

KLİMUD Haftalık Literatür Özetleri

# COVID-19 PATOGENEZİ VE İMMÜN YANIT



## Sevgili KLİMUD Ailesi,

Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneğimiz, tıbbi mikrobiyoloji camiasına düşen sorumluluğun bilinciyle COVID-19 pandemi sürecinin başından itibaren aktif bir rol üstlenmiştir.

Pandemi sürecinin başında, teknolojiyi dinamik bir şekilde kullanıp halkımızın ve sağlık çalışanlarımızın koronavirüsle ilgili doğru, güvenilir bilgiye ulaşmasını hedefleyerek mevcut kurumsal web sitemize ilaveten [www.klimudkoronavirus.org](http://www.klimudkoronavirus.org) web sitemizi açarak ilk adımımızı attık.

Sosyal mesafe kavramının gölgesinde, yüz yüze gelemediğimiz bu günlerde @klimud2009 instagram hesabımızdan bilimsel içeriği zengin canlı yayınlarımızla beraber moral geceleri düzenleyerek ve yine @Klimud twitter ve youtube hesaplarımızdan mesleki paylaşımların yanı sıra yüreğimizi ısıtan paylaşımlar da yaparak KLİMUD ailemizin sıcaklığını hep yanınızda hissettirmeye çalıştık. KLİMUD e-bülten mikrobiyolojinin farklı sanat alanlarındaki yansımalarını mikrobiyolog kimlikleri dışında aynı zamanda birer gezgin, fotoğrafçı, yazar, okur, eleştirmen olan meslektaşlarımız aracılığıyla sizlere sunduk.

Pandemiyle mücadelede en önemli faktörlerden birinin, Dünya Sağlık Örgütü Direktörünün de açıklamasında 'test, test, test' diyerek vurguladığı laboratuvar tanısı olduğu bu dönemde, gece gündüz mikrobiyoloji laboratuvarlarında COVID-19 PCR tanı sürecini orkestra şefi titizliğiyle yürüten tüm meslektaşlarımıza/tıbbi mikrobiyologlara yeni projemizi '**KLİMUD Haftalık Literatür Özetleri**'ni sunmanın heyecanı içerisindeyiz.

Bu süreçte görev alan tüm meslektaşlarımıza ve genç arkadaşlarımıza gönülden teşekkür ederiz.

Sevgiyle kalın,

**KLİMUD Yönetim Kurulu adına**  
**Dr. Selda Erensoy**

Hepimizin ilk kez yaşadığı böylesi bir pandemi sürecinde, neredeyse her gün literatüre yüzlerce bilginin girdiğine tanık olduk. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık alanımız içinde, pandemi ile mücadelede etkin bir şekilde çalışırken, günlük gelişmeleri de elimizden geldiğince takip ettik. Bazılarını 'Pubmed' aracılığı ile elde edip okuduk, bazılarını üyesi olduğumuz gruplardan duyduk, ilgilendiklerimizi arşivledik, çalışma arkadaşlarımızla tartıştık. Bilmediklerimiz, bildiklerimizden fazlaydı. Küresel salgını literatürden takip etmek kolay değildi, her birini okumaya zaman da yetmezdi. İşte bu nedenden dolayı KLİMUD yönetim kurulu, sahada çalışan meslektaşlarımıza katkı sunabilmek adına 'KLİMUD Haftalık Literatür Özetleri' grubunu oluşturdu. Amacımız olabildiğince çok literatürü en kısa sürede gözden geçirip, nitelikli bilgiye ulaşmanın yolunu sizlere açmaktı.

Hepimiz biliyoruz ki en zor zamanlarda birbirimize kenetlenmek ve destek olmak gücümüzü arttıracaktır. Gönülden inanıyorum ki bilgiler paylaşıldıkça, değerli meslektaşlarımızın kaybına yol açan bu pandemiyle mücadelemizde başarımız artacak ve bu salgından KLİMUD ailemiz daha da güçlenerek çıkacak...

Genç meslektaşlarım ile bir arada çalışmak benim için çok heyecanlı, keyifli ve öğretici oldu. Hepsine çok teşekkür ediyorum.

Makaleleri size sunarken çok zamanınızı almadan, makalenin merak uyandıran sorularını ve bunların nasıl yanıtlandığını özet soru-cevaplar şeklinde hazırlamaya çalıştık. Konu seçimlerinde en çok merak edilen soruları sorduk ve sormaya devam ediyoruz...

Heyecanımızı size geçirmeyi ve sunduğumuz bilgilerin tüm mikrobiyoloji camiasına katkı sağlayacağını umuyoruz.

Bizi izlemeye devam edin...

Sevgi ve saygılarımla,

**Dr. Banu Sancak**  
**Literatür Yayın Kurulu Editörü**

'**KLİMUD Haftalık Literatür Özetleri**' çatısı altında pandemi boyunca COVID-19 özelinde daha sonra mikrobiyolojinin tüm renklerini içeren makaleleri derledikten sonra sizlerle paylaşacağız.

Bu projeden ilk bahsettiğimde desteğini esirgemeyen yönetim kurulumuza, internet yayın kurulumuza, sorgusuz sualsiz yanındayız diyen ve literatür ekibimizde editörlük görevini üstlenen Dr. Banu Sancak, Dr. Tuba Dal, Dr. Nevgün Sepin Özen ve Dr. Yeşim Beşli başta olmak üzere yoğun iş yüklerine rağmen bizimle el ele, gönül gönüle çalışan tüm ekip arkadaşlarıma ("**Makale Avcıları**") teşekkür ederim.

Bu hafta konu başlığı olarak belirlediğimiz '**COVID-19 Patogenezi ve İmmun Yanıt**' tan derlenen makalelerin görsel sunumunu tasarlayan Dr. İlke Toker Önder, Dr. Ekin Kırbaş ve Dr. Aylin İrem Somun'un da ellerine sağlık.

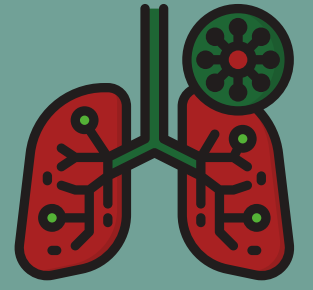
Keyifli okumalar dileğiyle,

**Literatür Ekibi adına**  
**Dr. Osman Sezer Cirit**

Zor günlerden geçiyoruz... Bir salgın, dünyamızı ve ülkemizi etkisi altına aldı. Bugünlerde **KLİMUD ailemiz** Türkiye'nin dört bir yanında emeğini ortaya koymaya devam ediyor. Bizler de bu büyük ailenin üyeleriyle birlikte COVID-19 ile ilgili güncel makaleleri derledik ve ülkemiz bilim insanlarının hizmetine sunduk. Umarım bu salgın geçer gider ve bizler genç mikrobiyolog arkadaşlarımız ile birlikte çalışmaya ve üretmeye devam ederiz.

**Literatür Yayın Kurulu adına**  
**Dr. Tuba Dal**

# Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Salgınının Epidemiyolojisi ve Patogenezi



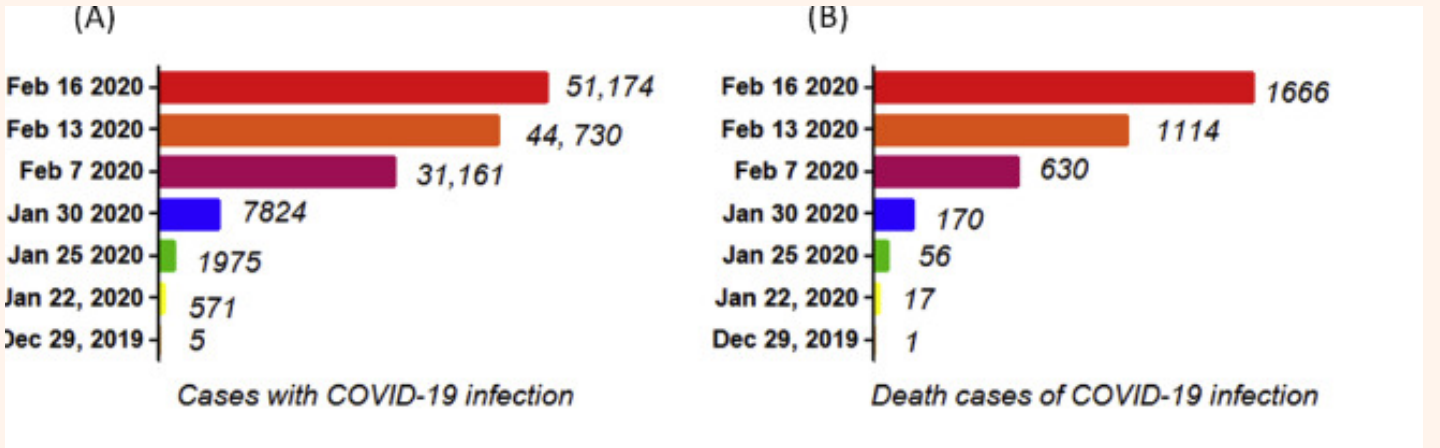
## The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak

Rothan HA et al (J Autoimmun 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433)

Derleyen: Dr. Selay Demirci Duarte (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)

### Bu hastalık hakkında neler biliyoruz?

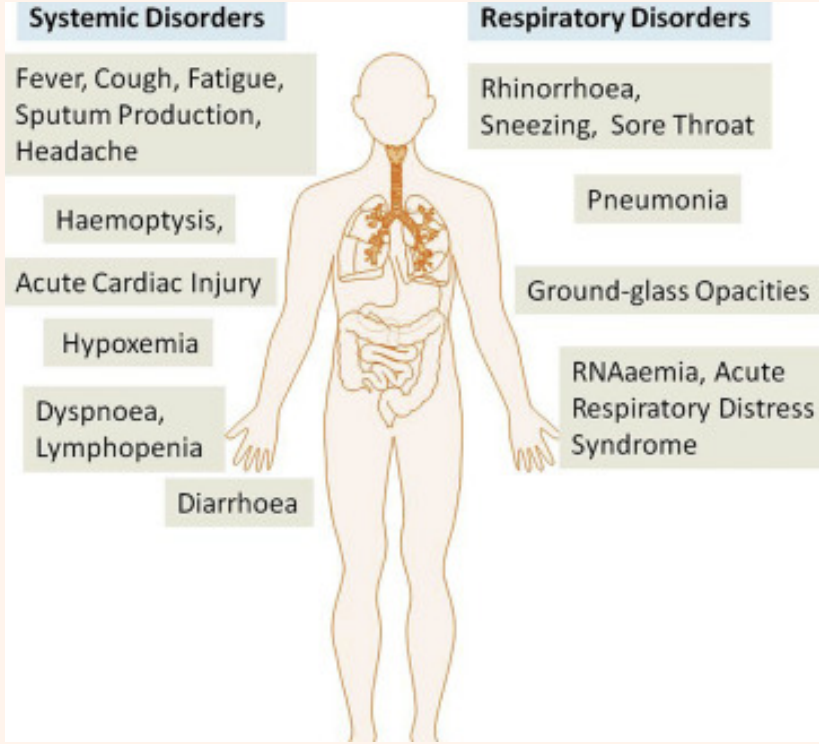
Primer olarak insan solunum sistemini etkileyen en önemli patojenlerden olan koronavirüs (CoV), daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV gibi birçok ciddi salgına sebep olmuş bir patojendir. Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki deniz ürünü ve ıslak hayvan pazarı ile ilişkili ve etiyolojisi belirsiz pnömoniler ile başlayan salgının, yeni bir koronavirüs kaynaklı olduğunun anlaşılması ile Şubat ayında DSÖ tarafından hastalığa COVID-19 ismi verilmiştir.



Şekilde, 29 Aralık 2019'dan başlayarak 16 Şubat 2020 tarihe kadar Çin'de görülen olguların ve ölüm oranlarının insidansı görülmektedir.

### Semptomlar nelerdir?

İnkübasyon süresi ortalama 5.2 gündür. Semptomlar başladıktan 6-41 gün sonra ölüm meydana gelebilmektedir. En sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve kas ağrısıdır. Bunların dışında balgam, baş ağrısı, hemoptizi, diyare, dispne ve lenfopeni gibi semptomlar da görülebilir. Bir çok olguda, sistemik ve lokal enflamatuar yanıt sebebiyle, BT'de her iki akciğerde subplevral bölgede buzlu cam opasitesi görülmektedir. Pnömoninin yanı sıra, RNAemi, ARDS, akut kardiyak hasar da görülebilmektedir. SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarında çok az görülen gastrointestinal semptomlar, COVID-19' da gözlenmiştir. Bu sebeple olası bulaş yollarını dışlamak amacıyla idrar ve dışkı incelemeleri de yapılmalıdır.

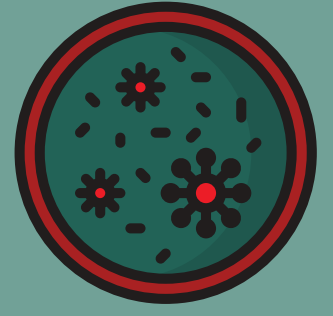


Şekilde COVID-19 hastalığında saptanan semptomlar görülmektedir.

### Geleceğe Yönelik Perspektifler

- Ölümcül olguların daha fazla yaşlılarda meydana geldiği görülmüştür.
- Çocuklar, yaşlılar, sağlık çalışanları gibi duyarlı popülasyonları koruma ve el hijyenini sağlama gibi korunma ve kontrol önlemleri alınmalıdır.
- Olası bulaşma yolları ve sublinik enfeksiyonlar göz önünde bulundurularak hastalığa ait epidemiyolojik değişiklikler yakından takip edilmelidir.
- Halen cevaplanmayan sorular bulunmaktadır: Kimlere test uygulanmıştır ve uygulanan test sayısı kaçtır? Pozitiflik oranı nedir? Bu oran sabit midir yoksa değişmekte midir? Çocuklarda daha az saptanmasının sebebi bu yaş grubunda daha az test uygulanması mıdır ya da bu hastalığın daha az sıklıkla görülmesi midir?

# Koronavirüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojik Özellikleri, İmmünolojisi ve Salgın ile İlgili Hipotezler



## Coronavirus Infections: Epidemiological, Clinical and Immunological Features And Hypotheses

Raoult D et al. (Cell Stress 2020 Mar 2 . doi: 10.15698/cst2020.04.216)

Derleyen: Dr. Tuba Dal (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi)

### Patojenik insan koronavirüsleri hangileridir?

- Kuşları ve memelileri enfekte eden geniş Coronavirinae alt ailesine ait zarflı koronavirüslerden (CoV'ler) bazıları insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır.
- İnsanlarda enfeksiyona neden olan koronavirüsler düşük patojenik CoV ve yüksek patojenik CoV olarak iki gruba ayrılmıştır.
- Dört koronavirüs (HCoV 229E, NL63, OC43 ve HKU1), **SARS benzeri olmayan (non-like SARS) CoV'ler** olarak bilinir. Küresel olarak endemik olup insanlarda hafif seyreden solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar.
- İnsanlarda ölümcül hastalığına neden olan patojenitesi yüksek, zoonotik koronavirüsler ortaya çıkmıştır. Bunlardan SARS koronavirüsü (SARS-CoV) 2002'de, MERS-CoV 2012'de, SARS-CoV-2 ise 2019'da tanımlanmıştır.

### Humoral ve hücrel bağışık yanıtın rolleri

- Şu anda COVID-19'dan iyileşen hastalarda humoral, hücrel bağışıklık veya doğal bağışıklığın spesifik rolleri ve SARS-CoV-2'nin pandemik potansiyeli hakkında yetersiz bilgi mevcuttur. Bu nedenle, COVID-19'un gerçek insidansının, belirlenen vaka sayısından çok daha yüksek olması olasıdır. Bu senaryonun iki sonucu olabilir:

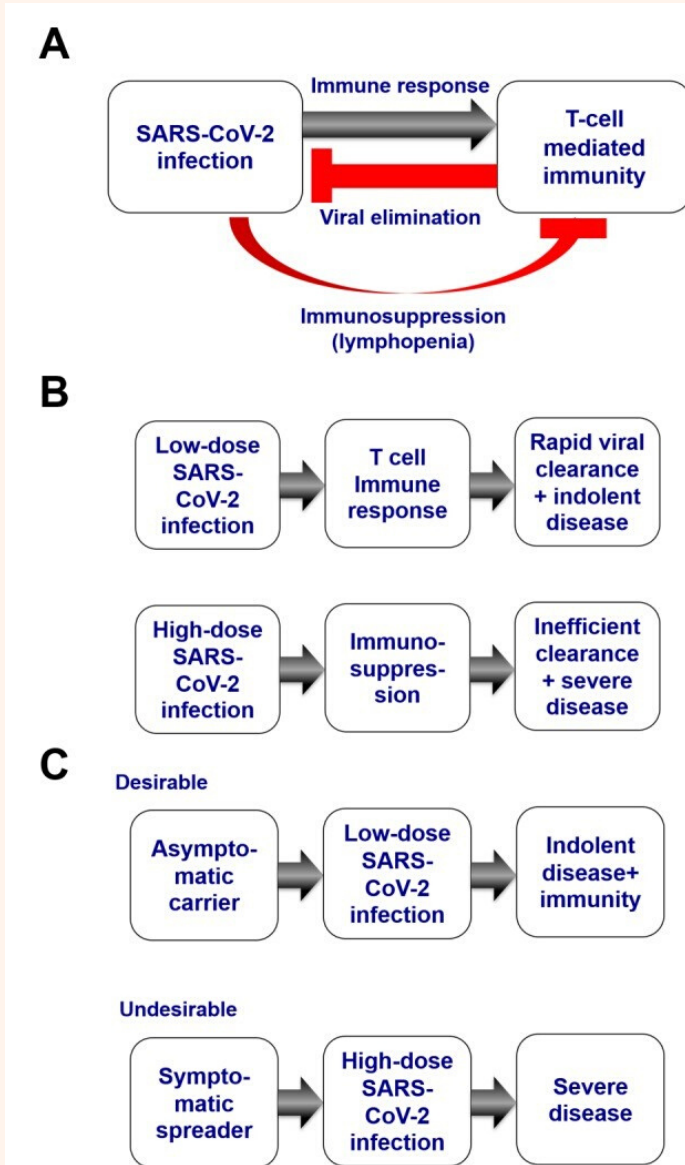
1) Tanımlanamayan indeks vakalar nedeniyle bağışıklığı zayıf kişiler arasında şiddetli enfeksiyon kümeleri, nozokomiyal salgınlar ortaya çıkabilir.

2) Önemli sayıda birey hastalığa karşı bağışıklık geliştirebilir ve böylece mevcut salgın doğal olarak düşük endemik faza girebilir.

### SARS-CoV-2'ye karşı bağışık yanıt ile ilgili hipotezler nelerdir?

- Hastaneye yatırılan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda sıklıkla bir lenfopeni gözlenmesi hücrel bağışıklık yanıtın baskılandığını düşündürmektedir.
- Bağışıklık sisteminde gerçekleşen bir tür yarış, olayların seyrine karar veriyor olabilir.
- Hücrel bağışık yanıt SARS-CoV-2'yi, herhangi bir klinik enfeksiyon belirtisi olmaksızın (ya da hafif belirtilerle) hızla temizleyebilir veya virüs konakçının savunmasını zayıflatarak immünsüpresyona neden olabilir (Şekil 1 A).

- Enfeksiyona yol açan viral yük, sonraki gelişmeler üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olabilir (Şekil 1B). Düşük viral yük, koruyucu bağışık yanıtı uyarırken yüksek viral yük durumunda hastalık ciddi seyredebilir.
- Sessiz veya hafif semptomatik kişilerden naiv bireylere düşük viral yük ile bulaş olması durumunda şiddetli bir enfeksiyon gelişmeyip bağışıklık indüklenebilir (Şekil 1C).
- Bireyin bağışıklık sisteminin durumu ve diğer çapraz reaksiyon veren CoV'lere maruz kalması gibi ek faktörlerin viral replikasyon ile T-lenfosit yanıtı arasındaki yarışın sonucunu etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.
- Ancak, asemptomatik veya grip benzeri semptomları olan bir bireyden bulaşan enfeksiyonun, immünkompetan bir kişide daha hafif klinik seyre neden olacağına dair kanıt bulunmamaktadır. Mevcut verilere göre hastalığın şiddetinin en sağlam belirleyicileri hastanın yaşı ve spesifik komorbiditelerdir.

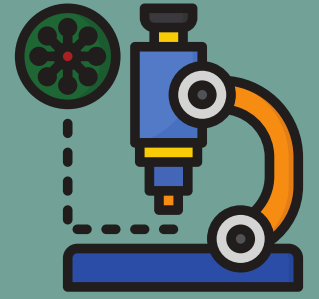


A) SARS-CoV-2 ile bağışıklık sistemi arasındaki tehlikeli denge. Virüs bir yandan bağışık yanıtı indüklerken, bir yandan da baskılama eğilimindedir.

B) Düşük viral yük ile bulaş; etkili bir bağışık yanıtı ve sessiz bir enfeksiyona neden olur. Yüksek viral yük ile bulaş; immünsüpresyona ve ciddi klinik tabloya neden olur.

C) Sessiz taşıyıcılar, temas ettikleri kişilere düşük bir viral yük bulaştırır bu da immünokompetan bireylerde hafif seyirli hastalığa veya bağışık yanıtı yol açar. Bunun sonucu olarak genel popülasyonda da bağışıklık ortaya çıkar. Semptomatik taşıyıcılar ise daha yüksek miktarda viral partikül bulaştırır; bu da hastalığın ciddi seyretmesine neden olur.

# SARS-CoV-2 Nasıl Bir Virüsdür? Patogenezde Rol Oynayan Faktörler Nelerdir?



## Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19

Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. (J Pharm Anal. 2020 Mar 5. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001)

Derleyen: Dr. Tutku Taşkınoğlu (Düzen Laboratuvarlar Grubu)

Son yirmi yılda koronavirüsler, *COVID-19*, *ani gelişen ciddi solunum yetmezliği hastalığı (SARS)* ve *Orta Doğu solunum yetmezliği hastalığı (MERS)* olmak üzere üç salgına neden olmuştur. Bu derlemede COVID-19'un immunopatogenezi konusu tartışılmıştır.

### a) Viroloji

Koronavirüsler tek sarmallı RNA genomuna (26-32 kb) sahip zarflı virüslerdir. Dört cinsi (alfa, beta, gama, delta) bulunan koronavirüsler içinde insan koronavirüsleri  $\alpha$  (HCoV-229E ve NL63) ve  $\beta$  koronavirüsler (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1) grubunda yer alır. "*SARS-CoV-2*" olarak adlandırılan yeni virüs  $\beta$ -CoV olup, sekansı yarasa kökenli iki SARS benzeri koronavirüse (bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21) %88, MERS-CoV ile %50 benzerlik göstermektedir.

SARS-CoV-2 genomu tipik CoV'lere benzer ve en az 10 "open reading frames" (ORF) içerir. ORF1a/b, iki büyük poliproteine çevrilir. SARS-CoV ve MERS-CoV'de, pp1a ve pp1ab olmak üzere iki poliprotein, viral replikaz transkriptaz kompleksini oluşturan 16 yapısal olmayan proteine (nsp1-nsp16) dönüşür. Bu nsp'ler, endoplazmik retikulumdan köken alan membranları çift kat zarı olan veziküllere dönüştürür. Viral replikasyon ve transkripsiyon bu veziküllerin içinde gerçekleşir. Diğer ORF'ler ise spike(S), envelop(E), nükleokapsid(N) ve membran(M) proteinleri gibi dört ana yapısal proteini kodlar.

### b) Patogenez

COVID-19'lu hastalarda, ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, myalji, yorgunluk, normal ya da azalmış lökosit sayısı gibi SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında görülen semptomlara benzer bir klinik tablo görülür. Bu nedenle, COVID-19'un patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen, SARS-CoV ve MERS-CoV'nin patogenezinde görülen benzer mekanizmalar dikkate alındığında bize SARS-CoV-2 patogenezi hakkında bilgi sağlayabilir.

### Koronavirüs hücreye girişi ve replikasyonu nasıl meydana gelir?

Koronavirüs S proteini, konak hücrelerine girişte önemli bir belirleyicidir. Zarf spike glikoproteininin reseptörleri, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için *anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)*, SARS-CoV için *CD209L* (L-SIGN olarak da adlandırılan bir C tipi lektin) ve MERS-CoV için *DPP4* olarak belirlenmiştir.

SARS-CoV'nin hücreye girişinin ilk basamağında virüs ve plazma membranı arasında doğrudan membran füzyonu gerçekleşir. Membran füzyonunun yanı sıra SARS-CoV'nin hücreye girişinde klatriin bağımlı ve bağımsız endositoz da rol oynar. Virüs hücreye girdikten sonra, sitoplazmada viral RNA'dan iki poliprotein ve yapısal proteinler sentezlenir. Bunu takiben viral genom çoğalmaya başlar.

Yeni sentezlenen zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum veya Golgi membranına yerleşir. Genomik RNA ve nükleokapsid proteininin kombinasyonu sonucunda da nükleokapsid meydana gelir. Bunu takiben viral partikülleri içeren veziküllerin plazma membranı ile füzyonu sonucunda virus ortama salınır.

## Koronavirüs HLA ilişkisi var mıdır? Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu nasıl gerçekleşir?

Virüs hücrelere girerken, antijenler antijen sunan hücrelere (APC) sunulur. "Majör histocompatibility kompleksi" (MHC; veya insanlarda insan lökosit antijeni (HLA)) tarafından sunulan antijenik peptitler virüse özgül sitotoksik T lenfositleri (CTL'ler) tarafından tanınır. SARS-CoV'nin antijen sunumu başlıca MHC I molekülleriyle olmakla birlikte MHC II de antijen sunumunda rol alır.

Yapılan araştırmalar, SARS-CoV enfeksiyonuna yatkınlık ile ilişkili çok sayıda **HLA polimorfizmini** (HLA-B\*4601, HLA-B\*0703, HLA-DR-B1\*1202 ve HLA-Cw\*0801 gibi) göstermiştir. **HLA-DR0301, HLA-Cw1502 ve HLA-A0201 alelleri** ise SARS enfeksiyonundan korunma ile ilişkilidir. Ayrıca antijen sunumuyla ilişkili MBL'de (mannoz bağlayıcı lektin) görülen gen polimorfizmleri de SARS-CoV enfeksiyonu riski ile ilişkilendirilmiştir. MERS-CoV enfeksiyonunda, **HLA-DRB1\*11:01 ve HLA-DQB1\*02:0** gibi MHC II molekülleri, MERS-CoV enfeksiyonuna yatkınlıkla ilişkilidir. Bu araştırmalar COVID-19'un önlenmesi, tedavisi ve mekanizması için değerli veriler sağlayacaktır.

## Humoral ve hücresel bağışıklık cevabı nasıl gelişir?

Antijen sunumu sonucunda virüse özgül humoral ve hücresel bağışıklık cevabı uyarılır. SARS'a özgül IgM antikorları 12. haftanın sonunda kaybolurken, IgG antikoru daha uzun süre saptanabilir. SARS'a özgül IgG antikorları öncelikle **S ve N antijenlerine özgül antikorlardır**.

Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların periferik kanındaki **CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarında azalma** saptanmıştır. Benzer şekilde, SARS-CoV hastalarında **akut faz yanıtı**, CD4+T ve CD8+T hücrelerinde görülen azalma ile ilişkili bulunmuştur. SARS-CoV geçirmiş bazı hastalarda CD4+ ve CD8+ bellek T hücrelerinin dört yıla kadar kalabildiği ve T hücre proliferasyonu, DTH yanıtı ve IFN-gama yapımına yol açabildikleri gösterilmiştir. SARS-CoV enfeksiyonundan altı yıl sonra, 23 hastanın 14'ünde SARS-CoV S peptide özgül T hücre bellek yanıtı tanımlanmıştır. Bu bulgular SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirilmesinde değerli bilgiler sağlayabilir.

## Sitokin fırtınası nedir?

ARDS, COVID-19 enfeksiyonunda mortalitenin en önemli sebebidir. ARDS için ana mekanizmalardan biri olan sitokin fırtınası, yüksek miktarda pro-inflamatuvar sitokinlerin (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , vb.) ve kemokinlerin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, vb.) salınmasıyla ortaya çıkan kontrolsüz sistemik iltihabi yanıttır. Sitokin fırtınası, bağışıklık sistemi tarafından vücuda şiddetli bir saldırıyı tetikleyerek, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olur.

## Koronavirus immün yanıtta nasıl kaçır?

SARS-CoV ve MERS-CoV konakçı hücrede sağ kalabilmek için immün yanıtı önleyecek birçok mekanizmaya sahiptir. **Patojen ilişkili moleküler kalıplar (PAMP)**, **patern tanıyan reseptörleri (PRR)** tanırlar. Ancak SARS-CoV ve MERS-CoV, PRR'lere sahip olmayan çift kat zarı olan veziküllerin üretimini indükler. Bu veziküller içinde replike olan dsRNA'ların immün sistem tarafından saptanması önlenir. IFN-I (IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ ) SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etkiye sahiptir, ancak enfekte farelerde IFN-I yolunun inhibe olduğu gösterilmiştir. Antijen sunumu da koronavirüsten etkilenebilir. Örneğin, MERS-CoV enfeksiyonu sonrasında antijen sunumu ile ilişkili gen ekspresyonu baskılanır. Dolayısıyla, SARS-CoV-2'nin tedavisinde ve özgül ilaç geliştirilmesinde immün yanıtta kaçışının ortadan kaldırılması kaçınılmazdır.

**Sonuç olarak, SARS-CoV-2 klinik gelişimi, virüs ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşime bağlıdır. Viral faktörler arasında virüsün tipi, mutasyon varlığı, viral yük, viral titre ve virüsün in vitro canlılığı yer alır. Bireye ait bağışıklık sistemi bileşenleri arasında genetik (HLA genleri gibi), yaş, cinsiyet, beslenme durumu, nöroendokrin-bağışıklık düzeni ve fiziksel durumu yer alır. Bu faktörlerin hepsi bireyin virüsle enfekte olup olmamasına, hastalığın süresine, klinik tablonun şiddetine ve reenfeksiyona katkıda bulunur.**

# Yeni Koronavirüsün İmmün Epidemiyolojik Parametrelerine Genel Bakış

## Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective

Saghazadeh A et al (Expert Rev Clin Immunol 2020 Apr 6:1-6. oi:10.1080/1744666X.2020.1750954)

Derleyen: Dr. Ayşe Arslan (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel İmmünoloji Bilim Dalı)



### SARS-CoV2'ye karşı antiviral immünite

Doğal bağışıklık reseptörleri arasında, '*Toll-like reseptörler*' (TLR) kazanılmış bağışıklık yanıtı ile en yakından ilişkili olan reseptörlerdir, bu nedenle anti-viral bağışıklığın önemli bir bileşenidir. Hem enfektif hem de defektif viral partikülleri tanıyabilir. Bir virüsün tanınması sonrası TLR sinyali, interferonların (IFN'ler) birikimi yoluyla pro-inflamatuar sitokinlerin ve kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu düzenler. Doğal bağışıklık reseptörlerinden hangisinin SARS-CoV'yi tanımada rolü olduğu kanıtlanamamıştır.

COVID-19 enfeksiyonunun başlangıcından son dönemine kadar sitokinler ve kemokinler önemli rol oynar. Başlangıç evresinde *IL-1 $\beta$* , *IL-1Ra*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *FGF*, *GCSF*, *GMCSF*, *IFN $\gamma$* , *IP10*, *MCP1*, *MIP1A*, *MIP1B*, *PDGF*, *TNF-a* ve *vasküler endotel büyüme faktörü* gibi parametrelerin serum seviyelerinde artış görülür. Yoğun bakıma alınan durumu kritik hastalarda IL2, IL7, IL10,GCSF, IP10, MCP1, MIP1A ve TNF $\alpha$  seviyelerinin yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür. COVID-19 enfeksiyonu sırasında, Th1, Th2 ve Treg gibi farklı yardımcı T hücre alt grupları arasında bir etkileşim olduğu düşünülmektedir.

### SARS-CoV-2, epidemiyoloji için yeni bir sorun oluşturan bir mikroorganizm

SARS-CoV-2 klinik olarak latent olduğu evrede yayılır ve bu nedenle, salgınlardaki klasik modeller bu virüs için geçerli değildir. SARS-CoV-2'nin bulaştırma katsayısı (R0) ortalama 3,11 olması nedeniyle ikincil vakaların sayısı giderek artmaktadır. Klinik latent evre ortalama yedi gün veya daha fazladır ve bu süre ortalama kuluçka dönemi olan 5,2 günden (2-14 gün) daha uzundur. Bu nedenle, semptomatik bireylerin tedavisinin yararlı olabileceği söylenebilir.

### Soğuk ve az nemli ortamı seviyor

SARS-CoV salgınının da aynı koşullarda (kış mevsiminde ve düşük nemde) meydana gelmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'nin kökeni ve değişen iklim koşulları arasındaki ilişki anlaşılabilir. Kış mevsimi ve düşük nem, bağışıklık sistemi için bir stres sebebidir. Viral enfeksiyonlarda erken IFN- $\gamma$  uyarımı, doğal bağışıklığın ve virüs ile savaşın bir göstergesidir. Soğuk ortamda, solunum yolu hücrelerindeki viral RNA'nın doğal bağışıklık tarafından tanınması için gerekli olan *RIG-I benzeri reseptörler (RLR'ler)* tarafından salgılanan IFN- $\gamma$  azalır, bu nedenle viral replikasyon için uygun ortam sağlanmış olur.

## SARS-CoV-2 enfektivitesi konak ile ilgili faktörlere bağlıdır

### a) Yaşlı nüfusta COVID-19 gelişme ve ölüm riski yüksek

Yaş, COVID-19 enfeksiyonu seyrinde önemli bir faktördür. Çocuklar ve ergenler SARS-CoV-2 ile enfekte olma olasılığı en düşük gruptur. On dokuz yaş ve altındaki hastaların sadece %2'sinde hastalık saptanmıştır. Bu yaş grubundakiler hasta olsalar bile ortalama %0,2 ölüm olasılığıyla hastalığı ciddi komplikasyonlar olmadan hafif bir şekilde atlattılar. T hücre reseptörü (TCR) repertuarının çeşitliliği yaşla birlikte azalırken, NK ilişkili reseptörleri (NKR) eksprese eden yeni oligoklonal T hücreleri oluşur. Yaşlanma inflamasyonla ilişkili bir durum iken, yenidoğan dönemi olgunlaşmamış bir anti-inflamatuar yanıtla ilişkilidir. Pro-inflamatuar yanıtı SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlatıcısı olarak düşünürsek, yaşlı vakalarda çok yoğun inflamatuvar reaksiyonların olması olasıdır.

### b) COVID-19'un hedefi erkekler

Bildirilen olguların üçte ikisinden fazlasını erkekler oluşturmaktadır (%73'e karşı %27). Erkeklerin COVID-19'dan ölme olasılığı 1.5 kat daha fazladır (ölüm oranı: %2,8'e karşı %1,7). Erkeklerin genellikle daha düşük seviyede tip I IFN ve inflamatuvar sitokin ürettiği ve daha az sayıda T hücresine sahip oldukları düşünülmektedir.

### c) Komorbidite, COVID-19 ile enfekte vakaların % 30'undan fazlasında mevcuttur

Virüs nedeniyle kaybedilen hastalardaki kronik hastalıklar *kardiyovasküler hastalık*, *diyabet*, *kronik solunum hastalığı*, *hipertansiyon* ve *kanser*dir. Uzun vadede tüm bu hastalıklar doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminde yetersizliklere yol açar. Çeşitli dokularda yer alan *renin-anjiyotensin sistemi (RAS)* bir hormon sistemi olarak işlev görür ve otokrin veya parakrin sinyalleri üreterek kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur. RAS ve ACE2, inflamasyona aracılık ederek kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. SARS-CoV-2, ACE2 reseptörüne bağlanır. Bu nedenle, SARS-CoV-2, RAS problemleri olan hastalar için önemli bir tehdit oluşturur, çünkü bu hastalarda inflamasyon süreci enfeksiyon öncesinde oluşmaya başlamıştır.

# COVID-19, SARS ve MERS: Yakından İlişkililer mi?



## COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?

Petrosillo N et al (Clin Microbiol Infect 2020 Mar 28, doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026)

Düzenleyen: Dr. Osman Sezer Çirit (Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı)

### SARS-CoV ile SARS-CoV-2 karşılaştırıldığında genom dizilerinde farklılıklar var mıdır?

SARS ile SARS-CoV-2 arasındaki genomik karşılaştırma sonucunda, SARS-CoV-2 ve SARS benzeri koronavirüsler arasında, çoğunlukla yapısal olmayan protein genlerinde yoğunlaşan sadece 380 amino asitlik farklılık bulunurken, reseptör bağlanmasından ve hücre girişinden sorumlu viral **spike** proteini kodlayan genlerde 27 mutasyon olduğu saptanmıştır.

### SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'nin ACE2 reseptörüne afiniteleri farklı mıdır?

SARS-CoV-2, SARS-CoV ile benzer şekilde hücre içine girmek için **ACE2** adlı reseptöre bağlanır. SARS-CoV'nin, **S proteininin reseptöre bağlanma bölgesinde** (RBD) meydana gelen mutasyonlar sonucunda reseptöre olan afinitesi artarak insan patojeni haline gelmiştir. SARS-CoV-2'nin de benzer şekilde davrandığı varsayılmaktadır.

### SARS-CoV-2'nin RBD'sinde saptanan mutasyonların patogeneze rolü var mıdır?

İlginç olarak SARS-CoV-2'de ACE2 ile doğrudan etkileşime giren reseptör bağlanma bölgesinde aminoasit değişikliği saptanmamıştır. RBD'nin diğer bölgelerinde ise altı mutasyon tespit edilmiştir. Bu tür aa değişikliklerinin SARS-CoV-2'nin patogeneze rolü konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Reseptör afinite analizleri sonucunda SARS-CoV-2'nin ACE2'ye 2003 SARS-CoV suşuna kıyasla daha güçlü, 2002 SARS suşuna kıyasla ise daha zayıf bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, SARS-CoV-2'de RBD bölgesinde meydana gelebilecek tek bir nükleotit mutasyonunun virüsün patojenitesini daha da artırabileceği öngörülmüştür.

### SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'a kıyasla ACE2 reseptörüne daha yüksek afinitesinin olmasının solunum komplikasyonlarında bir etkisi var mıdır?

ACE2, özellikle alt solunum yolu, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem olmak üzere farklı doku hücrelerinin plazma zarına tutunmuş bir ektoenzimdir. 2019-nCoV'un in vitro koşullarda insan solunum yolu epitel hücrelerine inokülasyonu sonucunda sitopatik etki gösterdiği ve silya hareketlerini durdurduğu saptanmıştır. SARS-CoV, tip I ve II pnömositlerde ve enterositlerde yüksek oranda çoğalır. Akciğer epitel hücresinde ACE2 reseptörlerinin azalmasını indüklemesi, akut akciğer hasarına ve bunu takiben ARDS patogeneze katkıda bulunur.

### COVID-19'un gerçek bulaştırma katsayısı (R0) nedir?

COVID-19'un **gerçek bulaştırma katsayısı (R0)** hala tartışmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, 2 ila 2.5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu oranın SARS (1.7-1.9) ve MERS (<1) 'den daha yüksek olması SARS CoV-2'nin daha yüksek pandemi yapma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

## COVID-19, demografik özellikler, laboratuvar ve radyolojik bulgular açısından SARS ve MERS'ten farklılık gösterir mi?

SARS ve MERS'e benzer şekilde COVID-19 olgularının ortalama yaşı, YBÜ'ye kabul edilenlerde daha yüksektir(49-57 yaş). En sık görülen semptomlar ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığıdır. Bununla birlikte, CDC raporuna göre, vakaların %81'inde hafif semptomlar vardır ve %1.2'si de asemptomatiktir. COVID-19 tanısı alan hastalarda laboratuvar bulguları, diğer koronavirüs enfeksiyonları tanısı konan hastalardan belirgin olarak farklı değildir. En yaygın bulgu lenfopeni olmakla birlikte, düşük trombosit sayısı, azalmış albümin seviyeleri ve artmış aminotransferazlar, laktat dehidrojenaz, kreatin kinaz ve C-reaktif protein seviyesidir.

COVID-19'un radyolojik bulguları da diğer iki koronavirüsle ilişkili pnömoniden çok farklı değildir, ancak COVID-19 olgularında bilateral akciğer tutulumu daha yüksek görülmektedir.

## Klinik komplikasyonlar SARS ve MERS ile kıyaslandığında nasıldır?

COVID-19'da görülen klinik komplikasyonlar SARS'ta olduğu kadar sıklıdır. MERS'de ise daha sık komplikasyon görülmektedir. MERS'in klinik seyri özellikle yaşlılarda ve sigara kullananlarda ARDS'nin daha sık gelişmesi ve invaziv yaşam desteğine daha fazla ihtiyaç duyulması ile karakterize görülmektedir. Özellikle, SARS ve COVID-19'da nadiren ortaya çıkan akut böbrek hasarı, MERS'in kendine özgü bir komplikasyonu gibi görülmektedir.

## Solunum yollarındaki viral kinetik farklılıkları 3 virüsün farklı yayılım potansiyelinden sorumlu mudur?

Bu üç virüsün solunum yollarına tropizminin farklı olduğu düşünülmektedir. Eğer virüs üst solunum yolunda çoğalırsa kliniği daha hafif ama bulaşıcılığı daha yüksek bir klinik tablo görülür. Ama virüs alt solunum yoluna tropizm gösteriyorsa yayılma potansiyeli düşük olmakla birlikte ağır bir pnömoni tablosu ortaya çıkar. Bu hipotez, H1N1 ve H3N2 influenza virüsleri örneğinden ortaya konulmuştur. H1N1 ve H3N2 üst solunum yollarında alfa 2,6-bağlı sialik asit reseptörlerine bağlanıp, daha düşük şiddetli ancak daha bulaşıcı bir hastalığa neden olurken kuş gribi etkeni H5N1 ya da H7N9 akciğer alveollerinde alfa 2,3-bağlı sialik aside bağlanarak ciddi pnömoniye neden olurlar. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV, hem üst hem de alt solunum yollarında bulunan reseptörleri kullanır.

Farklı inokulum dozları da klinik tablonun şiddeti üzerine etkili olabilir.

## Hastalarda viral yük seyri nasıl olmaktadır? Asemptomatik COVID-19 olgularının hastalığın epidemiyolojisindeki rolü nedir?

Viral yük hastalığın başında yüksektir. Burun örneklerinde de boğaz örneklerine göre daha yüksek saptanmıştır. COVID-19 hastalarında günler içinde viral yük azalırken SARS'da ise en yüksek bulaştırıcılık semptomlar başladıktan 10 gün sonra görülmektedir. Bu bulgular bize SARS-CoV-2'nin SARS'a kıyasla semptomların hafif ya da hiç olmadığı dönemde toplumda yayıldığını göstermektedir. MERS-CoV ise yüksek mortaliteye sahip olmasına karşın düşük yayılım hızına sahiptir çünkü COVID-19 ve SARS'dan daha ciddi bir klinik tabloya yol açması daha sık hastaneye yatışı gerektirir, bu da toplum içinde enfeksiyonunun yayılmasını sınırlar ve nozokomiyal bulaşı artırır.

SARS ve MERS esas olarak *nozokomiyal* bulaşla ilişkiliyken, SARS-CoV-2 *toplum içinde* yayılarak bulaşmaktadır.

**SARS-CoV-2 RNA, hastaların dışkılarında SARSCoV ve MERS-CoV'a benzer şekilde tespit edilmiştir. COVID-19 için fekal-oral bulaş mümkün müdür?**

İlginç bir şekilde, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV arasındaki yüksek virolojik benzerliğe rağmen, gastrointestinal (Gİ) semptomlar ve ishal SARS'da çok daha yaygın görülmektedir. Gİ bulaşma yolu, enfekte olmuş deve sütü tüketimi yoluyla MERS CoV için de varsayılmıştır. Hayvan modelinde bağırsak DPP4 reseptörleri yoluyla Gİ bulaşı gösterilmiştir. SARS-CoV, enterik epitel hücresinde ACE2 reseptörüne bağlanarak çoğalır. SARS-CoV ve MERS-CoV için de kabul edilen Gİ bulaşma yolu SARS-CoV-2 için de göz ardı edilemez ve daha fazla araştırılması gereken bir konudur.

**Filogenetik, patogenetik ve epidemiyolojik karakteristikler**

	<i>Phylogenetic origin</i>	<i>Animal reservoir</i>	<i>Intermediate host</i>	<i>Receptor</i>	<i>Case fatality rate</i>	<i>R<sub>0</sub></i>
<b>SARS-CoV-2</b>	Clade I, cluster IIa	Bats	Unknown	angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)	2.3% <sup>26</sup>	2-2.5 <sup>19</sup>
<b>SARS-CoV</b>	Clade I, cluster IIb	Bats	Palm civets	angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)	9.5%	1.7-1.9
<b>MERS-CoV</b>	Clade II	Bats	Camels	dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)	34.4%	0.7

Sonuç olarak COVID-19 hakkında, özellikle de pandemik düzeyde, ölüm ve yayılma kapasitesi ile ilgili olarak bilinmesi gereken çok daha fazla şey var. Bununla birlikte, geçmişte SARS ve MERS salgınlarından öğrendiğimiz tüm dersler, bu yeni küresel tehditle yüzleşmek için en iyi kültürel silahlardır.

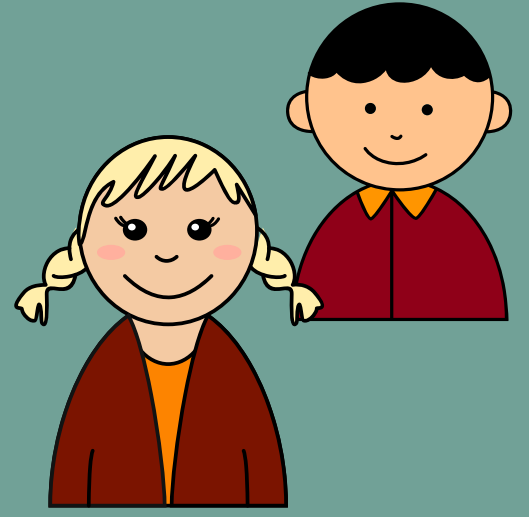
# Çocuklar Koronavirüse Karşı Neden Daha Az Duyarlıdır? Alta Yatan Sebep Farklı ACE Aktivitesi ve İmmüniteleri midir?

## Timosin Gibi Bazı Adjuvan İlaçlar, 2019-nCoV Hastaları İçin Fayda Sağlayabilir mi?

Possible causes for decreased susceptibility of Children to coronavirus

Zhu L et al (Pediatr Res. 2020 Apr 8. doi: 10.1038/s41390-020-0892-8)

Düzenleyen: Dr. Irmak Güzel (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



Koronavirüs ile enfekte olan çocuk sayısının sınırlı olması dikkat çekicidir. Ocak 2020'de 18 yaşından küçük (41 olgu) ve 21 yaşından küçük (99 olgu) gençlerin dahil olduğu iki çalışmada çocuklar ve adolesanların bu olgular içinde yer almadığı görülmüştür. Peki, **çocuklar neden koronavirüse daha az duyarlı olabilir?**

Bu makalede olası nedenler analiz edilmiştir.

1) İlk olası sebep **anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)** aktivitesiyle ilgilidir. Bir çalışma, çocukların daha yüksek ACE aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. 4 ila 13 yaş arasında serumda ACE giderek artış gösterir. 13 yaşından itibaren ise, yetişkinlerdeki değerlere ulaşana kadar yavaş yavaş azalır. Yenidoğanların serumunda gösterilen yüksek ACE aktivitesi, doğum sonrası akciğer kılcal damarlarının hızlı gelişmesinin bir sonucu olarak görülmüştür, dolaşımdaki ACE'nin ana kaynağı kılcal endotel hücreleridir. 2019-nCoV'nin, **S protein-ACE2** bağlanma yolağı üzerinden insana bulaşması önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Yüksek serum ACE düzeylerinin aktif sarkoidoz ve idiopatik solunum sıkıntısı sendromuna (IRDS) yol açtığı bildirilmiş olmasına rağmen, 2019-nCoV'nin ACE2 üzerindeki etkisinin çocuklarda çok ciddi sonuçlara yol açmayacağına inanılmaktadır. Bununla birlikte 2019-nCoV, yaşlı bireylerde, özellikle de komorbid hastalıkları olanlarda ciddi ve hatta ölümcül solunum yolu hastalıklarına neden olabilir.

2) Bir başka olası neden **immünite** ile ilişkilidir. 2019-nCoV'nin, kadınlarda ve genç erkeklerdekine kıyasla yaşlı erkeklerde, CD4 hücrelerin yüzdesinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. CD4 yüzdesi erken çocukluk döneminde hızla azaldıktan sonra ömür boyu yavaş yavaş azalma gösterir. CD8 yüzdesi yaşlı erişkinlerde ya sabit kalır ya da hafif bir artış gösterir. Çeşitli çalışmalarda yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha yüksek sayıda CD4 hücresi ve daha düşük sayıda CD8 T lenfositleri olduğu gösterilmiştir. Yaşla birlikte T lenfositlerinin değişen seviyesinin, timus gelişimi ve atrofisi ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. 2019-nCoV, SARS-CoV'ye benzer şekilde başta T lenfositleri olmak üzere lenfositleri etkiler.

Sonuç olarak, çocuklar ACE aktivitesindeki ve immünitelerindeki farklılıklar nedeniyle 2019-nCoV'ye daha az duyarlı olabilirler. Timosin gibi bazı adjuvan ilaçlar 2019-nCoV hastalarına fayda sağlayabilir.

# COVID-19 Enfeksiyonunda Yağ Dokusu Viral Yayılım, İmmün Sistem Aktivasyonu ve Sitokin Amplifikasyonu İçin Bir Rezervuar Mıdır?



## Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19

Ryan PM et al. (Obesity (Silver Spring)). 2020 Apr 21. doi: 10.1002/oby.22843

Düzenleyen: Dr. Yeşim Beşli (VKV Amerikan Hastanesi, İstanbul)

Wuhan'da (Çin) yapılan ilk COVID-19 kohort çalışmalarında risk faktörü olarak özellikle obezite bildirilmemiştir. Ancak ABD'nin bölgesel epidemiyolojik verileri, kardiyovasküler hastalık risk grubundaki verilere (%21) benzer şekilde, ölen hastaların en az %25'inin obez olduğunu göstermektedir.

### Kötü klinik seyir ile obezite arasındaki olası mekanizmalar nelerdir?

Obezitenin diyabet, kardiyovasküler hastalık, tromboza eğilim gibi çeşitli klinik durumlar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca, obezite yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hipoventilasyon sendromu için bağımsız bir risk faktörü olup, ARDS olan hastalarda solunum yetmezliğini derinleştirebilir.

Yağ dokusu, bağışıklık, endokrin ve metabolik homeostazı birbirine bağlayan oldukça aktif bir organdır. Kanlanması yüksek olan yağ dokusunda, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) Mas reseptör sisteminin disfonksiyonu sonucunda lokal düzeyde renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) aktive olmasıyla endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajların işlevlerinde düzensizlikler meydana gelir. Bu durum yağ dokusunu, proimmünojenik, metabolik olarak aktif ve kardiyovasküler sisteme entegre hale getirir. Bu da kalp-damar sisteminde, pankreasta, karaciğerde ve böbreklerde inflamasyonu artırarak akut hastalığı sürdürür.

### Yağ dokusunda virüs yayılımı, olası inflamasyon ve sitokin aktivasyonu nasıl gerçekleşir?

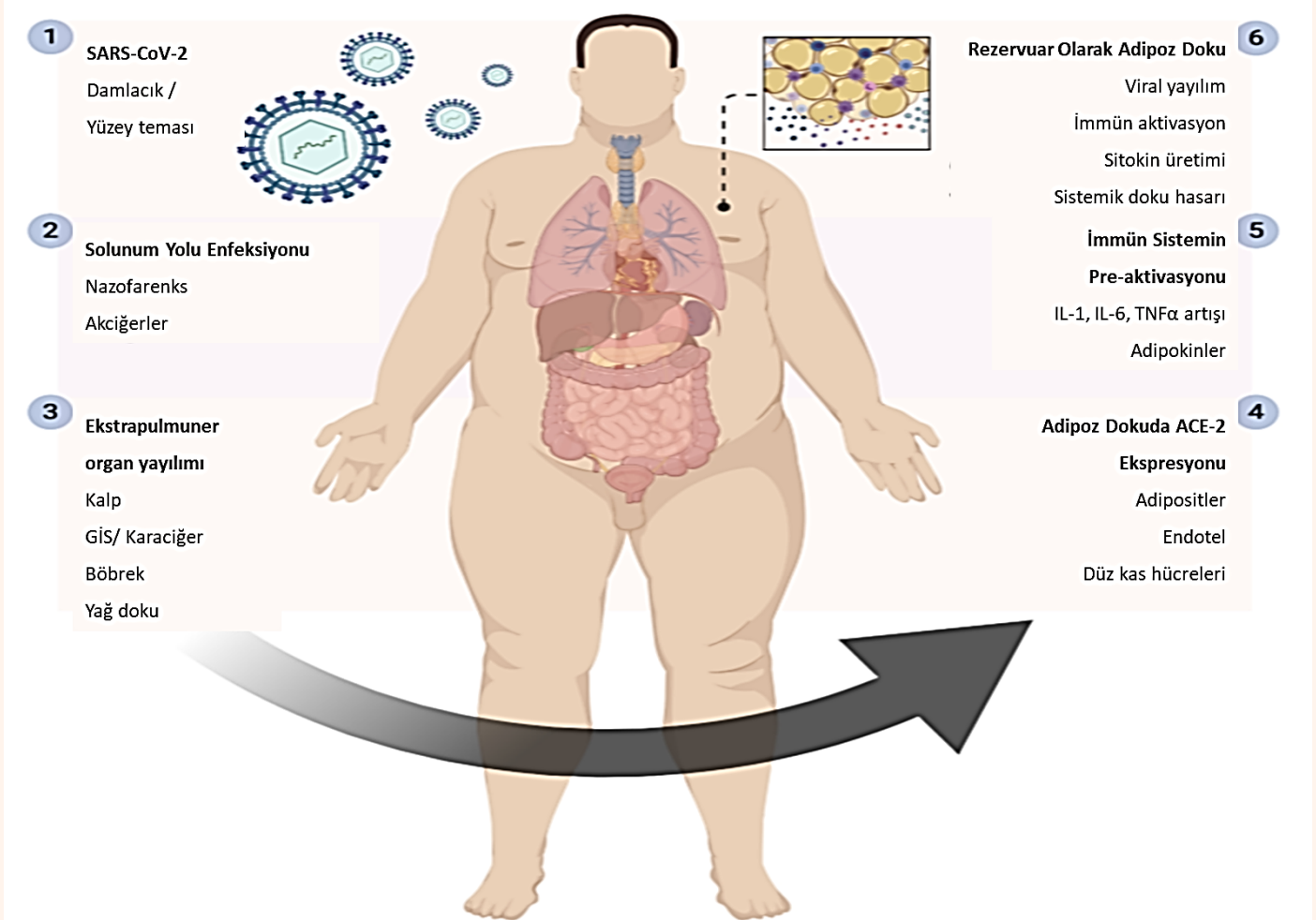
ACE-2 reseptör ekspresyonu, adipositler, düz kas hücreleri ve endotel hücreleri olmak üzere çeşitli hücrelerde viral tropizm için temel unsurdur. Ancak yağ dokusunun SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkisine ait henüz bir veri yoktur. Yağ dokusunda bulunan hücrelerin birçok virüs için hedef olduğu bilinmektedir: **Adipositler** (H1N1, Tip A influenza ve adenovirus), **adipo-stromal hücreler** (Adenovirus, CMV), **endotel hücreleri** (SARS-CoV), **makrofajlar** (influenza A, SARS-CoV, adenovirüs, HIV) ve **lenfositler** (SARS-CoV, HIV). SARS-CoV-2 yağ dokusuna hematogen yayılım da gösterebilir. Bunun dışında enfekte organlardan komşu yağ dokusuna yayılım da görülebilir. H5N1 enfeksiyonunda da akciğer epiteli ve yağ dokusuna viral tropizm saptanmış olup influenza ile enfekte obez bireylerde yağ dokusunun virüs yayılım süresini önemli ölçüde uzattığı görülmüştür. Benzer durumun SARS-CoV-2 enfeksiyonunda geçerliliği değerlendirilmelidir.

Yağ dokusunda bol miktarda myeloid ve lenfoid hücreler bulunur ve obezite ile makrofaj ve lenfosit fonksiyon bozukluğu ilişkilidir. Yağ dokusunda hafıza T lenfositlerinin artması, istenmeyen immün yanıtı aktive ederek doku hasarını arttırabilir. Elde edilen ön verilere göre ağır seyreden COVID-19 enfeksiyonlarında dolaşımdaki Th lenfosit sayısında azalmanın yanısıra yardımcı / baskılayıcı T hücre ve T Reg alt tiplerinde azalma ile karakterize bozuk bir immün yanıt tetiklenmiştir. Dolayısıyla, obez bireylerde zaten bozuk olan immün yanıt SARS-CoV-2'nin T hücre fonksiyonlarına olan etkisini arttırabilir.

Obezitede TNF $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokin programlarının, yağ dokusunda önden aktiveleştirildiği bilinmektedir. Bu nedenle viral enfeksiyon, yağ dokusunda sitokin yanıtını daha da arttırabilir.

## IL-6 ve yağ dokusu ilişkisi var mıdır?

COVID-19 ile ilgili ilk çalışmalarda IL-6, mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yağ dokusu IL-6'nın ve IL-6 reseptörünün en önemli kaynağıdır. Dolayısıyla yağ dokusu, viral enfeksiyonda IL-6 aktivasyonu için bir rezervuar olabilir. Etkilenen organlardan komşu yağ dokusuna viral yayılım günlerce sürebilir. Bunu, geç dönem sitokin fırtınası ve doku hasarına yol açan uzamış viral yayılım takip eder.



## COVID-19'da yağ dokusunun inflamatuvar sitokin rezervuarı olduğu nasıl gösterilebilir?

- COVID-19 olgularının otopsilerinde yağ dokularında SARS-CoV-2'nin saptanmasına yönelik immünohistopatik ve insitü virüs tespitine yönelik incelemeleri içeren çalışmalar planlanmalıdır.
- Sitokin fırtınası ile ilişkili olarak, kanda ve yağ dokusunda sitokin ve kemokin genomik veri analizi önemli bir ilk adım olacaktır.
- Düşük yağ dokusuna sahip olgular ile daha yüksek IL-6 seviyesi olması beklenen obez olgular karşılaştırılmalı ve bu olguların IL-6 inhibisyonu (Ör: Tocilizumab) gibi tedavi yaklaşımlarına daha olumlu yanıt verip vermedikleri araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, bu makalede SARS-CoV-2 enfeksiyonu, SARS-CoV-2'nin organlara yayılımı, immün aktivasyon ve geç başlangıçlı sitokin fırtınası tablosu ile yağ dokusu arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması gerektiği ortaya konulmuştur.

# SARS-CoV-2 İçin İnsan Lökosit Antijen Duyarlılık Haritası

## Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2

Nguyen A et al. ( J Virol. 2020 Apr 17. pii: JVI.00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20)

Derleyen: Dr. Alper Togay (SBÜ İzmir Tepecik EAH Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı)



### HLA farklılıkları COVID-19'un seyrini etkiler mi?

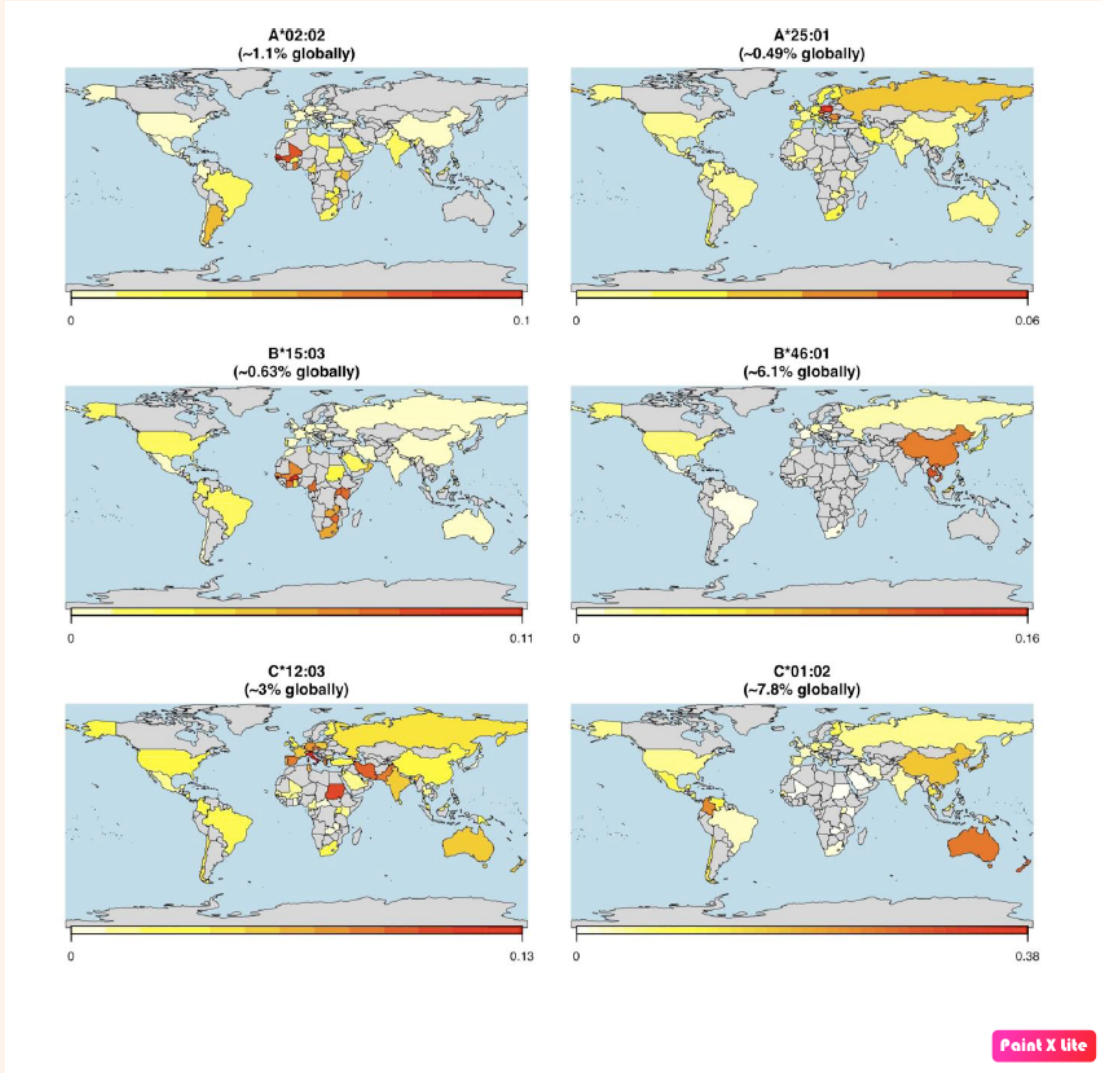
Yapılan çalışmalarda viral antijen sunum yolunun kritik bir bileşeni olan HLA allellerinin, virüslere olan duyarlılıkla ve hastalığın şiddeti ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Örneğin, SARS-CoV'nin neden olduğu klinik tabloda, **HLA-B \*46:01 genotipi** olan bireylerde hastalığın şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2'ye karşı bağışık yanıtta bireysel genetik değişkenliğin rolü konusunda halen cevaplanmamış sorular bulunmaktadır. Bireysel HLA genotiplerinin T hücre aracılı antiviral yanıtı farklı şekilde indükleyebileceği ve potansiyel olarak hastalığın seyrini ve bulaşını değiştirebileceği varsayılmaktadır. Bu çalışmada, 145 farklı HLA genotipinde 86 SARS-CoV-2 proteomu için "**viral peptit-MHC sınıf I**" bağlanma afinitesinin, simülasyon ile analizi amaçlanmıştır. Ayrıca, yaygın görölen dört insan koronavirüsüne önceden maruz kalınması sonrasında ortaya çıkan bağışık yanıtın çapraz koruyuculuk sağlama potansiyeli araştırılmıştır.

SARS-CoV-2 proteomu, çeşitli HLA alelleri tarafından işlenir ve sunulur. **HLA-B\*46:01**'in SARS-CoV-2 için en az bağlanma peptidine sahip olduğu bulunmuştur. Bu alele sahip bireylerin, daha önceki SARS çalışmalarında gösterildiği gibi COVID-19'a karşı da savunmasız olabileceği düşünölmüştür.

**HLA-B \*15:03**'ün ise, SARS-CoV-2 peptitlerinin sunumunda en yüksek kapasiteyi gösterdiği bulunmuştur. Bu peptidler en sık görölen koronavirüslerde ortak olarak bulunan peptidlerdir. Dolayısıyla bunun hücresele immün yanıtta çapraz koruyuculuk sağlayabileceği akla gelmektedir.

### Sonuçlar

- **HLA-A\*02:02, HLA-B\*15:03** ve **HLA-C\*12:03** alellerinin, korunmuş peptitler için en iyi sunucular olduğu bulunmuştur.
- 56 farklı HLA alelinin, korunmuş SARS-CoV-2 peptitlerinin hiçbirine kayda değer bir bağlanma afinitesi (<500nM) göstermediği ve diğer insan koronavirüslerine karşı çapraz koruyucu bağışıklık potansiyeli olmadığı gösterilmiştir.
- **HLA-B\*46:01**, SARS-CoV-2 için en az bağlanma peptidine sahip HLA alleli olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV ile yapılan çalışmalar da bunu desteklemiştir. Ayrıca SARS alışmalarında HLA-B\*46:01'e sahip bireylerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir.
- Çalışmada 145 farklı allelin tamamı için bireysel HLA allel frekanslarının global haritaları oluşturulmuştur; en iyi sunum yapan (A\*02:02, B\*15:03, C\*12:03) ve sunum kapasitesi en düşük olan (A\*25:01, B\*46:01, C\*01:02) HLA -A, -B, ve -C allellerinin küresel dağılımları ortaya konmuştur (şekil 1).



### Çalışmanın kısıtlılığı:

- Çalışma simüle bir çalışmadır.
- Şu anda herhangi bir gerçek dünya COVID-19 popülasyonu için bireysel düzeyde HLA tiplene verileri bulunmamaktadır. Çalışmada sunulan veriler teorik niteliktedir. Bu nedenle, HLA tipinin yaş ve komorbiditeler gibi hastalığın prognozunu etkileyen risk faktörlerine kıyasla göreceli önemi değerlendirilememektedir.

### Sonuç olarak,

- Bireysel genetik varyasyonlar, bir popülasyondaki bir virüse karşı ortaya çıkan farklı bağışık yanıtları açıklamaya yardımcı olabilir.
- HLA'daki varyasyonların COVID-19'un klinik seyrini nasıl etkilediğinin anlaşılması daha yüksek risk altındaki bireylerin tanımlanmasını sağlayabilir.
- HLA tiplendirme testleri ve COVID-19 tanı testlerinin eş zamanlı kullanımı ile tanı konulan hastalarda klinik tablonun ciddiyetini belirlemede katkı sağlayabilir.
- SARS-CoV-2'ye karşı bir aşı geliştirildiği takdirde, yüksek riskli HLA tiplerine sahip bireylere öncelik verilerek aşılama yapılabilir.

# Sitokin Fırtınası ve COVID-19 İlişkisi Nedir?



## On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19

Henderson LA et al. (Arthritis Rheumatol 2020 Apr 15. doi:10.1002/art.41285)

Derleyen: Dr. Mehmet Soylu (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi)

COVID-19 semptomlarına yol açan hiperinflamasyon ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize sitokin fırtınası sendromunu aşırı sitokin salınımı ve kontrolsüz immün sistem aktivasyonu ile ilişkilendirmek mümkündür. Bu durumla juvenil idiyopatik artrit (JIA) de karşılaşılmaktadır.

Sitokin fırtınası sendromunun bir formu olan **Makrofaj Aktivasyonu Sendromu (MAS)**; NK hücreleri ve CD8 T lenfositlerinden sitotoksik granüllerin salgılamasında rol alan genlerin mutasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Azalmış sitotoksikite, enfekte hücrelerin ve aktive makrofajların ortadan kaldırılmasında yetersizliğe yol açar. Bunun sonucunda yoğun pro-inflamatuar mediatörlerin salınımı meydana gelir. Bu mediatörlerden IL-6, NK hücrelerinin fonksiyonunu daha da bozar. Bu hastalarda ateş, sitopeni, koagülopati, transaminazlarda artış, hiperferritinemi ve çoklu organ yetmezliği ortaya çıkar. Bu sendromun tedavisinde glukokortikoidler, IVIG ve siklosporin kullanılmaktadır. MAS'a yol açan IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 ve IFN $\gamma$  başta olmak üzere kilit mediatörlerin tanımlanmasından sonra sitokin nötralizasyon tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır.

Deney hayvanlarında TLR-9 reseptörünün tekrarlayan uyarıları sonucunda ortaya çıkan hiperinflamasyonda IFN $\gamma$  ve IL-18 gibi sitokinler rol oynamıştır ki bu durum ciddi seyirli viral enfeksiyonlarla benzerlik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada; H1N1 influenza sebebiyle ölümler incelendiğinde hastaların %81'inde sitokin fırtınasının meydana geldiği ve %36'sında sitolitik yolaklarda patolojik varyantlar bulunduğu saptanmıştır. JIA ilişkili MAS sendromunda etkili olan tedaviler, enfeksiyon nedeni gelişen sitokin fırtınasında da faydalı olabilir. Sepsisli hastalarda yapılan **Anakinra** (IL-1 reseptör antagonisti)'nin faz III randomize kontrollü çalışmasında hiperkoagülopati ve KCFT yüksekliği olan hastalarda IL-1 blokajı (%65) ile standart tedaviye (%35) kıyasla daha iyi sağ kalım elde edilmiştir. Benzer şekilde **kimerik antijen reseptör T hücre (CAR-T)** terapisine bağlı IL-6 blokajı da sitokin fırtınasının tedavisinde etkilidir.

## COVID-19'da gördüğümüz ağır inflamasyon tablosu MAS ya da diğer viral enfeksiyonlarda gördüğümüz klinik tabloyla aynı mıdır?

COVID-19'da karşılaştığımız hiperinflamasyon tablosu gerek MAS gerekse diğer viral enfeksiyonlarda görülen sitokin fırtınası sendromlarından farklılık göstermektedir. COVID-19'lu hastalarda ferritin yüksekliği sınırlıdır ve klinik tablo akciğer odaklıdır. Virusun akciğerlere tropizm göstermesi sebebiyle ARDS görülmektedir. COVID-19'lu hastalarda sitokin fırtınasının özellikleri olan yüksek ateş, karakteristik laboratuvar bulguları ve ARDS görülmektedir. SARS'la enfekte 6 hastadan 2'sinde hastaların akciğer dokularında hemofagositoz (sitokin fırtınasının patolojik bir bulgusu) saptanmıştır. SARS hastalarında aynı zamanda sitokin fırtınasına yol açan sitokinlerin (IFN $\gamma$  ve IL-18) yükseldiği görülmüştür. Dolayısıyla COVID-19 hastalarında konak immün cevabı ve inflamasyon patogenezi önemli rol oynar.

## COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası nasıl takip edilebilir?

COVID-19 hastalarında destek tedavisi ve antiviral tedavinin uygulanmasının yanısıra sitokin fırtınası bulguları açısından takip edilmesi çok önemlidir. Bu hastalarda gelişen aşırı inflamasyon sonucunda **sitopeni** (trombositopeni, lenfopeni), **koagülopati** (D-dimer yüksekliği), **doku hasarı/hepatit** (LDH, ALT, AST yüksekliği) ve **makrofaj/hepatosit aktivasyonu** (ferritin yüksekliği) görülür. Sitokin seviyelerinin ölçümü teorik olarak anlamlı gözükse de IFN $\gamma$  ve IL-1 $\beta$ 'nin periferik kandan tespiti kolay değildir ve IL-6 seviyesi ile kötü klinik seyir arasındaki ilişki kanıtlanmış değildir. Dolayısıyla eşik değerlerden ziyade hastaların laboratuvar bulgularının takibi daha yönlendiricidir. Bu hastalarda lenfopeni, kötüleşen koagülopati, hepatit ve ferritin yükselmesi saptanırsa ARDS gibi klinik tablolar gelişmeden önce tedavide immünitede görülen bu aşırı aktivasyonu hedeflemek daha uygun olabilir.

### Aşırı inflamasyon önenebilir mi?

Geri-dönüşümsüz doku hasarını engellemek için erken tedavi çok önemlidir. Sitokin fırtınası bulguları olan hastalarda; glukokortikoid, IVIG ve/veya anti-sitokin tedavilerinin verilmesi ARDS oluşmadan önce hiperinflamasyonun önlenmesi açısından önemlidir. **Glukokortikoid** maliyeti düşük ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle tedavide ilk seçenek olarak görülmektedir. IL-1 blokajı sitokin fırtınası sendromunda umut vaat etmektedir. **Tocilizumab** (IL-6 reseptör antigonisti) sitokin fırtınası sendromunda etkilidir. **Emapalumab** (anti-IFN $\gamma$ ) HLH ve MAS hastalarında FDA onayı almış bir ilaçtır. **JAK inhibitörleri** de umut verici olmakla birlikte bu ilaçların ciddi viral enfeksiyonlarda güvenirliliği hakkında bilinenler sınırlıdır. COVID-19'lu hastalarda kullanılan farklı tedavi yöntemlerine ait (glukokortikoidler, IL-1, IL-6 ile IFN $\gamma$ 'nın nötralizasyonu) çalışmalar devam etmektedir.

# COVID-19: İmmünopatoloji ve Tedavi İçin Çıkarımlar

## COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy

Cao X (Nat Rev Immunol. 2020 Apr 9. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3)

Derleyen: Dr. İlke Toker Önder (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)



COVID-19 hastalarının çoğunda hafif ile orta şiddette semptomlar görülürken yaklaşık %15'inde şiddetli pnömoni, %5'inde ise akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), septik şok veya çoklu organ yetmezliği gelişir. Klinik tedavi temel olarak, solunum yetmezliği olan hastalar için mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisinden oluşur. Bir nükleotid analogu olan remdesivir de dahil olmak üzere birkaç antiviral ilaç aktif olarak test edilmesine rağmen, hiçbiri COVID-19'a spesifik olarak onaylanmamıştır. Aşı geliştirme çalışmalarına ve doğrudan virüsü hedefleyen veya viral girişi engelleyen yaklaşımlara ek olarak, enfeksiyonun *immünopatolojisine yönelik tedaviler* başlıca hedef haline gelmiştir.

### SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı görülen immün yanıt nasıldır?

SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını uyarabilir. Bununla birlikte, doğal immünitinin kontrolsüz inflamatuvar yanıtı ve bozulmuş adaptif immün tepkiler hem lokal hem de sistemik olarak doku hasarına yol açabilir. Şiddetli COVID-19'lu hastalarda, CD4+ ve CD8+T hücrelerinde, B hücrelerinde ve doğal öldürücü (NK) hücrelerde önemli ölçüde azalma şeklinde görülen *lenfopeni* yaygındır. Ayrıca *monosit, eozinofil ve bazofil yüzdelерinde de azalma görülür. Nötrofil sayısında ve nötrofil-lenfosit oranında artış görülmesi genellikle hastalığın ciddiyetini ve klinik progresin kötü olduğunu gösterir.* Ek olarak, NK hücreleri ve CD8+ T hücrelerini içeren sitotoksik lenfositler üzerindeki *NKG2A* benzeri "tükenme belirteçleri"

COVID-19 hastalarında artış gösterir. İyileşmiş veya iyileşmekte olan hastalarda, CD4+ T, CD8+ T, B ve NK hücrelerinin sayısı ve sitotoksik lenfositler üzerindeki tükenme belirteçleri tekrar normal düzeylere döner. Ayrıca SARS-CoV-2'ye özgül antikolar tespit edilebilir.

### SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı konvelesan plazma umut vadediyor mu?

Nötralizan antikolar içeren konvelesan plazma, klinik tablosu ciddi seyreden az sayıda hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Elde edilen ilk sonuçlar ARDS gelişen COVID-19'lu kritik 5 hastanın 5'inde klinik iyileşme olduğunu göstermektedir.

### Hastalığın şiddetiyle IgG yanıt düzeyi arasında ilişkili var mıdır?

Hastalığın tanısında başlıca SARS-CoV-2'ye özgül IgM ve IgG'nin saptanması ve RT-PCR tabanlı testler kullanılmaktadır. Sırasıyla 222 ve 173 COVID-19 hastasının dahil edildiği iki çalışmada, **ciddi hastalığı olan hastalarda IgG yanıtı ile toplam antikor titresinin daha yüksek olduğu ve bunun kötü klinik seyirle ilişkili olduğu** gösterilmiştir. Bu durum, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun *antikora bağlı şiddetlenmesini* ("antibody-dependent enhancement"-ADE) düşündürmektedir. Virüsün konak hücresine girişinin antikor aracılı artması ve inflamatuvar yanıtın indüklenmesi olarak tarif edilen antikora bağlı şiddetlenmenin immünopatolojik etkileri, çeşitli viral enfeksiyonlarda gözlenmiştir. Ne yazık ki, MERS virüsünün spike proteininin reseptöre tutunma bölgesini hedefleyen bir nötralizan monoklonal antikorun virüsün girişini artırabildiği gösterilmiştir. **SARS-CoV-2'yi hedefleyen antikoların olası patojenik etkisi**, aşı gelişimi ve antikor bazlı tedaviler için başlıca endişe nedenidir. Bu olasılığı doğrulamak veya ortadan kaldırmak için büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## Pro-inflamatuar sitokinler dost mu düşman mı?

Klinik tablonun ağır olduğu hastaların çoğunda, pro-inflamatuar IL-6 ve IL-1 $\beta$  dahil olmak üzere IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  (CCL3) ve TNF serum düzeylerinde önemli ölçüde artış görülür. Bu durum **sitokin fırtınası** olarak tanımlanır. Ayrıca, C-reaktif protein ve D-dimerin anormal derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek seviyelerde pro-inflamatuar sitokinler şok, kalp, karaciğer ve böbrekte doku hasarının yanı sıra solunum yetmezliği veya çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca, yoğun nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu, hyalin membran oluşumuyla yaygın alveolar hasar ve alveolar duvarda diffüz kalınlaşma gibi pulmoner patolojilere aracılık ederler. Ölen hastalarda immün aracılı hasarın göstergesi olarak dalak atrofisi ve lenf nodu nekrozu da gözlenmiştir.

## Fırtınayı dindirebilmek için umut veren tedaviler neler?

Yapılan bazı çalışmalarda, inflammatuar yanıtı azaltmaya yönelik tedaviler denemektedir. Yüksek IL-6 seviyelerinin, pnömoni ve ARDS ile seyreden şiddetli COVID-19 olgularında kötü klinik gidişin bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Çin'den yapılan bir klinik çalışmada şiddetli COVID-19'lu 21 hasta **IL-6 reseptörünü hedefleyen monoklonal antikor (mAb) olan tocilizumab** ile tedavi edilmiş ve ateşin kontrol altına alındığı, solunum fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür. Tocilizumabın etkinliğinin daha büyük randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu klinik çalışma, nötralizan Ab'lerin diğer pro-inflamatuar sitokinlere karşı kullanılabilirliğini göstermektedir. Şiddetli COVID-19'lu hastalarda sitokin bazlı patolojiye ek olarak, kompleman aktivasyonu da gözlenmiştir. Bu da enfeksiyonun erken evrelerinde kullanılması durumunda **kompleman inhibitörlerinin** inflammatuar hasarı azaltabileceğini gösterir.

COVID-19 ile ilişkili immünopatolojiyi hafifletmek için başka bir yaklaşım, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkileri olan, pulmoner epitel hücre hasarını onarabilen ve alveolar sıvı klerensini artırabilen **mezenkimal kök hücrelerdir** (MSC). COVID-19 dışı patolojilerde güvenlik ve etkinlikleri prelinik ve klinik çalışmalarla desteklenen MSC tabanlı tedavinin, şiddetli COVID-19 hastalarında klinik araştırmaları Çin'de başlatılmıştır ve şu anda iki çalışma devam etmektedir.

## Mekanizmaları tam olarak çözmeden COVID-19 ile mücadele gücümüzü artıramayız!

COVID-19 ile mücadele gücümüzü artırmak için, ARDS veya çoklu organ yetmezliği gelişme riski yüksek hastalar için **prognostik biyobelirteçlerin** tanımlanması gerekir. **Yaş (50 yaş üstü)**, şiddetli hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. **Hipertansiyon veya diyabet hastalarında** ağır klinik tablo gelişme riski daha yüksektir. Klinik tabloyu bozan bu kronik hastalıkların altında yatan mekanizmaların tanımlanması ve SARS-CoV-2 immün-kaçış mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, ciddi vakaların klinik yönetimi için ipuçları sağlayabilir.

## Başarılı standart tedavi protokolleri nasıl olmalıdır?

**Anti-inflamatuar ve antiviral** ilaçların birlikte kullanımı, her iki yöntemin tek başına kullanımından daha etkili olabilir.

## İmmün yangın sürerken nöroendokrin sistem de yangına odun atmaktan geri durmuyor!

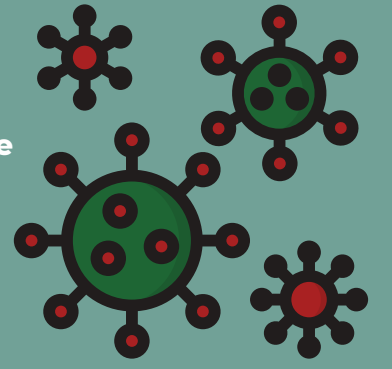
Terapötik sonucu etkileyebilecek bir başka faktör, nöroendokrin-immün etkileşimi sonucunda ortaya çıkan stres kaynaklı hastalıklardır. Viral enfeksiyonlara karşı bir yanıt olarak salınan sitokinlerin, nöroendokrin sistemi uyararak immün yanıtı bozabilecek glukokortikoidlerin ve diğer peptitlerin salınımına yol açtığı bilinmektedir. Enfeksiyöz SARS-CoV-2 virüs partikülleri solunum, dışkı ve idrar örneklerinden izole edilmiştir. SARS-CoV-2 merkezi sinir sistemini enfekte ediyor mu, inflamasyonla uyarılan **patolojik nöroendokrin mediatörlerin** salınmasını kolaylaştırıp solunum fonksiyonlarını ve ARDS patogenezi etkiliyor mu gibi soruların araştırılması gerekmektedir.

# Doğal Bağışıklıktan Faydalanılarak SARS-CoV-2'nin Eliminasyonu ve COVID-19 Hastalığının Düzelenmesi

## Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease

Golonka RM et al (Physiol Genomics. 2020 May 1;52(5):217-221. doi:10.1152/physiolgenomics)

Derleyen: Dr. Emre Özkarataş (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel İmmünoloji Bilim Dalı)



### Flajelin yoluyla TLR5 aktivasyonu ve DNaz I yoluyla nötrofil immün yanıtının düzenlenmesi, COVID-19 ile savaşta yeni bir yol açabilir mi?

COVID-19 ile mücadelede yeni bir yaklaşım doğal bağışıklık sisteminden yararlanılmasıdır. Bunlardan biri **TLR5 aktivasyonu** ile immünomodülasyonun sağlanmasıdır. TLR5, flajelin yapısal bir proteini olan flajelini tanıyan hücre dışı bir patern tanıyıcı reseptördür. Flajelin konak hücreye 'bakteriyel' bir enfeksiyonun bastırılması için immün yanıtın gerekli olduğunu düşündürterek olumlu yönde 'hile' yapmakta ve bunun yerine SARS-CoV-2'yi vurmak için antiviral yanıtı tetikleemektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada; dendritik hücrelerde flajelin-aracılı TLR5 aktivasyonunun IL-22 yapımını indüklediği, bu sitokin üretiminin rotavirüs (RV) enfeksiyonunu kısa sürede ortadan kaldıracığı gösterilmiştir. Flajelinin aynı zamanda, RV'nin ortadan kaldırılmasını destekleyen NLRC4-bağımlı IL-18 yapımını da sağladığı gösterilmiştir. Flajelin etkisiyle oluşturulan antiviral cevabının IFN yanıtlarından bağımsız olması dikkat çekicidir. Koronavirüslerin tip I IFN antiviral yanıtlarından kaçma yeteneğine sahip olduğu düşünöldüğünde, **flajelin-TLR5** ilişkisinin kullanılması SARS-CoV-2'yi hedeflemek ve ortadan kaldırmak için etkili olabilir.

### Flajelin veya TLR5'e etkili farmasötikler SARS-CoV-2'yi ortadan kaldırmada etkili olabilir mi?

Flajelin uygulamasının, influenza A virüsü ile enfekte olmuş farelerin akciğerlerindeki viral yükü azalttığı gösterilmiştir. Flajelinin inaktif influenza virüsüyle birlikte uygulanması sonucunda, influenza virüsüne özgül IgA ve IgG titrelerinde artış görölmüştür. Bu sonuç, mukozal adjuvan olarak flajelinin etkisini göstermiştir. Flajelin, antikor üretiminde artışın yanı sıra, akciğer dendritik hücrelerinin olgunlaşması, epitelyal apoptozun inhibisyonu, IL-17C hücrelerinin üretimi ve katelisidin-bağımlı antimikrobiyal yanıtlarının indüksiyonu açısından da önemlidir. Bu çalışmaların sonuçları, **flajelinin** veya **TLR5 agonistlerinin** (ör: **entolimod**) SARS-CoV-2'yi ortadan kaldırmak için potent bir terapötik ilaç olabileceği öngörülerini desteklemektedir.

### COVID-19'da oluşan yüksek nötrofil sayısı ve aşırı NET üretimine yönelik tedavi seçenekleri etkin olabilir mi?

COVID-19 hastalarında görölen yüksek nötrofil sayısı, artmış reaktif oksijen türevleri ve nötrofil ekstrasellöler tuzaklar (NET) ile ilişkili olabilir. Ancak, bu yüksek seviyedeki nötrofil ürünleri doku hasarına yol açabilir. Bu doku hasarı, hasarlı dokuya gelen makrofaj ve monositler tarafından başlatılan pro-inflamatuar sitokin fırtınasına katkıda bulunabilir. Enfeksiyonun geç evresinde ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıt, pulmoner/kardiyovasköler sorunların artışına neden olabilir. **Deoksiribonökleaz I (DNaz I)**, fazla üretilen NET'lerin temizlenmesini sağlayarak nötrofil aracılı kollateral hasarı azaltabilir.

## Flajelin, TLR-5 ve NET temelli tedavi yaklaşımlarının riskleri olabilir mi?

Flajel maruziyetinin, TLR5 aktivasyonu yoluyla akciğer epitel hücrelerine lentiviral psödovirüs tutunmasını sağladığı bildirilmiştir. Bu nedenle, TLR5 sinyalizasyonunun SARS-CoV-2 virülansını arttırabileceği ve pro-inflamatuvar yanıtların beklenmedik zarara yol açabileceği düşünülebilir. *IL-18 ile IL-22 kombinasyonu* ise flajelinin antiviral etkisini taklit ettiği gibi flajelin toksitesini de göstermez. Dolayısıyla tedavide bir seçenek olabilir.

Daha önce Haemophilus influenzae için gösterildiği gibi NET'lerin konakçı nükleazları tarafından yıkılması da potansiyel risklere sahip olabilir. Ancak bugüne kadar SARS-CoV-2 için NET yıkımı ve virülans arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

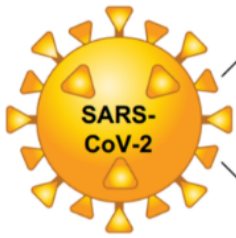
## Flajelin veya DNaz I temelli tedavi yaklaşımlarında zamanlama önemli midir?

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu erken (konak antiviral immün yanıt eksikliği) ve geç (sitokin fırtınası) olmak üzere iki evrede incelersek flajelin veya DNaz I'i doğru zamanda uygulamak önemlidir. Rotavirüste etkileri düşünülecek olursa flajelinin en yüksek etkisi enfeksiyonun ilk 48 saatinde olacaktır. DNaz I ise, nötrofil/NET'lerin aracılık ettiği pulmoner ve kardiyovasküler hasarı en aza indirebilmek için enfeksiyonun geç aşamasında (ilk semptomun ortaya çıkışından 72 saat sonra) en etkili olacaktır.

### Mevcut Sorun

#### Erken Dönem

Gecikmiş anti-viral bağışık yanıt

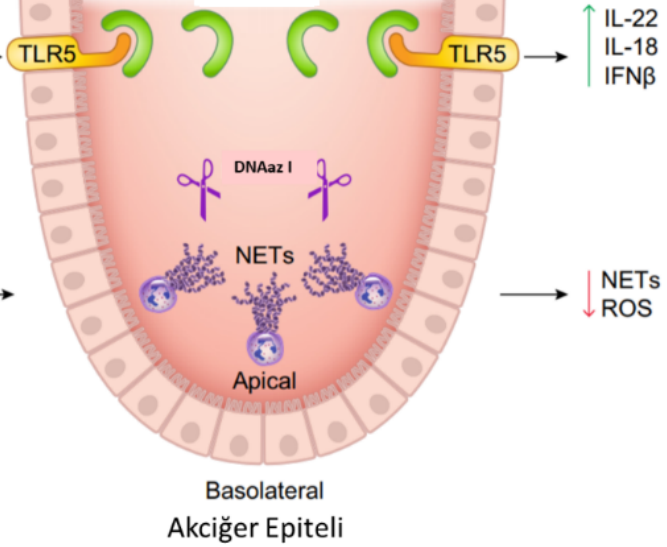


Pro-inflamatuvar Sitokin fırtınası

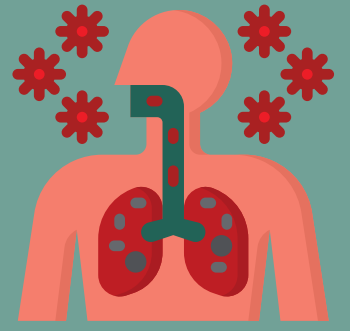
#### Geç Dönem

### Önerilen Çözüm

#### Flajelin



# IL-1 Aracılı Akciğer İnflamasyonu ve Koronavirüs Enfeksiyonu Olasılığı Nasıl Azaltılabilir?



How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1

Conti P et al. (J Biol Regul Homeost Agents 2020 Mar 31; 34(2). doi: 10.23812)

Derleyen: Dr. Özgür Appak (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi)

## İnterlökin-1 ailesinin inflamasyonda rolü nedir?

İnterlökin (IL) -1 ailesi IL-1 dahil olmak üzere 11 üyeden oluşur. **IL-1**; *inflamasyon, immünite ve hematopoez* gibi farklı biyolojik süreçlerde rol alır. Bu süreçler farklı sitokinlerin oluşumu ile COVID-19 dahil olmak üzere birçok hastalıkta inflamatuvar durumu güçlendirir. IL-1, lenfosit, makrofaj ve mast hücresi dahil olmak üzere birçok immün sistem hücresi ve fibroblast, endotel hücresi gibi immün sistem dışında yer alan hücreler tarafından üretilir. 2002 yılında romatoid artrit tedavisi için FDA tarafından onaylanmış **anakinra** gibi IL-1 reseptörünü bloke eden ilaçlar, romatoid artrit gibi çok sayıda inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Anakinra ile tedavi edilen enfeksiyonu olan hastalarda daha fazla sağ kalım ve buna bağlı olarak da mortalitede azalma görülmüştür. IL-1, CoV-19 ile indüklenen akciğer iltihabı ve fibrozunda rol alan önemli bir mediatör olduğundan, bu sitokinin baskılanmasının tedavide önemli rolü olabilir.

**IL-37**, monositler, B hücreleri, plazma hücreleri, T hücreleri ve neoplastik hücreler tarafından eksprese edilir. IL-1'in inhibisyonu, IL-1 ailesinin yeni bir üyesi olan IL-37 kullanılarak da sağlanabilir. IL-37 eksikliği olan bireylerin inflamatuvar hastalıklarla karşılaşma olasılığı daha yüksektir. IL-37 mRNA, çeşitli inflamatuvar ve bulaşıcı hastalıklarda hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artar. Viral enfeksiyonlarda IL-37, inflamatuvar yanıtı göre artar ve proinflamatuvar IL-1 ailesi üyelerini ve IL-6'yı inhibe eder. Ancak diğer taraftan istenmeyen bir immünsüpresyona yol açar.

**IL-38** anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir diğer IL-1 ailesi üyesidir. IL-38, IL-1 ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin bir inhibitörüdür. Aynı zamanda CoV-19 gibi viral enfeksiyonlarda indüklenen IL-6'yı baskılayabilir.

## Tümör Nekroz Faktörün rolü nedir?

Tümör Nekroz Faktörü (TNF) , IL-1 tarafından indüklenebilen güçlü bir proinflamatuvar ve pro-apoptotik proteindir. TNF inhibisyonu sonucunda inflamasyon azalır ve bu sitokin tarafından indüklenen diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi baskılanır. TNF, mikrobiyal ürünler ve IL-1 gibi bileşiklerle uyarılma sonucunda immün ve immün olmayan hücreler tarafından salınır. Ayrıca TNF ve IL-1'in COVID-19 gibi viral enfeksiyonlarda proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'yı indükleyebildiği bilinmektedir. İnflamatuvar işlevinin yanı sıra TNF, IL-1 ile ortak sinyal yollarına sahiptir.

Anti-TNF antikorunun tedavide kullanılması, CoV-19 kaynaklı TNF aracılı inflamasyonda yardımcı olabilir. Anti-TNF antikorun uygulanması, inflamasyonun düzelmesine ve daha fazla sağ kalıma katkıda bulunabilir. Ancak TNF viral enfeksiyonlarda immün cevap mediatörü olduğu için, CoV-19 ile enfekte hastalarda anti-TNF inhibitörlerinin kullanılması viral reaktivasyona yol açabilir.