

## SARS-COV-2 VE COVID-19 PATOGENEZİ

Ayşe Şebnem İLHAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı*

### ÖZET

Aralık ayı sonlarında Çin'in Wuhan kentinden tüm dünyaya yayılan koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), 11 Mart 2020' de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak açıklanmıştır. Etkeni SARS-CoV-2, bilinen koronavirüslere benzese de son 20 yıl içerisinde görülen Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ile koronavirüslerin hayvandan insana geçişle birlikte ölümcül olabildiği ortaya çıkmıştır. Kuru öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik ve ateş gibi görece hafif belirtiler ile seyredebileceği gibi özellikle ileri yaş grubu ve komorbid hastalıkları olan vakalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile sonuçlanabilen ağır pnömoni ve ölüme neden olabilmektedir. Üstelik hastalığın her zaman semptom veren bireylerden bulaşmadığı, asemptomatik kişilerin de hastalığın yayılmasında önemli olduğuna dikkat çekilmektedir. COVID-19, enfekte bireyle yakın temas sırasında damlacık yoluyla ve kontamine yüzeylere temas ile kolaylıkla bulaşmakta ve hızla yayılmaktadır. Henüz COVID-19 etkenine karşı kullanılacak kanıt dayalı, etkin ve güvenilir, spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu noktada SARS-CoV-2 ve COVID-19 enfeksiyonunun gelişiminin aydınlatılması önemlidir. Bu derlemede, COVID-19 hastalığının patogenezi ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2, COVID-19, patogenezi, koronavirüs

## SARS-COV-2 AND COVID-19 PATHOGENESIS

### ABSTRACT

The coronavirus disease-2019 (COVID-19), which spread to the world from Wuhan, China in late December, was announced as a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. Although the agent SARS-CoV-2 is similar to known coronaviruses, it has been revealed that with the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) seen in the last 20 years, coronaviruses can be fatal with the transition from animal to human. It can progress with relatively mild symptoms such as dry cough, sore throat, headache, weakness and fever, and also can cause severe pneumonia leading to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and death especially in cases with advanced age and comorbid diseases. Moreover, it is pointed out that the disease is not always transmitted from symptomatic individuals and that asymptomatic individuals are important in spreading disease also. COVID-19 is easily transmitted and spread rapidly during close contact with the infected individual, through droplets and contact with contaminated surfaces.

There is no evidence-based, effective and reliable specific treatment that can be used against the COVID-19 agent nowadays. At this point, it is important to clarify SARS-CoV-2 and the development of COVID-19 infection. In the light of this knowledge, data about the pathogenesis of COVID-19 disease was reviewed in this study.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, coronavirus

### İletişim/Correspondence

Ayşe Şebnem İLHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi

Temel Tıp Bilimleri ABD, Ankara

E-posta: aysesebnem.ilhan@sbu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 28.05.2020

## GİRİŞ

Çin'in merkezindeki en kalabalık şehri Wuhan'da 2019 yılı Aralık ayında etiyojisi bilinmeyen 41 pnömoni vakası saptanmış ve hastaların çoğunun son bir ay içerisinde Wuhan'daki yerel balık ve vahşi hayvan satışı yapılan pazar yeri ile teması olduğu tespit edilmiştir. Hastalık etkeni, 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC) tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirus 2 (SARS-CoV-2)" olarak isimlendirilmiş; daha sonra 11 Şubat 2020'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığı "COVID-19" (Koronavirüs hastalığı 2019) olarak açıklamıştır (1). DSÖ'nün bu yeni enfeksiyonu global bir pandemi olarak ilan ettiği 11 Mart 2020'de ülkemizde de Avrupa teması olduğu tespit edilen yüksek ateş ve öksürük şikayeti olan ilk pozitif vaka resmi olarak açıklanmıştır. 11 Mart - 25 Mayıs 2020 tarihleri arasında Türkiye'de 157.814 kişiye COVID-19 tanısı koyulmuş ve 4369 kişi hayatını kaybetmiştir.

### Koronavirüsler ve SARS-CoV-2

Koronavirüsler, çapları 60 -140 nm arasında değişen; yüzeyindeki sivri uçlu çıkıntılar nedeniyle mikroskop altında taç benzeri bir görüntüye sahip, zarflı, pozitif polariteli, tek iplikli RNA virüsleridir (2). SARS-CoV-2, Coronavirinae ve Torovirinae olmak üzere iki altfamilyası bulunan Coronaviridae ailesinin bir üyesidir. Coronavirinae altfamilyasının üyeleri dört cinstir: 1.Alfakoronavirüsler: İnsan koronavirüs (HCoV)-229E ve HCoV-NL63

- 2.Betakoronavirüsler: HCoV-OC43, Ciddi akut solunum sendromu- insan koronavirüs (SARS-HCoV), HCoV-HKU1 ve Ortadoğu solunum yolu yetersizliği sendromu koronavirüs (MERS-CoV),
3. Gammakoronavirüsler: Balina ve kuş koronavirüsleri
4. Deltakoronavirüsler: Domuzlardan ve kuşlardan izole edilen virüsler (3).

HKU1, NL63, 229E ve OC43 olarak adlandırılan dört tip koronavirüs, insanda bulunup genellikle hafif seyreden solunum yolu hastalığına neden olabilirken; hayvanlardaki betakoronavirüslerin insanlara geçişi, insanlarda ciddi hastalıklara yol açmaktadır. Bu konuda ilk örnek, 2002-2003 yılları arasında Çin'in Guangdong eyaletindeki misk kedileri aracılığıyla insana bulaşan "Ciddi akut solunum sendromu korona virüsü- SARS-CoV" olarak adlandırılmış olan yarasa kökenli beta cinsinin yeni koronavirüsüdür. SARS-CoV, Çin ile Hong Kong'da 8422 kişiyi etkileyerek % 11 oranında ölüme neden olmuştur (4). Neredeyse on yıl sonra 2012 yılında, yarasa kaynaklı "Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü- MERS-CoV" Suudi Arabistan' da ortaya çıkarak 2494 kişiyi etkilemiş ve %34 oranında ölüme neden olmuştur (5).

Betakoronavirüs ailesinden olan SARS-CoV-2, genetik olarak SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50, yarasalarda bulunan koronavirüsler ile ~%96 oranda benzerdir. SARS-CoV-2'nin başlıca özelliği; insanlarda akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, özofagus, miyokart, böbrek proksimal tübül, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne kolayca bağlanmasıdır (6).

### Risk Etmenleri ve Bulaşma Yolları

Hastalığa karşı tüm yaş grupları hassastır. Enfeksiyon, daha çok semptomatik hastalardan bulaşıyor gibi görünse de asemptomatik kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir (7). Zou L. ve ark. semptom gösteren 17 hastanın burun ve boğaz örneklerdeki viral yükü, semptomlardan herhangi birinin ortaya çıktığı güne göre analiz ettikleri çalışmalarında, semptom başladıktan hemen sonra daha yüksek viral yük tespit ettiklerini; burundaki yükün de boğazdakinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmanın bulguları, asemptomatik hastada saptanan viral yükün, semptomatik hastalardakine benzer olduğunu; bulaşmanın enfeksiyonun erken döneminde ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir (8).

Çin'de Wuhan dışı bölgelerde yaşayan ancak Wuhan'a ya da Wuhan'dan seyahat etmiş 88 vaka analiz edildiğinde ortalama inkübasyon süresi 2.1-11.1 gün; ortalama 6,4 gün (95% GA, 5,6-7,7 gün) olarak bulunmuştur (9). Yine Wuhan dışında yaşayan 158 vakanın değerlendirildiği başka bir çalışmada inkübasyon süresi 2-14 gün (ortanca 5.0 gün; GA 4.4 -5.6 gün) olarak bildirilmiştir (10). Wuhan'da COVID-19 vakalarının ilk semptom gösterdiği zamanın maruziyetten 3-6 gün sonra olduğu bildirilmiştir (11).

Hastalığa dair her türlü bilgi, araştırma bulguları yayımlandıkça hızla güncellenmektedir. Li Q ve ark.nın bulguları, ortalama inkübasyon süresinin 5.2 gün (%95 GA; 4.1-7.0) olduğunu göstermiş (12) olsalar da bu sürenin 19 hatta 24 gün olabileceğini (11, 3)

bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ancak son zamanlarda daha çok 14 günlük bir inkübasyon süresi olduğuna vurgu yapılmaktadır.

Hasta kişinin öksürme ya da hapşırması sırasında ortama dağılan enfekte damlacıklar, 1-2 m. yayılabilmekte ve yüzeylerde birikebilmektedir. Virüsün, uygun atmosferik koşullarda yüzeylerde günlerce yaşayabildiği ancak sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit vb. yaygın kullanılan dezenfektanlar ile dakikalar içerisinde yok edilebildiği gösterilmiştir (13). Enfeksiyon, hasta tarafından salıverilen damlacıkların solunması veya kontamine olmuş yüzeylere dokunmanın ardından burun, ağız ve gözlere temas ile bulaşmaktadır. COVID-19 hastalarının, idrar ve hatta gastrointestinal dokularında SARS-CoV-2 RNA'sının varlığı gösterilmiştir (14). Dışkı kültüründen de canlı virüs izole edilmiş olmasına rağmen, enfeksiyonun yayılmasında fekal-oral bulaşmanın önemli bir role sahip olabileceğine dair kanıt yoktur (15).

Enfekte hastaların bir çoğunda kuru öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik ve ateş gibi görece hafif semptomlar gelişmiş ve çoğu kendiliğinden iyileşmiş olsa da bazı vakalarda ilk haftanın sonunda hastalık pnömoni ve solunum yetmezliğine doğru ilerlemiş; maalesef ağır vakaların bir kısmı hayatını kaybetmiştir. Bu ilerleme, IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A ve TNFa dahil olmak üzere inflamatuarsitokinlerde aşırı artış ile ilişkilidir (16).

Araştırmalarda semptomların başlamasından dispneye kadar geçen ortalama süre 5 gün, hastanede yatış 7 gün ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) 8 gün olarak bildirilmiştir.

İyileşme ikinci ya da üçüncü haftada başlar. İyileşen vakalarda hastanede yatış süresi ortalama 10 gündür. Hastaların % 25-30' unda yoğun bakım ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Komplikasyonlar arasında akut akciğer hasarı, ARDS, şok ve akut böbrek hasarı yer alır.

Litaretürde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun daha sık olarak erişkin erkeklerde ortalama yaş 34-59 olduğu gösterilmiş (17,18,11) benzer şekilde Çin ve İtalya'da COVID-19 kaynaklı mortalitenin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (19,20).

SARS-CoV-2 nin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile diyabet gibi kronik komorbiditesi olan kişileri daha çok enfekte ettiği yanısıra bakteriyel ya da fungal koenfeksiyon varlığının da vaka seyrini ağırlaştırdığı bildirilmiştir (16).

Onder G ve ark. nin İtalya'da COVID-19 nedeniyle ölen 355 hasta ile yaptığı çalışmada, eşlik eden komorbid hastalık sayısının ortalama 2,7 olduğu; sadece 3 hastada altta yatan komorbid hastalık olmadığı gösterilmiştir (19). ABD Washington'da yapılan bir başka çalışmada ise yaş ortalaması 83 olan hastaların %94'ünde altta yatan kronik bir hastalığın varlığı; bahsi geçen hastaların %55'inin hospitalize edildiği, %34'ünün hayatını kaybettiği bildirilmiştir (21).

Transplasental geçiş ile ilgili literatür bilgileri henüz yetersizdir. Üçüncü trimesterde koronavirüs ile enfekte olduğu doğrulanan kadınlar üzerinde yapılan küçük örneklemlerle bir çalışmada, anneden çocuğa bulaşma olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Bu çalışmada, bütün hamile annelere sezaryen ile doğum yaptırılması da transplasental geçiş konusunda bilgi elde edilememesine neden olmuştur (22). Başka bir çalışmada düşük oranda (yaklaşık %1 dolayında) maternal

viremi görülmüş, ancak kordon kanında SARS-CoV-2 tespit edilmemiştir (23).

### **SARS-CoV-2'nin Hücreye Girişi**

A ve  $\beta$  koronavirüsler sadece memelileri enfekte etmektedir (24).

Virüsün konakçı ile yaşam döngüsü 5 basamaklıdır: bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salıverme her virüsde olduğu gibi virüsler konakçı reseptörlerine bir kez bağlandıktan sonra konakçı hücelere endositoz veya membran füzyonu (penetrasyon) yoluyla girerler. Viral RNA içerikler konakçı hücrelerin içine entegre olduğunda viral RNA replikasyon için çekirdeğe girer.

Viral mRNA, viral proteinleri yapmak için hücrenin DNA sını kullanarak biyosentez yapar. Daha sonra, yeni viral paritküller yapılır bu döneme de viral maturasyon denir ve hücre membranından ve salıverilir.

Koronavirüsler 4 yapısal protein içerirler: Spike (S), membrane (M), zarf (Z; envelop (E)) ve nükleokapsid (N) (25). Koronavirüslerin ve konak tropizminin çeşitliliğini belirleyen Spike, viral yüzeyden çıkan transmembran trimerik glikoproteinden yapıları olup iki fonksiyonel altbirimden oluşur: S1 altbirim konak hücre reseptörüne bağlanırken S2 altbirim viral ve selüler membranların füzyonundan sorumludur.

Angiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV için fonksiyonel reseptör olarak tanımlanmıştır (26). Yapısal ve fonksiyonel analizler, SARS-CoV-2 spike'ın da ACE2'ye bağlandığını göstermiştir (27-29). ACE2 ekspresyonu, akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanede yüksektir (30). Akciğerlerde ACE2 akciğer epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. SARS-CoV-2'nin

konak proteine bağlanmasını takiben spike proteini proteaz klivajına uğrar (31).

### **SARS-CoV-2' ye Konakçının Yanıtı**

SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların semptomları minimal ile ciddi solunum yetmezliğine; çoklu organ yetmezliği arasında dağılım gösterir. Bilgisayarlı tomografide asemptomatik hastada dahi akciğerlerde buzlu cam görünümüne rastlanmıştır (32). ACE2, alveoler boşluktaki akciğer epitel hücrelerinin apikal bölgesinde bol miktarda ekspresyon edilir (33,34) ve bu virüs bu bölgeye girerek tahribat yapar. Bu durum, distal havayollarında görülen erken akciğer hasarı ile uyumludur.

Epitelyal hücreler, alveolarmakrofajlar ve dendritik hücreler (DH), havayollarındaki doğal bağışıklığın üç temel komponentidir (35). DH, epitelyumun altında bulunurken makrofajlar, epitelyumun apikaline lokalizedir. DH ve makrofajlar bağışıklık kazanılana dek virüslere karşı doğal bağışıklık hücreleri olarak fonksiyon yapar, T hücre yanıtları, DH ve makrofajların antijen sunumu ile başlatılır. DH ve makrofajlar, virüs tarafından enfekte edilmiş hücreleri fagosite ederler (36). Virüsle enfekte olmuş apoptotik epitelyal hücreler DH ve makrofajlar tarafından fagosite edildiğinde T hücrelere antijen sunumu gerçekleşir.

ACE2'nin (dalak) dendritik hücre ve alveoler makrofajlarda ekspresyonunun olduğu ancak sınırlı kaldığı bildirilmiştir. SARS-CoV, ACE2 yanısıra DC-SIGN (dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin) aracılığıyla hem fagositik rolü olan hem de naif T hücrelerine antijen sunumunu başlatan dendritik hücrelerde ve DC-

SIGN-ilişkili protein (DC-SIGNR, L-SIGN)' e de bağlanabilmektedir (37-39).

DC-SIGN (CD209) C tipi bir lektin reseptörüdür ICAM-3 ve T hücrelerde ICAM-2 e bağlanarak naif T hücrelerin DC ile etkileşimini düzenleyen bir moleküldür. Dendritik hücre ve makrofajlarda bolca ekspresyon edilir ve son yıllarda antijen spesifik cevabı başlatmaktaki önemi üzerine çok sayıda yayın yapılmıştır. Bu antijen sunucu hücreler, viral antijenleri T hücrelere sunmak üzere, direne oldukları lenf nodlarına taşınır. Antiviral yanıtta CD4+ yardımcı T hücreler ve CD8+ sitotoksik T hücreler önemli role sahiptir.

CD4+ T hücreler, virüs-spesifik antikor üretimini desteklemek üzere B hücreleri aktive ederken CD8+ T hücreleri, virüsle enfekte hücreleri öldürür.

Ağır COVID-19 hastalarında özellikle periferik kan T hücrelerinde azalma ile karakterize lenfopeni görülmüştür (40, 41). Ciddi vakalarda, IL-6, IL-10, G-CSF, MCP1, MIP1 $\alpha$  ve TNF)- $\alpha$  gibi proinflatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonunda artış bildirilmiştir (40-42).

T hücrelerin tükenmesi hastalığın progresyonuna neden olur. Zira bu durumda spesifik antiviral yanıtta ve öldürücü T hücre yanıtında ciddi bir zafiyet söz konusu olur.

Granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF) doğal bağışıklık hücrelerinin çoğalmasına ve farklılaşmasına yardımcı olur ve T hücre fonksiyonunu artırır ancak fazlası doku hasarını başlatabilir (42,43).

SARS-CoV'un virüsle enfekte akciğer epitelyal hücrelerin IL-6 ya ek olarak IL-8 ürettiğini gösterilmiştir. IL-8 en güçlü kemokinlerden biridir (35). IL-8, nötrofiller ve T hücreler için kemoatraktandır. İnflatuvar hücrelerin



büyük miktarda infiltrasyonu, ciddi COVID-19 vakalarında akciğerde gösterilmiştir (44, 45). Bu hücreler muhtemelen doğal bağışıklık hücreleri ve adaptif bağışıklık hücrelerinin gruplaşması ile oluşur.

Doğal bağışıklık hücreleri arasında nötrofillerin öne çıkması beklenir. Nötrofiller de aslında hem yararlı hem zararlı olabilir çünkü nötrofil fagositozu sonrasında kendini imha eden bu hücreler içeriklerindeki enzimle vs ile akciğer hasarına neden olabilirler (46-48).

CD8+ T hücreler, sitotoksiktir. Ağır vakalarda CD4+ T hücrelerden türemeyen patolojik sitotoksik T hücreleri gösterilmiştir (49). Bu sitotoksik T hücreler, virüsü öldürebilmekte ancak aynı zamanda akciğer hasarına da katkıda bulunmaktadır (50).

Yapısal olarak, SARS koronavirüsü (SARS-CoV), insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile doğrudan etkileşime giren 14 bağlanma rezidüsü içeren iyi tanımlanmış bir bileşime sahiptir. Bu amino asitlerden 8'i SARS-CoV-2'de muhafaza edilmiştir (51). ARDS progresyonu ve COVID-19'daki geniş akciğer hasarı, ACE2'nin SARS-Co-2 için bir giriş yolu olabileceğinin başka göstergeleridir. İnsanda ACE2, hava yolu epitelyumu silyalarında ve alveolar tip II hücrelerde (surfaktan sentezleyen pulmoner hücreler) bol bulunur (33).

SARS-CoV-2 viral zarfı sivri uçlu spike adı verilen glikoproteinler içerir. Spike proteinleri koronavirüsün hücreye girişinde rol oynar. Spikeglikoproteinlerinin iki alt birimi mevcuttur. Hücreye giriş, S proteininin yüzey ünitesi olan S1 proteininin hedef hücrelerde yüzey reseptörüne bağlanmasına bağlıdır. S1 alt birimi hücre yüzeyinde anjiyotensin

dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanır; alt birim S2 ise hücre zarı ile birleşir (52,53).

Reseptöre bağlandıktan sonra S proteininin yapısının değişmesi virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırır. Daha sonra SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. Sonraki adımlar, RNA'nın viralreplikazpoliproteinleretranslasyonu ve viralproteinazlarla küçük parçalara bölünmesidir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmikretikulum ve Golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına serbest bırakılır (54)

Başka bir konak enzim olan serin proteaz TMPRSS2 SARS-CoV-2'nin hücreye girişini destekler (52, 53). ACE-2 ve TMPRSS2 bu nedenle viralenfektivite için gereklidir (55). ACE-2, SARS-CoV-2'nin yanı sıra diğer koronavirüslerin de reseptörüdür ve tip 2 alveolerepitel hücreleri ve endotelyumda eksprese edilir. Koronavirüs yüzeyindeki S-glikoprotein ACE2'ye bağlanır. Bu, S glikoproteininde yapısal bir değişikliğe yol açar ve sonuçta virionun içselleştirilmesine yol açan konakçı hücre proteazları (TMPRSS2) tarafından proteolitik sindirime izin verir (52).

ACE2'ye bağlanan virüs hücre içine alınmakta, hücre içerisinde replikasyonu başlamakta ve devamında şiddeti konağın yaşına ve bağışıklık sistemine göre değişen enflamatuvar reaksiyonlar zinciri gelişmektedir. Enfeksiyon öncelikle doğal (innate) bağışıklık sistemini etkilemekte ve interferon başta olmak üzere sitokinlerin (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, vb.)

salınımına neden olmaktadır. Bazı olgularda, aşırı sitokin salınımı “sitokin fırtınası” yaratarak solunum sistemi başta olmak üzere çoklu organ hasarı gelişebilir. Sitokin fırtınası; SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonuna benzer şekilde ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok miktarda proinflatuar sitokin (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL6, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınımıyla sonuçlanan, ARDS, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilen, yoğun ve kontrolsüz bir sistemik inflamatuar yanıttır (44). Lancet’de yayınlanan bir COVID-19’lu olgu serisinde %14.6 (6/41) olguda ölüm nedeninin ARDS olduğu bildirilmiştir (11).

## SONUÇ

Bugünlerde tüm dünyayı sağlık ve ekonomi yönünden etkileyen bir pandemi dönemi içerisindeyiz. Vaka sayılarının ve ölüm oranlarının bir an önce azalması ve pandeminin sonlanması için COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-CoV-2’ye etki edebilecek onaylanmış güvenli tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Tedaviye giden süreç, öncelikle hastalık etkeninin iyi tanınması ile başlar. Bu derleme, literatürde COVID-19 hastalığının patogeneze ilişkin güncel verileri ortaya koymaktadır ancak daha ileri düzeyde planlanacak hücre kültürü, hayvan deneyleri ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization, WHO Director-General’s Remarks at the Media Briefing On 2019-nCoV Date: 11.02.2020. Available: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11february-2020)

2. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
3. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. Clin Chem. 2020; 66(4):549- 555. doi:10.1093/clinchem/hvaa029
4. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: Epidemiology. Respirology. 2003; 8:9–14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x.
5. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Date:16.02.2020. Available: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020; 26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
7. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C. et al. Transmission of 2019 nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med. 2020; 382(10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
8. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020; 382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
9. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. Euro Surveill. 2020; 25(5):2000062. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062.
10. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM. et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. J Clin Med. 2020; 9(2):538. doi: 10.3390/jcm9020538.

11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199- 1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
13. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020; 104(3):246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
14. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
15. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020; 221(11):1757-1761. doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
17. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 *JAMA.* 2020; 323(14):1406- 1407. doi:10.1001/jama.2020.2565
18. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China . *JAMA.* 2020; 323(11):1061- 1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
19. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
20. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020; 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
21. Mc Michael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG et al. Epidemiology of COVID-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020 382(21):2005-2011. doi: 10.1056/NEJMoa2005412.
22. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
23. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
24. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens* 2020; 9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
25. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM, The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003; 77(16):8801-11. doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003.
26. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, *Nature.* 2003; 426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
27. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV, *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525(1):135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
28. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veelsler D. Structure,



- function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
29. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4):562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
  30. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020; 14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
  31. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(14):5871-6. doi: 10.1073/pnas.0809524106.
  32. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou C-Q, He J-X et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708- 1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
  33. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570.
  34. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005; 79(23):14614-14621. doi:10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005
  35. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-T. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 2009; 83(7):3039- 3048. doi:10.1128/JVI.01792-08
  36. Fujimoto I, Pan J, Takizawa T, Nakanishi Y. Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages. *J Virol*. 2000; 74(7):3399- 3403. doi:10.1128/jvi.74.7.3399-3403.2000
  37. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(44):15748- 15753. doi:10.1073/pnas.0403812101
  38. Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Möller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M et al. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2004; 78(21):12090- 12095. doi:10.1128/JVI.78.21.12090-12095.2004.
  39. Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong W-P, Schwartz O et al. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol*. 2004; 78(11):5642- 5650. doi:10.1128/JVI.78.11.5642-5650.2004
  40. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wnag D, Zhao C, Qi Y et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020; Mar 13 nwa041. doi: 10.1093/nsr/nwa041
  41. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12;ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
  42. Huang H, Wang S, Jiang T, Fan R, Zhang Z, Mu J et al. High levels of circulating GM-CSF<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: A prospective cohort study. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(6):602- 610. doi:10.1038/s41423-018-0164-2
  43. Croxford AL, Lanzinger M, Hartmann FJ, Schreiner B, Mair F, Pelczar P et al. The cytokine GM-CSF drives the inflammatory signature of CCR2<sup>+</sup> monocytes and licenses autoimmunity. *Immunity*. 2015;

- 43(3):502- 514.  
doi:10.1016/j.immuni.2015.08.010
44. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome . *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420- 422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
  45. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(5):700-704. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010
  46. Young RE, Thompson RD, Larbi KY, La M, Roberts CE, Shapiro SD, et al. Neutrophil elastase (NE)-deficient mice demonstrate a nonredundant role for NE in neutrophil migration, generation of proinflammatory mediators, and phagocytosis in response to zymosan particles in vivo. *J Immunol.* 2004; 172(7):4493- 4502. doi:10.4049/jimmunol.172.7.4493
  47. Liu S, Su X, Pan P, Zhang L, Hu Y, Tan H et al. Neutrophil extracellular traps are indirectly triggered by lipopolysaccharide and contribute to acute lung injury. *Sci Rep.* 2016; 6:37252 doi:10.1038/srep37252
  48. Koutsogiannaki S., M. Shimaoka, K. Yuki, The use of volatile anesthetics as sedatives for acute respiratory distress syndrome. *Transl Perioper Pain Med.* 2019; 6(2):27-38. doi: 10.31480/2330-4871/084.
  49. Fang M, Siciliano NA, Hersperger AR, Roscoe F, Hu A, Ma X et al. Perforin-dependent CD4+ T-cell cytotoxicity contributes to control a murinepox virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(25):9983-8. doi: 10.1073/pnas.1202143109.
  50. Small BA, Dressel SA, Lawrence CW, Drake 3rd DR, Stoler MH, Enelow RI, et al. CD8(+) T cell-mediated injury in vivo progresses in the absence of effector T cells. *J Exp Med.* 2001; 194(12):1835-46. doi: 10.1084/jem.194.12.1835.
  51. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
  52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
  53. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I et al . Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(13):7001-7003. doi: 10.1073/pnas.2002589117.
  54. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020; 24:91–98 doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
  55. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020 ;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313