

Covid-19'a Histopatolojik Bir Bakış: Akciğer, Böbrek, Beyin, Karaciğer

A Histopathological Overview of Covid-19: Lung, Kidney, Brain, Liver

Nuriye Ezgi Bektur Aykanat

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet: 2002 ve 2012 yıllarında önceki koronavirüs salgınları olan Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs (SARS- CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS - CoV) ortaya çıkmıştı. Sonrasında Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan Şehrinde SARS-CoV-2 adında bir başka yüksek derecede patojenik koronavirüs ortaya çıktı ve hızla tüm dünyaya yayıldı. 11 Mart 2020 tarihinde hastalık pandemisi, yani küresel salgın hastalık olarak ilan edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak adlandırılan bu virüs, inhalasyon veya enfekte damlacık yoluyla bulaşır ve kuluçka süresi 2 ila 14 gün arasında değişmektedir. Virüs, halsizlik, kuru öksürük, ateş, bulantı, kusma, koku kaybı, baş ağrısı ve en önemlisi solunum sıkıntısına neden olmaktadır. Birçok insan asemptomatiktir. Hastalık çoğu insanda hafif seyrederek; bazılarında (genellikle yaşlılar ve kronik hastalığı olanlarda) pnömöniye, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ilerleyebilir. Vaka ölüm oranının % 2 ile % 3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. SARS-CoV-2, konakçı hücreleri anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri yoluyla enfekte eder. Artan kanıtlar, koronavirüslerin her zaman solunum yollarıyla sınırlı olmadığını, ACE2 reseptörlerinin bulunduğu pek çok organı istila edebileceklerini göstermektedir. Dünya genelinde ilk vakanın çıktığı Aralık 2019'dan bu yana 8 aylık süre içerisinde vaka sayısı 14 milyonu, ölü sayısı 619 bini geçmiştir. Türkiye'de ise COVID-19 pozitif vaka sayısı 225 bine yaklaşmış olup maalesef aramızdan ayrılan insan sayısı 5500'ü geçmiştir. Bu derlemede COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiş insanlara ait farklı organlardan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik bulguları bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; ACE2 reseptörü; histopatoloji; akciğer; böbrek; beyin; karaciğer.

Abstract: In 2002 and 2012, severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), which were previous outbreaks of coronavirus, appeared. Then, in December 2019, another highly pathogenic coronavirus named SARS-CoV-2 appeared in Wuhan City, Hubei province of China, and it spread rapidly all over the world. On March 11, 2020, the disease was declared as a pandemic, a global epidemic. Called COVID-19 by the World Health Organization (WHO), this virus is transmitted through inhalation or infected droplets and the incubation period ranges from 2 to 14 days. This virus causes dry cough, fever, nausea, vomiting, loss of smell, headache and most importantly respiratory distress. Many people are asymptomatic. The disease is mild in most people; in some (usually the elderly and those with chronic disease) it can progress to pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multi-organ dysfunction. The case death rate is estimated to be between 2% and 3%. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infects host cells through ACE2 receptors. Increasing evidence suggests that coronaviruses are not always limited to the airways, but can invade many organs with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors. The number of cases has exceeded 14 million and the number of deaths exceeded 619 thousand in the 8-month period since December 2019, when the first case occurred worldwide. In Turkey, the number of COVID-19 positive cases has approached 225 thousand and unfortunately the number of people who died has exceeded 5500. In this review, histopathological findings of biopsy samples taken from different organs of people who died due to COVID-19 are reported.

Keywords: COVID-19; ACE2 receptor; histopathology; lung; kidney; brain; liver.

ORCID ID of the author: N.E.B.A 0000-0003-1453-7311

Received 03.06.2020

Accepted 04.08.2020

Online published 04.08.2020

Correspondence: Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT- Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: ezgi.bektur@gmail.com

Cite this article as:

Bektur Aykanat NE, A Histopathological Overview of Covid-19: Lung, Kidney, Brain, Liver,
Osmangazi Journal of Medicine, 2020;42(6):714-720 **Doi:** 10.20515/otd.746050

1. Giriş

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömonili bir grup hasta bildirildi (1). Daha sonra, enfeksiyonlara neden olan virüsün insanlar arasında bulaşıcı olduğu ortaya çıktı. Ocak ayının başlarında, “yeni koronavirüs” ve “Wuhan koronavirüsü” gibi terimler yaygın olarak kullanılmaya başlandı. 11 Şubat 2020'de, daha önce 2019-nCoV ve Wuhan koronavirüsü olarak adlandırılan virüs, suşunu belirtmek için “şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2” (SARS-CoV-2) olarak isimlendirildi. Aynı gün, birkaç saat içinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hastalığı COVID-19 olarak yeniden adlandırdı (2).

Önceki koronavirüs salgınları veya pandemileri arasında 2002'de şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve 2012'de Orta Doğu solunum sendromu (MERS) bulunmaktadır. Koronavirüs enfeksiyonunun en son salgını, SARS-CoV2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığıdır (COVID-19) (3, 4). Koronavirüsler, elektron mikroskopuyla incelendiğinde yuvarlak ve üzerinde çıkıntıları olan bir taça benzetildiği için, Latince'de taç anlamına gelen korona kelimesiyle adlandırılmışlardır. Çoğu koronavirüsün benzer viral yapıları ve enfeksiyon yollarını paylaştığı bilinmektedir (2). Wuhan/Çin'den SARS-CoV-2'nin tüm genomu 17 Ocak 2020'de NC_045512 ID ile Ulusal Biyoteknoloji Merkezi (NCBI) veritabanında sunuldu. SARS-CoV-2 genomu 29.903 baz çiftine sahip, tek sarmallı bir RNA (ss-RNA) koronavirüsüdür. COVID-19'a neden olan virüsün daha önce Çin'deki yarasalarda bildirilmiş olan SARS benzeri bir koronavirüs olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV ve SARS-CoV2, yüksek protein homolojisine sahiptir (2), SARS-CoV2 ve SARS-CoV konakçı hücrelere girmek için aynı reseptörü kullanırlar ve SARS-CoV2, SARS-CoV'a göre en az 10 kat daha yüksek afiniteye sahiptir (5, 6). SARS-CoV2'nin dört ana yapısal proteini vardır: spike yüzey glikoproteini, küçük zarf proteini, matris proteini ve nükleokapsid proteini (7, 8). Spike proteini, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) reseptör bağlanma alanları (RBD'ler) yoluyla konak reseptörlerine bağlanır (9). Her

üç CoV'un spike proteinleri oldukça benzer olmalarına rağmen, özdeş değildirler; bu, COVID-19 spike proteininin insan ACE2 reseptörüne daha yüksek bağlanma afinitesinin nedeni olabilir (2). Ayrıca SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'dan daha bulaşıcı olduğuna inanılmaktadır (6). ACE2 proteini, solunum sistemi, lenf düğümleri, timus, kemik iliği, dalak, karaciğer, böbrek ve beyin dahil olmak üzere çeşitli organlarda tanımlanmıştır (10). Solunum, bağışıklık ve pıhtılaşma sistemleri bu pandemik hastalığın ana hedefleridir. COVID-19'un yaygın klinik belirtileri ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, konfüzyon, baş ağrısı, boğaz ağrısı, rinore, göğüs ağrısı, ishal, bulantı ve kusmayı içerir (11).

Dünyada her saniye sayıları değişmekle beraber COVID-19 tanısı konmuş kişi sayısı hastalığın ortaya çıktığı Aralık 2019'dan sonraki 8 aylık dönemde 14 milyonu geçmiş, 610 bini geçkin kişi hayatını kaybetmiştir. Türkiye'de ise COVID-19 tanısı konmuş kişi sayısı 225 bine yaklaşmış olup maalesef hayatını kaybeden kişi sayısı 5500'ü geçmiştir.

COVID-19 epidemiyolojisi ve klinik özellikleri üzerine birçok çalışma yayınlanmıştır (7, 12-15). Ancak bu hastalık için patolojik veriler hala azdır (16). Bu derlemede, ölüm sonrası farklı organlara ait biyopsileri alınmış farklı evrelerde bulunan COVID-19 hastalarının histopatolojik bulguları bildirilmektedir.

Akciğer

Xu ve ark.larının çalışmalarında belirttikleri üzere ateş, titreme, öksürük, halsizlik ve nefes darlığı semptomları ile kliniğe başvuran hastanın göğüs röntgeninde her iki akciğerde birden düzensiz gölge görülmüş ve boğaz sürüntüsü örneği alınmıştır. 22 Ocak'ta (hastalığın 9. günü) PCR testi hastanın COVID-19 olduğunu doğrulamıştır. Hastalığın 12. Gününde göğüs röntgeninde her iki akciğerde progresif infiltrat ve yaygın ızgara gölgesi gözlenmiştir. Hastalığın 14. Gününde oksijen saturasyonu % 60'a düşen hasta, kardiyak arrest sonrası hayatını

kaybetmiştir. Histolojik incelemede lenfositlerin baskın olduğu bilateral hücresel fibromiksoid eksüda görülmüştür. Sağ akciğerde akut solunum sıkıntısı sendromunu (ASSS) gösteren pnömositlerin belirgin deskuamasyonu ve hiyalin membran oluşumu görülmüştür. Sol akciğer dokusunda erken evre ASSS'yi düşündüren hiyalin membran oluşumu ile pulmoner ödem gözlenmiştir. Her iki akciğerde de lenfositlerin baskın olduğu interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar belirtilmiştir. Intraalveolar boşluklarda viral sitopatik benzeri değişiklikler gösteren, büyük çekirdekler, amfofilik granüler sitoplazma ve belirgin çekirdekçik ile karakterize atipik genişlemiş pnömositlere sahip çok çekirdekli sinsityal hücreler tanımlanmıştır. Belirgin intranükleer veya intrasitoplazmik viral inklüzyonlar tespit edilememiştir (15).

Tian ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada yaş aralığı 59-82 arasında olan 3 erkek, 1 kadın toplam 4 COVID-19 pozitif hasta, aynı zamanda kronik lenfositik lösemi (KLL), siroz, hipertansiyon, renal transplantasyon ve diyabet hastalıklarından en az bir yan hastalığına sahiptir. Her ne kadar tüm hastalara intravenöz antibiyotikler, antiviral tedaviler ve oksijen desteğinin yanı sıra altta yatan hastalıkları için özel tedaviler uygulanırsa da maalesef durumları kötüleşmiş ve COVID-19'un başlangıcından ölüme kadar klinik seyirinin süresi 15 ila 52 gün arasında değişmiştir. 3 erkek hastada da belirgin lenfositopeni gözlenirken, kadın hastada KLL öyküsüyle uyumlu olarak lenfosit sayısında artış olduğu belirtilmiştir. WBC ve nötrofil sayıları farklı hastalarda değişiklik göstermiştir. 52 gün süresince sağlanan hastanın WBC sayısı ilk evrede düşük seyir gösterse de, tüm hastaların son zamanlarında WBC seviyesi yükselmiştir. Akciğerlerdeki mikroskobik değişiklikler dört vaka arasında farklılıklar gösterse de hepsinde yaygın alveolar hasar gözlenmiştir. İlk 3 hastada hiyalin membran oluşumu ve vasküler konjesyon görülmüştür. Kadın hastada sinsityal dev hücrelerin oluşumu ile pnömosit hasarı gözlenmiştir. Ayrıca muhtemelen KLL öyküsünü temsil eden fokal lenfositik infiltrasyon belirtilmiştir. Bir hastada belirgin inflamatuvar hücresel infiltrasyon

görülmezken, bir diğerinde fokal interstisyel genişleme sergilenmiştir. COVID-19 ile enfekte olup en uzun sağkalım süresine sahip olan hastada ise hiyalin membran kalıntılarına ek olarak, geniş alveolar kanama alanları ve alveolar fibrin küme oluşumu gözlenmiştir. Ek olarak, alveolar duvarların, artmış stromal hücreler, fibrin ve mononükleer inflamatuvar hücrelerden oluşan infiltrasyon içerdiği bildirilmiştir. Tip II pnömosit hiperplazisi ile birlikte, bunlar interstisyel kalınlaşmaya yol açmıştır. Ayrıca küçük damarların fibrinoid nekrozu da belirtilmiştir. Bu hastada ayrıca üst üste binmiş bir bakteriyel enfeksiyonun bronkopnömonisi ile uyumlu bol miktarda alveolar nötrofilik infiltrasyon ile konsolidasyon da bulunduğu belirtilmiştir (16).

Zhang ve ark.larının çalışmasında 72 yaşında, diyabet ve hipertansiyon öyküsü olan erkek hasta ateş ve öksürük şikayetleri ile hastaneye başvurmuştur. İlk semptomlarından 6 gün sonra boğaz ve faringeal sürüntülerinin SARS-CoV-2 için pozitif olduğu belirtilmiştir. Hızla ilerleyen solunum yetmezliği endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirmiş ancak hasta kardiyak arrest sonrası hayatını kaybetmiştir. Akciğer biyopsi dokularının histopatolojik incelemesinde, hastalığın organize evrede yaygın alveolar hasar bulguları tespit edilmiştir. Reaktif tip II pnömosit hiperplazisi ile alveolar hasar belirtilmiştir. Gevşek interstisyel fibrozis ve kronik inflamatuvar infiltratlarla birlikte intra-alveolar fibrinöz eksüda mevcut. Çoğu odakta görülen intra-alveolar organize fibrin varlığı ile birlikte intra-alveolar gevşek fibröz organize pnömoni tıkaçları kaydedilmiştir (17).

Böbrek

ACE2 böbreklerde proksimal tübüllerin fırçamsı kenarlarında ve daha az yoğunlukta podositlerde eksprese edilir. Böbreğin endotel hücrelerinde, saptanabilir ACE2 olmadan sadece ACE eksprese edilmektedir. ACE2'nin bu dağılımı doğrultusunda, bilinen ACE2 ekspresyonu bölgeleri olan tübüler epitel ve podositlerde virüs partikülleri gözlenmiştir. Genel olarak, böbreğin tübüler ve glomerüler viseral epitel hücreleri SARS-CoV-2'nin ana

hedeflerindedir. COVID-19'a bağlı gelişen böbrek hasarı, belki de farklı altta yatan mekanizmalar ve ortaya çıkan patolojik belirtiler nedeniyle MERS veya hantavirüs enfeksiyonlarına göre nispeten daha az ortaya çıkmıştır. Solunum ve bağışıklık sistemleri, COVID-19'un ana hedefleri olmasına rağmen, akut böbrek hasarı ve proteinüri de gözlenmiştir (18, 19). Yaş ortalaması 69 (39-87 yıl) olan 19 erkek ve 7 kadın COVID-19'lu 26 olgunun tümü, nükleik asit testi ve akciğerlerdeki karakteristik radyolojik değişiklikler ile SARS-CoV-2 için pozitif sonuçlar vermiştir. Fırçamsı kenarı oluşturan mikrovillusların kaybı, vakuolar dejenerasyon, dilate tübüller lümeninde hücresel debris ve kimi vakalarda belirgin nekroz ve bazal membranın tübül epitelinden ayrılması ile karakterize olan belirgin proksimal akut tübül hasarı (ATI) belirtilmiştir. 2 hastada, akciğerlerindeki patolojik bulgularla uyumlu olarak, tübüllerin lümeninde çoklu bakteri odakları ve yaygın polimorfonükleer kastlar ile birlikte akut piyelonefrit gözlenmiştir. Arkuat arterde muhtemelen bakteriyel enfeksiyon reaksiyonunu temsil eden çok sayıda inflamatuvar hücre kaynaklı infiltrasyon belirtilmiştir. Peritübüler ve glomerüler kapillerlerde yaygın eritrosit agregasyonu ve tıkanıklığı belirtilmiştir. Hematüri olan 4 hastada tübüller epitelde hemosiderin granülleri saptanmıştır. 3 vakada, muhtemelen rbdomyolizi temsil eden yüksek seviyelerde kreatin fosfokinaz içeren pigmentli kastlar bulunmuştur. Distal tübüller ve toplayıcı kanallarda, önemli bir inflamasyon olmadan sadece ara ara hücresel şişme ve interstisyel boşlukta ödem nedeniyle genişleme gözlenmiştir. Lenfositik infiltratlar subkapsüler alanlar dahil spesifik olmayan fibrozis bölgelerinde belirlenmiştir. Üç vakada, endotelin ciddi hasarlanması ile ilişkili glomerüler kapillerlerde birkaç segmental fibrin trombusu tespit edilmiştir. Kimi olgularda podositlerde vakuolizasyon ve hatta glomerüllerde bazal membran ayrılması kaydedilmiştir. Diyabet öyküsünün yanı sıra proteinürisi olan iki hastada fokal segmental glomerüloskleroz gözlenmiştir. 7 vakada kısmi psödokresentik görünümle beraber, büzülmüş kapiller damarlarda iskemik değişikliklerin yanı sıra bowman boşluğunda

plazma birikimi gözlenmiştir. Elektron mikroskobisi ile proksimal tübül epitelinde koronavirüsün karakteristik küresel virüs partikülleri gözlenmiştir. Virüs partiküllerinin çapı yaklaşık 65 nm ile 136 nm arasında değişiklik göstermekle beraber, ayırt edici yanı olan spike uzunlukları yaklaşık 20 ila 25 nm arasındadır (1).

Beyin

Beyinde glia hücreleri ve nöronlar ACE2 reseptörlerini eksprese etmekte ve bu da onları COVID-19'un potansiyel bir hedefi haline getirmektedir. In vivo bulgular paraventricüler nükleus (PVN) nöronlarında, area postrema (AP), vagusun dorsal motor çekirdeğinde (DMNV), tractus solitarii (NTS), rostroventrolateral medulla (RVLM), nükleus ambiguus (NA), kardiyovasküler ve solunum fonksiyonuyla ilgili tüm beyin yapılarında ACE2 ekspresyonu gözlenmiştir (20). COVID-19 hastalığının en yaygın semptomları olan ateş, öksürük ve yorgunluğun yanı sıra baş ağrısı, hemoptizi ve nefes darlığı sayılabilir. Koronavirüs enfeksiyonları nörolojik belirtilerle (örn. Ateşli nöbetler, konvülsiyonlar, zihinsel durumdaki değişiklik ve ensefalit) ilişkilendirilmiştir (4). İnsanlarda koronavirüslerin nörotropik ve nöroinvasiv özellikleri tanımlanmıştır. Nazal enfeksiyonda, koronavirüs merkezi sinir sistemine olfaktör bulbus aracılığı ile girerek inflamasyon ve demiyelinizasyona neden olur (21, 22) Önceki çalışmalar, SARS-CoV'un, burun yoluyla beyine ulaşarak farelerde nöron ölümüne neden olduğunu göstermiştir (23). COVID-19 virüsü genel dolaşımdan mikrosirkülasyon içerisinde kanın durgun hareketinin olduğu serebral dolaşıma geçmektedir. Bu durum, COVID-19 virüsünün spike proteininin kapiller endotelinde eksprese edilen ACE2 ile etkileşimini kolaylaştırabilecek faktörlerden biri olabilir. Daha sonra viral partiküllerin kapiller endotelinden tomurcuklanması ve kapiller endotelinin zarar görmesi beyine viral erişimi destekleyebilir. Virüs, nöronal dokuların çevresine girdikten sonra, nöronlarda eksprese edilen ACE2 reseptörleri ile etkileşimi (24), geçmişte SARS-CoV vakalarında görüldüğü gibi önemli bir

inflamasyon olmaksızın nöronal hasarın eşlik ettiği bir viral tomurcuklanma döngüsünü başlatabilir (23). Öngörülen nöronal hasarlar meydana gelmeden çok önce, serebral kapillerlerdeki endotel rüptürler serebral dokuda kanama ile birlikte COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda ölümcül sonuçlara yol açabilir. COVID-19 virüsünün olfaktör bulbusa yakın kribriform plak vasıtasıyla beyine hareketi, virüsün beyine ulaşmasını ve beyini etkilemesini sağlayan ek bir yol olabilir. Ek olarak, komplike olmayan erken evre COVID-19 hastasında koku hissinin etkilenmesi veya hiposmi gibi bulgular merkezi sinir sistemi tutulumu açısından ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. COVID-19 hastalarının otopsileri üzerinden detaylı nörolojik araştırma amacıyla SARS-CoV-2'yi serebral mikrosirkülasyon, beyin omurilik sıvısı, glial hücreler ve nöronal doku endotelinden izole ederek son zamanlarda olduğu gibi devam eden mortalitelerde koronavirüsün rolü netleştirebilir. Serebral hasar COVID-19 enfeksiyonunu karmaşıklştırırsa da, virüsünün ölümcül olmasının nedeni pulmoner, renal, kardiyak ve dolaşım hasarının neden olduğu yaygın homeostaz düzensizliğidir. Bununla birlikte, COVID-19'da serebral ödem yapma potansiyeli olan tek başına baskın bir serebral tutulum, sistemik homeostatik düzensizlik ortaya çıkmadan çok önce ölüme neden olabilir. Diğer merkezi sinir sistemi hedef bölgeleri için açıklandığı gibi COVID-19 virüsünün transkribyal yolla beyine erişiminin nasıl gerçekleştiği (25), yakın zamanda bildirilmiş hiposmi hastalarından ve COVID-19 akut solunum yetmezliği tanısı konmuş vakalarından olfaktör bulbusa yakın bölgelerden SARS-CoV-2 virüsünün izole edilmesiyle araştırılmalıdır (2, 26).

Karaciğer

Karaciğer, besin yoluyla alınan antijen, virüs ve bakteri gibi inflamasyona neden olan ajanlara hedef olan bir organdır. COVID-19'un en çok solunum sisteminde hasara neden olduğu bilinse de, karaciğerde meydana gelen hasarların viral kaynaklı mı yoksa ilaç toksisitesinden mi kaynaklandığı belirsizdir. ACE2 reseptörünün karaciğerde büyük oranda kolanjiyositlerde, çok az sayıda ise

hepatositlerde bulunduğu belirtilmiştir (27). 8-12 Ocak tarihleri arasında Wuhan'a seyahat etmiş olan elli yaşında erkek hasta, 14 Ocak'ta (hastalığın 1. günü) başlangıçta hafif titreme ve kuru öksürük belirtileri göstermiştir. 21 Ocak 2020'de ateş, titreme, öksürük, halsizlik ve nefes darlığı semptomları ile kliniğine başvurmuştur. Röntgen sonucunda her iki akciğerde de çok sayıda düzensiz gölge gözlenmiş ve boğazdan sürüntü örneği alınmıştır. 22 Ocak'ta (hastalığın 9. günü) RT-PCR testi ile hastanın COVID-19 olduğunu doğrulanmıştır. COVID-19'lu hastanın karaciğer biyopsi örneklerinde orta derecede mikroveziküler steatoz, hafif lobüler ve portal aktivite gözlenmiştir. Bu da hasarın SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya ilaca bağlı olarak kaynaklanmış olabileceğini düşündürmüştür (15).

Tian ve ark.larının çalışmasında, karaciğer kesitlerinde hafif sinüzoidal dilatasyon gösterilmiştir. Hepatositlerde nükleer glikojen birikimi, fokal makrovesiküler steatoz ve hastanın KLL tıbbi öyküsüne uygun olarak portal alanlarda yoğun atipik küçük lenfositler görülmüştür. Tıbbi öyküsünde siroz olan bir diğer hastanın karaciğer örneği rejeneratif nodüller ve kalın fibröz bantlar içermektedir. Böbrek transplantasyon ve diyabet/hipertansiyon geçmişi olan diğer iki hastada zone 3'te hafif sinüzoidal dilatasyona ek olarak hafif lobüler lenfositik infiltrasyon da kaydedilmiştir. Genel olarak portal alanda belirgin lenfositik infiltrasyon gözlenmemiştir. Böbrek transplantasyon geçmişi olan hastada periportal ve sentrilobüler alanlarda düzensiz hepatik nekroz gösterilmiştir. KLL hastası haricinde diğer vakaların hiçbirinin karaciğer örneklerinde yağlanma gözlenmemiştir (16).

115 COVID-19 pozitif hastanın karaciğer dokusu üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise hafif sinüzoidal dilatasyon ve minimal lenfositik infiltrasyon gösterilmiş, başka hiçbir özel hasar gözlenmemiştir (28).

Şu anda, SARS-CoV-2 salgını tüm dünyaya yayılmış durumda ve dünya için birçok halk sağlığı sorusunu ve zorluğunu gündeme getirmektedir. SARS-CoV ile oldukça homolog olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu

COVID-19'un klinik özellikleri ve komplikasyonları hakkında hala az şey biliyoruz. COVID-19'un patogenezi daha iyi anlamak için, farklı yaş ve fizyolojik geçmişe sahip daha fazla hastayı içeren çalışmalara

ihtiyaç vardır. Ek olarak, sadece enfeksiyonun kendisini değil, aynı zamanda insanlarda hastalık ilerlemesini de taklit eden uygun hayvan modellerinin oluşturulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international*. 2020.
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11:995-8.
3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020:102433.
4. Desforgues M, Le Coupance A, Dubeau P, Bourgoignie A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2020;12:14.
5. Cevik L, Alves MJ, Otero JJ. Neuropathologists play a key role in establishing the extent of COVID-19 in human patients. *Free Neuropathology*. 2020;1:11.
6. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260-3.
7. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell host & microbe*. 2020.
8. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503:535-8.
9. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020:1-6.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395:507-13.
12. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395:497-506.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323:1061-9.
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet respir med*. 2020;8:420-2.
16. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33:1007-14.
17. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172:629-32.
18. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol*. 2015;4:74-82.
19. Lee SH, Lee YH, Jung SW, Kim DJ, Park SH, Song SJ, et al. Sex-related differences in the intratubular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317:670-82.
20. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:373-81.
21. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386.
22. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832.
23. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J virol*. 2008;82:7264-75.

24. Palasca O, Santos A, Stolte C, Gorodkin J, Jensen LJ. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. Database. (Oxford). 2018;2018:bay003.
25. Baig AM. Primary amoebic meningoencephalitis: neurochemotaxis and neurotropic preferences of *Naegleria fowleri*. ACS Publications; 2016.
26. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552-5.
27. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *Biorxiv*. 2020.
28. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver International*. 2020.