

Covid-19 Hastalarının Tedavisinde Moleküler Hidrojen İnhalasyonunun Potansiyel Uygulaması

Duried ALWAZEER^{1*}, Sümeýra ÇİÇEK², Mehmet Hakkı ALMA³

¹Profesör, Iğdır Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Karaağaç Kampüsü, Iğdır, Türkiye

²YÖK 100/2000 Doktora Bursiyeri, Iğdır Üniversitesi, Gıdalarda Redoks Uygulamaları Araştırma Merkezi, Yenilikçi Gıda Teknolojileri Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, Şehit Bülent Yurtseven Kampüsü, Iğdır, Türkiye

³Profesör, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Orman Fakültesi, Orman Endüstrisi Mühendisliği Bölümü, Avşar Yerleşkesi 46100, Kahramanmaraş.

Alınış tarihi: 09 Şubat 2022

Düzeltilme tarihi: 02 Temmuz 2022

Kabul tarihi: 02 Temmuz 2022

Özet: COVID-19 (Corona Virüs Hastalığı 2019), SARS-CoV-2 (Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2) suşunun yol açtığı akut solunum sendromu hastalığıdır. İlk COVID-19 vakası Aralık 2019'da ortaya çıkmış ve aylar içinde tüm dünyada görülen salgın haline gelmiştir. Moleküler hidrojen (H₂); reaktif oksijen türlerini seçici olarak süpürmesi, inflamatuvar sitokinlerin inaktivasyonu, antiapoptotik özelliği sayesinde birçok hastalık üzerinde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Özellikle inflamatuvar akciğer hasarı tedavisinde H₂'nin terapötik etkileri, COVID-19 hastalığını hafifletebileceği görüşünü desteklemektedir. Aynı zamanda, H₂ SARS-CoV-2'nin neden olduğu yıkıcı sitokin fırtınasını ve akciğer hasarını azaltabilir. Bu nedenle moleküler hidrojen tedavisi, COVID-19 için yeni ve etkili bir yardımcı tedavi yöntemi olma potansiyeline sahiptir. Fakat bu hipotezin doğrulanması için daha fazla klinik denemelere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: COVID-19; Moleküler hidrojen; SARS-CoV-2; Sitokin fırtınası

Potential Application of Molecular Hydrogen Inhalation for the Treatment of Covid-19 Patients

Received: 09 February 2022

Received in revised: 02 July 2022

Accepted: 02 July 2022

Abstract

COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) is an acute respiratory syndrome disease caused by the SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) strain. The first case of COVID-19 appeared in December 2019 and within several months it became a worldwide epidemic. Molecular hydrogen (H₂) was used as an effective treatment method for many diseases thanks to its selective scavenging of reactive oxygen species, inactivation of inflammatory cytokines, and anti-apoptotic properties. The therapeutic effects of H₂, especially in the treatment of inflammatory lung injuries, support the point of view that it can alleviate COVID-19 disease. At the same time, H₂ can reduce the devastating cytokine storm and lung damage caused by SARS-CoV-2. Therefore, molecular hydrogen therapy has the potential to be a new and effective adjunctive therapy for COVID-19. However, further clinical trials are needed to confirm this hypothesis.

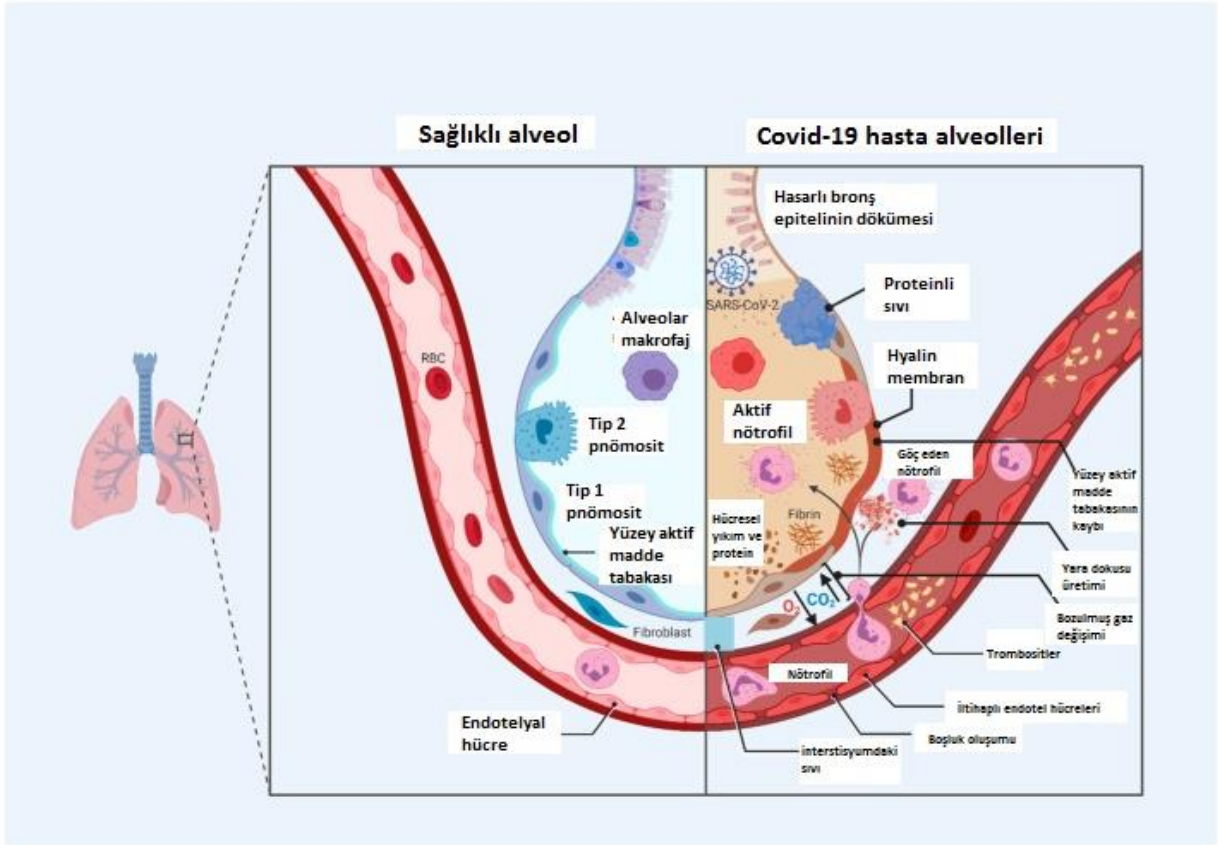
Keywords: COVID-19; Molecular hydrogen; SARS-CoV-2; Cytokine storm

To Cite: Alwazeer D., S. Çiçek, M.H. ALMA 2022. Potential Application of Molecular Hydrogen Inhalation for the Treatment of Covid-19 Patients. Journal of Biosystems Engineering 3(1): 58-66

1. Giriş

Koronavirüs bulaşıcı hastalığı 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bir tür solunum yolu hastalığıdır. SARS-CoV-2, tek sarmallı RNA'dan oluşan insandan insana bulaşabilen koronavirüsün yeni suş türüdür (Liu, Gayle et al. 2020). Bu hastalık, ilk olarak 2019'un son aylarında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. İlk vakanın tespitinden 6 hafta sonra, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19'un küresel bir pandemi durumuna ulaştığını bildirmiştir (Liu, Gayle et al. 2020, Russell, Rehman et al. 2020).

SARS-Co virüsü akciğerlere nüfuz ederek pulmoner alveollere saldırmaktadır. Hücrelerin içindeki ortamın değişmesiyle, peroksitler ve serbest radikaller gibi toksik reaktif oksijen türlerinin seviyesi artmaktadır (Farooqi, Dhawan et al. 2020) (Şekil 1).



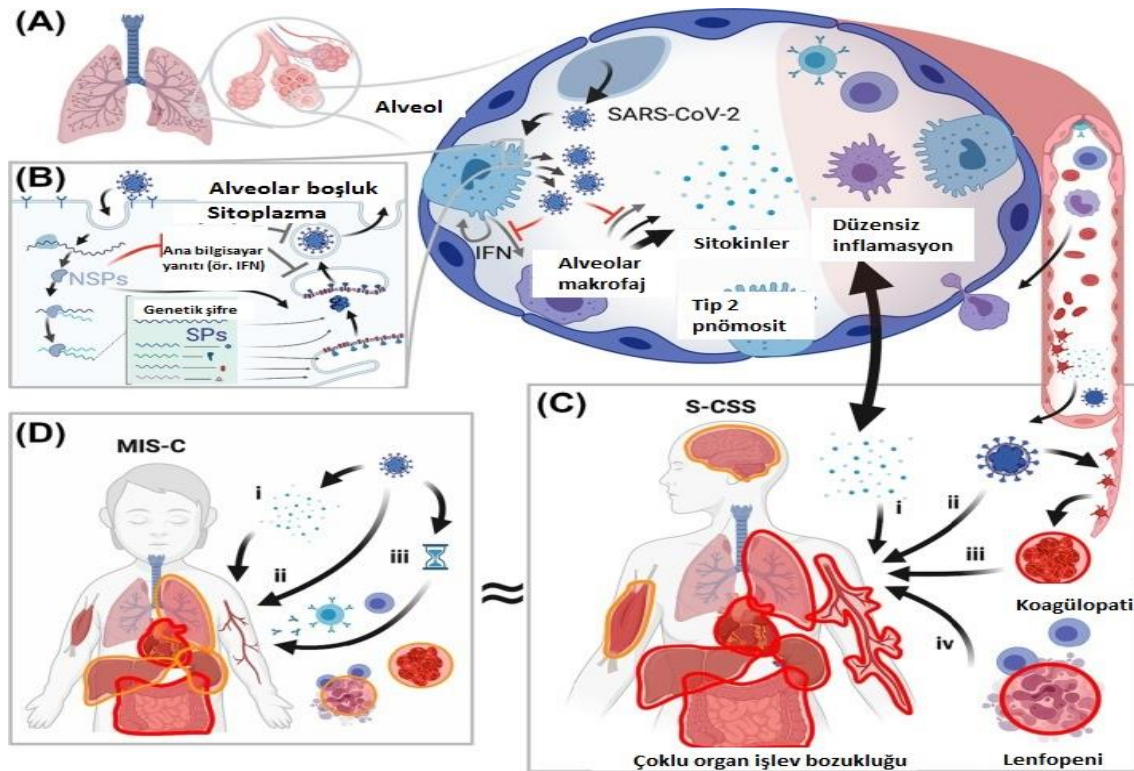
Şekil 1. SARS-Co virüsünün pulmoner alveollere saldırı mekanizması (Farooqi, Dhawan et al. 2020).

İnsan bağışıklık sistemi, virüsle baş edebilmek için oksidatif stresi kullanmaktadır. Hidroksil ve peroksinitrit gibi reaktif oksijen türleri, vücudun virüsle savaşmasına yardımcı olarak hem iyileşme evresine olumlu yönde katkıda bulunmakta hem de virüsün inaktivasyonunda rol oynamaktadır (Menshchikova, Zenkov et al. 2013). Fakat reaktif oksijen türleri vücutta birikmeye başladığında, iltihaplanma sürecine neden olmakta ve hücre yıkımlarına yol açmaktadır. Bu evreler, enflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin miktarında

artışa sebep olmaktadır (Menshchikova, Zenkov et al. 2013, Zolotarenko, Zolotarenko et al. 2021). Vücuttaki enflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin artışıyla virüs; karaciğer, akciğer, böbrek gibi organlara zarar vermekte çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme kadar ilerleyebilmektedir (LeBaron, McCullough et al. 2020)(Şekil 2).

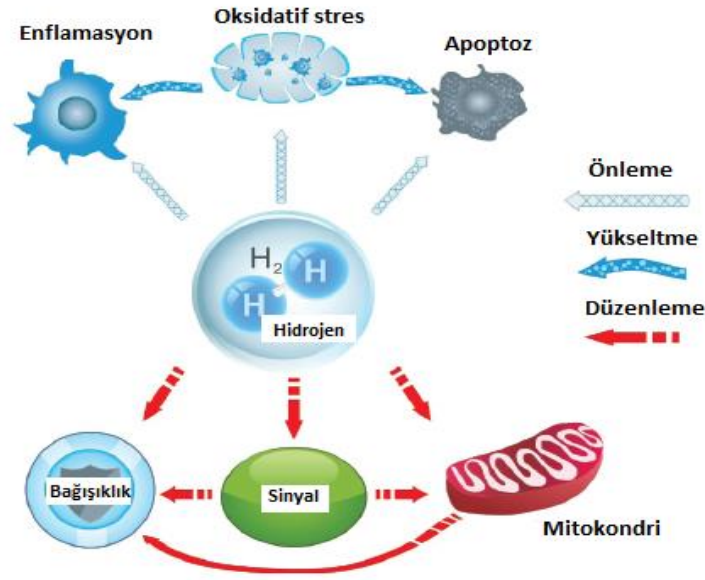
COVID-19, 37.8°C'yi aşan ateşin eşlik ettiği kuru ve inatçı öksürük ile başvuran hastalarda belirgin solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına kadar değişiklik gösteren semptomlar görülmektedir. Bazı kişilerde ise, alveol hasarına bağlı olarak solunum yetmezliği gibi semptomlar oluşabilmektedir (Rothan and Byrareddy 2020). Ayrıca COVID-19, sitokin fırtınası adı verilen aşırı inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açabilmektedir (Rothan and Byrareddy 2020, Russell, Rehman et al. 2020). Chen ve ark. sitokin fırtınasının hastalığın en önemli nedenlerinden birisi olduğunu belirtmişlerdir (Chen, Zhou et al. 2020). Bunun yanı sıra, bu güne kadar vücuttaki sitokin fırtınalarını tedavi etmede kullanılabilecek herhangi bir belirli ilaç yoktur (Yang, Yue et al. 2020).

Oksi-hidrojen gazı (HHO), suyun elektrolizi ile üretilen ve burun kanülleri veya nebulizörler gibi inhalasyon cihazları kullanılarak 2:1 oranında (sırasıyla %66 ve %33) verilen moleküler hidrojen ve moleküler oksijenin gaz halinde bir karışımıdır. Bu konudaki araştırmalar HHO'nın, tipik olarak oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı azaltarak sitoprotektif (hücre koruyucu) nitelikler sunduğunu göstermektedir (Russell, Nenov et al. 2021).



Şekil 2. Sars-CoV-2 ile ilişkili sitokin fırtınası sendromları (Cabler, French et al. 2020)

H₂ (Hidrojen) renksiz, kokusuz ve tatsız bir gaz çeşididir. Ohsawa ve ark. (2007) 2007 yılında Nature Medicine dergisinde yayınlanan makalesinde, %2'lik hidrojen solunmasının hidroksil radikal (\bullet OH) ve peroksinitrit anyonu (ONOO⁻) gibi tehlikeli serbest radikallere karşı seçici bir antioksidan özellik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ve bu seçici antioksidan özelliği sayesinde moleküler hidrojen, sıçanlarda serebral iskem-reperfüzyon hasarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (Ohsawa, Ishikawa et al. 2007). Moleküler hidrojenin antiinflamatuvar sitokinlerinin inaktivasyonu ve kaspaz-3, Nrf2 (nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör 2) aktivasyonu ile antiapoptoz gibi biyolojik özellikleri sayesinde birçok hastalık üzerinde olumlu etkiler sağladığı tespit edilmiştir (Şekil 3). Özellikle hidrojenin hızlı difüzyon yeteneği, birçok ilaca göre biyolojik işlevler için avantaj sağlamaktadır (Yang, Yue et al. 2020).



Şekil 3. Moleküler hidrojenin antioksidan etkisi, oksidan stresini indükleyen hidroksil radikallerinin (\bullet OH) ve peroksinitritin (ONOO⁻) spesifik süpürücü aktivitesine odaklanır (Xu 2020).

Bu derlemede, moleküler hidrojenin günümüzde uluslararası pandemi haline gelmiş COVID-19 üzerindeki etkileri ve inhibe etme aracı olarak kullanılabilirliği tartışılmaktadır.

1.1. Hidrojenin Biyolojik Özellikleri

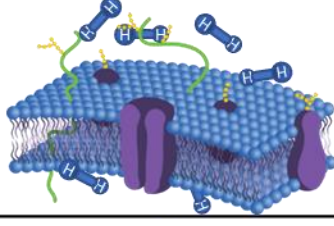




Moleküler hidrojen (H₂) seçici antioksidan özelliği ile hücrelerdeki hidroksil radikal (\bullet OH) ve peroksinitrit (ONOO⁻) gibi tehlikeli serbest radikalleri süpürme yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla oksidatif strese karşı sitoprotektif etkileri ile hidrojen, hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (Ohsawa, Ishikawa et al. 2007). Ayrıca; süperoksit dismutaz,

katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi vücudun doğal antioksidan enzimlerinin aktivitelerini arttırarak redox homeostasis dengesini korumaktadır (Iketani and Ohsawa 2017).

Vücutta enflamasyon süreci ile birlikte; interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivitesi artış göstermektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, hidrojenin inflamatuvar sitokinlerin miktarını azalttığı bildirilmiştir (Şekil 4) (Ohta 2015). Bu özelliklerinin yanı sıra hidrojen, kaspaz-3 inaktivasyonu ve Nrf2 (nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör 2) aktivasyonu ile vücutta antiapoptotik özellik göstermektedir (Cejka, Kossl et al. 2020).

1.2. Hidrojen Nasıl Etki Edebilir?

Vücudun hücreleri ve organları üzerinde önemli fizyolojik düzenleyici olarak görev yapan hidrojen, yukarıdaki bölümde de bahsedildiği gibi Nrf2'yi aktive edebilmektedir. Bunun sonucunda, sitoprotektif aktivite göstererek SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu doku hasarını azaltabilir (Yuan, Wang et al. 2018, Wang, Peng et al. 2021). Ek olarak, viral enfeksiyonlar sonucunda oluşan oksidatif stres, SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine izin veren viral spike glikoprotein bir reseptör olan Anjiyotensin enzim dönüştürücünün (ACE2) işlevini daha fazla arttıracaktır. Bir antioksidan olarak H₂, genin epigenetik kontrolüyle ACE2 ekspresyonunu aşağı regüle edebilir (Sawalha, Zhao et al. 2020, Wang, Peng et al. 2021). Ayrıca H₂, SARS-CoV-2 ile indüklenen lenfositlerde apoptozu serbest radikal süpürme yeteneğiyle inhibe ederek, COVID-19 hastalığını önleme ve tedavi için kullanılabilir (Yang, Li et al. 2012). Son olarak H₂, vücuttaki antiinflamatuvar özelliği ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinleri aşırı regüle ederek COVID-19 enfeksiyonu üzerinde önemli rol oynayabilir (Şekil 4)(Conti, Ronconi et al. 2020, Wang, Peng et al. 2021).

Parametreler	Mekanizma	
Biyomembranlar arasında difüzyon ↑ Gaz difüzyon hızı ↑		Moleküler özelliklerle ilgili mekanizmalar
•OH and ONOO ⁻ ↓ O ₂ ⁻ , H ₂ O ₂ , NO ↔ Redoks homeostazı ↑ SH/S-S ↑ glutasyon/tioredoksin ↑ protein işlevi ↑ SOD ↑		redoks ile ilgili mekanizmalar
enflamatuar faktörler (IL-6, IL-8, TNF-α) ↓ Fas proteinleri ↓ anti-apoptotik protein Bcl2 ↑		Enflamatuar reaksiyonlar ve apoptoza bağlı mekanizmas
TNFα, IL-8 and IL-6 ↓ Bcl2 protein ↑ MDA ve MPO ↓ fosforile histon H2AX ve 8-hidroksi-20-deoksiguanozin ↓ sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A, sikline bağımlı kinaz inhibitörü 1 ve b-galaktozidaz ↓ hava sahası genişletme ↓ parankimal yıkım ↓ alveolar makrofajların fagositik aktivitesi ↑ akciğer hasarı ↓ alveolar epitel bariyeri hasarı ↓ alveolar gaz değişimi ↑ nefes darlığı ↓		Akciğer ve alveollerle ilgili mekanizmalar
patolojik değişiklikler ↓ bakteri translokasyonu ↓ bağırsak mukozası koruması ↑		İnce bağırsak yaralanması ile ilgili mekanizmalar

Şekil 4. Covid-19'u etkileyen olası moleküler hidrojen mekanizmalarının şematik şekli (Alwazeer et al., 2021)

Xiao ve ark. (2013), hidrojen zengin salin uygulamasının astım hastası sıçanlarda solunum yolu enflamasyonu üzerindeki etkisini incelemişlerdir (Xiao, Zhu et al. 2013). Çalışmada sıçanlara tuzlu su ve hidrojen zengin salin enjeksiyonu gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, hidrojen zengin salinin IL-6, TNF-α, IL-10, IL-4, IL-5 gibi sitokinlerin miktarını azaltarak solunum yolu enflamasyonunu hafiflettiğini tespit etmişlerdir.

Wang ve ark. (2020), astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hastalarında hidrojen gazı solunmasının solunum yolu enflamasyonu üzerindeki etkisini araştırmışlardır (Wang, Bao et al. 2020). 10 astım ve KOAH hastası 45 dakika boyunca %2.4 hidrojen içeren buhar karışım gazı solumuşlardır. 45 dakikalık hidrojen gazı inhalasyonunun, hem KOAH hem

de astım grubundaki hastalarda monosit kemotaktik protein 1, IL- 8, IL- 4, IL- 6 miktarlarını azaltarak solunum yollarındaki inflamatuvar durumunu hafiflettiğini bildirmişlerdir.

Guan ve ark. (2020), yaptıkları çalışmada, hidrojen/oksijen karışık gaz inhalasyonunun, Coronavirus hastalarında hastalık şiddetini ve nefes darlığını iyileştirici etkisini incelemişlerdir. Çin’de bulunan hastanelerdeki 18-85 yaş aralığındaki COVID-19 hastaları, Hidrojen/Oksijen Jeneratörü kullanarak nazal kanül yoluyla 6 L/dk’da H₂/O₂ (%66 hidrojen; %33 oksijen) solumuşlardır (Şekil 5). Hastalarda H₂/O₂ inhalasyonunun terapötik etkileri 2. ve 3. günlerde solunum semptomlarında, göğüs sıkıntısı ve göğüs ağrısında iyileşme ile görülmüştür. Bu olumlu etkileri ile H₂/O₂ inhalasyonunun, COVID-19 üzerinde etkili olabileceğini belirtmişlerdir (Guan, Wei et al. 2020).



Şekil 5. Oksi-hidrojen inhalasyon makinesi HB-33 (Epoch firması, Tayvan)

2. Sonuç

Özet olarak; seçici antioksidan, antiapoptoz, antiinflamatuvar, gen ekspresyonu ve sinyal modülatörü üzerindeki etkileri ile moleküler hidrojen tedavisi, COVID-19'a karşı yeni, umut verici ve etkili bir yardımcı tedavi yöntemi olabilir. Hidrojenin; sitokin fırtınasını azaltması, zararlı reaktif oksijen türlerini süpürme yeteneği, metabolik yolları düzenlenmesi gibi özellikleri bu görüşü desteklemektedir. Bu konuda bugüne kadar yalnızca bir makale, COVID-19 üzerinde hidrojen tedavisinin uygulanabilirliğini inceledi. Önceki bölümde bahsedildiği gibi, hidrojenin astım, KOAH gibi solunum yolu hastalıkları üzerindeki etkinliği COVID-19 üzerinde etkili olabileceğinin bir göstergesidir. Ancak, hidrojen tedavisinin COVID-19

üzerindeki etkinliğini, tedavi edici stratejisini klinik olarak doğrulamak için daha fazla *in vivo* ve *in vitro* çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Destek: Makalenin hazırlanmasında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar katkısı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamışlardır.

Çıkar çatışma beyanı: Yazarlar olarak herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederiz.

Etik kurul: Makale etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Teşekkür: Projeye katkılarından dolayı Epoch (Tayvan) firmasına teşekkür ederiz. Ayrıca yazar Sümeyra Çiçek, 100/2000 Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Biyomühendislik ve Bilimler alt dalında Doktora bursiyeridir.

Kaynaklar

- Alwazeer, D., Liu, F. F. C., Wu, X. Y., & LeBaron, T. W. 2021. Combating oxidative stress and inflammation in COVID-19 by molecular hydrogen therapy: Mechanisms and perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Cabler S, French A, Orvedahl A. 2020. A Cytokine Circus with a Viral Ringleader: SARS-CoV-2-Associated Cytokine Storm Syndromes. *Trends in Molecular Medicine*.
- Cejka C, Kossl J, Holan V, Zhang JH, Cejkova J. 2020. An Immunohistochemical Study of the Increase in Antioxidant Capacity of Corneal Epithelial Cells by Molecular Hydrogen, Leading to the Suppression of Alkali-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 7435260.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 395(10223):507-513.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. 2020. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 34(2):1.
- Farooqi F, Dhawan N, Morgan R, Dinh J, Nedd K, Yatzkan G. 2020. Treatment of severe COVID-19 with tocilizumab mitigates cytokine storm and averts mechanical ventilation during acute respiratory distress: a case report and literature review. *Tropical medicine and infectious disease*. 5(3):112.
- Guan W-J, Wei C-H, Chen A-L, et al. 2017. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(6):3448.
- Iketani M, Ohsawa I. Molecular hydrogen as a neuroprotective agent. *Current neuropharmacology*. 15(2):324-331.
- LeBaron T, McCullough M, Ruppman Sr K. 2020. A novel functional beverage for COVID-19 and other conditions: hypothesis and preliminary data, increased blood flow, and wound healing. *J Transl Sci*. 6:1-6.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. 2020. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*.

- Menshchikova E, Zenkov N, Tkachev V, Potapova O, Cherdantseva L, Shkurupiy V. 2013. Oxidative stress and free-radical oxidation in bcg granulomatosis development. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. 2007. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature medicine*.13(6):688-694.
- Ohta S. 2015. Molecular hydrogen as a novel antioxidant: overview of the advantages of hydrogen for medical applications. *Methods Enzymol*. 555:289-317.
- Rothan HA, Byrareddy SN. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 109:102433.
- Russell G, Nenov A, Hancock JT. 2021. Oxy-hydrogen Gas: The Rationale Behind Its Use as a Novel and Sustainable Treatment for COVID-19 and Other Respiratory Diseases.
- Russell G, Rehman M, TW L, Veal D, Adukwu E, Hancock J. 2020. An overview of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection and the importance of molecular hydrogen as an adjunctive therapy. *Reactive Oxygen Species*. 10(28):150–165-150–165.
- Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. 2020. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clinical Immunology*. 215:108410.
- Wang M, Peng J, Hui J, Hou D, Li W, Yang J. 2021. Hydrogen therapy as an effective and novel adjuvant treatment against COVID-19. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021;114(1):74-75.
- Wang S-T, Bao C, He Y, et al. 2020. Hydrogen gas (XEN) inhalation ameliorates airway inflammation in asthma and COPD patients. *QJM: An International Journal of Medicine*. 113(12):870-875.
- Xiao M, Zhu T, Wang T, Wen F. 2013. Hydrogen-rich saline reduces airway remodeling via inactivation of NF-kappaB in a murine model of asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17(8):1033-1043.
- Xu K. 2020. *Hydrogen-oxygen Inhalation For Treatment Of Covid-19*: World Scientific.
- Yang F, Yue R, Luo X, Liu R, Huang X. 2020. Hydrogen: a potential new adjuvant therapy for COVID-19 patients. *Frontiers in Pharmacology*. 11:1420.
- Yang Y, Li B, Liu C, et al. 2012. Hydrogen-rich saline protects immunocytes from radiation-induced apoptosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 18(4):BR144.
- Yuan J, Wang D, Liu Y, et al. 2018. Hydrogen-rich water attenuates oxidative stress in rats with traumatic brain injury via Nrf2 pathway. *Journal of Surgical Research*. 228:238-246.
- Zolotareno AD, Zolotareno AD, Veziroglu A, et al. 2021. The use of ultrapure molecular hydrogen enriched with atomic hydrogen in apparatuses of artificial lung ventilation in the fight against virus COVID-19. *International Journal of Hydrogen Energy*.