



**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**FAVİPİRAVİRİN SIÇANLARDA DOZA BAĞIMLI
PULMONOTOKSİK ETKİLERİ
BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRME**

Zeynep SÜLEYMAN

Danışman: Prof. Dr. Durdu ALTUNER

**TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Ağustos 2023
Her Hakkı Saklıdır**

ZEYNEP SÜLEYMAN

TIBBİ FARMAKOLOJİ NABİLİM DALI

DOKTORA

2023

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**FAVİPİRAVİRİN SIÇANLARDA DOZA BAĞIMLI
PUMONOTOKSİK ETKİLERİ
BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Zeynep SÜLEYMAN

Danışman: Prof. Dr. Durdu ALTUNER

**TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Ağustos 2023
Her Hakkı Saklıdır**

Bu tez BAP tarafından TDK-2022-849 proje numarası ile desteklenmiştir

Kabul ve Onay

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora programında öğrenci Zeynep SÜLEYMAN tarafından Prof. Dr. Durdu ALTUNER danışmanlığında hazırlanan “Favipiravirin Sıçanlarda Doza Bağımlı Pulmonotoksik Etkileri Biyokimyasal ve Histopatolojik Değerlendirme” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 01/08/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Durdu ALTUNER İmza:

Üye : Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN İmza:

Üye : Prof. Dr. Taha Abdulkadir ÇOBAN İmza:

Üye : Prof. Dr. Pelin TANYERİ İmza:

Üye : Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU İmza:

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun /08/ 2023 tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Filiz YANGILAR

Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk

“Favipiravirin Sıçanlarda Doza Bağımlı Pulmonotoksik Etkileri Biyokimyasal ve Histopatolojik Değerlendirme” isimli “Doktora” tezım tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 01/08/2023

(İmza)

Zeynep SÜLEYMAN

ÖZET

Doktora Tezi

FAVİPİRAVİRİN SIÇANLARDA DOZA BAĞIMLI PULMONOTOKSİK ETKİLERİ BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Zeynep SÜLEYMAN

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Durdu ALTUNER

Amaç: Favipiravirin sıçanlarda doza bağımlı akciğer toksisitesine etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Deney hayvanları sağlıklı (SG), 100 mg/kg favipiravir (FAV-100), 200 mg/kg favipiravir (FAV-200), 400 mg/kg favipiravir (FAV-400) olarak dört gruba ayrıldı. Hayvan gruplarına sırası ile favipiravir 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda oral yoldan gavaj ile mideye verildi. SG grubuna ise sadece distile su oral gavaj ile (0.5 ml) uygulandı. Bu prosedür günde iki kez bir hafta boyunca tekrarlandı.

Bulgular: Biyokimyasal deney sonuçlarımız, Favipiravirin sıçan akciğer dokusunda doza bağımlı bir şekilde Malondialdehit (MDA) ve Total Oksidan Status (TOS) gibi endojen oksidan parametrelerin artışına, Total Glutasyon (tGSH), Süperoksit Dismutaz (SOD) ve Total Antioksidan Status (TAS) gibi antioksidanların azalışına neden olduğunu göstermiştir. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, doza bağımlı olarak 100 mg/kg dozda favipiravir grubunda intersitisyel pnömoni ve lenfoid hiperplazi hafif düzeyde iken, yüksek dozlarda şiddetli olduğu görülmüştür.

Sonuç: Favipiravirin dozu arttıkça, sıçanların akciğer dokularındaki oksidan düzeylerin arttığı, antioksidan düzeyin azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, favipiravirin sıçanlarda doza bağımlı olarak pulmonotoksik etkiye neden olduğu görülmüştür.

2023, 81 sayfa

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Favipiravir, Oksidan, Pulmonotoksiste, Sıçan

ABSTRACT

PhD Thesis

DOSE DEPENDENT PULMONOTOXIC EFFECTS OF FAVIPIRAVIR IN RATS BIOCHEMICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION

Zeynep SÜLEYMAN

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmacology

Supervisor: Professor Doctor Durdu ALTUNER

Aim: This study is to investigate the effect of favipiravir on dose-dependent lung toxicity in rats biochemically and histopathologically.

Materials and Methods: Experimental animals were divided into four groups as healthy (HG), 100 mg/kg favipiravir (FAV-100), 200 mg/kg favipiravir (FAV-200), and 400 mg/kg favipiravir (FAV-400). Favipiravir was administered orally by gavage to the animal groups at doses of 100, 200 and 400 mg/kg, respectively. In the SG group, it was administered by gavage only distilled water (0.5 ml). This procedure was repeated twice daily for a week.

Results: Our biochemical results showed that Favipiravir dose-dependently increased endogenous oxidant parameters such as Malondialdehyde (MDA) and Total Oxidant Status (TOS), Total glutathione (tGSH), Superoxide Dismutase (SOD) and Total Antioxidant Status (TAS) demonstrated that antioxidants decreased in rat lung tissue. In histopathologically, interstitial pneumonia and lymphoid hyperplasia were mild in the 100 mg/kg dose of favipiravir group, while it was severe at high doses.

Conclusion: As the dose of favipiravir increased, the oxidant levels increased and the antioxidant level decreased in the lung tissues of the rats. In line with these results, it was observed that favipiravir caused a dose-dependent pulmonotoxic effect in rats.

2023, 81 pages

Keywords: Antioxidant, Favipiravir, Oxidant, Pulmonotoxicity, Rat

TEŞEKKÜR

Bütün doktora eğitimim boyunca ve tez sürecinde bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, bana yol gösteren çok kıymetli danışmanım Prof. Dr. Durdu ALTUNER' e,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de bana ışık olan, her daim elimden tutan değerli hocam Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN' a,

Bu süreçte desteğini hiç esirgemeyen Prof. Dr. T. Abdulkadir ÇOBAN' a,

Bölümümüzün diğer kıymetli hocalarım Doç. Dr. Renad MAMMADOV ve Doç. Dr. Aslı Özbek BİLGİN' e,

Doktora eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım Dr. Seval BULUT, Doç. Dr. Reşit ÇOŞKUN, Dr. Bülent YAVUZER, Dr. Osman Kağan ÇAKIR ve Dr. Ömer Faruk DEMİR'e,

Bu süreçte yanımda olan Doç. Dr. Sevil Karahan YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Necla KASIMOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi' Demet GÜNEŞ'e,

Proje numarası "TDK-2022-849" olan bu tezime destek veren Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) birimine,

Öncelikle beni bu günlere getiren canım anneme ve babama, Süleyman ailesine,

En büyük desteğim eşim Doç. Dr. Bahadır SÜLEYMAN' a ve en değerli varlıklarım, çocuklarım Yavuz ve Kağan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Zeynep SÜLEYMAN

Ağustos, 2023

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
Bilimsel Etiğe Uygunluk.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	Vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Favipiravir.....	3
2.1.1. Yapısı ve Etki Mekanizması.....	3
2.1.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	4
2.1.3. Favipiravir ve Analoglarının Antiviral Etkileri	4
2.1.4. Yan Etkileri	9
2.1.5. Güvenliği	9
2.1.6. Favipiravirin Akciğerdeki Etkisi	10
2.1.7. Favipiravirin Diğer Organlar Üzerine Etkisi	11
2.2. Akciğer.....	14
2.2.1. Akciğerlerin Gelişimi	14
2.2.2. Akciğerlerin Anatomisi	14
2.2.3. Akciğerlerin Histolojisi	15
2.2. COVID-19.....	17
2.3. Serbest Radikaller	18
2.3.1. Serbest Radikal Çeşitleri	19
2.4. Reaktif Oksijen Türlerinin Etkileri	22
2.4.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Membran Lipidleri Üzerine Etkileri	23
2.4.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Proteinler Üzerine Etkileri	24
2.4.3. Reaktif Oksijen Türlerinin DNA Üzerine Etkileri	24

2.4.4. Reaktif Oksijen Türlerinin Karbonhidrat üzerine etkileri	25
2.5. Oksidatif Stres	25
2.6. Oksidanlar	26
2.6.1. Malondialdehit (MDA).....	26
2.6.2. Myeloperoksidaz (MPO).....	26
2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	27
2.8. Enzimatik Antioksidanlar	27
2.8.1. Süperoksid Dismutaz (SOD).....	27
2.8.2. Katalaz (CAT)	28
2.8.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx).....	28
2.8.4. Glutasyon Redüktaz (GR).....	28
2.9. Non Enzimatik Antioksidanlar.....	28
2.9.1. Glutasyon (GSH)	28
2.9.2. α Tokoferol.....	29
2.9.3. β karoten	29
2.9.4. C Vitamini	30
2.9.5. Melatonin.....	30
2.10. Total Oksidan Status (TOS)	31
2.11. Total Antioksidan Status (TAS).....	31
2.12. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)	32
3. MATERYAL VE METOT.....	33
3.1. Deney Hayvanları.....	33
3.2. Kimyasal Maddeler	33
3.3. Deney Grupları.....	33
3.4. Deneyin Yapılışı.....	34
3.4.1. Cerrahi ve Farmakolojik İşlemler.....	34
3.5. Kullanılan Alet ve Kimyasal Maddeler.....	34
3.6. Akciğer Dokusunun Biyokimyasal Analizi	35
3.6.1. Numunelerin hazırlanması	35
3.7. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini.....	36

3.7.1. Malondialdehit Tayini (MDA)	36
3.7.2. Total Glutasyon Tayini (tGSH)	36
3.7.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Tayini (SOD).....	36
3.7.4. Total Oksidan Status Tayini (TOS).....	37
3.7.5. Total Antioksidan Status Tayini (TAS).....	37
3.7.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)	37
3.8. Histopatolojik Analizler	37
3.9. İstatistiksel Analizler.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	39
4.1.1. MDA ve tGSH Analiz Sonuçları.....	39
4.1.2. SOD Analiz Sonuçları	42
4.1.3. TOS ve TAS Analiz Sonuçları	43
4.1.4. OSI Analiz Sonuçları.....	45
4.2. Histopatolojik Bulgular	46
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61
EKLER	78
Ek-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onay Formu	79
Ek-2. Bilimsel Araştırma Projeleri Onay Formu	80
ÖZGEÇMİŞ	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Favipiravir ve Analoglarının Kimyasal Yapısı	3
Şekil 2.2. Akciğerlerin Anatomik Yapısı.....	17
Şekil 2.3. Reaktif Oksijen Türlerinin Etki Mekanizması	23
Şekil 2.4. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	31
Şekil 4.1. MDA Analiz Sonuçları.....	39
Şekil 4.2. tGSH Analiz Sonuçları.....	40
Şekil 4.3. SOD Analiz Sonuçları.....	42
Şekil 4.4. TOS Analiz Sonuçları.....	43
Şekil 4.5. TAS Analiz Sonuçları.....	44
Şekil 4.6. OSİ Analiz Sonuçları.....	45
Şekil 4.7. Sağlıklı Sıçan Grubu Akciğer Dokusu.....	47
Şekil 4.8. FAV-100 Sıçan Grubu Akciğer Dokusu.....	48
Şekil 4.9. FAV-100 Sıçan Grubu Akciğer Dokusu.....	49
Şekil 4.10. FAV-200 Sıçan Grubu Akciğer Dokusu.....	50
Şekil 4.11. FAV-200 Sıçan Grubu Akciğer Dokusu.....	51
Şekil 4.12. FAV-400 Sıçan Grubu Akciğer Dokusu.....	52
Şekil 4.13. FAV-400 Sıçan Grubu Akciğer Dokusu.....	53

TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Bazı Serbest Radikaller ve Reaksiyonları.....	21
Tablo 3.5.1. Kullanılan Cihazlar ve Firma Listesi.....	34
Tablo 3.5.2. Kullanılan Kimyasalların Listesi.....	35
Tablo 4.1. Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri.....	41



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
X	Ortalama
SD	Standart Sapma
°C	Santigrat derece

Kısaltmalar

<i>8-OHdG</i>	8-hidroksi-2-deoksiguanozin
<i>ALT</i>	Alanin Aminotransferaz
<i>AO</i>	Xsantin Oksidaz
<i>AST</i>	Aspartat Aminotransferaz
<i>CAT</i>	Katalaz
<i>C_{max}</i>	Maksimum Plazma Konsantrasyonu
<i>CI</i>	Güven Aralığı
<i>CYP</i>	Sitokrom P450
<i>DEHAM</i>	Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi
<i>DNA</i>	Deoksiribo Nükleik Asit
<i>ELISA</i>	Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi
<i>FAV-100</i>	100 mg/kg favipiravir
<i>FAV-200</i>	200 mg/kg favipiravir
<i>FAV-400</i>	400 mg/kg favipiravir
<i>GPx</i>	Glutasyon Peroksidaz
<i>GR</i>	Glutasyon Redüktaz
<i>GSH</i>	Glutasyon
<i>H&E</i>	Hematoksilen-Eozin
<i>H₂O₂</i>	Hidrojen Peroksit

<i>HCIO</i>	Hipoklöröz Asit
<i>HNE</i>	4-Hidroksinonenal
<i>LPO</i>	Lipid Peroksidasyon
<i>MDA</i>	Malondialdehit
<i>NADPH</i>	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
<i>OH</i>	Hidroksil
<i>OSI</i>	Oksidatif Stres Indexi
<i>PUFA</i>	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
<i>RNA</i>	Ribonükleik Asit
<i>ROS</i>	Reaktif Oksijen Türleri
<i>SG</i>	Sağlıklı Grup
<i>SOD</i>	Süperoksid Dismutaz
<i>SOR</i>	Serbest Oksijen Radikalleri
<i>T 1/2</i>	Yarılanma Ömrü
<i>T-705</i>	Favipiravir
<i>T-705-RTP</i>	İbofuranosil-5'-trifosfat
<i>TAS</i>	Total Antioksidan Status
<i>TOS</i>	Total Oksidan Status
<i>XO</i>	Xsantin Oksidaz

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, patojen viral enfeksiyonlara karşı araştırmaların ihmal edildiği ve yeni ilaçların geliştirilemediği, bu nedenle patojenik virüslerin yeniden ortaya çıkması ile beraber virüslerle savaşmanın da zorlaştığı bilinmektedir. Bu enfeksiyonlarla mücadelede güçlü antiviral ilaçlara ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Mevcut olan güçlü antiviral ilaçlar sınırlı sayıda enfeksiyonları etkilediği (HIV, Herpes, Hepatit B ve C) için yeni patojenlere karşı yetersiz kalmaktadır. Ayrıca Ebola virüsü, Zika virüsü, Chikungunya virüsü ve gelişmekte olan RNA virüslerine karşı da herhangi bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Gelecekte ortaya çıkacak patojenlere karşı geniş spektrumlu antiviral ilaçların araştırılması önem kazanmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonlarla mücadelede güçlü antiviral ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Favipiravir (6-fluoro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid) bu doğrultuda yapılan araştırmalar sonucunda geliştirilen az sayıda ilaçlardan biridir. Favipiravir ilk olarak Toyoma Chemical Co.Ltd tarafından influenza virüsüne karşı geliştirilmiştir. T-705 olarak da adlandırılan favipiravir, nöraminidaz ve M2 inhibitörlerine dirençli olan İnfluenza A ve İnfluenza B virüsü suşlarına karşı güçlü antiviral aktivite göstermiştir (Furuta ve ark., 2017).

Favipiravir viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın (RdRp) inhibitörü olan geniş antiviral spektrumlu bir nükleosit türevi ön ilaçtır (Garcia-Lledo ve ark., 2022). Dokularda fosforibosilasyon ve fosforilasyon yoluyla aktif şekli olan favipiravir-ribofuranosil-50-trifosfat metabolitine dönüştürülür (Furuta ve ark., 2013). Favipiravir Japonya'da influenza virüsüne karşı onaylanmış ve sonradan Ebola, Nörovirüs, Enterovirüs gibi birçok RNA virüslerine de etkili olduğu öğrenilmiştir (McCreary ve Pogue, 2020). Favipiravirin Ebola ve SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkisi yüksek dozlarda görüldüğü için, COVID-19 enfeksiyonunda da yüksek dozlarda kullanımı önerilmiştir (Beigel ve ark., 2020). Ancak, Favipiravir yüksek dozlarda daha şiddetli yan etki oluşturmaktadır (Pilkington ve ark., 2020). Favipiravir kullanımı esnasında en sık görülen yan etkilerin diyare, nefrotoksisite, serum ürik asit ve transaminaz düzeylerinde artış, beyaz küre ve nötrofil düzeyinde azalma olduğu ifade edilmektedir.

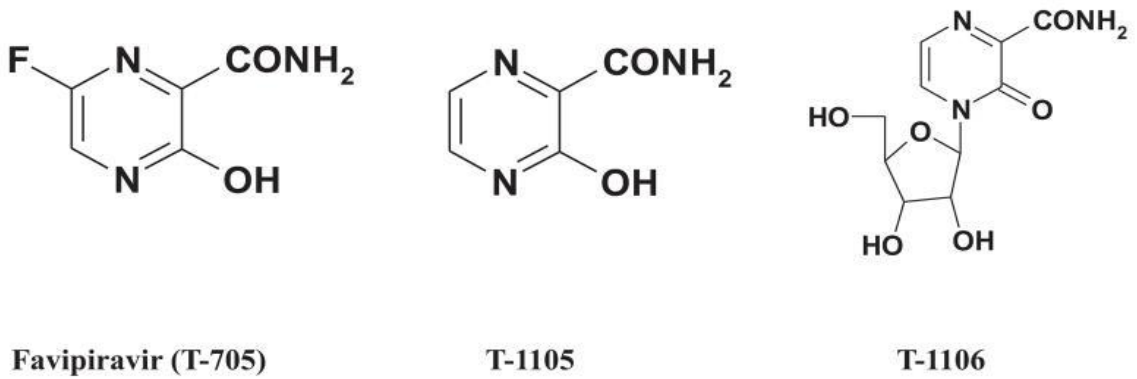
Daha seyrek olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, ciltte kızarıklık, kaşıntı, deliryum, halüsinasyon ve konvülsiyon görülmektedir (Chen ve ark., 2021a; Ebru ve ark., 2021). Şiddetli ve ölümcül yan etkilerin erkeklerde ve 64 yaşın üzerindeki kişilerde daha sık meydana geldiği rapor edilmiştir (Kaur ve ark., 2020). Ayrıca, favipiravirin birden fazla türde teratojenik olduğu ve gebelikte kullanımının kontrendike olduğu belgelenmiştir (Hayden ve Shindo, 2019). Favipiravirin üreme fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkisi oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (Balci ve ark., 2022). Favipiravirin son yıllarda artan kullanımı ve oksidatif stres ile genotoksisitenin ilaca bağlı toksisitenin iki önemli göstergesi olduğu bildirilmiştir (Gunaydin-Akyildiz ve ark., 2022). Yine Son zamanlarda yapılan deneysel bir çalışmada favipiravirin karaciğerde malondialdehid (MDA) düzeyini artırarak, glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi endojen antioksidan düzeylerini ise azaltarak hepatotoksisiteye yol açtığı bildirilmiştir (Kara ve ark., 2022). Bilici S ve arkadaşları favipiravire bağlı oksidatif ve inflammatuar karaciğer hasarının doz artışı ile şiddetlendiğini göstermişlerdir (Bilici ve ark., 2023). Literatürden edinilen bilgiler, favipiravirin bir güvenlik endişesi olmaya devam ettiğini işaret etmektedir (Pilkington ve ark., 2020). Ayrıca, Favipiravir ilişkili hasarın patogeneğinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) olduğunu düşündürmektedir. Literatürde favipiravirin artan dozlarda akciğerlerdeki toksik etkisine ait bilgiler bilinmemektedir. Hangi dozlarda ne tür bir toksik etki yaptığına dair bir bilgiye literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, artan dozlarda favipiravir uygulanan sıçanların akciğer dokusunda olası oksidatif hasar şiddetinin ilaç dozu ile ilişkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Favipiravir

2.1.1. Yapısı ve Etki Mekanizması

Favipiravir (T-705) bir pürin bazlı analog ve antiviral bir ilaçtır (Joshi ve ark., 2021). Favipiravir hücre içinde ribosillenerek ve fosforillenerek ibofuranosil-5'-trifosfat (T-705-RTP) aktif metabolitini oluşturur (Furuta ve ark., 2017). Bu ilacın pirazinkarboksamid türevleri olan T-1105 ve T-1106 (Şekil 2.1) Toyama Chemical Co., Ltd. tarafından bulundu ve sentezlendi (Furuta ve ark., 2013). Favipiravir, kimyasal yapısından beklendiği gibi bir pürin analogu olarak işlev görür ve guanozin ve adenozin yerine dahil edilir (Shiraki ve Daikoku, 2020). Favipiravir, yeni oluşan viral RNA sürecine, hatalı bir viral RdRp oluşumuna neden olarak dahil olur (Joshi ve ark., 2021). Temel olarak antiviral etkisini, ribonükleik asite (RNA) bağımlı RNA polimerazını seçici ve güçlü bir şekilde inhibe ederek replikasyonu ve transkripsiyonu engelleyerek gösterir (Jakubczyk ve ark., 2020). Ayrıca, favipiravir-RTP, koronavirüs onarım makinelerinden kaçabilen bir mutajen olarak çalışır (Joshi ve ark., 2021).



Şekil 2. 1. Favipiravir ve Analoglarının Kimyasal Yapısı

Favipiravir (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide), T-1105 (3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) ve T-1106 (3,4-dihydro-3-oxo-4-β-D-ribofuranosyl-2-pyrazinecarboxamide).

2.1.2. Farmakokinetik Özellikleri

Favipiravirin karmaşık, doğrusal olmayan, zamana, doza ve ağırlığa bağlı farmakokinetiği vardır (Lagočka ve ark., 2021). Favipiravir insanlarda plazma proteinlerine %54 oranında bağlanır (Mentre ve ark., 2015) Sadece tek doz ve oral alındığında favipiravirin 2 sa içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ulaştığı ve 2-5.5 sa eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) olduğu bilinmektedir (Madelain ve ark., 2016). Primatlarda yapılan deneyler her gün düzenli olarak intravenöz yolla favipiravir uygulaması sonucu 7. günden sonra favipiravirin plazma konsantrasyonu düşüş gözlemlenmiştir (Madelain ve ark., 2016). Favipiravir kullanan 66 hastada ise ilacın kararlı durum konsantrasyonu 2. günde 46.1 µg/mL iken 4. günde 25.9 µg/mL'a düşmüştür (Nguyen ve ark., 2017) Yüksek dozlarda favipiravir verildiğinde C_{max} ulaşma süresinde ve yarılanma ömründe bir artış olduğu bildirilmiştir (Madelain et al., 2016). Akut Akciğer hasarı oluşturulan sıçanlara favipiravir (20 mg/kg oral) verildiğinde C_{max} düzeyinin düştüğünü fakat fitokimyasal bileşimlerle beraber C_{max} düzeyinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (Gour ve ark., 2022).

Favipiravir, birçok ilacın metabolizmasında etkili olan (CYP) sitokrom P450 enzimlerinden bağımsız bir şekilde karaciğerde metabolize edilir (Joshi ve ark., 2021) Çoğunlukta aldehit oksidaz (AO) kısmen de ksantin oksidaz (XO) ile birlikte inaktif formu favipiravir-M1'e dönüşerek böbreklerden ıtrah edilir (Madelain ve ark., 2016) Literatürde favipiravirin XO inhibitörü allopurinol ve AO inhibitörü verapamil ile ilaç/ilaç etkileşimine bakıldığında, favipiravir metabolizmasının büyük oranda AO ile gerçekleştiği kanıtlanmıştır (Askin Ozek ve ark., 2022). Farelerde favipiravir intravenöz yolla uygulandığında başta karaciğer, sonra safra kesesi ve bağırsaklarda görülmesi karaciğer yoluyla atıldığına işaret etmektedir (Bocan ve ark., 2019). Ayrıca, favipiravir veya metabolitleri semen ve anne sütünde de saptanmıştır (Lagočka ve ark., 2021)

2.1.3. Favipiravir ve Analoglarının Antiviral Etkileri

Favipiravirin güçlü antiviral etkisinden dolayı solunum sinsityal virüsü, arenavirüsler, hantavirüsler, flavivirüsler, enterovirüsler gibi birçok enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (Furuta ve ark., 2013). Bu virüslerin dışında başka virüslere karşı

da etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Favipiravir (200 mg/kg) vero hücrelerinde West Nile virusnn (WNV) replikasyonunu inhibe ettiği ve bayindeki viral yükü azaltarak etkili olduğu bulunmuştur. Rat ve hamsterlarda yapılan deneylerde WNV kaynaklı viral enfeksiyonlara karşı deney hayvanlarını koruduğu rapor edilmiştir (Morrey ve ark., 2008). İn vitro deneylerde Zika virüs (ZIKV) suşlarının replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Baz ve ark., 2017; L. Cai ve ark., 2017). Yapılan bir başka çalışmada ise favipiravirin ve ribavirin kombinasyonunun vero hücrelerinde yerleşik olan ZIKV virüsleri üzerinde herhangi bir etki artışı gözlenmemiştir. Tek başına favipiravir uygulaması ile favipiravir-ribavirin uygulamasının sonucunda benzer ZIVK viral titreleri elde edilmiştir (Pires de Mello ve ark., 2018). Benzer çalışmalarda eşit dozlarda verilen favipiravir ve ribavirin kombinasyonunda sinerjik antiviral etki ortaya koymadığını göstermiştir. (Baz ve ark., 2017). Yapılan bu in vitro çalışmalar favipiravirin ZIVK virüsüne karşı etkin tedavi sağlamayacağını göstermiştir. Son dönemlerde yapılan çalışmaların insan nöronal progenitör hücreleri, insan dermal fibroblastları ve akciğer adenokarsinom hücreleri (A549) dahil farklı hücre hatlarında Asya ve Afrika ZIKV suşlarının replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca favipiravir uygulaması ZIKV ile enfekte olan insan nöronal progenitör hücrelerinde virüs kaynaklı hücre ölümlerini önlediği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2018). Buna karşılık insan pluripotent kök hücre menşeli nöronal hücrelerde ZIVK virüsünün replikasyonunu inhibe edememiştir (Lanko ve ark., 2017).

Favipiravirin etkili olduğu diğer bir virüs Sarı ateş virüsüdür (YFV). Favipiravir vero hücrelerinde YFV replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Julander ve ark., 2009a). Enfekte hamsterler üzerinde yapılan çalışmalarda 8 gün boyunca 400 mg/kg dozunda favipiravir uygulamasına bağlı olarak hayatta kalma süreleri ve önemli ölçüde iyileşme gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada favipiravir analogu T-1106 ise daha güçlü antiviral etkinlik göstermiştir (Julander, ve ark., 2009).

Favipiravir EC90 değer 312 μ M vero hücrelerinde Batı Nil Ensafaliti replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Batı Nil virüsü ile enfekte edilen C57BL/6 farelerinde 8 günlük 400 mg/kg favipiravir uygulaması sonrasında semptomlarda azalma ve sağ kalım oranında artış gözlemlenmiştir (Julander ve ark., 2009).

Favipiravir ve analogu (T-1105) in vitro deneylerde Chikungunya Virüsünün (CHIKV) nin replikasyonunu önlediği bildirilmiştir. CHIKV ile enfekte AG129 farelerinde yapılan deneyler 7 gün boyunca 300 mg/kg favipiravir alan farelerin ciddi nörolojik komplikasyonlardan koruduğu ve sağ kalım oranını yükselttiği rapor edilmiştir (Delang ve ark., 2014). Yine yapılan bir başka çalışmada 4 gün boyunca 300 mg/kg favipiravir verilmesi sonucunda A57BL/6J farelerinin ekstremitelerindeki eklem yerlerinde CHIKV virüs replikasyonunu inhibe edildiği bildirilmiştir (Abdelnabi ve ark., 2018).

Araştırmacılar favipiravirin 250 µM EC50 değerlerinde farelerde makrofajlar (RAW264) üzerinde fare nörovirüsünün çoğalmasını da inhibe ettiğini göstermişlerdir (Rocha-Pereira ve ark., 2012). Ayrıca favipiravir analogu olan rupinavir ile kombinasyonu Norwalk virüsü replikasyonuna karşı aditif antiviral etki sağlamıştır (Rocha-Pereira ve ark., 2014). Favipiravir 200 mg/kg dozunda 14 gün boyunca Murine Norovirüs (MNV) ile enfekte AG129 farelerinde herhangi bir antiviral etki gösterememiştir (Rocha-Pereira ve ark., 2015)

Arenavirüsler canlıyı tehdit eden ciddi viral hemorajik ateşin nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Arenavirüs enfeksiyonlarında ribavirin tedavisi tercih edilebilmektedir. Favipiravir hücre kültürlerinde adenovirüs paneline (Lassa, Pichinde, Junin ve Tacaribe virüsü gibi) karşı etkili bulunmuştur (Gowen ve ark., 2007) ; Safronetz ve ark., 2015). Hamster ve ginepiglerde yapılan çalışmalarda Favipiravirin 100 ve 300 mg/kg dozlarının Pichinde virüsünün replikasyonunu ve enfeksiyonun şiddetini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Mendenhall ve ark., 2011). Ayrıca ginepiglerde yapılan araştırmalar favipiravirin günlük 300 mg/kg dozlarının LASV ve JUNV gibi ölümcül enfeksiyonlardan koruduğunu bildirmiştir (Safronetz ve ark., 2015). Favipiravir ve ribavirin kombinasyonunun deney hayvanlarında Lassa Virüs, Pichinde Virüsü ve Junin Virüs enfeksiyonlarına karşı sinerjik antiviral etki göstermiştir (Oestereich ve ark., 2016; Westover ve ark., 2016).

Trombositopeni Sendromlu Şiddetli Ateş (SFTS) Asya'da görülen ve %30'a yakın ölüm oranına sahip bir bunyavirüstür (Gowen ve ark., 2017). Bazı çalışmalarda favipiravir bu virüsün replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Tani ve ark., 2016). Favipiravirin 150 ve 300 mg/kg dozlarında günlük uygulamaları SFTS virüsü ile enfekte edilen hamsterlarda ve farelerde etkin bir koruma sağladığı, ölüm oranını düşürdüğü, serum ve

dokulardaki viral yükü azalttığı bildirilmiştir (Gowen ve ark., 2017, Tani ve ark., 2016). Günlük 200 mg/kg oral favipiravir tedavisi Rift Valley humması ile enfekte olmuş deney hayvanlarında %60 üzerinde sağ kalım oranını sağlamıştır (Scharton ve ark., 2014).

Yapılan çalışmalar favipiravirin günlük 150-300 mg/kg dozlarında Vero E6 hücrelerinde Heartland virüsünün replikasyonunu inhibe ettiği ve enfekte STAT2 hamsterlarda kilo kaybını önlediğini göstermiştir (Westover ve ark., 2016).

İn vitro deneylerde, favipiravir Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsüne (CCHFV) karşı etkili bulunmuştur. Ayrıca IFNAR^{-/-} farelerde de etkili olduğu gösterilmiştir. Favipiravir ve ribavirin kombinasyonunun sinerjik antiviral etki ortaya koymaktadır (Oestereich ve ark., 2014b). Favipiravirin nükleosit analogu ile kombine kullanılması Huh7 hücrelerinde CCHFV'ye karşı sinerjik aktivite göstermiştir (Welch ve ark., 2017).

İnsanlarda ölümlere neden olduğu bilinen hantavirüsler, hemorajik ateşli renal sendroma (HFRS) ve hantavirüs pulmoner sendromuna (HPS) sebep olabilmektedir. Favipiravir vero E6 hücrelerinin replikasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Buys ve ark., 2011). Yapılan in vitro deneylerde favipiravir uygulaması HPS neden olan hantavirüsleri, Sin Nombre virüsünü ve Andes virüsünün (ANDV) replikasyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca ANDV ile enfekte hamsterlarda yapılan çalışmalarda 50-100 mg/kg favipiravir uygulaması HPS oluşmasını önlemiştir (Safronetz ve ark., 2013).

Klinik araştırmalar Ebola virüsüne karşı favipiravir kullanımının, düşük viremi olan hastalarda etki gösterdiği, yüksek viremi olan hastalarda ise etkisiz olduğu gösterilmiştir (Sissoko ve ark., 2016). Zhang ve arkadaşları, favipiravirin Ebola virüsünün neden olduğu enfeksiyonlara karşı etkili olduğunu bildirmiştir (Zhang ve ark., 2017). Yapılan in vitro deneylerde vero C1008 hücre hatlarında favipiravir, Ebola virüs replikasyonunu inhibe etmiştir (Smither ve ark., 2014). Favipiravir ayrıca 293-T hücre hatlarında Zaire EBOV'a karşı da etkili bulunmuştur (McCarthy ve ark., 2016). Favipiravirin (günlük 300 mg/kg) enfeksiyondan hemen sonraki 1. gün uygulamalarında %100'e yakın etkili bulunmuş enfeksiyonun 6. gününden sonraki uygulamalarında bile enfeksiyonun ölümcül etkilerinden koruduğu bildirilmiştir (Oestereich ve ark., 2014a; Smither ve ark., 2014). C57BL/6 farelerinde yapılan deneylerde günlük 8 mg/kg dozlarının bile ebola virüs enfeksiyonlarını yaklaşık %90 önlediği gösterilmiştir (Bixler ve ark., 2018). Primatlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise Ebola virüs enfeksiyonu sırasında favipiravir kullanımı

sağ kalım açısından herhangi bir fayda sağlamamış fakat viral RNA düzeylerini düşürerek ölüm süresini uzattığı rapor edilmiştir. Oral uygulamanın aksine intravenöz uygulamada favipiravirin Marburg virüsü ile enfekte olmuş primatların %85 sağ kalım oranı göstermiştir (Bixler ve ark., 2018).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar favipiravirin, insan metapnömovirüsü (HMPV), solunum sinsityal virüsü, insan parainfluenza virüsü ve kızamık virüsü gibi çeşitli paramiksovirüslerin in vitro replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. HMPV ile enfekte hamsterlarda yapılan çalışmalar 4 gün boyunca 200 mg/kg dozunda favipiravir alan enfekte hayvanların solunum yollarında bulunan virüslerin replikasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (Jochmans ve ark., 2016).

Yapılan in vitro çalışmalarda favipiravirin kuduz virüsü enfeksiyonuna karşı antiviral aktivitesinin olduğu rapor edilmiştir. Çalışmalarda 32-44 µM EC50 konsantrasyonunda favipiravirin fare nöroblastoma (N2A) hücrelerinde kuduz virüsü replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe edebilmiştir (Yamada ve ark., 2016). Favipiravir (günlük 300 mg/kg) enfekte N2A hücrelerinden kaynaklı kuduz virüsü titresinde azalmalara (256 µM konsantrasyon) sebep olmasına rağmen etkinlik olarak sınırlı düzeyde etki gösterebilmiştir (Banyard ve ark., 2019).

Favipiravirin in vitro çalışmalarda hem memeli hem de kuş bornavirüs türünün replikasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Tokunaga ve ark., 2017). Favipiravir tedavisi sonrasındaki ilk 1 ay boyunca enfekte olmuş hücrelerde virüs replikasyonunda herhangi bir artış gözlemlenmemiştir. Bu bilgiler favipiravirin çeşitli bornavirüslere karşı güçlü bir antiviral etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Tokunaga ve ark., 2017).

Favipiravir, 2014 yılında Japonya'da influenza virüslerinin tedavisinde kullanılmak amacıyla bir ön ilaç olarak piyasaya girmişti (Seneviratne ve ark., 2020). Daha sonra 2020 yılında Çin'de COVID-19 pandemisinde kullanılmak üzere izin verildi ve Türkiye dahil birçok ülkede kullanılmaya başlandı (Simsek-Yavuz and Komsuoglu Celikyurt, 2021). Favipiravirin hem diğer viral hastalıklarda hem de COVID-19'da yüksek dozlarda antiviral etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (Duryee ve ark., 2021; Kara ve ark., 2022). Favipiravir tedavisinde yeterli kan seviyelerini elde etmek için başlangıçta oral yükleme gereklidir (Lagocka ve ark., 2021). Geçmişten günümüze baktığımızda Favipiravirin Ebola virüsü tedavisi için oral etkin dozu 1. Gün 6000 mg/kg, 2. ve 9.

günlerde ise 2400 mg/kg; COVID-19 da ise 1. Gün 1600x2 mg/kg, 2. - 5. günlerde 2x600 mg/kg şeklinde verildiği bilinmektedir (Wang ve ark., 2020b).

2.1.4. Yan Etkileri

Favipiravirin yüksek dozlarda kullanımı antiviral etkinliğini arttırıp tedavide başarı şansını yükseltirken öte yandan bu şekilde kullanımı yan etkileri açısından da bir risk oluşturmaktadır. Toksik dozlarda kullanıldığında diyare, hiperürisemi, nefrotoksisite, transaminaz artışı, nötrofil sayısında azalma, deliryum, halüsinasyon, nöbetler gibi yan etkileri bilinmektedir (Cai ve ark., 2020; Madelain ve ark., 2016; Shimohata, 2022). Eikan Mishima ve arkadaşları, gönüllülerde yapılan klinik bir çalışmada 7 gün boyunca favipiravir kullananlarda ürik asit seviyesinin arttığı, fakat ilacın kesilmesiyle birlikte ürik asit düzeyinin normale döndüğünü göstermişlerdir (Mishima ve ark., 2020). COVID-19'da favipiravir tedavisinde, başlangıç düzeyi yüksek ürik asit ve yüksek serum favipiravir konsantrasyonunun hiperürisemiye indüklediği ve akut gut artritisine zemin hazırlayacak önemli faktörler olduğu kanıtlanmıştır (Koseki ve ark., 2022). Yine Japonya'da yapılan başka bir prospektif randomize klinik çalışmada, 89 COVID-19 tanısı alan hastalarda erken ve geç favipiravir tedavisinde de, en yaygın görülen yan etkinin hiperürisemi (%84,1) olduğu bildirilmiştir (Doi ve ark., 2020). 2022 yılında parasetamol ile oluşturulan akut karaciğer yetmezliği sıçan modelinde, favipiravirin serum alanin aminotransferaz (ALT) değerlerini istatistiksel olarak anlamlı yükselttiğini fakat aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı bulunmuştur (Bayram, 2022). Yine köpek, sıçan ve maymunları içeren tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, oral favipiravir uygulamasından sonra hematopoietik dokular üzerindeki olumsuz etkiler karaciğer fonksiyon parametrelerindeki artışlar tespit edilmiştir. Literatürde genç hayvanlarda favipiravir ile uzun süreli tedavinin kas yapısında anormalliklere ve ölüme neden olduğu belirtilmiştir (Lagocka ve ark., 2021). Bunun yanında, uzun QTc aralığına neden olan kardiyak aktivite üzerindeki olumsuz etkileri de gösterilmiştir (Chinello ve ark., 2017).

2.1.5. Güvenliği

Klinik çalışmalarda favipiravirin Faz 1 denemelerine katılan 2000 den fazla sağlıklı insanların ilacı iyi tolere ettiği bildirilmiştir. Ayrıca Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarına katılan

influenza ile enfekte insanlarda da favipiravirin iyi tolere edildiği gösterilmiştir (Delang ve ark., 2018). Aksine antiviral ribonükleosit analogları (HCV inhibitörü Balapiravir) için klinik deneylerde şiddetli toksisite vakalarına rastlanmıştır. Bu durumun mitokondriyal RNA transkripsiyonunu ve protein sentezini inhibe eden trifosfat formundaki ribonükleosit analoglarından kaynaklandığı varsayılmaktadır.

Favipiravir insan mitokondriyal RNA polimerazı olmasına rağmen zincirin yapısını bozmamış ve DNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesinin inhibisyonu ve hücrelerde mitokondriyal toksisiteye neden olmamıştır (Jin ve ark., 2017; Jin ve ark., 2015). Fareler, sıçanlar, tavşanlar ve maymunlar üzerinde deneysel çalışmalarda, favipiravirin teratojen etkili olduğuna dair bilgiler vardır. Favipiravirin klinik çalışmalarda göstermiş olduğu iyi toleransa rağmen teratojenik risklerinden dolayı dikkatli kullanılması gerekmektedir (Nagata ve ark., 2015). İnsanlarda influenza virüsü tedavisinde kullanılan favipiravir dozunun, deney hayvanlarında teratojeniteye neden olan doza yakın olmasından dolayı bu durum güvenlik anlamında önem arz etmektedir. Bu nedenle hamilelerde ve hamilelik riski olan kadınlarda kullanılması kontrendikedir.

Teratojenite ve embriyotoksisite riskleri nedeniyle Japonya da sıkı düzenlemeler ve koşullar dahilinde pazarlama onayı vermiştir. Klinikte, sadece antivirallere karşı direnç gösteren influenza enfeksiyonuna yakalanmış hastalarında kullanılmaktadır.

2.1.6. Favipiravirin Akciğerdeki Etkisi

Literatür taramalarına bakıldığında bu konuda sınırlı çalışmaların yapıldığı fakat son yıllarda yoğunluk kazandığı görülmüştür. Favipiravirin COVID-19'da kullanılırken diğer ilaçlarla kıyaslamalar yapıldığı çalışmalar incelendi. Arbidol ile kıyaslandığında, Favipiravirin COVID-19 hastalarındaki öksürüğün şiddetini azalttığı ve pireksi süresini kısalttığı kanıtlanmıştır (Chen ve ark., 2021a). Dagistan ve arkadaşları, sıçanlara 5 gün, 2 dakika boyunca inhaler yolla favipiravir verdiklerinde, ALT, AST, ürik asit, kreatin seviyelerinin değişmediğini, pulmoner MDA, MPO ve glutatyon düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını dolayısıyla favipiravirin lokal uygulanmasıyla akciğerlerde oksidatif hasarın oluşmadığını kanıtlamışlardır. (Akbal-Dagistan ve ark., 2022). Ayrıca favipiravirin pulmoner histopatolojisi üzerinde lezyonların şiddetini azaltarak koruyucu bir rol oynadığı bilinmektedir (Driouich ve ark., 2021). Kaptein ve ark. 2020 yılında yüksek dozlarda favipiravir alan hamsterlarda, akciğer dokularında perivasküler

inflamasyonunun baskılandığı ve bronş duvarlarında inflamatuvar hücre miktarını azaldığı ve akciğer histopatolojisini belirgin şekilde iyileştirdiği bildirilmiştir (Kaptein ve ark., 2020). Fakat, favipiravir verilen bir hasta grubunda, tocilizumabın hem etkisi hem de güvenliğini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada; tocilizumab ile favipiravir arasında anlamlı bir farkın olduğu fakat kombinasyon grubu ile tocilizumab grubu arasında anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, Favipiravir ile veya favipiravir olmadan kombine edilen tocilizumabın, COVID-19 hastalarının pulmoner inflamasyonunu etkili bir şekilde iyileştirebildiği ve hastalığın kötüleşmesini önleyebileceğini savunulmuştur (Zhao ve ark., 2021).

Literatürde favipiravirin profilaktik olarak etkisinin araştırıldığı çalışmalara da rastlanmıştır. Favipiravir ile GS-441524 (remdesivir metaboliti) kombine ön tedavisinin, hamster akciğerlerinde virüs replikasyonunu önemli ölçüde baskıladığı ve onları enfekte hamsterlere maruz kaldıklarında solunum damlacıkları yoluyla virüsün bulaşmasından etkili bir şekilde koruduğu kanıtlanmıştır (Chiba ve ark., 2022).

2.1.7. Favipiravirin Diğer Organlar Üzerine Etkisi

Fakat favipiravirin özellikle dozu ile ilgili tartışmalar hala devam etmekte ve her geçen gün dozuna bağlı olarak bilinmeyen yan etkileri de kanıtlanmaktadır. 2022 yılında yapılan çalışmalarda sıçanlara 20 ve 100 mg/kg dozlarda favipiravir verildiğinde hayvanların ağız, burun mukozasında ve periodonsiyumda ciddi histopatolojik hasarın olduğu bildirilmiştir (Kurt ve Ozmen, 2022; Lektetur ve ark., 2022). Yüksek doz favipiravir verilen dişi ratların over dokusunda oksidatif hasarın arttığı, kısırlığın geliştiği ve doğum süresinin uzadığı görülmüştür (Balci ve ark., 2022).

Sıçanlarda yapılan in vivo bir çalışmada, yüksek doz olarak 100 mg/kg, düşük doz olarak 20 mg/kg favipiravir verilen sıçanlarda beyin dokusunda oksidatif hasarın geliştiği ve C vitamini ile iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (Kaya ve ark., 2023).

DeneySEL olarak yapılan başka bir çalışmada, parasetamolle oluşturulan akut karaciğer yetmezliği modelinde, hem karaciğer hem de akciğer, böbrek ve kalp dokularındaki hasarlar incelenmiştir. Deney hayvanları 4 gruba ayrılmış. Kontrol, Parasetamol, Favipiravir ve Parasetamol + favipiravir grupları olarak hayvanlar rastgele ayrılmış. İlk

olarak 0. gün parasetamol ve parasetamol+favipiravir gruplarına 100 mg/kg parasetamol oral olarak verilmiş. 0. gün bütün gruplardan kan alınmış. Deneyde favipiravir yükleme dozu olarak 1. gün 600 mg/kg, 2-5. günlerde 300 mg/kg dozlarında hayvanlara uygulanmıştır. 4. ve 6. günlerde de hayvanlardan kan alınmış. Biyokimyasal bulgular, ALT ve AST düzeylerinde favipiravirin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Histopatolojik bulgular, favipiravir uygulanmasının karaciğer dokularında belirgin steatoza neden olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede hepatoselüler dejenerasyon ve nekroza neden olmadığı görülmüştür. Böbrek ve kalp dokularında favipiravirin anlamlı bir patolojik değişime neden olmadığını görülmüş. Son olarak akciğer dokularında favipiravirin akciğer dokularında perivasküler inflamasyonu baskıladığını ve inflamatuvar hücre sayısını azalttığını gözlemlenmiştir (Bayram, 2022). Yine yüksek doz favipiravirin düşük dozuna göre oksidatif ve inflammatuar hasara ve sıçanların karaciğer dokusunda şiddetli ödem, lenfosit infiltrasyonu ve hidropik dejenerasyona neden olduğu da son zamanlarda kanıtlanan bir çalışmadır (Bilici ve ark., 2023). Favipiravirin karaciğer ve böbrek üzerindeki olumsuz etkilerine yönelik bir çalışmada da, favipiravir 200 mg/kg dozunda oral olarak hayvanlara 5 gün ve 10 gün verildi. Bir grup hayvan 5. günün sonunda, ikinci grup hayvan 10. Günün sonunda diğer grup ise 15. güne kadar bekletildi ve dokular incelendi. Favipiravirin karaciğer ve böbrek dokularında apoptik hücre ölümüne, inflamasyona neden olduğu ve renal absorpsiyonu azalttığı bildirilmiştir (Kara ve ark., 2022).

Favipiravirin kalp ve cilt toksisitesi ile ilgili genotoksik bir çalışma da yapılmıştır. 2022 yılında yapılan bu çalışmada, favipiravirin kardiyomiyoblast hücrelerinde ve fibroblastik deri hücrelerinde DNA hasarına ve oksidatif strese yol açtığı bildirilmiştir (Gunaydin-Akyildiz ve ark., 2022).

Favipiravirin cilt lezyonlarına ek olarak destekleyici bir çalışma da İslamoğlu ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanan 2 vaka çalışmasıdır. Birinci vakada hasta 23 yaşındadır ve anamnezinde hiçbir ilaca karşı allerjisi bulunmamaktadır. Oral favipiravir tedavisinin 2. Gününde gözlerinde ödem ve kızarıklık gözlenmiştir. 2. Vaka 53 yaşındadır ve ilaç kullanımı sonrası üst dudakta belirgin bir şişlik ve anjioödem tespit edilmiştir. Her iki vakada da anjioödem geliştikten sonra favipiravir tedavisi sonlanmıştır (İslamoğlu ve ark., 2022). Yine başka bir vaka çalışmasında, Favipiravir sonrası hastanın yüzünde ödem

ve kolunda kızarıklık şikayetleriyle hastaneye başvuran hastaya anjioödem ve ürtiker tanısı konulmuştur (Ergur Ozturk ve ark., 2022). Bu çalışmaların desteklenmesi ayrıca favipiravire bağlı gelişen anjioödem de göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Favipiravir ile ilgili bilimsel araştırmalar hızla devam etmektedir. Kuduzun her yıl binlerce insanın yaşamının sonlanmasına neden olduğu herkes tarafından bilinmektedir. 2023 yılının başında yayınlanan bir araştırmada, Japonya’da farelerde III kategori kuduz modeli oluşturuldu. Bu çalışmada Favipiravirin hem oral (300 mg/kg) hem de topikal merhem (%10) formları profilaktik amaçla kullanıldı. Kategori III maruziyeti olan farelerde, favipiravir kuduz aşısı ile birlikte kullanıldığında ölümcül kuduza karşı tam koruma sağladığını bulmuştur (Kimitsuki ve ark., 2023).

Başka bir çalışmada, 48 sıçan ile femur kırığı modeli oluşturulmuştur. Gruplardan F1 ve F2 grubuna 5 gün ve F3 ve F4 gruplarına 14 gün boyunca 100 mg/kg favipiravir oral olarak verilmiş. Sonuç olarak favipiravirin hem radyolojik hem de histolojik olarak kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu tespit edilmiştir (Sabır, 2022). Hatta yüksek dozlarda kullanıldığında yavru hayvanların kaslarında anomalilere ve ölümlere yol açtığı bilinmektedir.

Literatür taramalarındaki başka bir güncel çalışma, favipiravir ile C vitamini (C vit) takviyesi yapılan deneysel çalışmasıdır. Ratlarda yapılan bu deneyde, 20 ve 100 mg/kg Favipiravir verilen gruplarda hem karaciğerde hem de böbreklerde oksidatif hasarın arttığı, fakat C vit takviyesinin favipiravirin oluşturduğu bu hasarı azalttığı görülmüştür (Dogan ve ark., 2023). Alpan ve arkadaşları, C vit takviyesinin Favipiravirin oluşturduğu periodonsiyumdaki histopatolojik hasarı azalttığı ve engellediğini göstermişlerdir (Alpan ve ark., 2022).

Preklinik çalışmalar favipiravirin teratojenik etkisi de kanıtlanmıştır (Pilkington ve ark., 2020). Bu nedenle hamilelik döneminde kullanılması kontrendikedir. Fakat son yıllarda yapılan vaka sunumlarında favipiravirin teratojenik etkisinin majör etkili olmadığı, vakaların büyük çoğunluğunun tedaviyi tamamlayıp miadında sağlıklı doğum yaptığı gösterilmiştir (Ertem ve ark., 2022; Tirmikcioglu, 2022). Ayrıca favipiravir kullanan bir annenin, emzirme ile beraber bebekte herhangi bir yan etkinin olmadığını sunan vaka raporu da bulunmaktadır (Karabayir ve ark., 2021).

Bu çalışmalar özellikle yüksek dozlarda görülen çeşitli yan etkiler nedeniyle favipiravirin pulmonotoksik hasara da neden olabileceğini düşündürdü. Bu alanda güvenilir ve net bilgi için daha fazla prelinik çalışmalara, özellikle daha büyük örneklem sayındaki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. Akciğer

Akciğerin ana görevi kana oksijen verip kandan CO₂'yi uzaklaştırmaktır (Kumar ve ark., 2014). Akciğer, gaz değişimini sağlamak için devasa bir iç yüzeye ve gaz değişim alanını havalandıran ağaç benzeri bir hava yolu sistemine sahiptir (Schittny, 2017). Normal insan akciğerleri yaklaşık 1 kg ağırlığındadır ve bunun %40 ila %50'si kandır. Bu akciğerler ekspirasyon sonunda yaklaşık 2,5 L hava ve tam şişirmede 6 L hava içermektedir (Effros, 2006).

2.2.1. Akciğerlerin Gelişimi

Akciğer gelişimi embriyonik dönem, fetal dönem ve doğum sonrası olmak üzere 3 döneme ayrılır (Schittny, 2017). Akciğer, insanlarda yaklaşık 4 ila 6 haftalık gebelikte laringotrakeal oluk olarak ilkel ön bağırsağın tabanından çıkar. Bu primitif yapının proksimal kısmından larinks ve trakea, primitif trakeanın distal kısmında yer alan progenitör hücreler ise sol ve sağ ana bronşları meydana getirir. Sol ve sağ bronşların dallanma morfogenezi spesifik lobar, segmental ve lobüler dalları oluşturur. Bu süreç, insanlarda yaklaşık 20 haftalık gebeliğe kadar akciğer gelişiminin kanaliküler aşaması boyunca uzanır (Chaudhry ve Bordoni, 2022). Akciğer embriyonel gelişimi sırasında önce iletili hava yolları oluşur, ardından gaz değişim alanları oluşur ve genişler. Alveolarizasyon dönemi ise 20. gebelik haftasında başlar ve genç yetişkinliğe kadar devam eder (Chaudhry ve Bordoni, 2022; Schittny, 2017).

2.2.2. Akciğerlerin Anatomisi

Sağ ve sol akciğer fissürler ile farklı loblara ayrılır. Sağ ve sol akciğer farklı anatomik özelliklere sahiptir. Şekil 2.2' de görüldüğü gibi, göğüs boşluğundaki akciğer çiftlerinden sağ akciğer sol akciğere göre daha geniş ve ağırdır. Oblik ve horizontal iki fissür ile sağ akciğer üst, orta ve alt olmak üzere üç lob'a ayırır (Sağlık Bakanlığı, 2010). Sol akciğer ise daha hafif ve uzundur ve oblik bir fissür ile üst ve alt loblara ayrılır (Nene ve ark.,

2011). Loblar ayrıca spesifik segmental bronşlarla ilişkili segmentlere ayrılır. Sağ akciğer on segmentten oluşur. Lobun bölünmesine bağlı olarak solda sekiz ila dokuz segment vardır (Chaudhry ve Bordoni, 2022).

Her iki akciğerin bir tepe noktası, üç yüzeyi ve üç kenarı vardır. Akciğerin tepe noktası, birinci kaburganın üzerinde yer alır (Chaudhry ve Bordoni, 2022). Akciğerin kostal, mediastinal ve diyafram olmak üzere üç yüzeyi vardır. Kostal yüzey, sternum, kaburgalar ve interkostal boşluğa dayanır. Mediastinal yüzey, anatomik yapıların akciğere girip çıktığı medial yön olan akciğer hilumunu barındırır. Diyafragma yüzeyi akciğerin tabanını oluşturur ve diyaframın dışbükey kubbesine denk gelir. Sağ akciğerin diyafragma yüzeyinin konkavitesi karaciğer nedeniyle sol akciğerinkinden daha derindir (Aung ve ark., 2019). Her akciğerin ön, arka ve alt kenarı vardır. Sol akciğerin, ön kenarda kalbin sola doğru şişmesine izin veren bir girintiye sahiptir. Alt kenar incedir ve akciğer tabanını kostal yüzeyden ayırır. Arka kenar ise kalındır. Yedinci servikal omurdan torakal onuncu omura kadar uzanır. Her iki akciğer de visseral ve pariyetal olmak üzere iki sürekli zar tabakasından oluşan seröz bir plevral kese ile çevrilidir. Visseral plevra akciğerleri tamamen kaplar ve tüm yüzeylere yapışır. Parietal plevra ise hilus hariç göğüs duvarı, mediasten ve diyaframa yapışarak akciğerlere destek sağlar ve pulmoner boşlukları kaplar (Helm ve ark., 2010).

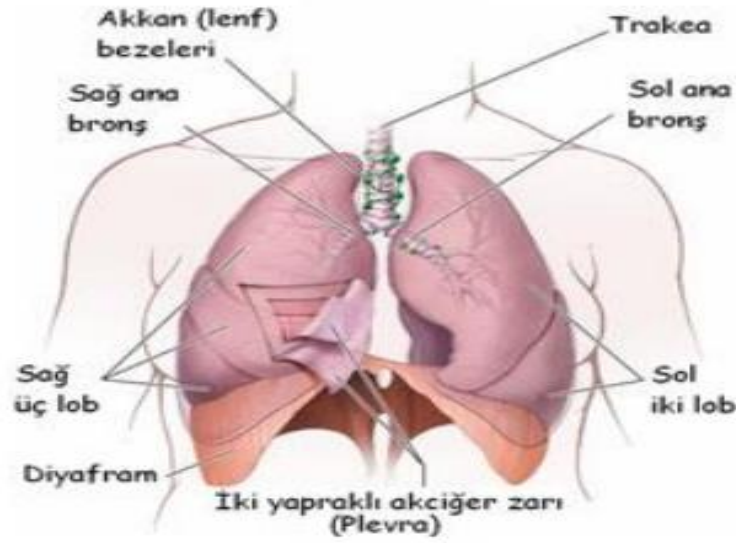
Solunum sistemi öncelikle trakeadan sağ ve sol bronşlara ayrılır. Devamında sağ bronş üçe, sol bronş ikiye dallanır. Anatomik olarak aşağıya inildikçe dallanma artar ve daha küçük dallar oluşarak bronşioilleri oluşturur. İletim alanı terminal bronşioillerde sona erer. Terminal bronşiolün distalinde yer alan respiratuar bronşioillerde alveolar duktuslara bunlar da alveolar keselere açılır. Alveoler keseler solunum yollarının kör uç noktası olup alveollerden oluşur (Kumar ve ark., 2014). Alveoller, solunum sisteminin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Erişkin bir insanda yaklaşık 300 milyon alveol bulunur ve bu gaz alışverişi için yaklaşık 80 metrekare yüzey alanına karşılık gelir (Khan ve Lynch, 2023).

2.2.3. Akciğerlerin Histolojisi

İnsan akciğerlerinde bulunan çeşitli hücre tipleri, epitel, endotel (damar sistemi ve lenfatikler), plevra/mezotelyum, hava yolu ve vasküler düz kas, perisitler, fibroblastlar,

nöronlar ve alveolar makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri olarak sınıflandırılabilir. Bu hücre tipleri görevlerine göre konumları ve yoğunlukları değişir. Akciğer epitel hücreleri kabaca hava yolu (trakeal/bronşiyoler) ve alveolar olarak sınıflandırılabilir (Nikolic ve ark., 2018).

İnsan trakeobronşiyal hava yolları, her bir hücrenin bazal membran ile temas kurduğu psödostratifiye epitel ile kaplıdır. Bazal membranın altında kan ve lenfatik damarlar, düz kas, kıkırdak, fibroblastlar ve sinirler bulunur (Nikolic ve ark., 2018). Alveoller ise matris üreten fibroblastlar ve interstisyel hücreler tarafından desteklenen, tip-1 pnömositleri içeren bir kılcal damar tabakasıyla sarılmış ultra ince yapılardır (Weibel, 2015). Tip 1 pnömosit hücreleri düzdür. Gaz değişimi için özelleşmişlerdir ve bu nedenle gaz değişim yüzey alanının % 95' inden fazlasını kaplarlar. Tip-2 pnömositler ise küboidaldır. Sürfaktan üretimi ve salgılanmasından sorumludurlar. Tip-2 pnömositler alveoler ünitenin sıvı dengesini de korurlar (Nikolic ve ark., 2018). Alveoler makrofajlar, peribronşiyal ve perivasküler interstisyel makrofajlar, bağışıklık yanıtında ve akciğer homeostazının korunmasında önemli rol oynarlar (Schiller ve ark., 2019). Mukus ise submukoz bezler ve bronşiyal yüzeyde bol miktarda bulunan kadeh hücreleri tarafından bronşiyal yüzeylere salgılanır. Kirpikli kolumnar hücreler de hava yolu zarında bulunur ve siliyaların koordineli hareketi ile mukusun ağza doğru taşınmasına yardımcı olur. Akciğerlerin endotel ve epitelini ayıran interstisyel doku, pulmoner dokulara yapısal bütünlük ve elastikiyet veren bol miktarda fibroblast, elastik ve kollajen lifleri içerir. Amfizemi olan hastalarda akciğerlerin yeterince kasılmamasında elastik liflerin kaybı önemli bir rol oynar (Effros, 2006). Trakeobronşiyal sistemin lenfoid dokusu ise özelleşmiş diffüz, kümelenmiş ve soliter lenfatik nodüllerden oluşur. Bu doku, solunumla ortaya çıkan aşırı duyarlı reaksiyon için önemlidir. Ayrıca solunan havayla beraber alınan mikroorganizmaların akciğerlere ulaşmadan bertaraf edilmesinde rol alırlar (Khan ve Lynch, 2023). Alveoler makrofajlar ve peribronşiyal ve perivasküler interstisyel makrofajlar, bağışıklık yanıtında ve akciğer homeostazının korunmasında önemli roller oynarlar (Schiller ve ark., 2019).



Şekil 2. 2. Akciğerlerin Anatomik Yapısı

2.2. COVID-19

Dünyanın her tarafını saran COVID-19 pandemisi, 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıktı. Bu dönemde hastalara nedeni belli olmayan pnömoni tanısı kondu. Hızlı bir şekilde üç ayda bütün dünyaya yayıldı ve Türkiye' deki ilk vakalar 11 Mart'ta görülmeye başlandı (Budak ve Korkmaz, 2020). Güncel verilere göre, 6.881.955 kişinin öldüğü bilinmektedir (Johns Hopkins University, 2023). Yapılan istatistiklere göre genellikle 55-65 yaş aralığı ve erkeklerin daha yatkın olduğu bildirilmiştir (Guan ve ark., 2020; Huang ve ark., 2020). İtalya Ulusal Sağlık Enstitüsü, COVID-19'dan etkilenen hastaların ortalama ölüm yaşının ise 81 olduğunu bildirmiştir (Porcheddu ve ark., 2020). COVID-19 virüsü genel olarak yüksek ateş, halsizlik ve kuru öksürük ile karakterizedir. Bu belirtiler gripin de semptomları arasındadır fakat COVID-19 daha tehlikelidir (Murthy ve ark., 2020; Parodi ve Liu, 2020). Hastalarda yaygın görülen bir diğer semptom pnömonidir ve genelde enfeksiyonun ikinci veya üçüncü haftasında ortaya çıkar. Pnömonide sık görülen bulgular ise oksijen saturasyonunun azalması, buzlu cam anormallikleri, interlobüler tutulum ve alveolar eksüdalardır (Velavan ve Meyer, 2020). COVID-19'un bulaştığı hastalardaki son durum ölüm ile sonuçlanmasa bile zor bir tedavi süreciyle karşı karşıya kaldılar. Bunun nedenlerinden birisi hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları ile malign tümörlerdir (Chen ve ark., 2020; Huang ve ark., 2020; D. Wang ve ark., 2020a).

COVID-19 tedavisi için remdesivir, hidroksiklorokin, klorokin, lopinavir, ritonavir, favipiravir, interferonlar, azitromisin, tocilizumab, kapivasertib ve bevacizumab gibi ilaçlar kullanılmıştır (Rehman ve ark., 2021). Son yapılan çalışmalar hidroksiklorokin, lopinavir, ritonavir ve interferonların COVID-19 tedavisinde etkisinin olmadığını fakat deksametazon, remdesivir ve tocilizumabın ise daha olumlu sonuçlarla tedavide etkili olduğunu ileri sürmektedir (Mallah ve ark., 2021). COVID-19'un sonrasında bazı komplikasyonların da görüldüğü tespit edilmiştir. Bunlar, akciğer fibrozu, venöz tromboembolizm, arteriyel trombozlar, kardiyak tromboz ve inflamasyon, inme, dermatolojik komplikasyonlar ve genel ruh hali işlev bozuklukları yer almaktadır (SeyedAlinaghi ve ark., 2021).

2.3. Serbest Radikaller

Son yıllarda serbest radikallerle ilgili çalışmalar daha da önem kazanmıştır. Serbest radikaller, bir veya birden fazla eşlenmemiş elektron içeren, başka moleküller ile kolaylıkla elektron alışverişine girebilen molekül ağırlığı düşük, kısa ömürlü moleküllerdir (Mercan, 2004). Eşlenmemiş elektron bulundurduğu için kararsız yapıdadırlar ve başka maddelerle kolaylıkla elektron alışverişi yapabilirler. Non-radikaller ise kararlı yapıya sahip, eşlenmemiş elektronu olmayan ve diğer maddeler ile daha zayıf bir şekilde reaksiyona giren moleküllerdir. Serbest radikaller, oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. (Karabulut ve Gülay, 2016,). Reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunda temel kaynak mitokondri olarak bilinmektedir fakat NADPH oksidazları, sitokrom P-450, siklo-oksijenaz, aldehit oksidaz, dihidroorotat dehidrogenaz, triptofan dioksijenaz, nitrik oksit sentaz, ksantin oksidaz gibi diğer enzimatik sistemler de zemin hazırlamaktadır (Filaire ve Toumi, 2012). Oksijen molekülü, serbest radikallerin en önemli kaynağıdır ve ROS oluşumunda rol alarak oksidatif stresin oluşmasına zemin hazırlar (Gutteridge, 1994). Serbest oksijen radikalleri kaynağı olarak oksijen dışında; süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metali iyonları ve hidroksil radikalleri de yer almaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1984).

Nitrojen kaynaklı serbest radikaller, düşük veya orta konsantrasyonlarda faydalı veya toksik etkili de olabilirler. Bunlara reaktif nitrojen türleri (RNS) denilmektedir (Hamamcıoğlu, 2017). Reaktif nitrojen türleri, nitrik oksit ve nitrojen dioksit olmak üzere

2 çeşittir. Serbest radikaller, endojen (doğal) ve eksojen (sekonder) kaynaklı olarak bilinmektedir. Egzersiz, stres, yaşlılık, kronik hastalıklar, enfeksiyon, malabsorbsiyon bilinen doğal kaynaklardır. Sekonder faktörler ise, ilaç toksikasyonları, fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, antineoplastik ajanlar, metalik katyonlar, iyonize radyasyon, ultraviyole ışınlar, pestisidler, ozon ve diyetir. Bu durumlarda normal aerobik solunum ile süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri de açığa çıkar. Serbest radikaller her zaman hücrelerde hasara neden olmaz. Aerobik solunum yapan canlılarda, düşük konsantrasyonda hücrel cevap, uyarı ve birçok enzimatik reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013)

Canlı organizmalarda serbest radikallerin oluşumunda 3 mekanizmadan bahsedebiliriz (Kumar, 2011; Yılmaz, 2019). Bunlar;

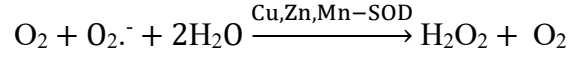
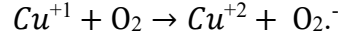
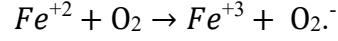
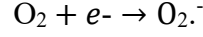
1. Molekülde kovalent bağın homolitik yıkımı ile: Kırılma esnasında kovalent bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalıyorsa buna homolitik yıkım denir.
2. Bir molekülün elektron kaybetmesi: Non radikal bir molekülün, elektron kaybetmesi ile dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron kalması sonucu oluşan radikaldir.
3. Bir molekülün elektron kazanması: Non radikal bir moleküle bir elektron verilmesi ile oluşan ve dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron oluşturan radikaldir.

Sonuç olarak, insan vücudunda ROS/RNS seviyesini düşük ve orta düzeylerde sürdürülmesi fizyolojik olaylar için çok önemlidir (Pham-Huy ve ark., 2008).

2.3.1. Serbest Radikal Çeşitleri

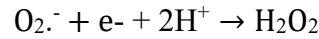
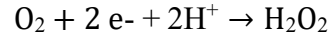
Süperoksit Radikali (O_2^-)

Oksijen molekülünün, dışarıdan bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Çoğu serbest radikalleri gibi, süperoksit radikalının de temel oluşum yeri mitokondridir (Filaire ve Toumi, 2012). Yüksek derecede reaktif olmamakla beraber ve direkt olarak zarar da vermez. Bu radikalın en önemli özelliği, hidrojen peroksidin ana kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (Aslankoç et al., 2019). Tablo 2.1.'de serbest radikaller ve reaksiyonları verilmiştir (Halliwell, ve Gutteridge, 1999).



Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit, asidik ortamda süperoksitin (O₂^{·-}) etrafındaki moleküllerden bir elektron alarak ya da oksijen molekülünün iki elektron elde ederek indirgenmesi sonucu oluşur. Hidrojen peroksitin oluşum kaynakları Süperoksit anyonunun dismutasyonu ve mitonkondridir. Ayrıca hücrelerde ksantin oksidaz, monoamin oksidaz veya d-amino asit oksidaz gibi enzimler tarafından da sentezlenir. Bu radikalın metabolik yıkımı katalaz ve çok sayıda peroksidazlar tarafından gerçekleştirilir (Sies, 2014). Serbest bir radikal olmayan H₂O₂'nin direk etkisi geçiş metalleri (Fe⁺², Cu) varlığında Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu ile en toksik serbest radikal olan Hidroksil radikaline (HO[·]) dönüşür ve hücrelerde hasar oluşturur (Sezer ve Keskin, 2014).

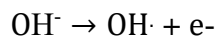
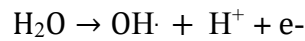


Tablo 2. 1. Bazı Serbest Radikaller ve Reaksiyonları

Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$)	Fe^{2+} ve Cu^+ iyonlarını geri kazanma yoluyla Haber-Weiss reaksiyonunu katalizleme, hidrojen peroksit veya peroksinitrit oluşumu
Hidrojen Peroksit Radikali (H_2O_2)	Hidroksil radikali oluşumu, enzim inaktivasyonu, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hidroksil Radikali ($OH^{\cdot}$)	Hidrojen çıkarılması, serbest radikali radikallerin ve lipid peroksitlerin üretimi, tiyol oksidasyonu
Oksijen (O_2)	Çifte bağlarla reaksiyon, peroksitlerin oluşumu, aminoasitlerin ve nükleotidlerin oluşumu
Nitrik oksit	Peroksinitrit oluşumu, diğer radikallerle reaksiyon
Peroksil	Hidrojen çıkarılması, radikallerin radikali oluşumu; lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozunması
Hidroperoksit	Biyomoleküllerin oksidasyonu, biyolojik membranların bozulması

Hidroksil Radikali ($OH^{\cdot}$)

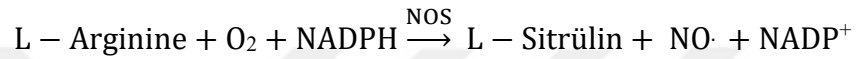
Hidrojen peroksitin indirgenmesi (Fenton reaksiyonu) veya süperoksit radikalının doğrudan hidrojen peroksit ile reaksiyonu (Haber-Weiss reaksiyonu) sonucu meydana gelmektedir. Bunun yanında başka bir reaksiyon ise, su veya hidroksil iyonlarının oksidasyonu ile de oluşur (Karabulut ve Gülay, 2016,). Asıl kaynağı hidrojen peroksit olan hidroksil radikali, ROS'lar içerisinde en reaktif olan oksijen türüdür. Aerobik organizmalarda, lipid peroksidasyonda yer alan güçlü bir oksidandır. Kısa ömürlü olan bu radikal, normal metabolizmada ve stres durumlarında üretilmektedir (Ayala ve ark., 2014).



Nitrik Oksit (NO)

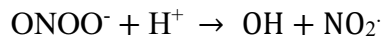
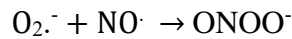
Eşlenmemiş bir elektrona sahip olan NO , en önemli reaktif nitrojen türünden biridir. NO , güçlü vazodilatör, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri olan çözünebilir bir gazdır

(Tousoulis ve ark., 2012). Nitrik oksit, L-arjininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentezlenir ve monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından salıverilir (Aslankoç, 2019). NO üç farklı yolla sentezlenebilir; nöronal NOS (nNOS, NOS1), indüklenabilir NOS (iNOS, NOS2) ve endotelyal NOS (eNOS, NOS3) (Forstermann ve Sessa, 2012; Gresele ve ark., 2019). Canlılarda gaz halindeki NO, O₂ ile reaksiyona girerek nitrojen dioksiti (NO₂), sıvı NO ise süperoksit ile tepkimeye girerek peroksinitriti (OONO⁻) oluşturur (Karakaya ve ark., 2000). Nörotransmisyon, kan basıncının düzenlenmesi, düz kaslar, savunma mekanizması ile immün sistemin düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (Mittal ve ark., 2014).



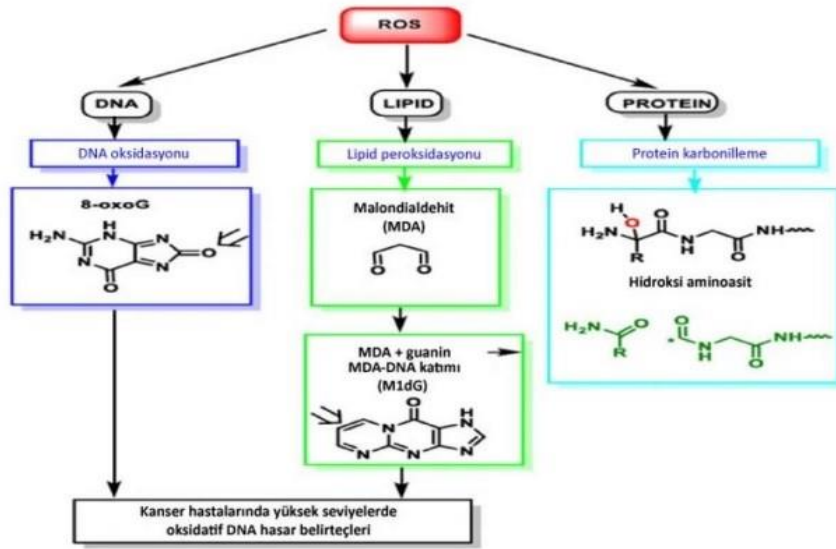
Peroksinitrit (OONO⁻)

Süperoksit ile NO reaksiyonu sonucu meydana gelen peroksinitrit, 1990 yılında keşfedilmiştir (Radi, 2013). Sitotoksik etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu etkisinin altında yatan nedenleri arasında mitokondrinin çalışmasını engellemesi ve hücre ölümlerine neden olmasıdır. Peroksinitrit tiyoller, aminler, lipitler ve proteinler ile reaksiyona girebilir. Peroksinitritin reaktivitesi pH ile ilişkilidir (Ahmad, 2022). Yapılan çalışmalar peroksinitritin, hücre hasarı, hücre ölümleri gibi nedenlere bağlı olarak kardiyovasküler, nörodejeneratif ve inflamatuvar hastalıklara neden olduğunu bildirmiştir (Ahmad ve ark., 2019; Ahmad ve ark., 2009).



2.4. Reaktif Oksijen Türlerinin Etkileri

Oksijenli solunumla meydana gelen ROS'lar süpürücü etkiye sahip olan antioksidanlar tarafından dengede tutulmaktadır. Fakat bu dengenin ROS lehine geçmesi ile hücrelerde hasar meydana gelmektedir. Özellikle lipitlerde, proteinlerde ve DNA'nın yapı, fiziksel ve aktivite özelliklerini değiştirerek oksidatif strese neden olduğu düşünülmektedir (Gaschler ve Stockwell, 2017).



Şekil 2. 3. Reaktif Oksijen Türlerinin Etki Mekanizması

2.4.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Serbest oksijen radikalleri (SOR), yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidasyonu (LPO) aktifleştirirler ve oksidatif hasarın başlamasına neden olurlar. Tablo 2.3’ de ROS’ ların etki mekanizmaları gösterilmiştir (Elson ve ark., 1988). Serbest radikal türlerinden Hidroksil, LPO reaksiyonunu başlatan radikaldir. LPO, oksijenden türetilen serbest radikaller ile çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) yapısındaki H atomunun açığa çıkmasıyla birçok hücrelerde hasara neden olan ve yayılan reaksiyon sürecidir (Hamamcıoğlu, 2017). Oluşan bu lipid radikali, oksijenle reaksiyona girerek peroksil radikalini, peroksil de lipitten tekrar H kopararak lipid radikalini oluştururlar ve bu reaksiyonlar zincirleme devam eder. LPO sonunda son ürün olarak sadece lipidler oluşmaz, alkoller, malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (HNE) gibi aldehitler de oluşur ve etkileri geri dönüşümsüzdür (Aslan ve Karahalil, 2019). Uzun yıllardan beri MDA, LPO için bir belirteç olarak kabul görmektedir (Całyniuk ve ark., 2016). Başka bir aldehit olan 4-HNE, MDA kadar LPO ve oksidatif hasarda önemli bir yer almaktadır. Özellikle Alzheimer, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların oluşumunda rol oynamaktadır (Ayala ve ark., 2014). Özetleyecek olursak, LPO reaksiyon zinciri, antioksidanlar ile ya durdurulacak ya da oto katalitik yayılım ile devam edecektir

(Gutteridge, 1995). Devam eden LPO reaksiyonunda, dokularda ROS birikimiyle oksidatif hasarın artışına neden olacaktır.

2.4.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler, lipidler kadar serbest radikallerden etkilenmezler. Proteinler radikallerden doğrudan etkilenir fakat etkilenme derecesini içerdikleri amino asit belirlemektedir. Proteinler ile serbest radikallerin reaksiyona girmesiyle kararlı ve reaktif radikaller oluşur (Devasagayam ve ark., 2004). ROS birikimiyle oluşan doku hasarını ölçebilmek için; karbonil ölçümü, proteinlerdeki serbest tiyol gruplarının kaybı ve proteine bağlı tirozin kalıntılarının nitrasyonu yöntemleri kullanılmaktadır (Fang, 2002). Tiyol grupları ile oksijen oksitlenir ve geri dönüşümsüz olarak disülfid oluşur (Koseoglu ve ark., 2018). Bu reaksiyon protein oksidasyonun ilk belirtisidir. Oksidatif hasarın gelişmesiyle birlikte disülfid meydana gelir. Ardında disülfid bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenerek tiyol-disülfid homeostazını sağlar (Erel ve Neselioglu, 2014b). Tiyol-disülfid homeostazının, antioksidan koruma, apoptoz, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve detoksifikasyon gibi birçok mekanizmada etkili olduğu bilinmektedir. Bununla beraber, bu dengenin korunmadığı durumlarda, kanser, kronik böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik durumun da fizyopatolojisinde etkili olduğu bilinmektedir (Ates ve ark., 2016; Kundi ve ark., 2015; Matteucci ve Giampietro, 2010). Genel olarak tiyol-disülfid dengesinin önemli olduğu hatta yenidoğan pnömonisinde tedavinin başlangıcında azalan bu dengenin tedavinin sonunda normal düzeye yükseldiği bildirilmiştir (Öktem ve ark., 2021).

2.4.3. Reaktif Oksijen Türlerinin DNA Üzerine Etkileri

ROS artışına bağlı oksidatif DNA hasarı, birçok hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Canlı organizmalarda görülen bu hasar, mutajenik ve karsinojeniktir (Klaunig ve ark., 2010). Lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA'nın, DNA yapısındaki bazlarla reaksiyonuyla en önemli patolojik süreçlerden olan mutasyon ve karsinojen etkiye neden olduğu düşünülmektedir (Sosa ve ark., 2013). Radikal olmayan hidrojen peroksitin, DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (Knaapen ve ark., 2006). Özellikle serbest radikaller içerisinde hem lipidlerle hem de proteinlerle reaksiyona giren Hidroksil radikali de, DNA molekülünde

çift bağlara H atomunu vererek ya da çıkararak DNA hasarına neden olur (Gutteridge, 1995). Bilindiği gibi, oksidatif baz hasar ürünleri içerisinde en sık karşılaşılan ve en yatkın baz 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin)'dir. 8-OHdG, Hidroksil radikali ile guaninin oksidasyonu ile oluşur ve DNA hasarının şiddetinin belirlenmesinde biyokimyasal belirteç olarak kullanılır (Helbock ve ark., 1999). Yöntem olarak da en hassas, güvenilir ve en sık kullanılan Elektrokimyasal Detektör (HPLC-ECD) tekniğidir (Atmaca ve Aksoy, 2009).

2.4.4. Reaktif Oksijen Türlerinin Karbonhidrat üzerine etkileri

Bazı serbest radikaller, karbonhidratlar ile reaksiyona girerek karbon merkezli radikal oluştururlar ve hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılmalarına neden olurlar (Devasagayam ve ark., 2004).

2.5. Oksidatif Stres

Canlı bir organizmada, normal fizyolojik koşullarda oksidanlar ile antioksidanlar arasında korunması gereken bir denge vardır. Eğer denge serbest radikallerin lehine bozulursa başka bir deyişle endojen savunma sistemleri yetersiz kalırsa, oksidanlar aşırı bir şekilde artarsa oluşan bu durum “oksidatif stres” olarak tanımlanır. Oksidatif stresin tanımı ilk kez Sies tarafından 1991 yılında yapılmış ve “prooksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulması, potansiyel hasara yol açması” olarak ifade edilmiştir (Sies, 1991). Buradan da anlaşıldığı gibi hücre için aşırı miktarda toksik ROS birikimi, hücrelerde hasara yol açarak zincirleme reaksiyonların başlamasına neden olabilir. Oksidatif hasarın şiddetinde; membranın lipid/protein oranı, fosfolipid miktarı, yağ asitlerinin oluşumu ve lipidlerin doymamışlık derecesi ve membranın akışkanlığının etkisi vardır (Konukoğlu, 1997). Enfeksiyon, ısı yaralanması, travma, aşırı egzersiz gibi durumlarda dokularda kısa süreli oksidatif stres oluşur (Lobo ve ark., 2010). Oksidatif streste artan ROS'lar, kanser, diyabet, Parkinson, Alzheimer, Huntington, Amyotrofik lateral skleroz (ALS), immün sistem bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar gibi birçok kronik hastalıklara zemin hazırladığı düşünülmektedir (Pisoschi ve Pop, 2015). Oksidatif stresin astım ve allerjik rinitin de dahil olduğu kronik inflamasyonla bir korelasyon içinde olduğu da bilinmektedir (Shiefa ve ark., 2012). Bunların dışında, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Gerritsen ve ark., 2005), Akut Respiratuvar Distres

Sendromu (Abraham ve ark., 2000) ve kistik fibrozisde (Cantin ve ark., 2006) de oksidatif stresin doğrudan etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Dolayısıyla, oksidatif stres artarsa pulmoner hasar da artar (Zhang ve ark., 2018).

2.6. Oksidanlar

2.6.1. Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidasyonun en son ürünlerinden birisi MDA'dır (Duryee ve ark., 2021). MDA, dokudaki oksidatif hasarın derecesini belirlemede güvenilir ve herkes tarafından kabul gören bir parametredir (Ayala ve ark., 2014) Günümüzde, MDA konsantrasyonunu belirlemek için en sık kullanılan yöntem tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) yöntemidir (Aslankoç ve ark., 2019). Bu yöntem, düşük pH ve yüksek sıcaklıkta tiyobarbitürik asidin (TBA) MDA'nın elektrofilik karakterini belirlemeye dayanmaktadır (Morales and Munné-Bosch, 2019). 18 ila 84 yaşları arasındaki 194 sağlıklı erkek ve kadını kapsayan bir çalışmada, plazma MDA düzeylerinin yaşla birlikte arttığı, yaşlanma sırasında oksidasyonun hızlandığı görülmüştür (Gil ve ark., 2006). Literatür taramalarına bakıldığında, 1960'lı yılından beri, in vivo ve in vitro çalışmalarla, oksidatif streste düzeyini ölçmek için çeşitli yöntemlere başvurulmuştur (Del Rio ve ark.; 2005).

2.6.2. Myeloperoksidaz (MPO)

Nötrofillerde bol miktarda bulunan MPO, bir proinflammatuar antioksidan enzimdir (Pulli ve ark., 2013). MPO'nun, ortamdaki CI iyonlarını kullanarak ve H₂O₂'yu katalize ederek hipoklöröz asit (HCIO) oluşturan tek enzim olduğu bilinmektedir (Yogalingam ve ark., 2017). Oluşan HCIO, serbest ve protein bağlı tirozin (Tyr) artıklarını 3-klorotiroz'a dönüştürmektedir (Shao ve Heinecke, 2011). Oluşan bu tirozinlerin lipid peroksidasyonunda aktif rol aldığı bilinmektedir (Hazen ve ark., 1999). Ayrıca, MPO, ApoA-1 klorlanması ve nitrisyonu ile HDL yapısını bozmaktadır (Zheng ve ark., 2004). MPO artışı, inflamasyonun en önemli belirteçlerinden biridir (Annema ve ark., 2010). İnflamasyon ile oksidatif hasar arasında bir ilişkinin bulunması, oksidatif hasara bağlı hastalıkların da inflamasyon ile ilişkisinin olduğunu doğrulamaktadır. Bu patolojik durumlardan biri kanserdir. Bilindiği gibi, MPO artışının malign kanser ile ilişkili olduğunu düşündüren teoriler bulunmaktadır (Ajila ve ark., 2015; Lai ve ark., 2013).

Bununla ilgili, 2017-2018 yıllarında 44 akciğer kanseri, 37 meme kanseri, 20 kolon kanseri hastalarında bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, MPO düzeyinin sağlıklı bireylere göre yükseldiği gösterilmiştir (Ozer ve ark., 2019)

2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar vücudumuzun en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Bu savunma mekanizmalarını etkilerini 4 yolla gerçekleştirir.

1. Süpürücü etkisi: Oksidanların enzimler tarafından güçsüz hale getirilmesi,
2. Söndürme etkisi: Antioksidanlar oksidanlara bir hidrojen molekülü vererek oksidanları etkisiz hale getirilir,
3. Onarma etkisi: SOR' lara bağlı gelişen hasarı iyileştirir,
4. Zincir koparma etkisi: Hemoglobin; bazı oksidanlarını pasif hale getirir (Wang ve ark., 2006).

Antioksidanlar “enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar” olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Enzimatik antioksidanlar, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oluşumunu engelleyen ya da ROS'ların oluşturdukları zararları minimize eden yapay enzimlerdir (Knobel ve ark., 2010). Enzimatik antioksidanlar, endojen ve eksojen olarak iki gruba ayrılır.

2.8. Enzimatik Antioksidanlar

2.8.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)

SOD, oksidasyon sonucu nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) tarafından oluşan süperoksit anyonlarını moleküler oksijen ve hidrojen peroksite katalize eden enzimdir. Canlılarda süperoksiti ortadan kaldıran tek enzimdir. Yani, ROS'lara karşı gerçekleşen ilk savunma hattı, süperoksit anyon radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksite (H_2O_2) dismutasyonunun SOD tarafından katalize edilmesidir (Abreu ve Cabelli, 2010). İnsanlarda üç çeşit SOD bulunur: mitokondrial SOD (MnSOD), sitoplazmada bakır ve çinko SOD (Cu/Zn SOD) ve hücre dışı SOD. Ayrıca SOD, derideki epidermal keratinositlerde ve fibroblastlarda da bulunur (Nakai ve Tsuruta, 2021). Antioksidanların sınıflandırılması Şekil 2.4' te gösterilmiştir (Yaman, 2015).

2.8.2. Katalaz (CAT)

Katalaz, bitki ve hayvan dokularında en yaygın bulunan enzimlerdendir ve güçlü bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (Kolusari ve ark., 2009). Canlı organizmalarda, hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya katalize ederek peroksit radikallerinin süpürücüsü olarak görev alır (Kirkman ve Gaetani, 1984). Hayvan hücrelerinin peroksizom organellerinde daha fazla lokalize olurken, canlılarda en çok eritrosit, karaciğer, böbrek, kemik iliği ve çeşitli dokularında yer alırlar (Sung ve ark., 2013).

2.8.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

GPx, katalaz gibi hücrelerden hidrojen peroksidi uzaklaştıran önemli bir antioksidandır. Hidrojen peroksitlerin indirgenmesiyle oluşan okside glutasyon (GSSG), glutasyon redüktazın (GR-az) katalizlediği reaksiyon ile tekrar glutasyon (GSH) 'a dönüşür (Fukuhara ve Kageyama, 2005). Bilinen 8 çeşit GPx enzimi vardır. Bu enzim türlerinin bazılarının yapısında bulunan selenyum, antioksidan etkinliğin artmasına katkı sağlamaktadır (Aslankoç ve ark., 2019). Ayrıca GPx, lipid peroksidasyonun önlenmesinde de önemli bir role sahiptir. Bu enzim, bütün hücrelerde lokalizedir (Chambers ve ark., 1986) ve en önemli kaynağı karaciğerdir (Stadtman, 1977).

2.8.4. Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz, 1951 yılında bulunmuştur. Disülfür substratları ile piridin nükleotidleri arasında elektron alış-verişini katalizler. Esas görevi, hücre içi glutasyon metabolizmasının düzenlenmesi ve sürdürülmesidir. Bu dengeyi, yükseltgenmiş glutasyon disülfürü (GSSG) indirgenmiş GSH'a dönüştürerek korumaktadır. İndirgenme işlemi Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)'den gelen elektronlarla sağlanır (Keha ve Küfrevioğlu, 2010).

2.9. Non Enzimatik Antioksidanlar

2.9.1. Glutasyon (GSH)

Aerobik canlılarda fizyolojik olayların sürdürülmesinde çok önemli bir yere sahip olan GSH, tripeptit yapısında enzimatik olmayan bir antioksidandır. Başta karaciğer olmak üzere ve diğer doku ve organlarda da lokalize olup, yapısında sistein, glutamik asit ve

glisin bulunmaktadır. GSH, dokularda oksidatif stresin geliştiği andan itibaren vücutta bir savunma mekanizmasına girerek glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon redüktaz (GSH-R) ve glutatyon transferaz (GST) gibi enzimlerle reaksiyona girer (Deponte, 2013). Hidrojen peroksitlerin indirgenmesiyle oluşan okside glutatyon (GSSG), NADPH ile GSH-R' ın katalizlediği tepkimeyle tekrar indirgenmiş GSH' a dönüşmektedir (Deponte, 2013; Peng ve ark., 2014).

2.9.2. α Tokoferol

α Tokoferolün diğer adı da E vitaminidir ve 1922 yılında bulunmuştur. Doğal kaynakları badem, avokado, fındık, yer fıstığı ve ayçiçeği çekirdeğidir. E vitamininin doğal halinin yanında daha fazla ve rahat kullanılabilmesi için sentetik türleri 1938'de geliştirilmiştir (Peh ve ark., 2016). İnsanlarda bulunan en önemli antioksidanlardan biri olan E vitamini doğal bir vitamin antioksidanıdır (Ferreira ve ark., 2004). E vitaminini ile ilgili araştırmalara göre, hipoksik kültürlü nöronlarla yapılan bir deneysel çalışmada E vitamini lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif hasarı azaltmış ve hücre ölümlerinin artışını engellemiştir (Sheu ve ark., 1985). Ayrıca, E Vitamini hücrelerin zar yapısını ve akışkanlığını koruyarak oksidatif hasara karşı önleyici bir etki gösterir (Chitra ve Shyamaladevi, 2011).

2.9.3. β karoten

Karotenoidler bitkiler, algler, fotosentetik bakteriler, küfler ve mayalar tarafından sentezlenen doğal pigmentlerdir (Stahland Sies, 2005). Organik karotenoid pigmenti, kimyasal olarak 2 gruba ayrılır. Yapısında sadece karbon ve hidrojen atomları bulunanlar “karoten”, sadece oksijen atomu içerenler ise “ksantofil” şeklinde adlandırılmaktadır (Rodriguez-Concepcion ve ark., 2018). Karotenoidler, peroksil radikallerini süpürerek lipid peroksidasyonu engeller ve antioksidan etkisi bu şekilde ortaya çıkar (Burton ve Ingold, 1984). β-karoten kimyasal yapısında oksijen bulundurmayan ve A vitamini aktivitesine sahip güçlü bir antioksidandır. Vücutta sentezlenmez ve besinlerle alınması gerekir. Genel olarak turuncu ve sarı meyveler ile havuç, balkabağı ve mango gibi yeşil yapraklı sebzelerde yaygın olarak bulunur (Chen ve ark., 2021b). β-karotenin antioksidan, inflammatuar hastalıklar, homeostazis, obezite, kanser ve kolesterolde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (Marcelino ve ark., 2020). Son yıllarda yapılan bir çalışma, β-

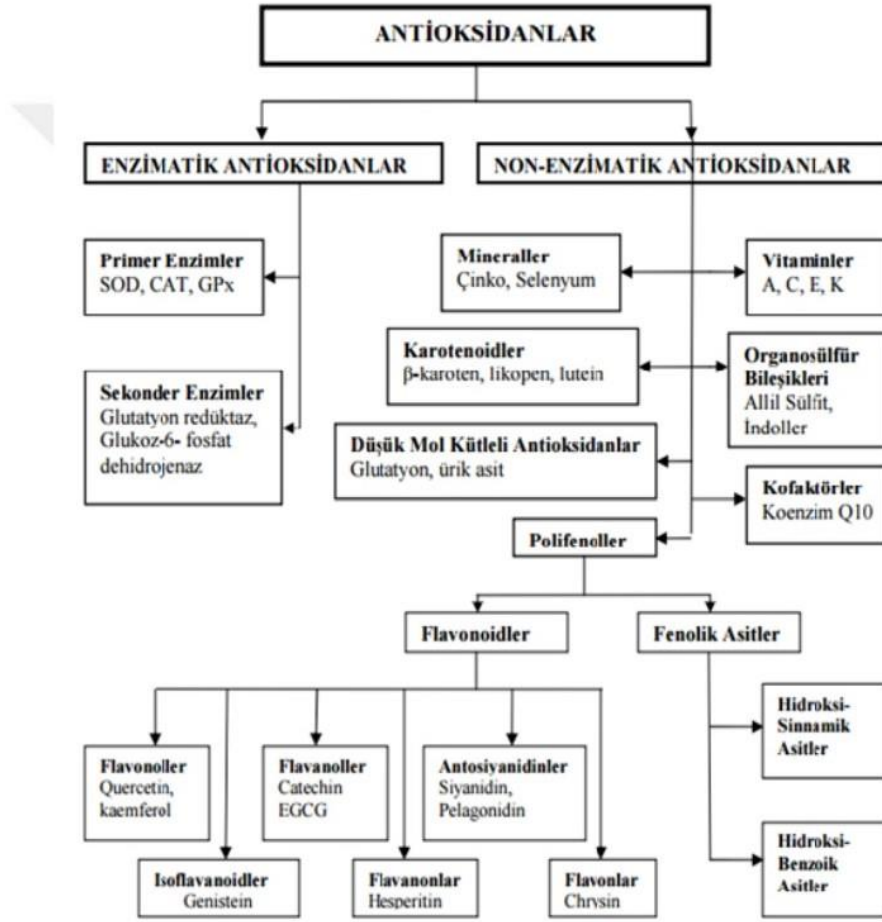
karotenin mide kanserinde proflaktik etkili olduğu ve genel prognozu iyileştirici etkilerinin bulunduğunu bildirmiştir (Chen ve ark., 2021b). Tabi bu etkilerinin ortaya çıkmasındaki etki mekanizmasının daha da aydınlatılması gerekmektedir. Başka bir araştırmada ise beta karotenin akciğer kanseri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı sunulmuştur (Kordiak ve ark., 2022).

2.9.4. C Vitamini

Askorbik asit, L-askorbik olarak da bilinen C vitamini bir monosakkarit türevidir (Lykkesfeldt ve Tveden-Nyborg, 2019). Güçlü bir antioksidan olan C vitamini vücutta sentezlenmez ve dışarıdan besinlerle takviye edilmelidir (Dosedel ve ark., 2021). Yetersiz alındığında skorbüt hastalığı oluşur. C vitamini greyfurt, portakal, limon, misket limonu, patates, ıspanak, brokoli, kırmızı biber ve domates gibi meyve ve sebzelerde bulunmaktadır. Ve bir insanın alması gereken C vitamininin büyük çoğunluğu sebze ve meyvelerde bulunmaktadır (Maxfield ve Crane, 2023). Antiinflamatuvar, antioksidan, yara iyileşmesini ve bağışıklık sisteminde üzerinde pozitif etkileri vardır (Spoelstra-de Man ve ark., 2018).

2.9.5. Melatonin

Melatonin diğer antioksidanlardan daha güçlüdür. Bu etkisi SOR'ları süpürücü etkisiyle ortaya çıkar. Fakat hidroksil radikali sentezleyen reaksiyonlara katılmaz, otooksidasyona uğramaz ve oksitlenmez (Kunduzova ve ark., 2003). Melatonin pineal bezden salgılanır ve deneysel bir çalışmada pineal bezi alınan (pinealektomi) sıçanlarda, buna bağlı olarak oksidatif stresin arttığı ve yaşam süresinin kısaltığı bildirilmiştir. Hamilelerden bebeğe ve emziren anneden bebeğe geçtiği bilinmektedir. Ayrıca ilerleyen yaşlarda melatonin salgısının azalır ve apoptozis artar (Rodriguez ve ark., 2004). Yine başka bir çalışmada, yaşa bağlı iskelet kası kırılganlığını azaltıp ve fiziksel performansı uzattığı ileri sürülmektedir (Stacchiotti ve ark., 2020). Melatonin, Nrf2'yi aktive ederek akciğer epitel hücrelerinin ferroptozunu inhibe ederek PM2.5 kaynaklı akciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir (Guohua ve ark., 2021). Antioksidanların sınıflandırılması Tablo 2.4. te verilmiştir.



Şekil 2. 4. Antioksidanların Sınıflandırılması

2.10. Total Oksidan Status (TOS)

Oksidatif ürünlerin seviyesini belirlemek için bu ölçüm kullanılmaktadır. Bu ölçüm sayesinde, vücudun genel oksidan kapasitesi belirlenerek oksidatif durum tespiti yapılabilir (Wang ve ark., 2015).

2.11. Total Antioksidan Status (TAS)

Canlı organizmada, ROS' ların artışıyla beraber dokularda meydana gelen hasara karşı direnen ve savaşan sistem TAS' ır (Irshad ve Chaudhuri, 2002). Bu sistem tGSH, SOD, CAT, GPx gibi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlardan ve askorbik asit, tokoferol gibi vitaminlerden oluşmaktadır (Pisoschi ve Pop, 2015) ve vücudun genel antioksidan düzeyini ölçmek için kullanılan oksidatif stres belirtecidir (Wu ve ark., 2017).

2.12. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Aerobik canlılarda çeşitli nedenlerle ortaya çıkan oksidatif stresi belirlemek için kullanılan, kabaca TOS' un TAS' a oranı ile elde edilen oksidatif stres parametresidir (Wu ve ark., 2017).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Deneyde ağırlıkları 280-290 gram arasında değişen toplam 24 adet albino Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Hayvanların tamamı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezinden (DEHAM) temin edildi. Deney öncesi hayvanlar ortama adapte olabilmeleri için deneyin yapılacağı laboratuvar odasında oda sıcaklığında (22°C), 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde bir hafta boyunca tutuldu. Bu süre içerisinde sıçanlar normal hayvan yemi ve musluk suyu ile ad libitum olarak sağlandı. Çalışmamız için Etik Kurul kararı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından “07.02.2022” tarihinde “E-85748827-050.01.04-145465” sayılı yazı ile onaylanmıştır.

3.2. Kimyasal Maddeler

Deneyde kullanılan favipiravir (200 mg) Sağlık Bakanlığı-Türkiye ve tiyopental sodyum (0.5 g) İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş. Türkiye tarafından temin edilmiştir.

3.3. Deney Grupları

Toplam 24 adet sıçan, her grupta altışar hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı:

1. Sağlıklı grup (SG)
2. 100 mg/kg favipiravir verilen grup (FAV-100)
3. 200 mg/kg favipiravir verilen grup (FAV-200)
4. 400 mg/kg favipiravir verilen grup (FAV-400)

3.4. Deneyin Yapılışı

3.4.1. Cerrahi ve Farmakolojik İşlemler

Deneyin tatbiki için FAV-100 (n=6), FAV-200 (n=6) ve FAV-400 (n=6) hayvan gruplarına sırası ile favipiravir 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda oral yoldan gavaj ile mideye verildi. SG (n=6) grubuna ise sadece distile su oral (0.5 ml) gavaj olarak uygulandı. Bu prosedür günde iki kez bir hafta boyunca tekrarlandı. Bu süre sonunda, hayvanlar yüksek doz (50 mg/kg) tiyopental sodyum anestezisi ile ötenazi edilip akciğer dokuları alındı. Çıkarılan akciğer dokularında MDA, tGSH, SOD, TOS, TAS ve OSI düzeyleri ölçüldü. Dokular ayrıca histopatolojik olarak incelendi. Tüm gruplardan elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırma yapılarak değerlendirildi. Akciğer doku örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C’de saklandı.

3.5. Kullanılan Alet ve Kimyasal Maddeler

Deneyde kullanılan Cihazlar Tablo 3.5.1’de ve Kimyasal Maddeler Tablo 3.5.2.’de sunulmuştur.

Tablo 3.5.1. Kullanılan Cihazlar ve Firma Listesi

Cihazlar	Firma
Santrifüj	Centrifuge 5430 R
Hassas terazi	RADWAG AS 220.R2
Magnetik karıştırıcı	IKA RH Digital
Su banyosu	Memmert WNB 7
pH metre	pH60 Violab
Distile su cihazı	KROS Clinic
Karıştırıcı (Vortex)	Velp Scientifica
Otomatik pipet	Dragon Lab
Spektrofotometre	Multiskan Skyhigh

Tablo 3.5. 2. Kullanılan Kimyasalların Listesi

Kimyasal Maddeler	Firma
Favipiravir (tablet)	Sağlık Bakanlığı
Tiyopental sodyum (flakon)	IE ULAGAY
Potasyum fosfat monobasic	SIGMA
Potasyum fosfat dibasic	SIGMA
Potasyum klorür	SIGMA
Hidroklorik asit	SIGMA
Sodyum hidroksit	SIGMA
MDA Analiz kiti	BT LAB Bioassay Technology Laboratory
tGSH Analiz kiti	BT LAB Bioassay Technology Laboratory
SOD Analiz kiti	BT LAB Bioassay Technology Laboratory
TOS Analiz kiti	BT LAB Bioassay Technology Laboratory
TAS Analiz kiti	BT LAB Bioassay Technology Laboratory

3.6. Akciğer Dokusunun Biyokimyasal Analizi

Deneyin analizi için akciğer dokularından homojenatlar hazırlandı. Ardından bu homojenatlardan süpernatantlar elde edildi. Elde edilen süpernatantlarda MDA, tGSH miktarları ve SOD enzim aktivitesi literatüre uygun güncel metotlar kullanılmak suretiyle saptandı.

3.6.1. Numunelerin hazırlanması

Deneyin analizine başlamadan önce, potasyum fosfat monobasic ve potasyum fosfat dibasic ile 50 mM (pH=7.2) tampon karışım hazırlandı. Ardından bütün dokular tek tek tartıldı. Tartılan dokular sıvı azot (nitrojen) da eklenerek havanda hızlı bir şekilde öğütüldü. Öğütülen dokular eppendorf tüplerine alınarak dolapta buz içerisinde bekletildi. Bu işlemin devamında, her bir pipette bulunan dokulara tampon karışımından eklendi.

Her bir dokunun ağırlığı kadar tampon çözeltisi ilave edildi ve homojenatlar hazırlandı. Ardından bütün dokular +4 °C'de 15000 Rpm de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tek tek bütün dokulardan süpernatantlar alındı ve -80 °C de buzdolabında saklandı. Daha sonra elde edilen süpernatant kısmı analiz numunesi olarak kullanıldı.

3.7. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

3.7.1. Malondialdehit Tayini (MDA)

MDA ölçümünde Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kiti kullanıldı. Numunedeki MDA eklenerek kuyucuklardaki antikorlara bağlanır. Biotinile edilen Rat MDA antikoruna eklendi ve numunedeki MDA ile birleşir. Ardından Streptavidin-HRP eklendi ve biyotinile Rat MDA ile bağlandı. İnkübasyon sırasında bağlanmayan Streptavidin-HRP yıkanarak uzaklaştırıldı. Tekrar substrat solüsyon eklendi ve MDA miktarıyla doğru orantılı olarak renk değişimi gözlemlendi. Tepkime asidik solüsyon eklenerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de ölçüldü. MDA düzeyi (nmol/ml) BT Lab Zhejiang/Çin ELISA kiti (CAT No: E0156Ra) ile ölçülmüştür.

3.7.2. Total Glutasyon Tayini (tGSH)

Rat ELISA kitindeki kuyulara numuneler eklendi. Sonra biyotinile edilmiş antijen eklendi ve inkübasyona bırakıldı. Bağlanmayan antijenler yıkama ile uzaklaştırıldı. İnkübasyonun ardından Avidin-HRP eklendi. Bağlanmayan Avidin-HRP de yıkama ile uzaklaştırıldı. TMB substratı eklenerek renk gelişimi sağlandı. Tepkime asidik çözelti eklenerek sonlandırılır ve sarı renge dönüşen absorbans 450 nm'de ölçüldü. GSH düzeyi (mg/ml) BT Lab Zhejiang/Çin ELISA kiti (CAT No: EA0113Ra) ile bulunmuştur.

3.7.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Tayini (SOD)

Kiti Rat SOD antikoruna ile kaplı olan SOD ELISA Kiti SOD eklendi ve antikorlarla bağlandı. Daha sonra biyotinile edilmiş Rat TOS Antikoru eklendi ve numunedeki SOD'a bağlanır. Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinile Rat SOD antikoruna bağlanır. İnkübasyon sırasında bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkanma adımıyla uzaklaştırılır. Daha sonra bir substrat çözeltisi eklenir ve Rat SOD miktarıyla doğru orantılı olarak renk gelişimi meydana gelir. Tepkime asidik çözelti eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450

nm'de ölçülür. SOD aktivitesi (ng/ml) BT Lab Zhejiang/Çin ELISA kiti (CAT No: E0168Ra) ile saptanmıştır.

3.7.4. Total Oksidan Status Tayini (TOS)

Bu analizde kullanılan TOS ELISA Kiti Rat TOS antikoruna ile kaplıdır. Numunede bulunan TOS antikoruna bağlanır. Ardından biyotinile edilmiş Rat TOS Antikoru eklenir ve numunedeki TOS'a bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinile Rat TOS antikoruna bağlanır. İnkübasyon sırasında bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkanma adımıyla uzaklaştırılır. Daha sonra bir substrat çözeltisi eklenir ve Rat TOS miktarıyla doğru orantılı olarak renk gelişimi meydana gelir. Tepkime asidik çözelti eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür. TOS düzeyi (U/ml) BT Lab Zhejiang/Çin ELISA kiti (CAT No: E1512Ra) ile ölçülmüştür.

3.7.5. Total Antioksidan Status Tayini (TAS)

Bu analizde kullanılan TAS ELISA Kiti Rat TOS antikoruna ile kaplıdır. Numunede bulunan TAS antikoruna bağlanır. Daha sonra biyotinile edilmiş Rat TAS Antikoru eklenir ve numunedeki TAS'a bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinile Rat TAS antikoruna bağlanır. İnkübasyon sırasında bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkanma adımıyla uzaklaştırılır. Daha sonra bir substrat çözeltisi eklenir ve Rat TAS miktarıyla doğru orantılı olarak renk gelişimi meydana gelir. Tepkime asidik çözelti eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür. TAS düzeyi (U/ml) BT Lab Zhejiang/Çin ELISA kiti (CAT No: E1710Ra) ile hesaplanmıştır.

3.7.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

OSI bulguları (Arbitrary Units), TOS/TASx100 formülüne göre hesaplanıp analiz edilmiştir (Zerin ve ark., 2010).

3.8. Histopatolojik Analizler

Sıçanların nekropsileri yapılarak alınan akciğer dokuları %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Dokular rutin alkol-ksilol takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara alındı. Lamlara alınan 4 µ'lik kesitler hematoksilin-eosin ile boyanarak

intersitisyel pnömoni ve lenfoid hiperplazi yönünden yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Analizler

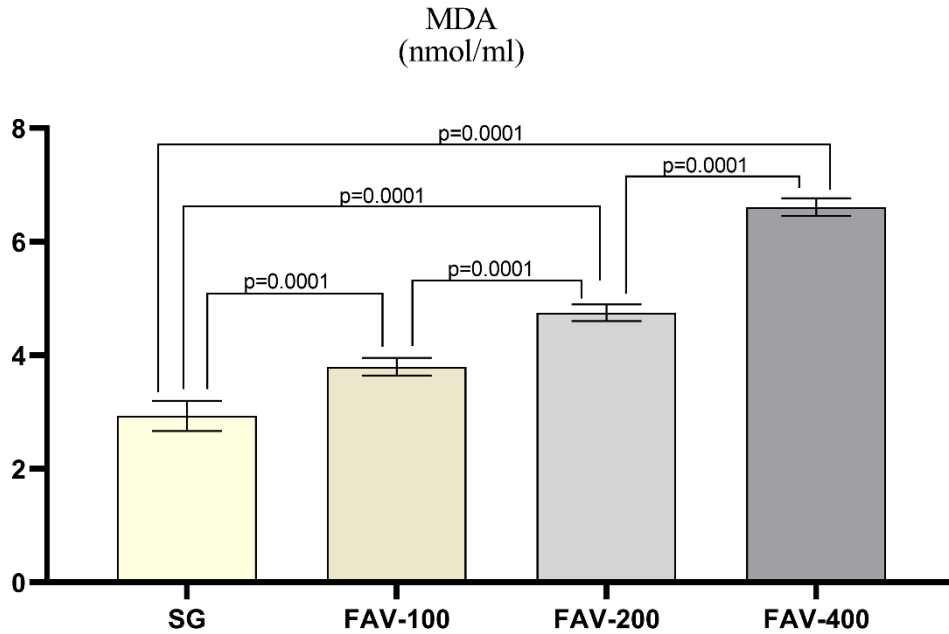
Bütün istatistiksel veriler için IBM SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. Armonk, NY), grafikler için “GraphPad Prism 8” program kullanıldı. Biyokimyasal analizlerde grupların normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler normal dağılım gösterdiğinden ve grup sayısı ikiden fazla olduğu için analizde one-way ANOVA testi uygulandı. Gruplar arasındaki farkı belirlemek için ileri analizde Tukey HSD testi tercih edildi. Deneylerden elde edilen biyokimyasal sonuçlar “ortalama değer $\pm$ standart sapma” ($\bar{x} \pm SD$) olarak ifade edildi. Ayrıca $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

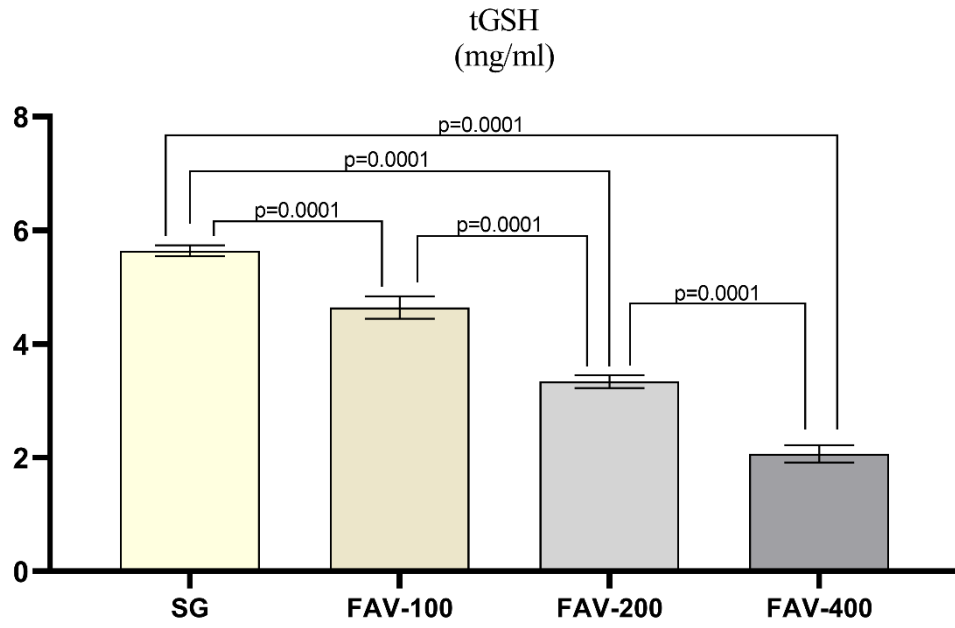
4.1.1. MDA ve tGSH Analiz Sonuçları

Şekil 4.1, 4.2 ve Tablo 4.1.'de görüldüğü üzere, favipiravir verilen grupların (100-200-400 mg/kg) akciğer dokularındaki MDA düzeyi, SG'ye göre anlamlı olarak arttığı, tGSH düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır ($p<0.001$). MDA ve tGSH düzeyleri SG grubunda sırasıyla 2.93 ± 0.26 , 5.64 ± 0.09 iken FAV-100 grubunda 3.79 ± 0.15 , 4.64 ± 0.19 , FAV-200 grubunda 4.75 ± 0.15 , 3.34 ± 0.11 ve FAV-400 grubunda 6.61 ± 0.15 nmol/ml ve 2.06 ± 0.15 mg/L olarak bulunmuştur.



Şekil 4. 1. Sıçanların Akciğer Dokularındaki MDA Düzeyleri.

MDA: Malondialdehit, SG: Sağlıklı grup, FAV-100: Favipiravir 100 mg/kg, FAV-200: Favipiravir 200 mg/kg, Favipiravir-400: Favipiravir 400 mg/kg. Sonuçlar "Ortalama $\pm$ Standart sapma" olarak ifade edildi. *, diğer gruplarla karşılaştırıldığında $p<0.0001$ ifade etmektedir, (N=6).



Şekil 4. 2. Sıçanların Akciğer Dokularındaki tGSH Düzeyleri.

*tGSH: Total Glutasyon, SG: Sağlıklı grup, FAV-100: Favipiravir 100 mg/kg, FAV-200: Favipiravir 200 mg/kg, Favipiravir-400: Favipiravir 400 mg/kg. Sonuçlar “Ortalama ± Standart sapma” olarak ifade edildi. *, diğer gruplarla karşılaştırıldığında $p < 0.0001$ ifade etmektedir, (N=6).*

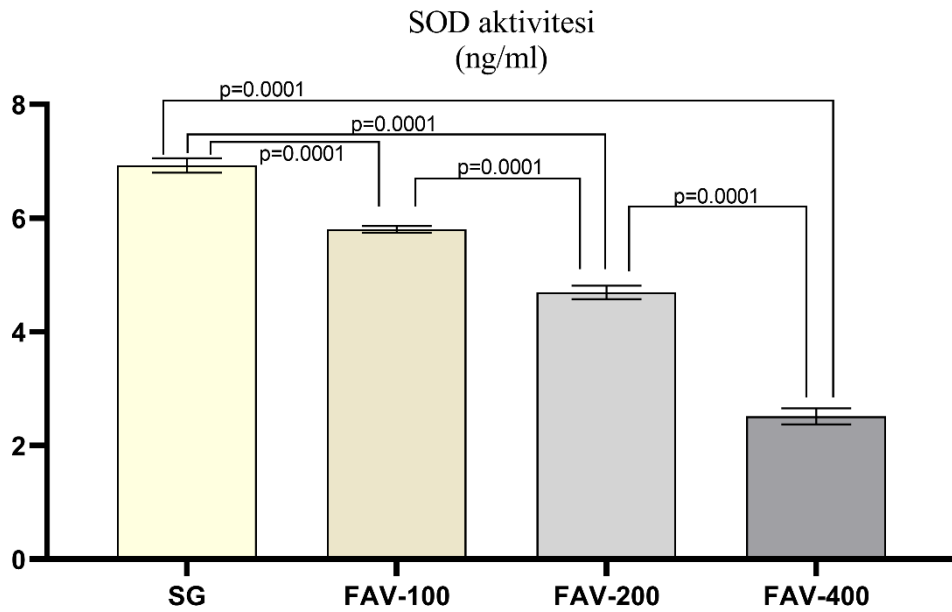
Tablo 4.1. Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri

Değişkenler		MDA (nmol/ml)	tGSH (mg/ml)	SOD (ng/ml)	TOS (U/ml)	TAS (U/ml)	OSI (Arbitrary Units)	
Gruplar (X ± SD)	SG	2.93±0.26 ^a	5.64±0.09 ^a	6.92±0.13 ^a	3.39±0.22 ^a	9.26±0.20 ^a	0.004±0.0002 ^a	
	FAV-100	3.79±0.15 ^b	4.64±0.19 ^b	5.80±0.06 ^b	4.40±0.17 ^b	8.32±0.22 ^b	0.005±0.0002 ^b	
	FAV-200	4.75±0.15 ^c	3.34±0.11 ^c	4.69±0.12 ^c	5.46±0.26 ^c	7.57±0.17 ^c	0.007±0.0004 ^c	
	FAV-400	6.61±0.15 ^d	2.06±0.15 ^d	2.51±0.14 ^d	7.17±0.47 ^d	5.67±0.13 ^d	0.126±0.0009 ^d	
CI 95% ortalama değişim	SG	En düşük	2.6525	5.5422	6.7940	3.1631	9.0500	0.0034
		En yüksek	3.2142	5.7411	7.0626	3.6202	9.4734	0.0038
	FAV-100	En düşük	3.7983	4.4345	5.7439	4.2272	8.0858	0.0051
		En yüksek	3.9612	4.8489	5.8661	4.5828	8.5542	0.0055
	FAV-200	En düşük	4.5972	3.2218	4.5692	5.1902	7.3973	0.0067
		En yüksek	4.9028	3.4582	4.8174	5.7331	7.7527	0.0077
	FAV-400	En düşük	6.4478	1.9066	2.3687	6.6800	5.5377	0.0117
		En yüksek	6.7722	2.2300	2.6613	7.6633	5.8056	0.0136
P değerleri		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
F değeri (3,23)		423.813	687.446	1599.736	172.654	410.606	318.604	

a, b, c ve d diğer gruplarla kıyaslandığında $p < 0.001$. SG: Sağlıklı grup, FAV-100: Favipiravir 100 mg/kg, FAV-200: Favipiravir 200 mg/kg, FAV-400: Favipiravir 400 mg/kg. MDA: Malondialdehit, tGSH: Total Glutasyon, SOD: Superoksit Dismutaz, TOS: Total Oksidan Status, TAS: Total Antioksidan Status, OSI: Oksidatif Stres İndeksi, CI: Güven aralığı, X: Ortalama, SD: Standart Sapma. ANOVA testinden sonra Post-hoc olarak Tukey HSD yapılmıştır.

4.1.2. SOD Analiz Sonuçları

Şekil 4.3 ve Tablo 4.1'e göre, favipiravir verilen bütün gruplarda SOD aktivite düzeyi, Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır ($p<0.001$). SG grubundaki SOD aktivitesi 6.92 ± 0.13 iken; FAV-100 grubunda 5.80 ± 0.06 olmuştur. SOD aktivitesi FAV-200 grubunda 4.69 ± 0.12 ng/ml, FAV-400 grubunda ise 2.52 ± 0.14 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

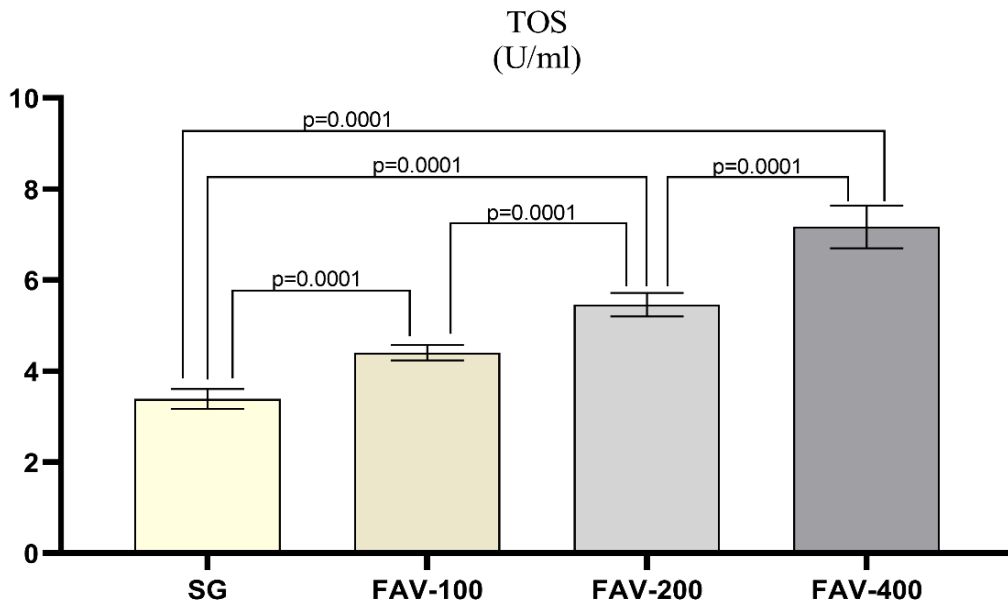


Şekil 4. 3. Sıçanların Akciğer Dokularındaki SOD Aktiviteleri.

SOD: Süperoksit Dismutaz, SG: Sağlıklı grup, FAV-100: Favipiravir 100 mg/kg, FAV-200: Favipiravir 200 mg/kg, Favipiravir-400: Favipiravir 400 mg/kg. Sonuçlar "Ortalama $\pm$ Standart sapma" olarak ifade edildi. *, diğer gruplarla karşılaştırıldığında $p<0.001$ ifade etmektedir, (N=6).

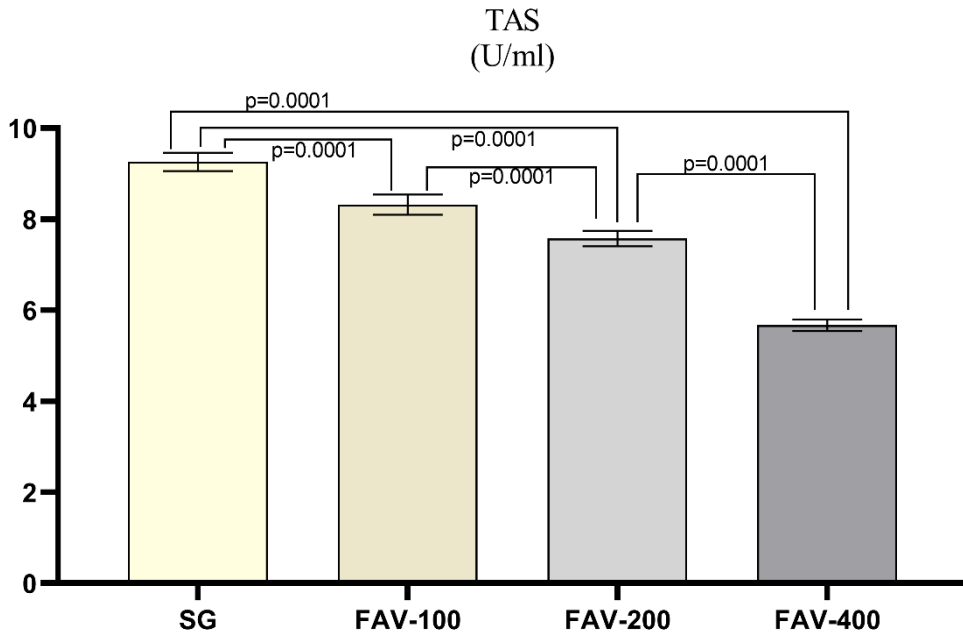
4.1.3. TOS ve TAS Analiz Sonuçları

Şekil 4.4, 4.5 ve Tablo 4.1.'de görüldüğü gibi, 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda favipiravir verilen gruplardaki TOS düzeyleri SG' ye göre anlamlı olarak artarken, TAS düzeyleri anlamlı azalmıştır ($p<0.001$). Sağlıklı grubunda TOS ve TAS düzeyleri sırasıyla 3.4 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 U/ml olurken; FAV-100 grubunda 4.4 ± 0.2 , 8.3 ± 0.2 FAV-200 grubunda 5.5 ± 0.3 , 7.6 ± 0.2 ve FAV-400 grubunda 7.2 ± 0.5 , 5.7 ± 0.1 U/ml olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. 4. Sıçanların Akciğer Dokularındaki TOS Düzeyleri.

TOS: Total Oksidan Status, SG: Sağlıklı grup, FAV-100: Favipiravir 100 mg/kg, FAV-200: Favipiravir 200 mg/kg, Favipiravir-400: Favipiravir 400 mg/kg. Sonuçlar "Ortalama $\pm$ Standart sapma" olarak ifade edildi. *, diğer gruplarla karşılaştırıldığında $p<0.001$ ifade etmektedir, (N=6).

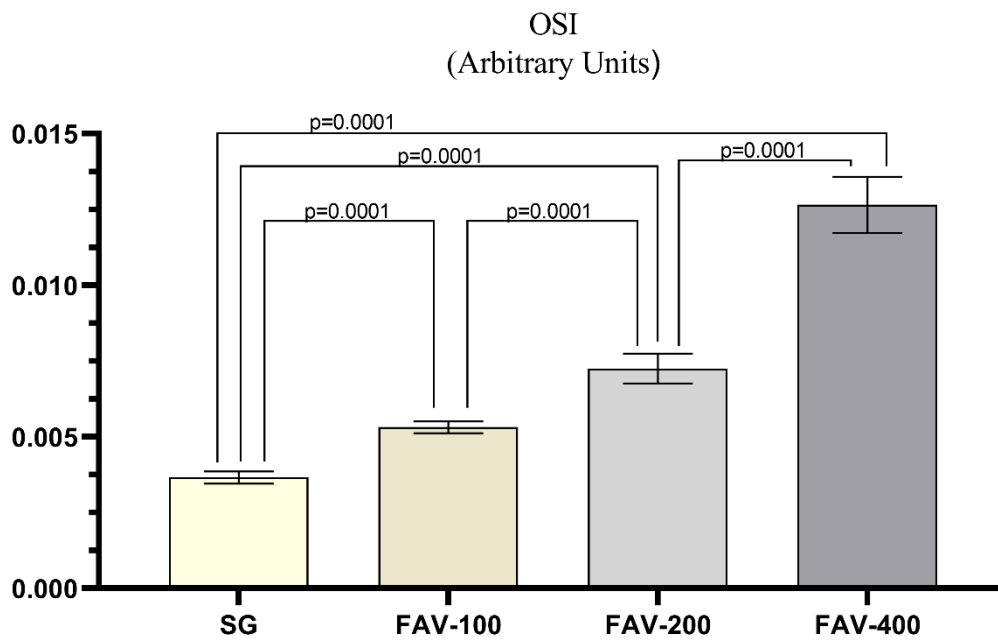


Şekil 4. 5. Sıçanların Akciğer Dokularındaki TAS Düzeyleri.

*TAS: Total Antioksidan Status, SG: Sağlıklı grup, FAV-100: Favipiravir 100 mg/kg, FAV-200: Favipiravir 200 mg/kg, Favipiravir-400: Favipiravir 400 mg/kg. Sonuçlar “Ortalama ± Standart sapma” olarak ifade edildi. *, diğer gruplarla karşılaştırıldığında $p < 0.001$ ifade etmektedir, (N=6).*

4.1.4. OSI Analiz Sonuçları

Şekil 4.6 ve Tablo 4.1.'de görüldüğü gibi, 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda favipiravir verilen gruplardaki OSI düzeyleri SG' ye göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). Sağlıklı grubunda OSI düzeyleri sırasıyla 0.004 ± 0.0002 , FAV-100 grubunda 0.005 ± 0.0002 , FAV-200 grubunda 0.007 ± 0.0004 ve FAV-400 grubunda ise 0.126 ± 0.0009 (Arbitrary Units) olarak bulunmuştur.



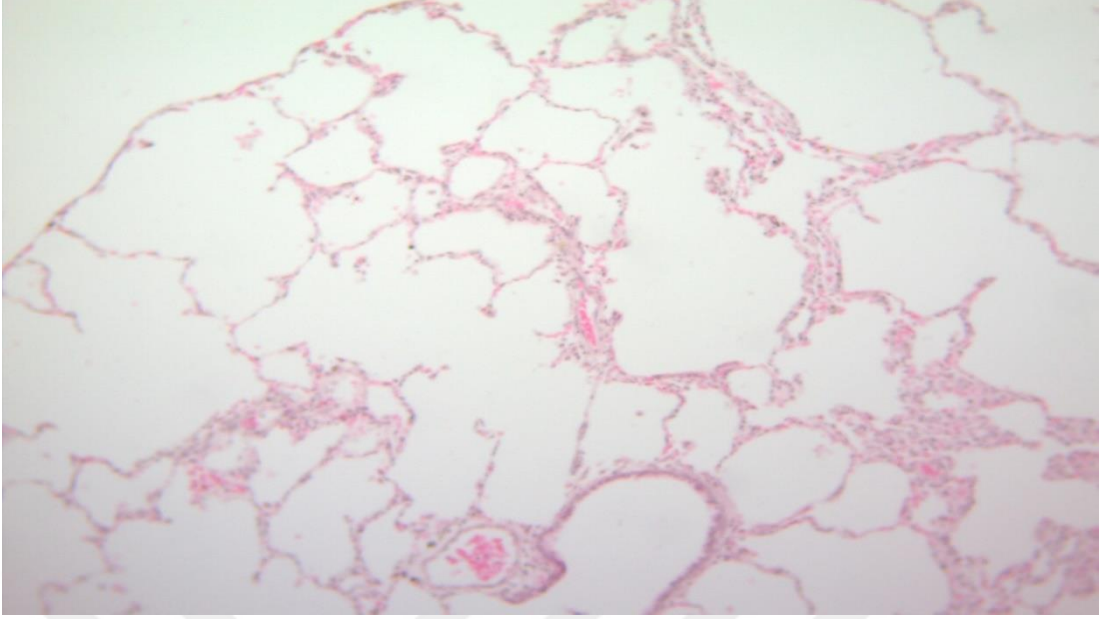
Şekil 4. 6. Sıçanların Akciğer Dokularındaki OSI Düzeyleri.

OSI: Oksidatif Stres İndeksi, SG: Sağlıklı grup, FAV-100: Favipiravir 100 mg/kg, FAV-200: Favipiravir 200 mg/kg, Favipiravir-400: Favipiravir 400 mg/kg. Sonuçlar "Ortalama $\pm$ Standart sapma" olarak ifade edildi. *, diğer gruplarla karşılaştırıldığında $p<0.001$ ifade etmektedir, (N=6).

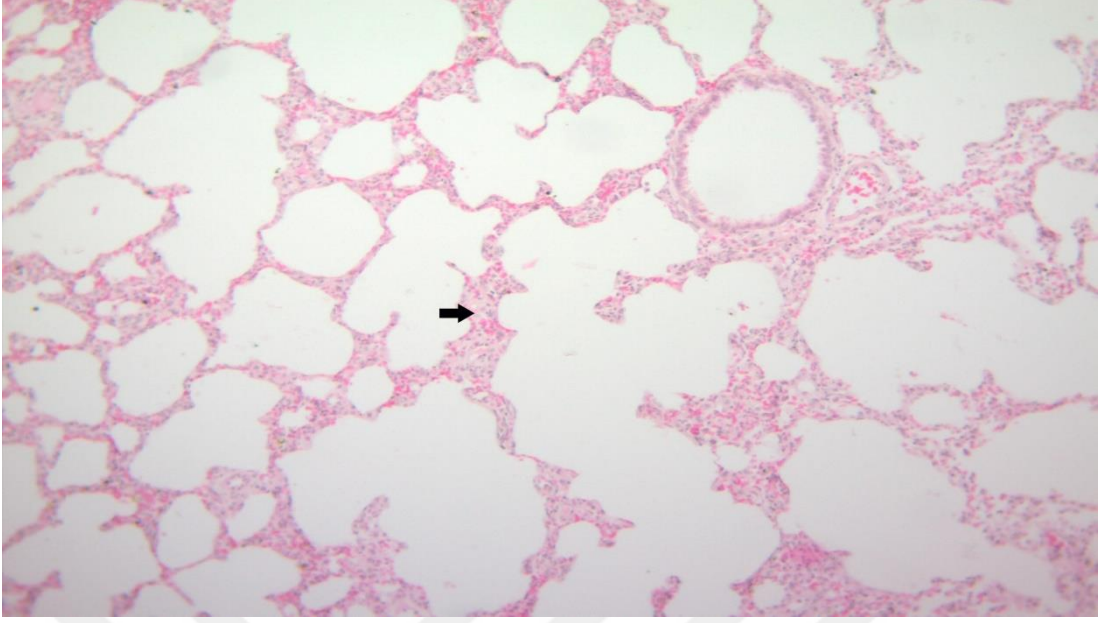
4.2. Histopatolojik Bulgular

Şekil 4.6 da görüldüğü gibi, sağlıklı grubu akciğer dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde normal görünüm tespit edilmiştir. FAV-100 grubuna ait akciğer dokusunda (ok) hafif intersitisyel pnömoni (Şekil 4.7A) ve lenfoid hiperplazi (ok başı) görünümü (Şekil 4.7B) izlenmektedir. FAV-200 grubunda, (ok) orta şiddette intersitisyel pnömoni (Şekil 4.8A) ve (ok başı) lenfoid hiperplazi (Şekil 4.8B) görülmektedir. FAV-400 grubunda (ok) şiddetli intersitisyel pnömoni (Şekil 9A) ve (ok başı) lenfoid hiperplazi (Şekil 9B) rastlanmıştır.

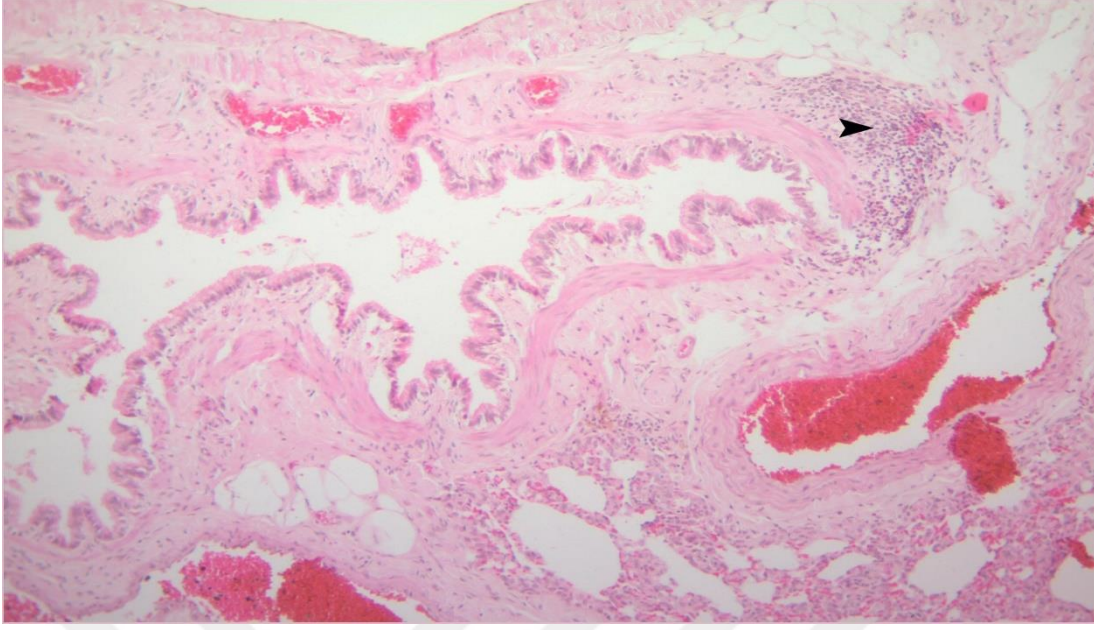




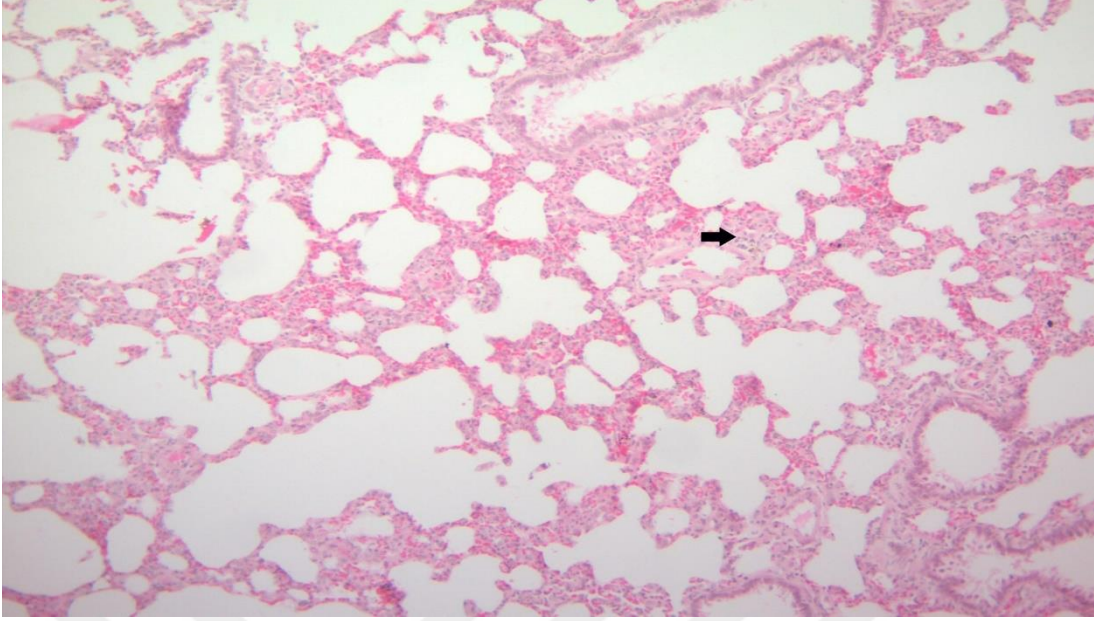
Şekil 4.7. SG'ye Ait Akciğer Dokusunun Normal Histopatolojik Görünümü (H&Ex10).



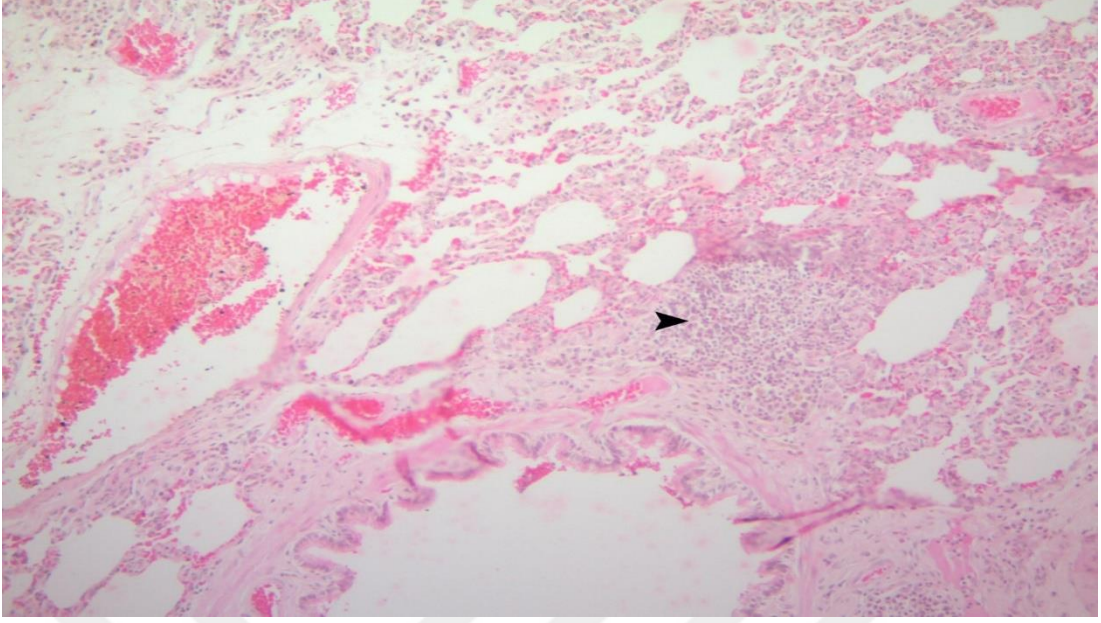
Şekil 4.8. FAV-100 Grubuna Ait Akciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümü (H&Ex10)



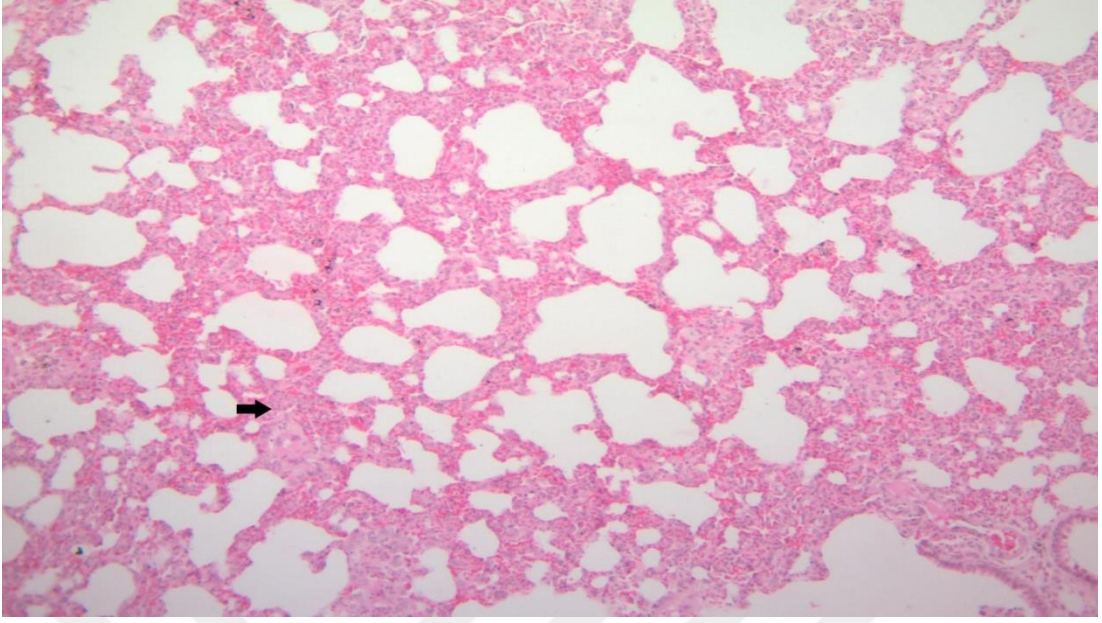
Şekil 4.9. FAV-100 Grubuna Ait Akciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümü (H&Ex10)



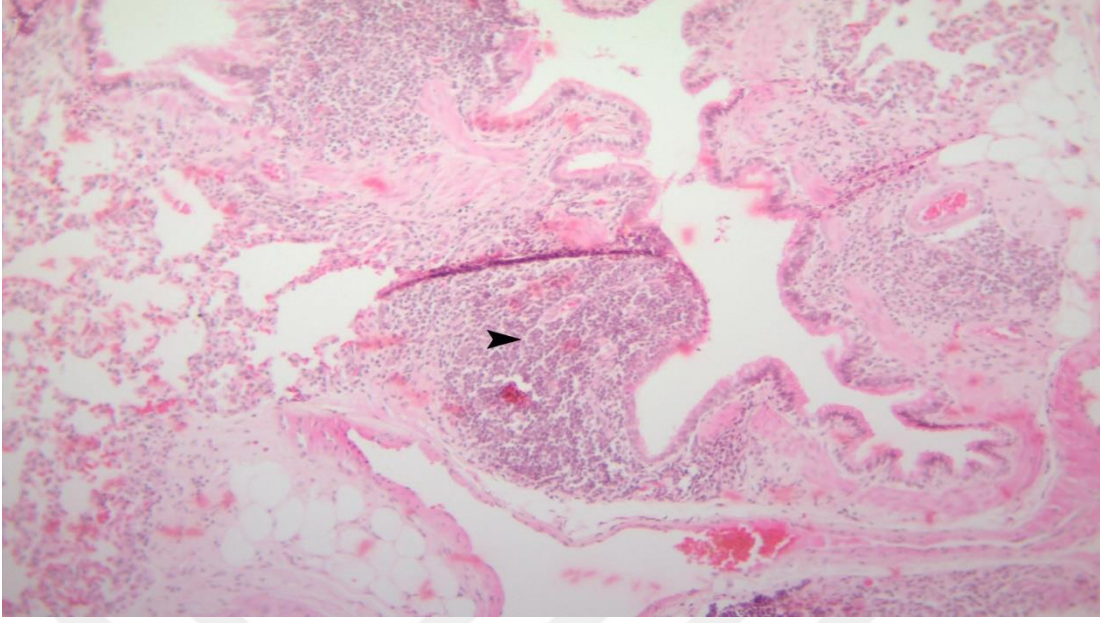
Şekil 4.10. FAV-200 Grubuna Ait Akciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümü (H&Ex10).



Şekil 4.11. FAV-200 Grubuna Ait Akciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümü (H&Ex10).



Şekil 4.12. FAV-400 Grubuna Ait Akciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümü (H&Ex10).



Şekil 4.13. FAV-400 Grubuna Ait Akciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümü (H&Ex10).

5. TARTIŞMA

Favipiravir yıllardır çeşitli viral hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve COVID-19 ile daha popüler hale gelen antiviral bir ilaçtır. Favipiravirin bu hastalıkların tedavisinde etkili bulunduğu, mortalite oranlarında olumlu etki sağladığı bilinmektedir (Julander ve ark., 2009b; Oestereich ve ark., 2014a; Yamada ve ark., 2016). Fakat özellikle son yıllarda yüksek dozlarda kullanılmasıyla birlikte ciddi yan etkilerin ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Cai ve ark., 2020; Doi ve ark., 2020). Bu yan etkilerin fark edilmesiyle birlikte Favipiravirin etkinliği ve güvenliği özellikle dozaj ile ilgili klinik çalışmalar son zamanlarda yoğunluk kazanmıştır (Hashemian ve ark., 2021). Literatür incelendiğinde, favipiravirin akciğerler üzerinde toksik etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu deneysel çalışmada, favipiravirin akciğerler üzerinde toksik etkisinin olup olmadığı biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırıldı ve değerlendirildi.

Bilindiği gibi, doku hasarı, fizyolojik dengenin bozulduğunun bir göstergesidir. Bu dengenin, bozulmasında, oksidatif stres aktif bir rol almaktadır. Sağlıklı dokularda oksidan ve antioksidanlar bir denge içerisinde dirler. Oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki bu dengenin oksidanların lehine değişmesi oksidatif hasara neden olur (Poljsak ve ark., 2013). ROS' lar vücudumuzda normal seviyenin üzerine çıktığında lipid, protein gibi büyük moleküllerle reaksiyona girerek kararlı hale gelmeye çalışırlar. Bu moleküller içerisinde ROS ile en çok etkileşime giren ve etkilenen molekül lipidlerdir (Phaniendra ve ark., 2015). Lipid peroksidasyonun (LPO) en son ürünlerinden biri olan Malondialdehit (MDA), aynı zamanda en mutajenik olanıdır (Esterbauer ve ark., 1990). Dolayısıyla dokulardaki MDA düzeyinin artması kalıcı doku hasarının da arttığını işaret etmektedir.

Çalışmamızın deney gruplarından sağlıklı hayvan grubunun akciğer dokularında normal düzeylerde olan MDA' nın, favipiravir verilen bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca bu yükselişin, favipiravir dozu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yani MDA üretimi, favipiravir doz artışına paralel bir şekilde

artmıştır. Bu sonuçlarımız farklı dozlarda favipiravir uygulanan hayvanların akciğer dokularında farklı şiddette oksidatif stresin geliştiğini işaret etmektedir. Literatürden, MDA'nın oksidatif stresi değerlendirmede güvenilir bir oksidan parametre olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bir dokuda MDA seviyesinin artması ROS'ların arttığını gösterir (Suleyman ve Ozcicek, 2020). Bu nedenle organ ve dokularda oksidatif hasarı değerlendirmede MDA yaygın kullanılmaktadır. Tosun M ve arkadaşlarının çalışmalarında akciğerlerde oksidatif ve inflammatuar hasarın gelişip gelişmediği MDA düzey ölçümleri ile değerlendirilmiştir (Tosun ve ark., 2021). Elma B ve arkadaşları travmatik akciğer hasarının patogenezinde MDA'nın rolünü göstermişlerdir (Elma ve ark., 2022)

Yukarıda da belirtildiği gibi, oksidatif stresin oluşmasında ROS'ların önemli bir rolü vardır. Bilindiği gibi, ROS'lar canlılarda hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda üretilmektedir (Evans ve Halliwell, 2001).

Oksidatif hasarın engellenmesinde, redoks dengesinin sürdürülmesinde ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde majör öneme sahip olan antioksidan parametrelerden birisi GSH'dır (Pizzorno, 2014). Dokulardaki oksidatif stresin artışına paralel olarak GSH düzeyi de azalmaktadır (Kisaoglu ve ark., 2013). Bunun temel nedeni olarak antioksidanların aşırı üretilen ROS'ları nötralize etmede harcandığı gösterilmektedir. Deney sonuçlarımızdan anlaşılabacağı gibi, MDA miktarı yüksek ölçülen akciğer dokusunda tGSH miktarı azalmıştır. Bilgin AO ve arkadaşları, sitarabin ile indüklenen akciğer ödemi ve oksidatif hasarında MDA düzeyindeki artışla birlikte tGSH düzeyin azaldığını bildirmişlerdir (Bilgin ve ark., 2020). Başka bir çalışmadan da GSH'nın akciğer dokusunu oksidatif hasara karşı koruduğu anlaşılmaktadır (Wang ve ark., 2022). Deney sonuçlarımız ve literatürden edinilen bu bilgiler favipiravirin akciğer dokusunda doza bağımlı bir şekilde oksidatif hasara yol açtığını ortaya koymaktadır. Favipiravir yüksek dozlarda kalp, cilt, karaciğer ve böbrek dokularında oksidan-antioksidan dengeyi ve redox reaksiyonlarını değiştirerek oksidatif hasara neden olduğu saptanmıştır. Bu hasarın en önemli belirteçlerinden birisi olan tGSH'nın seviyesinin hasarla azaldığı tespit edilmiştir (Gunaydin-Akyildiz ve ark., 2022; Kara ve ark., 2022). Favipiravir, oksidatif stresin artışına bağlı olarak kalp ve cilt dokularında GSH düzeyini azaltır (Gunaydin-Akyildiz ve ark., 2022). Çalışmamızda, favipiravir kullanılan hayvanların akciğer

dokularındaki tGSH düzeyi sağlıklı grupta normal seviyede iken FAV-100 grubunda azalmıştır. FAV-400 mg/kg dozundaki tGSH düzeyi, 200 mg/kg dozundakine göre istatistiksel olarak daha anlamlı azalmıştır. COVID-19 tedavisinde yüksek dozlarda kullanılan favipiravir, bu özelliği ile tedavide etkiliydi. Fakat son yıllarda yapılan farmakokinetik çalışmalarla, favipiravirin bilinmeyen yan etkileri, yüksek doz ve beraberinde getirdiği toksik etkiler araştırılmaya devam etmektedir. Bu çalışmamızda akciğerde de oksidatif hasarın olduğu biyokimyasal ve histopatolojik verilerin birbirleriyle uyumlu olduğu bulunmuştur.

Canlı organizmalarda oksidatif strese karşı geliştirilen antioksidan savunma mekanizmalardan biride SOD'dur. Bu SOD vücudun ROS'lara karşı ürettiği birinci basamak enzimatik antioksidanlardandır (Ighodaro and Akinloye, 2018). Literatürde, SOD eksikliğine bağlı oksidatif stres, ROS çeşidi olarak bilinen süperoksit radikal ($O_2^{\cdot-}$) artışı ile ilişkilendirilmiştir. SOD, $O_2^{\cdot-}$ yi zararsız hidrojen peroksit'e dönüştürürken, CAT ise oksijen ve su gibi daha zararsız moleküllere hidrolize eder (Buettner ve ark., 2006). Deney sonuçlarımıza göre, 100 mg/kg favipiravir verilen hayvanların akciğer dokularındaki SOD düzeyi sağlıklı gruba göre önemli ölçüde azalmıştır. Favipiravir verilen diğer gruplarda doz arttıkça SOD düzeyi de azalmıştır. Buradan da anlaşılabileceği gibi, favipiravir oksidatif hasarı artırarak enzimatik antioksidan bir belirteç olan SOD üretimini doza bağlı olarak inhibe etmiştir. Literatürden edinilen bilgiler, favipiravirin akciğerlerde oksidatif strese yol açtığını desteklemektedir. Bundan önce, favipiravirin akciğer dokusunda doza bağımlı olarak oksidatif stres oluşturduğunu gösteren çalışmalara rastlanmadı. Ancak, favipiravirin hayvan karaciğer dokusunda oksidatif stresi artırdığı ve SOD düzeyinde de önemli bir düşüşe neden olduğu açıklanmıştır (Bilici ve ark., 2023). Kara ve arkadaşları çalışmasında da favipiravir kullanılan hayvanların böbrek ve karaciğer dokusunda inflamasyona ve SOD düzeyinin de tedavinin devam etmesiyle 10.-15. günlerde önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir (Kara ve ark., 2022).

Oksidatif stres belirteçlerinden olan TOS, TAS ve OSI, total oksidatif hasarı belirlemede kullanılmaktadır (Wu ve ark., 2017). Oksidatif hasarın Kanser, Diyabet, Parkinson, Alzheimer, Huntington, ALS, Kardiyovasküler bozukluklar gibi hastalıkların fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (Pisoschi ve Pop, 2015). Doku hasarının hem varlığını hem de şiddetini belirleyen önemli parametre TOS'tur. Literatürde,

favipiravirin artan dozlarda akciğer dokusunda TOS ve TAS düzeylerine etkisini araştıran bilgilere rastlanmadı. Ancak, 100 ve 400 mg/kg dozlarda favipiravirin sıçanların over dokularına etkisi araştırılmış ve karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Yazarlar, favipiravirin her iki dozda da over dokusunda TOS seviyesini sağlıklı gruba göre artırdığını, ancak 400 mg/kg dozda TOS düzeyini daha fazla artırdığını açıklamışlardır (Balci ve ark., 2022). Bu sonuçlarla uyumlu olan deney sonuçlarımıza göre, sağlıklı grup akciğer dokularında normal olan TOS düzeyi, favipiravir uygulanmasıyla artmıştır. Akciğerdeki TOS düzeyi favipiravir kullanılan dozlar için sırası ile 400 mg/kg >200 > 100 mg/kg olarak değerlendirilmiştir.

Oksidatif hasarın varlığını ve şiddetini belirleyen diğer bir parametre TAS'tır. Oksidatif hasarın varlığını ve şiddetini belirleyen diğer bir parametre TAS' tır. Bilindiği gibi, TAS total antioksidan parametreleri birlikte değerlendirmek için kullanılmaktadır (Erel, 2004a). Deney sonuçlarımız favipiravir doz artışına paralel bir şekilde TAS seviyesinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Ayrıca oksidan parametrelerin artışı, TAS azalışı ile korelasyon göstermiştir. TOS düzeyinin artışı ve TAS düzeyinin azalışı oksidan antioksidan arasındaki dengenin oksidanların lehine değiştiğini işaret etmektedir. Literatürde bu olay oksidatif hasar olarak bilinmektedir (Kisaoglu ve ark., 2013). Literatür taramalarında, favipiravirin akciğer dokusu üzerindeki etkileri ile ilgili verilere rastlanmamıştır. Ancak favipiravirin hem tedavi edici dozları hem de yüksek dozlarının farklı doku ve organlarda oksidatif hasarı arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Balci ve ark., 2022; Bilici ve ark., 2023; Gunaydin-Akyildiz ve ark., 2022; Kara ve ark., 2022). Balci ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, favipiravir düşük doz olarak 100 mg/kg, yüksek doz olarak 400 mg/kg şeklinde sıçanlara uygulanmış. Deney sonucunda sıçanların over dokularındaki TAS seviyesinin hem düşük hem de yüksek dozda yükseldiği saptanmıştır (Balci ve ark., 2022)

Genel oksidan düzeyini belirleyen diğer bir belirteç ise OSI'dir. Bilindiği gibi OSI, TOS/TAS oranı ile elde edilir. Bu oran TOS ve TAS gibi doku hasarının şiddetini gösterir. Biriken kanıtlar, oksidatif stresin hasar patogenezi ve ciddiyeti ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Buna yönelik çalışmalar, tiyol ve TAS düzeyleri yoğun bakım hastalarında, yoğun bakım dışı hastalara göre belirgin daha düşük olduğunu, TOS ve OSI seviyelerinin ise belirgin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Cakirca ve ark.,

2022). Bilindiği gibi, OSI, oksidatif stres ile insan sağlığı ve hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren en iyi oksidan ve antioksidan durumu belirlemede kullanılan bir parametredir (Sanchez-Rodriguez ve Mendoza-Nunez, 2019). Oksidatif stres durumlarını değerlendirirken OSI, TAS ve TOS'un ayrı ölçümlerine kıyasla daha tarafsız ve değerlidir; çünkü OSI, TAS ve TOS arasındaki hassas dengeyi daha net gösterir (Yılmaz ve ark., 2015). Bulgularımızdan da anlaşılacağı gibi, MDA ve TOS düzeyleri yüksek ölçülen favipiravir uygulanmış hayvanların akciğer dokusunda OSI düzeyi yüksek bulunmuştur. Biyokimyasal deney sonuçlarımız ve literatürden edinilen bilgiler favipiravirin akciğer dokusunda doza bağımlı olarak oksidatif hasar oluşturduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada farklı dozlarda favipiravir verilen sıçanların akciğer dokularındaki etkileri histopatolojik olarak da araştırıldı. Çalışmamızda, biyokimyasal deney sonuçlarımız histopatolojik bulgularla örtüşmektedir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda ilacın uygulama yolunun, dozunun, ilaç uygulama süresinin farklı olması sonuçlarda değişkenlik göstermektedir. Dagistan ve arkadaşları, favipiraviri 1-2.5-5 ve 10 mg/kg dozlarında inhalel yolla sıçanlara uygulamışlardır. Nihayetinde, sonuçlara bakıldığında oksidan ve antioksidan parametrelerde bir değişiklik gözlenmemiştir. Histopatolojik olarak, sağlıklı grupta normal alveol yapısı gözlenirken, favipiravir verilen gruplarda bu durumda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Akbal-Dagistan ve ark., 2022). Bu olumlu sonuç, daha düşük dozda ve lokal verilmesinden kaynaklanabilir. COVID-19 tedavisinde yüksek dozlarda etkili olması nedeniyle bir süre kullanılmış olabilir. Bir hayvan çalışmasında, günlük 600 ve 1000 mg/kg favipiravirin akciğerlerdeki virüs titrelerini ve doğrudan temas ile virüs bulaşmasını azaltmada düşük doz (300 mg/kg) kıyasla daha başarılı olduğu rapor edilmiştir (Kaptein ve ark., 2020). 100 mg/kg dozda favipiravir uyguladığımız grubunun akciğer dokusunda hafif düzeyde interstisyel pnömoni ve lenfoid hiperplazi saptanmıştır. Doza bağlı olarak favipiravir 200 mg/kg dozunda akciğer dokusunda interstisyel pnömoni ve lenfoid hiperplazi orta şiddette iken, 400 mg/kg gibi daha yüksek dozda şiddetli interstisyel pnömoni ve lenfoid hiperplazi görülmüştür. Ayrıca bu histopatolojik hasar şiddeti, oksidan parametre artışı ve antioksidan azalışı arasında anlamlı bağlantı bulunmaktaydı. Bilindiği gibi, pnömoni genellikle polietiyolojik akciğer enflamasyonudur (Stotts ve ark., 2023). Literatürde favipiravir ile indüklenen interstisyel pnömoni geliştiğini bildiren bilgilere rastlanmadı.

Klopidogrel kullanımına bağlı interstisyel pnömoni geliştiğini bildiren vakalar bulunduğu bilinmektedir (Tomoda ve ark., 2021). Bir başka çalışmada, sınıf III antiaritmik ilaçlar, epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörlerinin interstisyel pnömoniye neden olduğu belgelenmiştir (Jo ve ark., 2021). Literatürde, ilaç ilişkili pnömonili hastanın bronkoalveolar lavaj sıvısında bol miktarda inflammatuar kan hücreleri içerdii ifade edilmiştir (Tomoda ve ark., 2021) Biyokimyasal ve histopatolojik bulgularımızla örtüşen bir çalışmada ROS kaynaklı oksidatif stresin, interstisyel pnömoni gelişiminde nedensel faktörlerden biri olabileceğini göstermiştir (De ve ark., 1995).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgular hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar doğrultusunda, favipiravir 100-200 ve 400 mg/kg dozlarda sıçanların akciğer dokularında MDA ve TOS düzeylerinin anlamlı olarak yükselmesine, tGSH, SOD ve TAS seviyelerinde azalmaya neden olarak oksidatif hasara neden olmuştur. Favipiravir artan dozlarda verilerek gruplar arasındaki değişimlerin daha kolay görülmesi sağlanmıştır. Bu bulgular histopatolojik verilerle de uyumludur. Favipiravirin artan dozlarda hayvanların akciğer dokularında intersitisyel pnömoni ve lenfoid hiperplazinin geliştiği ve doza bağlı olarak şiddetlendiği tespit edilmiştir.

Favipiravirle ilgili çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaların, ileri düzey araştırılmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız favipiravirin doza bağlı olarak akciğerdeki etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Preklinik çalışma sonuçlarımızın klinik çalışmalara öncülük etmesini ve klinik uygulamalarda toksisiteyi önlemek için yeni tedavi kombinasyonlarının geliştirilmesine katkı sağlayacağını umut ediyoruz.

KAYNAKLAR

- Abdelnabi, R., Jochmans, D., Verbeken, E., Neyts, J., and Delang, L. (2018). Antiviral treatment efficiently inhibits chikungunya virus infection in the joints of mice during the acute but not during the chronic phase of the infection. *Antiviral Research*, 149, 113-117.
- Abraham E, Carmody A., and Shenkar R (2000). Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(6), L1137-1145.
- Abreu, I. A., and Cabelli, D. E. (2010). Superoxide dismutases-a review of the metal-associated mechanistic variations. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1804(2), 263-274.
- Ahmad, R. (2022). Peroxynitrite induced cytotoxicity and detection in cardiovascular, neurodegenerative and inflammatory disorders. *Internatonal Journal of Health Sciences (Qassim)*, 16(6), 1-2.
- Ahmad, R., Hussain, A., and Ahsan, H. (2019). Peroxynitrite: cellular pathology and implications in autoimmunity. *Journal of Immunoassay Immunochemistry*, 40(2), 123-138.
- Ahmad, R., Rasheed, Z., and Ahsan, H. (2009). Biochemical and cellular toxicology of peroxynitrite: implications in cell death and autoimmune phenomenon. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 31(3), 388-396.
- Ajila, V., Ravi, V., Kumari, S., Babu, S., Hegde, S., and Madiyal, A. (2015). Serum and salivary myeloperoxidase in oral squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 4(3), 344-348.
- Akbal-Dagistan, O., Sevim, M., Sen, L. S., Basarir, N. S., Culha, M., Erturk, A., ve Yildiz-Pekoz, A. (2022). Pulmonary Delivery of Favipiravir in Rats Reaches High Local Concentrations without Causing Oxidative Lung Injury or Systemic Side Effects. *Pharmaceutics*, 14(11), 2375
- Alpan, A. L., Cin, G. T., Ozmen, O., Dogan, M. F., ve Sahin, Y. (2022). Evaluation of the Effects of Favipiravir Combined with Vitamin C on Alveolar Bone in Rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 58(2), 430-440.
- Annema, W., Nijstad, N., Tolle, M., de Boer, J. F., Buijs, R. V., Heeringa, P., and Tietge, U. J. (2010). Myeloperoxidase and serum amyloid A contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response but not group IIA secretory phospholipase A(2). *Journal of Lipid Research*, 51(4), 743-754.
- Askin Ozek, D., Keskin, Z., Yuce, H., Basak Turkmen, N., Aslan, S., ve Unuvar, S. (2022). Aldehit Oksidaz İnhibitörü ve Ksantin Oksidaz İnhibitörünün Favipiravir ile İlaç-İlaç Etkileşimi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 12(3), 511-519.
- Aslan, S. N., ve Karahalil, B. (2019). Oksidatif Stres ve Parkinson Hastalığı, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 43(1), 94-116.

Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, U., Yıldız M., Öztürk A., Çetin M., ve Yılmaz B. (2019). Oksidatif Stres Durumunda Antioksidan Enzimlerin Rolü - Süperoksit Dismutaz (Sod), Katalaz (Cat) ve Glutasyon Peroksidaz (Gpx). *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.

Ates, I., Kaplan, M., Yuksel, M., Mese, D., Alisik, M., Erel, O., ve Guler, S. (2016). Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*, 51(1), 47-51.

Atmaca, E., ve Aksoy, A. (2009). Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. *Yüzüncü Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(2), 79-83.

Aung, H. H., Sivakumar, A., Gholami, S. K., Venkateswaran, S. P., and Gorain, B. (2019). An overview of the Anatomy and Physiology of the Lung. Kesharwani, P. (Ed.), *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer* (p. 1-20). Academic Press.

Ayala, A., Munoz, M. F., and Arguelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1-31.

Balci, S., Colluoglu, C., Yavuzer, B., Bulut, S., Altindag, F., Akbas, N., and Suleyman, H. (2022). Effect of low and high dose of favipiravir on ovarian and reproductive function in female rats: Biochemical and histopathological evaluation. *General Physiology and Biophysics*, 41(5), 457-463.

Banyard, A. C., Mansfield, K. L., Wu, G., Selden, D., Thorne, L., Birch, C., and Fooks, A. R. (2019). Re-evaluating the effect of Favipiravir treatment on rabies virus infection. *Vaccine*, 37(33), 4686-4693.

Bayram, A. (2022). Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan akut karaciğer yetmezliği modelinde favipiravirin etkilerinin belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul.

Baz, M., Goyette, N., Griffin, B. D., Kobinger, G. P., and Boivin, G. (2017). In vitro susceptibility of geographically and temporally distinct Zika viruses to favipiravir and ribavirin. *Antiviral Therapy*, 22(7), 613-618.

Beigel, J. H., Tomashek, K. M., and Dodd, L. E. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply. *The New England Journal of Medicine*, 383(10), 994.

Bilgin, A. O., Mammadov, R., Süleyman, B., Ünver, E., Özçiçek, F., Soytürk, M., ve Süleyman, H. (2020). Effect of Rutin on Cytarabine-Associated Pulmonary Oedema and Oxidative Stress in Rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 92(1), e20190261.

Bilici, S., Altuner, D., Süleyman, Z., Bulut, S., Sarıgül, C., Gulaboglu, M., ve Suleyman, H. (2023). Favipiravir-induced inflammatory and hydropic degenerative liver injury in rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, (Online ahead of print.)

Bixler, S. L., Bocan, T. M., Wells, J., Wetzel, K. S., Van Tongeren, S. A., Garza, N. L., and Warren, T. K. (2018). Intracellular conversion and in vivo dose response of favipiravir (T-705) in rodents infected with Ebola virus. *Antiviral Research*, 151, 50-54.

- Bocan, T. M., Basuli, F., Stafford, R. G., Brown, J. L., Zhang, X., Duplantier, A. J., and Swenson, R. E. (2019). Synthesis of [(18F)Favipiravir and Biodistribution in C3H/HeN Mice as Assessed by Positron Emission Tomography. *Scientific Reports*, 9(1), 1785.
- Budak, F., ve Korkmaz, Ş. (2020). Covid-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*, 1, 62-79.
- Buettner, G. R., Chin, F. Ng., Wang, M., Rodgers, V. G. J., and Schafer, F. Q. (2006). A new paradigm: Manganese superoxide dismutase influences the production of H₂O₂ in cells and thereby their biological state. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(8), 1338-1350.
- Burton, G. W., and Ingold, K. U. (1984). beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science*, 224(4649), 569-573.
- Buys, K. K., Jung, K. H., Smee, D. F., Furuta, Y., and Gowen, B. B. (2011). Maporal virus as a surrogate for pathogenic New World hantaviruses and its inhibition by favipiravir. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 21(5), 193-200.
- Cai, L., Sun, Y., Song, Y., Xu, L., Bei, Z., Zhang, D., and Wang, H. (2017). Viral polymerase inhibitors T-705 and T-1105 are potential inhibitors of Zika virus replication. *Archives of Virology*, 162(9), 2847-2853.
- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., and Liu, L. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*, 6(10), 1192-1198.
- Cakirca, G., Damar Cakirca, T., Ustunel, M., Torun, A., ve Koyuncu, I. (2022). Thiol level and total oxidant/antioxidant status in patients with COVID-19 infection. *Irish Journal of Medical Science*, 191(4), 1925-1930.
- Całyniuk, B., Niedworok, E. G., Walkiewicz, K. W., Kawecka, S., Popiołek, E., and Fatyga, E. (2016). Malondialdehyde (MDA) – product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 70, 224-228.
- Cantin, A. M., Bilodeau, G., Ouellet, C., Liao, J., and Hanrahan, J. W. (2006). Oxidant stress suppresses CFTR expression. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 290(1), C262-270.
- Chambers, I., Frampton, J., Goldfarb, P., Affara, N., McBain, W., and Harrison, P. R. (1986). The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: the selenocysteine in the active site is encoded by the 'termination' codon, TGA. The *EMBO Journal*, 5(6), 1221-1227.
- Chaudhry, R., and Bordoni, B. (2022). Anatomy, Thorax, Lungs. In. StatPearls [Internet]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470197/>, Erişim tarihi: 11.07.2023
- Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., Wu, J., and Wang, X. (2021a). Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1-11.

- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., and Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513.
- Chen, Q. H., Wu, B. K., Pan, D., Sang, L. X., and Chang, B. (2021b). Beta-carotene and its protective effect on gastric cancer. *World Journal of Clinical Cases*, 9(23), 6591-6607.
- Chiba, S., Kiso, M., Nakajima, N., Iida, S., Maemura, T., Kuroda, M., and Kawaoka, Y. (2022). Co-administration of Favipiravir and the Remdesivir Metabolite GS-441524 Effectively Reduces SARS-CoV-2 Replication in the Lungs of the Syrian Hamster Model. *American Society for Microbiology, mBio*, 13(1), e0304421.
- Chinello, P., Petrosillo, N., Pittalis, S., Biava, G., Ippolito, G., Nicastri, E., and Team, I. E. (2017). QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(12), e0006034.
- Chitra, S., and Shyamaladevi, C. S. (2011). Modulatory action of alpha-tocopherol on erythrocyte membrane adenosine triphosphatase against radiation damage in oral cancer. *The Journal of Membrane Biology*, 240(2), 83-88.
- De, A. K., Rajan, R. R., Krishnamoorthy, L., Bhatt, M. B., and Singh, B. B. (1995). Oxidative stress in radiation-induced interstitial pneumonitis in the rat. *International Journal of Radiation Biology*, 68(4), 405-409.
- Del Rio, D., Stewart, A. J., and Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(4), 316-328.
- Delang, L., Abdelnabi, R., and Neyts, J. (2018). Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Research*, 153, 85-94.
- Delang, L., Segura Guerrero, N., Tas, A., Querat, G., Pastorino, B., Froeyen, M., Leyssen, P. (2014). Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(10), 2770-2784.
- Deponte, M. (2013). Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(5), 3217-3266.
- Devasagayam, T. P., Tilak, J. C., Bloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., and Lele, R. D. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Journal of the Association of Physicians of India*, 52, 794-804.
- Dogan, M. F., Kaya, K., Demirel, H. H., Basegmez, M., Sahin, Y., ve Ciftci, O. (2023). The effect of vitamin C supplementation on favipiravir-induced oxidative stress and proinflammatory damage in livers and kidneys of rats. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 1-24.
- Doi, Y., Hibino, M., Hase, R., Yamamoto, M., Kasamatsu, Y., Hirose, M., and Kondo, M. (2020). A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(12), 1-9.

Dosedel, M., Jirkovsky, E., Macakova, K., Krcmova, L. K., Javorska, L., and Pourova, J., On Behalf Of The, O. (2021). Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*, 13(2), 1-34.

Driouich, J. S., Cochin, M., Lingas, G., Moureau, G., Touret, F., Petit, P. R., and Nougairede, A. (2021). Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model. *Nature Communications*, 12(1), 1-13.

Duryee, M. J., Clemens, D. L., Opperman, P. J., Thiele, G. M., Duryee, L. M., Garvin, R. P., and Anderson, D. R. (2021). Malondialdehyde-Acetaldehyde Modified (MAA) Proteins Differentially Effect the Inflammatory Response in Macrophage, Endothelial Cells and Animal Models of Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 1-14.

Ebru, D., Sevil, A. Ç., Servan, V., Alper, Ş., Buse, Y., Uğur, G., ve Mehmet, H. U. (2021). Investigation of the Frequency of Adverse Effects in Patients Treated with Favipiravir as SARS-CoV-2 Treatment. *Klimik Dergisi*, 34(2), 95-98.

Effros, R. M. (2006). Anatomy, development, and physiology of the lungs. Erşim linki: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo73.html>, Erişim tarihi: 12.07.2023

Elma, B., Mammadov, R., Bilgin, Y., Yazici, G. N., Suleyman, H., ve Coban, T. A. (2022). The effect of rutin on pulmonary contusion induced by blunt trauma in rats: Biochemical and histopathological evaluation. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 30(3), 431-439.

Elson, C. E., Maltzman, T. H., Boston, J. L., Tanner, M. A., and Gould, M. N. (1988). Anti-carcinogenic activity of d-limonene during the initiation and promotion/progression stages of DMBA-induced rat mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 9(2), 331-332.

Erel, O. (2004a). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 37(2), 112-119.

Erel, O., ve Neselioglu, S. (2014b). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*, 47(18), 326-332.

Ergur Ozturk, F., Ozturk, A., ve Ates, H. (2022). A favipiravir-induced angioedema and urticaria in a COVID-19 patient. *Antiviral Therapy*, 27(6), 1.

Ertem, O., Guner, O., Incir, C., Kalkan, S., ve Gelal, A. (2022). The outcomes of favipiravir exposure in pregnancy: a case series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 307(5), 1385–1395.

Esterbauer, H., Eckl, P., and Ortner, A. (1990). Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research*, 238(3), 223-233.

Evans, P., and Halliwell, B. (2001). Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr*, 85 Suppl 2, S67-74.

Fang, Y.Z. (2002). Free radicals and nutrition. Theory and application of free radical biology. Fang, Y.Z., and Zheng R.L.(ed.), (p. 647). Beijing: Scientific Press.

Ferreira, P. R., Fleck, J. F., Diehl, A., Barletta, D., Braga-Filho, A., Barletta, A., and Ilha, L. (2004). Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck*, 26(4), 313-321.

Filaire, E., and Toumi, H. (2012). Reactive oxygen species and exercise on bone metabolism: friend or enemy? *Joint Bone Spine*, 79(4), 341-346.

Forstermann, U., and Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829-837.

Fukuhara, R., and Kageyama, T. (2005). Structure, gene expression, and evolution of primate glutathione peroxidases. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 141(4), 428-436.

Furuta, Y., Gowen, B. B., Takahashi, K., Shiraki, K., Smee, D. F., and Barnard, D. L. (2013). Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research*, 100(2), 446-454.

Furuta, Y., Komeno, T., and Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences* 93(7), 449-463.

Garcia-Lledo, A., Gomez-Pavon, J., Gonzalez Del Castillo, J., Hernandez-Sampelayo, T., Martin-Delgado, M. C., Martin Sanchez, F. J., and Bouza, E. (2022). Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 35(2), 115-130.

Gaschler, M. M., and Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419-425.

Gerritsen, W. B., Asin, J., Zanen, P., van den Bosch, J. M., and Haas, F. J. (2005). Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiratory Medicine*, 99(1), 84-90.

Gil, L., Siems, W., Mazurek, B., Gross, J., Schroeder, P., Voss, P., and Grune, T. (2006). Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes. *Free Radical Research*, 40(5), 495-505.

Gour, A., Dogra, A., Verma, M. K., Bhardwaj, M., Kour, D., Jamwal, A., ve Nandi, U. (2022). Ayurveda-based phytochemical composition attenuates lung inflammation and precipitates pharmacokinetic interaction with favipiravir: an in vivo investigation using disease-state of acute lung injury. *Natural Product Research*, 1-8.

Gowen, B. B., Westover, J. B., Miao, J., Van Wettene, A. J., Rigas, J. D., Hickerson, B. T., and Wang, Z. (2017). Modeling Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in Golden Syrian Hamsters: Importance of STAT2 in Preventing Disease and Effective Treatment with Favipiravir. *Journal of Virology*, 91(3), 1-12.

Gowen, B. B., Wong, M. H., Jung, K. H., Sanders, A. B., Mendenhall, M., Bailey, K. W., and Sidwell, R. W. (2007). In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(9), 3168-3176.

Gresele, P., Momi, S., and Guglielmini, G. (2019). Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochemical Pharmacology*, 166, 300-312.

Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., Liu, L., Shan, H., Lei C.L., Hui, D.S.C., Du, B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang, C.L., Wang, T., Chen, P.Y., Xiang, J., Li, S.Y., Wang, J.L., Liang, Z.J., Peng, Y.X., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y.H., Peng, P., Wang, J.M., Liu, J.Y., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z.J., Qiu, S.Q., Luo, J., Ye, C.J., Zhu, S.Y., Zhong, N.S. (2020). China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720.

Gunaydin-Akyildiz, A., Aksoy, N., Boran, T., Ilhan, E. N., ve Ozhan, G. (2022). Favipiravir induces oxidative stress and genotoxicity in cardiac and skin cells. *Toxicology Letters*, 371, 9-16.

Guohua, F., Tieyuan, Z., Xinping, M., and Juan, X. (2021). Melatonin protects against PM2.5-induced lung injury by inhibiting ferroptosis of lung epithelial cells in a Nrf2-dependent manner. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 223, 112588.

Gutteridge, J.M. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico- Biological Interactions*, 91(2-3), 133-140.

Gutteridge, J.M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41(12 Pt 2), 1819-1828.

Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *The Biochemical Journal*, 219(1), 1-14.

Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. (1999). Free Radicals in Biology and Medicine. 3 th, New York: Oxford University, 1-936.

Hamamcioglu, A.C. (2017). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 1, 7-13.

Hashemian, S.M., Farhadi, T., and Velayati, A.A. (2021). A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(8), 1029-1037.

Hayden, F.G., and Shindo, N. (2019). Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(2), 176-186.

Hazen, S.L., Zhang, R.L., Shen, Z.Z., Wu, W.J., Podrez, E.A., MacPherson, J.C., and Abu-Soud, H. M. (1999). Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes - Pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo. *Circulation Research*, 85(10), 950-958.

Helbock, H.J., Beckman, K.B., and Ames, B.N. (1999). 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods in Enzymology*, 300, 156-166.

Helm, E. J., Matin, T. N., and Gleeson, F.V. (2010). Imaging of the pleura. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(6), 1275-1286.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., and Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506.

Ighodaro, O.M., and Akinloye, O.A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287-293.

Irshad, M., and Chaudhuri, P.S. (2002). Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian Journal of Experimental Biology*, 40(11), 1233-1239.

Islamoglu, M.S., Dokur, M., Uysal B.B., ve Onal, B. (2022). Angioedema after favipiravir treatment: Two cases. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(9), 3704-3706.

Jakubczyk, K., Dec, K., Kaldunska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., and Janda, K. (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*, 48(284), 124-127.

Jin, Z., Kinkade, A., Behera, I., Chaudhuri, S., Tucker, K., Dyatkina, N., and Deval, J. (2017). Structure-activity relationship analysis of mitochondrial toxicity caused by antiviral ribonucleoside analogs. *Antiviral Research*, 143, 151-161.

Jin, Z., Tucker, K., Lin, X., Kao, C. C., Shaw, K., Tan, H., and Deval, J. (2015). Biochemical Evaluation of the Inhibition Properties of Favipiravir and 2'-C-Methyl-Cytidine Triphosphates against Human and Mouse Norovirus RNA Polymerases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12), 7504-7516.

Jo, T., Michihata, N., Yamana, H., Morita, K., Ishimaru, M., Yamauchi, Y., and Nagase, T. (2021). Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: a nested case-control study. *Thorax*, 76(12), 1193-1199.

Jochmans, D., Nieuwkoop, S.V., Smits, S.L., Neyts, J., Fouchier, R. A.M., and van den Hoogen, B.G. (2016). Antiviral Activity of Favipiravir (T-705) against a Broad Range of Paramyxoviruses In Vitro and against Human Metapneumovirus in Hamsters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(8), 4620-4629.

Johns Hopkins University and Medicine Coronavirus Resource Center. Erişim tarihi: 14.07.2023, Erişim adresi: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

Joshi, S., Parkar, J., Ansari, A., Vora, A., Talwar, D., Tiwaskar, M., and Barkate, H. (2021). Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 501-508.

Julander, J.G., Shafer, K., Smee, D.F., Morrey, J.D., and Furuta, Y. (2009a). Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with that of a chemically related compound, T-1106. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(1), 202-209.

Julander, J.G., Smee, D.F., Morrey, J.D., and Furuta, Y. (2009). Effect of T-705 treatment on western equine encephalitis in a mouse model. *Antiviral Research*, 82(3), 169-171.

Kaptein, S.J.F., Jacobs, S., Langendries, L., Seldeslachts, L., Ter Horst, S., Liesenborghs, L., ...& Delang, L. (2020). Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(43), 26955-26965.

- Kara, A., Yakut, S., Caglayan, C., Atcali, T., Ulucan, A., ve Kandemir, F. M. (2022). Evaluation of the toxicological effects of favipiravir (T-705) on liver and kidney in rats: biochemical and histopathological approach. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-11.
- Karabayir, N., Ocal Dogan, O., ve Canbeyli, G. (2021). Use of Favipiravir in Lactating Mother With COVID-19. *Turkish Archives of Pediatrics*, 56(5), 533-534.
- Karabulut, H., ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-59.
- Karakaya, D., Barış, S., ve Tür, A. (2000). Nitrik oksit. *Ondokuzmayıs Tıp dergisi*, 17(3), 139-148.
- Kaur, R. J., Charan, J., Dutta, S., Sharma, P., Bhardwaj, P., Sharma, P., and Misra, S. (2020). Favipiravir Use in COVID-19: Analysis of Suspected Adverse Drug Events Reported in the WHO Database. *Infection and Drug Resistance*, 13, 4427-4438.
- Kaya, K., Sahin, Y., Demirel, H. H., ve Ciftci, O. (2023). Investigation of oxidative, inflammatory and apoptotic effects of favipiravir use alone and combined with vitamin C on brain tissue of elderly rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-9.
- Keha E., ve Küfrevioğlu Ö.İ. (2010). *Biyokimya*, Erzurum: Aktif Yayınevi.
- Khan, Y.S., and Lynch, D.T. (2023). Histology, Lung. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534789/>, Erişim tarihi:13.07.2023.
- Kim, J. A., Seong, R. K., Kumar, M., and Shin, O. S. (2018). Favipiravir and Ribavirin Inhibit Replication of Asian and African Strains of Zika Virus in Different Cell Models. *Viruses*, 10(2).
- Kimitsuki, K., Khan, S., Kaimori, R., Yahiro, T., Saito, N., Yamada, K., and Nishizono, A. (2023). Implications of the antiviral drug favipiravir on rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of rabies in mice model with category III-like exposures. *Antiviral Research*, 209, 1-9.
- Kirkman, H. N., and Gaetani, G. F. (1984). Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(14), 4343-4347.
- Kisaoglu, A., Borekci, B., Yapca, O.E., Bilen, H., ve Suleyman, H. (2013). Tissue damage and oxidant/antioxidant balance. *The Eurasian Journal of Medicine*, 45(1), 47-49.
- Klaunig, J.E., Kamendulis, L.M., and Hoocevar, B.A. (2010). Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicologic Pathology*, 38(1), 96-109.
- Knaapen, A.M., Gungor, N., Schins, R. P., Borm, P. J., and Van Schooten, F. J. (2006). Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review. *Mutagenesis*, 21(4), 225-236.
- Knubel, C. P., Martinez, F. F., Fretes, R. E., Lujan, C. D., Theumer, M. G., Cervi, L., and Motran, C. C. (2010). Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is critical for host resistance against Trypanosoma cruzi. *Faseb Journal*, 24(8), 2689-2701.
- Kolusari, A., Kurdoglu, M., Bugdayci, G., Adali, E., Yildizhan, R., Cebi, A., ve Kamaci, M. (2009). Relationship between erythrocyte catalase and serum adenosine

deaminase activities in eclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 22(4), 321-324.

Konukoğlu, D. (1997). Serbest Radikaller Ve Önemleri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, (4), 197-200.

Kordiak, J., Bielec, F., Jablonski, S., and Pastuszek-Lewandoska, D. (2022). Role of Beta-Carotene in Lung Cancer Primary Chemoprevention: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*, 14(7),1361.

Koseki, T., Nakajima, K., Iwasaki, H., Yamada, S., Takahashi, K., Doi, Y., and Mizuno, T. (2022). Baseline uric acid levels and steady-state favipiravir concentrations are associated with occurrence of hyperuricemia among COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 115, 218-223.

Koseoglu, H., Alisik, M., Basaran, M., Tayfur Yurekli, O., Solakoglu, T., Tahtaci, M., ve Erel, O. (2018). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 29(3), 348-353.

Kumar, S. (2011). Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System. *PelagiaResearch Library-Advances İn Applied Science Research*, 1(2), 129-135.

Kumar, V., Abbas, A., and Aster, J.C. (2014). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9 th. (p. 31-49), Philadelphia: Elsevier.

Kundi, H., Ates, I., Kiziltunc, E., Cetin, M., Cicekcioglu, H., Neselioglu, S., ve Ornek, E. (2015). A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(11), 1567-1571.

Kunduzova, O.R., Escourrou, G., Seguelas, M.H., Delagrang, P., De La Farge, F., Cambon, C., and Parini, A. (2003). Prevention of apoptotic and necrotic cell death, caspase-3 activation, and renal dysfunction by melatonin after ischemia/reperfusion. *The Faseb Journal*, 17(8), 872-874.

Kurt, Y., ve Ozmen, O. (2022). Effects of Vitamin C on the Oral-Nasal Mucosal Damage Caused by Favipiravir in Old and Young Rats. *Cureus*, 14(9), e28796.

Lagocka, R., Dziedziejko, V., Klos, P., and Pawlik, A. (2021). Favipiravir in Therapy of Viral Infections. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2).

Lai, W.M., Chen, C.C., Lee, J.H., Chen, C.J., Wang, J.S., Hou, Y.Y., and Ger, L.P. (2013). Second primary tumors and myeloperoxidase expression in buccal mucosal squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology Oral Radiology*, 116(4), 464-473.

Lanko, K., Eggermont, K., Patel, A., Kaptein, S., Delang, L., Verfaillie, C. M., and Neyts, J. (2017). Replication of the Zika virus in different iPSC-derived neuronal cells and implications to assess efficacy of antivirals. *Antiviral Research*, 145, 82-86.

Lektemur Alpan, A., Torumtay Cin, G., Ozmen, O., Dogan, M. F., and Sahin, Y. (2022). Evaluation of the Effects of Favipiravir Combined with Vitamin C on Alveolar Bone in Rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 58(2), 430-440.

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118-126.

Lykkesfeldt, J., and Tveden-Nyborg, P. (2019). The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*, 11(10), 2412.

Madelain, V., Nguyen, T.H., Olivo, A., de Lamballerie, X., Guedj, J., Taburet, A. M., and Mentre, F. (2016). Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(8), 907-923.

Mallah, S.I., Ghorab, O.K., Al-Salmi, S., Abdellatif, O.S., Tharmaratnam, T., Iskandar, M. A., and Al-Qahtani, M. (2021). COVID-19: breaking down a global health crisis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 20(1), 35.

Marcelino, G., Machate, D.J., Freitas, K.C., Hiane, P.A., Maldonade, I.R., Pott, A., and Guimaraes, R.C A. (2020). beta-Carotene: Preventive Role for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Review. *Molecules*, 25(24), 5803.

Matteucci, E., and Giampietro, O. (2010). Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules*, 15(12), 8890-8903.

Maxfield, L., and Crane, J. S. (2023). Vitamin C Deficiency. In *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Jonathan Crane declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Erişim linki: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493187/>, Erişim tarihi: 10.07.2023

McCarthy, S.D., Majchrzak-Kita, B., Racine, T., Kozlowski, H.N., Baker, D.P., Hoenen, T., and Branch, D. R. (2016). A Rapid Screening Assay Identifies Monotherapy with Interferon-ss and Combination Therapies with Nucleoside Analogs as Effective Inhibitors of Ebola Virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(1), e0004364.

McCreary, E.K., and Pogue, J.M. (2020). Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(4), 1-11.

Mendenhall, M., Russell, A., Smee, D. F., Hall, J. O., Skirpstunas, R., Furuta, Y., and Gowen, B. B. (2011). Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic Fever. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(10), e1342.

Mentre, F., Taburet, A.M., Guedj, J., Anglaret, X., Keita, S., de Lamballerie, X., and Malvy, D. (2015). Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(2), 150-151.

Mercan, U. (2004). Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüziüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.*, 15(1-2), 91-96.

Mishima, E., Anzai, N., Miyazaki, M., and Abe, T. (2020). Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 251(2), 87-90.

Mittal, M., Siddiqui, M.R., Tran, K., Reddy, S.P., and Malik, A.B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(7), 1126-1167.

Morales, M., and Munné-Bosch, S. (2019). *Malondialdehyde: Facts and Artifacts*. *Plant Physiology*, 180(3), 1246-1250.

Morrey, J.D., Taro, B.S., Siddharthan, V., Wang, H., Smee, D.F., Christensen, A. J., and Furuta, Y. (2008). Efficacy of orally administered T-705 pyrazine analog on lethal West Nile virus infection in rodents. *Antiviral Research*, 80(3), 377-379.

Murthy, S., Gomersall, C.D., and Fowler, R.A. (2020). Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *The Journal of the American Medical Association*, 323(15), 1499-1500.

Nagata, T., Lefor, A.K., Hasegawa, M., and Ishii, M. (2015). Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 9(1), 79-81.

Nakai, K., and Tsuruta, D. (2021). What Are Reactive Oxygen Species, Free Radicals, and Oxidative Stress in Skin Diseases? *International Journal of Molecular*, 22(19), 10799.

Nene, A.R., Krishna, S.G., and Manchiraju, V.R.S. (2011). Lung lobes and fissures: A Morphological Study. *International Journal of Experimental and Clinical Anatomy*, 5, 30-38.

Nguyen, T.H., Guedj, J., Anglaret, X., Laouenan, C., Madelain, V., Taburet, A.M., Baize, S., Sissoko, D., Pastorino, B., Rodallec, A., Piorkowski, G., Carazo, S., Conde, M.N., Gala, J.L., Bore, J.A., Carbonnelle, C., Jacquot, F., Raoul H., Malvy, D., de Lamballerie, X., Mentré, F; JIKI study group. (2017). Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(2), e0005389.

Nikolic, M. Z., Sun, D., and Rawlins, E. L. (2018). Human lung development: recent progress and new challenges. *Development*, 145(16), dev163485.

Oestereich, L., Ludtke, A., Wurr, S., Rieger, T., Munoz-Fontela, C., and Gunther, S. (2014a). Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Research*, 105, 17-21.

Oestereich, L., Rieger, T., Ludtke, A., Ruibal, P., Wurr, S., Pallasch, E., and Gunther, S. (2016). Efficacy of Favipiravir Alone and in Combination With Ribavirin in a Lethal, Immunocompetent Mouse Model of Lassa Fever. *The Journal of Infectious Diseases*, 213(6), 934-938.

Oestereich, L., Rieger, T., Neumann, M., Bernreuther, C., Lehmann, M., Krasemann, S., Gunther, S. (2014b). Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(5), e2804.

Ozer, O., Guler, E., Selek, S., Çoban, G., Türk, H., ve Koçyiğit, A. (2019). Variation of oxidative stress parameters in patients with lung, breast and colon cancer. *Journal of Harran University Medical Faculty*, 16(2), 235-240.

Öktem A., Zenciroglu, A., Özyazıcı A., Bidev D., Özçelik E., Dilli, D., ve Erel, E. (2021). Dynamic Thiol / Disulfide Homeostasis in Neonatal Pneumonia. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 15(1), 24-29.

Parodi, S. M., and Liu, V. X. (2020). From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. *The Journal of the American Medical Association*, 323(15), 1441-1442.

Peh, H. Y., Tan, W. S., Liao, W., and Wong, W. S. (2016). Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacology & Therapeutics*, 162, 152-169.

Peng, C., Wang, X., Chen, J., Jiao, R., Wang, L., Li, Y. M., and Chen, Z. Y. (2014). Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *BioMed Research International*, 2014, 831841.

Pham-Huy, L.A., He, H., and Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89-96.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., and Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11-26.

Pilkington, V., Pepperrell, T., and Hill, A. (2020). A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *Journal of Virus Eradication*, 6(2), 45-51.

Pires de Mello, C. P., Tao, X., Kim, T. H., Bulitta, J. B., Rodriguez, J. L., Pomeroy, J. J., and Brown, A. N. (2018). Zika Virus Replication Is Substantially Inhibited by Novel Favipiravir and Interferon Alpha Combination Regimens. *Antimicrob Agents and Chemother*, 62(1), e01983-17.

Pisoschi, A. M., and Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97, 55-74. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.040

Pizzorno, J. (2014). Glutathione. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, 13(1), 8-12.

Poljsak, B., Suput, D., and Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 956792.

Porcheddu, R., Serra, C., Kelvin, D., Kelvin, N., and Rubino, S. (2020). Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 14(2), 125-128.

Pulli, B., Ali, M., Forghani, R., Schob, S., Hsieh, K. L., Wojtkiewicz, G., and Chen, J. W. (2013). Measuring myeloperoxidase activity in biological samples. *Plos One*, 8(7), e67976.

Demirci, R.A., İnan, D., Yildiz, U.M., Öztürk, A., Çetin, M ve Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 26(3), 362-369.

Radi, R. (2013). Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(37), 26464-26472.

Rehman, S.U., Rehman, S.U., and Yoo, H.H. (2021). COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 142, 112015.

Rocha-Pereira, J., Jochmans, D., Dallmeier, K., Leyssen, P., Nascimento, M.S., and Neyts, J. (2012). Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 424(4), 777-780.

Rocha-Pereira, J., Nascimento, M.S., Ma, Q., Hilgenfeld, R., Neyts, J., and Jochmans, D. (2014). The enterovirus protease inhibitor rupintrivir exerts cross-genotypic anti-norovirus activity and clears cells from the norovirus replicon. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(8), 4675-4681.

Rocha-Pereira, J., Van Dycke, J., and Neyts, J. (2015). Treatment with a Nucleoside Polymerase Inhibitor Reduces Shedding of Murine Norovirus in Stool to Undetectable Levels without Emergence of Drug-Resistant Variants. *Antimicrob Agents Chemother*, 60(3), 1907-1911.

Rodriguez-Concepcion, M., Avalos, J., Bonet, M.L., Boronat, A., Gomez-Gomez, L., Hornero-Mendez, D., and Zhu, C. (2018). A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health. *Progress in Lipid Research*, 70, 62-93.

Rodriguez, C., Mayo, J. C., Sainz, R.M., Antolin, I., Herrera, F., Martin, V., and Reiter, R. J. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*, 36(1), 1-9.

Sabır, M.A. (2022). *Favipiravir İlaç Uygulamasının Ratlarda Femur Cisim Kırığı Kaynaması Üzerine Etkisi*. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Trakya

Safronetz, D., Falzarano, D., Scott, D.P., Furuta, Y., Feldmann, H., and Gowen, B. B. (2013). Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(10), 4673-4680.

Safronetz, D., Rosenke, K., Westover, J. B., Martellaro, C., Okumura, A., Furuta, Y., and Gowen, B.B. (2015). The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Scientific Reports*, 5, 14775.

Sağlık Bakanlığı, Erişim tarihi: 12.07.2023, Erişim adresi: https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/149475/0/akciger-kanseri-bilgilendirmebrosuru2020pdf.pdf?_tag1=40BAF3D08B36A5094C06258CFF7607809B854721

Sanchez-Rodriguez, M. A., and Mendoza-Nunez, V. M. (2019). Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 4128152.

Scharton, D., Bailey, K.W., Vest, Z., Westover, J.B., Kumaki, Y., Van Wettere, A., and Gowen, B.B. (2014). Favipiravir (T-705) protects against peracute Rift Valley fever virus infection and reduces delayed-onset neurologic disease observed with ribavirin treatment. *Antiviral Research*, 104, 84-92.

Schiller, H.B., Montoro, D.T., Simon, L.M., Rawlins, E.L., Meyer, K.B., Strunz, M., Nawijn, M.C. (2019). The Human Lung Cell Atlas: A High-Resolution Reference Map of the Human Lung in Health and Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 61(1), 31-41.

Schittny, J.C. (2017). Development of the lung. *Cell and Tissue Research*, 367(3), 427-444.

SeyedAlinaghi, S., Afsahi, A.M., MohsseniPour, M., Behnezhad, F., Salehi, M.A., Barzegary, A., and Dadras, O. (2021). Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 9(1), e14.

Sezer, K., and Keskin, M. (2014). Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 28(1), 49-56.

Shao, B., and Heinecke, J.W. (2011). Impact of HDL oxidation by the myeloperoxidase system on sterol efflux by the ABCA1 pathway. *Journal of Proteomics*, 74(11), 2289-2299.

Sheu, K.F., Lai, J.C., Kim, Y.T., Dorante, G., and Bagg, J. (1985). Immunochemical characterization of pyruvate dehydrogenase complex in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 44(2), 593-599.

Shiefa S, Ashalatha V.R, and R., A. (2012). Increased oxidative stress and altered antioxidants status in patients with chronic allergic rhinitis. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3(7A).

Shimohata, T. (2022). Neuro-COVID-19. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 13(1), 17-23.

Shiraki, K., and Daikoku, T. (2020). Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics*, 209, 107512.

Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American Journal of Medicine*, 91(3C), 31S-38S.

Sies, H. (2014). Role of metabolic H₂O₂ generation: redox signaling and oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(13), 8735-8741.

Simsek-Yavuz, S., and Komsuoglu Celikyurt, F. I. (2021). An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(SI-1), 3372-3390.

Sissoko, D., Laouenan, C., Folkesson, E., M'Lebing, A. B., Beavogui, A. H., Baize, S., et al. (2016). Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *Plos Medicine*, 13(3), e1001967.

Smither, S.J., Eastaugh, L.S., Steward, J.A., Nelson, M., Lenk, R.P., and Lever, M. S. (2014). Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Research*, 104, 153-155.

Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., and LLeonart, ME., (2013). Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 376-390.

Spoelstra-de Man, A.M.E., Elbers, P.W.G., and Oudemans-Van Straaten, H. M. (2018). Vitamin C: should we supplement? *Current Opinion in Critical Care*, 24(4), 248-255.

Stacchiotti, A., Favero, G., and Rodella, L. F. (2020). Impact of Melatonin on Skeletal Muscle and Exercise. *Cells*, 9(2), 288.

Stadtman, T.C. (1977). Biological function of selenium. *Nutrition Reviews*, 35(7), 161-166.

Stahl, W., and Sies, H. (2005). Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1740(2), 101-107.

Stotts, C., Corrales-Medina, V.F., and Rayner, K.J. (2023). Pneumonia-Induced Inflammation, Resolution and Cardiovascular Disease: Causes, Consequences and Clinical Opportunities. *Circulation Research*, 132(6), 751-774.

Suleyman, H., ve Ozcicek, A. (2020). Molecular Mechanism of Ischemia Reperfusion Injury. *Archives of Basic and Clinical Research*, 2(1), 25-27.

Sung, C.C., Hsu, Y.C., Chen, C.C., Lin, Y.F., and Wu, C.C. (2013). Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 301982.

Seneviratne S.L., Abeysuriya V., Mel S.D., Zoysa, I.D., and Niloofa R. (2020). Favipiravir in COVID-19. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, 19(2), 143-145.

Tabakoğlu, E., ve Durgut, R. (2013). Oxidative Stress in Veterinary Medicine and Effects in Some Important Diseases. *Adana Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü Dergisi*, 3(1), 69-75.

Tani, H., Fukuma, A., Fukushi, S., Taniguchi, S., Yoshikawa, T., Iwata-Yoshikawa, N., and Saijo, M. (2016). Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *mSphere*, 1(1).

Tirmikcioglu, Z. (2022). Favipiravir exposure and pregnancy outcome of COVID-19 patients. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 268, 110-115.

Tokunaga, T., Yamamoto, Y., Sakai, M., Tomonaga, K., and Honda, T. (2017). Antiviral activity of favipiravir (T-705) against mammalian and avian bornaviruses. *Antiviral Research*, 143, 237-245.

Tomoda, Y., Miyajima, T., Nagasawa, C., and Awaya, Y. (2021). Clopidogrel-induced pneumonia. *BMJ Case Reports*, 14(6), 1-2.

Tosun, M., Olmez, H., Unver, E., Arslan, Y. K., Cimen, F. K., Ozcicek, A., and Suleyman, H. (2021). Oxidative and pro-inflammatory lung injury induced by desflurane inhalation in rats and the protective effect of rutin. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 30(9), 941-948.

Tousoulis, D., Kampoli, A.M., Tentolouris, C., Papageorgiou, N., and Stefanadis, C. (2012). The role of nitric oxide on endothelial function. *Current Vascular Pharmacology*, 10(1), 4-18.

Velavan, T.P., and Meyer, C.G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*, 25(3), 278-280.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., and Peng, Z. (2020a). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-

Infected Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061-1069.

Wang, J., Schipper, H.M., Velly, A.M., Mohit, S., and Gornitsky, M. (2015). Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radical Biology and Medicine*, 85, 95-104.

Wang, Y., Chien, Y., and Pan, T. (2006). Effect of dietary supplementation of caretenoids on survival, growth, pigmentation, and antioxidant capacity of characins, *Hypssobrycon callistus*. *Aquaculture*, 261, 641-648.

Wang, Y., Fan, G., Salam, A., Horby, P., Hayden, F. G., Chen, C., and Cao, B. (2020b). Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients With Influenza Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(10), 1688-1698.

Wang, Y., Shen, Z., Zhao, S., Huang, D., Wang, X., Wu, Y., and Wang, Z. (2022). Sipeimine ameliorates PM2.5-induced lung injury by inhibiting ferroptosis via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway: A network pharmacology approach. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 239, 113615.

Weibel, E.R. (2015). On the tricks alveolar epithelial cells play to make a good lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(5), 504-513.

Welch, S.R., Scholte, F.E.M., Flint, M., Chatterjee, P., Nichol, S.T., Bergeron, E., and Spiropoulou, C.F. (2017). Identification of 2'-deoxy-2'-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent reporter virus. *Antiviral Research*, 147, 91-99.

Westover, J.B., Sefing, E.J., Bailey, K.W., Van Wettere, A.J., Jung, K.H., Dagley, A., and Gowen, B.B. (2016). Low-dose ribavirin potentiates the antiviral activity of favipiravir against hemorrhagic fever viruses. *Antiviral Research*, 126, 62-68.

Wu, R., Feng, J., Yang, Y., Dai, C., Lu, A., Li, J., and Du, X. B. (2017). Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. *Plos One*, 12(1), e0170003.

Yamada, K., Noguchi, K., Komeno, T., Furuta, Y., and Nishizono, A. (2016). Efficacy of Favipiravir (T-705) in Rabies Postexposure Prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases*, 213(8), 1253-1261.

Yaman, G. (2015). *Enginar bitkisinde bulunan cynarin ve inülin polifenollerinin hep3b hepatoma hücre soyunda apoptotik ve inflamatuvar cevaplar üzerine etkilerinin araştırılması*. (Yüksek lisans), İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Yılmaz, S. (2019). *Sistein Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri*. (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS, Demirtas C, Ozturk G, Erkaya S, and D., U. (2015). The oxidative stress index increases among patients with hyperemesis gravidarum but not in normal pregnancies. *Redox Report*, 20(3), 97-102.

Yogalingam, G., Lee, A.R., Mackenzie, D.S., Maures, T.J., Rafalko, A., Prill, H., LeBowitz, J.H. (2017). Cellular Uptake and Delivery of Myeloperoxidase to Lysosomes Promote Lipofuscin Degradation and Lysosomal Stress in Retinal Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 292(10), 4255-4265.

Zerin, M., Karakilcik, A. Z., Bitiren, M., Musa, D., Ozgonul, A., Selek, S., and Uzunkoy, A. (2010). Vitamin C modulates oxidative stress-induced colitis in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40(6), 871-879.

Zhang, Q., Ju, Y., Ma, Y., and Wang, T. (2018). N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 97(45), e13087.

Zhang, T., Zhai, M., Ji, J., Zhang, J., Tian, Y., and Liu, X. (2017). Recent progress on the treatment of Ebola virus disease with Favipiravir and other related strategies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(11), 2364-2368.

Zhao, H., Zhu, Q., Zhang, C., Li, J., Wei, M., Qin, Y., and Wang, G. (2021). Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother*, 133, 110825.

Zheng, L.M., Nukuna, B., Brennan, M.L., Sun, M.J., Goormastic, M., Settle, M., and Hazen, S.L. (2004). Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*, 114(4), 529-541.

EKLER

Ek-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.02.2022-145465



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-85748827-050.01.04-145465
Konu : Etik Kurul Kararı (Prof. Dr. Durdu
ALTUNER)

07.02.2022

Sayın Prof. Dr. Durdu ALTUNER

Oturum Tarihi
27.01.2022

Oturum Saati
13:00

Oturum Sayısı
2022/01

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yukarıda belirtilen tarih ve saatte Kurul Başkanı Prof. Dr. Durdu ALTUNER başkanlığında, kurul üyelerinin katılımıyla toplanarak gündem konuları görüşülmüş ve aşağıdaki karar alınmıştır.

Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Karar 08 Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Durdu ALTUNER'in "*Favipiravirin Sıçanlarda Doza Bağımlı Pulmonotoksik Etkileri. Biyokimyasal ve Histopatolojik Değerlendirme.*" başlıklı çalışması ile ilgili 18.01.2022 tarihli başvurusu ve ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi gereği etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine oy birliğiyle karar verildi. (Yönetmeliğin 8. Maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof. Dr. Durdu ALTUNER görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı.)

Prof.Dr. Durdu ALTUNER
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSM44TS003

https://obyu.ebyu.edu.tr/en/Vision/Validate_Doc.aspx?eD=BSM44TS003&eS=145465

Belge Takip Adresi :

Adres:Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğü Fatih Mahallesi, 24100, Erzincan
Telefon: +44 8 024 - (0446) 226 66 66 Faks: (0446) 226 66 63
e-Posta: rektorluk@erzincan.edu.tr Web: https://obyu.edu.tr/
Kep Adresi: erzincanuniv@hs02.kep.tr

Bilgi için: Şahinhan AKKUŞ
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu
Tel No: (0446) 226 6666 - 10038



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-2. Bilimsel Araştırma Projeleri Onay Formu



TC
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
(Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi)

Konu:Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
13.06.2022

Sayın : Prof.Dr. DURDU ALTUNER

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. MEMET ALİ YILDIRIM
Koordinatör

Proje Başlığı: Favipiravinin sıçanlarda doza bağımlı pulmonotoksik etkileri Biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirme

Proje No: TDK-2022-849

Proje Türü: Doktora

Süresi: 12 ay

Başlama Tarihi: 13.06.2022

Onaylanan Bütçesi: 24793,68 TL

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr. DURDU ALTUNER

Araştırmacı(ılar): ÖĞR.GÖR. ZEYNEP SÖLEYMAN

ÖZGEÇMİŞ

Zeynep Süleyman, 2007-2011 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü programından mezun olmuştur. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansa başladı ve 2013 yılında Yüksek lisansı tamamladı. 2013 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu'na Öğretim Görevlisi olarak atandı. Daha sonra 2015 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalında Öğr. Gör. Kadrosuna geçmiştir ve hala devam etmektedir. 2013 yılından beri birçok derslerin yürütücülüğünü yapmıştır. 2019 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başlamıştır. Doktora eğitimi döneminde bilimsel çalışmalara da devam etmiştir. Ulusal ve Uluslararası 41 makalesi ve 2 bildirisi bulunan Zeynep Süleyman orta düzeyde İngilizce biliyor. Evli ve 2 çocuk annesidir.