



COVID-19 İmmünopatogenezi ve Sitokin Fırtınası

COVID-19 Immunopathogenesis and Cytokine Storm

Tuğba Ayhancı, Mustafa Altındış

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

ORCID ID: Mustafa Altındış 0000-0003-0411-9669, Tuğba Ayhancı 0000-0002-2115-6261

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Arş. Gör. Tuğba Ayhancı, e-posta / e-mail: tugba.ayhanci@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26-04-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28-04-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2020

Atıf Gösterimi/How to Cite: Ayhancı T., Altındış M. COVID-19 İmmünopatogenezi ve Sitokin Fırtınası, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(Özel Sayı):65-69

Öz

Koronavirüs pandemisi, ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 nedeniyle devam eden küresel bir sağlık krizidir. Virüsten etkilenen hastaların çoğunda hafif, grip benzeri semptomlar görülse de bazı hastalarda pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu ile hiperenflamasyon ve sitokin fırtınası sendromu kaynaklı organ yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar görülmektedir. Hastalığının patobiyolojisi ile ilgili bilgiler ise henüz sınırlı düzeydedir. Bu derlemede, mevcut veriler altında COVID-19 patogenezi irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler SARS-CoV-2, COVID-19, immünopatogenezi, sitokin fırtınası

Abstract

Coronavirus pandemic is a global health crisis that continues due to COVID-19 caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Although mild, flu-like symptoms are seen in the majority of patients affected by the virus, some patients experience serious complications such as pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and organ failure due to hyperinflammation and cytokine storm syndrome. Information about the pathology of the disease is at a limited level. In this review, the pathogenesis of COVID-19 is examined under the available data.

Keywords SARS-CoV-2, COVID-19, immunopathogenesis, cytokine storm

GİRİŞ

SARS CoV-2

En son 1918 yılında gözlenen İnfluenza pandemisinden yaklaşık 100 yıl sonra, dünya başka bir pandemi ile karşılaşmış durumdadır. Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonu nedeni ile 26 Nisan 2020 tarihli verilerde dünya genelinde 2.881.546 doğrulanmış vaka ve 202.098 ölüm bulunmaktadır.¹ Oldukça bulaşıcı olan SARS-CoV-2; HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV'den sonra insanları enfekte eden yedinci insan koronavirüsü olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığa COVID-19 ismini vermiştir.^{2,3}

COVID-19 hastaları, hastalığın progresyonuna göre kabaca; genellikle iyileşen asemptomatik veya hafif vakalar ve çoklu organ yetmezliği nedeni ile yoğun bakım desteği gerektiren ciddi vakalar olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Doğrulanmış vakaların yaklaşık olarak %80'inin hafif ya da asemptomatik, %15'inin şiddetli, %5'inin kritik seyrettiği görülmektedir. 4 COVID-19 hastalığı, farklı klinik aşamalarına karşılık gelen üç evreye ayrılabilir.

- Evre I, asemptomatik bir kuluçka dönemi,
- Evre II, virüs varlığı ile ciddi olmayan semptomatik dönem,
- Evre III, yüksek viral yüke sahip şiddetli solunum semptomatik evresi.⁶

Virüsün yayılımını önleme çalışmalarında evre I'deki gizli taşıyıcı bireyler en az yönetilebilir gruptur çünkü bu kişilerin virüsü bilmeden yayma durumları bulunmaktadır. İlk asemptomatik bulaş Almanya'da rapor edilmiştir.⁵

COVID-19 İmmunopatogenezi

SARS-CoV-2, tüm yaş gruplarını eşit olarak enfekte eder. Fakat 65 yaşın üzerindeki hastaların ciddi evreye geçme ihtimali daha yüksektir. Ayrıca SARS-CoV-2'nin neden olduğu mevcut dinamik pandemi sürecinde, virüse ma-

ruz kalan tüm insanların enfekte olmadığı, enfekte olan insanların tümünde ise ciddi solunum hastalığı oluşmadığı görülmüştür. Bazı enfekte bireylerin ciddi evreye ilerlerken diğerlerinin neden ilerlemediği tam olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2'ye karşı etkili bir bağışıklık yanıtı, iyileşmede temel kabul edilebilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar hastalık şiddeti ile proenflamatuar sitokin seviyeleri ve bağışıklık hücrelerinin alt grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. SARS-CoV-2'ye yanıt sırasında, bağışıklık düzensizliğinin ve yüksek seviyedeki proenflamatuar sitokinlerin doku hasarının ana nedeni olabileceği öne sürülmüştür.^{7,8} Bireysel farklılıkların, COVID-19 kliniğinde görülen çeşitliliğin başka bir nedeni olduğu düşünülmektedir. Fakat hastalığın kesin patofizyolojik mekanizması hala büyük ölçüde bilinmemektedir.^{9,10} COVID-19'da; viral replikasyonun kontrol edilmesi, virüs yayılımının sınırlandırılması ve virüsle enfekte hücrelerin temizliği için proenflamatuar sitokinlerin üretimi ve CD4+/CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan doğal ve adaptif bağışıklık birlikte yanıt vermesi gerekmektedir. Bununla birlikte, virüsün neden olduğu doku hasarı, makrofaj ve granülositlerin aşırı aktivasyonu ve proenflamatuar sitokinlerin aşırı üretimini indükleyebilir. Bu olay, Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) veya sekonder hemofagositik lenfositik lenfositosis (sHLH) olarak adlandırılan Sitokin Fırtınası (cytokine Storm-CS) ile sonuçlanır ve böylece daha fazla doku hasarı gerçekleşir.¹¹⁻¹³ SARS-CoV-2 ile enfekte hastalardan elde edilen veriler, sitokin fırtınası ile karakterize ciddi vakaların kaçınılmaz olarak Akut Solunum Distres Sendromuna (ARDS) ilerlediğini göstermiştir.^{4,14,15} sHLH gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde ARDS gibi pulmoner hasar görülmektedir. COVID-19 hastalığı seyrinde de sHLH'yi andıran bir sitokin profili, artmış hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Bu hastalarda artmış serum CRP, laktat dehidrogenaz (LDH) ferritin, serum kreatinin, kratin kinaz (CK) ve IL-6 ve D-dimer düzeyleri bulunmuştur.^{16,17}

COVID-19'da, hastalığın hafif evreden şiddetli evreye geçişi boyunca farklı seviyelerde çeşitli sitokin ve kemo-

kinler rol alır. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar ile yapılan retrospektif analizde; IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IFN- γ , monosit kemoatraktan peptid (MCP)-1, makrofaj enflamatuar protein (MIP)-1A, MIP-1B, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) başlangıç plazma değerlerinin arttığı görülmüştür. Daha ileri analizler, yoğun bakımda ünitesinde yatan hastalardaki IL-2, IL-7, IL-17, IL-10, MCP1, MIP-1A ve TNF-a plazma konsantrasyonlarının yoğun bakım desteği gerekmeyen hastalardan daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁴ Ayrıca, ciddi vakalarda gözlenen IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-a plazma seviyeleri, ciddi olmayan hastalara göre belirgin şekilde yüksektir.¹⁵ MAS'a katkıda bulunduğu düşünülen önemli bir sitokin olan IL-6 plazma seviyesi, hem hafif hem de şiddetli COVID-19 hasta gruplarında artmıştır. Fakat hafif hastalara kıyasla ciddi hastalarda anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde bulunmuştur.^{7,14-15} Ayrıca, ARDS hastalarında pulmoner infiltrasyonun değerlendirilmesine dayanarak, geniş akciğer hasar alanı (\geq % 50), artan IL-6 seviyesi ve periferik kandaki lenfosit alt grubu ile yakından ilişkili bulunmuştur.

IL-6'nın artan Önemi

IL-6, belirgin proenflamatuar özelliklere sahiptir. Klasik cis sinyali veya trans sinyali olarak adlandırılan iki ana yoldan sinyal verebilir. Cis sinyal yolunda IL-6, gp130 ile bir kompleks halinde bulunan membran bağlı IL-6 reseptörüne (mIL-6R) bağlanarak Janus kinaz (JAK) ve sinyal transdüseri ve transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3) aktivasyonuna neden olur. Membrana bağlı gp130 tüm hücrelerde eksprese edilirken, mIL-6R ekspresyonu büyük ölçüde bağışıklık hücreleriyle sınırlıdır. Cis sinyalizasyonunun aktivasyonu, edinilmiş bağışıklık sistemi (B ve T hücreleri) ve doğal bağışıklık sistemi (nötrofiller, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreler) üzerinde pleiotropik etkilerle sonuçlanır.¹⁸ Bu evre klinik olarak; ateş, öksürük, yorgunluk, kas ve eklem ağrıları ile karakterizedir. Laboratuvar testlerinde normal ya da azalmış lenfosit düzeyleri, yükselmiş C reaktif protein (CRP) ve IL-6 düzeyleri saptanır. Prokalsitonin değerleri yüksek enfeksiyon durumu yok ise

genel olarak normal gözlenir.

Trans sinyal yolağında, dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunan IL6, çözümlü formda olan IL-6R (sIL-6R) ile bağlanarak tüm hücre yüzeylerinde bulunan gp130 dimeri ile kompleks oluşturur. Elde edilen IL-6 – sIL-6R – JAK-STAT3 sinyali, endotelial hücreler gibi mIL-6R eksprese etmeyen hücrelerde aktive edilir. Bunun sonucunda; VEGF, IL-1b, IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , TNFa, IP10, MCP1, MIP1A ve MIP1B düzeyleri artarken endotel hücrelerde E-kaderin ekspresyonunun azalmasını içeren sistemik bir "sitokin fırtınası" gerçekleşir. VEGF ve azaltılmış E-kaderin ekspresyonu vasküler geçirgenliğe ve sızıntıya yol açarak hipotansiyon ve ARDS patofizyolojisine neden olur.¹⁸

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)

Şiddetli COVID-19 hastalarında görülen diğer bir patoloji, nötrofil sayısı ve nötrofil-lenfosit oranında (NLR) görülen önemli artıştır. Artmış NLR düzeyleri genellikle hastalık şiddeti ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda lenfopeni yaygın bir özelliktir ve CD4+/CD8+ T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin yanı sıra monosit, eozinofil ve bazofil hücre yüzdelinde de azalma gözlenmektedir. Önceki araştırmalar da SARS-CoV enfeksiyonu olan hastalarda toplam lenfosit sayısının ve T hücre alt gruplarının azaldığını ortaya koymuştur.¹⁹ COVID-19'da CD4 +/CD8 + ve Treg hücreleri normal seviyenin altındayken, ciddi hastalarda CD4+ ve Treg seviyeleri önemli derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, naif T hücre yüzdesi artarken, bellek T hücrelerinin ve sitotoksik baskılayıcı T hücrelerinin CD28+ yüzdelilerinin şiddetli COVID-19'da azaldığı görülmüştür.^{7,15} Naif T hücreleri ve bellek T hücreleri arasındaki denge, etkili bir bağışıklık tepkisine aracılık etmek için önemlidir. Öte yandan yardımcı T hücreleri etkili bir antikor sentezi için gereklidir. Th2 hücre aktivasyonu ile gerçekleşen humoral bağışıklık yanıtı, özellikle nötralizan antikor üretimi virüsün hücre içine girişini sınırlandırarak koruyucu bir rol oynar ve re-enfeksiyonu önler. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, hastalığın

başlangıcından itibaren en erken 4. günde tespit edilebilen ve çoğu hasta 14. güne kadar serokonversiyonla saptanan N proteinine karşı IgG üretimini indüklediği görülmüştür.²⁰⁻²¹ Önceki çalışmalarda, immünofloresan analizleri ve ELISA test sonuçları, SARS-CoV enfeksiyonunda hastalıktan sonraki dokuzuncu günde spesifik IgM antikorlarının pik yaptığını ve ikinci haftada IgG izotip değişimini göstermiştir. İyileşen hastaların %89'unda enfeksiyondan 2 yıl sonra spesifik ve nötralize edici IgG antikorları tespit edildiği görülmüştür.²¹ COVID-19'da nötralizan antikor içeren konvelesan plazma, az sayıda ARDS gelişen ciddi hastalığı olan hastaları tedavi etmek için kullanılmıştır ve ön sonuçlar, 5 hastanın 5'inde klinik iyileşme göstermiştir.^{22,23}

SARS-CoV-2 temel olarak solunum sistemini etkilemektedir. Bazı durumlarda virüsün neden olduğu doku hasarına karşı doğal bağışıklık yanıtı, ARDS tablosuna yol açabilir. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri akciğerlerde sıvı içeren ve "buzlu cam" olarak adlandırılan karakteristik beyaz lekeler olduğunu ortaya koymuştur. Otopsi sonuçları, akciğerlerde ödem olduğunu berrak sıvı jöle ile doldurulduğunu doğrulamıştır. Berrak jölenin doğası henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, hiyalüronan (HA) ARDS ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, SARS enfeksiyonu sırasında, hiyalüronan üretimi ve düzenlenmesinin kusurlu olduğu da görülmüştür. COVID-19 hastalarının akciğerlerinde IL-1, TNF gibi inflamatuvar sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu sitokinler endotel, akciğer alveoler epitel hücreleri ve fibroblastlarda güçlü hiyalüronan-sentaz-2 (HAS2) indükleyicisidir. HA, moleküler ağırlığının 1000 katına kadar su emme özelliğine sahiptir. Bu nedenle, HA üretimini inhibe etmek veya varlığını azaltmak, COVID-19 hastalarının nefes almalarına yardımcı olmak için büyük bir fırsat sağlar.²⁴ Virüs partikülünün kendisi ve artmış proenflamatuvar sitokin düzeyleri akciğer dışında; karaciğer, kalp ve böbreklerde hasar oluşturarak solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır. Hastaneye yatırılan hastaların çoğunda karaciğer hasarını gösteren enzim seviyeleri gözlenmektedir. Bağışıklık sis-

teminin gereğinden fazla çalışması ya da virüsün elimine edilmesi için verilen ilaçlar bu hasara neden olabilmektedir. Çok kritik vakalarda böbrek hasarı yaygındır ve mortaliteye katkıda bulunur. Virüs böbreklere doğrudan saldırabilir ya da böbrek hasarı düşük kan basıncı gibi sistemik olayların bir parçası olabilir. Hasta raporları ve biyopsiler ACE2 açısından zengin olan gastrointestinal sistemi de enfekte edebildiğini göstermiştir. Hastaların yaklaşık %20'sinde diyare görülmektedir. Bazı COVID-19 hastalarında inme, epilepsi, ensefalit görülmesi virüsün sinir hücrelerini de etkilediğini göstermektedir. Ciddi COVID-19 hastalarında konjunktivit görülebilmektedir. Bazı hastaların koku sinir uçları etkilenir ve hastalar koku alma duyusunu tamamen kaybeder. Virüs ayrıca kalp ve kan damarlarını etkileyerek kalp krizi, tromboz ve miyokardite neden olabilmektedir.²⁵

SONUÇ

COVID-19 immünoopatogenezinde hem virüs partikülü hem de virüsün uyardığı aşırı bağışıklık yanıtı önemli rol oynamaktadır. Proenflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu gerçekleşen sitokin fırtınası hastalığın ciddi evreye ilerlemesinden ve organ hasarlarından sorumlu tutulmaktadır. Fakat çeşitli klinik tablolarla seyreden hastalığın kesin patofizyolojik mekanizması hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Patogenezin anlaşılması, ARDS veya çoklu organ yetmezliği geliştirme riski yüksek hastalar için prognostik biyobelirteçlerin tanımlanması ve tedavi geliştirme sürecinde yarar sağlayacaktır.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Son Erişim: 25.04.2020)
2. Wang LF, Shi Z, Zhang S, et al. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12 (12): 1834-1840.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-269.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506.
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020; 323(11): 1061-1069.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine.* 2020.
7. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv.* 2020.
8. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv.* 2020.
9. Zahir JB, Felix AR, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios.* 2020.
10. Tufan A, Avanoglu A, Matucci-Cerini M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs *Turk J Med Sci.* 2020; 50: 620-632.
11. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine.* 2014; 5: 69-86.
12. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383 (9927): 1503-1516.
13. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A et al. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2020: 102537.
14. Chen, X, Ling J, Mo P, et al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. *Preprint at medRxiv.* 2020.
15. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
16. Moore BJ and Carl H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science Int J Antimicrob Agents.* 2020.
17. Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Preprint at medRxiv.* 2020.
18. S. Kang, T. Tanaka, M. Narazaki, et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity.* 2019;50 (4): 1007-1023.
19. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 189 (4): 648-651.
20. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2006; 193(6): 792-795.
21. Hsueh PR, Huang LM, Chen PJ, et al. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10 (12): 1062-1066
22. Xuetao Cao. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy *Nat Rev Immunol.* 2020; 9: 1-2
23. Shen, C. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama.* 2020.
24. Yufang Shi, Ying Wang, Changshun Shao, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 Mar 23.
25. <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferricous-rampage-through-body-brain-toes> (Son Erişim: 25.04.2020)