



Koronavirüs (COVID-19) ve Sinir Sistemi; Bilinenlerin Ötesinde

Coronavirus (COVID-19) and Nervous System; Beyond the Known

Ayşegül Yurt, Mustafa Saygın

Süleyman Demirel Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fiziyoloji Ana Bilim Dalı.

Öz

Son yirmi yılda farklı formlarda karşımıza çıkan korona virüsler, hafif soğuk algınlığından şiddetli vakalara neden olabilen bir virüs ailesidir. Son olarak 2019 yılının sonlarında ortaya çıkan yeni tip korona virüs (Covid-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2) oldukça bulaşıcı özelliğe sahiptir. Mortalite oranı düşük, morbidite oranı ise yüksektir. Bu güne kadar yaklaşık 17 milyon vakanın görülmesine ve 700 bin kadar ise ölüme neden olmuştur. Korona virüsler tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. Genetik ve antijenik özelliklerine dayanarak dört alt gruba ayrılır. Alfa-coronavirüsler, Beta-coronavirüsler, Delta-coronavirüsler ve Gama-coronavirüsler. SARS-CoV2'nin hedef reseptörü ACE2 enzimidir. ACE2 enzimi; vücutta yaygın olarak akciğerler, kardiyovasküler sistem, böbrekler, sinir sistemi ve kılcal damar endoteli dahil birçok dokuda ekspres edilir. Dolayısıyla kan dolaşımına bir kere vücuda giren virüs birçok dokuda semptomlara neden olur. Koronavirüsler; solunum, sindirim, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olur. Nöroinvazif eğilim gösteren korona virüsler; kan beyin bariyerinin kılcal damar endotelinde yıkıma neden olur, sitokin fırtınası ile damar geçirgenliğini artırarak veya periferik sinirlerdeki (koku siniri, vagus siniri) ACE2 enzimine tutunarak santral sinir sistemine ulaşabilir. Nörodejeneratif hastalıkları arttırabilir, presemptomatik hastaları semptomatik hale getirebilir. Nörodejeneratif hastalıkların altta yatan mekanizmasının sitokin fırtınası olması, Covid-19'lu hastaların daha sonra ki süreçlerde de nörodejeneratif hastalık profili açısından değerlendirilmesi gerektiği öngörülmektedir. Bu çalışmanın amacı SARS-CoV2'nin sinir sistemi üzerinde ki olası etkilerine ve enfekte olan bireyleri daha sonraki süreçte olası nörodejeneratif hastalıklar açısından değerlendirilmesine dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV2, Sinir Sistemi, ACE2 enzimi, Sitokin Fırtınası, Uyku

Abstract

Corona viruses, which have appeared in different forms in the last two decades, are a family of viruses that can cause severe cases from mild colds. Finally the new type of corona virus (Covid-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2), which appeared in late 2019, has a highly contagious feature. The mortality rate is low and the morbidity rate is high. Until today about 17 million cases and it caused the death of approximately 700 thousand patients. Corona viruses are enveloped viruses with a single stranded RNA genome. It is divided into four subgroups according to its genetic and antigenic properties. Alpha-coronaviruses, Beta-coronaviruses, Delta-coronaviruses and Gamma-coronaviruses. The target receptor of SARS-CoV2 is the ACE2 enzyme. ACE2 enzyme is commonly expressed in the body in many tissues, including the lungs, cardiovascular system, kidneys, nervous system, and capillary endothelium. Therefore, the virus that enters the blood circulation once causes symptoms in many tissues. Coronaviruses; causes respiratory, digestive, hepatic and neurological diseases. Corona viruses with neuroinvasive tendency; it causes destruction in the capillary endothelium of the blood brain barrier, it can reach the central nervous system by increasing the vascular permeability by storming cytokines or by attaching to the ACE2 enzyme in the peripheral nerves (smell nerve, vagus nerve). It can increase neurodegenerative diseases and make presymptomatic patients symptomatic. It is to predict that the underlying mechanism of neurodegenerative diseases is cytokine storm, and patients with Covid-19 should be evaluated in terms of neurodegenerative disease profile later on. The aim of this study is to draw attention to the possible effects of SARS-CoV2 on the nervous system and the evaluation of infected individuals in terms of possible neurodegenerative diseases in the later process.

Key words: SARS-CoV2, Nervous System, ACE2 Enzyme, Cytokine Storm, Sleep

Öğr. Gör. Ayşegül Yurt

Iğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO Karaağaç Kampüsü, Merkez, Iğdır

Tel: 0 476 2230010

E mail: aysegulyurt@igdir.edu.tr



Koronavirüs Ailesi

Son yirmi yılda üç defa farklı formlarda karşımıza çıkan korona virüsler; hafif soğuk algınlığından şiddetli vakalara neden olabilecek bir virüs ailesidir. 2002-2003 yıllarında ortaya çıkan SARS-CoV(SARS) korona virüsü, 2012 yılın da ise MERS-CoV korona virüsü büyük salgınlara neden olarak halk sağlığını tehdit etmiştir. 2019 yılının Aralık ayında meydana gelen ve pnömoniye neden olan yeni tip korona virüs (Covid-19, 2019-nCoV, SARS-CoV2), oldukça bulaşıcı özelliğe sahip bir virüştür ve ciddi salgına neden olduğu için Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından küresel bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir (1).

Korona virüsler tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. Genetik ve antijenik özelliklerine dayanarak alfa-coronavirüsler, beta-coronavirüsler, delta-corona virüsler ve gama-coronavirüsler olarak dört gruba ayrılır (2). SARS-CoV2, SARS ile farklılık ve benzerlikler göstermektedir, insanı hızlı enfekte edebilen yeni bir beta koronavirüştür (3). Koronavirüsler; insanlar, diğer memeliler ve kuşlar arasında geniş bir şekilde dağılım gösterir, solunum, sindirim, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olur. Uzun süre model sistemler sağlayan ensefalit ve multiple skleroz gibi santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarının incelenmesi için en iyi çalışılan koronavirüs türü, beta korona virüslerdir (4).

Viral enfeksiyonlar; virüsün konakçı hücrenin içine girmesine bağlıdır, hücre içine girmek için hücrenin reseptör mekanizmalarını kullanır. SARS ve SARS-CoV2 gibi korona virüslerin hücresel reseptörleri ACE2 enzimi, Tip II transmembran serin proteaz ailesine ait olan transmembran proteaz serin tip2 (TMPRSS2) enzimleridir. SARS-CoV2'nin ACE2 enzimine yüksek afiniteli bağlandığı gösterilmiş (5), TMPRSS2'nin ise SARS-CoV ve SARS-CoV2'nin konakçı hücrelere girişi için çok önemli olduğu gösterilmiştir (6). SARS-CoV2'nin hücre girişi, S proteininin spesifik hücresel reseptöre bağlanmasına ve S proteininin konakçı hücre proteazları tarafından hazırlanmasına bağlıdır. SARS-CoV2, hücresel reseptör

ACE2'ye bağlanmak için S1 alanı içindeki reseptör bağlanma alanını kullanır; bu durum, TMPRSS2'nin S1 ve S2 bölgelerinde protein S'nin bölünmesi üzerindeki etkilerini tetikleyebilir ve viral giriş için hücre zarı füzyonunu başlatabilir. Virüs girişinin reseptörleri ve araçları viral konak ve hücreyi belirlemek için önemli olduğundan, SARS-CoV2 enfeksiyonunun yolu ve enfekte olmuş organ, ACE2 ve TMPRSS2'nin ekspresyonuna ve dağılımına bağlı olabilir. ACE2 ve TMPRSS2'nin yalnızca akciğer dokularında değil, aynı zamanda kalp, böbrek, karaciğer, kolon, yemek borusu, beyin, safra kesesi ve testis dahil olmak üzere akciğer dışı organlarda da eksprese edildiğini göstermiştir (6-8).

SARS-CoV2'nin Hedef Reseptörü ve RAS

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), esas olarak anjiyotensin II (Ang II) hormonu yardımıyla kardiyovasküler sistemi düzenleyen başlıca sistemlerden biridir, uzun süre hem hücre içi hem de endokrin sistemde birçok fizyolojik olayları etkileyen bir reseptör ve düzenleyici olarak anjiotensinojeni kullanan, karmaşık bir yapıdır. Öncül bir proteinden (anjiotensinojen), damar daraltıcı etkisi olan oktapeptid yapıdaki Ang II dönüşüm için anahtar enzim söz konusudur. Anjiotensinojen'den Ang I oluşumunda renin rol alırken; Ang II oluşumu için gerekli olan enzim metalloproteinaz yapıdaki Anjiotensin Dönüştürücü Enzim(ACE)'dir (9). Ang II, kan damarları, böbrek hemodinamiği ve endokrin sistem üzerinde etkili olarak kardiyovasküler fonksiyon ve vücut sıvısı regülasyonunun kontrolünde önemli bir rol oynar. Ang II'nin bir parakrin hormon olarak işlev görebildiğine dair çalışmalar da vardır, bazı çalışmalar bu peptidin beyin de dahil olmak üzere çeşitli dokular tarafından sentezlenip salınabileceğini göstermiştir (10). ACE enzimi iki izoformu olan bir transmembran proteini-dir. Somatik ve testiküler ACE. Testiküler ACE erkek üreme sisteminde ve erkek infertilitesinde oldukça önemli rol almaktadır. Somatik ACE ise gelişimsel süreçler, inflamasyon, bağışıklık ve nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynar (11, 12). ACE2, ACE'nin homoloğudur. Dizileri arasında yüksek benzerlik ol-



masına rağmen ACE esas olarak Ang II'nin üretilmesinde rol alırken, ACE2; Ang II'nin plazma seviyesini düşürerek Ang(1-7) üretiminde rol alır. ACE2 aktivitesi klasik ACE inhibitörlerinden de etkilenmez (13, 14). Ang II etkilerini, anjiyotensin tip 1 (AT1) veya tip 2 (AT2) reseptörleri ile gösterir (15). Ang II'nin fizyolojik etkilerinin çoğunu kalp ve kan damarı, böbrek, karaciğer, rahim, adrenal bez ve beyinde bulunan AT1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir (16).

ACE2 enzimi vücutta yaygın olarak; akciğerler, kardiyovasküler sistem, böbrekler, santral sinir sistemi ve adipoz doku gibi birçok dokuda ekspresyon edilir. ACE2 enzimi; SARS-CoV2'nin reseptörü olarak tanımlanmış bağışıklık sistemi, kalp ve damar ile ilgili hastalıklarda, inflamasyon gibi patolojik durumlarında korona virüsün etkili ajanı olarak değerlendirilmiştir (17).

ACE, Ang II üreten anahtar enzimdir, kardiyovasküler hastalık patogenezi, vazokonstriksiyon ve oksidatif stres ile ilişkilidir (18). ACE2 enzimi; Ang 1-7'nin plazma seviyesini artırarak, ACE/Ang II/AT1 reseptör eksenine karşı kardiyovasküler koruma, vazodilatasyon, anti-oksidatif etki ile strese karşı doku koruması ve antinosiseptif (ağrı kesici) gibi etkiler gösterir (19). Ang II, iskemik hasarda serebral hasarı artırdığı bilinir. ACE2, Ang (1-7) üretimini artırıp Ang II seviyesini azaltarak, AngII/Ang (1-7) oranı düşürür. ACE2, iskemik beyin hasarı üzerinde koruyucu etkiler sahip olduğu ve bu koruyucu etkinin kan basıncından bağımsız olduğu gösterilmiştir. ACE2 enzimi, oksidatif strese karşı etkili maddelerin ve anjiyojenik faktör seviyesini miktarının arttırdığı gösterilmiştir (20).

Transmembran metaloproteinaz olan ACE2 enzimi, hücrelere SARS-CoV2 girişi için bir konak reseptör olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV2'nin ACE2'ye bağlanması ve ACE2'yi özümseyip içine alması bu enzimin işlevlerini down regüle ettiği gösterilmiştir ve Ang II/AT1R eylemlerini dengesiz bıraktığı gösterilmiştir (21).

Beyinde; ACE2 ekspresyonu esas olarak nöronlarda, motor korteks, caudate putamen, talamus, raphe çekirdeği, traktus soliter ve nukleus ambiguus da da-

ğılım göstermektedir (22). ACE2/Ang1-7/MasR ekseninin düzensizliği inme, bilişsel gerileme, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ve ağrı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Uyku

Sistemik enfeksiyonlarda, iltihaplanmaya yanıt olarak hastalık davranışının bir bileşeni olan uyku sıklıkla değişir. Her yıl farklı patojenlerin neden olduğu, farklı organları ve sistemleri etkileyebilen akut hastalıklar yaşanmaktadır. Uyanıklılık durumunun düzenlenmesinde anahtar rol alan nöral düğümler, inflamasyon durumundan etkilenirler. Nöronların enfeksiyonların da uyku değişiklikleri, normal sağlıklı uyku halinden farklıdır. Beyin enfeksiyonları, uykuyu düzenleyen nöronal hücre gruplarını hedef alabilir (24).

Uyku bozuklukları, çeşitli düzenleyici mekanizmalarının arızalanması nedeniyle ortaya çıkar. Uykuyla ilgili en yaygın şikayet olan uykusuzluk, bir bireyin fiziksel ve zihinsel durumunu yansıtan çok boyutlu bir durumdur. Uykuyu başlatma, sürdürme ve pekiştirmede bir zorluk veya genel olarak kötü bir uyku kalitesi olarak tanımlanır.

Uyku, homeostazı ve insan yaşam kalitesini sürdürmek için hayati bir süreçtir. İyi uyku kalitesinin sağlık ve ruh sağlığı üzerinde etkileri vardır. Son on yılda yapılan araştırmalar uyku bozukluklarının; bulaşıcı hastalık riskinin artması, bir dizi hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesi ve depresyon insidansı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu iddiasını giderek doğrulanmıştır (25).

SARS-CoV2 salgını toplumda çoğunluğun rutinlerini değiştirirken uyku kalitesi üzerinde de belirgin bir şekilde etkili olmuştur. Uyku yoksunluğu altındaki bireyler de interferon (IFN), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin aktivitesinde bir artış olduğunda uyku ve bağışıklık konusu da tartışılmıştır. Uyku kalitesinin azalması bağışıklık sistemini olumsuz bir şekilde etkilediği yaygın bir kanıdır. Uyku, bağışıklığın sürdürülmesinde önemli bir rol oynar; uyku kalitesini etkileyen koşullar, bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasızlıkta artış ile ilişkilendirilmiştir (26).



SARS-CoV2 ve Sinir Sistemi

SARS-CoV2 hızlı yayılım ve hızlı mutasyon gösteren bir özelliğe sahiptir. Mortalite oranı düşük olmasına rağmen morbidite oranı oldukça yüksektir. Solunum sistemini etkileyerek şiddetli solunum sıkıntısına neden olarak spesifik klinik belirtiler gösterir. Ancak çeşitli vaka raporlarında nörolojik semptomlar kaydedilmiş ve bu semptomlar;

1. Akut serebrovasküler hastalıklara bağlı semptomlar,
2. İntrakraniyal enfeksiyona bağlı semptomlar,
3. Periferik sinir sistemi semptomları ve
4. Nöromusküler semptomlar, olarak dört kategoride sınıflandırılmıştır. Bu semptomların yanında Covid-19'lu hastaların yaklaşık %35'inde baş ağrısı ve enfeksiyonun ilk başlarında ise hastalarda koku duyusu kayıpları rapor edilmiştir (27).

Nöroinvaziv eğilim özellik, korona virüslerin ortak özellikleri olarak gösterilmiştir. SARS ve MERS korona virüslerinde nörolojik hasar tespit edilmiş ve yapılan çalışma da hastaların beyin omurilik sıvılarında ve ölen hastaların beyin dokularında SARS-CoV mRNA tespit edilmiştir (28, 29). SARS ve SARS-CoV2 arasındaki yüksek benzerlik göstermesi, SARS-CoV2'nin de benzer bir potansiyele sahip olması kaçınılmaz olarak düşünülmüştür (30). Ayrıca enfeksiyonun ilk aşamasında veya viral invazyonun düşük olduğu durumlarda dahi SARS-CoV2'in akciğerlerden önce Santral Sinir Sistemini (SSS) etkileyebileceği üzerinde de durulmuştur (27).

Kan Beyin Bariyeri; Tüm omurgalı canlılarda; beyin dokusu, kan beyin bariyeri (KBB) tarafından, kanda bulunan maddelere karşı korunur ve santral sinir sisteminin homeostazı sağlanır. KBB, beyinin kan kapillerleri endoteli tarafından oluşturulmuş fiziksel, sinirsel ve hormonal uyarılardan etkilenen dinamik bir engeldir. Periferik dokulardaki endotelden farklı bir yapı gösterir. Kılcal damar endoteli yapısında bulunan tight junctionlar sayesinde plazmada taşınan maddelerin serbestçe beyin dokusuna giriş çıkışı engellenmiş olur. Ayrıca beyin kılcal endotel hücrelerinde bol miktarda mitokondri bulunur. Bu özellik

sayesinde kan plazması arasında iyon farklılıklarını korumak için gerekli enerji sağlanmış olur (31). Beyin kılcal damarların etrafını saran bazal lamina içerisinde perisitler bulunur, bu yapılar damar endotel yapısını bozmaz. Bazal laminanın dışında ise astrositik ayaklar bulunur. Bu yapılar doğrudan geçirgenlik üzerinde direkt etkili olmamasına rağmen KBB'ni oluşturmak ve iyon dengesini sağlama da etkili olduğu düşünülmektedir (32, 33)

Beyindeki RAS'ın en güçlü aracısı olan Ang II; AT1 reseptörüne etki ederek, artmış inflamasyon ve oksidatif stresin neden olduğu nöronal homeostazın bozulması, vasküler yeniden şekillenme ve endotelial disfonksiyon gibi farklı mekanizmalar yoluyla vasküler demansa neden olduğu gösterilmiştir. (34). RAS aktivasyonu, Ang II miktarını artırarak böbrek tübüllerinde Na-su tutulumunun ve vasküler tonusun artmasına neden olarak kapiller endotelin hasarlanmasına böbrekte, kalpte ve özellikle de sinir sisteminde hasara neden olduğu rapor edilmiştir (35). Kan-beyin bariyeri düzeyinde önem kazanan diğer RAS bileşenleri arasında ACE2, Ang (1-7), AT2, Mas ve AT4 reseptörleri bulunur. Çeşitli anjiyotensin hormonları, beyin endotel hücreleri ve perisitleri üzerinde, zararlı veya faydalı etkilere sahip spesifik reseptörler aracılığıyla karmaşık eylemler gerçekleştirir. Yapılan çalışmalarda RAS'ın aktivasyonu ile birlikte, ACE2 / Ang (1-7) / Mas ekseninin kan-beyin bariyerinde koruyucu etki oluşturduğunu da gösterilmiştir (34). Ang (1-7), damarların genişlemesine neden olduğu, hücre büyümesini engellediği, endotel hücre aktivitesini ve vasküler patolojiyi koruduğu gösterilmiştir (35). Histopatolojik çalışmalar da, viral enfeksiyonların endotelial hücreleri etkileyerek, endotelit'e neden olan yaygın endotelial enflamasyona ve arteriyal - venöz dolaşımı etkileyerek makro - mikro dolaşımda tromboza neden olduğu gösterilmiştir. Virüsler sadece endotelial hücrelerle doğrudan etkileşime girmez ayrıca KBB yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozan proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adhezyon moleküllerinin artması sonucu ile de KBB'ni bozar. KBB'deki bir bozulma, viral partikül-



lerin ve enfekte olmuş bağışıklık hücrelerinin, enflamatuar araçların seviyelerini daha da yükseltmesini kolaylaştırır (36). Spesifik olarak, beyin endoteliyle ilgili SARS-CoV2 sivri proteini, KBB'nin dengesizleşmesine neden olduğu, proenflamatuar bir durumu artırdığı gösterilmiştir. KBB'nin disfonksiyonu, özellikle nöroanatomik olarak nerede ortaya çıktığı da önemli olarak değerlendirilmiş, COVID-19'da görülen olası gözlemlenen nörolojik komplikasyonlara bir açıklık getirebileceği üzerinde durulmuştur. Buzhdygan ve arkadaşlarının (2020) yapmış olduğu çalışma da SARS-CoV2'nin de SARS gibi nöroinvasiv özelliği kanıtlanmıştır (37).

SARS-CoV2'nin Nöroinvasyonu ve Olası Bulaş Yolları

Nöronal yol; korona virüsün SSS'ne invazyonunu gösteren az sayıda da kanıt olmasına rağmen meningoensefalitli bir hastanın (38) ve parkinsonlu bir hastanın frontal lobunda nörol ve kılcak damar endotel hücrelerinde viral partiküller tespit bildirilmiştir (39). Hayvan çalışmalarında İnsan korona virüsü ve SARS CoV'un koku siniri ile SSS'ne giriş yaptığı gösterilmiştir. SARS-CoV ve insan korona virüsünün ACE2'yi eksprese eden koku alma sinirinden koku alma soğanını enfekte ettiği, daha sonrasında transnöral yolla beyin sapını da enfekte ettiği gösterilmiştir (40). İnsan korona virüsünün 7 günden az bir sürede SSS'ne yayıldığı ve sadece nöronlarda değil, glial hücrelerde de tespit edildiği görülmüştür (41). Bir diğer nöronal yolak vagus siniri üzerinde durulmuş, akciğerleri enfekte eden virüs vagus siniri üzerinden akciğerlerden beyin sapına ve solunum merkezine ulaşabileceği düşünülmüştür(42) ancak kesin kanıt yoktur.

Hematojen yol; SARS'ın, solunum yollarının viral enfeksiyonu sonrası salınan aşırı miktarda sitokin ve kemokinin neden olduğu KBB geçirgenliğinden faydalana bileceğinden şüphelenilmiştir (43).

Hedef hücre; SARS ve SARS-CoV2'nin hedef reseptörü ACE2 enzimidir. ACE2; kalp, böbrek ve damar sisteminde yüksek oranda eksprese edilir. Nazofarenks, akciğer, mide, ince bağırsak, kolon, deri, lenf

nodu, timus, kemik iliği, dalak ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli periferik dokularda da tespit edilmiştir. Ayrıca, ACE2-mRNA beynin çeşitli bölgelerinde tespit edilmiştir (44). Bu nedenle SARS ve SARS-CoV2 nöronları doğrudan hedef alabilir ve yayılım gösterebileceği üzerinde durulmuştur.

ACE2 enziminin sinir sisteminde eksprese edilmesi, dolaylı ya da doğrudan sinir sisteminde ki mekanizmaları etkileyerek nörolojik semptomlara yol açabileceği üzerinde durulmuş, Covid-19'lu ölen hastaların otopsi sonuçlarında beyin dokusunun hiperemik ve ödemli olduğu ve bazı nöronların dejenere olduğu gösterilmiştir. Covid-19'un sinir sistemi üzerindeki etkilerini araştırmak için hastaneye başvuran Covid-19 tanılı hastalar nörolojik olarak değerlendirilmiş, şiddetli enfeksiyonu olan bu hastalarda, nörolojik belirtilerin de çok şiddetli olduğu görülmüştür. Bu araştırma esnasında sadece nörolojik bulgularla hastaneye başvuran hastalarda da SARS-CoV2 tespit edilmiştir (45).

SARS-CoV2 ve Sitokin Fırtınası

SARS-CoV2 enfeksiyonunun bağışıklık sistemi ilgili bir diğer reaksiyonu sitokin fırtınasıdır, santral sinir sistemi dokusunun iltihaplanmasına ve yaralanmasına yol açabilir. SARS-CoV2, santral sinir sistemi üzerindeki etkileri akut bir şekilde değil, aynı zamanda zaman içinde de öngörülemez sonuçlara sebep olabilen bir sitokin fırtınasına neden olur (46). Akut nekrotizan ensefalopati (ANE), influenza ve diğer viral enfeksiyonların nadir görülen bir komplikasyonudur ve kan-beyin bariyeri yıkımı ile sonuçlanır. Ancak doğrudan viral invazyon veya parainfeksiyöz demiyelinizasyon olmaksızın intrakraniyal sitokin fırtınaları ile ilişkilidir. Daha önceki çalışmalar, şiddetli COVID-19'lu bir hasta alt grubunun sitokin fırtına sendromuna sahip olabileceğini düşündürmektedir (47).

Korona virüsler çok yeni patojenler olduğu için toplumda bu patojenlere karşı bir bağışıklık yoktur. Dolayısıyla bu patojenle karşılaşan kişilerde doğuştan gelen bağışıklık sistemi devreye girer, hızlı ve abartılı bir yanıt verebilir. SARS enfeksiyonu durumunda,



dendritik hücreler, monositler veya makrofajlar gibi hematopoetik hücrelerin istilası, tümör nekroz faktörü (TNF) sitokin remini artırır. SARS ve SARS-CoV2 arasındaki genetik benzerlik göz önünde bulundurulursa, SARS-CoV2 durumunda da sitokinlerin üretimi artar. Sitokin fırtınasının akciğerlerde ki yıkıcı etkisi bilinmektedir. Ancak enfeksiyonun başlarında veya üçüncü fazında sinir sisteminde akut veya subakut tutulum yapıp yapmayacağı bilinmemektedir (48).

Daha nceki çalışmalardan yola çıkarak, yüksek sitokin/kemokin seviyeleri ile ilişkili nöroenflamasyon, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı veya bazı nörodejeneratif kronik hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (49). Birçok durumda, ciddi SARS sendromlarına özgü sitokin fırtınasını tetikleyen immünolojik mekanizmalar, birçok nörodejeneratif hastalıkların başlangıcında veya ilerlemelerinde önemli bir rol oynar (46).

Covid-19 salgını sırasında İtalya' da retrospektif çalışmada Tor Vergata Üniversitesi Hastanesi Parkinson Hastalığı kliniğinde hasta ve hastabakıcılardan gelen bilgilendirme mesajları toplanıp değerlendirme yapılmış ve bu hastaların yaklaşık % 50'sin de motor bozukluklarında (titreme, sertlik, yürüyüş zorlukları) bir artış yaşadığı, %18'in de nöropsikiyatrik semptomların arttığı görülmüştür (50). SARS-CoV2'nin Myastenia Graves hastaların da Miyastatik krizleri arttırdığı görülmüş (51), Alzheimer hastaları için dolaylı veya direk etkileyebileceği üzerinde durulmuş ve presemptomatik Alzheimer hastalarını da tetikleyebileceği sonucuna varılmıştır (52).

SARS-CoV2, enfeksiyon için SARS ile aynı giriş reseptörü, ACE2'yi kullanır. Viral replikasyonun hızlı ve erken başlangıcı, kitlesel epitelyal ve endotel hücre apoptozuna ve vasküler sızıntıya neden olarak, bol miktarda pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını tetikleyebilir. Ayrıca, SARS-CoV2 enfeksiyonu makrofajlarda ve lenfositlerde apoptoza neden olabilir (53). SARS-CoV2'nin ACE2 enzimini downregule ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. ACE2 fonksiyonlarındaki azalma RAS işlev

bozukluğuna neden olabilir ve inflamasyonu ve vasküler geçirgenliği artırabilir (54). Yapılan fare deneylerinde ACE2 enziminin azalması damar geçirgenliği artmasına bağlı olarak gelişen akciğer ödemi, nötrofil birikimini ve azalan akciğer fonksiyonunu ile sonuçlanmıştır. Ayrıca artan sitokinler de ACE2 enzimi üzerinde etkili olarak sitokin fırtınasının neden olduğu tabloyu ağırlaştırabilir sonucuna varılmıştır (55). SARS-CoV2'nin Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi üzerindeki olası etkileri üzerinde yeterli çalışma bulunmamakla birlikte daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurulurken araştırmacıları bu alanda çalışmaya yönelmiştir. Sinir sistemi de dahil birçok doku ve organın kendine özgü RAS sisteminin olması ve ACE2 enziminin yoğun bir Şekilde ekspresye edilmesi, korona virüslerin sistemik olarak beyin dahi birçok dokuda hasar oluşturması kaçınılmaz oluyor. Yeni bir patojen olan korona virüslere karşı net bir tedavinin olmaması enfeksiyon durumunda doku ve organları korumak ne çıkmaktadır.

SARS ve SARS-CoV2 ile ilgili yapılan çalışmalarda korona virüsler ACE2 enzimi üzerinden veya sitokin fırtınası ile sinir sistemini etkiler, hasar oluşturabilir veya nörolojik hastalıkların başlangıcını tetikleyebilir. Nörodejeneratif hastalıkların patolojisi ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki; bu hastalıkların altta yatan önemli mekanizmalardan biri mekanizması sitokin fırtınasıdır. Dolayısıyla korona virüsler enfekte olan hastaların olası bir sitokin fırtınasına maruz kalması da göz önünde bulundurulursa, bu hastalıkların daha erken yaşlarda görülmesi veya daha kötü prognoza neden olması da olası soru işaretleri olarak kafalarda kalmaktadır. Bu veriler kesin olmamakla birlikte korona virüs ile enfekte olan hastaların takip edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıkar. Aksi durumda bu bilgiler doğrultusunda hastanelerde şu an nörolojik hastalıkların da salgın Őeklinde sayısının artmış olması gerekirdi. Ancak hayatını kaybeden hastalarda yapılan çalışmalarda belirgin sinir hasarının olduğu net bir Şekilde gösterilmiş olmasına rağmen, korona virüsü ayakta veya hastanede geçiren bireylerde ki hasarın ne durumda olduğu bilinmemektedir. Bu du-



rumda şu an korona virüs salgını yaşayan insanlığı, ilerleyen zamanlarda nasıl hastalık profili yaşayacağı konusunda endişelendirmektedir.

Sonuç

Korona virüslerin nöroinvazif özellik göstermesi, nörolojik semptomların arttırması, sitokin fırtınasına neden olması ve ayrıca sitokin fırtınasının da nörodegeneratif hastalıkların altta yatan mekanizması olarak değerlendirilmesi; SARS-CoV2 ile enfekte olan hastaları nasıl bir profil beklediği soru işareti olarak karşımıza çıkarmaktadır. Ayrıca enfeksiyonun şiddetine göre nörolojik semptomların şiddetin de artış olması SARS-CoV2'nin sinir sistemi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler doğrultusunda enfekte olup iyileşen hastaların ileriye yönelik takip edilmesidir. Hayatımıza da olan bu enfeksiyona karşı ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu derlemenin amacı, araştırmacıları korona virüslerin sinir sistemi üzerinde ki olası etki mekanizmalarını daha anlaşılır kılmak için çalışmalara yöneltmektir. Bu alanda daha somut verilere ulaşılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2019;17(3):181-92.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
4. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research*. 81: Elsevier; 2011. p. 85-164.
5. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.

6. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *Journal of virology*. 2019;93(6).
7. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020:110678.
8. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005;11(8):875-9.
9. Turner AJ. ACE2 cell biology, regulation, and physiological functions. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)*. 2015:185.
10. Schiavone MT, Santos R, Brosnihan KB, Khosla MC, Ferrario CM. Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(11):4095-8.
11. Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Bernstein EA, Janjulia T, Taylor B, Giani JF, et al. Rediscovering ACE: novel insights into the many roles of the angiotensin-converting enzyme. *Journal of molecular medicine*. 2013;91(10):1143-54.
12. WOODMAN ZL, OPPONG SY, COOK S, HOOPER NM, SCHWAGER SL, BRANDT WF, et al. Shedding of somatic angiotensin-converting enzyme (ACE) is inefficient compared with testis ACE despite cleavage at identical stalk sites. *Biochemical Journal*. 2000;347(3):711-8.
13. Towler P, Staker B, Prasad SG, Menon S, Tang J, Parsons T, et al. ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(17):17996-8007.
14. Rushworth CA, Guy JL, Turner AJ. Residues affecting the chloride regulation and substrate selectivity of the angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) identified by site-directed mutagenesis. *The FEBS journal*. 2008;275(23):6033-42.
15. Murphy T, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular



- type-1 angiotensin II receptor. *Nature*. 1991;351(6323):233-6.
16. Richards EM, Raizada MK, Gelband CH, Sumners C. Angiotensin II type 1 receptor-modulated signaling pathways in neurons. *Molecular neurobiology*. 1999;19(1):25-41.
 17. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020;126(10):1456-74.
 18. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*. 2020:1-5.
 19. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;300(4):R804-R17.
 20. Chen J, Zhao Y, Chen S, Wang J, Xiao X, Ma X, et al. Neuronal over-expression of ACE2 protects brain from ischemia-induced damage. *Neuropharmacology*. 2014;79:550-8.
 21. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020;579(7798):270-3.
 22. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(1):R373-R81.
 23. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the brain: the renin angiotensin system. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(3):876.
 24. Tesoriero C, Del Gallo F, Bentivoglio M. Sleep and brain infections. *Brain research bulletin*. 2019;145:59-74.
 25. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annual review of psychology*. 2015;66:143-72.
 26. Ono BHVS, Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:143-7.
 27. Lahiri D, Mondal R, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, et al. Neuroinvasive potential of a primary respiratory pathogen SARS-CoV2: Summarizing the evidences. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020.
 28. Desforges M, Favreau DJ, Brison É, Desjardins J, Meessen-Pinard M, Jacomy H, et al. Human Coronaviruses: Respiratory pathogens revisited as infectious neuroinvasive, neurotropic, and neurovirulent agents. 2013.
 29. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, et al. Middle East respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(6):584-94.
 30. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):552-5.
 31. Johansson BB. The physiology of the blood-brain barrier. *Circulating regulatory factors and neuroendocrine function*: Springer; 1990. p. 25-39.
 32. Broadwell R, Charlton H, Ebert P, Hickey W, Villegas J, Wolf A. Angiogenesis and the blood-brain barrier in solid and dissociated cell grafts within the CNS. *Progress in brain research*. 82: Elsevier; 1990. p. 95-101.
 33. Jezová D, Porter JC. *Circulating Regulatory Factors and Neuroendocrine Function*: Springer Science & Business Media; 2013.
 34. Nouredine FY, Altara R, Fan F, Yabluchanskiy A, Booz GW, Zouein FA. Impact of the Renin-Angiotensin System on the Endothelium in Vascular Dementia: Unresolved Issues and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(12):4268.
 35. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *Journal of hypertension*. 2012;30(2):375-83.
 36. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*. 2020;24(1):1-8.



37. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, McGary H, Razmpour R, Galie PA, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier. *bioRxiv*. 2020.
38. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
39. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of medical virology*. 2020;92(7):699-702.
40. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020;12(1):14.
41. St-Jean JR, Jacomy H, Desforges M, Vabret A, Freymuth F, Talbot PJ. Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion. *Journal of virology*. 2004;78(16):8824-34.
42. Matsuda K, Park C, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Veterinary pathology*. 2004;41(2):101-7.
43. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of virology*. 2007;81(2):813-21.
44. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):631-7.
45. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020.
46. Serrano-Castro P, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno J, Petersen NC, Aguilar-Castillo M, and, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurología (English Edition)*. 2020.
47. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020:201187.
48. Channappanavar R, Perlman S, editors. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*; 2017: Springer.
49. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Molecular neurodegeneration*. 2009;4(1):1-13.
50. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, Liguori C, Scalise S, Bovenzi R, et al. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurological Sciences*. 2020:1-3.
51. Delly F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;414:116888.
52. Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential novel role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020(Preprint):1-5.
53. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. Available at SSRN 3527420. 2020.
54. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
55. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*. 2020:1-6.