



INVITED REVIEW

COVID-19 hastalığının immünopatolojisi ve immünolojisindeki güncel veriler

Dilek Azkur¹, Ahmet Kürşat Azkur^{2*}

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş:07.08.2020, Kabul: 15.10.2020

* azkurkursat@hotmail.com

Current knowledge on immunopathology and immunology of COVID-19 disease

Eurasian J Vet Sci, 2020, Covid-19 Special Issue, x-x
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2020.290

Öz

31 Aralık 2019 tarihinde Çin Halk Cumhuriyeti'nden dünyaya yayılan Ağır Akut Solunum Sendromu (severe acute respiratory syndrome- SARS) koronavirüs (CoV)2'nin neden olduğu hastalık tablosu koronavirüs hastalığı-2019 (Coronavirus Disease 2019-COVID-19) olarak adlandırılmıştır. Bu derlemede, SARS-CoV-2'nin doğal ve adaptif bağışıklık ile etkileşiminin güncel makaleler ile detaylı bir şekilde ele alınması amaçlanmıştır. COVID-19 geçiren ağır vakalarda, immünolojik homeostazisin bozulduğu ve neticesinde sitokin fırtınasının geliştiği rapor edilmiştir. COVID-19 geçiren hastalarda artan viral yük, lenfopeni, eozinopeni, azalan trombosit sayısı hastalığın patolojisi ve şiddetinin derecesi ile ilişkilendirilen önemli belirteçler olmuştur. Koruyucu antikorların beklenenden hızlı bir şekilde azalması ise, tekrarlayan enfeksiyonlara karşı daha dikkatli olunmasının zorunlu olduğunu göstermektedir. Bu neden ile etkin, güvenli aşı ve antiviral tedaviler bulunana kadar COVID-19 hastalığı ile sürdürülebilir ve disiplinli mücadele şarttır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, immünopatoloji, SARS-CoV-2

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus (CoV) 2 spread from the People's Republic of China on December 31, 2019 and it is called as a coronavirus disease-2019 (Coronavirus Disease 2019-COVID-19). In this review, it is aimed to discuss the interaction of SARS-CoV-2 with natural and adaptive immunity in detail with current articles. Patients with severe COVID-19, it has been reported that immunological homeostasis is impaired, resulting in cytokine storm. In COVID-19 patients, increased viral load, lymphopenia, eosinopenia and decreased platelet count have been important markers associated with pathology and disease severity. Protective antibodies decay is faster than our expectation, indicating that more attention should be paid to recurrent infections. Therefore, a sustainable and disciplined fight against COVID-19 is essential until effective, safe vaccines and antiviral treatments are available.

Keywords: COVID-19, immunopathology, SARS-CoV-2





Giriş

Bağışıklık sistemi, bir canlının hayatta kalması için vazgeçilmez bir öneme sahiptir. Bağışıklık sistemi, canlının kendi içerisindeki fizyolojik ve patolojik durumlar ile enfeksiyonlara, fiziksel ve kimyasal etmenlere karşı vücudu savunmaktadır. Bu savunma görevini yerine getirirken, tehdidin algılanma şekli, verilen cevap, cevabın süresi ve şiddeti ve daha sonra aynı tehdide maruz kalındığında tekrar verilen yanıt bir düzen ve dengededir. Bu düzen ve denge homeostaz “homeostasis” olarak adlandırılmaktadır. Bağışıklık sisteminin verdiği yanıtın az, yetersiz ve aşırı olması ya da koruyucu olmaması ayrıca savunma işlemi gerçekleştirirken hücrelere, dokulara, organlara, sistemlere ve nihai olarak canlının kendisine vermiş olduğu zararlar ise immünopatoloji olarak adlandırılmaktadır. Örneğin; herpesvirüslerin aşırı T helper (Th)1 yanıtı ile insanlarda korneayı etkileyerek körlüğe neden olması, bir arının sokması sonucu ortaya çıkan anafilaksi tablosu, atlarda polinöritis, tekrarlayan üveit, köpeklerde büllöz pemfigoidler, üveodermatolojik sendromu, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit gibi durumlar immünopatoloji içerisinde sayılabilir. Bağışıklık sisteminin, savunma görevini yaparken kullandığı araçlar ile bunların sayı ve yoğunluğu her bir hastalık tablosu için ayrı ayrı araştırılmaktadır. Bazı hastalıklarda bağışıklık sistemi dost mu düşman mı sorusunun cevabı uzun zamandır aranmaktadır. 31 Aralık 2019 tarihinde Çin Halk Cumhuriyeti’nden dünyaya yayılan Ağır Akut Solunum Sendromu (*severe acute respiratory syndrome- SARS*) koronavirüs (CoV)2’nin neden olduğu hastalık tablosu koronavirüs hastalığı-2019 (*Coronavirus Disease 2019-COVID-19*) olarak tanımlanmıştır. Bazı hastalarda kötü prognoz veya ölüme neden olan akut solunum sıkıntısı sendromu (*acute respiratory distress syndrome -ARDS*), immün dengenin bozulması, sitokin fırtınası gibi immünopatolojik bir reaksiyon olarak kabul görmüştür (Bolat ve Doymaz 1998, Akdis ve Blaser 2000, Suvas ve ark 2004, Azkur ve ark 2005, Tizard 2008, Sumbria ve ark 2019, Azkur ve ark 2020). COVID-19 hastalığı ile ilgili PubMed veri tabanında ‘COVID-19’ anahtar kelimesi ile arama yapıldığında 34.000’den fazla makale karşımıza çıkmaktadır. 31 Aralık 2019 tarihinden günümüze kadar her çalışma saatinde yaklaşık 10 makale yayımlanmaktadır. Hastalık; virüsün vücuda girmesi ile birlikte viral yükün arttığı, sonrasında akciğer epitel hücrelerinde çoğaldığı ve nihai olarak virüsün aşırı bağışıklık cevabı ile sitokin fırtınasına yol açtığı çeşitli safhalardan oluşmaktadır (Bonini ve Maltese 2020). Ağır COVID-19 hastalarında tip-1, tip-2 ve tip-3 sitokin seviyelerinde önemli artış gözlenmiştir. İlk semptomların ortaya çıkmasını takip eden 10. günden sonra hastaların prognozunu belirleyen bazı kan ve sitokin değerlerinde önemli değişimler gözlenmiştir (Lucas ve ark 2020). Daha önce COVID-19 hastalığının etiyolojisi, immünopatolojisi, salgının ilk günlerdeki gelişmeler, hastalığın riskli gruplardaki seyri ve hayvanlardaki durum gibi birçok konu ele alınmıştır. (Azkur 2020a, Azkur ve ark 2020, Azkur 2020b, Riggioni ve ark 2020). Bu derlemede, SARS-

CoV-2’nin doğal ve adaptif bağışıklık ile etkileşiminin güncel makaleler ile detaylı bir şekilde ele alınması amaçlanmaktadır.

SARS-CoV-2 replikasyonu

SARS-CoV-2 epitel hücrelerinin içerisine girmek için “*angiotensin-converting enzyme 2*” (ACE2) reseptörüne bağlanmaktadır. Virüsün diken proteini (*spike protein-S*), S1 ve S2 alt bölgelerini barındırmaktadır. S1 bölgesinde, 438. ve 506. aminoasitleri arasında yer alan reseptör bağlanma bölgesi veya motifi (*receptor-binding domain-RBD*) bulunmaktadır. S2 alt bölgesi ise füzyon aktivitesinde rol oynamaktadır. S1 bölgesi, ACE2 reseptörüne bağlandığı zaman hücrede bulunan “*transmembrane serin protease 2*” (TMPRSS2) ile S2 bölgesi kesilerek S proteini fonksiyonel olarak aktif hale getirilir. SARS-CoV-2 RBD bölgesinin, SARS-CoV’den daha yüksek afinite ile ACE2 reseptörüne bağlanmasının, hastalığın şiddeti ve bağışıklık cevabını uyarması arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. S1 ve S2 bölgesinde bulunan polibazik furin kesim bölgesi “*polybasic furin cleavage site*” hastalığın virülansını arttıran faktörlerden bir tanesidir (Azkur 2020a, Azkur ve ark 2020, Karamloo ve Konig 2020, Lan ve ark 2020, Yan ve ark 2020, Yuan ve ark 2020). ACE2 reseptörlerinin, üst ve alt solunum yolları, sindirim kanalı, kardiyovasküler sistem ve deri gibi birçok yerde bulunması COVID-19 hastalığının son derece karmaşık bir patolojiye yol açmasının sebebi olabilir. Çalışmalar ACE2 reseptörünün çocuklarda erişkinlerden daha düşük düzeyde bulunduğunu göstermiştir. ACE2 reseptörünün yetişkinlerin serumlarında da bebeklere göre daha yüksek düzeyde bulunduğu tespit edilmiştir (Pavel ve ark 2020). SARS-CoV-2’nin CD147 (basigin veya *extracellular matrix metalloproteinase inducer-EMMPRIN*) reseptörüne bağlanarak T lenfositlerini enfekte edebileceği de düşünülmektedir. SARS-CoV-2’nin hücre içerisine girişinde, iki por kanalı ve kalsiyumun hücre içine geçişi, endositozis ile birlikte kritik öneme sahiptir. Oluşan bu endozomların pH’sı asidik bir yapıya sahiptir ve bu virüsün soyunmasını sağlar (Hoffmann ve ark 2020, Wang ve ark 2020c, Zhang ve Kutateladze 2020).

Virüs, hücre içerisine girdiği zaman serbest kalan genomik RNA, translasyona uğrar ve açık okuma bölgesi (*open reading frames-ORFs*) 1a ve 1b’den yapısal olmayan protein (*non-structural proteins-nsp*) 11 ve 15’i kodlar. Bu proteinlerin oluşmasında nsp3 (*papain-like protease domain*) ve nsp5 (*3C-like protease domain*) proteazları önemli rol oynar. Viral genom daha sonra replikasyon ve transkripsiyonda şablon olarak görev görmekte ve burada RNA’ya bağlı RNA polimeraz (*RNA dependent RNA polymerase-RdRp*) nsp12 ile negatif iplikli bir genom üretmektedir. Negatif anlamlı RNA, hem pozitif anlamlı genomik RNA (gRNA)’nın hem de subgenomik RNA (sgRNA)’ların sentezinde rol alır. Daha kısa



olan sgRNA'lar ise yapısal S, zarf (*envelope protein-E*), membran (*membrane protein-M*) ve nükleokapsid (*nucleocapsid protein-N*) ile yapısal olmayan en az altı yardımcı proteinin (3a, 6, 7a, 7b, 8 ve 10) translasyonunda rol alır. Yapısal proteinlerin oluşturulması endoplasmik retikulumda olur, buradan granüllü endoplazmik retikuluma hareket ederler (*endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment-ERGIC*). Hücre içerisinde montaj "*assembly*" aşamasında, yeni virionların oluşması sırasında N ile birleşen gRNA, ERGIC içerisinde hareket eder ve diğer yapısal proteinler ile bir araya gelir. Oluşan yeni virionlar ekzositoz ile hücre dışına çıkarlar (Azkur ve ark 2020, Kim ve ark 2020, Mirzaei ve ark 2020).

COVID-19 hastalarında kan tablosunda meydana gelen değişiklikler

COVID-19 geçiren hastaların kan analizlerinde, lökopeni (%21,92), lenfositopeni (%29,02), nötrofil (%19,85), hemoglobin düşüklüğü (%14,73) ve trombosit sayısında azalma (%12,68) rapor edilmiştir. Hastalığı hafif ve ağır geçiren bireylerin bazı kan parametreleri karşılaştırıldığında, aradaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. COVID-19 kliniği ağır olan hastalar hafif hastalarla kıyaslandığında; lökosit ($6,06 \times 10^9/l - 5,07 \times 10^9/l$) ve nötrofil ($4,94 \times 10^9/l - 3,71 \times 10^9/l$) sayılarında artış gösterirken, lenfosit ($1,15 \times 10^9/l - 0,80 \times 10^9/l$), eozinofil ($0,04 \times 10^9/l - 0,02 \times 10^9/l$), monosit ($0,38 \times 10^9/l - 0,41 \times 10^9/l$), trombosit ($212,58 \times 10^9/l - 184,19 \times 10^9/l$) sayılarında ve hemoglobin düzeyinde azalma göstermişlerdir. COVID-19 hastalığında ağır klinik tablo sergileyenlerde doğal öldürücü (*natural killer-NK*) hücre, B ve T lenfosit sayılarında azalma ve interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-10 miktarında artış gözlenmiştir (Bao ve ark 2020, Cai ve ark 2020a). Klinik tablosu ağır olan COVID-19 hastalarında, nötrofiller üzerinde bulunan CD15⁺ ekspresyonunun azaldığı, toplam monosit oranında (CD14⁺HLA-DR⁺) ve monosit alt tiplerinde (CD14 ve CD16) değişiklik olmadığı bulunmuştur. Hastaların D-dimer, prokalsitonin, ferritin, laktaz dehidrogenaz ve C-reaktif proteinlerinin (CRP) düzeylerinde artış gözlenmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı (*neutrophil-to-lymphocyte-NLR*) ve nötrofil/T hücre oranları (*neutrophil-to-T cell ratio-NTR*) hastalığın prognozunu kullanılabilecek diğer iki önemli parametre olarak belirlenmiştir (Kuri-Cervantes ve ark 2020). COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan ve başvurudaki değerlendirmeye göre kritik olan hastalarda ölüm oranı %60, ağır vakalarda %34 ve hafif vakalarda ise %6 olarak rapor edilmiştir (Chen ve ark 2020).

Bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan kişilerde yatışın 3. ve 7. günlerinde lökosit ve nötrofil sayısında artış olmakla birlikte, yatışın 8-14. günlerinde tedricen bir düşüş gözlenmiştir. Fakat hayatını kaybeden hastalarda nötrofil ve lökosit sayılarında sürekli bir artış görülmüştür. Hastaneye yatan kliniği hafif, orta ve ağır olan vakalarda ve hayatını kay-

bedenlerde lenfopeni genel olarak gözlenirken, hayatını kaybedenlerde lenfosit sayısının dramatik bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Yine hayatını kaybeden vakalarda eozinopeni ve trombositopeni de birlikte seyretmiştir. Hayatını kaybeden ve ağır COVID-19 vakalarında yüksek seviyede NLR, CRP, prokalsitonin, aspartat aminotransferaz, kan üre nitrojeni ve serum kreatin değeri saptanmıştır (Zhang ve ark 2020a). Bu bulgular, birçok makalenin verisi ile desteklenmiştir (Azkur ve ark 2020, Zhang ve ark 2020b). Ağır COVID-19 vakalarında nötrofil sayısında ki artışın aşırı nötrofil ekstraselüler trap "*neutrophil extracellular trap*" kaynaklı olabileceği de speküle edilmiştir (Kuri-Cervantes ve ark 2020). Bazı hastalarda ise troponin ve inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP) değerlerinde artış gözlenmiştir. Bu durumun kalp yetersizliği veya kalp ile ilgili diğer sorunları işaret edebileceği belirtilmiştir (Mathew ve ark 2020).

Doğal bağışıklık

Toll benzeri reseptörler (*Toll-like receptor-TLR*) ve onlara bağlı oluşan sinyal mekanizmaları antijenlere karşı oluşan immün cevabın çok önemli ve kritik bir safhasını oluşturmaktadır. Tahmini olarak moleküler anahtar-kilit uyumunu gösteren çalışmalar "*molecular docking studies*" ile SARS-CoV-2 S proteininin, insan TLR1, TLR4 ve TLR6'ya bağlanabileceğini saptanmıştır. SARS-CoV-2 S proteininin bu üç reseptör arasından en güçlü TLR4'e bağlandığı gösterilmiştir (Choudhury ve Mukherjee 2020). SARS-CoV ile TLR arasında etkileşimi göstermek için TLR3, TLR4, "*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β* " (TRIF), "*translocation associated membrane protein*" (TRAM) genleri silinmiş "*knockout*" fare modelinden yararlanılmıştır. TLR3, TLR4, TRAM genleri silinmiş farelerin SARS-CoV enfeksiyonuna daha duyarlı olduğu, fakat bu hayvanların ölüm oranının kontrol grubu ile aynı olduğu görülmüştür. TRIF geni silinmiş farelerde kontrol grubuna göre daha ağır enfeksiyonun yanında, aşırı artan bağışıklık cevabı, azalan akciğer fonksiyonları ve yüksek ölüm oranı tespit edilmiştir (Totura ve ark 2015). TLR'ler hem hücrenin dış membranında hem de hücre içinde bulunmaktadır. Bu nedenle SARS-CoV-2 RNA'sının TLR-3, 5, 6, 7, 8 ve 9'a bağlanma potansiyeli olduğu tahmin edilmektedir (Choudhury ve Mukherjee 2020).

Olgun ve biyolojik olarak aktif IL-1 β 'nin oluşabilmesi için kaspaz-1, öncül IL-1 β 'yi aktif hale getirir. Kaspaz-1'in aktivasyonunda ve regülasyonunda NOD-benzeri reseptör ailesi pirin bölge 3 (NLRP3) görev almaktadır (Lucchesi ve ark 2020). Koronavirüsler, viroporin diye adlandırılan protein E, ORF 3a ve 8a isimli proteinleri kodlar. Bu viroporinler, NLRP3 (NOD-, LRR-,ve pirin bölgesi içeren-3) inflamazom sinyal iletimini etkin hale getirip, doğal bağışıklık mekanizmasını harekete geçirirler (Shah 2020). İnflamazomların ve TLR'lerin aşırı aktivasyonu ile makrofajlar, epitel hücreleri, COVID-19'un patolojisinde rol aldığı gösterilen IL-1 β , IL-6, IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol





açabilir. SARS-CoV tek iplikli RNA'sının, TLR7 ve TLR8 üzerinden daha yüksek seviyede TNF- α , IL-6 ve IL-12 salınımına yol açtığı gösterilmiştir (Li ve ark 2013).

İnterferonlar (IFN), virüslere karşı immün cevapta kritik rol oynamaktadırlar. IFN- α ve β gibi tip I IFN'ler hücre yüzeyinde bulunan IFN reseptörlerine bağlanarak hücre içerisinde "Janus-activated kinase" (JAK) - "signal transducers and activators of transcription" (STAT) sinyal güzergahını uyararak, IFN stimüle eden genlerin (*IFN-stimulated genes* -ISGs) up regülasyonuna yol açarlar. Bu genlerin kodladığı proteinler antiviral aktiviteye sahiptir. SARS-CoV-2'nin, enterositleri ve bağırsak organoidlerini enfekte ettiği ve bu enfeksiyon sırasında tip I ve III IFN cevabını uyardığı gösterilmiştir (Lamers ve ark 2020). SARS-CoV-2 ile "reverse transcription polymerase chain reaction" (RT-PCR) testi pozitif 94 hastayla, diğer patojenik solunum virüsleri ile enfekte olan 41 hastanın örnekleri metagenomik yeni nesil sekanslama yapılarak karşılaştırılmıştır. SARS-CoV-2 tarafından en fazla up-regülasyonu sağlanan gen grubunun, ISG'ler içerisinde yer alan "encoding IFN- α -inducible protein" (IFI)6, IFI44L, IFI27 ve "2'-5' oligoadenylate synthetases" (OAS)2 olduğu bildirilmiştir. Diğer viral enfeksiyonlar ile kıyaslandığında, düşük doz ile enfeksiyon sonucunda bile IFI27 geninin, SARS-CoV-2 tarafından uyarılan en önemli gen olduğu görülmüştür (Mick ve ark 2020).

SARS-CoV-2'nin insanlarda tip I ve tip II pnömositlere ve alveolar makrofajlara afinite duyduğu fakat enfekte insan akciğer hücrelerinde etkin bir şekilde tip I, II veya III IFN'leri uyardığı gözlenmiştir (Chu ve ark 2020). Reverze genetik kullanarak IFN- α ile muamele edilen VERO hücrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunda karşı korunduğu ve bu korumanın doz bağımlı olduğu rapor edilmiştir (Xie ve ark 2020b). Bu sonuçlar, COVID-19 hastalarının tedavisinde IFN kullanımı ile başarılı sonuçların elde edilebileceğini tartışmaya açmıştır (Mantlo ve ark 2020). Bir çalışmada, COVID-19 olan 8 hastadan, akciğer rahatsızlığı bulunan 146 hastadan ve 20 sağlıklı kontrolden alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı, 20 milyon okumanın yapıldığı metatranskriptom dizi analizi ile incelenmiştir. Bu çalışmada, 628 ISG'nin 83'ü COVID-19 hastalarında artış göstermiştir. Bu genler içerisinde "IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats" (IFIT), "IFN-induced transmembrane protein" (IFITM), "interferon induced with helicase C domain 1" (IFIH1), "tumor necrosis factor receptor-associated factor family member-associated nuclear factor-kappa B (NF- κ B) activator" (TANK), "interferon regulatory factor" (IRF)7 ve STAT1'in artışı diğerlerinden daha anlamlı olarak bildirilmiştir. Artış gösteren 83 IGS'nin 29 tanesi inflamasyonun düzenlenmesinde rol alan "chemokine (C-C motif) ligand" (CCL)2 ve "C-X-C motif chemokine ligand" (CXCL)10 kemokinleridir. Aynı çalışmada CXCL17, CXCL8, CXCL1, CXCL2'nin up regüle olduğu ve bunlarında inflamasyon bölgesine nötrofillerin gelmesinde önemli rol aldığı bilinmektedir. Artış gösteren CCL2 ve CCL7'nin, monosit göçünde etkin olduğu bildirilmiştir (Zhou ve ark 2020).

SARS-CoV-2'nin, insan nazal epitel hücrelerinde tip I IFN'nin ekspresyonu nasıl etkilediği araştırılmıştır. İlginç bir şekilde SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında artan tip I IFN'lerin üst solunum yolunda bulunan nazal epitel hücrelerinde ACE2 ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür (Ziegler ve ark 2020). Tip I IFN'nun silindiği, tip III IFN reseptörünün silindiği veya her iki genin birden silindiği fare modelinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun IFN yolağı ile etkileşiminin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Her iki genin çıkarıldığı fare modelinde de SARS-CoV-2'nin daha fazla virüs partikülü ürettiği fakat tip III IFN geni çıkarılmış farelerde viral çoğalmanın daha fazla olduğu görülmüştür (Stanifer ve ark 2020). SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 ve orf6 yapılarının IFN üretimini inhibe ederek, virüsün immün sistemden kaçışı üzerinde önemli rol aldıkları görülmüştür. Virüsün, IFN yolağını IRF3 molekülünün çekirdekteki yerleşimini etkileyerek inhibe ettiği gösterilmiştir (Yuen ve ark 2020). Başka bir çalışmada ise, SARS-CoV-2 ORF6, ORF8 ve N proteinlerinin tip I IFN yanıtını inhibe ettiği bildirilmiştir (Li ve ark 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında olgunlaşmamış sekretuar hücreler (*immature secretory cells*) IFN uyarımı ile silyalı hücrelere dönüşmektedir. Bu dönüşümde IFN uyarım genlerinden ISG15, IFIT1 ve CXCL10 rol almaktadır. ACE2 reseptörünün artan sentezinin, IFN yanıtı üzerinden STAT1 molekülü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chua ve ark 2020). SARS-CoV-2 virüsünün "papain like protease" (PLpro) isimli proteini, fonksiyonel replikaz aktivitesinin oluşturulmasında ve virüsün yayılmasında aktif rol oynamaktadır. Ayrıca SARS-CoV-2 PLpro'nun, ISG15'i keserek IFN yolağı üzerine etkisi tespit edilmiştir. SARS-CoV'da da kullanılan GRL-0167 isimli kimyasalın PLpro'nun çalışmasını etkileyerek, SARS-CoV-2 virüsünün yayılmasını engellediği ve IFN cevabını uyardığı görülmüştür (Shin ve ark 2020).

SARS-CoV-2, makrofajları ve dendritik hücreleri enfekte etmekle birlikte bu hücrelerde prodüktif virüs replikasyonunu gerçekleştirilememektedir. Aynı zamanda ilginç bir şekilde bu hücrelerde virüs IFN yanıtını da uyardırmamaktadır (Yang ve ark 2020). IFN'ler otokrin ve parakrin yol ile virüs replikasyonu ve yayılımını kontrol eden ve sınırlayan bir role sahiptirler. IFN'lerin düşük seviyede ekspresyonunun COVID-19 hastalarında görülen şiddetli klinik seyir ile ilişkisinin olduğu tartışılmış ve SARS-CoV-2 N proteininin direkt olarak NF- κ B'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Sınırlı IFN üretimi ile güçlü pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin yanıtının daha çok NF- κ B üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. IFN'lerin inhibisyonu ile akciğere giden nötrofil sayısındaki ilişki diğer hastalık modellerinde de gösterilmiştir. IFN'lerin akciğerde oluşan hasarın iyileştirmesinde makrofajlar üzerine olumlu etkisi bilinmektedir. NK hücrelerinin fonksiyonlarının diğer koronavirüs enfeksiyonlarında da IFN ile düzenlendiği rapor edilmiştir. COVID-19 hastalarında görülen T hücre fonksiyon bozukluğunun, IFN yanıtındaki bir aksamadan dolayı geliştiği düşünülmektedir. IFN'nin hastalığın erken safhasında verilmesinin fare modellerinde ölümcül SARS ve MERS'ten koruduğu fakat geç safhalarında verilmesinin virüs temiz-



lenmesini engelleyerek hastalığın immünopatolojisini kötüleştirdiği rapor edilmiştir (Acharya ve ark 2020).

SARS-CoV nsp1 proteini, ribozomal alt üniteye bağlanarak ve endolitik kesimi arttırarak mRNA yıkımını sağlar. Böylece hücrede translasyonu kontrol altına almaktadır. SARS-CoV-2 nsp1 proteini ise 80S ribozomu etkisiz hale getirerek insan hücrelerinde translasyonu durdurmaktadır. SARS-CoV-2 nsp1 proteinin, IFN- β , IFN- λ 1 ve IL-8 üretimini azalttığı rapor edilmiştir (Thoms ve ark 2020). Başka bir çalışmada ise durumu ağır olan COVID-19 vakalarında tip I IFN sinyal mekanizmasında rol alan bazı genlerde artış gözlemlenirken "interferon- α/β receptor1" (IFNAR1), JAK1, "tyrosine-protein kinase" (TYK2), ISG'lerin (MX1, IFITM1, IFIT2) ekspresyonunda ise bir azalma dikkati çekmiştir. Konuyla ilgili diğer önemli bir çalışmada, durumu ağır hastalarda IFN- β mRNA'sı ve proteini belirlenemezken, IFN- α 2 proteini, durumu ağır hastalarda hafif olanlara göre daha düşük seviyede saptanmıştır (Hadjadj ve ark 2020). SARS-CoV-2'nin hastalarda tek hücre RNA sekanslaması "single-cell RNA seq" kullanılarak bağışıklık sistemini nasıl uyardığı araştırılmıştır. COVID-19 geçiren hastalarda ISG'lerin (ISG15, IFITM1/2/3, ISG20) periferel kanlarında artış gösterdiği görülmüştür. COVID-19'dan hayatını kaybeden kişilerin akciğer dokularından alınan örneklerde IFITM1, ISG15, JAK3 up regüle olurken, neredeyse vakaların çoğunda "ribosomal protein S" (RPS)18 ekspresyonu azalmıştır (Lee ve ark 2020). COVID-19 geçiren 446 hastaya IFN tedavisi uygulananmış ve bu tedavinin hastalarda prognozu nasıl etkilediği araştırılmıştır. Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarına erken dönemde verilen IFN- α 2b'nin ölüm oranını azalttığı görülmüş fakat hastalığın iyileşme süresi üzerine etkisi bulunmamıştır (Wang ve ark 2020b).

CD8⁺ T hücre ve NK hücreleri, sitotoksik aktiviteleri ile virüsün hücre ve dokulardan temizlenmesini ve diğer hücre ve dokulara yayılmasını engeller. Enfeksiyon sırasında, dinlenme fazında ve aktif fazda bulunan NK hücreleri ile CD8⁺ T hücrelerinin akciğer dokularındaki sayısının son derece azaldığı ve bunun yanısıra insan akciğer dokularında in siliko analizler ile ACE2 reseptörlerinin yüksek seviyede eksprese olduğu gösterilmiştir (Duijf 2020). NK grup 2 A reseptörü (NKG2A), NK hücreleri üzerinde bulunan ve bu hücrelerin aktivitesini durduran reseptörlerden bir tanesidir. COVID-19 geçiren hastaların CD8⁺ T hücre ve NK hücrelerinin yüzeyinde NKG2A'nın, sağlıklı bireylere göre daha fazla eksprese olduğu rapor edilmiştir. Bu aşırı ekspresyonun ise doğal immünite üzerinden CD8⁺ T hücre ve NK hücrelerinin fonksiyonel olarak tükenmesine yol açtığı ve etkin bir antiviral cevabın gelişmesini engelleyebileceği bildirilmiştir (Yaqinuddin ve Kashir 2020).

COVID-19 olan ağır vakalarda CD16⁺CD56 NK hücre sayısında önemli derecede azalma tespit edilmiştir (Cai ve ark 2020b, Jiang ve ark 2020a). NK hücrelerinin alt tiplerinden

CD16^{dim} ve CD56^{bright} (CD3-CD16^{dim}CD56^{bright}) yüzdesinin COVID-19 hastalarının kanında yüksek düzeyde olduğu rapor edilmiştir (Arslan ve ark 2020). Başka bir çalışmada ise COVID-19 hastalarında mutlak CD3-CD16⁺CD56⁺CD45⁺ NK hücrelerinin sayısının sağlıklı grup ile kıyaslandığında düşük olduğu rapor edilmiştir (Giamarellos-Bourboulis ve ark 2020). Bir çalışmada 10'u asemptomatik, 28'i ARDS olan COVID-19 geçiren hastalar ile 34 pnömonili hastadan ve 10 sağlıklı kontrolden alınan periferel tam kan analizi karşılaştırılmıştır. CD45⁺CD3-CD56⁺ pozitif olgun NK hücrelerinin oranının ARDS'li hastalarda azaldığı görülmüştür. CD39 eksprese eden NK hücrelerinin ise ARDS ve pnömonisi olan hastalarda arttığı gözlenmiştir. Bu artışın hipoksi ve COVID-19 olan ağır vakalarda artan IL-6 ile ilişkisi tartışılmıştır. NKG2A inhibitörü ve PD-1 molekülün COVID-19 hastalarında artış gösterdiği görülmüştür. Hastalardan elde edilen NK hücrelerinin fonksiyonel olarak aktif olduğu da rapor edilmiştir (Demaria ve ark 2020).

Kazanılmış bağışıklık

T Hücre cevabı

COVID-19 geçiren hastalarda gelişen lenfopeni, eozinopeni, azalan trombosit sayısı hastalığın patolojisi ve şiddetinin derecesi ile ilişkilendirilen önemli belirteçler olmuştur (Azkur ve ark 2020, Chen ve ark 2020). Bir çalışmada ilginç şekilde CD3⁺ T ve B hücrelerinde azalma, T ve B markırı taşımayan hücrelerde artış gözlenmiştir (Kuri-Cervantes ve ark 2020). CD3⁺ T hücre <900 hücre/mm³, CD4⁺ T hücre <500 hücre/mm³ ve CD8⁺ T hücre <300 hücre/mm³ ise COVID-19 açısından prognoz kötü olarak kabul görmektedir (Jesenak ve ark 2020). SARS-CoV-2 antijen özgül T hücreleri; merkezi hafıza hücresi, CD45⁺RA efektör hafıza ve diğer alt tipler olarak tanımlanmıştır. Aslında bu hücre alt bölümlerinin tam olarak hangi fonksiyonları içerdiği şu an için bilinmemektedir (Mathew ve ark 2020).

Hastalığın immünolojisinde ve homeostazisin bozulmasında hangi alt tip lenfositlerin kritik rol oynadığı birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (Qin ve ark 2020, Azkur ve ark 2020). SARS-CoV-2 virüsünün epitel hücrelerin enfeksiyonu esnasında ACE2 reseptörünü kullanmasının yanı sıra insan T hücrelerini enfekte etmek için CD147 reseptörüne bağlandığı speküle edilmiş fakat tam olarak henüz teyit edilememiştir. Hatta bu konuda yapılan makale yazarlar tarafından geri çekilmiştir (Prajapat ve ark 2020, Radzikowska ve ark 2020). COVID-19 hastalarının periferel kanlarında CD4⁺ naif T hücrelerinin (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺) yüzdesinde artış, hafıza T hücrelerin de (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺) azalma görülmüştür. COVID-19 geçiren ağır vakalarda ise CD3⁺CD8⁺CD28⁺ sitotoksik ve CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{low+} hücrelerinin yüzdesinde azalma görülmüştür. Ağır COVID-19 vakalarında lökosit, nötrofil, monosit, CD4⁺, CD8⁺ T hücreleri ile B hücre sayılarında düşüş daha belirgin olarak ortaya konulmuştur (Qin ve ark 2020).





Başka bir çalışmada ise yine total lenfosit sayısının yanı sıra CD4⁺, CD8⁺ T hücreleri ile B hücrelerinin sayısında azalma rapor edilmiştir (Liu ve ark 2020, Wang ve ark 2020a).

T hücrelerinin belirli bir süre sonra fonksiyonel olarak tükenmeleri de immünopatolojide önemlidir (Zheng ve ark 2020). Antijen spesifik CD4⁺ T hücrelerinin %80'ninin SARS-CoV-2'nin S proteine karşı olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde sağlıklı donörlerin CD4⁺ T hücrelerinin %34'ü SARS-CoV-2 antijenleri ile reaksiyona girmektedir (Karamloo ve Konig 2020). Bazı kişilerde, SARS-CoV-2 N, nsp7 veya nsp13 proteinlerine karşı T hücre cevabının geliştiği saptanmış olmasına rağmen, SARS-CoV veya SARS-CoV-2 ile enfeksiyon öyküsünün olmadığı görülmüştür. Bu ise sağlıklı bireylerde oluşan bu cevabının diğer koronavirüs etkenlerinden gelişebileceğini düşündürmüştür. Fakat COVID-19 hastalarında gelişen immün yanıtın, büyük oranda diğer koronavirüs etkenlerinden ziyade SARS-CoV-2'ye karşı olduğu görülmüştür (Altmann ve Boyton 2020, Sette ve Crotty 2020). Ağır COVID-19 hastalarında total lenfosit sayısının düştüğü birçok makalede belirtilmiştir. Aynı zamanda düşen lenfosit sayıları içerisinde CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin de var olduğu görülmüştür (Kuri-Cervantes ve ark 2020). Bazı makaleler ise aslında artışın CD8⁺ T hücreleri ve bunların alt tipinde olduğunu speküle etmiştir (Oja ve ark 2020, Weiskopf ve ark 2020).

Tek hücre transkriptomik analizde, COVID-19 hastalarından elde edilen CD4⁺ T hücreleri, SARS-CoV-2 M ve S proteinlerinin immünolojik bölgelerini içeren peptid havuzu ile uyarılmıştır. SARS-CoV-2-reaktif CD4⁺ T bet⁺ IFN- γ ve IL-2 ekspres eden hücre sayısının oranının az olduğu, fakat sitotoksik foliküler Th hücrelerinin sayısında artış gözlenmiştir. Th17 hücre cevabı ile kesin bir veri elde edilemediği ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Bunun ise humoral B hücre cevabın uyarılmasında bir aksaklığa yol açacağı speküle edilmiştir. Yazarlar "C-C chemokine receptor type" (CCR)7, IL7R ve "transcription factor" (TCF)7 ile ilişkili CD4⁺ T merkez hafıza hücrelerinin artışı belirlemişler fakat FoxP3 ekspres eden regülatör T hücrelerinin ağır COVID-19 vakalarında azaldığını görmüşlerdir (Meckiff ve ark 2020). CD4⁺ T hücreler aktivasyon sırasında fenotipik olarak Ki-67, CD38 ve HLA-DR, fonksiyonlarının tükenmesinde ise "programmed cell death-1" (PD-1), TIM-3 gibi yardımcı reseptörleri ekspres ederler. Bu yüzden lenfosit çoğalmasını uyarıcı, apoptozisini engelleyen, IL-2, IL-7, PD-1/"programmed death-ligand-1" veya FoxP3 transkripsiyonu arttıran ilaçların kullanılması tedavi açısından önemlidir.

COVID-19 geçiren 373 hasta ile yapılan bir çalışmada, ağır vakaların CD8⁺CD3⁺ T lenfosit sayısının 258,26x10⁶/l'den daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Xie ve ark 2020a). Viral cevapta ve lenfopenide hangi tip CD8⁺ T hücrelerinin azaldığı merak konusudur. Bunun için CD45RA⁺CD27⁺CCR7⁺CD95-naif CD8; CD45RA⁺CD27⁺CCR7⁺ merkezi hafıza CD8; CD45RA⁺CD27⁺CCR7⁻ efektör hafıza 1; CD45RA⁺CD27⁻

CCR7⁺ efektör hafıza 2; CD45RA⁺CD27⁻CCR7⁻ efektör hafıza 3; ve CD45RA⁺CD27⁻CCR7⁻ sentral CD45 hafıza hücrelerinin COVID-19 hastalarında sayısal durumu araştırılmıştır. Fakat herhangi bir alt tipte farklılık saptanmamıştır. CD8⁺ T hücrelerinde, Ki-67, CD38 ve HLA-DR sayılarında ise artış görülmüştür (Mathew ve ark 2020).

Granzim B ve perforin üreten hücrelerin en önemlilerinden biri sitotoksik CD8⁺ T hücreleridir. TNF- α üreten CD8⁺ T hücrelerinin sayısının COVID-19 geçiren ağır klinik vakalarda artmış olduğu görülmüştür. COVID-19 hastaları, sağlıklı bireyler kıyaslandığında CD8⁺ T, NK ve NKT CD73⁺ hücre oranının azaldığı görülmüştür. Fakat bu oran CD39⁺ hücrelerde artış göstermektedir. Bu iki markırın serumda bulunan ferritin ile ilişkisi gösterilmiştir (Ahmadi ve ark 2020). Bu nedenle sitotoksik CD8⁺ T hücre sayısının tanıda kullanılması da önerilmiştir (Jiang ve ark 2020c). COVID-19 geçiren 28 hafif ve 14 ağır vaka karşılaştırılmış, SARS-CoV-2 S, M ve N proteinlerine karşı CD8⁺ T hücre cevabının ağır vakalarda hafif vakalara göre daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Fakat M/N özgül CD8⁺ T hücrelerinin, özgül CD8⁺ T hücrelerinin S proteinin hedefleyen hücrelerden daha fazla olduğu ve hafif vakalarda da S proteininden ziyade M/N özgül CD8⁺ T hücrelerinin yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir (Peng ve ark 2020). Başka bir çalışmada COVID-19 hastalardan elde edilen CD69⁺CD8⁺ IFN- γ ⁺ hücreler SARS-CoV-2 S proteininin N terminal bölgesi (1-643.'ncü aminoasitler arası) ve M proteinini stimüle edilmişlerdir. Yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında ise SARS-CoV-2 S1/M reaktif CD69⁺CD8⁺ IFN- γ ⁺ oranı diğer gruplara göre çok farklı bulunmamıştır (P = .54). (Gimenez ve ark 2020).

Pubmed veri tabanında bulunan 20 makale ile yapılan bir meta analizde ise hafif ve ağır COVID-19 vakaları arasında CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde sayısal değişimlerin B, NK ve total lenfosit sayılarında ki değişimlerden daha dramatik olduğu rapor edilmiştir (Huang ve ark 2020). COVID-19 geçiren ağır vakalarda saptanan CD8⁺ T hücre sayısında düşmenin neden geliştiği ile ilgili mekanizma araştırıldığında, IL-2R, JAK1 ve STAT5 düzeylerinin ağır vakalardan alınan kan örneklerinde azaldığı tespit edilirken, IL-2'nin ağır vakalarda arttığı fakat ölümcül durumlarda ise azaldığı görülmüştür (Shi ve ark 2020). CD21⁺Cd127⁻-non plazmablast hücrelerinin ise yaş, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ki-67⁺ ve HLA-DR⁺CD38⁺ CD8⁺ ve HLA-DR⁺CD38⁺ CD4⁺ hücre tiplerinin COVID-19 immünopatolojisinde kritik bir yere sahip olduğu belirtilmiştir (Kuri-Cervantes ve ark 2020).

B Hücre cevabı

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi COVID-19 geçiren hastalarda da virüs-özgül IgM, IgG ve IgA antikorlarının geliştiği saptandı. İyileşen kişilerden elde edilen konvelesan serum bazı hastaların tedavisinde kullanılmıştır (Azkur ve ark 2020, Jiang ve ark 2020b, Murphy ve ark 2020, Riggio





ni ve ark 2020). COVID-19 hastalarında, serokonversiyonun enfeksiyonun 7-14. günlerinde olduğu ve plazmablastlarında artış olduğu rapor edilmiştir (Mathew ve ark 2020). COVID-19 hastalığının serolojik tanısında kullanılmak üzere SARS-CoV-2 S ve N proteini için IgG ve IgM tabanlı ELISA kitleri geliştirilmiştir. Hastalık başlangıcından Temmuz 2020 ortalarına kadar bu kitler ile yapılan randomize serolojik çalışmalarda Brezilya, İzlanda, Avusturya, İsveç ve İspanya gibi ülkelerde seroprevalans %5'in altında tespit edilmiştir (Silveira ve ark 2020). 11 merkezin katıldığı bir çalışmada COVID-19 asemptomatik birey oranlarının %39 ile 84,2 arasında değiştiği gözlenmiştir (Bigelow ve ark 2020). Başka bir çalışmada, 31 hafif COVID-19 hastasından, hastalığının klinik olarak ortaya çıktığı günden ortalama 37 (18-65) gün sonra birinci, ortalama 86. (44-119) günde ikinci kez kan alınmıştır. Antikorların yarılanma ömürlerinin beklenen aksine daha kısa olduğu ve 52 ile 120 günler arasında değiştiği gözlenmiştir (Ibarrondo ve ark 2020). Long ve ark. (2020)'nin SARS-CoV-2 saptanan 37 asemptomatik hastada yaptığı benzer bir çalışmada, hastaların 30'unda IgG, 23'ünde IgM antikor varlığı ELISA ile gösterilmiştir. Asemptomatik bireylerin ortalama 19 gün boyunca (15-26 gün) virüs saçtıkları, ayrıca bu hastalarda nötralizan antikorlarının semptomatik hastalara göre daha hızlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Long ve ark 2020).

SARS-CoV-2 S proteini S1 kısmının RBD'de bölgesine karşı gelişen antikorlar başlıca nötralize edici antikorlar olarak tanımlanmaktadır, çünkü direkt olarak virüsün hücreye tutunmasını engellemesinde rol almaktadırlar. Bu yüzden elde edilen konvelesan serumlar içerisinde ki nötralize edici antikor seviyesi koruyuculuk ve etkinlik açısından son derece önemlidir (Jiang ve ark 2020b, Piechotta ve ark 2020). Bir çalışmada salgının başlangıç noktası olan Wuhan şehrindeki COVID-19 geçiren hastalardan elde edilen konvelesan serumların SARS-CoV-2 virüsüne karşı reaksiyon verip vermediği değerlendirildi. Bu çalışmada kullanılmak üzere seçilen antikorlar, nötralizasyon testi ile belirlendi. İnhibisyon konsantrasyonuna sahip antikorların düzeyi 15-4000 ng/mL ve üzeri olarak tespit edilmiştir. Farklı hastalardan elde edilen, konsantrasyonu ve RBD nötralize etme kapasitesi belirlenmiş antikorların kullanılmasının, tedavide faydalı olabileceği fare ve primat modellerinde de gösterilmiştir (Zost ve ark 2020).

Nötralize edici antikorlar, virüsün hücre yüzeyine tutunmasını sadece Fab bölgesi üzerinden etki ederek değil aynı zamanda füzyon aktivitesini de engelleyerek gerçekleşmektedir. Antikorlar, FcγRs aracılı ve kompleman bağımlı efektör fonksiyonları ile nötralizasyon aktivitesi sağlayabilirler. Bunun yanı sıra respiratuvar sensitiyal virüs, influenza, dengue gibi hastalıklarda, Fc reseptörleriyle aşı ve farklı serotiplerden kaynaklanan antikor aracılı immün tepkinin artırılması (*antibody-dependent enhancement-ADE*) gösterilmiştir. SARS-CoV-2'nin ADE kaynaklı immünopatolojik reaksiyon-

lara yol açıp açmayacağı ise bir soru işaretidir. Bu zamana kadar yüksek doz verilen konvelesan serumların böyle bir reaksiyonu yol açtığını gösterilmemiştir. Olabilecek aşırı reaksiyonların Th17 aracılı olma ihtimali üzerinde daha çok durulmaktadır (Arvin ve ark 2020).

SARS-CoV-2 S proteinin RBD bölgesi içerisinde, B hücre epitoplalarının yer almadığı fakat bu bölgeye özgül oluşan epitoplardan daha çok S2 bölgesinde olduğunu speküle edilmiştir (Karamloo ve Konig 2020). Fakat SARS-CoV-2 IgG seviyesinin hastalığın şiddeti ile direkt ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Zhang ve ark 2020b, Zhao ve ark 2020). İyileşen ve hastalığı ağır geçiren COVID-19 vakalarında, SARS-CoV-2 S proteininin RBD bölgesine karşı oluşan özgül IgG ve IgM antikor düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada ağır COVID-19 vakalarında, oligoklonal B hücrelerinde artış ve CDR3 dizilimlerinde çeşitlilik gözlenmiştir (Kuri-Cervantes ve ark 2020). Başka bir çalışmada, COVID-19 geçiren hastalar sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, naif B hücrelerinin sayısal oranında fark bulunmamıştır. Fakat IgD⁺Cd27⁺ (*class-switched*) ve IgD⁺CD27⁺ (*non-class-switched*) hafıza B hücrelerinin sayısının azaldığı rapor edilmiştir. Bunun tam tersi bir şekilde ise CD27-CD38- ve CD27⁺CD38⁺ plazmablast sayısında güçlü bir artış görülmüştür. İlginç bir şekilde tüm B hücre alt tiplerinde Ki-67 artarken, CXCR5 ekspresyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %70'inde SARS-CoV-2 S proteinine karşı IgG ve IgM antikorlarının geliştiği görülmüştür (Mathew ve ark 2020).

Ağır COVID-19 geçiren vakaların sağlıklı kontrollere göre B hücre plazmablastlarının düzeyinde büyük bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu hücrelerin yüksek seviyede Ki-67 ve düşük seviyede CXCR5 eksprese ettikleri başka araştırmacılar tarafından da teyit edilmiştir. Aynı çalışmada CD21⁺CD127⁺ hücrelerin hafif ve ağır kliniği olan COVID-19 vakalarında azaldığı tespit edilmiştir. COVID-19 hastalarının T-bet⁺ plazmablast hücrelerinin hastalığının prognozu ile ilişkisi de gösterilmiştir (Kuri-Cervantes ve ark 2020).

Öneriler

SARS-CoV-2 vücuda girdikten sonra doğal bağışıklık reseptörleri üzerinden bağışıklık sistemini uyarmakla birlikte hücre içerisinde salgıladığı proteinler ile immün sistemden kaçarak IFN yolağını baskılamaktadır. Virüsün vücuda girdiği bu ilk evrede bağışıklık sisteminin uyarılması ve bunun neticesinde viral yükün azaltılması önerilmektedir. Hastalığın 9-10. gününden sonra, akciğer evresinde aşırı immün yanıtın kontrol altına alınması ve yıkıcı etkilerinin azaltılması tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır COVID-19 hastalarında güçlü bir şekilde CD4⁺ T, CD8⁺ T hücre cevabı oluşmakla birlikte, bu hücrelerin fonksiyonlarında tükenme gösterilmiştir. Foliküler T hücrelerin aktivasyonu ve çoğalmasında bir eksiklik/azalma görülmüştür. COVID-19'u ağır geçiren





vakalarda immün cevapta başarısızlık ve homeostazide bir bozukluk ve neticesinde sitokin fırtınası tespit edilmiştir. COVID-19 hastalarının T ve B hücre cevaplarındaki değişiklikler ile hastalığın kliniği ve prognozu arasında bir ilişki olduğu bilimsel makaleler ortaya konmuştur. Koruyucu antikorların beklenenden hızlı bir şekilde azalması ise, tekrarlayan enfeksiyonlara karşı daha dikkatli olunmasının zorunlu olduğunu göstermektedir. Bu neden ile etkin, güvenli aşı ve antiviral tedaviler bulunana kadar COVID-19 hastalığı ile sürdürülebilir ve disiplinli mücadele şarttır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Acharya D, Liu G, Gack MU, 2020. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 20, 397-398.
- Ahmadi P, Hartjen P, Kohsar M, Kummer S, et al., 2020. Defining the CD39/CD73 axis in SARS-CoV-2 infection: The CD73(-) phenotype identifies polyfunctional cytotoxic lymphocytes. *Cells*, 9.
- Akdis CA, and Blaser K, 2000. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 55, 522-530.
- Altmann DM, Boyton RJ, 2020. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol*, 17, 5, 49
- Arslan H, Musabak, U, Ayvazoglu Soy EH, Kurt Azap O, et al., 2020. Incidence and immunologic analysis of coronavirus disease (COVID-19) in hemodialysis patients: A single-center experience. *Exp Clin Transplant*, 18, 275-283.
- Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, et al., 2020. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*, 584,353-363.
- Azkur AK (2020a). COVID-19 ve hayvanlar. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11, 49-60.
- Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, et al., 2020. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75, 1564-1581.
- Azkur AK, Aksoy E, 2020b. Yeni bir koronavirüs: 2019-nCoV. *Anadolu İzlendirmeleri*, 12-15.

- Azkur AK, Azkur D, Aksoy E, 2020c. Yeni bir pandemi; SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı. *Anadolu İzlendirmeleri*, 8-13.
- Azkur AK, Kim B, Suvas S, Lee Y, et al., 2005. Blocking mouse MMP-9 production in tumor cells and mouse cornea by short hairpin (sh) RNA encoding plasmids. *Oligonucleotides*, 15, 72-84.
- Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, et al., 2020. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*, 509, 180-194.
- Bigelow BF, Tang O, Barshick B, Peters M, et al. 2020. Outcomes of universal COVID-19 testing following detection of incident cases in 11 long-term care facilities. *JAMA Intern Med*.
- Bolat Y, Doymaz MZ, 1998. *Veteriner Viroloji*, Elazığ.
- Bonini S, Maltese G, 2020. COVID-19 clinical trials: Quality matters more than quantity. *Allergy*.
- Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, et al., 2020a. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*, 75, 1742-1752.
- Cai X, Ma Y, Li S, Chen Y, et al. 2020b. Clinical characteristics of 5 COVID-19 cases with non-respiratory symptoms as the first manifestation in children. *Front Pediatr*, 8, 258.
- Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, et al. 2020. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 146, 89-100.
- Choudhury A, Mukherjee S, 2020. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol*.
- Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, et al., 2020. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*, 12, 1400-1409.
- Chua RL, Lukassen S, Trump S, Hennig BP, et al., 2020. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*, 38, 970-979.
- Demaria O, Carvelli J, Batista L, Thibault ML, et al., 2020. Identification of druggable inhibitory immune checkpoints on Natural Killer cells in COVID-19. *Cell Mol Immunol*, 17, 995-997.
- Duijf PHG, 2020. Baseline pulmonary levels of CD8+ T cells and NK cells inversely correlate with expression of the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2. *bioRxiv*.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, et al., 2020. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 27, 992-1000 e1003.
- Gimenez E, Albert E, Torres I, Remigia MJ, et al., 2020. SARS-CoV-2-reactive interferon-gamma-producing CD8+ T cells in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *J Med Virol*.
- Hadjadi J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, et al., 2020. Impa-





- ired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 7, 369, 718-724.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, et al., 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181, 271-280 e278.
- Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, et al., 2020. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Cytometry A*, 97, 772-776.
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, et al., 2020. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med*, 383, 1085-1087.
- Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, Rennerova Z, et al., 2020. Immune parameters and COVID-19 infection - associations with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, 364.
- Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, et al., 2020a. T-cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of coronavirus disease 2019. *J Infect Dis*, 222, 198-202.
- Jiang S, Hillyer C, Du L, 2020b. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol*, 41, 355-359.
- Jiang Y, Wei X, Guan J, Qin S, et al., 2020c. COVID-19 pneumonia: CD8(+) T and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential. *Clin Immunol*, 218, 108516.
- Karamloo F, Konig R, 2020. SARS-CoV-2 immunogenicity at the crossroads. *Allergy*, 75, 1822-1824.
- Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, et al., 2020. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*, 181, 914-921 e910.
- Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W, Rosenfeld AM, et al., 2020. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol*, 5.
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, et al., 2020. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369, 50-54.
- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, et al., 2020. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581, 215-220.
- Lee JS, Park S, Jeong HW, Ahn JY, et al., 2020. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol*, 5.
- Li JY, Liao CH, Wang Q, Tan YJ, et al., 2020. The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Res*, 286, 198074.
- Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, et al., 2013. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect*, 15, 88-95.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, et al., 2020. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 63, 364-374.
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, et al., 2020. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*, 26, 1200-1204.
- Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, et al., 2020. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584, 463-469.
- Lucchesi A, Silimbani P, Musuraca G, Cerchione C, et al., 2020. Clinical and biological data on the use of hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 could support the role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of respiratory disease. *J Med Virol*, 1-3.
- Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, et al., 2020. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res*, 179, 104811.
- Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, et al., 2020. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*, 369, eabc8511.
- Meckiff BJ, Ramirez-Suastegui C, Fajardo V, Chee SJ, et al., 2020. Single-cell transcriptomic analysis of SARS-CoV-2 reactive CD4 (+) T cells. *bioRxiv*.
- Mick E, Kamm J, Pisco AO, Ratnasiri K, et al., 2020. Upper airway gene expression differentiates COVID-19 from other acute respiratory illnesses and reveals suppression of innate immune responses by SARS-CoV-2. *medRxiv*.
- Mirzaei R, Karampoor S, Sholeh M, Moradi P, et al., 2020. A contemporary review on pathogenesis and immunity of COVID-19 infection. *Mol Biol Rep*, 47, 5365-5376.
- Murphy M, Estcourt L, Grant-Casey J, Dzik S, 2020. International survey of trials of convalescent plasma to treat COVID-19 infection. *Transfus Med Rev*, 34, 151-157.
- Oja AE, Saris A, Ghandour CA, Kragten NAM, et al., 2020. Divergent SARS-CoV-2-specific T and B cell responses in severe but not mild COVID-19. *bioRxiv*, 159202.
- Pavel AB, Wu J, Renert-Yuval Y, Del Duca E, et al., 2020. SARS-CoV-2 receptor ACE2 protein expression in serum is significantly associated with age. *Allergy*, 1-4.
- Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, et al., 2020. Broad and strong memory CD4 (+) and CD8 (+) T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients. *Nat Immunol*.
- Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, et al., 2020. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD013600.
- Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Prakash A, et al., 2020. Update on the target structures of SARS-CoV-2: A systematic review. *Indian J Pharmacol*, 52, 142-149.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, et al., 2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71, 762-768.
- Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, et al., 2020. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*.
- Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I, et al., 2020.





- A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy*.
- Sette A, Crotty S, 2020. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*, 20, 457-458.
- Shah A, 2020. Novel coronavirus-induced NLRP3 inflammasome activation: a potential drug target in the treatment of COVID-19. *Front Immunol* 11, 1021.
- Shi H, Wang W, Yin J, Ouyang Y, et al., 2020. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8(+) T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia. *Cell Death Dis*, 11, 429.
- Shin D, Mukherjee R, Grewe D, Bojkova D, et al., 2020. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*.
- Silveira MF, Barros AJD, Horta BL, Pellanda LC, et al., 2020. Population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. *Nat Med* 26, 1196-1199.
- Stanifer ML, Kee C, Cortese M, Zumaran CM, et al., 2020. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection in human intestinal epithelial cells. *Cell Rep*, 32, 107863.
- Sumbria D, Berber E, Rouse BT, 2019. Factors affecting the tissue damaging consequences of viral infections. *Front Microbiol*, 10, 2314.
- Suvas S, Azkur AK, Kim BS, Kumaraguru U, et al., 2004. CD4+CD25+ regulatory T cells control the severity of viral immunoinflammatory lesions. *J Immunol*, 172, 4123-4132.
- Thoms M, Buschauer R, Ameismeier M, Koepke L, et al., 2020. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*, 369, 1249-1255.
- Tizard I, 2008. *Veterinary immunology : An Introduction*, Philadelphia, United States: Elsevier - Health Sciences Division.
- Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schafer A, et al., 2015. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio* 6, e00638-00615.
- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, et al., 2020a. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*, 221, 1762-1769.
- Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, et al., 2020b. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*, 28, 455-464.e2.
- Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, 2020c. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*.
- Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, et al., 2020. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol*, 5(48), eabd2071.
- Xie L, Wu Q, Lin Q, Liu X, et al., 2020a. Dysfunction of adaptive immunity is related to severity of COVID-19: a retrospective study. *Ther Adv Respir Dis*, 14, 1753466620942129.
- Xie X, Muruato A, Lokugamage KG, Narayanan K, et al. 2020b. An infectious cDNA clone of SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*, 27, 841-848 e843.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L et al., 2020. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367, 1444-1448.
- Yang D, Chu H, Hou Y, Chai Y, et al., 2020. Attenuated interferon and pro-inflammatory response in SARS-CoV-2-infected human dendritic cells is associated with viral antagonism of STAT1 phosphorylation. *J Infect Dis*, 222, 734-745.
- Yaqinuddin A, Kashir J, 2020. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Chloroquine, and antiviral agents. *Med Hypotheses*, 140, 109777.
- Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee CD, et al., 2020. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*, 368, 630-633.
- Yuen CK, Lam JY, Wong WM, Mak LF, et al., 2020. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect*, 9, 1418-1428.
- Zhang JJ, Cao YY, Tan G, Dong X, et al., 2020a. Clinical, radiological and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, et al., 2020b. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75, 1730-1741.
- Zhang Y, Kutateladze TG, 2020. Molecular structure analyses suggest strategies to therapeutically target SARS-CoV-2. *Nat Commun*, 11, 2920.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, et al. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*.
- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, et al., 2020. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 17, 533-535.
- Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, et al., 2020. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*, 27, 883-890 e882.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, et al., 2020. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181, 1016-1035 e1019.
- Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, et al., 2020. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*, 584, 443-449.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur
Tasarım: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur
Denetleme/Danışmanlık: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur
Veri Toplama ve/veya İşleme: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur





Analiz ve/veya Yorum: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur
Kaynak Taraması: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur
Makalenin Yazımı: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur
Eleştirel İnceleme: Dilek Azkur, Ahmet Kürşat Azkur

