

COVID-19 Hastalarında Yeni Bir Yaklaşım Olarak Oksihemoglobin Karboksihemoglobin, Kan Gazı Değerlerinin İncelenmesi: Longitudinal Bir Çalışma

Investigation of Oxyhemoglobin Carboxyhemoglobin, Blood Gas Values as a New Approach in COVID-19 Patients: A Longitudinal Study

Hicran ŞAHİN GÖKÇE^{1a}, Özen ÖZENSOY GÜLER^{2b}, Ender ŞİMŞEK^{2c}, Zeynep Yağmur KARAGÜLLEOĞLU^{3d}, Ahmet ÇARHAN^{2e}

ÖZET Amaç: Bu çalışmada COVID-19 tanısı koyulan ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatarak tedavi gören hastaların rutin kan alımı sonucunda karboksihemoglobin, oksihemoglobin, pCO₂ ve pO₂ parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Materyal ve Metod:** Çalışma bir devlet hastanesine COVID-19 şüphesi ile başvuran ve ardından COVID-19 enfeksiyonu teşhisi koyularak YBÜ'ye yatışı yapılan 2000 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Ek olarak cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 300 COVID-19 enfeksiyonlu kişi ve 300 sağlıklı gönüllü ile çalışma sürdürülmüştür. Veriler YBÜ'ye yatış sürecine kadar gerçekleştirilen rutin kan alım işlemi sonuçlarıdır. **Bulgular:** PCR testi sonucu pozitif olan hastaların pH¹, negatif test sonucu olanlara göre ölçüde daha düşüktür. Çalışma evreninde pCO₂ değerleri göz önünde bulundurulduğunda %61,6 oranındaki hastalar referans değerinin dışında yer almaktadır. Kadın ve erkek hastalar arasında oksihemoglobin parametresine göre anlamlı bir fark bulunmuştur [t = -10.643, p<0,001]. Sağlıklı bireyler ve hastalar arasında pO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur [t = 12016, p<0,001]. Ancak sağlıklı bireyler ve hastalar arasında pCO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [t = -0,416, p>0,05], ayrıca sağlıklı bireyler ve hastalar arasında oksihemoglobin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [t = 1725, p>0,05]. Hastaların pO₂ ve pCO₂ değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-0,443, p<0,001). **Sonuç:** Kan gazı değerleri üzerinde yapılan retrospektif çalışmada pCO₂ değeri artış gösterirken pO₂ değeri düşmüştür. Buna göre hastaların CO₂'ü substrat olarak kullanan CA enzim aktivitelerinin bu tür enfeksiyonlarda önemli bir kriter olabileceğini düşündürmektedir. CA enzimi CO₂ artışı ile doğru orantılı artan bir enzimdir. Burada incelenen sonuçlar göz önünde bulundurulursa ekspresyonunun arttığı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oksihemoglobin, Karboksihemoglobin, COVID-19, Karbonik Anhidraz

ABSTRACT Aim: In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the carboxyhemoglobin, oxyhemoglobin, pCO₂ and pO₂ parameters of patients diagnosed with COVID-19 and hospitalized in the intensive care unit (ICU) as a result of routine blood collection. **Materials and Methods:** The study was carried out with 2000 patients who applied to a public hospital with the suspicion of COVID-19 and were subsequently diagnosed with COVID-19 infection and admitted to the ICU. In addition, the study continued with 300 people with COVID-19 infection and 300 healthy volunteers without gender discrimination. The data are the results of routine blood draws performed until the admission to the ICU. **Results:** Patients with a positive PCR result had a significantly lower pH than those with a negative test result. Considering the pCO₂ values in the study population, 61.6% of the patients were outside the reference value. A significant difference was found between male and female patients according to the oxyhemoglobin parameter [t = -10,643, p<0.001]. A significant difference was found in pO₂ values between healthy individuals and patients [t = 12016, p<0.001]. However, no significant difference was found between pCO₂ values between healthy individuals and patients [t = -0.416, p>0.05], and there was no significant difference between oxyhemoglobin values between healthy individuals and patients [t = 1725, p>0.05]. There was a moderately significant negative correlation between the pO₂ and pCO₂ levels of the patients (r=-0.443, p<0.001). **Conclusion:** In a retrospective study on blood gas values, the pCO₂ value increased while the pO₂ value decreased. Accordingly, it suggests that CA enzyme activities, which use CO₂ as a substrate, may be an important criterion in such infections. CA enzyme is an enzyme that increases in direct proportion to the increase in CO₂. Considering the results examined here, its expression is predicted to increase.

Keywords: Oxyhemoglobin, Carboxyhemoglobin, COVID-19, Carbonic Anhydrase.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ilk olarak Aralık 2019'da Çin'de tespit edilmiştir ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.¹

Hem ve globinden oluşan hemoglobin insanlar başta olmak üzere ökaryotlarda yaygın olarak bulunmaktadır.² Hemoglobin eritrositlerde bulunur ve eritrosit üretimi sırasında kemik

iliğinde sentezlenmektedir. Hemoglobinin başlıca işlevi, O₂ akciğerden periferik dokulara ve CO₂'yi dokulardan akciğerlere taşımaktır. Hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini; çevresel faktörler ve anemi gibi kronik hastalıklar önemli derecede etkilemektedir.³ Oksijen taşıma kapasitesi için geçerli olan

Geliş Tarihi/Received: 03.08.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 10.09.2022

ORCID: 0000-0001-9932-2103^a, 0000-0003-0389-9624^b, 0000-0001-6635-4125^c, 0000-0002-9177-3687^d, 0000-0003-1584-0072^e

¹TC Sağlık Bakanlığı Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı Bioteknoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence: Hatice ŞAHİN GÖKÇE

E-posta: hicogokce681@yahoo.com

parametreler; karbondioksit seviyeleri, kandaki pH ve vücut ısısında da geçerlidir.

Akut inflamasyonda, birçok karmaşık mekanizmaya bağlı olarak hemoglobin seviyesinde bir azalma beklenmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte yoğun bakım hastaları arasında pauci-semptomatik ve asemptomatik kişiler mevcuttur.⁴ Hipoksemi kaynaklı pnömoniye içeren kritik hastalık sürecinde ARDS ve şiddetli inflamasyonlar görülmektedir. Yoğun bakımda tedavi gören COVID-19 hastalarında karboksihemoglobinin değeri yükseldiği tespit edilmiştir.⁵ Literatür çalışmasında karşılaşılan sonuçlarda COVID-19 enfeksiyonu sonucunda yoğun bakımın ardından hayatını kaybeden hastalarda COHb artışı açıkça görülmektedir.⁶ COVID-19 geçiren yetişkinlerde de en sık görülen hemostatik anormallikler arasında hafif trombositopeni ve artmış D-Dimer, PT, INR, APTT bulunmaktadır ve bu parametreler artmış mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım ünitesine yatışı ve ölüm riski ile ilişkilidir.⁷

Karbondioksit bağli olarak pH'da meydana gelen değişiklik kısmi basıncın artması nedeniyle apneik hale gelen ve asidoz gelişen bir bireyde hiperventilasyon meydana gelmektedir.⁸ Asidozun kanser hücrelerine potansiyel faydaları çok yönlüdür. Kanser hücrelerinin hipoksik olmayan koşullar altında bile glikozdan laktat üretmesi Warburg etkisi olarak bilinmektedir.⁹ Warburg etkisi, kanser hücresi çoğalmasına elverişli bir tümör mikro ortamını desteklemektedir.¹⁰ Hipoksi nedeniyle artan CO₂ ve sentezlenen CA IX enzimi, hücre içi pH'ı (pHi) tamponlamak için bikarbonat üretmek üzere hücre dışı CO₂'yi katalitik olarak hidratlayarak hipoksik ve asidik ortamlara yanıtta kritik bir rol oynamaktadır.¹¹

Karbonik anhidraz enzim ailesinin bilinen 16 tip izoformu bulunmaktadır ve bu ailenin CA-IX ve CA-XII izoenzimleri ise hipoksi ile indüklenen, tümör ilişkili proteinler olarak tanımlanırlar.¹² CA XII, CO₂ tersine çevrilebilir hidrasyonu yolu ile bikarbonat oluşumunu için teşvik eden ve bu nedenle mikro çevrenin asitleştirilmesinde rol alan bir transmembran çinko metaloenzimidir.¹³ CA XII'nin kanser hücresinin hayatta kalmasına katkıda bulunduğu, kanser hücresi istilasını ve göçünü teşvik ettiği ve kanser hücresi pluripotensini sürdürdüğü gösterilmiştir.¹³⁻¹⁴ Dispneye sebep olduğu için vücut pH'sını düşürdüğü ve

karbondioksit bağli olarak önemli bir fizyolojik tampon olan CA enzim seviyelerinin COVID-19 hastalarında ne düzeyde olacağı çalışmamızdaki veriler ışığında ortaya konması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Etik Yönü: 11.03.2020 ve 01.05.2020 tarihleri arasında bir devlet hastanesine ait yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 tanısı olan hastaların kan gazı değerlerinin retrospektif sonuçlarının değerlendirilmesi için xxx Etik Kurulu'ndan kurumsal onay alınarak tez projesi başlatılmıştır. (Proje Referansı: 14.01.2021-66).

Araştırmanın Tipi: Bu çalışma gözlemsel araştırmaların alt kategorisinde yer alan analitik bir araştırma yöntemi olan kohort araştırmasıdır. Bu çalışma kapsamında hastalık yani sonuç ile şüphelenilen etkenler arasında nedensel bir ilişkinin varlığı değerlendirilmektedir. Araştırmanın yönü hastalık yani sonuç temelli değil şüphelenilen etkenler baz alınarak ilerletilmektedir. Bu durumda etken-sonuç arasındaki nedensel ilişki, gerçeğe en yakın şekilde değerlendirilmektedir.

Araştırmanın Yeri: Araştırma, Ankara ilinde bulunan bir devlet hastanesinde yapılmıştır. Veriler 11.03.2020 ve 01.05.2020 tarihleri arasında toplanmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi: Ankara ilinde bulunan bir devlet hastanesi YBÜ'sine yatışı gerçekleştirilen toplam 2000 gönüllü hasta ek olarak 2000 kişilik veri grubundan seçilen 300 COVID-19 enfeksiyonu taşıyan hasta ve 300 sağlıklı gönüllü çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Araştırmaya dahil edilme kriterleri; (a) YBÜ'ye korona virüs enfeksiyonu ile yatmış olmak (b) araştırmaya katılmaya gönüllü olmak.

Verilerin Analizi: Tüm hastaların orofarengeal ve nazal swap örnekleri uzman kişiler tarafından Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği şekilde alınmıştır. Nazofarengeal sürüntülerin yanı sıra endotrakeal aspirattan veya brokno-alveolar lavajdan da örnekler alınmaktadır. Korona virüsün genetik materyali olan RNA'da yer alan gen bölgelerinin nükleik asit bazlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılması sonucunda öksürük, yüksek ateş, yoğun ishal gibi şikayetler ile başvuran hastalara teşhis konulmuştur. Yoğun bakıma

yatışı yapılan 2000 COVID-19 tanısı olan hastanın venöz kan gazı analizi için kan alımı işlemi uygulanmıştır. Tüm hastalardan rutin kan değeri incelemelerine dahil olan karboksihemoglobin, oksihemoglobin, pCO₂ ve pO₂ parametreleri ve hastalık durumundaki etkileşimleri incelenmiştir.

Araştırma verilerine göre kan gazlarındaki değişiklikleri değerlendirmek için, belirlenen hasta grubundaki tüm entübe ve ventile edilen hastaların (n= 2000) arteriyel ve venöz kan gazları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 11.03.2020 ve 01.05.2020 tarihleri arasında bir devlet hastanesine ait yoğun bakım ünitesine yatan COVID-19 tanısı olan hastaların kan gazı değerlendirilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS v22 programı kullanılmıştır. Gerçek ortalamalar ile normal değer arasındaki karşılaştırma için tek örneklem t-testi gerçekleştirilmiştir ek olarak sağlıklı ve hasta grupları arasındaki bulgular da t- testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi ile etken olarak değerlendirilen parametreler arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığı değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hasta gönüllülerin tamamı (%100) COVID-19 enfeksiyonu sebebi ile

YBÜ'ye yatışı gerçekleştirilmiş kişilerdir. Katılımcı hastaların %56,3'ü (1126) erkek %43,7'si (874) kadındır ek olarak cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 300 sağlıklı gönüllü çalışma evreninde mevcuttur. Toplam 2000 hastaya ait nazofaringeal sürüntü, boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleri alınmıştır. Yoğun bakıma yatışı yapılan 2000 COVID-19 tanısı alan hastaya rutinde uygulanan kan gazı analizi yapılmak için kan alım işlemi uygulanmıştır. Venöz kan gazı ölçümleri 2000 hastada analiz edilmiştir.

Yapılan kan gazı analizlerinin yanı sıra PCR test sonucu pozitif olan hastaların pH'ı, negatif test sonucu olanlara göre önemli ölçüde daha düşüktür (p<0,05). İstatistiksel olarak bikarbonat konsantrasyonu farklılıkları anlamlı olmamasına rağmen, PCR test sonucu pozitif olarak tespit edilen hastalarda artan bir eğilim vardır.

Çalışma evreninde pCO₂ değerleri göz önünde bulundurulduğunda Tablo 1'e göre 1233 hastanın (%61,6) 41mmHg-51mmHg referans değerleri aralığında yer almadığı belirlenmiştir. PO₂ değerleri göz önünde bulundurulduğunda ise korona virüs enfeksiyonu taşıyan hastaların %99,5'i (1990) 30-40 mmHg referans aralığında yer almamaktadır.

Tablo 1. Çalışma grubunun betimsel istatistikleri

Değişken	N	%
Cinsiyet		
Kadın	874	43.7
Erkek	1126	56.3
pCO ₂		
Normal	768	38.4
Anormal	1233	61.6
pO ₂		
Normal	11	0.5
Anormal	1990	99.5

Kısaltmalar: n: kişi sayısı, %: yüzde

Kadın ve erkek olarak ayrımı yapılan hasta bireylerin oksihemoglobin parametresinde anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. **Tablo 2**'ye göre kadın ve erkek hastalar arasında oksihemoglobin

parametresine göre anlamlı bir fark bulunmuştur [t = -10.643, p<0,001]. Kadın hastalar (x=1.087; s=1,3601), erkek hastalara (x=1,920; s= 1,983) göre oksihemoglobin parametresinde daha yüksek sonuç vermiştir.

Tablo 2. Cinsiyete göre t-test analiz bulguları

Değişken	N	x	s	t	P
Oksihemoglobin					
Kadın	880	1.087	1.3601	-10.643	0.000***
Erkek	1117	1.920	1.983	-11.108	0.000***
pO₂					
Kadın	880	54.147	20.2152	2.646	0.008**
Erkek	1117	51.756	19.9041	2.641	0.008**
Karboksihemoglobin					
Kadın	880	32.209	14.4451	2.982	0.003**
Erkek	1117	30.257	14.5782	2.985	0.003**
pCO₂					
Kadın	880	40.714	6.8568	-9.657	0.000***
Erkek	1117	43.804	7.2607	-9.724	0.000***

Kısaltmalar: n=kişi sayısı, x=ortalama, s=standart sapma, t=t testi t değeri, ***= p<0.001**= p<0.01 *= p<0.05

Çalışma evreninde yer alan 300 kişilik sağlıklı birey ile 300 COVID-19 enfeksiyonu taşıyan hastasının kan gazı analizlerindeki pO₂ parametreleri arasında bir fark olup olmadığı araştırıldığında **Tablo 3**'e göre sağlıklı bireyler ve hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur [t = 12016, p<0,001]. Sağlıklı bireyler (x=44.874; s=14.6458), hasta bireylere (x=30.665; s=14.3162) göre, pO₂ parametresinde normallik değer aralığında görülmektedir. Aynı zamanda yapılan analizler sonucunda sağlıklı bireyler ve hastalar arasında pCO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [t = -0,416, p>0,05].

Karboksihemoglobin değerler arasında bir fark olup olmadığı incelendiğinde sağlıklı bireyler ve hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [t = 0,419, p>0,05]. Aynı

şekilde oksihemoglobin parametreleri arasında bir fark olup olmadığı araştırıldığında da sağlıklı bireyler ve hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [t = 1725, p>0,05].

Sağlıksız hasta grubunda yer alan 2000 gönüllünün pCO₂ ve pO₂ düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre hastaların pO₂ ve pCO₂ değerleri arasında tablo 4 'de görüldüğü gibi negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-0,443, p<0,001). Bulunan korelasyon katsayısının karesi alınarak determinasyon katsayısı hesaplanabilir (R²). Bu örnek için determinasyon katsayısı R²= (-0,443)² = 0,196'dır. Bu bilgiye dayanarak pCO₂'nin değişkenliğinin yaklaşık %10'unun pO₂ değişkeni ile açıklandığı söylenebilir. (Ancak korelasyon sonucunda değişkenler arası neden

sonuç ilişkisi kurulamayacağı unutulmamalıdır.)

Tablo 3. Sağlıklı ve hasta olma durumuna göre t-testi bulguları

Değişken	N	x	s	t	P
Oksihemoglobin					
Sağlıklı	300	54.723	22.2575	1725	0.085
Hasta	300	51.710	20.4866		
pO₂					
Sağlıklı	300	44.874	14.6458	12016	0.000***
Hasta	300	30.665	14.3162		
Karboksihemoglobin					
Sağlıklı	300	1.590	1.7674	0.419	0.675
Hasta	300	1.531	1.6813		
pCO₂					
Sağlıklı	300	42.280	9.6812	-0.416	0.677
Hasta	300	42.569	7.1259		

Not: n=kişi sayısı, x=ortalama, s=standart sapma, t=t testi t değeri,***= p<0.001**= p<0.01 *= p<0.05

Tablo 4. Korelasyon analizi bulguları

		pCO ₂	pO ₂
pCO ₂	r	1	-0.443
	p		0.000***
	n	1990	1985
pO ₂	r	-0.443	1
	p	0.000***	
	n	1985	1995

Not: r=korelasyon katsayısı, n= kişi sayısı, ***=p<0.001

TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonunda en çok etkilenen organ olan akciğerin hasarı sebebi ile hipoksi meydana gelmektedir. Oluşan hipoksinin vücut pH dengesi ve kan gazı değerlerinin ne yönde

etkilendiği 2000 COVID-19 yoğun bakım hastası ve 300 sağlıklı birey ile çalışılarak incelenmiştir. YBÜ'ye yatışı gerçekleştirilen hastaların biyokimyasal rutin kan alımları yapılmıştır. Elde edilen karboksihemoglobin, karbominohemoglobin, oksihemoglobin

seviyelerinin retrospektif olarak normal standart sonuçlardan ne kadar uzaklaştığı incelenmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda, CA enziminin tümörlü dokularda CO₂ seviyesine bağlı olarak arttığı ve ortamın pH'sının düştüğü görülmektedir. Bu çalışmada düşük pH düzeyinin, hemoglobinin oksijene olan afinitesini azalttığı gözlenmektedir. Buna bağlı olarak aerobik oksidatif fosforilasyon kanser hücrelerinin çoğalmasında için uygun ortamı oluşturduğu bir kez daha tanımlanmaktadır.¹²

Cinsiyet parametresine göre ayırım yapmaksızın PCR sonucu pozitif olan hastalardan alınan kanlarda sağlıklı gönüllülere göre pH anlamlı seviyede yüksek sonuç vermiştir (p<0,05). Nechipurenko ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada kan ve diğer vücut dokularında artan asitlik değerinin yani asidozun COVID-19 ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Sağlıklı ve hasta gönüllülerde bikarbonat konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p<0,05) fakat PCR pozitif olan hastalarda bikarbonat değerleri yüksek olarak değerlendirilmiştir. Bu analizi destekler nitelikte Sada ve ark. (2022) yapmış olduğu çalışmada COVID-19 hastalarının yüksek bikarbonat konsantrasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Değerlendirilen diğer kan gazı parametreleri cinsiyet ayrımı gözetilerek yapılmıştır. Bunun sebebi, klinik sonuçlar, erkeklerin COVID-19 enfeksiyonu için kadınlara göre hem daha yüksek şiddette görüldüğünü hem de ölüm oranında olduğunu göstermesidir. SARS-CoV-2'nin vücuda başarılı girişi, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne ve transmembran proteaz serin 2'ye (TMPRSS2) bağlıdır. Bu nedenle, ACE2 reseptörü ve TMPRSS2'nin ifadesindeki cinsiyete dayalı farklılıklar, COVID-19 şiddeti ve ölüm oranlarındaki farklılıkları açıklayabilir. Kadın COVID-19 hastaları, gelişmiş bağışıklık tepkileri nedeniyle erkek hastalara göre daha düşük şiddet ve ölüm oranları yaşayabilir.¹⁷ Kadınların daha güçlü hücre aracı ve hümmoral bağışıklık tepkilerine sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.¹⁸ Çalışmalar, makrofajlar, T hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve B hücreleri dahil olmak üzere birçok bağışıklık hücresinin, östrojen tarafından düzenlenebileceklerini gösteren östrojen reseptörleri içerdiğini göstermiştir.¹⁹ Kadın

bağışıklık tepkisinin gelişmiş özellikleri yaşla birlikte azalma eğilimindedir ve östrojenin bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkilerini daha da doğrular.²⁰⁻²¹

Kanda karbomino hemoglobin artışı dikkat çekicidir ve bu durumun CA enzim aktivitesini de pozitif yönde etkileyeceği hipotezini düşündürmektedir. Söz konusu bu biyokimyasal değerlerin pCO₂ ve pO₂ seviyeleri ile de mevcut hipoksik durumdan ne kadar etkilendiği değerlendirilmesi planlanmıştır.

Grubun pCO₂ değerleri göz önünde bulundurulduğunda %61,6'sı referans değer dışında yer almaktadır. Benzer şekilde pO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Elezagic ve ark. (2021) Yapmış olduğu çalışmada SARS-CoV-2 testi pozitif olan hastalarda venöz pCO₂ anlamlı olarak daha yüksekti, pO₂ ve sO₂ ise anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucu elde edilmiştir.²²

Oksihemoglobin eğrisindeki (ODC) patolojik bir kayma daha önce, hemoglobinin oksijenle %50 oranında doyurulduğu oksijen gerilimi olarak amaçlanan p50 analizi yoluyla tarif edilmişti. Kritik durumdaki COVID-19 hastalarında yoğun bakım ünitesine kabul ve yoğun bakım ünitesinden taburcu arasındaki Hb-O₂ afinitesi karşılaştırıldığında, ODC'de geçici bir kayma gözlenmiştir. Bu literatür bilgilerini destekler nitelikte yapmış olduğumuz çalışmada kadın ve erkek hastalar arasında oksihemoglobin parametresine göre anlamlı bir fark bulunmuştur.

Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın hasta ve sağlıklı gönüllüler arasında karboksihemoglobin seviyeleri arasında farkı tespit etmek amacı ile yapılan analiz sonucunda anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Fakat literatürde ağır hastalığı olan hastalar genellikle hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kanlarında yüksek methemoglobin (MetHb) ve karboksihemoglobin (COHb) konsantrasyonları göstermektedir. Paccaud ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada Oksidatif stres koşulları, hücrelerde karbon monoksit (CO) sentezleyen enzim olan heme oksijenazın (HO) ekspresyonunun yukarı regülasyonundan sorumlu olabileceği belirlenmiştir. Akut akciğer hasarından muzdarip olanlar da dahil olmak üzere kritik hastalarda arteriyel karboksihemoglobin (aCOHb) düzeylerinde artış tespit edilmiştir.²³

Supuran 2006 yılında yaptığı bir çalışmada, CA izoformu IX'un birçok kanser türünde yüksek oranda aşırı eksprese edildiğini ifade etmektedir.²⁴ Bu çalışma sonucuna göre, HIF-1 transkripsiyon faktörü tarafından düzenlenen HRE gen ekspresyonu, hipoksi tarafından güçlü bir şekilde indüklenmektedir. Supuran 2011 yılında yaptığı çalışmada metabolik hızı yüksek olan tümörlerin yetersiz perfüze olmuş bölgelerde sıklıkla asidoz ve hipoksiye yol açtığını vurgulamıştır. Bu nedenle tümör hücreleri, normal hücrelerden daha asidik bir ortamda bile işlev görme, metabolik faaliyetlerini sürdürme yeteneği geliştirmiştir.¹¹

SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 akciğer hasarına sebep olurken beraberinde CO₂ seviyesinin yükseldiği görülmüştür. Monti ve ark. yapmış olduğu çalışmaya göre artan CO₂ seviyesindeki artışa bağlı olarak CA enziminin tümörlü dokularda arttığı açıklanmıştır.¹² Retrospektif olarak incelediğimiz veriler pH düzeyinin, hemoglobinin oksijene olan afinitesini azalttığını göstermiştir. Böylece CA enzimi yüksek miktarda artış göstererek kanser hücrelerinin çoğalmasına sebep olmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında anlamlı şekilde artış gösteren pCO₂ seviyesi de hipotezi destekler niteliktedir. Enfeksiyon süreci sonrasında özellikle kansere yönelik taramaların yapılması erken tanı için önerilmektedir.

COVID-19 enfeksiyonuna sahip hastalarda kan gazları üzerinden tespit edilen bulgular CA enzimi ile in vitro çalışmalarda ilişkilendirilerek olası kanser riskinin önüne geçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18(12):1201-1211.
2. Zhang L, Li Y, Wang Z, Xia Y, Chen W, Tang K. Recent developments and future prospects of Vitreoscilla hemoglobin application in metabolic engineering. *Biotechnol Adv*. 2007;25(2):123-136.
3. Molnar C, Gair J. 20.4 Transport of Gases in Human Bodily Fluids. *BCcampus* 2015.

4. Song M-A, Wang L. Detection of serum carbamino-hemoglobin and glycated hemoglobin contents in diabetic nephropathy patients with hemodialysis and assessment of their clinical value Vol. 22, *Journal of Hainan Medical University* 2016.
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *A review. Clin Immunol*. 2020;215:108427.
6. Faisal H, Ali ST, Xu J, et al. Carboxyhemoglobinemia in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *J Clin Med*. 2021;10(12):2731.
7. Mezalek ZT, Khibri H, Ammouri W, Bouaouad M, Haidour S, Harmouche H, et al. COVID-19 Associated Coagulopathy and Thrombotic Complications. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620948137.
8. Sheta MA, Hostetter T, Drawz P. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1948]. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1434-1445.
9. Koppenol WH, Bounds PL, Dang C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. [published correction appears in *Nat Rev Cancer*. 2011 Aug;11(8):618]. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(5):325-337.
10. Liberti M V., Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? [published correction appears in *Trends Biochem Sci*. 2016 Mar;41(3):287] [published correction appears in *Trends Biochem Sci*. 2016 Mar;41(3):287]. *Trends Biochem Sci*. 2016;41(3):211-218.
11. Deniz S, Uysal TK, Capasso C, Supuran CT, Ozensoy Guler O. Is carbonic anhydrase inhibition useful as a complementary therapy of Covid-19 infection? . *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36(1):1230-1235.
12. Monti SM, Supuran CT, De Simone G. Anticancer carbonic anhydrase inhibitors: a patent review (2008 - 2013). *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(6):737-749.
13. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural

genomics . *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165878.

14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242.

15. Nechipurenko YD, Semyonov DA, Lavrinenko IA, Lagutkin DA, Generalov EA, Zaitceva AY, Matveeva OV, Yegorov YE. The Role of Acidosis in the Pathogenesis of Severe Forms of COVID-19. *Biology (Basel).* 2021;10(9):852. Published 2021 Aug 31.

16. Sada, K. E., Yamamoto, R., Yano, A., Miyauchi, A., Kawamura, M., & Ito, H. (2022). Bicarbonate concentration as a predictor of prognosis in moderately severe COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *PLoS One.* 2022;17(6):e0270141. Published 2022 Jun 24.

17. Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M (2016) The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):198-204.

18. Fish EN (2008) The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):737-744.

19. Klein SL, Marriott I, Fish EN (2015) Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(1):9-15.

20. Giefing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstein B (2015) How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14(3):309-321.

21. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):38-47.

22. Elezagic, Dzermal, Johannis, Wibke, Burst, Volker, Klein, Florian and Streichert, Thomas. "Venous blood gas analysis in patients with COVID-19 symptoms in the early assessment of virus positivity" *Journal of Laboratory Medicine*, vol. 45, no. 1, 2021, pp. 27-30.

23. Faisal, H., Ali, S. T., Xu, J., Nisar, T., Sabawi, M., Salazar, E., & Masud, F. N. (2021). Carboxyhemoglobinemia in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *J Clin Med.* 2021;10(12):2731. Published 2021 Jun 21.

24. Supuran CT, Scozzafava A. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(13):4336-4350.