

## COVID-19 Olası/Kesin Tanılı Sigara Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Serbest Radikal ve Antioksidan Enzim Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Fatih DAVRAN <sup>1</sup>, Ceyhan HACIOĞLU <sup>2</sup>, Merve ALPAY <sup>1</sup>, Pınar YILDIZ GÜLHAN <sup>3</sup>,  
Cihadiye Elif ÖZTÜRK <sup>4</sup>, Nevin İNCE <sup>5</sup>, Elif Nisa ÜNLÜ <sup>6</sup> Ali Nihat ANNAKAYA <sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), küresel halk sağlığını tehdit eden ve bir pandemiye yol açan karmaşık bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın patogeneğinde yer alan pro-oksidan/oksidan dengesizliğinin katkıları yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, COVID-19 hastalarında sigara kullanımının oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya katılan kişiler 4 gruba ayrıldı: (Kontrol grubu) COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanmayan 45 sağlıklı birey, (Grup 2) COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan 45 birey, (Grup 3) COVID-19 tanılı ve sigara kullanmayan 45 hasta, (Grup 4) COVID-19 tanılı ve sigara kullanan 45 hasta. Katılımcıların serumlarındaki D-dimer, nitrik oksit (NO), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), malondialdehid (MDA), total antioksidan seviyeleri (TAS) ve total oksidan seviyeleri (TOS) seviyelerini ticari kitler kullanılarak ELİSA yöntemine göre analiz edildi.

**Bulgular:** COVID-19 tanısı alan kişilerdeki D-dimer seviyelerinde anlamlı bir artış söz konusudur ( $p<0,001$ ). Grup II, Grup III ve Grup IV'deki TAS, CAT, SOD ve GR seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir düşüş göstermiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle de Grup IV'deki TOS ve MDA seviyelerinde ciddi artış olmuştur ( $p<0,001$ ). Ek olarak, Grup II, Grup III ve Grup IV'deki NO seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmıştır ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Verilerimiz, sigara kullanımının COVID-19'daki oksidatif ve nitrozatif hasarı arttırdığı göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; sigara kullanımı; oksidatif stres; nitrozatif stres.

## Evaluation of Free Radical and Antioxidant Enzyme Levels in Smokers and Non-Smokers Patients with COVID-19 Possible/Definitive Diagnosis

### ABSTRACT

**Aim:** Although coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a complex disease threatening global public health and leading to a pandemic, the contributions of the pro-oxidant/oxidant imbalance involved in the pathogenesis of the disease have not been adequately studied. Therefore, the aim of this study is to evaluate the effects of smoking on oxidative stress and antioxidant defense system biomarkers in COVID-19 patients.

**Material and Methods:** Participants were divided into 4 groups in the study: (Control group) 45 healthy individuals without a diagnosis of COVID-19 and not smoking, (Group 2) 45 individuals without a diagnosis of COVID-19 and smoking, (Group 3) 45 patients with a diagnosis of COVID-19 and not smoking, (Group 4) 45 patients with a diagnosis of COVID-19 and smoking 45 patients. D-dimer, nitric oxide (NO), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), total antioxidant levels (TAS) and total oxidant levels (TOS) in the serum of the participants were analyzed using commercial kits according to the ELISA method.

**Results:** There is a significant increase in D-dimer levels in people diagnosed with COVID-19 ( $p<0.001$ ). TAS, CAT, SOD and GR levels in Group II, Group III and Group IV showed a statistical decrease when compared to the control group. Compared to the control group, there was a significant increase in TOS and MDA levels, especially in Group IV ( $p<0.001$ ). In addition, NO levels in Group II, Group III and Group IV were significantly increased compared to the control group ( $p<0.001$ ).

1 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

3 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

4 İstanbul Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

5 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

6 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ceyhan Hacıoğlu, e-mail: [ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr](mailto:ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received: 05.10..2022, Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2022

**Conclusion:** Our data show that smoking increases oxidative and nitrosative damage in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; smoking; oxidative stress; nitrosative stress.

## GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu çok organlı bir hastalıktır. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), koronavirüs hastalığını (COVID-19) o sırada küresel olarak ilan edilen yaklaşık 571,678 vaka ve 26,494 ölümlü bir pandemi ilan edildi (1). Damlacık yoluyla bulaşmanın virüsün ana bulaşma yolu olduğu bildiriliyor, ancak virüsün hava yoluyla bulaşabileceğine dair öneriler de vardır. Hastalardaki başlıca klinik belirtiler ateş, kuru öksürük ve baş ağrısıdır, bazı hastalarda koku ve tat kaybı gözlenmiştir (2). Vakaların çoğunda özel tıbbi müdahale gerektirmeyen solunum yolu hastalığına neden olurken, ancak COVID-19 hastalarının %20'ye kadarının hastaneye yatırılması gerekmiştir (3). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu, dengesiz ve kontrolsüz sitokin tepkisini (sitokin fırtınası olarak adlandırılır), aşırı endotelial inflamatuvar reaksiyonları ve vasküler trombozu tetiklemektedir. Bunlar ve muhtemelen henüz bilinmeyen diğer faktörler, COVID-19 hastalarının başlıca ölüm nedenlerinden biri olan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesine yol açabilmektedir (4). Organ ve dokulardaki patolojik değişiklikler muhtemelen enfeksiyona karşı dengesiz bir konak reaksiyonu, örneğin immün ve endotelial hücrelerin ve trombositlerin aşırı aktivasyonu tarafından indüklenmektedir (5). Büyük olasılıkla, hücre aktivasyonuna eşlik eden oksidatif stres, COVID-19 patogenezi derinden etkileyebilmektedir.

Oksidatif stres, artan reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri ile hücresel hasarlara neden olan düşük antioksidan konsantrasyonu/aktivitesi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmıştır (6). ROS, bulaşıcı sürecin patofizyolojisinde hem neden hem de sonuç olmaktadır. Bir yandan ROS üretimi, enfeksiyonu hedeflemek için güçlü bir mekanizma olmakla birlikte, diğer yandan aşırı ROS üretimi, organ hasarı, endotel disfonksiyonu, bozulmuş lenfosit fonksiyonu ve artan inflamasyon ile sonuçlanan dokuya zarar verebilmektedir (7). Aynı zamanda, inflamasyon ve tromboz, ROS'un yenilenmiş oluşumuna neden olarak, oksidatif stres, inflamasyon ve hastalık progresyonundan oluşan bir kısır döngü ile sonuçlanmaktadır. Şiddetli COVID-19 hastalarında, inflamatuvar araçlar oksidatif stres belirteçleri ile koreledir, en güçlü korelasyon oksidatif stres indeksi ile interleükin-6 (IL-6) arasında gözlenmiştir (8). Oksidatif stres ve inflamasyonun karşılıklı olarak birbirini güçlendirdiğini anlamak özellikle önemlidir (9). Bu, COVID-19 hastalarından alınan monositler üzerinde yapılan bir çalışma ile daha da doğrulanmıştır. Artmış mitokondriyal süperoksit ve lipid peroksidasyonu ile belirgin olan kalıcı oksidatif stres, inflamasyon aktivasyonu ile koreledir, her ikisi de hastalık şiddetine işbirliği içinde katkıda bulunmuştur. Yapılan bir çalışma da, oksidatif stresin, sitokin fırtınasının amplifikasyonuna ve sürdürülmesine katılımı, koagülopati ve hücresel

hipoksi gibi COVID-19 hastalarında bulunan değişikliklerle ilişkisi bildirilmiştir (10). Başka bir çalışma ise, COVID-19'un enfekte hücrelerin ölümüne, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin aktivasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olduğunu iddia etmiş ve bu süreçlerin tümü, viral enfeksiyonların patogenezi önemli bir katkı sağlayan oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (11). Dahası, redoks dengesizliğinden ve yanlış koordine edilmiş demirden COVID-19'a önemli katkıların hücresel oksidatif hasara ve strese neden olduğu ortaya konmuştur (12). Bu nedenle, bahsi geçen çalışmalar oksidatif stres ile COVID-19'un şiddeti arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. Ancak, pro-oksidan/oksidan homeostazının COVID-19 hastalarındaki durumu hakkında sınırlı sayıda yayınlanmış veri bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, COVID-19 hastalarında antioksidan ve oksidan seviyelerini kapsamlı bir şekilde araştıran yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda COVID-19 tanısı almış hastalardan sigara bağımlılığı bulunan/bulunmayan hastalardaki nitrik oksit (NO), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), malondialdehid (MDA), total antioksidan seviyeleri (TAS) ve total oksidan seviyeleri (TOS) düzeylerinin COVID-19 tanısı olmayan sağlıklı bireylere göre değişimi değerlendirilmiştir. Böylelikle, oksidatif hasar mekanizmasının COVID-19 diagnozu ve prognozu açısından önemli olabilecek antioksidan parametrelerin durumu kapsamlı şekilde araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Deneysel protokol

Bu prospektif çalışma, Helsinki deklarasyonu standartlarına uygun olarak yürütüldü ve Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020/92). Çalışma hakkında gerekli açıklama yapıldıktan sonra dahil edilen tüm hastalardan veri toplama için bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Temmuz 2020 ve Şubat 2021 tarihi aralığında Düzce Üniversitesi Hastanesi, Pandemi polikliniğine başvuran; COVID-19 tanısı konan ve sigara kullanan veya kullanmayan 45'er hasta ile COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan veya kullanmayan 45'er sağlıklı birey olmak üzere toplam 180 hasta üzerinde çalışmanın yapılması planlanmıştır. COVID-19 tanısı konmuş hastalar için polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif ve akciğer tutulumu gösteren hastalar dahil edilmiştir. Çalışma grupları aşağıdaki gibi oluşturulmuştur:

**Grup I (kontrol grubu):** COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanmayanlar (n=45)

**Grup II:** COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullananlar (n=45)

**Grup III:** COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanmayanlar (n=45)

**Grup IV:** COVID-19 tanısı olan ve sigara kullananlar (n=45)

Çalışmaya dahil edileceği düşünülen tüm hastaların kardiyovasküler sistem, hematolojik, endokrinolojik veya başka bir sistem hastalık taramaları yapılarak uygun

hastalar çalışmaya dahil edilmiş, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, diabetes mellitus, karaciğer veya böbrek yetmezliği, sepsis, sistemik hematolojik hastalık, kanser, hipertiroidizm ve gebelik gibi kronik veya akut hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, COVID-19 tanısı alan hastalar da herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan, biyokimyasal analizlerde kullanılacak kan örnekleri alınmıştır. Ek olarak, COVID-19 tanısı olmayan kişilerde de herhangi bir ilaç kullanımının olmadığı teyit edilmiştir.

### Biyokimyasal analizler

Biyokimyasal ölçümler, tüm sterilizasyon şartları sağlandıktan sonra alınan kan örneklerindeki D-dimer seviyeleri kalorimetrik yöntem ile IDS analizler B0728 otoanalizörü cihazı kullanılarak Düzce Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Alınan kan örnekleri aseptik koşullara dikkat edilerek Düzce Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında 4°C'de ve 3000 rpm devir ile 15 dakika süreyle santrifüje edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri -80°C'de çalışma zamanına kadar saklanmış, tüm örnekler toplandığında birlikte analiz edilmiştir. Analiz süreci, COVID-19 virüsü çalışma koşullarının tüm risklerini kontrol altına alarak gerçekleştirilmiştir.

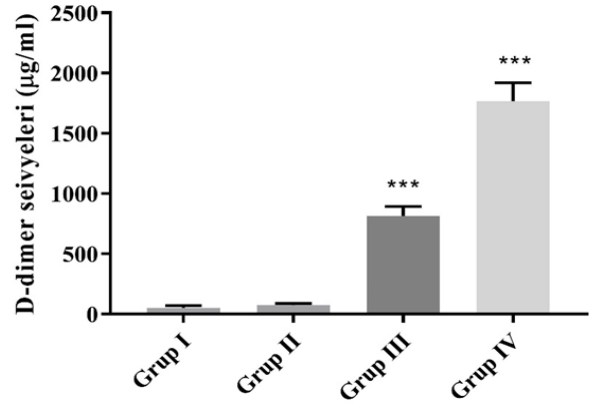
Biyokimyasal analizler için serum örneklerindeki NO, GR, SOD, CAT, MDA, TAS ve TOS düzeyleri ticari kitler (sırasıyla YHB2160Hu, YHB1370Hu, YHB2870Hu, YHB0636Hu, YHB1955Hu, YHB1294Hu ve YHB1295Hu) kullanılarak üretici talimatları doğrultusunda mikropılaka okuyucu (Epoch, BioTek) yardımıyla analiz edilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Veriler, GraphPad Prism 7 kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının kontrolü Shapiro Wilk analiz yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Grupların karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırmalarda Tukey post-hoc testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ilişkin istatistikler ortalama ± standard sapma olarak sunuldu. 0,05'ten küçük herhangi bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

D-dimer ortalamaları bakımından COVID-19 pozitif ve COVID-19 tanısı olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ( $p<0,001$ ; Şekil 1). Ayrıca, COVID-19 tanısı olmayan bireylerde sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında D-dimer seviyelerinin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ( $p=0,17$ ), COVID-19 pozitif hastalarda sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında yaklaşık iki katlık bir farkın olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

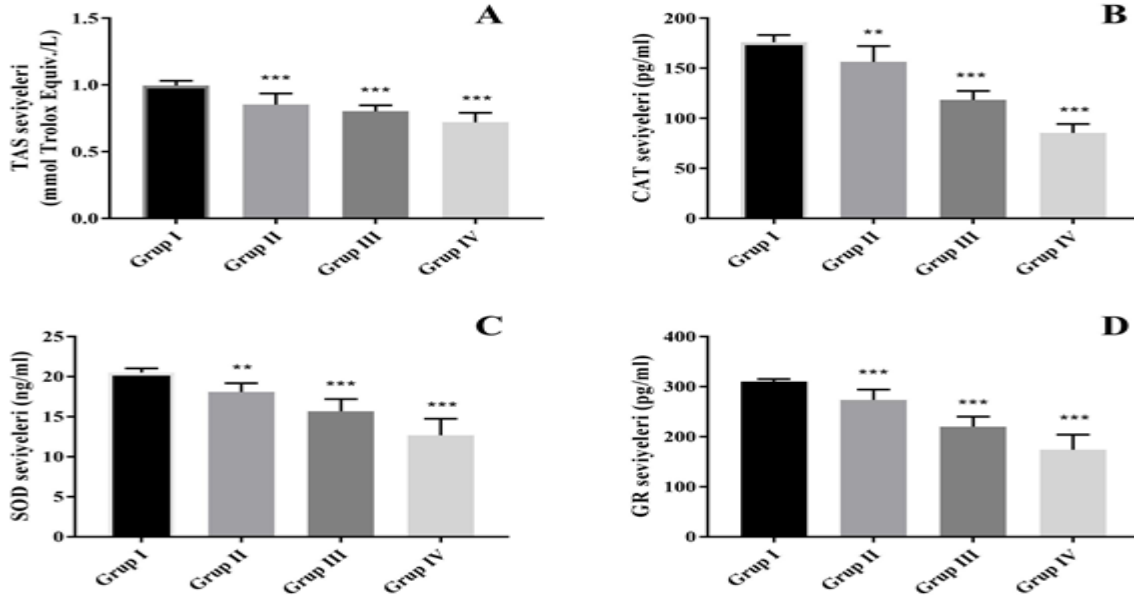


**Şekil 1.** COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının D-dimer seviyeleri üzerindeki etkisi. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). \*\*\*  $p<0,0001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

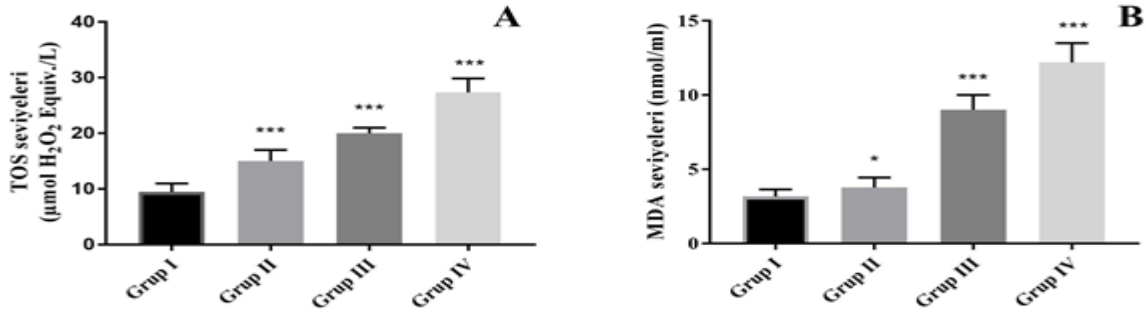
Şekil 2A'da görüldüğü gibi, COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanmayan hastalar ile COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanmayan kişiler karşılaştırıldığında antioksidan kapasitelerinde %27,4'lük bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde, COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanan hastalar ile COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan kişiler arasında da TAS seviyelerinde %33,8'lik bir düşüş görülmüştür ( $p<0,001$ ). COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan kişiler (Grup II), COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanmayan (Grup III) ve kullanan hastalar (Grup IV) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CAT seviyeleri sırasıyla %21,4, %39,6 ve %52,2'lik bir düşüş bulunmuştur ( $p=0,00035$  ve  $p<0,001$ ; Şekil 2B). Şekil 2C'de belirtildiği gibi, Grup II, Grup III ve Grup IV kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SOD seviyelerinde sırasıyla %14,1, %22,7 ve %30,3'lük bir düşüşün olduğu belirlenmiştir ( $p=0,00024$  ve  $p<0,001$ ). Dahası, COVID-19 enfeksiyonu ve sigara kullanımının GR seviyeleri üzerindeki etkilerine bakıldığında kontrole göre Grup II'de %18,4, Grup III'de %34,7 ve Grup IV'de %45,2'lik düşüşün olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının antioksidan kapasitenin düşmesiyle oksidan yükü ciddi bir şekilde arttığı bulunmuştur (Şekil 3). Şekil 3A'da görüldüğü gibi, Grup II, Grup III ve Grup IV kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TOS seviyelerinde sırasıyla %53,7, %105,3, ve %287,6'lık bir artışın olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Ek olarak, artan oksidan yükü birlikte lipid peroksidasyonunda da TOS seviyelerine benzer paralellikte artışın olduğu Şekil 3B'de belirtilmiştir. Bu göre, Grup II, Grup III ve Grup IV kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde sırasıyla %15,2, %97,1 ve %210,8'lik bir artışın olduğu belirlenmiştir ( $p=0,0018$  ve  $p<0,001$ ).

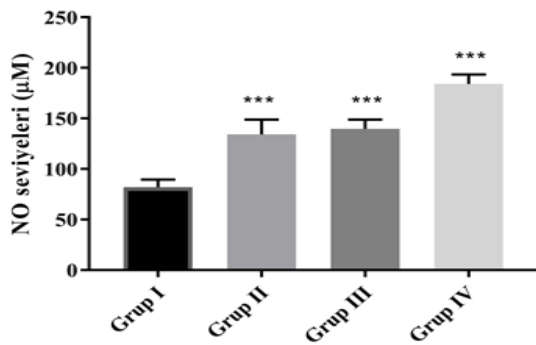
Şekil 4'de görüldüğü üzere, COVID-19 ve sigara kullanımının neden olduğu oksidatif stresin yanında nitrozatif stresin de arttığı tespit edilmiştir. Biyokimyasal analizler doğrultusunda da, NO seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grup II'de %62,4, Grup III'de %71,5 ve Grup IV'de %112,9'lük artışın olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ).



**Şekil 2.** COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkileri. A: TAS seviyeleri, B: CAT seviyeleri, C: SOD seviyeleri, D: GR seviyeleri, TAS: Total antioksidan kapasite, CAT: Katalaz, SOD: Süperoksit dismutaz, GR: Glutasyon redüktez. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). \*\* p<0,001 ve \*\*\* p<0,0001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



**Şekil 3.** COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının oksidatif stres üzerindeki etkileri. A: TOS seviyeleri, B: MDA seviyeleri, TOS: Total oksidan kapasite, MDA: Malondialdehit. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). \* p<0,01 ve \*\*\* p<0,0001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



**Şekil 4.** COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının nitrozatif stres üzerindeki etkileri. NO: Nitrik oksit. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). \*\*\* p<0,0001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

## TARTIŞMA

Verilerimiz, COVID-19 hastalarında oksidan yükün önemli ölçüde yükseldiğini, ancak antioksidan oranının azaldığını gösterdik. COVID-19 hastalarında ayrıca sigara kullanıma bağlı olarak artan D-dimer ve NO seviyesi yanı sıra oksidatif strese de ciddi artışa neden olarak hastalığın prognozunu negatif yönde etkileyebileceğine dair kanıtları ortaya koymuştur. Bildiğimiz kadarıyla da, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında çok sayıda oksidatif ve antioksidan biyobelirteçlerinde derin bir değişiklik olduğunu gösteren ilk rapordur. GR, SOD, CAT ve TAS değerlerine göre de, COVID-19 hastalarında sigara kullanıma bağlı olarak antioksidan savunmalarında önemli bir çöküş tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, sigara içen COVID-19 hastaların hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek oksidatif hasara ve daha düşük antioksidan statüye sahip olduğunu açıkça göstermiştir.

Oksidatif stres, sistemik ROS seviyelerinin hücrel antioksidan tamponlama kapasitesini aştığı ve sonunda hücrel makromoleküllere zarar verdiği fizyolojik bir durumdur (13). ROS ve serbest radikallerin üretimi, normal hücrel metabolizma sırasında meydana gelir. Normal fizyolojik koşullar altında, ROS, temel hücrel fonksiyonlar için gerekli olan önemli sinyal yollarında faydalı roller oynar (14). Mitokondri, elektron taşıma zincirinde moleküler oksijeni süperoksit anyonuna ( $O_2^-$ ) indirgenğinde ATP sentez reaksiyonları sırasında ROS üretir. Süperoksit anyonunun  $Fe^{2+}$  gibi geçiş metalleri ile etkileşimi, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) ve organik peroksitler gibi diğer radikallerin üretimi ile sonuçlanabilir. ROS tarafından membran lipidlerinin oksidasyonu, mitokondriyal geçirgenliğin artması, mitokondriyal transmembran potansiyelinin kaybı, sitokrom c'nin salınması ve nihayetinde hücrenin ölümü ile sonuçlanan iç mitokondriyal membran bütünlüğünde değişikliklere neden olur (15). Lipitler oksidanlar tarafından peroksidasyona karşı çok hassastır, özellikle bir dizi çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitleri. Lipitler membran çift tabakasını oluşturduğundan, reaktif ara ürünler tarafından lipitlere saldırı, lipit peroksidasyonu adı verilen bir dizi reaksiyona yol açar (16). Hücre hasarı sırasında lipit peroksidasyonu birincil olay olduğundan, diyabet, kanser, ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon, kalp yetmezliği, Alzheimer hastalığı, romatizmal artrit ve bazı immünolojik hastalıklar dahil olmak üzere bir dizi hastalık durumu, artan lipit peroksit ve aldehit oluşumu ile ilişkilidir (17). COVID-19 hastaları üzerinde yapılan kesitsel bir çalışma, oksidatif strese atfedilen yüksek seviyelerde MDA üretimi bildirilmiştir (18). Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunun aşırı ROS üretimine neden olan fagositik hücreleri aktive ederken, antioksidan enzimlerin yetersiz bulunmasının artan ROS üretimi karşısında zayıflamış bir antioksidan sisteme yol açtığını bulunmuştur (19). Benzer şekilde bir başka çalışmada da, COVID-19 enfeksiyonunun azalmış SOD, GSH ve GPx seviyeleri ile vücudun antioksidan mekanizmalarını bastıran yüksek oksidatif strese neden olabileceği gösterilmiştir (20). Bu çalışmamızda, COVID-19 hastalarında sigara kullanımına bağlı olarak oksidatif yükü belirlemek için TOS ve MDA seviyelerini ve antioksidan kapasiteyi belirlemek için de

TAS, SOD, CAT ve GR düzeyleri analiz edilmiştir. COVID-19 hastalarında sigara kullanıma bağlı olarak oksidatif hasarın şiddetlendiği ve buna bağlı olarak antioksidan savunma sisteminde de ciddi düşüşün olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımızı destekler nitelikte, Metta ve arkadaşları, sigara kullanımının oksidanlar ve antioksidan enzimler arasında bir dengesizlik olduğunu kanıtlamışlardır (21). Araştırmacılar, sigara içenler ve içmeyenler arasında GPX, SOD ve CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğunu ve sigara içenlerde, sigara içmeyenlere kıyasla plazmadaki MDA seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Mitokondriyal solunum zinciri ayrıca diğer reaktif nitrojen türlerini oluşturabilen NO üretir (22). Reaktif nitrojen türleri de COVID-19'da kritik bir rol oynayabilir. En önemli reaktif nitrojen türlerinden biri olan NO, nitrik oksit sentaz enzimleri tarafından L-arginin'den üretilir ve süperoksit ile hızla etkileşerek peroksinitrit oluşturur (23). COVID-19 hastalarında NO düzeylerinde anlamlı bir artışın olduğu tespit edilmiş ve bu artışın antiviral tedavi ile baskılabileceği bildirilmiştir (24). Bir başka çalışmada da ise, yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında serum NO düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur (25). Bu çalışmamızda, COVID-19 hastalarında sigara kullanıma bağlı olarak, TOS ve MDA seviyeleriyle aynı paralellikte NO seviyelerinde kayda değer bir artışın olduğunu belirledik.

## SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada sunulan veriler, COVID-19 hastalarında oksidan/antioksidan homeostazının bozulduğunu kuvvetle göstermektedir. Sonuçlarımız, sigara kullanımının antioksidan savunma sisteminin daha da düşürerek COVID-19 patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğini ve buna bağlı olarak aşırı şekilde artan oksidan yükün COVID-19 hastalarında tedavi yanıtlarını etkileyebileceğini göstermektedir. Öte yandan bu çalışmanın ana sınırlaması, COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti sınıflandırılmasının yapılmamış olmasıdır. Bu nedenle, COVID-19 şiddeti ve sigara kullanımının oksidatif hasar ile antioksidan savunma sistemi arasındaki korelasyon analizi yapılmamıştır.

**Yazarların Katkıları:** Fikir /Kavram: F.D.; Tasarım: F.D., P.Y., M.A., C.E.Ö., N.İ., E.N.U., A.N.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: F.D., C.H., P.Y., M.A., C.E.Ö., N.İ., E.N.U., A.N.A.; Analiz ve/veya Yorum: C.H., F.D.; Literatür Taraması: C.H., F.D.; Makale Yazımı: C.H.; Eleştirel İnceleme: C.H., F.D.

## KAYNAKLAR

1. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(13): 382-6.
2. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. Diagnosis (Berl). 2020; 7(2): 91-6.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019

- (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-42.
4. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-18.
  5. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020; 181(5): 1036-45.
  6. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(2): 147-54.
  7. Jensen IJ, McGonagill PW, Berton RR, Wagner BA, Silva EE, Buettner GR, et al. Prolonged reactive oxygen species production following septic insult. *Immunohorizons*. 2021; 5(6): 477-88.
  8. Petrushevska M, Zendelovska D, Atanasovska E, Eftimov A, Spasovska K. Presentation of cytokine profile in relation to oxidative stress parameters in patients with severe COVID-19: a case-control pilot study. *F1000Res*. 2021; 10: 719.
  9. Lage SL, Amaral EP, Hilligan KL, Laidlaw E, Rupert A, Namasivayan S, et al. Persistent oxidative stress and inflammasome activation in CD14<sup>high</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes from COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2022; 12: 799558.
  10. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110102.
  11. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Mosc)*. 2020; 85(12): 1543-53.
  12. Muhoberac BB. What can cellular redox, iron, and reactive oxygen species suggest about the mechanisms and potential therapy of COVID-19? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 569709.
  13. Alkadi H. A Review on free radicals and antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2020; 20(1): 16-26.
  14. Alpay M, Backman LR, Cheng X, Dukel M, Kim WJ, Ai L, et al. Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 151(1): 75-87.
  15. Yadav N, Kumar S, Marlowe T, Chaudhary AK, Kumar R, Wang J, et al. Oxidative phosphorylation-dependent regulation of cancer cell apoptosis in response to anticancer agents. *Cell Death Dis*. 2015; 6(11): e1969.
  16. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, Husain SA. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 59(2): 163-70.
  17. Sadati Zarrini A, Moslemi D, Parsian H, Vessal M, Mosapour A, Shirkhani Kelagari Z. The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer. *Caspian J Intern Med*. 2016; 7(1): 31-6.
  18. Martin-Fernandez M, Aller R, Heredia-Rodriguez M, Gomez-Sanchez E, Martinez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol*. 2021; 48: 102181.
  19. Qin M, Cao Z, Wen J, Yu Q, Liu C, Wang F, et al. An Antioxidant Enzyme Therapeutic for COVID-19. *Adv Mater*. 2020; 32(43): e2004901.
  20. Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty Ahmad A, et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med*. 2021; 9: 2050312121991246.
  21. Metta S, Basalingappa DR, Uppala S, Mitta G. Erythrocyte antioxidant defenses against cigarette smoking in ischemic heart disease. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(6): BC08-11.
  22. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39(1): 44-84.
  23. Robbins RA, Grisham MB. Nitric oxide. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997; 29(6): 857-60.
  24. Mete AÖ, Koçak K, Saracaloglu A, Demiryürek S, Altınbaş Ö, Demiryürek AT. Effects of antiviral drug therapy on dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels in COVID-19 patients. *Eur J Pharmacol*. 2021; 907: 174306.
  25. Alamdari DH, Moghaddam AB, Amini S, Keramati MR, Zarmehri AM, Alamdari AH, et al. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2020; 885: 173494.