



## Derleme (Review)

Cilt 3 - Sayı 3: 94-101 / Eylül 2020  
(Volume 3 - Issue 3: 94-101 / September 2020)

# SARS-COV-2'NİN GELİŞİMİ

Laleh BAHRIKAREHMI<sup>1\*</sup>, Amirreza FALLAH<sup>2</sup>, Serbülent YİĞİT<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 55139, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 55139, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Genetiği Anabilim Dalı, 55139, Samsun, Türkiye

**Gönderi:** 11 Mayıs 2020; **Kabul:** 15 Ağustos 2020; **Yayınlanma:** 01 Eylül 2020

**(Received:** May 11, 2020; **Accepted:** August 15, 2020; **Published:** September 01, 2020)

## Özet

COVID-19, SARS-CoV-2 adı verilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu viral bir solunum yolu hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü, Çin'de ortaya çıkan ve pek çok ülkeye yayılan koronavirüsü pandemi olarak ilan etti. Virüs, geçen yılın sonunda deniz ürünleri toptancı pazarında ortaya çıktığı için enfekte vakaların sayısı çarpıcı biçimde artmaktadır. Virüs bronkoalveoler lavaj, balgam, tükürük, boğazda ve nazofaringeal sürüntülerde bulunur. SARS-CoV-2 'nin insandan insana bulaştığı doğrulanmıştır. Bu derlemede koronavirüs hastalığının semptomları, genetiği, COVID-19'un patogenezi, Koronavirüs girişi ve replikasyonu, Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu, Humoral ve hücrel bağışıklık, COVID-19'da sitokin fırtınası, Koronavirüs bağışıklık evasion, endokrin hastalıklar ile ilişkisini (obezite, yetersiz beslenme, adrenal yetmezlik, diyabet), tanısını, mevcut tedavi stratejileri ve epidemisinde hastaların yönetimini inceledik.

**Anahtar kelimeler:** Koronavirüs, SARS CoV2, COVID-19, Patogenez, Genetik, Endokrin

## Development of SARS-CoV-2

**Abstract:** COVID-19 is a viral respiratory disease caused by a new coronavirus called SARS-CoV-2. The World Health Organization has declared the coronavirus emerging in China and spreading to many countries as a pandemic. Appeared in the seafood wholesale market at the end of last year and the number of infected cases is increasing significantly. The virus is found in bronchoalveolar lavage, sputum, saliva, throat and nasopharyngeal glands. SARS-CoV-2 has been confirmed to be transmitted from person to person. In this review, coronavirus disease, genetics (COVID-19 pathogenesis, coronavirus entry and replication, antigen presentation in coronavirus infection, humoral and cellular immunity, cytokine storm in COVID-19, coronavirus immune incontinence), relationship with endocrine diseases (obesity, malnutrition, adrenal insufficiency, diabetes), diagnosis, current treatment strategies and treatment in outbreak patients.

**Keywords:** Coronavirus, SARS CoV2, COVID-19, Pathogenesis, Genetics, Endocrine

## 1. Giriş

COVID-19, SARS-CoV-2 adı verilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu viral bir solunum sistemi hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü, Çin'de ortaya çıkan ve pek çok ülkeye yayılan koronavirüsü pandemi olarak ilan etti. Biz bu makalede koronavirüs hastalığı, genetiği, endokrin hastalıklar ile ilişkisini, tanısını, mevcut tedavi stratejileri ve epidemisinde hastaların yönetimini inceledik.

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), 2019'un sonuna doğru, Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan viral bir hastalıktır. Başlangıcından itibaren COVID-19, 15 Nisan 2020 itibariyle yaklaşık 3985323 kişiyi hastalandırarak ve yaklaşık 274682 kişiyi öldürerek 100'den fazla ülkeye yayılmıştır (Daniel ve Peter, 2020).

### 1.1. COVID-19'un Semptomları

COVID-19 enfeksiyon belirtileri bir inkübasyondan sonra ortaya çıkar ve bu yaklaşık 2-5 günlük bir süredir (Hussin ve Siddappa, 2020). Semptomlarının başlangıcından ölüme kadar olan süre 6 ila 41 gün arasında değişmekte ve ortalama 14 gündür. Bu süre hastanın yaşına ve hastanın bağışıklık sisteminin durumuna bağlıdır. COVID-19 hastalığının en sık görülen semptomları ateş, öksürük, yorgunluk ve diğer belirtileri balgam, baş ağrısı, hemoptizi, ishal, dispne ve lenfopenidir. Pnömoni olarak sunulan ve göğüs BT taraması ile ortaya çıkan klinik özellikleri, ancak akut solunum sıkıntısı sendromu, akut kardiyak yaralanma ve ölüme yol açan buzlu cam opasiteleri insidansı gibi anormal özellikler vardı. Ne yazık ki interferon inhalasyonu olan bazı vakaların tedavisi hiçbir klinik etki göstermez iken akciğer opasitelerini ilerleterek durumun daha da kötüleşmesine sebep olur (Hussin ve Siddappa, 2020). COVID-19 ve diğer erken betakoronavirüs hastalıkları arasındaki ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve bilateral buzlu cam opasiteleri gibi semptomlarında benzerlikler olduğunu belirtmek önemlidir. Ayrıca göğüs BT taramalarında, COVID-19, rinore, hapşırma ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomları ile ortaya çıktığı gibi alt hava yolunun hedeflenmesini içeren bazı benzersiz klinik özellikler göstermektedir (Hussin ve Siddappa, 2020). COVID-19'un klinik özelliklerine bağlı olarak, hastalar genellikle hafif, orta, şiddetli ve kritik gruplarına ayrılır (Singh ve ark., 2020);

1. Hafif COVID-19: düşük dereceli ateş, öksürük, halsizlik, rinore, boğaz hemoptizi (kan tükürme) olan veya olmayan, bulantı, kusma, ishal, ancak pnömoninin radyolojik özellikleri ve zihinsel değişikliklerin olmaması.
2. Orta COVID-19: ateş, kuru öksürük dahil solunum semptomları ve radyolojik özelliklerle birlikte ortaya

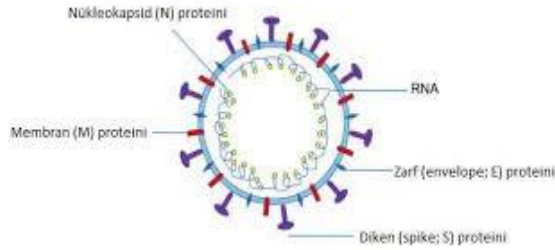
çıkabilecek nefes darlığı.

3. Şiddetli COVID-19: dispne, solunum frekansı 30 / dakika, kan oksijen doygunluğu% 93, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> oranı <300 ve / veya akciğer 24 ila 48 saat içinde akciğer alanının >%50'sine sızar.
4. Kritik COVID-19: hafif / orta / şiddetli COVID-19 olan hastalarda genellikle 7 gün sonra, multiorgan disfonksiyonu, metabolik asidoz ve pıhtılaşma disfonksiyonunun yanı sıra mekanik ventilasyon gerektiren Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) özellikleri ile gelişir.

## 2. Koronavirüs Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü

Koronavirüsler, yaklaşık 120nm büyüklüğünde, tek iplikli, pozitif polariteli RNA (mRNA) içeren, zarflı, heliksel nükleokapsid içeren virüslerdir. Zarf üzerinde boyları 20 nm uzunluğuna ulaşan peplomerler bulunur. Bu peplomerler virüsün taç görünümünü kazanmasını sağlar. Zarf üzerindeki yüzey proteinlerinden biri, yüksek glikozilleşme gösteren, yaklaşık 20nm uzunluğundaki Spike (S) proteindir. Uzunluklarından dolayı bu S Glikoproteini virionun en dıştaki parçasıdır. S Glikoproteini, virüsün özgül olduğu hücreye tutunmasını ve hücre membranının virüs zarfıyla füzyona uğramasını sağlar. Ayrıca konakçının immun sisteminin virüsü tanımasında birincil unsurdur. Koronavirüsleri bazı alt kümelerinde fazladan, Spike Protein gibi fakat ondan çok daha kısa, bir tür glikoprotein olan, Hemagglutinin Esterasedan (HE) oluşmuş bir protein daha vardır. HE proteinleri de S Proteinleri gibi zarf üzerine çakılı durumdadır. Ancak HE Proteinleri virüsün enfeksiyonu ile ilgili değildir. Sentezini nükleotid üzerindeki HE geni kontrol eder. Fakat bugün bu genin işleyişi ve niçin kullanıldığı hala bir sırdır. Sadece viral replikasyonla ilgisi olmadığı bilinmektedir. HE Proteinin S Proteinine oldukça benzer olması, onun virüsün aktif bölgesinde tutunmayla ilgili olabileceği üzerine hipotezler kurulmasını sağlamıştır. Zarf yapısında ayrıca 3. bir tip olarak İntegral Membran Glikoproteinleri (M) bulunur. Bu glikoproteinler zarf üzerindeki yapı proteinlerinden biridir. M Glikoproteinleri koronavirüslerin kendine özgü şeklinin oluşmasını sağlar. M Glikoproteinleri birçok özelliklerinden dolayı, biosentez sonrasında virüs partiküllerinin birleştirilmesinde (assembly) rol aldığı düşünülmektedir. Çünkü M Glikoproteinleri vitro içersinde nükleokapsidle bağlantılıdır. Eğer M Glikoproteinleri hücre içine tek başına gönderilirse, virüs partiküllerinin lokalize olduğu bölgelerdeki golgi kompleksinde görülür. Son çalışmaların gösterdiği gibi, M Glikoproteinlerinin yeri, golgiden biraz daha uzak

bölgelerdir. Ayrıca bu bölgelerin viral partiküllerin oluşturulduğu bölgelerde yer alması, M Glikoproteinlerinin virüsün assembly olayına katılan bir faktör olduğu varsayımını güçlendiriyor. Transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV) türlerindeki M Glikoproteinlerinin ayrıca farklı bir biyolojik rolü vardır: M Glikoproteinleri hücre içindeki alfa-interferonların (bugün kanser hücrelerinin büyümesine karşı ilaç olarak kullanılmaktadır) indüklenmesini sağlar. Bu yüzden M Glikoproteinleri aynı zamanda virüsün patojen olmasında rol oynar. M Glikoproteinlerine karşı kullanılan monoklonal antikor yöntemi virüsün enfeksiyonunu yok edemez. Bu da bu virüsün neden bu bölümünün korumasız olduğunu açıklıyor. Yapısal proteinlerinden ikincisi de Küçük Membran Proteinleridir (E). Toroviruslar hariç, grupta ki (Halovirüsler) diğer virüslerde bulunur. Son çalışmalar E Proteinlerinin de M Proteinleri gibi assembly olayında gerekli olduklarını göstermektedir Şekil 1-2 (Leila ve Sorayya, 2020; Yücel ve Görmez, 2019).



Şekil 1. Koronavirüs.

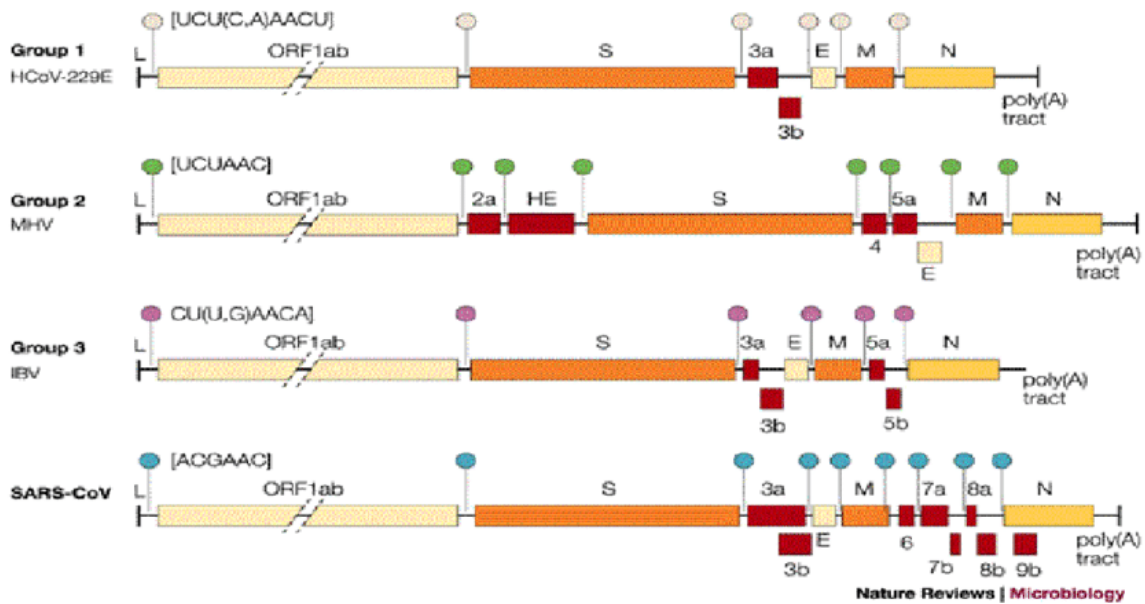
### 2.1. COVID-19'un Patogenezi

COVID-19'lu hastalar arasında ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, yorgunluk, normal veya azalmış lökosit sayısı ve pnömoninin SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının

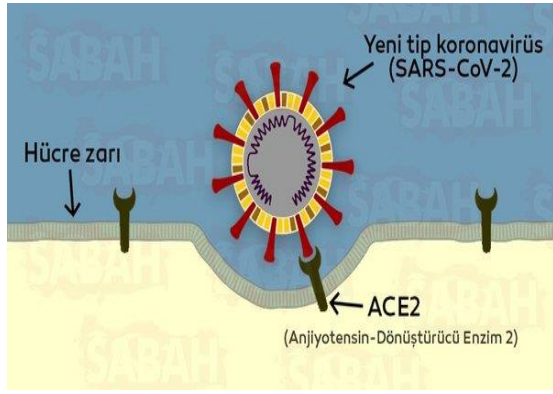
semptomlarına benzer radyografik kanıtlar vardır. Bu nedenle, COVID-19'un patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen, SARS-CoV ve MERS-CoV'nin benzer mekanizmaları hala COVID-19'un tanınmasını kolaylaştırmak için SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezi hakkında çok fazla bilgi verebilir (Li ve ark., 2020).

#### 2.1.1. Koronavirüs girişi ve replikasyonu

Koronavirüs S proteininin, konakçı hücrelere virüs girişinin önemli bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (de Wit ve ark., 2016). Zarf başlıklı glikoprotein hücre reseptörüne, SARS-CoV için ACE2, SARS-CoV-2, CD209L (L-SIGN olarak da adlandırılan bir C-tipi lektin), MERS-CoV için DPP4'e bağlanır. SARS-CoV'nin hücrelere girişinin başlangıçta virüs ve plazma membranı arasında doğrudan membran füzyonu ile gerçekleştirildiği belirlenmiştir (Wu ve ark., 2020). Belouzard ve arkadaşları Spike 2 (S2) konumundaki SARS-CoV S proteininde kritik bir proteolitik bölünme olayının membran füzyonuna ve viral enfektiviteye aracılık ettiğini bulmuşlardır (Belouzard, 2009). MERS-CoV ayrıca membran füzyonu için anormal iki aşamalı furin aktivasyonu geliştirmiştir. Membran füzyonunun yanı sıra klatrin bağımlı ve bağımsız endositoz da SARS-CoV girişine aracılık etti. Virüs hücrelere girdikten sonra viral RNA genomu sitoplazmaya salınır ve iki poliproteine ve yapısal proteine çevrilir, bundan sonra viral genom çoğalmaya başlar. Yeni oluşan zarf glikoproteinleri endoplazmik retikulum veya Golgi zarına sokulur, oluşan nükleokapsid, genomik RNA ve nükleokapsid proteininin kombinasyonunu içerir. Sonra, viral partiküller endoplazmik retikulum-Golgi içine çimlenir (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment (ERGIC)). Sonunda virüs parçacıkları virüsü serbest bırakmak için plazma membranı içeren veziküller ile kaynaşır Şekil 3 (Li ve ark., 2020).



Şekil 2. Koronavirüs geni.



Şekil 3. Koronavirüsün konak hücreye girişi.

### 2.1.2. Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu

Virüs hücrelere girerken, antijeni vücudun antiviral bağışıklığının merkezi bir parçası olan antijen sunum hücrelerine (APC) sunulacaktır. Antijenik peptitler, majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC; veya insanlarda insan lökosit antijeni (HLA)) tarafından sunulur ve daha sonra virüse spesifik sitotoksik T lenfositleri (CTL'ler) tarafından tanınır. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin antijen sunumunun anlaşılması, COVID-19 patogenezi anlamamıza yardımcı olacaktır. Ne yazık ki, hala bu konuda herhangi bir rapor bulunmuyor ve SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilgili önceki araştırmalardan sadece bazı bilgiler alabiliriz. SARS-CoV'nin antijen sunumu esas olarak MHC I moleküllerine bağlıdır, ancak MHC II de sunumuna katkıda bulunur. Önceki araştırmalar, HLA-B \* 4601, HLA-B \* 0703, HLA-DR B1 \* 1202 ve HLA-Cw \* 0801 gibi SARS-CoV'nin duyarlılığı ile ilişkili çok sayıda HLA polimorfizmini gösterirken, HLA-DR0301, HLA-Cw1502 ve HLA-A \* 0201 alelleri SARS enfeksiyonundan korunma ile ilgilidir. MERS-CoV enfeksiyonunda, HLA-DRB1 \* 11: 01 ve HLA-DQB1 \* 02: 0 gibi MHC II molekülleri, MERS-CoV enfeksiyonuna yakınlıkla ilişkilidir (Li ve ark., 2003). Ayrıca antijen sunumuyla ilişkili MBL'nin (mannoz bağlayıcı lektin) gen polimorfizmleri SARS-CoV enfeksiyonu riski ile ilişkilidir. Bu araştırmalar COVID-19'un önlenmesi, tedavisi ve mekanizması için değerli ipuçları sağlayacaktır (Li ve ark., 2020).

### 2.1.3. Humoral ve hücrel bağışıklık

Antijen sunumu daha sonra virüsün spesifik B ve T hücrelerinin aracılık talimatı humoral ve hücrel bağışıklığını uyarır. Yaygın akut viral enfeksiyonlara benzer şekilde SARS-CoV virüsüne karşı antikor profili, tipik bir IgM ve IgG üretimi paternine sahiptir. SARS'a özgü IgM antikorları 12. haftanın sonunda kaybolur, IgG antikoru uzun süre dayanabilir, bu da IgG antikorunun esas olarak koruyucu bir rol oynayabileceğini gösterir (Xu ve ark., 2020) ve SARS'a özgü IgG antikorları öncelikle S-spesifik ve N-spesifik antikorlardır. Humoral yanıtlarla karşılaştırıldığında, koronavirüsün hücrel bağışıklığı hakkında daha fazla araştırma vardır. Son rapor, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların periferik kanındaki CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin sayısının önemli ölçüde azaldığını gösterirken, yüksek oranlarda HLA-DR (CD4 %3,47) ile

kanıtlandığı gibi durumu aşırı aktivasyon ve CD38 (CD8 %39,4) çift pozitif fraksiyonlar. Benzer şekilde SARS-CoV hastalarında akut faz yanıtı CD4 + T ve CD8 + T hücrelerinin ciddi azalması ile ilişkilidir. Antijen olmasa bile, CD4 + ve CD8 + bellek T hücreleri SARS-CoV geri kazanılmış bireylerin bir kısmında dört yıl sürebilir ve T hücresi proliferasyonu, duyarlılaşmış geç tip hipersensitivite (DTH) yanıtı ve IFN-y üretimi yapabilir. SARS-CoV enfeksiyonundan altı yıl sonra, kurtarılan 23 SARS hastasının 14'ünde SARS-CoV S peptit kütüphanesine spesifik T hücre bellek yanıtları hala gözlemlenebilir. Spesifik CD8 + T hücreleri, farelerde MERS-CoV klerensi üzerinde de benzer bir etki gösterir. Bu bulgular SARS-CoV-2'ye karşı aşılarda rasyonel tasarımı için değerli bilgiler sağlayabilir.

### 2.1.4. COVID-19'da sitokin fırtınası

Lancet'teki rapor ARDS'nin COVID-19'un ana ölüm nedeni olduğunu gösteriyor. Salgının erken evrelerinde kabul edilen 41 SARS-CoV-2 enfekte hastadan altısı ARDS'den öldü. ARDS, SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları için yaygın immünoopatolojik olaydır. ARDS için ana mekanizmalardan biri sitokin fırtınası, ölümcül kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıtıdır. ARDS için ana mekanizmalardan biri sitokin fırtınasıdır, büyük miktarlarda pro-enflamatuvar sitokinlerin (IFN-a, IFN-y, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-a, TGFβ, vb.) ve SARS-CoV enfeksiyonunda immün efektör hücreler tarafından kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 vb.) (Li ve ark., 2020). SARS-CoV olanlara benzer şekilde, şiddetli MERS-CoV enfeksiyonu olan bireyler, hafif-orta şiddette hastalığa kıyasla serumda yüksek IL-6, IFN-α ve CCL5, CXCL8, CXCL-10 seviyeleri gösterir (Li ve ark., 2003). Sitokin fırtınası, bağışıklık sistemi tarafından vücuda şiddetli bir saldırıyı tetikleyerek, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olarak ve de son olarak SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında olduğu gibi ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakalarında ölüme yol açabilir (Xu ve ark., 2020).

### 2.1.5. Koronavirüs bağışıklık evasion

Konakçı hücrelerde daha iyi hayatta kalmak için SARS-CoV ve MERS-CoV, bağışıklık tepkilerini önlemek için çoklu stratejiler kullanır. Patojene bağlı moleküler paternler (PAMP) olarak adlandırılan evrimsel olarak korunmuş mikrobiyal yapılar patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınabilir. Bununla birlikte, SARS-CoV ve MERS-CoV, PRR'lere sahip olmayan ve daha sonra bu veziküllerde replike olan çift membranlı veziküllerin üretimini indükleyebilir, böylece dsRNA'larının konakçı tespitini önleyebilir (Snijder ve ark., 2006). IFN-I (IFN-a ve IFN-y) SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonu üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir, ancak enfekte edilmiş farelerde IFN-I yolu inhibe edilir (Channappanavar ve ark., 2016; Channappanavar ve ark., 2019). Ayrıca MERS-CoV'nin ORF4a, ORF4b, ORF5 ve membran proteinleri, IFN düzenleyici faktör 3'ün (IRF3) nükleer taşınmasını ve IFN-y promotörünün aktivasyonunu inhibe eder. Antijen sunumu koronavirüsten de etkilenir. Örneğin, antijen sunumuna bağlı gen ekspresyonu, MERS-CoV

enfeksiyonundan sonra aşağı regüle edilir. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin bağışıklık kaçakçılığının yok edilmesi, tedavisinde ve spesifik ilaç gelişiminde zorunludur (Li ve ark., 2020).

### 3. COVID-19 İle Endokrin Hastalıkların İlişkisi

#### 3.1. Obezite

Obezite hastalarında COVID-19'un etkisi ile ilgili genel bir veri eksikliği vardır. Bununla birlikte, şu anda İspanya'daki bazı hastanelerde yaşanan deneyime gelince, şiddetli obezitenin bulunduğu gençlerin vakaları solunum yetmezliği ve ölümlerle yolaçan yıkıcı alveolitlere evrilebilir. Şiddetli obezitenin uyku-apne sendromunun yanı sıra COVID-19 enfeksiyonu durumunda daha kötü bir senaryoya katkıda bulunabilecek sürfaktan disfonksiyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, bu klinik sunum için mevcut bir açıklama yoktur. Ayrıca, glisemik kontrol ventilasyon fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir ve bu nedenle bu hastalarda daha kötü prognoza katkıda bulunabilir. Ek olarak, tipik bir şekilde sıklıkla > 65 yaşına eşlik eden belirli bir hastada tip 2 diyabet ve obezite ortaya çıkabilir. Özetle, bu hastalar COVID-19 enfeksiyonu durumunda bozulmuş sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olabilir (Puig ve ark., 2020).

#### 3.2. Yetersiz Beslenme

Yetersiz beslenen deneklerle ilgili olarak, COVID-19 enfeksiyonu, çoğunlukla artan gereksinimler ve ciddi akut enflamatuvar durumun varlığı ile ilişkili yüksek bir yetersiz beslenme riski ile ilişkilidir. Bu hastalar ayrıca hipoprotein bir durum gösterir, böylece negatif bir beslenme dengesine katkıda bulunur. Tahmini beslenme gereksinimleri 25-30 kcal / kg ağırlık ve 1,5 g protein / kg / gündür (Puig ve ark., 2020; Barazzoni ve ark., 2020). Hastaneye yatırılmış vakalarda, alım başına en az 18 g protein içeren yüksek protein takviyeleri (günde 2-3 alım) içeren bir yoğun diyet önerilir. Yeterli D vitamini takviyesi özellikle hipovitamin D prevalansı yüksek olan bölgelerde ve azalan güneşe maruz kalma nedeniyle önerilmektedir (Puig ve ark., 2020; Barazzoni ve ark., 2020; Giustina ve ark., 2019). Beslenme gereksinimleri karşılanmazsa, tamamlayıcı veya tam enteral beslenme gerekebilir ve yetersiz gastrointestinal tolerans nedeniyle enteral beslenmenin mümkün olmaması durumunda, hasta parenteral (ağız yolu ile değil damar yolu ile verilmesi) olarak kullanılmalıdır. COVID-19 hastalarının sonuçlarının beslenme desteği ile iyileşmesi beklenmektedir.

#### 3.3. Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik, kortizol üretiminin eksikliğinin kronik bir durumudur. Fizyolojik plazma kortizol konsantrasyonlarını taklit etmeyi amaçlayan canlı-uzun replasman tedavisi bu hastalar için kolay değildir. Mevcut verilere dayanarak, hastaların adrenal yetmezliği olan COVID-19 ile daha fazla karşılaşma riski vardır. Bununla birlikte, Addison hastalığı (primer adrenal yetmezlik) ve konjenital adrenal hiperplazi olan hastaların genel olarak

enfeksiyon yakalama riskinin biraz arttığı bilinmektedir. Ayrıca, primer adrenal yetmezlik nötrofillerin ve doğal öldürücü hücrelerin kusurlu etkisi ile bozulmuş doğal bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilidir ve adrenal yetmezliği olan hastalarda biraz artan bulaşıcı hastalık oranını ve genel olarak artan mortaliteyi açıklayabilir (Puig ve ark., 2020; Bouillon ve ark., 2019; Bancos ve ark., 2017). Bu ikincisi, bir enfeksiyon döneminin başlangıcında hidrokortizon dozajının yetersiz bir telafi edici artışı ile de açıklanabilir. Tüm bu nedenlerden ötürü, adrenal yetmezliği olan hastalar daha yüksek tıbbi komplikasyon riski altında olabilir ve sonunda COVID-19 enfeksiyonu durumunda mortalite riskinde artış olabilir. Şimdiye kadar, adrenal yetersiz kişilerde COVID-19 enfeksiyonunun sonuçları hakkında rapor edilmiş veri yoktur. Ayrıca, hastaların çoğunda COVID-19 salgın yayılımını engellemek için gerekli olan sosyal hapsi korumak için evde steroid hapları ve enjeksiyonları yeterli miktarda bulundurmaları önerilir (Puig ve ark., 2020).

#### 3.4. Diyabet

Epidemiyolojik kanıtlar, diyabetin yüksek bulaşıcı hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabetli kişiler, pnömokok enfeksiyonu bakteremik formu için yüksek risk altındadır ve mortalite oranı% 50'ye kadar yüksek olan nozokomiyal bakteriyemi riski yüksek olduğu bildirilmiştir. 6 Ülke çapında Çin Kardiyometabolik ve Kanseri Kohortu (4C) normal glikoz toleransı olanlara kıyasla, glikoz toleransı veya diyabet bozukluğu olan bireylerin pulmoner enfeksiyon riski% 50-60 daha yüksektir. COVID-19 salgınında, etkilenen nüfus, özellikle kritik hastalarda daha yüksek diyabet prevalansına sahiptir. İlk çalışma 41 COVID-19 ile enfekte insan vakası üzerine yayınlandı. Wuhan, vakaların %32'sinde COVID-19'un diyabet (%20), hipertansiyon (%15) ve kardiyovasküler hastalık (CVD; %15) gibi diğer hastalıklarla birleştirildiğini bildirdi. enfekte kişilerin %52'sinde glikoz seviyelerinin arttığını göstermiştir. 7 Şubat 2020'de yayınlanan 138 COVID-19 hastasının retrospektif çalışmasında, 64'ünde (%46,4) bir veya daha fazla alta yatan hastalığa sahip olduğunu gösterdi. Metabolik bozukluklar COVID-19'un şiddetini daha fazla etkiler. Komorbiditesi olmayan deneklere kıyasla şiddetli pandemik influenza vakalarının obezite ile önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir (OR mortalite için 2,74, % 95 CI, 1,56-4,80). Mevcut klinik raporlara göre, COVID-19'dan etkilenen diyabetli hastalar kritik derecede hasta olma ve ölüm riski altındadır. Wuhan Jin Yin Tan Hastanesi'nden elde edilen bulgulara göre yoğun bakımda diyabet (%17), serebrovasküler hastalıklar (%13,5), kronik kardiyak hastalıklar (%10) vb. gibi kronik tıbbi hastalıkları olduğu bildirildi. Tedavinin% 35'inde komorbidite olarak hiperglisemi olduğu bildirilmiştir. Bu kronik durumların prevalansını değerlendirmek COVID-19 komplikasyonlarını hafifletmek için esastır. Kritik hasta olma riski olan ve yoğun bakım ünitesinden yararlanma olasılığı yüksek olan bireylerin erken tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Diyabet, hipertansiyon,

kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi metabolik sendromla ilişkili durumlar ve bunların predispozan durumları etyolojik olarak COVID-19 patogeneziyle bağlanabilir. Enfeksiyon sırasında, koronavirüs, adacıklardaki fonksiyonel reseptör anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) yoluyla adacıkları yok edebilir ve diyabetin ilerlemesini sağlayabilir. SARS-CoV-2 virüsü, insanları enfekte etmek için hücrelere girmek için ACE2'yi de etkili bir şekilde kullanabilir. Diyabetli hastalarda hiperglisemi ve insülinopeni, konağın doğuştan ve hümoral bağışıklık sistemlerini işlevsel olarak bozmak için pro-enflamatuar sitokinlerin ve alt akış akut faz reaktanlarının sentezini hafifletir. Ayrıca metabolik bozukluklar, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarını bozarak bağışıklık tepkisini azaltır; bu da daha sonra bireyleri bulaşıcı hastalık komplikasyonlarına karşı daha duyarlı hale getirebilir (Wei Qing ve ark., 2020).

#### 4. COVID-19 Tanısı

SARS-CoV-2 RNA tespit sonuçları, biyokimyasal indeksler, kan rutin sonuçları dahil olmak üzere klinik laboratuvar test sonuçları rutin klinik uygulamalardan toplanmıştır. Klinik laboratuvar test sonuçları arasında albümin (ALB), aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-MB (CK-MB), kreatinin (Crea), C-reaktif protein (CRP), toplam bilirubin (TBIL), doğrudan bilirubin (DBIL), globulin (GLB), laktat dehidrojenaz (LDH), prokalsitonin (PCT), toplam safra asidi (TBA), hemoglobin (HB), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit dağılım genişliği (RDW), trombosit (PLT), kırmızı kan hücresi (RBC), RDW (kırmızı kan hücresi dağılım genişliği-katsayı değişimi) bulunuyor. SARS-CoV-2 RNA, üst solunum yolu swap örneklerinden ekstrakte edilen nükleik asit üzerinde gerçek zamanlı niceliksel PCR (RT-qPCR) kullanılarak saptanır. Başvuru sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonundan şüphelenilen tüm vakalarda üst solunum yolu swap örnekleri toplanıp ve hemen viral taşıma ortamı ile steril tüplere yerleştirilir. Tüm biyokimyasal ve hematoloji parametreleri standart yoluyla elde edilebilir. Otomatik laboratuvar yöntemleri ve imalatçıların protokolüne göre piyasada bulunan kitlerin kullanılması ayrıca ileri yaş, daha yüksek LDH ve CRP, DBIL, RDW, BUN ve düşük ALB dahil olmak üzere hastalık belirtilir. Bunların arasında yaş, NLR ve LDH'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ciddi hastalar için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Jiao ve ark., 2020; Liu ve ark., 2020). Sistem inflamasyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir belirteç olan NLR, LASSO tarafından sistemik ile ilişkili olan LDH ve CRP yerine önemli bir özellik olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, LDH yardımcı bir belirteç olarak hastalıkların erken evresinde doku hasarının şiddetini tahmin edebilir. Diğer raporlarla tutarlı olarak, sonuçlarımız başvuruda daha yüksek inflamasyon seviyesine sahip hastaların ciddi Covid-19 için de daha

yüksek risk altında olabileceğini göstermektedir (Jiao ve ark., 2020).

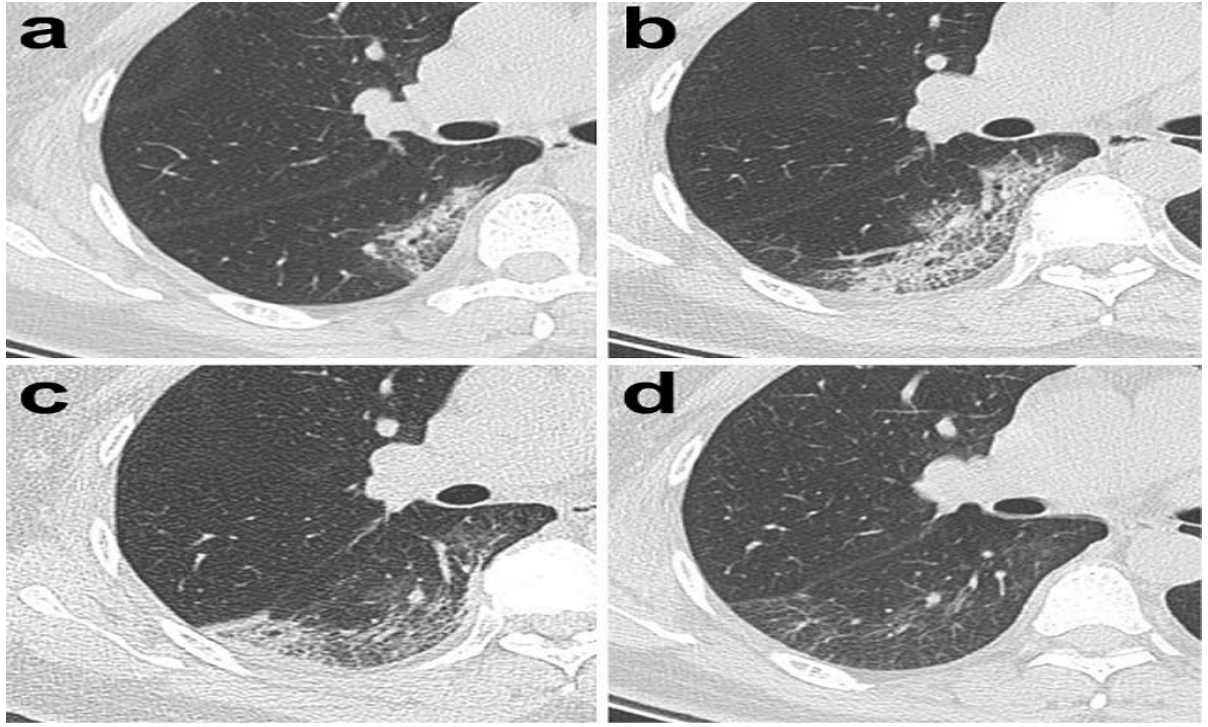
COVID-19 hastalarında artmış RDW, eritrositlerin artan devir hızına bağlı olabilir. Bunlar:

1. Pro-enflamatuar durumlar, RBC'nin daha hızlı temizlenmesine yol açan deforme olabilirliği azaltan RBC'nin yapısal ve fonksiyonel değişimi ile yetersiz eritropoiezden sorumlu olabilir.
2. İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi plazma sitokinleri sadece böbrek eritropoietin (EPO) üretimini zayıflatmakla kalmaz, aynı zamanda EPO'ya eritroidprogenitör yanıtını da köreltebilir. Ek olarak, INF-eritroid progenitörlerin apoptozuna katkıda bulunur ve EPO reseptör ekspresyonunu azaltır (Mo ve ark., 2020).
3. RBC, sitokinlerin dinamik rezervuarlarıdır. Şiddetli hastalıklarda RBC'nin azalmış deforme olabilirliği, bazı inflammatuar sitokinler dahil olmak üzere RBC lizisine ve hücre içi içeriğin dolaşıma salınmasına neden olur (Sarkar ve ark., 2015).

Bu olumlu geri bildirim, görünürdeki kısaltılmış RBC hayatta kalmasını ve sonuçta daha fazla hücre boyutlarındaki morfolojik varyasyonlar yani yüksek RDW, artmış inflammatuar yanıt ve ciddi hastalığa yol açar. RDW, gelişmiş hasta kırılabilirliği ve olumsuz sonuçlara karşı daha yüksek savunmasızlık indeksi olarak kabul edilebilir (Jiao ve ark., 2019). Yüksek RDW, şiddetli COVID-19 hastalarının yaşadığı yorgunluğu açıklayabilir.

#### 4.1. BT Taraması

Olası koronavirüs hastalığı ile artan sayıda hastaların triyaj için etkili bir yaklaşımdır. BT'nin, COVID-19 pnömonisinin taranması veya teşhisinde ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonuna (RT-qPCR) ilave veya bunun yerini alması olarak çok fazla tartışma konusu olmuştur. BT'nin potansiyel değeri, yaygın olarak mevcut ve hızlı olmasıdır. Diğer yandan RT-qPCR, test kitleri ve reaktiflerin eksikliği nedeniyle hala mevcut değildir ve geri dönüş süreleri saatlerden günlere kadar değişkendir. Radyoloji literatürü, çoğunlukla alt loblarda bulunan ve konsolidasyonun eşlik edebileceği bilateral, periferik, sıklıkla yuvarlak zemin cam opasitelerini içeren COVID-19 pnömonisinin karakteristik BT bulgularını bildirmiştir. Bildirilen bu COVID-19 pnömonisi bulguları benzersiz veya şaşırtıcı değildir; bunun yerine, daha sonraki organizasyonda akut akciğer hasarının yaygın fakat spesifik olmayan görüntüleme belirtilerini temsil ederler ve çok sayıda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan enflamatuar durumla ilişkilidirler (Fava ve ark., 2019; Constantine ve ark., 2020). Küresel bir pandemide bu BT bulgularının tanınması, özellikle bulgular tesadüfi olduğunda ve diğer endikasyonlar için BT taramalarında tanımlandığında daha fazla klinik değerlendirme gerektiren olası COVID-19 pnömonisi olan hastaların belirlenmesinde önemlidir (Şekil 4).



**Şekil 4.** 47 yaşındaki covid-19 lu hastanın sırasıyla 3üncü, 7 inci,11 inci ve 20 inci günde BT taraması.

### 5. COVID-19 İçin Mevcut Tedavi Stratejileri

SARS-CoV ve MERS-CoV gibi, şu anda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için klinik olarak kanıtlanmış spesifik bir antiviral ajan mevcut değildir. Oksijen terapisi, koruyucu sıvı yönetimi ve ikincil bakteriyel enfeksiyonu kapsamak için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı dahil destekleyici tedavi en önemli yönetim stratejisi olmaya devam etmektedir. Koronavirüs enfeksiyonunun moleküler mekanizmaları ve SARS-CoV-2'nin genomik organizasyonu üzerine yapılan araştırmaya göre, mevcut antiviral ajanları yeniden kullanmak veya bu yeni koronavirüse karşı etkili madeler geliştirmek için birkaç potansiyel terapötik hedef vardır (Xu ve ark., 2020).

- Antikor ve plazma tedavisi
- Viral hedefli inhibitörler
- Aşılar

#### 5.1. Yetişkinlerde Koronavirüs Hastalığının Solunum Rehabilitasyonu İçin Öneriler

COVID-19, hastaların solunumsal, fiziksel ve psikolojik işlev bozukluğuna yol açan oldukça bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonu hastalığıdır. pulmoner rehabilitasyon, klinik hastalar ve tedavi hastaları için önemli bir müdahaledir. COVID-19'un daha derin bilişi ve klinik deneyim birikimi ile bu salgının yönetiminde yer alan ön hat klinik uzmanlarının görüşlerine ve ilgili bir incelemeye dayanarak yetişkinlerde COVID-19'un pulmoner rehabilitasyonu için öneriler sunduk. Literatür ve kanıtlar: (a) COVID-19 olan hastalar için, pulmoner rehabilitasyon dispne, anksiyete ve depresyon semptomlarını hafifletir; sonunda fiziksel işlevi ve yaşam kalitesini iyileştirir; (b) kritik hastalar için, pulmoner rehabilitasyonun erken performansı önerilmemektedir. (c) Hastaları izole etmek için, pulmoner rehabilitasyon

rehberliği eğitim videosu, kullanım kılavuzu veya uzaktan konsültasyon yoluyla yapılmalıdır. (d) Değerlendirme ve izleme tüm pulmoner rehabilitasyon süreci boyunca yapılmalıdır. (e) Kılavuzdan sonra uygun derecelendirme koruması alınmalıdır. Bu öneriler COVID-19'un pulmoner rehabilitasyonu için klinik uygulama kılavuzu ve temeli olarak kullanılabilir.

#### Çıkar İlişkisi

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

#### Kaynaklar

- Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor A, Lord JW, Arlt JE. 2017. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol*, 176(4): 471-480. DOI: 10.1530/EJE-16-0969.
- Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. 2020. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV- 2 infection. *Clin Nutr*, 39(6): 1631-1638.
- Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. 2009. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106: 5871-5876. DOI: 10.1073/pnas.0809524106.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. 2019. Skeletal and extraskelatal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*, 40(4): 1109-1151.
- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. 2016. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*, 19(2): 181-193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
- Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. 2019. IFN-I response

- timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*, 130: 3625-3639. DOI: 10.1172/JCI126363.
- Constantine A, Hammer RM, Short RG, Shah A, Bhalla S, Bierhals AJ, Filev PD, Hope MD, Jeudy J, Kligerman SJ, Henry TS. 2020. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): Clinical Perspective. *AJR*, 215: 1-4.
- Daniel Sh, Peter A. 2020. The opportunities and challenges of COVID-19. Columbia University, Department of Psychiatry, New York, NY 10032, USA.
- de Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. 2016 . SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 14: 523-534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. 2019. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? *Annals of Translational Med*, 7(20): 581.
- Giustina A, Adler R, Binkley N, et al. 2019. Controversies in vitamin D: summary statement from an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(2): 234-240.
- Hussin AR, Siddappa N. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Department of Pharmacology and Experimental Neuroscience Durham Research Center, 8047 985880 Nebraska Medical Center Omaha, NE, 68198-5880, USA.
- Jiao G, Jingyi O, Xueping Q, Yusheng J, Yaqiong Ch, Lianxiong Y, Jing C, Mingkai T, Wenxiong X, Fang Zh, Yaling Sh, Bo Hu. 2020. A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184338/pdf/main.pdf> (erişim tarihi: 09.05.2020).
- Leila M, Sorayya G. 2020. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Department of Virus-host Interaction, Heinrich-Pette-Institut (HPI), Martinistrasse 52, 20251 Hamburg, Germany. Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.
- Li G, Chen X, Xu A. 2003. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*, 349: 508-509.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharmaceut Analysis*, 10(2): 102-108.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. 2020. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel Coronavirus in the early stage. medRxiv, DOI: 10.1101/2020.02.10.20021584.
- Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. 2020. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. 2020. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*, 68: 2-5. DOI: 10.1007/s12020-020-02294-5.
- Sarkar M, Rajta PN, Khatana J. 2015. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*, 32(2): 142-151.
- Singh A, Shaikh A, Singh R, Singh AK. 2020 . COVID-19: From bench to bed side, College of Medicine & JNM Hospital, Kalyani, Nadia, West Bengal, India b Saifee Hospital, Mumbai, India c G. D Hospital & Diabetes Institute, Kolkata, India.
- Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, et al. 2006. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*, 80: 5927-5940. DOI: 10.1128/JVI.02501-05.
- Weiqing W, Jieli Lu, Weiqiong Gu, Yifei Zhang, Jianmin Liu, Guang Ning. 2020. Care for diabetes with COVID-19. Key Laboratory for Endocrine and Metabolic Diseases of Ministry of Health, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Rui-Jin Hospital, Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine, Shanghai, China. DOI: 10.1111/1753-0407.13036.
- Wu F, Zhao Sh, Yu B, et al. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579: 265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med*, 8(4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Yücel B, Görmez A. 2019. SARS-Corona virüsüne genel bakış. *Türk J App Sci Tech*, 2(1): 32-39.