

SARS CoV-2 (COVID-19) ve Biyolojik Etkileri

Nuray TEMİZKAN¹, Özlem GÖK², Abdullah ASLAN^{3*}

^{1,2,3} Biyoloji-Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye

¹ temizkanuray@gmail.com, ² ogok@firat.edu.tr, ^{3*} aaslan@firat.edu.tr

(Geliş/Received: 07/09/2024;

Kabul/Accepted: 27/09/2024)

Öz: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)'un etkeni olan Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS CoV-2), dünyanın mücadele ettiği bir salgına neden olmuş ve küresel çapta bir pandemiyi başlatmıştır. Salgın başlangıcı olan 2019'dan beri Türkiye de dahil birçok ülke COVID-19'dan korunmak için çeşitli aşılarda ve tedavi yöntemleri geliştirmiştir. Pandemi boyunca yapılan tüm çalışmalar SARS CoV-2 enfeksiyonuna karşı vücudun bağışıklık sistemini aktifleştirmeyi ve salgını kontrol altına almayı amaçlamıştır. Aşıların hedefi SARS CoV-2'nin yapısal proteinlerine spesifik antikor hafızası oluşturmaktır. Ayrıca tedavi teknikleri de vücutta bu virüse karşı gelişen aşırı bağışıklık sonucu salınan sitokin fırtınası gibi doku hasarı meydana getiren ürünlerin birikimine engel olmayı sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Aşı, COVID-19, pandemi, SARS CoV-2, spike proteini.

SARS CoV-2 (COVID-19) and Its Biological Effects

Abstract: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2), the causative agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), has caused an epidemic that the world is struggling with and has initiated a global pandemic. Since the beginning of the epidemic in 2019, many countries, including Turkey, have developed various vaccines and treatment methods to protect against COVID-19 disease. All studies during the pandemic aimed to activate the body's immune system against SARS CoV-2 infection and to control the epidemic. The goal of vaccines is to create antibody memory specific to the structural proteins of SARS CoV-2. In addition, treatment techniques prevent the accumulation of products that cause tissue damage, such as cytokine storm, which is released as a result of excessive immunity against this virus in the body.

Key words: COVID-19, pandemic, SARS CoV-2, spike protein, vaccine.

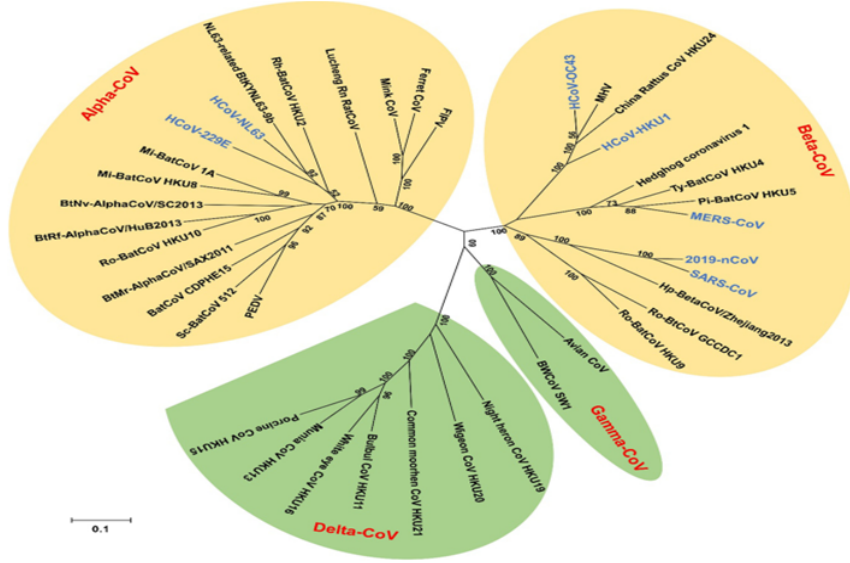
1. Giriş

Tarihte ilk insan Korona Virüsü (hCoV) 1966 yılında keşfedildiğinde genel olarak soğuk algınlığına sebep olduğu sanılıyorken son 22 yılda ölümcül olan üç yeni koronavirüs saptanmıştır. Bu virüsler ortaya çıkış sırasıyla; Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS CoV), Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS CoV) ve SARS CoV-2 (COVID-19)'dir [1]. Yapısal olarak koronavirüslerin 1968 yılında elektron mikroskobu altında incelenmesi sonucu taç benzeri yüzeysel proteinlere sahip olduğu ve bu nedenle taç anlamına gelen korona terimi kullanıldığı bildirilmiştir. Yakın tarihte tüm dünyaya korku salan COVID-19 (Koronavirüs 2019) hastalığı, 2019'da Çin'de ortaya çıkmış ve hızla yayılım göstermiştir. Bu salgına sebebiyet veren virüs, Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS CoV-2)'dir. Türkiye de dahil olmak üzere Dünya'nın ileri gelen birçok ülkesi bu virüsle mücadele etmek amacıyla aşı geliştirme ve klinik tedavi yollarına başvurarak bilimsel çalışmalar başlatmıştır. Özellikle bu virüsün genetik yapısı araştırılıp, kendisine spesifik tekniklerle aşılarda geliştirilerek insan vücudunun güçlü bir bağışıklık yanıtıyla kendini koruması ve salgının kontrol altına alınması amaçlanmıştır [2].

2. Koronavirüslere Genel Bakış

Koronavirüsler, Coronaviridae familyasının Orthocoronavirinae alt ailesine ait virüslerdir [3]. Orthocoronavirinae alt ailesi; *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) ve *Deltacoronavirus* (δ CoV) olmak üzere dört cins virüs içermektedir (Şekil 1) [2].

* Sorumlu yazar: aaslan@firat.edu.tr. Yazarların ORCID Numarası: ¹ 0000-9691-7232, ² 0000-0001-8521-6369, ³ 0000-0002-6243-4221



Şekil 1. Koronavirüslerin filogenetik sınıflandırılması [4].

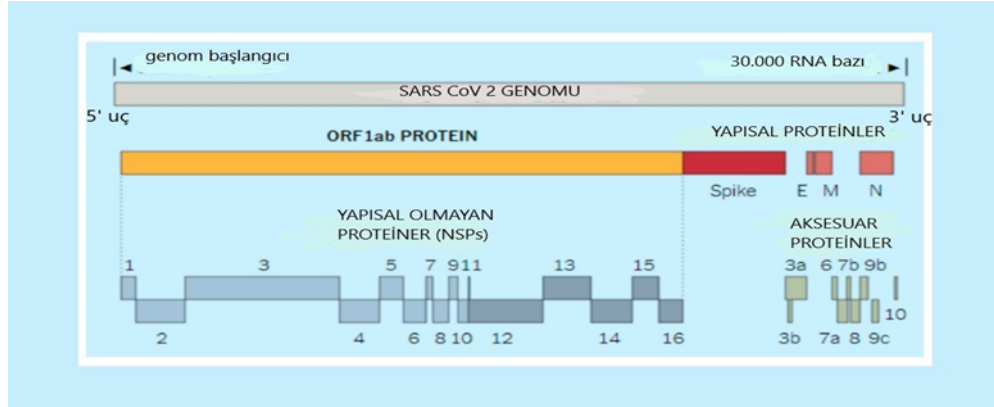
Karşı karşıya kaldığımız üç yeni korona virüsün ilki olan SARS virüsü 2002 yılında Uzak Doğu Asya’da ortaya çıkmış olup, yarasalardan orijin aldığı düşünülmektedir. Genel olarak diğer nezle virüsleri gibi SARS CoV’da dayanıklı ve oldukça bulaşıcı bir RNA virüsüdür [5]. Bir diğer salgın sebebi olan koronavirüs MERS ise 20 Eylül 2012 yılında Suudi Arabistan’da saptanıp 26 ülkeye yayılmıştır. İlk olarak devalerde ortaya çıktığı bilinmektedir [2]. Tüm dünyayı etkisi altına alan son koronavirüs ise SARS CoV-2’dir. Çin Halk Cumhuriyeti’nin Wuhan Eyaletinde 2019’da ortaya çıkmıştır. Virüsün ilk başlarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “2019 yeni Koronavirüs” (2019-nCoV) ismi verilmiştir [2]. Fakat bu virüsün SARS CoV-1 ve MERS CoV ile genetik olarak benzerlik gösterdiği anlaşıldıktan sonra Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi bu virüse SARS-CoV-2 (Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2) adını vermiştir. Virüsün sebep olduğu hastalığa ise “Koronavirüs Hastalığı -2019” (COVID-19) ismi verilmiştir. Hızla yayılan virüs nedeniyle 11 Mart 2020’de DSÖ tarafından “pandemi” ilan edilerek tüm dünyada bu virüsle mücadele amacıyla tanı, teşhis ve aşı çalışmaları hızlandırılmıştır [2, 6].

3. SARS CoV-2’nin Yapısal Özellikleri

SARS-COV-2’nin transmisyon elektron mikroskopu ile incelendiğinde, 60 ila 140 nm aralığında bir çapa sahip olduğu ve morfolojisinin Coronaviridae ailesinin diğer üyelerininkiyle uyumlu olduğu görülmüştür [6]. SARS-COV-2, helikal simetrik kapsid yapıda ve tek sarmallı pozitif polariteye sahip RNA genomu içeren zarflı bir virüstür [2].

3.1. SARS CoV-2’nin genomu

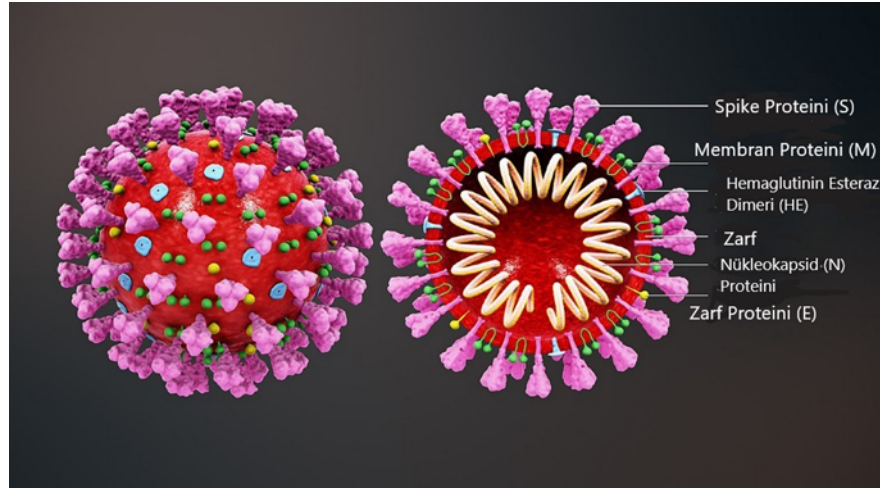
SARS-CoV-2, β -koronavirüslerin genel genom organizasyonuna sahiptir [7]. Bu virüs, 26 ila 35 kb civarında tek sarmallı pozitif bir RNA genomuna sahiptir ve yaklaşık 27 proteini kodladığı bilinmektedir [6]. Genomu, her iki uca iki kodlanmayan bölge, yapısal proteinleri, yapısal olmayan proteinleri (NSP = Non structural proteins) ve yardımcı proteinleri kodlayan çoklu bölgeler olmak üzere toplam 14 fonksiyonel açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşmaktadır (Şekil 2) [6].



Şekil 2. SARS CoV-2 genom yapısı ve proteinlere özgü bölgelerinin gösterimi [8].

3.2. SARS CoV-2'nin protein yapısı

Virüs fiziksel olarak incelendiğinde, nükleokapsid proteini ile genomik RNA'nın birleşmesine ek olarak bu yapının viral zarf proteini ile çevrilmesi sonucunda helikal simetrik nükleokapsid yapısı oluşmaktadır [9]. Yardımcı proteinler dokuz tanedir ve enfekte olan konakçıda seçici bir avantaj sağlamaktadır [7]. SARS CoV-2 proteinleri; Yapısal proteinler ve Yapısal olmayan protein (NSP)'ler şeklinde sınıflandırılır. Yapısal proteinler; Zarf proteinleri (Spike, Zarf, Membran, Hemaglutinin Esteraz), Kapsid Proteini ve Aksesuar protein (ORF)'leri içerir (Şekil 3) [9].

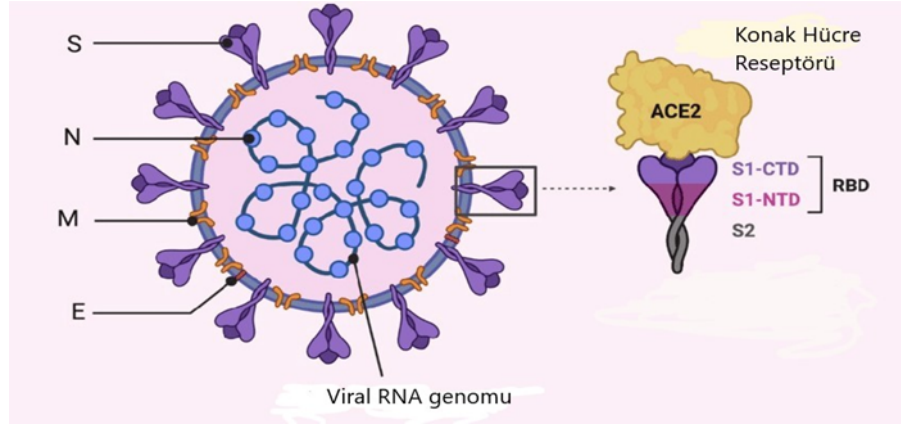


Şekil 3. SARS CoV'nin genel yapısı [5].

3.2.1. Yapısal proteinler

3.2.1.1. S proteini (Spike)

S proteini (Spike), virüsün konakçı hücrenin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanmasını sağlar ve hücrenin zarı ile virüs arasında gerçekleşecek füzyonu teşvik eder [7]. S proteini iki fonksiyonel alt birimden oluşmaktadır; bir tarafı N-terminal (S1), bir tarafı ise C-terminal (S2) [10]. S1 alt birimi konak hücre reseptörüne bağlanır ve viral membranın konak hücre membranına füzyonunu başlatır [11]. Hücre yüzeyinde spike denilen çıkıntılı yapıları S proteinlerinin homotrimerlerini oluşturur ve koronavirüse adını veren de bu taç görümlü protein yapılarıdır (Şekil 4) [2].



Şekil 4. SARS CoV-2'nin S proteini yapısı [12].

3.2.1.2. E proteini (Zarf Proteini)

Virüsün konak hücreyle birleşmesi, salınması ve viral patogenezinde rol almaktadır. E proteini yağlı baloncuklara benzeyen iyon kanallarının oluşumunda da görevlidir [2]. E proteini bir transmembran protein olarak N-terminal ektodomain ve C-terminal endodomaine sahiptir [9].

3.2.1.3. M proteini

Üç tane transmembran bölgesi vardır. Bu proteinin virionları şekillendirme, membran kavisini arttırma ve nükleokapsite bağlanarak virüs oluşum ve salınımında etken rol oynamak gibi işlevleri mevcuttur [13].

3.2.1.4. Hemaglutinin esteraz protein (HE)

Virüsün sialik asit içeren reseptörlere tutunmasını sağlayan ve virüs zarfı üzerinde yer alan bir proteindir [2].

3.2.1.5. N proteini

SARS-CoV-2'nin RNA genomuna bağlı halde konumlanan, onu koruyan ve genomun yapısını şekillendirerek viral RNA'yı stabil tutan bir nükleokapsid proteinidir [2]. Yani RNA'ya bağlanmasıyla virüsün replikasyonunda ve konak hücrenin viral enfeksiyonlara karşı oluşturduğu hücresel tepkilerde etkilidir [14]. Koronavirüslerin N proteini üç adet ileri düzeyde korunan bölge içermektedir. Bunlar; N-terminal RNA bağlanma domaini (NTD), C-terminal dimerizasyon domaini (CTD) ve merkezi Ser-Arg'dan zengin linkler bölgeleridir [2].

3.2.1.6. Aksesuar proteinler (ORF)

Geneli protein işleme, viral RNA replikasyonu ve mRNA sentezi gibi önemli olaylarda görev almaktadır [6]. Ayrıca virüsün enfekte ettiği canlımın bağışıklık sisteminden kaçmasına katkıda bulunurlar [7].

3.2.2. Yapısal olmayan proteinler

Bu proteinler, Nsp 1'den Nsp 16'ya kadar olmak üzere toplam 16 tanedir. Nsp'ler genel olarak viral RNA sentezi için gereklidirler. Ayrıca konağın immün sistemini baskılamak, vezikül oluşturup yeni virüslerin hücre dışına salınımı sağlamak gibi işlevleri vardır [2].

4. SARS CoV-2'nin Mutasyonu

Bir virüsün genomundaki (genetik kod) değişikliklere mutasyon denir [15]. RNA virüsleri, replikasyon sırasında doğal olarak hataya meyilli bir RNA polimeraz kullanır ve genomları, replikasyon döngüsünün her aşamasında mutasyonlar biriktirir. Koronavirüsler, RNA polimerazlar tarafından eklenen hatalı mutajenik nükleotitleri kesen enzimlere sahip oldukları için diğer RNA virüslerine göre daha az mutasyona uğrarlar. Sonuç olarak, yüksek bir replikasyon doğruluğu ve virüs transkripsiyonunu koruma özelliğine sahiptirler [16]. Yapılan araştırmalarda SARS CoV-2'nin en çok ORF1ab geninde, ORF8 geninde ve N geninde olmak üzere toplam 116 mutasyon çeşidi tanımlanmıştır. Mutasyonlar sayesinde SARS-CoV-2'nin bulaşıcılığı ve hastalığın ölümcül olma ihtimali artmaktadır. Viral mutasyon araştırmaları; yeni aşuların, antiviral ilaçların ve teşhis sistemlerinin geliştirilmesinde gereklidir [15].

4.1. COVID-19 varyantları

Bir veya daha fazla mutasyon bulunduran viral genom'a varyant denir. Dolayısıyla virüs'ün yapısal değişimleri sonucunda varyantlar ortaya çıkmıştır [17, 18]. DSÖ varyantları özelliklerine göre; Endişe Verici Varyantlar (VOC), Dikkate Alınması Gereken Varyantlar (VOI) ve İzleme Altındaki Varyantlar (VUMs) şeklinde isimlendirmiştir [17]. Tanımlanan beş tip endişe verici varyant; Alfa, Beta, Gamma, Delta ve Omicron varyantlarıdır [18].

4.1.1. Alfa varyantı

İlk kez İngiltere'nin Kent bölgesinde görülüp 50'den fazla ülkeye yayılarak mutasyona uğramış ve farklı türleri de tespit edilmiştir [19].

4.1.2. Beta varyantı

Güney Afrika'da ortaya çıkıp 20'den fazla ülkeye yayılım göstermiştir. Fakat uygulanan seyahat kısıtlamalarıyla dünyada büyük bir yayılımın önü kesilmiştir [19].

4.1.3. Gama varyantı

Güney Afrika'da ortaya çıkarak 20'den fazla ülkeye yayılmış ve seyahat kısıtlamaları sonucunda dünyaya yayılımı engellenmiştir [19].

4.1.4. Delta varyantı

İlk kez Ekim 2020'de Hindistan'da tespit edilmiş olup "P681R" ve "L452R" adında iki mutasyon içermektedir. Virüsün insan hücrelerine tutunmasını ve enfekte etmesini sağlayan diken proteinine etki eden mutasyonlar, bulaşıcılığı arttırmasını ve vücudun antikor direncinin azalmasını sağlamaktadır [20].

4.1.5. Omicron varyantı

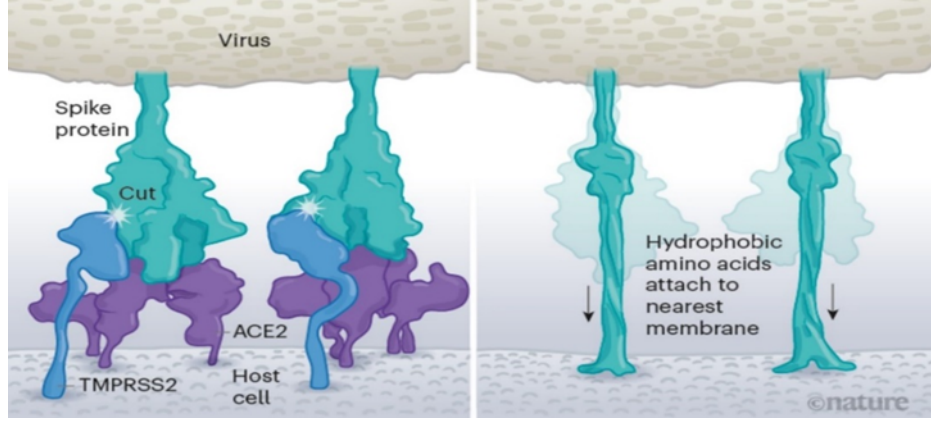
Omicron varyantı, virüsün aşı bağışıklığından kaçmasına imkan veren mutasyonlara sahiptir. Reseptör bağlanma bölgesi dahil olmak üzere spike proteininde 30'dan fazla mutasyon saptanmıştır. Spike protein, virüslerin çoğu tarafından vücut hücrelerine girmek için kullanılır ve çoğu aşı, spike proteinlerini hedef almak için üretilir. Bu nedenle Omicron varyantı, mutasyonları sayesinde aşuların koruyuculuğunu azaltabilmektedir [18]. Genel olarak, 60'tan fazla ikame/silme/ekleme mutasyona sahip olduğu saptanmıştır. Bu kadar fazla mutasyon içermesi Omicron'u şimdiki kadarki tüm SARS-CoV-2 varyantlarından daha yüksek oranda mutasyon bölgesine sahip bir varyant olarak tanıtmaktadır. Diğer dört VOC karşılaştırıldığında, Omicron varyantında bulunan mutasyonlar tüm tanımlanan mutasyonların yaklaşık 3-4 kat fazlasıdır [16].

5. SARS CoV-2'nin Hücreye Girişi ve Enfeksiyonu

İnsanda enfeksiyon esnasında SARS-CoV-2'nin konakçı içerisindeki yaşam döngüsü 5 aşamada gerçekleşir; bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve hücre dışına salınma [21].

5.1. Bağlanma

Virüs konakçı hücreye S proteininin S1 alt biriminde bulunan reseptör bağlanma bölgesi (RBP) ile bağlanmaktadır. S proteininin hedefi akciğerler, böbrekler, kalp ve gastrointestinal sistem (GİS)'de yer alan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüdür [22]. Virüs konak hücreye temas ettiğinde S proteininin S1 alt birimi konak hücredeki ACE-2'ye bağlanır ve bu durum S proteininin parçalanmasına imkan vererek füzyon için S2 alanının aktifleşmesini sağlar (Şekil 5) [23].



Şekil 5. S proteininin S1/S2 alt birimlerinin konakçı hücre ile etkileşimi [24].

5.2. Penetrasyon

S proteininin S2 alanının aktifleşmesi de konakçı hücrelerine ait bir transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) veya başka bir proteaz olan furin tarafından S1/S2 bölgesinde bulunan furin tanıma alanından ("RPPA" dizisi) kesilmesini tetiklemektedir. Aktive edilen S2, virüs ve konakçının çift katmanlı lipid tabakalarını birleştirerek tek sarmallı RNA genomunun konak hücrede birikmesine yol açar [23]. Böylece virüsün hücre membranına füzyonu ile hücreye girişi gerçekleşmektedir [21].

5.3. Biyosentez

Viral genom konakçı hücrelerin sitoplazmasına bırakıldığında, viral RNA replikasyonu için çekirdek içerisine girer ve pozitif RNA genomundan doğrudan replikaz transkriptaz kompleksi oluşturulur. Bu kompleks, viral RNA sentezi yapar ve buna bağlı olarak konakçının bağışıklık tepkisinden kaçmayı başarır. Virüs proteinlerinin biyosentezi için viral mRNA kullanılır, ardından M, S ve E proteinleri endoplazmik retikulum zarına entegre olur [25]. SARS-CoV-2'nin pozitif duyarlı genomu, endoplazmik retikulum (ER) zarında viral protein sentezini başlatır. Protein üretimini ER'de bulunan ve replikaz proteinlerinin oluşturduğu replikasyon fabrikalarında gerçekleştirmektedir. Bu replikasyon fabrikaları, çift sarmallı RNA (dsRNA) transkripsiyon ara maddelerini sitoplazmik model tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınmaktan korur ve içlerinde transkripsiyonun gerçekleştiği çift zarlı veziküller bulundurmaktadırlar [23].

5.4. Olgunlaşma

Son olarak Nükleokapsidin Endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesi (ERGIC)'ne ulaşmasıyla olgunlaşma evresi tamamlanır [25].

5.5. Hücre dışına salınma

Oluşan yeni virüsler ekzositoz yoluyla serbest kalır [25].

6. SARS CoV-2'ye Karşı Gelişen Yanıt

COVID-19'a karşı vücudun gösterdiği bağışıklık sistemi doğuştan gelen bağışıklık ve adaptif bağışıklık sistemi olarak iki şekilde gerçekleşmektedir [26]. Doğuştan gelen bağışıklık sistemini meydana getiren hücreler; monositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer -DÖ), dendritik hücreler, mast hücreleri ve granülositlerden oluşan miyeloid kökenli hücrelerdir. Adaptif bağışıklık ise T ve B lenfositlerin aracılık ettiği antijene spesifik bir yanıt oluşturmaktadır. B ve T lenfositlerin, kendine özgü antijenlere maruz kalarak aktif hale gelmesiyle immünolojik hafıza oluşmaktadır [27].

6.1. Doğal immün yanıt

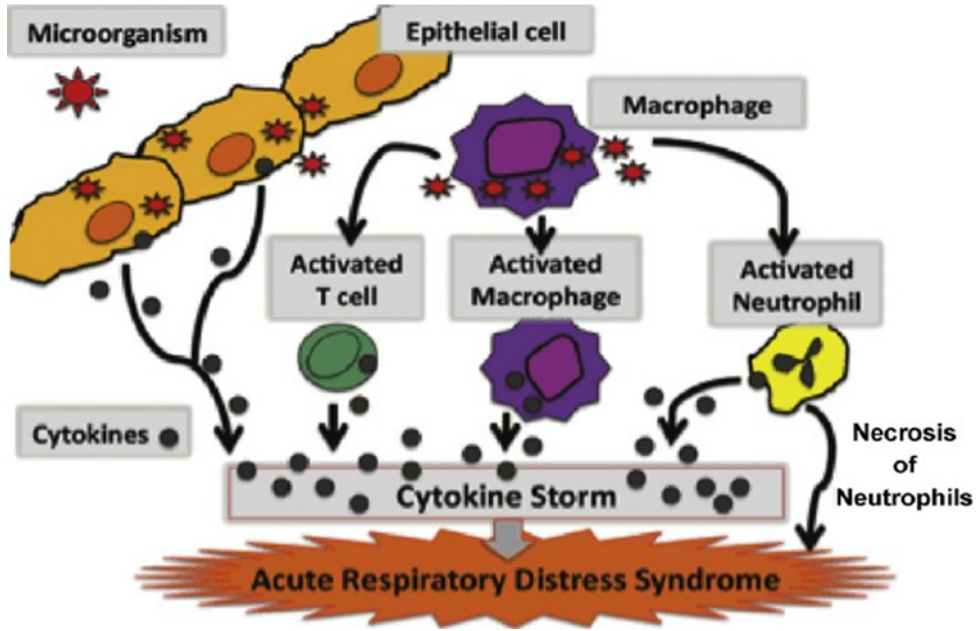
Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin üç temel hedefi vardır: (1) Enfekte hücrelerde viral replikasyonun engellenmesi, (2) doğuştan gelen bağışıklık sisteminin efektör hücrelerinin toplanmasıyla beraber konakçı doku ortamında bir antiviral durum meydana getirilmesi ve (3) adaptif bağışıklık tepkisine hazırlanma [26]. Özetleyecek olursak; doğal immün hücreler, viral replikasyonu inhibe eden, adaptif immün tepkiyi uyaran ve enfeksiyon bölgesine diğer immün hücreleri çağıran proinflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır. Doğal bağışıklık hücresi olan Granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil), hücre dışı patojenlere yanıt olarak degranüle (hücre dışına salınım) olup enzimleri ve toksik proteinleri serbest bırakmaktadır. Monositler dokulara geçiş yapar ve monosit türevli makrofajlara veya dendritik hücrelere dönüşür. Makrofajlar ve nötrofiller, enfekte hücrelerle benzer şekilde patojenleri de fagositozla yok ederler [27]. Tüm bu olaylar sonucunda antijen sunumu vücudun adaptif bağışıklığını uyarmaktadır [28].

6.2. Adaptif immün yanıt

Doğal immün sistemin tetikleyerek başlattığı adaptif bağışıklık sistemi üç ana hücre tipinden oluşur: B hücreleri, CD4+T hücreleri ve CD8+T hücreleri [26]. Hafızası vardır ve aynı patojen ile karşılaştığında onu spesifik olarak tanmaktadır. Doğal bağışıklığa göre daha hızlı ve etkili bir şekilde işlev görmektedir. Adaptif bağışıklık, hücresel ve humoral bağışıklık olarak iki farklı şekilde işlevlerini gerçekleştirmektedirler. Hücresel bağışıklıkta T lenfosit hücreleri görevlidir ve patojenleri tespit ederek, fagositoz yoluyla yok ederler. Humoral bağışıklıkta ise B lenfositler görevlidir ve antikor sentezleyip bu antikorlar (immunoglobulin) aracılığı ile patojenleri öldürürler [27]. T lenfosit olan CD4+ T hücreleri, bir dizi yardımcı ve efektör işlevselliğe sahipken CD8+ T hücreleri ise enfekte olmuş hücreleri öldürme işlevi göstermektedir [26].

6.3. Sitokin fırtınası

SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne bağlanmasından sonra immün sistemin tepki oluşturma süreci başlamaktadır. Solunum yolunun submukozasında ve burun boşluğunda bulunan mast hücreleri, mikroorganizmalara karşı bir koruma bariyeri oluşturur ve bu bariyer virüslerin varlığında aktifleşmektedir. Mast hücrelerinin aktivasyonu, erken inflamatuvar molekülleri olan histamin ve proteazları salgılamak, geç aktivasyon ile interlökin (IL)-1 IL-6 ve IL-33 dahil olmak üzere proinflamatuvar IL-1 aile üyelerinin üretimini indüklemektedir. Tüm bunlar, T hücresi alt gruplarındaki sitokinlerin üretimiyle birlikte T hücresi aktivasyonu, farklılaşması ve bunu takiben çok büyük bir sitokin salınımına yol açmaktadır (Şekil 6). Böylece proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüzce ve çok miktarda salınmasına sitokin fırtınası adı verilmektedir. Sitokin fırtınası genellikle çoklu organ yetmezliği olarak vücuda yansır. Ağır COVID-19 hastalarının çoğunda sitokin fırtınası akciğer hasarını şiddetlendirebilmektedir. Bu nedenle COVID-19 komplikasyonlarını yönetebilmek için sitokin üretimini kontrol etmek önerilmektedir [27].



Şekil 6. Bağışıklık yanıtları sonucu sitokin fırtınası [29].

6.4. SARS CoV-2'nin immün yanıtta kaçış yolları

Koronavirüsler, konağın kendilerini tanımasını engellemek için bazı kaçış mekanizmaları geliştirmiştir. Bu mekanizmalar arasında çift katmanlı endozomal yapıların içine saklanma, enfeksiyona karşı IFN yanıtının düzeyini ve zamanlamasını bozma gibi yetenekler yer almaktadır [30]. Diğer bir kaçınma mekanizması olarak Treg (T regülatör hücreler) hücrelerinin etkisi göz önüne alınmaktadır. Düzenleyici T hücrelerin (Treg), patojenlere, kanser hücrelerine ve nakledilen organlara karşı oluşan aşırı bağışıklık yanıtlarını baskılamak; otoimmün ve allerjik hastalıkların gelişimini önlemek ve kontrol altında tutmak için vazgeçilmez bir role sahiptir [31]. COVID-19 hastalığı durumunda ise dolaşımdaki Treg hücrelerinin azaldığı (CD3+CD4+CD25+CD127düşük+) ve bundan ötürü virüsün bağışıklıktan kaçma olanağı bulunduğu anlaşılmaktadır [29].

7. COVID-19 Tanı ve Teşhisi

SARS CoV-2 virüsünün vücutta saptanması ve hastalık teşhisi konulabilmesi için Moleküler testler ve Serolojik Testler (antijen testi, antikor testleri) dir [32].

7.1. Moleküler testler

Moleküler testler, SARS-CoV-2 viral RNA'sının tespiti için geliştirilmiştir. Bu testler yüksek duyarlılığa sahiptir ve düşük seviyede yalancı negatif sonuç vermektedirler [32]. Temelde PCR ve sekanslama tekniklerine dayanan bu testler: RT-PCR, LAMP (Döngü Aracılı izotermal amplifikasyon), CRISPR, Sekans Analizi testleridir [33].

7.2. Serolojik testler

Serolojik test yöntemleri daha çok viral nükleik asidin saptanamadığı durumlarda ve enfeksiyonu geçiren kişilerde bağışıklık tepkisinin izlenmesi için kullanılmaktadır. Antijen/antikor testleri adıyla da bilinen bu testler; viral antijenin veya virüse karşı vücutta oluşan antikor cevabının belirlenmesi prensibine dayanmaktadır [32]. Antijen saptayan testler, enfeksiyon sırasında oluşan viral bileşenleri saptar. Çünkü antijenler sadece virüs replikasyonu sırasında oluşur ve o an için virüs varlığı göstermektedir. Antikor testleri ise daha geç dönemde virüse karşı gelişen bağışıklığı yani antikorları (IgG, IgM, IgA) saptar. Antikorlar, vücutta beliren antijenlerin üzerine yerleşerek onları inaktif hale getirir ve enfeksiyon sonlandığında da vücutta bulunabilirler [33].

8. COVID-19 Tedavisi

COVID-19 hastalığı için uygulanan tedaviler; Antiviral Tedaviler ve Klinik Tedavide veya Sitokin Fırtınasını Yatıştırmak Amacıyla Kullanılan Ajanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır [21, 34].

8.1. Antiviral tedaviler

Bu tedavi türünde Remdesivir, Klorokin/Hidroksiklorokin, Proteaz inhibitörleri (Lopinavir/Ritonavir-LPV/r), Azitromisin, Rekombinant solubl ACE2, Tip 1 İnterferonlar ve Favipiravir gibi ajanlar kullanılmaktadır [21, 34].

8.2. Klinik tedavide veya sitokin fırtınasını yatıştırmak amacıyla kullanılan ajanlar

Bu tedavi yönteminde ise İmmün (Konvelesan) Plasma, Kortikosteroidler, İntravenöz İmmünglobulin (IVIG), Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri, IL-1 Antagonistleri, İnterlökin-6 (IL-6) Antagonistleri, Sitokin uzaklaştırma ve Plazmaferez teknikleri kullanılmaktadır [21,34].

9. COVID-19 Aşıları

COVID-19 aşılarının geliştirilmesinde kullanılan yöntemlere göre aşı türleri; komple viron aşıları (canlı attenüe, inaktif), nükleik asit bazlı DNA ve mRNA aşıları, viral vektör aşıları (replikatif ve nonreplikatif) ve rekombinant protein (protein subunit ve virus like particle (VLP)) aşılarıdır [35]. Aşı geliştirme çalışmaları sürecinde aşıların bilimsel olarak onaylanması ve kabul edilmesi için tamamlanması gereken faz aşamaları vardır. Bu fazlar sırasıyla: Preklinik Faz, Faz 1, Faz 2, Faz 3, Regulatory Review/RR (Devletlerin düzenleyici kuruluşları ruhsat verme süreci) ve Faz 4 aşamalarıdır [36].

9.1. Komple virion aşılar

9.1.1. İnaktif aşılar

Hücre kültüründe SARS-CoV-2'nin üretilmesi ve virüsün kimyasal olarak aktivitesinin bozulmasıyla elde edilmektedir. İnaktif virüs, bağışıklık yanıtını güçlendirmek amacıyla alüminyum gibi bir adjuvan ile intramüsküler olarak birleştirilmektedir [35].

9.1.2. Canlı zayıflatılmış (atenüe) aşılar

Vahşi tip virüsün, genetik olarak modifiye edilerek ya da olumsuz şartlarda pasajlanarak virülansı ortadan kaldırılmaktadır fakat immünojenitesi korunmaya devam etmektedir. Zayıflatılan virüs, bağışıklık yanıtı oluşturmak için konak hücrede çoğalır ama hastalığa sebep olamaz [35].

9.2. Nükleik asit bazlı aşılar

DNA ve mRNA aşıları en yeni aşı teknolojileridir. Bu aşılar insan hücrelerinde bağışıklık yanıtı oluşturulmak istenen virüse ait proteinlerin sentezlenmesine sebep olurlar [37].

9.2.1. mRNA aşıları

Bu aşılar, hücre içine girişi sağlamak amacıyla S proteini kodlayan mRNA lipid nanopartikül kılıf içine yerleştirilmektedir. Aşının kasa enjekte edilmesini takiben miyositler lipid nanopartikülleri endositoz yoluyla içeriye alırlar. Hücre içine giren mRNA sitoplazmaya gider ve hücrede S protein üretilir. Hücre dışına salgılanan S proteinler antijenik tepki oluşturarak salgısal (B hücre yanıtı) ve hücresele (sitotoksik T hücre yanıtı) bağışıklık cevabının oluşmasını sağlamaktadır [37].

9.2.2. DNA aşıları

DNA aşıları, kas hücrelere enjekte edilebilmektedir. Enjeksiyon yapılan bölgedeki antijen sunan hücrelerin hedeflenen antijenik yapıya benzer proteinleri üretmek için plazmid DNA ile enfekte edilmesi sağlanmaktadır. Bunun sonucunda enfekte olan hücreler devamlı antijen üretirler. Böylece salgısal ve hücresele bağışıklık sisteminin

tepki oluşturmaya sağlanmış olur. Fakat insan hücre genomuna yabancı bir DNA'nın entegre edilmesinin nelere sebep olacağı bilinmediği için güvenilir değildir [37].

9.3. Viral vektör aşıları

Vektör aşılarında, adenovirüs gibi canlı ya da cansız vektörlerin içine yerleştirilen RNA vücuda aktarılmaktadır. Bu şekilde RNA'nın istenen proteinlerin sentezini sağlaması ve immün sistemi uyarması amaçlanmaktadır [35]. Viral vektör aşılarının en önemli avantajları, taşıyıcı virüs sayesinde gerçek bir viral enfeksiyon gibi doğal bağışıklık sisteminin tüm elemanlarının aktifleşmesine neden olmalarıdır [37].

9.3.1. Replikatif viral vektör aşıları

Replikatif özelliğe sahip vektörler, zayıflatılmış virüs suşlarından üretilir. Bu tür aşılar viral giriş alanında mukozal bağışıklığı tetiklemek amacıyla intranasal olarak da kullanılabilir [35].

9.3.2. Nonreplikatif viral vektör aşıları

Çoğalma yeteneği olmayan vektörler kullanılır ve viral proteini eksprese edecek şekilde tasarlanmış aşılardır. Viral vektör aşılarda en çok adenovirüs kullanılmaktadır [35].

9.4. Rekombinant protein aşılar

Rekombinant protein aşıları virüs proteinlerini ya da viral molekülleri enjekte ederek uygulanır. Virüsün bir kısmı enjekte edildiği için koruyuculukları sınırlıdır. Üstelik bazen dengesiz bağışıklık tepkisine neden olabilmektedir [37]. Bu aşılar, patojenin yüzeyindeki epitoplara denilen protein yapısındaki antijenik bölgelerin sentezi sonucunda elde edilen protein aşılardır [38].

9.4.1. Protein alt ünite aşıları

Protein subunit (alt ünite) aşıları genelde virüsün spike proteinini ya da reseptör bağlanma kısmını hedef almaktadır. Bu aşıların başarılı olması için bağışıklığı tetikleyecek adjuvanlar kullanmak önerilmektedir [35].

9.4.2. Virüs benzeri parçacık aşıları

VLP aşılarda, boş virüs kabuk antijenleri kullanılmaktadır. Genetik materyale sahip olmadıkları için bulaşıcı değildirler [35]. Bu aşılar viral kapsid proteinlerinden bazılarını içerirler. Genetik materyal içermedikleri için daha güvenli aşılar ve antijenik protein içerdikleri için güçlü bağışıklık tepkisi oluşturmaktadırlar [37].

10. Acil Kullanım Onayı Alan Başlıca Önemli Aşılar

10.1. Pfizer biontech

Almanya tarafından üretilen bir mRNA aşısıdır. Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'nin S-proteinini kodlayan genetik kodunun lipid nanopartiküller aracılığıyla insan vücuduna verilmesi sonucu immün cevabı indükleyen bir aşıdır [36]. Hücreye enjekte edilen mRNA, burada okunduktan sonra spike proteinleri üretilir. Vücuda viral protein yerine, istenen proteini sentezletecek olan genetik materyal aktarılmaktadır. Kolay parçalanabilen RNA'yı korumak amacıyla bir lipid nanopartikül (LNP) içerisine konularak mRNA vücuda verilmektedir [35].

10.2. Moderna

Moderna'nın mRNA-1273 aşısı Pfizer/Biontech aşısına benzer şekilde SARS-CoV-2'nin genomunun S-proteinini (Spike proteini) kodlayan genetik kodu, lipid nanopartiküller içerisine yerleştirilerek üretilmektedir. Aralarındaki fark ise genetik kod diziliminde kullanılan farklı lipid nanopartiküllerdir [36].

10.3. Sinovac

Geleneksel aşı üretim tekniğiyle, canlı olan SARS-CoV-2'nin laboratuvar ortamında üretildikten sonra inaktif hale getirilmesiyle oluşturulan bir aşıdır. Bu aşı bir alüminyum hidroksit adjuvanı içermektedir [35].

10.4. Turkovac

Bu aşı, Erciyes Üniversitesi ve Sağlık Bakanlığı iş birliği ile geliştirilerek TURCOVAC ticari adı ile piyasaya sunulmuştur. Türkiye'de ticari olarak üretilen ilk COVID-19 aşısıdır. Turkovac aşısının özelliği bir inaktif virüs aşısı olmasıdır. Tüm faz çalışmaları kurallara uygun olarak tamamlandığı için güvenilirdir [39].

10.5. Bharat biontech

Bu aşı, inaktive edilmiş bir tam virüs aşısıdır. İçerisinde bir alüminyum hidroksit ve bir reseptör agonisti adjuvanı bulundurmaktadır [35].

SONUÇ

Tüm dünyada yüksek ölüm sayılarına neden olan COVID-19 hastalığı etkeni SARS CoV-2, bireylerin çoğunda solunum yetmezliğine, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organlarda doku hasarına, nörolojik hastalıklara, eklem ve iskelet sisteminde işlevsel bozukluklara neden olmuştur. Ayrıca pandemi sürecinde yaşanan problemler insanlarda sosyal ve psikolojik sorunların artmasını ciddi şekilde tetiklemiştir. Salgın başlangıcı olan 2019'da aşı üretimi ve sağlık hizmeti konusunda hazırlıklı olunmadığı için dünya ekonomisi büyük bir düşüş yaşamıştır fakat 2021'den itibaren aşı ve sağlık malzemelerinin üretimi artırılarak ekonomik bir yükselişe geçilmiştir [40]. Küresel çapta pandemi süreci değerlendirildiğinde her ne kadar gerekli tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilip normal hayata dönmeyi başarmış olsakta bu süreç çok yüksek sayıda ölüm vakaları ve zor şartlar altında geçirilmiştir. Ayrıca toplum, temizlik kuralları ve sağlıkla ilgili önlemler hakkında yeterince bilgili olmadığı için salgının yayılması daha hızlı olmuştur. Gelecekte karşılaşılabilecek yeni bir salgın hastalık olasılığına karşı tüm dünya ülkeleri hazırlıklı olmalıdır. Bunun için toplum daima bilinçlendirilmeli, devlet salgın hastalıklar için yüksek bütçeler ayırmalı, bilimsel çalışmalar daha fazla desteklenerek teknolojik açıdan sağlam altyapılar oluşturulmalıdır.

Bilgi

Bu derleme Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bünyesinde Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans semineri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

- [1] Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 ve Sitokin fırtınası. *Forbes J Med* 2020; 1(3): 55-60.
- [2] Tanrıverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlu B. COVID-19 etkeninin özellikleri. Çiçek C, Editör. *Mikrobiyoloji ve COVID-19. Türkiye Klinikleri*, 2020; 1: 7-14.
- [3] Tatar B, Adar P. SARS-COV-2: mikrobiyoloji ve epidemiyoloji. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2020; 30: 27-35.
- [4] Mollarasouli F, Zare-Shehneh N, Ghaedi M. A review on corona virus disease 2019 (COVID-19): current progress, clinical features and bioanalytical diagnostic methods. *Microchim Acta* 2022; 189(3): 103.
- [5] Yücel B, Görmez AA. SARS-Corona virüsüne genel bakış. *Turk J App Sci Tech* 2019; 2(1): 32-39.
- [6] Safiabadı Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi Anbuhi S. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34(3): e00228-20.
- [7] Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci* 2022; 65(2): 280-294.
- [8] Sağlam Y. Koronavirüs (COVID-19) Genomu [Internet]. 2020 [cited 2023 June 8]. Available from: https://www.yamansaglam.com/tr/koronavirus-COVID-9-genomu_a.html.
- [9] Babaoğlu AR., Dağalp SB, Doğan F, Kırmızı GA. SARS-CoV-2'nin genom organizasyonu. *Eurasian J Vet Sci* 2020; 36.
- [10] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan CS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367(6483): 1260-1263.
- [11] Walls CAC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veelsler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181(2): 281-292.
- [12] [Internet] 2020. [cited 2023 June 8]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Coronavirus-structure-showing-the-organization-of-spike-S-membrane-M-and-envelope_fig1_343443540

- [13] Aylaz R, Yıldız ÜE. Yeni koronavirüs hastalığının toplum üzerine etkileri ve hemşirelik yaklaşımları. Malatya İnönü Üniversitesi Yayinevi. 2020; 38.
- [14] Akdoğan H, Karşılığ T. SARS-CoV-2: Bildiklerimiz, Bilmediklerimiz. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 2021; 51(3): 203-213.
- [15] Durmaz B., Abdulmajed O, Durmaz R. Mutations observed in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and their effects in the interaction of virus with ACE-2 receptor. Medeni Med J 2020; 35(3): 253.
- [16] Kaya G, Altındış M. SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1. 529) Varyantının Virolojik, Epidemiyolojik Özellikleri ve Korunma: Derleme. KOU Sag Bil Derg 2022; 8(3): 162-171.
- [17] Çelebi F, Sarıdoğan HÖ. Farklı Disiplinlerden COVID-19 Çalışmaları, Duvar Yayınları. 2021.
- [18] Çebi E, Çöl M. 3 Doz mRNA COVID-19 Aşısı ve SARS-CoV-2 Omicron Varyantı Enfeksiyonu Arasındaki İlişki. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2022; 31(4): 249-253.
- [19] [Internet] 2021. [cited 2023 June 9]. Available from: <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-55508893>
- [20] [Internet] 2021. [cited 2023 June 9]. Available from: <https://tr.euronews.com/2021/06/30/alfa-beta-delta-gamma-koronavirus-varyantlar-neler-hangi-varyant-ne-kadar-etkili>
- [21] Soyöz M, Ayna TK, Pirim İ. İmmünolojik Açıdan COVID-19 Enfeksiyonuna Bakış. Tepecik Eğitim ve Araştır Hast Dergisi. 2020.
- [22] Tekol SD. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. South Clin of Ist Euras 2020.
- [23] Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2022; 20(5): 270-284.
- [24] [Internet] 2021. [cited 2023 June 8]. Available from: <https://evrimagaci.org/sarscov2-insan-hucrelerine-nasil-giriyor-kendini-nasil-kopyaliyor-delta-varyanti-bagisiklik-sistemini-nasil-atlabiliyor-10824>
- [25] İnal AS, Duman ZG, Kurtaran B. SARS-CoV-2 Mikrobiyoloji ve Patogenez. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020; 29 (Özel Sayı): 11-23.
- [26] Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell 2021; 184(4): 861-880.
- [27] Saltekin A, Alim NE. COVID-19 Pandemi Sürecinde İdeal Vücut Ağırlığının Önemi. YIU Saglik Bil Derg 2021; 2: 49-55.
- [28] Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe?. Life sciences 2020; 256: 117900.
- [29] [Internet] [cited 2023 June 8]. Available from: <https://www.bilgiustam.com/sitokin-nedir-sitokin-firtinasi-nasil-olusur-neye-sebep-olur/>
- [30] Mavi D, İnkaya A. COVID-19: Immunopathogenesis. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2020; 25(2).
- [31] Gürel Z. COVID-19 Hastalarında Nötrolizan Antikor Düzeyinin 6 Aylık Prospektif İzlemi, Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya, 2022.
- [32] Tanrıverdi ES, Yakupoğulları Y, Oflu B. COVID-19 tanısı: Serolojik ve Moleküler testler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020; 29 (Özel Sayı): 31-37.
- [33] Keleş GT, Bozkurt İ. COVID-19 hastalığı tanı ve tedavisinde kullanılan laboratuvar testleri. MCBU SBED 2021; 8(2): 380-387.
- [34] Atalay S, Ersan G. COVID-19 tedavisi. Tepecik Eğitim ve Araştır Hast Dergisi. 2020; 30: 126-34.
- [35] Dayan S. COVID-19 ve Aşı. Dicle Med J. 2021; 48: 98-113.
- [36] Yavuz E. COVID-19 aşılı. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2020; 24(4): 223-234.
- [37] Azap A. COVID-19 Aşılı: Tünelin Ucundaki Işık. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020; 29 (Özel Sayı): 94-100.
- [38] Şerefoğlu B, Koç RÇ, Tokyay BK, Yolalan G, Balaban BG, Tanyeri Y, İslambey S. SARS-CoV-2'ye Karşı Geliştirilen Aşılı ve Üretim Metotları. JHIT. 2021; 4(2): 14-32.
- [39] Demirden SF, Alptekin K, Geboloğlu İK, Öncel ŞŞ. Düünden Bugüne Türkiye'de Aşılı ve Aşılı Üretiminin Tarihi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022; 247.
- [40] Ünüvar İ, Aktaş H. Dünya'da ve Türkiye'de COVID-19 pandemisinin ekonomik etkileri. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi. 2022; 25(1): 124-140.