bahsi geçen hayvan modeli çalışmalar ile paralel sonuçlar ortaya koymuştur. Çalışmada, erkek THY-Tau 22 farelerine 10 ay boyunca kafein uygulanmış, kafein kullanımı nöroinflamasyon ve oksidatif stres düzeyindeki düşüş ile ve hafıza performansındaki artış ile bağlantılı bulunmuştur.

Hem plakları hem de yumakları barındırmasından dolayı üçlü transgenik fareler de Alzheimer çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Beta-Corral ve arkadaşları üçlü transgenik erkek farelerde, uzun süreli olarak uygulanan kafeinin davranışsal ve psikolojik etkilerini incelemiş ve sonuç olarak, uzun süreli kafein uygulamasının öğrenme ve hafıza üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu, demansın davranış ve psikoloji üzerindeki semptomlarını ise alevlendirip olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymuştur.

Transgenik olmayan fareler ile yapılan çalışmalar da fizyolojik mekanizmaların ve kafeinin biliş üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması ve açıklanması hususunda önemli sonuçlar ortaya koymuştur.

İnsanlar üzerinde yapılan boylamsal çalışmalar, kafein tüketiminin demans, Alzheimer hastalığı ve bilişsel gerileme üzerine etkileri hakkında birbiriyle uyuşmayan sonuçlar vermiştir ve mekanizmaların belirsiz olduğu görülmüştür. Canadian Study of Health and Aging'de (CSHA) 65 yaşın üstündeki bireyler ile 5 yıl boyunca takip edilerek yapılan çalışmada, günlük kafein tüketiminin Alzheimer hastalığı riskini %31 oranında azalttığı gözlemlenmiştir. Van Gelder ve arkadaşları, sadece yaşlı erkekler üzerinde 10 yıl boyunca takip ederek yaptıkları çalışma ile kahve tüketen erkeklerde, tü-

ketmeyen erkeklere kıyasla iki kat daha az bilişsel gerileme olduğunu ortaya koymuşlardır. En küçük bilişsel gerileme (0,6 puan) günde üç fincan kahve içenlerde görülmüştür. Sun ve arkadaşları Mendel randomizasyon (MR) yöntemini kullanarak günde çay bardağı başına tüketilen çay miktarının Alzheimer hastalığı, beyin hacmi ve serebral küçük damar hastalığı üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Yapılan birincil MR analizi ile, Alzheimer hastalığı riskinin çay alımıyla büyük oranda arttığı görülmüştür. Elde edilen sonuç, içerisinde aykırı değer testleri, pleiotropi ve heterojenlik testlerini de barındıran duyarlılık analizlerinin tamamını geçmiştir. İkincil MR analizi ise fazladan tüketilen her bir fincan çayın, büyüklüğüne bağlı olarak bilişsel beceriler ile ilişkilendirilen beyindeki gri maddeyi ve sağ hipokampus hacmini önemli derecede azalttığını göstermiştir. İlişkilendirme analizinde, çay tüketimi ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığı görülmüştür. Bu da günde 13 fincanın üzerinde çay tüketmenin Alzheimer hastalığı için bir risk teşkil edebileceğini akıllara getirmiştir. İlişkilendirme analizi ile MR analizi sonuçları birbiri ile uyumlu çıkmıştır. Yapılan bu MR çalışması, fazladan tüketilen her fincan çay ile Alzheimer hastalığı riskindeki artışın potansiyel nedensel bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Genetik olarak öngörülen çay tüketimi ile beyindeki gri madde hacmindeki ve sağ hipokampusadaki küçülme arasındaki bağlantı, aşırı çay tüketiminin dil ve hafıza işlevlerini zayıflattığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, çay tüketiminin beyin hacmini azaltıp Alzheimer hastalığı riskini arttırması yönünde yeni bir muhtemel mekanizmaya ön ayak olmaktadır.

The Maastricht Aging Study'de (MAAS) 24-81 yaşları arasındaki bireylerde alışılmış kafein alımı, 6 yıllık takip süresi boyunca, bilişsel gerileme ile ilişkili bulunmamakla birlikte lokomotor hızın yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir.

KAFEİNİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİ

Yapılan çalışmaya göre, genel olarak 3 mg/kg dozun altında alınan kafein düşük, 3 ve 6 mg/kg dozları arası alınan kafein orta, >6 mg/kg dozları arasında alınan kafein yüksek doz olarak sınıflandırılmaktadır.

Zhang ve arkadaşları; düşük (3mg/kg), orta (6 mg/kg), yüksek (9 mg/kg) dozlarda alınan kafeinin beyin aktivitesi ve bilişsel performans üzerine etkilerini inceleyerek 3 mg/kg dozunun, 6 ve 9 mg/kg dozlarına göre bilişsel fonksiyonların aktivitesi ve performans artışına daha fazla katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Farelerde 10mg/kg dozunda yapılan kafein uygulaması sonucu dopaminergik nöronların kafein tarafından MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) toksisitesine karşı koruma altına alındığı görülmüştür. Kafeinin nöronlar üzerindeki koruyucu etkisi üzerine klinik araştırmalar yapılmış ve

6 hafta boyunca devam eden kontrollü çalışmalarda kafein tüketiminin total BPHDÖ (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği) puanında azalmayı sağladığı ancak motor dalgalanmalar ve hafif ya da şiddetli anormal, istemsiz kas hareketlerinde, gün içi uyuklamalarda herhangi bir azalma sağlamadığı ortaya konmuştur.

Dikkat Ve İşlem Hızı

Bireyin, mevcut olan diğer daha az ilgili bilgileri geri plana atarak kendisine verilen görevle ilgili bilgileri odak noktası haline getirmesine dikkat veya dikkatlilik denir. İşlem hızı ise, bireyin çevresine meydana gelen hızlı değişimleri fark etme, tespit etme ve cevap verme hızıyla ilişkilendirilir.

Kafeinin dikkat ile ilişkisini inceleyen beş çalışma tespit edilmiştir. Bu tespit edilen beş çalışmadan dördünden elde edilen sonuçlar, kafein kullanımının dikkat üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Diğerlerine göre daha yakın zamanda yapılmış diğer bir çalışma ise kafein kullanımını ile dikkat arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. İşlem hızını da inceleyen dört çalışmadan ikisi kafeinin işlem hızına kayda değer bir etkisi olmadığını gösterirken diğer ikisi ise pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.

Hafıza

İncelenen çalışmaların büyük bir çoğunluğundan elde edilen verilere göre, kafein tüketimi hafızayı olumlu yönde etkilemektedir.

Araujo ve arkadaşları, daha önce yaptıkları dikkat ve psikomotor hız konusundaki araştırmaların yanı sıra, uzun süreli kahve tüketimi ile dikkat arasındaki ilişkiyi de incelemişlerdir. Bu incelemeler için, kısa ve uzun süreli hafızayı değerlendirmek amacıyla hatırlama, tanıma, semantik ve fonemik akıcılık testleri kullanılmıştır. 65 – 74 yaş arası bireylerin bir günde içtiği iki ila üç fincan arası kahvenin, hatırladığı kelime sayısını %4 arttırdığı ($p=0,026$) gözlemlenmiştir. Doza bağlı olarak anlamlı bir cevap alınamaması, kafeinin yaşlılarda hafızayı olumlu yönde etkilemesinin yanı sıra, bu etkinin doza bağlı olmadığını göstermektedir.

Kafein tüketimi ve hafıza arasındaki ilişkiyi incelemek için en son yapılmış iki çalışma, beklenenin aksine kafein tüketiminin hafızayı negatif yönde etkilediğini gösteren veriler ortaya koymuştur. Zhang ve arkadaşları; Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) adı verilen, kafeinin bilişsel fonksiyonlara olan etkisini çocuklar üzerinden inceleyen ve hala devam etmekte olan bir çalışmadan elde edilen verileri analiz etmiştir. Bu analizde günlük ortalama $13,00 \pm 43,73$ mg kafein alımı hedeflenmiş; kahve, çay, soda, espresso, enerji içecekleri gibi beş farklı kafeinli içecek kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda, yaygın düşüncenin aksine kafeinin çalışma hafızası, epizodik hafıza, işlem hızı üzerine negatif bir etkisi olduğu ($p < 0,01$) ve çocuklarda

uzun süreli kafein tüketimi ile genel bilişsel performans arasında negatif bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Cornelis ve arkadaşları tarafından yapılan, kafein kullanımı ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada da benzer sonuçlar ortaya konmuştur.

Kafein tüketimi kahve, çay, enerji içecekleri, çikolata gibi besinler aracılığıyla gün geçtikçe artmaya devam ediyor. Kafeinin ruh hali, dikkat, işlem hızı ve hafıza üzerindeki etkilerini inceleyen son zamanlardaki çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar gösteriyor. Mevcut araştırmalara göre, kafeinin ruh hali üzerindeki etkisi daha çok anksiyete özelinde gerçekleşmektedir. Kafeinin işlem hızını arttırmada etkisi olduğu gözlenirken, dikkat üzerinde önemli bir rol oynamadığı ortaya konmuştur. Kafeinin, çoğunlukla bilişsel fonksiyonlardan hafıza üzerine olan etkisinin incelendiği çalışmalara rastlanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen verilerin çoğunluğuna göre kafein tüketimi, yaşlı ve yetişkinlerde hem kısa süreli hem de uzun süreli bellek üzerinde pozitif etkilere sahipken çocuklarda böyle bir etkiye sahip değildir. Bu durum, gelişim çağındaki çocuklar için kafeinin potansiyel zararlı etkilerinin altını çizmekte ve pediatri alanındaki araştırmaların önemini arttırmaktadır.

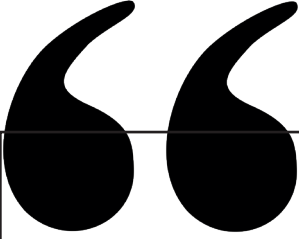
Sonuç olarak düzenli kafein tüketiminin hafıza, dikkat, işlem hızı gibi bilişsel fonksiyonlara olan etkisini inceleyen çalışmaların geneline bakarak söyleyebiliriz ki, kafein işlem hızında artış sağlarken, dikkat üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. Hafıza üzerinde pozitif etkileri bulunmaktadır ve bu pozitif etkiler genellikle yaşlı ve yetişkinlerde görülmektedir. Kafein tüketimi ile bilişsel hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara göre, günde içilen 3-5 fincan kahve ileri yaşlarda Alzheimer hastalığı görülme riskini azaltabilme veya başlangıcını geciktirebilme potansiyeline sahiptir. Kafeinin PH başlamasına karşı koruyucu etki gösterdiğine işaret eden önemli çalışmalar bulunmaktadır, bununla birlikte kafeinin tümörijenik etki potansiyeli taşıdığı ve kalp hastalığı riskinde büyük ölçüde artışa sebep olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKÇA

- Eskelinen, M. H., & Kivipelto, M. (2010). Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 20 Suppl 1, S167–S174. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1404>
- Karayığit, R. (2022). Kafeinli Kahvenin Fiziksel Ve Bilişsel Performans Üzerine Etkisi, Efe Akademi, İstanbul, 6057140680, 9786057140685
- M Yelanchezian, Y. M., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., & Kwakowsky, A. (2022). Neuroprotective Effect of Caffeine in Alzheimer's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(12), 3737. <https://doi.org/10.3390/molecules27123737>
- Fiani, B., Zhu, L., Musch, B. L., Briceno, S., Andel, R., Sadeq, N., & Ansari, A. Z. (2021). The Neurophysiology of Caffeine as a Central Nervous System Stimulant and the Resultant Effects on Cognitive Function. *Cureus*, 13(5), e15032. <https://doi.org/10.7759/cureus.15032>
- Repantis, D., Bovy, L., Ohla, K., Kühn, S., & Dresler, M. (2021). Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology*, 238(2), 441–451. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05691-w>
- Schreiner, T. G., & Popescu, B. O. (2022). Impact of Caffeine on Alzheimer's Disease Pathogenesis-Protective or Risk Factor?. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(3), 330. <https://doi.org/10.3390/life12030330>
- Bresciani, L., Tassotti, M., Rosi, A., Martini, D., Antonini, M., Dei Cas, A., Bonadonna, R., Brighenti, F., Del Rio, D., & Mena, P. (2020). Absorption, Pharmacokinetics, and Urinary Excretion of Pyridines After Consumption of Coffee and Cocoa-Based Products Containing Coffee in a Repeated Dose, Crossover Human Intervention Study. *Molecular nutrition & food research*, 64(18), e2000489. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000489>
- Merighi, S., Travagli, A., Nigro, M., Pasquini, S., Cappello, M., Contri, C., Varani, K., Vincenzi, F., Borea, P. A., & Gessi, S. (2023). Caffeine for Prevention of Alzheimer's Disease: Is the A2A Adenosine Receptor Its Target?. *Biomolecules*, 13(6), 967. <https://doi.org/10.3390/biom13060967>
- Costa, J., Lunet, N., Santos, C., Santos, J., & Vaz-Carneiro, A. (2010). Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 20 Suppl 1, S221–S238. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091525>
- Hancock, D. B., Martin, E. R., Stajich, J. M., Jewett, R., Stacy, M. A., Scott, B. L., Vance, J. M., & Scott, W. K. (2007). Smoking, caffeine, and nonsteroidal antiinflammatory drugs in families with Parkinson disease. *Archives of neurology*, 64(4), 576–580. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.576>
- Ascherio, A., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E. J., McCullough, M. L., Calle, E. E., Rodriguez, C., & Thun, M. J. (2004). Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effect

- cts of estrogen. *American journal of epidemiology*, 160(10), 977–984. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh312>
- Ko T. K. (2023). Does Drinking Coffee Reduce the Incidence of Parkinson's Disease?. *Cureus*, 15(1), e34296. <https://doi.org/10.7759/cureus.34296>
- Kandinov, B., Giladi, N., & Korczyn, A. D. (2009). Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15(1), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.02.011>
- Hu, G., Bidel, S., Jousilahti, P., Antikainen, R., & Tuomilehto, J. (2007). Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(15), 2242–2248. <https://doi.org/10.1002/mds.21706>
- Gupta, S., & Dasmahapatra, A.K. (2019). Caffeine destabilizes preformed A β protofibrils: insights from all atom molecular dynamics simulations. *Physical chemistry chemical physics: PCCP*.
- Cao, C., Cirrito, J. R., Lin, X., Wang, L., Verges, D. K., Dickson, A., Mamcarz, M., Zhang, C., Mori, T., Arendash, G. W., Holtzman, D. M., & Potter, H. (2009). Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 17(3), 681–697. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1071>
- Van der Jeugd, A., Vermaercke, B., Derisbourg, M., Lo, A. C., Hamdane, M., Blum, D., Buée, L., & D'Hooze, R. (2013). Progressive age-related cognitive decline in tau mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 37(4), 777–788. <https://doi.org/10.3233/JAD-130110>
- Laurent, C., Eddarkaoui, S., Derisbourg, M., Leboucher, A., Demeyer, D., Carrier, S., Schneider, M., Hamdane, M., Müller, C. E., Buée, L., & Blum, D. (2014). Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiology of aging*, 35(9), 2079–2090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027>
- Baeta-Corral, R., Johansson, B., & Giménez-Llort, L. (2018). Long-term Treatment with Low-Dose Caffeine Worsens BPSD-Like Profile in 3xTg-AD Mice Model of Alzheimer's Disease and Affects Mice with Normal Aging. *Frontiers in pharmacology*, 9, 79. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00079>
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American journal of epidemiology*, 156(5), 445–453. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf074>
- van Gelder, B. M., Buijsse, B., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A., & Kromhout, D. (2007). Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *European journal of clinical nutrition*, 61(2), 226–232. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602495>
- Sun, Y., Liang, Z., Xia, X., Wang, M. H., Zhu, C., Pan, Y., & Sun, R. (2023). Extra cup of tea intake associated with increased risk of Alzheimer's disease: Genetic insigh-

- ts from Mendelian randomization. *Frontiers in nutrition*, 10, 1052281. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1052281>
- van Boxtel, M. P., Schmitt, J. A., Bosma, H., & Jolles, J. (2003). The effects of habitual caffeine use on cognitive change: a longitudinal perspective. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 75(4), 921–927. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(03\)00171-0](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(03)00171-0)
- Guest, N. S., VanDusseldorp, T. A., Nelson, M. T., Grgic, J., Schoenfeld, B. J., Jenkins, N. D. M., Arent, S. M., Antonio, J., Stout, J. R., Trexler, E. T., Smith-Ryan, A. E., Goldstein, E. R., Kalman, D. S., & Campbell, B. I. (2021). International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 18(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00383-4>
- Zhang, H., Lee, Z. X., & Qiu, A. (2020). Caffeine intake and cognitive functions in children. *Psychopharmacology*, 237(10), 3109–3116. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05596-8>
- Çınar, E., Çakmaklı, G. Y., & Tel, B. C. (2019). Parkinson Hastalığında Nöroprotektif Tedaviler. *Turkish Journal of Neurology*, 25, 189-197.
- Araújo, Larissa Fortunato, Luana Giatti, Rodrigo C. Padilha dos Reis, Alessandra C. Goulart, Maria Inês Schmidt, Bruce B. Duncan, Mohammad Arfan Ikram, and Sandhi Maria Barreto. 2015. “Inconsistency of Association between Coffee Consumption and Cognitive Function in Adults and Elderly in a Cross-Sectional Study (ELSA-Brasil)” *Nutrients* 7, no. 11: 9590-9601. <https://doi.org/10.3390/nu7115487>
- Cornelis, Marilyn C., Sandra Weintraub, and Martha Clare Morris. 2020. “Recent Caffeine Drinking Associates with Cognitive Function in the UK Biobank” *Nutrients* 12, no. 7: 1969. <https://doi.org/10.3390/nu12071969>



Bölüm 3

DİĞER VİRAL PATOJENLERDE KULLANILAN VE FMDV'NİN UMUT VADEDEN İLAÇ ADAYLARI OLAN VİRAL REPLİKASYON İNHİBİSYON AJANLARINDAN FAVİPİRAVİR (T-705) VE FAVİPİRAVİR TÜREVİNİN (T-1105) *in silico* DEĞERLENDİRİLMESİ

İsmail Kaşoğlu¹

Güldan Vapur²

¹ Biyolog İsmail Kaşoğlu, ORCID: 0000-0003-2948-913X

Sanko Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp, Gaziantep, Türkiye.

² Dr Güldan Vapur, ORCID: 0000-0002-6711-3662

Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Nanoteknoloji, Edirne, Türkiye.

Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı, Edirne, Türkiye.

GİRİŞ

Şap hastalığı (FMD), ülkeler arasında hayvansal ürün ve canlı hayvan ticaretini olumsuz yönde etkileyen ve büyük ekonomik kayıplara sebep olan sığır yetiştiriciliğinde salgınlara eğilimli, oldukça bulaşıcı bir enfeksiyöz hastalıktır (Grubman ve Baxt, 2004; Borley vd., 2013). Hayvancılıkta şap virüs (FMDV) enfeksiyonu ciddi üretim kayıplarına neden olur ve etkilediği bölgelerin ekonomisi üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, uluslararası canlı hayvan ve hayvansal ürün ticareti ülkeler arasındaki ekonomik iş birliği için büyük bir kısıtlamadır. Bu hastalık, hayvancılığın yapıldığı hemen hemen tüm bölgelerde görülmüştür. Dünya çapında 100'den fazla ülke hala FMD'den etkilenmektedir ve bu da onu küresel olarak en önemli hastalıklardan biri haline getirmektedir (Knight-Jones ve Rushton, 2013; FAO, 2024). Ülkemiz de dahil olmak üzere özellikle çift toynaklı memelileri etkileyen (sığır, domuz, koyun ve keçi vb. olan), bir çok ülkede büyükbaş hayvan tarımı üzerinde olumsuz etkileri olan Picornaviridae familyasının Aphthovirus alt grubundaki (Tablo1) FMDV'nin neden olduğu viral bir hastalıktır (Rodríguez-Habibe vd., 2020; Belsham vd., 2020). Şap hastalığı virüsü enfeksiyonunun neden olduğu akut, yüksek ateş ve veziküler lezyonlar, hatta hayvanların ölümü gibi inflamatuvar klinik semptomlara neden olur (Alexandersen vd., 2003). Hastalık ilerledikçe veziküller kademeli olarak yırtılır ve boğazda, bronşiyal tüplerde ve midede ülserler belirir ve bu da hemorajik lezyonlara neden olur (Grubman ve Baxt, 2004; Arzt vd., 2011). FMD yetişkin hayvanlarda yüksek bir ölüm oranında olmamasına rağmen, enfekte sürülerin üretkenliğini azaltır (Borley vd., 2013). Yetişkin hayvanlar, uzun bir süre iyileşemedikleri için iştahsızlık, fiziksel zayıflık ve kilo kaybının yanı sıra olgun hayvanların testislerinde şişlik oluşabilir ve ineklerin süt üretimi önemli ölçüde azalabilir (Wu vd., 2024). Çoğu hayvan Şap Hastalığı'ndan kurtulsa da enfekte olmuş bazı hayvanlar asemptomatik taşıyıcılar olarak virüsü diğer hayvanlara taşıyarak onlara da bulaştırabilirler. Yeni doğan hayvanlarda ise miyokardite ve ölüme neden olabilir (Stenfeldt vd., 2014).

Bir RNA virüsü olarak, genomu yaklaşık 8500 nükleotitten (nt) oluşan, uzun bir 5' UTR, konak hücrenin çeviri sistemini kullanarak viral poliproteini kodlayan bir açık okuma çerçevesi (ORF) ve kısa bir 3' UTR bölgesi olmak üzere 3 bileşenden oluşur (Wang vd., 2015). Genom, dört yapısal proteini (VP1, VP2, VP3, VP4) ve 10 yapısal olmayan proteini (Lpro, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B¹²³, 3C, and 3D) kodlayan tek bir ORF'ye sahiptir (Gao vd., 2016). FMDV, tek sarmallı, küçük, zarfsız, pozitif anlamda RNA virüsleridir ve O, A, C, SAT (Güney Afrika bölgeleri) 1–3 ve Asya-1 olmak üzere 7 serotipte sınıflandırılmaktadır. (O) serotipinin II, A serotipinin 32, C serotipinin 5, SAT I serotipinin I, SAT 2 serotipinin 3, SAT 3 serotipinin 4, ASIA I serotipinin ise I alt tipi vardır (Domingo vd., 1995; Knowles ve Samuel, 2003; Grubman ve Baxt, 2004; Wekesa vd., 2014). Ülkemizde en çok görülen serotipler A, O, Asya-1 ve SAT 2 serotipleridir (FAO, 2024). Farklı serotipler arasında antijenik çapraz

koruma yoktur ve virüsün genetik dengesizliğinden dolayı değişen antijenik özelliklere sahip yeni alt tipler ortaya çıkmıştır (Belsham,1993; Domingo vd., 1995). Çapraz bağışıklığın serotipler arasında görülmemesi hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Serotip değişkenliği, bir bağışıklık tepkisinin serospesifik olduğu ve bu nedenle aşuların her serotipe karşı bağımsız olarak koruma sağlamak üzere tasarlandığı anlamına gelir (Rodríguez-Habibe vd., 2020). Düzenli altı aylık aşılama programlarının hastalık yükünün azaltılmasında kesinlikle olumlu bir etkisi vardır (Gunasekera vd., 2022). Ancak enfeksiyonların önlenmesinde yetersiz kalabilir. Bu nedenle günümüzde teknolojinin gelişmesiyle birlikte moleküler düzeyde çalışmalar da önemli ölçüde artarak birçok molekülün yapısı bilgisayar ortamına entegre edilebilmektedir. Bu moleküllerin etkileşimi öncelikle bilgisayar simülasyonu ile araştırılıp daha sonra laboratuvar ortamında gerçekleştirilmektedir. Farmasötik araştırma, karmaşık biyolojik ve kimyasal sistemleri incelemek için çeşitli ilaç keşif programlarına çok sayıda moleküler modelleme yöntemini başarıyla dahil etmiştir. Modern ilaç tasarımında yaygın olarak kullanılan moleküler yerleştirme yöntemleri, makromoleküler hedeflerin bağlanma bölgelerinde benimsenen ligand konformasyonlarını araştırır (Ferreira vd. 2015). Moleküler docking, moleküler dinamik-simülasyon gibi *in silico* çalışmalar sayesinde, moleküllerin birbirleriyle etkileşimleri, biyolojik aktiviteleri, fizikokimyasal özellikleri ve bağlanma enerjileri gibi önemli parametreler hakkında bilgi elde edilebilmektedir bu da farmakoloji alanındaki araştırmalar için oldukça önemli bir adımdır (Scotti vd., 2015; Baig vd., 2016). Protein-ligand etkileşimlerini analiz etmek için moleküler yerleştirme ve niceliksel yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) modelleri gibi hesaplamalı araçlar kullanılarak viral replikasyon inhibisyon ajanlarının protein bağlanma örüntüsü sergilediği tespit edilir (Purificacao vd., 2024). Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD) aday ilaçların değerlendirilmesinde ve yeni ilaçların keşfinde kolay, hızlı ve az maliyetli bir işlem olarak ilaç tasarım çalışmalarında sık kullanılmaktadır (Lohning vd., 2017). Virüslerin moleküler laboratuvar çalışmalarındaki biyogüvenlik zorunlulukları düşünüldüğünde bu docking, moleküler simülasyon ve moleküler dinamik *in silico* çalışmalar sayesinde verilecek olan işlem ve maliyetin daha ekonomik kullanılabileceği düşünülebilir.

Geniş spektrumlu replikasyon inhibitörü olan favipiravir (T-705) (Lefebvre vd., 2014) ve favipiravir türevi (T-1105) (Furuta vd., 2009) anti-FMDV etki gösterir. 2000'li yılların başında incelenmiş olup son zamanlarda da yaygın olarak incelenmektedir. Favipiravir türevi olan T-1105 *in vivo*'da oldukça büyük umudu sergilemiştir. Daha yüksek dozuna (200-400 mg/kg/gün) rağmen, domuzlarda ve koyalarda ateş gibi semptomları ve klinik belirtileri önemli ölçüde bastırdığı belirtilmiştir (Furuta vd., 2009).

FAVİPİRAVİR (T-705, T-1105)

Favipiravir (T-705, 6-floro-3-hidroksipirazin-2-karboksamid) influenza virüslerine karşı kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Furuta vd., 2005). Bu ajan, virüs içindeki Ribonükleik Asit (RNA) bağımlı RNA polimerazını engeller (Furuta vd., 2013). Ayrıca, bu ajan arenavirüslerin, bunyavirüslerin, flavivirüslerin, alfavirüslerin ve norovirüslerin replikasyonunu önler (Jin vd., 2015). Ebola virüsü (Smither vd., 2014) ve SARS-CoV-2 için adaydır (Malik vd., 2022). T-1105 ise FMDV tedavisinde T-705'ten daha etkili bir ajandır. Özellikle T-1105, koyalara oral yoldan ve domuzlara yemlerinde uygulandığında ümit verici sonuçlar gösterir (Onodera vd., 2023). T-1105 de T-705 gibi viral RNA'ya bağlı RNA polimerazını inhibe ederek antiviral bir etki göstermiştir. Yani hem T-705 hem de T-1105 influenza virüsü RNA polimerazını inhibe etmiştir (Furuta vd., 2005). Geniş spektrumlu replikasyon inhibitörleri ve mutajenik nükleotid analogları (T-1105) gelecekteki salgınlar için Kyushu Adası'nda depolanmaktadır. Son zamanlarda, aşılamaı tamamlayacak için antiviral ajanları belirleme eğilimi olmuştur. Bu nedenle, T-1105, FMD aşılamaının etkilerini artırmada önemli bir faktör olabilir. Bir FMD salgınına hazırlanmak için dezenfeksiyon ve viral replikasyon inhibitörleri için çok seviyeli bir yaklaşım gereklidir (Onodera vd., 2023). İnfluenza virüsünün dört tipi vardır. Bunlardan İnfluenza A ve C çeşitli türleri (insanlar dahil) enfekte ederken, influenza B neredeyse yalnızca insanları enfekte eder ve influenza D sığırları ve domuzları enfekte eder (Hay vd., 2001; Sheng vd., 2014; Collin vd., 2015; Kumar vd., 2018;). Grip virüsleri, Orthomyxoviridae ailesindeki tüm virüsler gibi, tek sarmallı genomlara sahip zarflı RNA virüsleridir (Shuo vd., 2017). Ebola virüsleri ise, hem insanları hem de insan olmayan primatları etkileyen oldukça virulan zoonoz olan Ebola hemorajik ateşinin (EHF) etken maddeleridir. Şiddetli ve genellikle ölümcül bir hastalıktır. Mononegavirales takımının Filoviridae familyasından olan Ebola virüsü, tek iplikli, zarflı, negatif RNA virüsüdür (Hartman vd., 2008; Na vd., 2015). T-705'in Ebola virüsüne karşı ilk kullanımı Smither vd. tarafından 2014 yılında bildirilmiştir. İlaveten, Şiddetli akut solunum yolu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) de COVID-19'a neden olan bir koronavirüs türüdür (Zimmer, 2021). SARS-CoV-2, insanlarda bulaşıcı olan pozitif yönlü tek sarmallı bir RNA virüsüdür (Machhi vd., 2020; Chan vd., 2020). SARS-CoV-2 zoonotik kökenlidir; koronavirüsler insanları, çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar dahil diğer memelileri ve kuş türlerini enfekte eder (V'kovski vd., 2021).

İnfluenza, SARS-CoV-2, Ebola virüsü gibi RNA virüs temelli hastalıklarda virüsün RNA polimeraz enzimi çeşitli ajanlarla bloke edilerek çoğalmasının kontrol altına alınması hedeflenmektedir. Bu antiviral ajanlar benzer RNA virüsü hastalıklarında kullanılsa da etkinliği polimerazın özgülüğüne ve yapısal farklılıklarına göre değişmekte, bu da başarı şansını azaltabilmekte veya engelleyebilmektedir. Bu yüzden RNA virüsünün neden olduğu tüm hastalıklarda

bu ajanlar hemen aynı etkiyi gösterememektedir. Şap hastalığı ülkemiz de dahil olmak üzere özellikle sığırları etkileyen, bir çok ülkede büyükbaş hayvan tarımı üzerinde olumsuz etkileri olan Picornaviridae familyasının Aphtovirus alt grubundaki şap virüsünün neden olduğu hastalıktır. Bir RNA virüsü olması nedeniyle yukarıda bahsettiğimiz RNA polimeraz inhibe edici ajanı ve türevinin etkileri olası tedavi profilleri bir çok benzer aday ilaç için çalışılmıştır. Bu çalışmalarda yine bazı antiviral ajanlar çeşitli düzeylerde etkinlik göstermiştir. Çalışmamızda benzer özellik gösteren şap virüsü RNA polimerazı üzerinde bu aday ilacı ve türevinin moleküler docking çalışması yapılmıştır (Ferreira vd. 2015). Böylece ilacın etkinliği karşılaştırmalı olarak elde edilmiş olup, bu sonuçların klinik çalışmalarla uygunluğu karşılaştırılarak benzer araştırmalarda *in silico* çalışmalar için bir ön veri edilmesi yöntemi sunulmuştur. Sonuçların klinik verilerle uyumluluk göstermesi halinde bu tür benzer ilişki göstermesi düşünülen ilaç adaylarının klinik çalışma öncesi veri sağlaması amacıyla aday ilaç çalışmalarına önemli bir destek sunabilmesi düşünülmüştür. İlaç keşfi sürecinin getirdiği çeşitli sınırlamalar nedeniyle, son zamanlarda bu alanda *in silico* yaklaşımlar yaygın olarak uygulanmaktadır (Kaur vd. 2019).

Tablo 1. Çeşitli RNA Virüslerinin özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi (Kuhn, 2020)

| Virüs Family | Virüs ismi | Hastalık | Etkilediği grup | Virüs zinciri | Virüs yükü | Virüs yapısı |
|------------------|--|---|---|---------------|------------|--------------|
| Picornaviridae | Aphthovirus | FMDV | Memeli Hayvan (sığır, manda, at, domuz, koyun, keçi, köpek vb.) | Tek | Pozitif | Zarfsız |
| | Enterovirus Coxsackie Poliovirus, | Gastrointestinal FMDV | İnsan Memeli hayvan | Tek | Pozitif | Zarfsız |
| | Kobuvirus, | Gastroenterit | İnsan, Sığır, domuz, köpek, kedi | Tek | Pozitif | Zarfsız |
| | Hepatovirus | Karaciğer iltihabı | İnsan | Tek | Pozitif | Zarfsız |
| | Rhinovirus | Grip, Soğuk algınlığı | İnsan | Tek | Pozitif | Zarfsız |
| Flaviviridae | Hepatit C virüsü | Karaciğer hastalığı, siroz | İnsan | Tek | Pozitif | Zarflı |
| | Zika virüsü Dang virüsü Sarı humma virüsü Batı Nil virüsü | Sivri sinek ısırığı ile oluşan ciltte lekeler | İnsan Atlar Memeli hayvanlar (nadir) | Tek | Pozitif | Zarflı |
| Orthomyxoviridae | Influenzavirus A, influenzavirus B, influenzavirus C, isavirus, | Grip Soğuk algınlığı | İnsan Domuz Sığır | Tek | Negatif | Zarflı |
| Filoviridae | Ebola virus, Marburg virus | Hemorajik ateş | İnsan Primatlar Memeli hayvanlar | Tek | Negatif | Zarflı |

| | | | | | | |
|---------------|---|--|--|------|---------|---------|
| Hepeviridae | Hepatit E | Karaciğer iltihabı | | Tek | Pozitif | Zarfsız |
| Reoviridae | Rotavirus | İshal | İnsan Memeli hayvanlar (Sığır, domuz, manda, kuş, kedi vb.) | Çift | Pozitif | Zarfsız |
| Coronaviridae | İnsan koronavirüsü 229E, İnsan koronavirüsü NL63, İnsan koronavirüsü OC43, İnsan koronavirüsü HKU1, Orta Doğu solunum sendromuyla ilişkili koronavirüs Sığır Koronavirüs (BCOV) Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS COV) Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS COV2) | Pnomoni Ciddi solunum yolu enfeksiyonu | İnsan Sığır Evcil hayvanlar (kedi, köpek) | Tek | Pozitif | Zarflı |

MATERYAL VE METOT

Favipiravir (T-705) ve türevi (T-1105) 4 RNA virüsü polimeraz aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi karşılaştırılmak üzere çalışıldı. Çalışmada yer alacak virüs proteinleri 3 boyutlu yapısı bilinen ve şap virüsü haricinde daha önce *in silico* docking çalışması yapılmış olanlar dahil edildi (Rhyman vd., 2018).

Moleküler Docking aşamaları

Virüs RNA bağımlı RNA polimeraz 3 boyutlu yapıları RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) protein veri tabanından elde edilmiştir

Protein yapıları

İnfluenza A virüsü, viral RNA bağımlı RNA polimeraz (FluA) başlangıç yapısı PD-B'den (PDB kimliği: 4WSB) elde edildi (Reich vd., 2014).

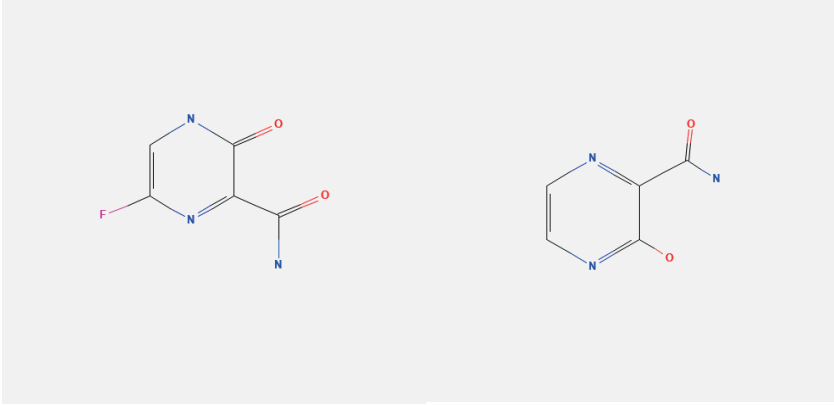
SARS-Cov2, RNA bağımlı RNA polimeraz (NSP12) başlangıç yapısı PDB'den (PDB kimliği: 6M71) elde edildi (Gao vd., 2020).

Ebola virüsü, viral proteini 35'in (VP35) başlangıç yapısı PDB'den (PDB kimliği: 4IBG) elde edildi (Brown vd., 2014).

Şap virüsü, virüs 3D polimeraz başlangıç yapısı PDB'den (PDB kimliği: 5JXS) elde edildi (Herod vd., 2016)

Ligand Yapısı

Favipiravir T-705 ve türevi T-1105 (Furuta vd., 2009) 3 boyutlu moleküler yapıları PUBCHEM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) kimya veri tabanından (sırasıyla PubChem CID: 492405 ve PubChem CID: 294642) elde edilmiştir.



Şekil1. Favipiravir T-705 kimyasal yapısı (pubchem)

Şekil2. Favipiravir türevi T-1105 kimyasal yapısı (Pubchem)

Moleküler Docking Hazırlık

Docking öncesi hazırlık Pymol (Scrödinger LLC, versiyon 3.0) ve AutoDockTools 1.5.7 (The Scripps Research Institute, versiyon 1.5.7) programlarında yapılmıştır. Tüm reseptör proteinlerin üzerinde bulunan heteroatomlar, primerler ve su molekülleri kaldırılıp polar hidrojen atomları, Kollman-Amber birleşik atom kısmi yükleri ve solvasyon parametreleri Auto Dock Tools (Morris vd., 1998) kullanılarak eklenmiştir.

Reseptör proteinlere ligandların yerleştirme bölgeleri için AutoDockTools programında gömülü olarak gelen Grid3D eklentisinde her bir virüs proteini için aşağıdaki ölçülerde belirlenmiştir.

| | |
|--|---|
| Şap virüsü, kutu boyutu: 60 X 58 X 54, | Kutu merkezi: 19,92 X 31,686 X 22,668 |
| Ebola virüsü, kutu boyutu: 44 X 36 X 62, | Kutu merkezi: 0,003 X 29,304 X 11,404 |
| İnfluenza A virüsü, kutu boyutu: 106 X 100 X 84, | Kutu merkezi: 1071,85 X -25,92 X 382,80 |
| SARS-Cov-2, kutu boyutu: 64 X 82 X 98, | Kutu merkezi: 121,499 X 123,272 X 127,073 |

GridBox aralık ayarı tüm proteinlerde 1 Å olarak ayarlanmıştır. Böylece reseptörlerin tüm kısımları kutu içine dahil edilmiştir.

Moleküler Docking

Docking sonucu ile elde edilen ligand 3-boyutlu yapıları Pymol moleküler görüntüleme işlem programında yerleşim bölgeleri analiz edildikten sonra atom pozisyonlarının kök ortalama kare sapması (RMSD) hesaplaması yapılmıştır.

SONUÇLAR

Favipiravir (T-705) ve türevi (T-1105) 4 RNA virüsü polimeraz aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi karşılaştırılmıştır.

Influenza A: RCSB protein veri tabanından elde edilen yarasadan izole edilmiş influenza A polimeraz (PDB kimliği: 4WSB) üzerinde T-705 ile docking sonucunda Asn518, Ser520, Asn641, Ser665 ve Tyr657 bağlanma göstermiştir. (Şekil 3a) T-1105 ile docking sonucunda ise Val139, Glu525 ve Arg641 pozisyonundaki amino asitler ile bağ yaptığı görülmüştür. (Şekil 3b)

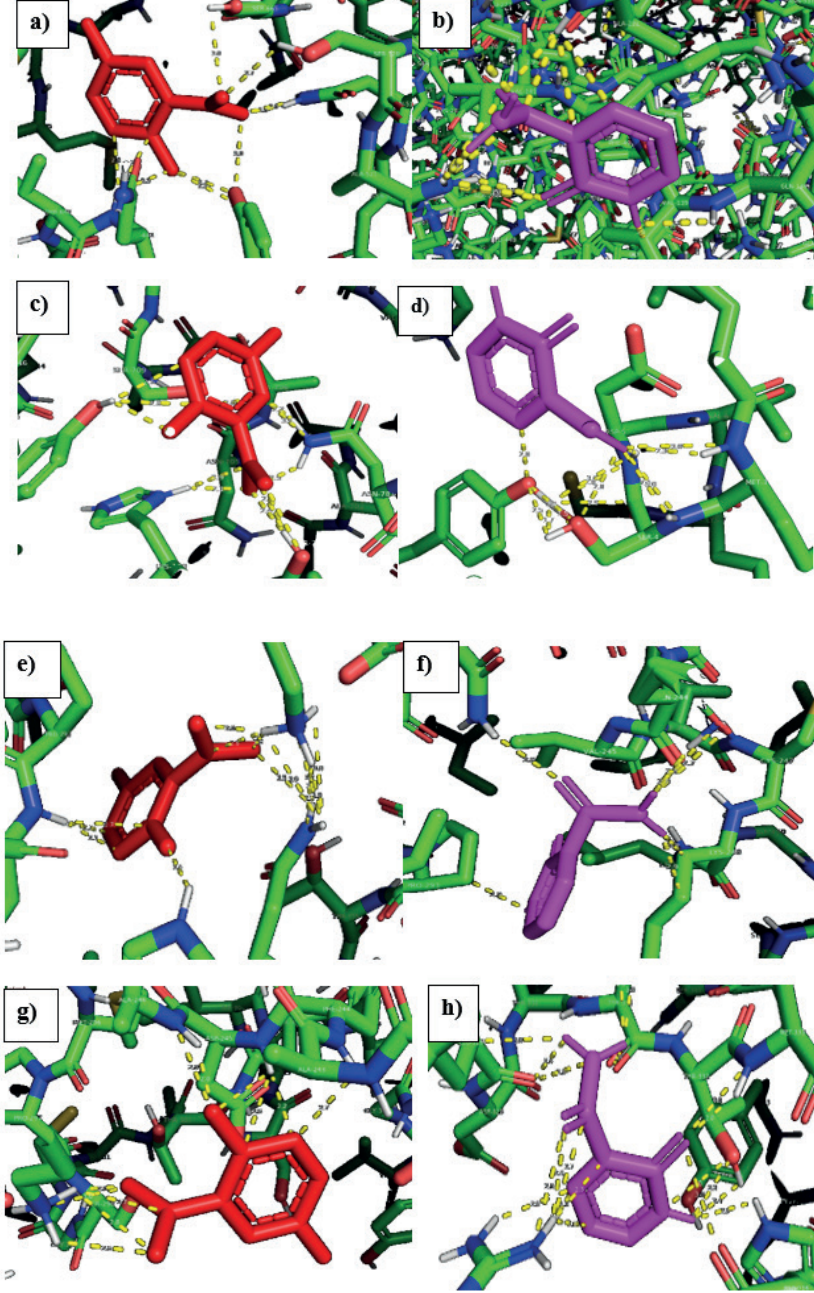
SARS-COV2: SARS-Cov-2 RNA-bağımlı RNA polimeraz (PDB kimliği: 6M71) ile yapılan docking çalışmasında; T-705 ile His133, Tyr129, Ser709, Asn781 ve Ser784 amino asitleri ile bağlanırken (Şekil 3c), T-1105 Lys2, Met3, Ser4, Tyr420 ve Phe429 ile bağ yaptığı görülmüştür. (Şekil 3d)

Ebola Virüsü: Ebola virüsün VP35 (PDB kimliği: 4IBG) T-705 ile docking sonucu Lys248, Val294, His296 ve Gln329 amino asitleri arasında etkileşim olduğu görülmüştür (Şekil 3.e). T-1105 ile docking sonucunda ise Gln241, Pro293, Gln244, Lys248 ve Gln329 amino asitlerine bağlandığı görülmüştür. (Şekil 3f)

Şap Virüsü: Şap virüsü 3D polimerazın (PDB kimliği: 5JXS) T-705 ile docking sonucunda Lys59, Phe244, Asp245, Ala246, Ser298 (Şekil 3g) T-1105 ile Arg84, Pro209, Leu328, Tyr331 ve Met333 aminoasitlerinin olduğu bölgeye bağlandı görülmüştür. (Şekil 3h)

Tablo 2 Ligandların virüs proteinlerine en düşük bağlanma enerjileri ve atom pozisyonlarının kök ortalama kare sapması (RMSD)

| | T-705 | | T-1105 | |
|--------------|------------------------------|----------|------------------------------|----------|
| | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) | RMSD (Å) | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) | RMSD (Å) |
| İnfluenza A | -5,8 | 1,935 | -5,7 | 1,888 |
| SARS-Cov-2 | -5,1 | 1,875 | -4,9 | 1,672 |
| Ebola Virüsü | -5,0 | 1,882 | -4,9 | 1,956 |
| Şap Virüsü | -5,1 | 1,612 | -5,2 | 1,787 |



Şekil 3 Moleküler Docking sonuçları

- a) Influenza A – T-705, b) Influenza A – T-1105, c) SARS-Cov-2 – T-705,
d) SARS-Cov-2 – T1105, e) Ebola Virüsü – T-705, f) Ebola virüsü – T-1105,
g) Şap virüsü – T-705, h) Şap virüsü – T-1105

Tüm docking sonuçları RMSD değerleri PyMol programında hesaplanmış ve $<2 \text{ \AA}$ olarak bulunmuştur (Tablo 2). Tüm docking sonuçlarında T-705 ve türevi T-1105'in farklı bölgelere yerleştiği dikkati çekmektedir.

Tablo 3 T-705 ve T-1105'in bağlandığı amino asit pozisyonları

| | T-705 | T-1105 |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| İnfluenza A | N518, S520 N641, S665, Y657 | V139, E525 R641 |
| SARS-Cov-2 | H133, Y129, S709, N781, S784 | K2, M3, S4, Y420, F429 |
| Ebola Virüsü | K248, V294, H296, Q329 | Q241, P293, Q244, K248, Q329 |
| Şap Virüsü | K59, F244, D245, A246, S298 | R84, P209, L328, Y331, M333 |

İki liganda da influenza T-1105 hariç tüm docking sonuçlarında 5 farklı amino asit ile bağ yaptığı görülürken T-1105'in amin grubu ile influenza'nın 641'inci pozisyondaki arginine amin grubuna 3 farklı hidrojen bağı ile bağlandığı görülmektedir. Tüm etkileşimlerde herhangi bir amino asit yan zinciri ile en 1 adet çift oluştuğu görülmüştür. T-705 en çok asparagin ve serin ile etkileşime girerken T-1105 ebola virüs VP35 proteinindeki glutaminin olduğu bölgeye yerleştiği görülmektedir (Tablo 3). 2 ligand da influenza A ve ebola virüsü reseptörlerinde en az 1 ortak amino asite bağlanırken SARS-Cov-2 ve şap virüsünde her bir ligand farklı bölgelere bağlanmıştır (Şekil 3, Tablo 3).

TARTIŞMA

Favipiravir (T-705) ve türevi (T-1105), ayak ve ağız hastalığı virüsüne (FMDV) karşı etki gösterir. Özellikle T-1105'in, FMDV tedavisinde T-705'ten daha etkili olduğu belirtilmiştir (Furuta ve ark., 2005). T-1105, koyalara oral yoldan ve domuzlara yemlerinde uygulandığında ümit verici sonuçlar gösterir. T-1105, FMDV aşısıyla birlikte ayak ve ağız hastalığı (FMD) salgınlarıyla mücadelede kullanılabilir (Onodera ve ark., 2023). Daha yüksek dozuna (200-400 mg/kg/gün) rağmen, domuzlarda ve koyalarda ateş gibi semptomları ve klinik belirtileri önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (Furuta ve ark., 2009). Domuzlar üzerinde yapılan bir in vivo çalışmada, hayvanlara ayak tabanının sağ tarafına 10^6 TCID₅₀ FMDV O/JPN/2000 enjekte edildi. FMDV aşılmasından 1 saat önce başlayarak 6 gün boyunca günde iki kez yiyeceklerle karıştırılmış 200 mg/kg dozunda T-1105 dört domuzda oral yoldan verildi. Tedavi edilen ve tedavi edilmeyen T-1105 grupları sırasıyla altı ve iki domuzdan oluşuyordu. Plazma ve burun sürüntü örnekleri alınarak kantitatif PCR (qPCR) ile Virolojik test, sıvı faz blokajlı ELISA ile immünolojik test ve virüs nötralizasyon testleri yapıldı. Kontrol domuzlarında (T-1105 olmadan), ateş, ayaklarında veziküller ve topallama gibi tipik FMD klinik semptomları gözlenirken T-1105 ile tedavi edilen domuzlarda deney boyunca klinik FMD semptomları gözlemlenmedi. Tedavi edilmeyen hayvanlar, tedavi edilen hayvanlardan en az üç gün

önce plazmada FMDV gösterdi. T-1105 ile tedavi edilen hayvanlardan alınan burun sürüntülerinde veya viral plak testinde virüs tespit edilmediği belirtildi. Virüs, tespit seviyelerinin altına etkili bir şekilde düşürüldü ve anti-FMD antikor titrelerindeki artış, T-1105 tedavisinden sonra baskılandı; bu, virüs replikasyonunun enfekte domuzlarda bu bileşik tarafından etkili bir şekilde engellendiğini göstermektedir. Domuzların sığır gibi diğer konaklardan yaklaşık 1000 kat daha fazla virüs salgıladığı bilindiği ve önemli çoğaltıcı konaklar olduğu için, virüs salgılanmasının engellenmesi FMDV ile enfekte olmuş domuzların tedavisinde oldukça önemli bir faktördür. Bu bileşik yiyecek yoluyla verilebildiğinden, çok sayıda hayvan nispeten az çabayla tedavi edilebilir. Bu nedenle, T-1105 domuzlarda FMD'yi kontrol etmek için güçlü bir araç olabilir (Sakamoto ve ark., 2006). Daha önce oluşturulmuş ve tanımlanmış bir kobay modelinde, hayvanlara beş gün boyunca günde iki kez oral yoldan T-1105 (400 mg/kg/gün) uygulandı. İlk T-1105 uygulamasının ardından, 1 saat sonra FMDV [O1 Manisa:100 kobay (GP) ID₅₀] intraplantar bölgeye aşılandı. Toplam 14 T-1105 ile tedavi edilen hayvan ayak tabanı lezyonlarından tamamen korundu. Enfeksiyondan toplam dört gün sonra (dpi), hayvanların yarısının serumunda, organlarında ve oral sürüntülerinde ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral RNA tespit edildi (Takehisa, 2014). Toplamda 10 hayvana ticari çift yağlı emülsiyonla inaktive edilmiş O1 ELISA aşısının tek bir dozu (2 ml) verildi. Üç hafta sonra, bağışıklanmış hayvanlara FMDV aşısı yapıldı. Aşılanan tüm hayvanlar ayak tabanı lezyonlarından korundu. 4 dpi'de, aşılanmış ve aşılanmamış on hayvandan sadece birinde klinik semptomlar olmaksızın serumda FMDV görüldü. Tedavi edilen ve aşılanan hayvanların ortalama viral RNA seviyeleri, T-1105 ile tedavi edilmeyen ve aşılanmamış kontrollerden önemli ölçüde daha düşüktü ($P < 0,01$). Bu sonuçlar, T-1105'in FMD salgınlarıyla mücadele için uygunluğunu gösterdi (Takehisa, 2014).

Nishi ve ark., (2022) yaptıkları bir çalışmada T-1105'in FMDV'ye karşı antiviral etkisini, evcil domuzların deneysel enfeksiyonuyla değerlendirmişlerdir. Tüm yedi FMDV serotipinin 28 referans suşunun replikasyonunu sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda güçlü bir şekilde engellediğini ortaya koymuşlardır. T-1105, porsinofilik FMDV serotipi O, topotip CATHAY aşılamasından 1 saat önce veya 6 saat sonra domuzlara oral yoldan uygulandı. T-1105 uygulanan domuzların hiçbiri FMD'nin klinik belirtilerini göstermedi. Serumlarında, ağız ve burun akıntılarında veya virüs aşılmasından 48 saat sonra toplanan dokularda enfeksiyöz FMDV veya FMDV'ye özgü genler tespit edilmedi. Bu bulgular, T-1105 uygulamasının domuzlarda FMDV'nin yayılmasını kontrol etmede etkili olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. Şu anda mevcut olan FMD aşıları aşılamadan 4-7 gün sonrasına kadar koruma sağlamadığından, salgınlar sırasında FMD virüsünün (FMDV) yayılmasını kontrol etmenin tek alternatif yöntemi antiviral ajanların uygulanması

dır. Bundan dolayı Favipiravir ve en çok aday ilaç olarak çalışılan bir başka türevinin daha önce çalışılmış olan antiviral aktivitesi picornavirs ailesinde özellikle endüstriyel tarımı çok etkileyen şap hastalık etkeni olan virüs de dahil edilerek karřılařtırılmalđ olarak çalışılması denenmiştir. Viral enfeksiyonların bazıları aşılama ile engellenebilse de, bazı virüslerin daha hızlı mutasyon ve modifikasyon yeteneği, aşıların virslerdeki sınırlı ve bazen de süreli etkisi nedeniyle yeterli olamamaktadır. İşte bu tür tıbbi zorluklarda antiviral ajanlara çok fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Belirli tedavilerde kullanılan ilaçlar antiviral etkileri bakımından incelenmekte veya onay almış bir antiviral ajanın başka türevleri başka yakın antiviral aktiviteleri araştırılmaktadır.

Sonuç olarak

Birbirine benzer işlev ve/veya yapısı olan proteinlerin aynı ligand ile benzer etkileşim göstermesi sđđırlarda şap hastalığının kontrolü veya ortadan kaldırılması, hayvancılık ve hayvancılık ürünlerine yönelik uluslararası ihracat pazarında ülkeler için oldukça önem arz etmektedir. şap hastalığının endemik olduğu birçok ülkede hayvan hareketlerine kısıtlamalar ve biyogüvenlik önlemlerinin uygulanması zordur. şap aşısı hastalığa karşı korunmanın geleneksel yolu olmasına rağmen, şap aşıların erken enfeksiyondan korunmak için kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle salgın durumlarında FMDV'nin yayılmasını kontrol etmek için antiviral ajanların uygulanmasına yönelik alternatif stratejiler de gereklidir. şap virüsü hakkında moleküler düzeyde mevcut olan önemli bilgiler ve virüs-konakçı etkileşimlerinin anlaşılmasının sınırlı olması nedeniyle, yeni aşı adayları, yeni hızlı tanı testleri ve antiviral kontrol yaklaşımları geliştirilmektedir. Diğer viral patojenlerde kullanılan replikasyon inhibisyon ajanlarının FMDV' ye özgü antiviral ilaçları tasarlanmasına yardımcı olup şap hastalığı kontrol ve nleme stratejilerinin geliştirilmesi için katkı verici olabilir. Bu nedenle, FMD'ye yönelik araştırmaların yürütülmesi, hastalığın kontrolü, önlenmesi, ortadan kaldırılması ve hastalığın neden olduğu ekonomik kayıpların en aza indirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bulgular, etkili antiviral tedaviler arayışında önemli bir adım olarak umut vaad ediyor ve yeni geniş spektrumlu antiviral ilaçların geliştirilmesini etkileme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKÇA

- Grubman, M.J. & Baxt, B. (2004). Foot-and-mouth disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 17(2):465-493.
- Borley, D.W., Mahapatra, M., Paton, D.J., Esnouf, R.M., Stuart, D.I., Fry, E.E. (2013). Evaluation and Use of In-Silico Structure-Based Epitope Prediction with Foot-and-Mouth Disease Virus. *PLoS ONE* 8(5): e61122.
- Knight-Jones, T.J.D., & Rushton, J. (2013). The economic impacts of foot and mouth disease—What are they, how big are they and where do they occur? *Preventive Veterinary Medicine*, 112(3-4), 161–173.
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). (2024). Foot-and-mouth disease quarterly report., January - March, 8 Eylül 2024 tarihinde <https://www.fao.org/eufmd/resources/reports/quarterlyreport/en/> adresinden alındı
- Rodríguez-Habibe, I., Celis-Giraldo, C., Patarroyo, M.E., Avendaño, C., Patarroyo, M.A. (2020). A Comprehensive Review of the Immunological Response against Foot-and-Mouth Disease Virus Infection and Its Evasion Mechanisms. *Vaccines* 8(4):764.
- Belsham, G. J., Kristensen, T., Jackson, T. (2020). Foot-and-mouth disease virus: Prospects for using knowledge of virus biology to improve control of this continuing global threat. *Virus Res.* 281: 197909.
- Alexandersen, S., Zhang, Z., Donaldson, A. I., Garland, A.J.M. (2003). The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *Journal of Comparative Pathology*, 129 (1), 1–36.
- Arzt, J., Baxt, B., Grubman, M.J., Jackson, T., Juleff, N., Rhyan, J., Rieder, E., Waters, R., Rodriguez, L.L. (2011). The pathogenesis of foot-and-mouth disease II: Viral pathways in swine, small ruminants, and wildlife; myotropism, chronic syndromes, and molecular virus-host interactions. *Transbound Emerg. Dis.* 58 (4):305–326.
- Wu, Y., Li, L., Bai, W., Li, T., Qian, X., Liu, Y., Wang, S., Liu, C., Wan, F., Zhang, D., Liu, Y., Wu, K., Ling, Y., Zhou, H., Meng, F., Zhang, Y., Cao, J. (2024). RNA-Seq analysis reveals the different mechanisms triggered by bovine and equine after infection with FMDV. *Vet Med Sci.*, 10(5):e1569.
- Stenfeldt, C., Pacheco, JM., Borca, MV., Rodriguez, LL., Arzt, J. (2014). Morphologic and phenotypic characteristics of myocarditis in two pigs infected by foot-and mouth disease virus strains of serotypes O or A. *Acta Vet. Scand.*, 56 (1): 42.
- Wang, G., Wang, Y., Shang, Y., Zhang, Z. (2015). How foot-and-mouth disease virus receptor mediates foot-and-mouth disease virus infection. *Virology* 12: 9.
- Gao, Y., Sun, S.Q., Guo, H.C. (2016). Biological function of Foot-and-mouth disease virus non-structural proteins and non-coding elements. *Virology* 13:107.
- Domingo, E., Mateu, M. G., Escarmis, C., Martinez-Salas, E., Andreu, D., Giralt, E.,

- Verdaguer, N., Fita, I. (1995). Molecular evolution of aphthoviruses. *Virus Genes*, 11(2-3), 197–207.
- Knowles, N.J., & Samuel, A.R. (2003). Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus. *Virus Research* 91(1): 65–80.
- Wekesa, S.N., Sangula, A.K., Belsham, G.J., Muwanika, V.B., Heller, R., Balinda, S.N., Masembe, C., Siegismund, H.R. (2014). Genetic diversity of serotype A foot-and-mouth disease viruses in Kenya from 1964 to 2013; implications for control strategies in eastern Africa. *Infect Genet Evol* 21, 408–417.
- Belsham, G.J. (1993). Distinctive features of foot-and-mouth disease virus, a member of the picornavirus family; aspects of virus protein synthesis, protein processing and structure. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 60(3), 241–260.
- Gunasekera, U., Biswa, J.K., Machado, G., Ranjan, R., Subramaniam, S., Rout, M., Mohapatra, J.K., Pattnaik, B., Singh, R.P., Arzt, J., Perez, A., VanderWaal, K. (2022). Impact of mass vaccination on the spatiotemporal dynamics of FMD outbreaks in India, 2008–2016. *Transbound Emerg Dis*. 69(5):e1936-e1950.
- Ferreira, L.G., Dos Santos, R.N., Glaucius Oliva, G., Andricopulo, A.D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*. 20(7):13384-421.
- Scotti, L., & Scotti, M.T. (2015). Computer aided drug design studies in the discovery of secondary metabolites targeted against age-related neurodegenerative diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15(21):2239-52.
- Baig, M.H., Ahmad, K., Roy, S., Ashraf, J.M., Adil, M., Siddiqui, M.H., Khan, S., Kamal, M.A., Provazník, I., Choi, I. (2016). Computer aided drug design: Success and limitations. *Current Pharmaceutical Design*, 22(5), 572-581.
- Purificacao, A.D., Silva-Mendonca, S., Cruz, L.V., Sacramento, C.Q., Temerozo, J.R., Fintelman-Rodrigues, N., Souza de Freitas, C., Godoi, B.F., Vaidergorn, M., Leite, J.A., Salazar Alvarez, L.C., Freitas, M.V., Silvac, M. F. B., Martin, B.A., Lopez, R.F.V., Neves, B.J., Costa, F. T.M., Souza, T.M.L., Emery, F.S., Carolina Horta Andrade, C.H., and Nonato, M.C. (2024). Unveiling the Antiviral Capabilities of Targeting Human Dihydroorotate Dehydrogenase against SARS-CoV-2. *ACS Omega*, 11418–11430.
- Lohning, A.E., Levonis, S.M., Williams-Noonan, B., Schweiker, S.S. (2017). A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists. *Curr Top Med Chem*. 17(18):2023-2040.
- Lefebvre, D.J., De Vleeschauwer, A.R., Goris, N., Kollanur, D., Billiet, A., Murao, L., Neyts, J., De Clercq, K. (2014). Proof of concept for the inhibition of foot-and-mouth disease virus replication by the anti-viral drug 2'-C-methylcytidine in severe combined immunodeficient mice. *Transbound Emerg Dis* 61: e89-e91.
- Furuta, Y., Takahashi, K., Shiraki, K., Sakamoto, K., Smeets, D.F., Barnard, D.L., Gowen, B.B., Julander, J.G., Morrey, J.D. (2009). T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res* 82(3):95-102.

- Furuta, Y., Takahashi, K., Kuno-Maekawa, M., Sangawa, H., Uehara, S., Kozaki, K., Nomura, N., Egawa, H., Shiraki, K. (2005). Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 49(3): 981-986.
- Furuta, Y., Gowen, B.B., Takahashi, K., Shiraki, K., Smee, D.F., Barnard, D.L. (2013). Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 100(2): 446-454.
- Jin, Z., Tucker, K., Lin, X., Kao, C.C., Shaw, K., Tan, H., Symons, J., Behera, I., Rajwanshi, V.K., Dyatkina, N., Wang, G., Beigelman, L., Deval, J. (2015). Biochemical evaluation of the inhibition properties of favipiravir and 2'-C-methyl-cytidine triphosphates against human and mouse norovirus RNA polymerases. *Antimicrob Agents Chemother* 59 (12): 7504-7516.
- Smither, S.J., Eastaugh, L.S., Steward, J.A., Nelson, M., Lenk, R.P., Lever, M.S. (2014). Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res* 104: 153-155.
- Malik, P., Jain, S., Jain, P., Kumawat, J., Dwivedi, J., Kishore, D. (2022). A comprehensive update on the structure and synthesis of potential drug targets for combating the coronavirus pandemic caused by SARS-CoV-2. *Arch Pharm (Weinheim)* 355(5): e2100382.
- Onodera, T., Sakudo, A., Sugiura, K., Haritani, M., Furusaki, K., Kirisawa, R. (2023). Antiviral agents and disinfectants for foot-and-mouth disease (Review). *BIO-MEDICAL REPORTS*, 19: 57.
- Hay, A., Gregory, V., Douglas, A., Lin, Y. (2001). The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 356 (1416): 1861-70.
- Sheng, Z., Ran, Z., Wang, D., Hoppe, A.D., Simonson, R., Chakravarty, S., Hause, B.M., Li, F. (2014). Genomic and evolutionary characterization of a novel influenza-C-like virus from swine. *Archives of Virology.* 159 (2): 249-55.
- Collin, E.A., Sheng, Z., Lang, Y., Ma, W., Hause, B.M., Li, F. (2015). Cocirculation of two distinct genetic and antigenic lineages of proposed influenza D virus in cattle. *Journal of Virology.* 89 (2): 1036-42.
- Kumar, B., Asha, K., Khanna, M., Ronsard, L., Meseko, C. A., Sanicas, M. (2018). The emerging influenza virus threat: status and new prospects for its therapy and control. *Archives of Virology.* 163 (4): 831-844.
- Shuo, S., Fu, X., Li, G., Kerlin, F., Veit, M. (2017). Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence.* 8 (8): 1580-1591.
- Hartman, A.L., Bird, B.H., Towner, J.S., Antoniadou, Z.A., Zaki, S.R., Nichol, S.T. (2008). Inhibition of IRF-3 activation by VP35 is critical for the high level of virulence of ebola virus. *J Virol*; 82:2699-704.
- Na, W., Park, N., Yeom, M., Song, D. (2015). Ebola outbreak in Western Africa 2014: what is going on with Ebola virus?. *Clinical and Experimental Vaccine Research.* 4 (1): 17-22.

- Zimmer, C. (2021). The Secret Life of a Coronavirus – An oily, 100-nanometer-wide bubble of genes has killed more than two million people and reshaped the world. Scientists don't quite know what to make of it. *The New York Times*. Erişim: 13.09.2024
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A.M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M.D., Blomberg, W.R., Meigs, D.D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R.C., Chang, L., Gendelman, H.E., Kevadiya, B.D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 15 (3): 359–386.
- Chan, J.F., Yuan, S., Kok, K.H., To, K.K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C.C., Poon, R.W., Tsoi, H.W., Lo, S.K., Chan, K.H., Poon, V.K., Chan, W.M., Ip, J.D., Cai, J.P., Cheng, V.C., Chen, H., Hui, C.K., Yuen, K.Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 395 (10223): 514–523.
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews. Microbiology*. 19 (3): 155–170.
- Kaur, T., Ashwini Madgulkar, A., Mangesh Bhalekar, M., Asgaonka, K. (2019). Molecular Docking in Formulation and Development. *Curr Drug Discov Technol.* 16(1):30-39.
- Kuhn, J.H. (2020). Virus Taxonomy. Reference Module in Life Sciences. *Encyclopedia of Virology*. pp. 28–37
- Rhyman, L., Tursun, M., Abdallah, H.H., Choong, Y.S., Parlak, C., Kharkar, P., Ramasami, P. (2018). Theoretical investigation of the derivatives of favipiravir (T-705) as potential drugs for Ebola virüs. *Physical Sciences Reviews.*, 2017019.
- RCSB PDB protein veri tabanı 30 Eylül 2024 tarihinde (<https://www.rcsb.org/>) adresinden alındı.
- Reich, S., Guilligay, D., Pflug, A., Malet, H., Berger, I., Crepin, T., Hart, D., Lunardi, T., Nanao, M., Ruigrok, R.W., Cusack, S. (2014). Structural insight into cap-snatching and RNA synthesis by influenza polymerase. *Nature*. 516 (7531):361-6
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., Yang, X., Li, J., Yang, H., Liu, Z., Xu, W., Guddat, L.W., Wang, Q., Lou, Z., Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* 368: 779-782.
- Brown, C.S., Lee, M.S., Leung, D.W., Wang, T., Xu, W., Luthra, P., Manu Anantpadma, M., Shabman, R.S., Melito, L.M., MacMillan, K.S., Borek, D.M., Zbyszek Otwinowski, Z., Ramanan, P., Stubbs, A.J., Peterson, D.S., Binning, J.M., Tonelli, M., Olson, M.A., Davey, R.A., Ready, J.M., Basler, C.F., Amarasinghe, G.K. (2014). *In silico* derived small molecules bind the filovirus VP35 protein and inhibit its polymerase cofactor activity. *J Mol Biol*. 426:2045–58.

- Herod, M.R., Ferrer-Orta, C., Loundras, E.A., Ward, J.C., Verdaguer, N., Rowlands, D.J., Stonehouse, N.J. (2016). Both cis and trans Activities of Foot-and-Mouth Disease Virus 3D Polymerase Are Essential for Viral RNA Replication. *Journal of Virology*. 90 (15): 6864-6883.
- PUBCHEM 30 Eylül 2024 tarihinde (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adresinden alındı.
- T-1105 Pubchem 1 Ekim 2024 tarihinde <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/403835887> adresinden alındı.
- T-705 Pubchem 1 Ekim 2024 tarihinde <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/403835890> adresinden alındı.
- PYMOL 1 Ekim 2024 tarihinde <https://www.pymol.org/> adresinden alındı.
- Morris, G.M., Goodsell, D.S., Halliday, R.S., Huey, R., Hart, W.E., Belew, R.K., Olson, A.J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J Comput Chem*. 19:1639-62.
- Sakamoto, K., Ohashi, S., Yamazoe, R., Takahashi, K. and Furuta, Y. (2006). The inhibition of FMD virus excretion from the infected pigs by an antiviral agent, T-1105. FAO report of the research group of the standing technical committee of european commission for the control of Foot and-Mouth Disease, Paphos, Cyprus. FAO Ap pendix 64, 418-424.
- Takehisa, T. (2014). FMD Status and Control Strategy In Japan. Symposium on Prevention and Control of Foot and Mouth Disease. Tokyo, Japan.
- Nishi, T., Fukai, K., Masujin, K., Kawaguchi, R., Ikezawa, M., Yamada, M., Nakajima, N., Komeno, T., Furuta, Y., Sugihara, H., Kurosaki, C., Sakamoto, K., Morioka, K. (2022). Administration of the antiviral agent T-1105 fully protects pigs from foot-and-mouth disease infection. *Antiviral Res* 208: 105425.