



In vitro virüs deaktivasyonundan klinik uygunluğu: soğuk algınlığında gliserol ve morina balığı tripsini içeren ağız spreyi

Tanja Schütt, PhD and Matthias Löhn, PhD

Gliserol ile kombine edilen tripsin soğuk algınlığı virüslerinin *in vitro* deaktivasyonuna neden olmuştur. Bir pilot çalışma ve karşılaştırmalı çok merkezli bir çalışma soğuk algınlığından mustarip hastaların boğaz spreyi olarak aktif maddeleri kullandıktan sonra viral yükteki *in vivo* azalmayı ve yaşam kalitelerindeki iyileşmeyi araştırmıştır. Sonuçlar viral yükte azalma, soğuk algınlığı süresinde kısılma ve yaşam kalitesinde iyileşme göstermiştir.

Sonbaharın gelişiyle birlikte, burun akıntısı ve tıkanıklığı, kuru ve ciğerden gelen öksürük, kimi zaman ateş, baş ağrısı ve vücut ağrıları ile birlikte, günlük eczane rutini haline gelen soğuk algınlığı mevsim başlar. Nedensel tedaviler olmadığı için, tavsiyeler, bireysel semptom gidermeye göre verilir. Tüm semptomlar, soğuk algınlığı virüsüne karşı savaşmak gibi açık bir hedefi olan aktif bir bağışıklık sisteminin belirtisidir. Aktif bir bağışıklık sistemi daha az virüs ve daha az semptom demektir. Bu amaca ulaşmak için tek bir yaklaşım yeterlidir: problemin kaynağı olarak virüsü uzaklaştırarak bağışıklık sistemini desteklemek.

Virüs deaktivasyonu - soğuk algınlığı tedavisinde ilginç bir yaklaşım

Morina balığı tripsini, soğuk su balığından elde edilen ve anti-enflamatuar özellikleri bulunan bir serin proteazdır [1]. Gliserol ile kombine edilen enzim bazı yaygın soğuk algınlığı virüslerinin *in vitro* deaktivasyonunu göstermiştir (**tablo**) [2, 3]. Savunmasız virüslerin çeşitliliğinin çok geniş olması nedeniyle, insan URTI'larından serolojik olarak farklı 200 virüsün sorumlu olduğu ve en yaygın nedenin rinovirüsler olduğu göz önüne alındığında, soğuk algınlığının erken tedavisinde ilginç bir aday olmuştur [4]. Bu nedenle,

Tablo: Ağız spreyinin virüs deaktivasyon kapasitesi, Log₁₀ azaltım ortalaması ve bireysel virüs suşunun yüzde deaktivasyonu olarak gösterilmiştir [2, 3].

Virüs	Log ₁₀ azaltımı (ortalama)	Yüzde deaktivasyonu
Rinovirüs tip IA	1,08 log ₁₀	91,7 %
Rinovirüs tip 42	1,14 log ₁₀	92,8 %
Human İnfluenza A Virüsü	1,51 log ₁₀	96,9 %
RSV	2,94 log ₁₀	99,9 %
Adenovirüs tip 2	0,45 log ₁₀	64,5 %
Human koronavirüsü*	2,88 log ₁₀	99,9 %

* 229E, NL63, OC43 ve HKU1 tipleri de dahil olmak üzere yaygın human koronavirüsleri genellikle soğuk algınlığı gibi hafif ila orta dereceli üst solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır. Bu bilgiler human koronavirüsleri için geçerlidir ve SARS-CoV-2 veya Covid 19 [6] ile karıştırılmamalıdır.

yetişkinlerde yılda 2-4 soğuk algınlığı olayına, çocuklarda ise yılda 6-8 soğuk algınlığı olayına [5] neden olmaktadır.

İn vitrodan in vivo'ya: Ağız spreyi ile uygulama - günde 6 defa

Rinovirüsün en iyi 33°C'de ürettiği tarif edilmiş olsa da, alt solunum yolunda bulunmuştur [7]. Bu virüs inokülasyonundan önce hızlı mukosilyer aktarım ve burun temizlenmesinin ve virüs inokülasyonundan sonra burun tıkanıklığı nedeniyle ağızdan solunumun artmasının bir yan ürünü olabilir. Alt solunum yoluna açılan kapı olan orofarinks, her şeyin bir araya geldiği ve Morina balığı tripsini ve gliserolün koruyucu, virüs tuzağı katmanının anlamlı olacağı bir bölge gibi görünmektedir. Morina balığı tripsinin yarılanma ömrü aktivitesi insan vücut sıcaklığında yaklaşık 0,7 gün olduğu için fizyolojik „yıkama“ uygulama sıklığını belirleyen adımdır [8].

Soğuk algınlığında klinik uygunluk: Semptom şiddetinde önemli bir azalışla birlikte orofarinkste %99'dan fazla rinoviral yük azalımı, soğuk algınlığının süresinin yarıya inmesi ve soğuk algınlığı hastalarının yaşam kalitesinin artması.

46 yetişkin sağlıklı gönüllünün rinovirüs-16 aldığı başarılı bir pilot çalışmada %76'lık bir enfeksiyon oranı elde edilmiştir. 10 gün boyunca günde 6 defa olacak şekilde ağız spreyiyle yapılan tedavi, plasebo grubuna (6,3 × 1011 kopya/mL; p = 0,023) kıyasla orofarinkste anlamlı derecede düşük bir toplam viral yük sağlamıştır, bu oran %99'dan fazla viral yük azaltımına karşılık gelmektedir [8]. Ayrıca, soğuk algınlığı

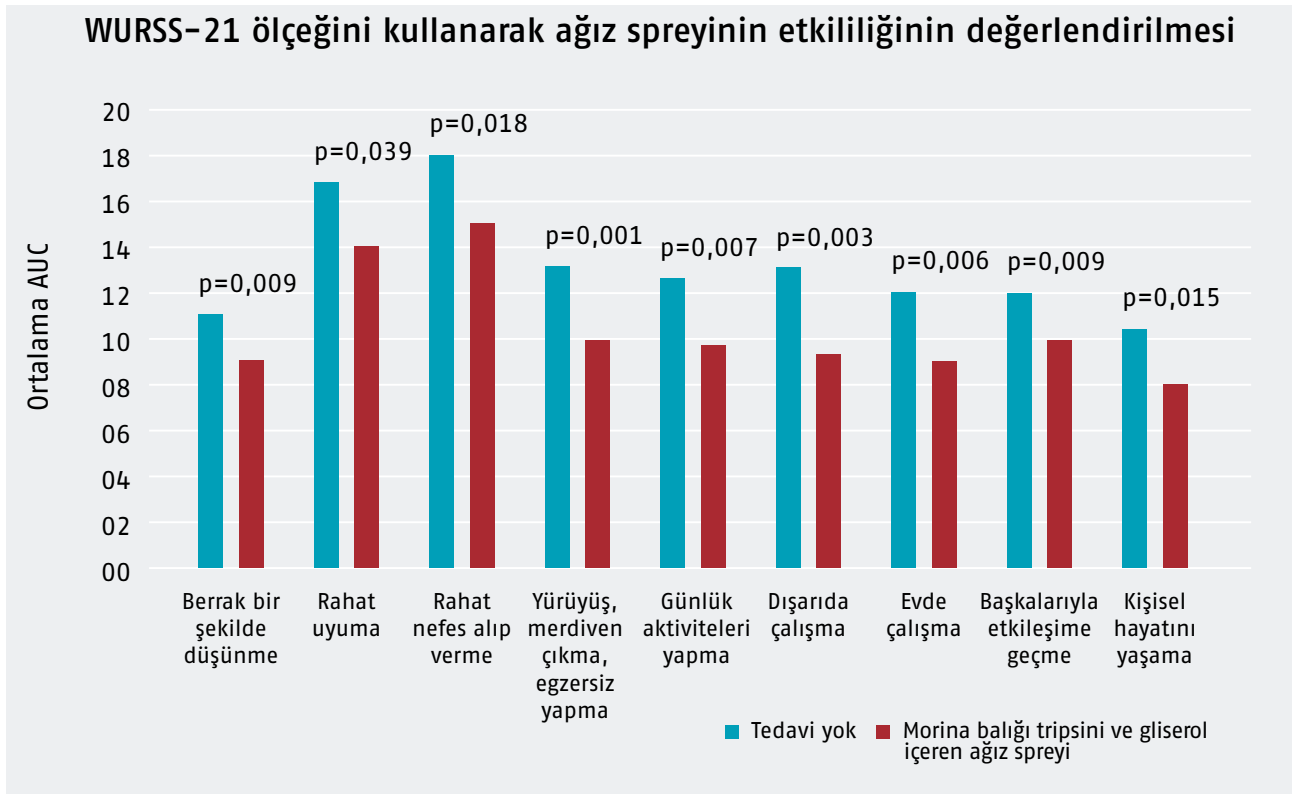
semptomlarının görüldüğü gün sayısı, ağız spreyi ile 6,5 günden 3,0 güne düşmüştür (p = 0,014) [9].

Doğal olarak edinilmiş soğuk algınlığı olan 267 hastada doğrulayıcı, prospektif, randomize paralel grup çalışması.

Ağız spreyinin etkililiği Wisconsin Üst Solunum Yolu Semptom Anketi-21 (WURSS-21 Yaşam Kalitesi ölçeği), Jackson skoru (bireylerin 8 solunum semptomuna ilişkin subjektif puanlamalarını değerlendiren bir puanlama sistemi) ve Yaşam Kalitesi (QoL) bileşeni [10] ile yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiştir.

Her üç semptom ölçeği de istatistiki olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Yaşam kalitesi parametreleri şöyledir: „berrak bir şekilde düşünme, rahat uyuma, rahat nefes alıp verme, yürüyüş, merdiven çıkma, egzersiz yapma, günlük aktiviteleri yapma, dışarıda ve evde çalışma, başkalarıyla etkileşime geçme, kişisel hayatını yaşama.“ İlginç bir şekilde, soğuk algınlığı için semptom giderici ilaçların tamamlayıcı kullanımını azaltmıştır [10].

Gerçek dünya kanıtı: araştırmalar rekabet sporları ve dayanıklılık sporları yapan sporcularda, yaşlı bakım personeli veya okul öncesi personeli gibi farklı gruplarda hastalık izni gün sayısının azaldığını göstermiştir. Soğuk algınlığı hayatı tehdit etmez, ancak bazen yaşam kalitesi ciddi anlamda etkilendiği için ve buna bağlı olarak işe gidilemediği ve günü bitirmek zor geldiği için tam olarak böyle hissedilir. Farklı tasarımlara sahip araştırmalar, soğuk algınlığı nedeniyle ağız spreyinin erken uygulandığı durumlarda hastalık izni gün sayısının azaldığını göstermiştir. İncelenen gruplar rekabet sporları yapan sporcular [11], dayanıklılık



Şekil: WURSS-21 ölçeğini kullanarak ağız spreyinin etkililiğinin değerlendirilmesi. Yaşam Kalitesi puanlanmış ve 1-7 günlük tekil alt puanlama öğelerinin ortalama AUC'si olarak gösterilmiştir. Daha yüksek puan, Yaşam Kalitesi üzerinde daha fazla olumsuz etki demektir [10].

sporları yapan sporcular [12, 13], okul öncesi personeli [14] ve yaşlı bakım personelidir [15].

Sonuç

Morina balığı tripsini / gliserol, çeşitli soğuk algınlığı virüslerinin in vitro deaktivasyonunu sağlamış ve soğuk algınlığı tedavisinde umut vadeden bir aday olmuştur. İn vivo ağız spreyi olarak uygulandığında, orofarinkteki Rinovirüs yükünü %99'dan fazla azaltmıştır. Klinik çalışmalar kavram kanıtı sağlamış ve birçok parametrede yaşam kalitesinde önemli bir artışla birlikte, soğuk algınlığı semptomlarının süresini yarıya indirerek, soğuk algınlığı semptomlarının şiddetini anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Ağız spreyi ile kolay uygulama, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı durumunda dahi kolay ve hijyenik bir tedavi sunmaktadır ve hatta diğer semptomatik tedaviler için tamamlayıcı nitelikte bir uygulamadır. Çeşitli gerçek dünya araştırmalarında elde edilen olumlu sonuçlara göre, farklı hasta grupları belirgin bir fayda görmüştür. Bu, kaçınılmaz bir şekilde şu soruyu akla getirmektedir: Soğuk algınlığı virüslerine genellikle kimler maruz kalmaktadır? Küçük çocukları olan ebeveynler, eczane çalışanları... liste sonsuza uzanır.

Literatür

1. Gudmundsdóttir A and Pálsdóttir HM. Atlantic cod trypsins: from basic research to practical applications. *Mar Biotechnol* (NY). 2005;7(2):77–88.
2. Stefansson et al, A medical device forming a protective barrier that deactivates four major common cold viruses. *Virology Research Reviews* 2017;1(5):1–3.
3. Stefansson B, Gudmundsdóttir Á, Clarsund M. ColdZyme forms a protective barrier in the throat that deactivates five major common cold viruses. *Swedish Otolaryngology Congress*, Apr 2018. <https://www.enzymatica.se/files/Main/18091/2752911/999769.pdf> (accessed 25.09.2020)
4. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–25.
5. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9.
6. Common Human Coronaviruses. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases; <https://www.cdc.gov/coronavirus/general-information.html> (accessed 25.09.2020)
7. Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):555–71.
8. Stefansson B, Helgadóttir L, Olafsdóttir S, Gudmundsdóttir A, Bjarnason JB. Characterization of cold-adapted Atlantic cod (*Gadus morhua*) trypsin I-kinetic parameters, autolysis and thermal stability. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2010 Feb;155(2):186–94.

9. Clarsund, M., Fornbacke, M., Uller, L., Johnston, S. and Emanuelsson, C. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:125–35.
10. Lindberg F. Multi-symptom Relief and Improvement of Quality of Life - A Comparative Multicenter Trial on ColdZyme® Mouth Spray in Common Cold. Presentation at the Swedish ENT days 2009 <https://mb.cision.com/Main/18091/2752910/999768.pdf> and <https://www.enzymatica.se/files/Main/PDF/LindbergetalMultisymptomReliefandImprovementofQoLAComparativeMulticenterTrialonColdZymeinCommonColdENTDays912AprilMLOSE.pdf> (accessed 09/2020)
11. Blom, U. and Nelson, I. User Experience of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Competitive Athletes. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2018;8:13–20.
12. Davison G. Pilot study: Does ColdZyme® mouth spray reduce upper respiratory tract infection incidence or duration in endurance athletes? *J Otol Rhinol* 2018, Vol. 7.
13. Davison G, et al. ColdZyme® Mouth Spray reduces duration of upper respiratory tract infection symptoms in endurance athletes under free living conditions. *European Journal of Sport Science*, 2020.
14. Clarsund M. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Preschool Staff. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:136–40.
15. Clarsund M, Persson C. Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Elderly Care Personnel. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2017;7:12–7. doi: 10.4236/ojrd.2017.71002.

Conflict of interest: T. Schütt and M. Löhn are employees of Sanofi.

Disclosure: Medical writing and publication funded by Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Yazı ile ilgili bilgiler

Gönderilme tarih: 20.10.2020

Kabul tarihi: 03.01.2021

Yayınlanma tarihi: 10.04.2022