

# SARS-CoV-2 Hangi Dokularda Patolojiye Neden Oluyor?

## *In Which Tissues Does SARS-CoV-2 Cause Pathology?*

Müzeyyen İZMİRLİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

COVID-19 pandemi süreci Aralık 2019'da Çin'de başlamıştır. COVID-19 hastalığına neden olan virüs SARS-CoV-2'dir ve mutasyon geçirmeye devam ederek kendi alt türlerini oluşturmaktadır. Çin'de ve dünya genelinde vaka sayısındaki hızlı artış nedeniyle DSÖ, 11 Mart 2020'de SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı için, pandemi ilan etmiştir. SARS-CoV-2 özellikle akciğer parankimini etkilemekte ve etkilenen hastalar, asemptomatik enfeksiyonlardan ölüme sonuçlanan ciddi süreçlere kadar çeşitli klinik belirtiler gösterebilmektedir. Ayrıca, COVID-19 hastalarında en çok solunum tutulumu görülmekte, ancak virüs diğer organ sistemlerini de etkileyebilmektedir. Virüsün hücrelere girerken bir kapı gibi kullandığı reseptör ACE2'dir ve birçok hücre tipinde eksprese olmaktadır. Bu nedenle de virüs sistemik inflamasyon ile gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, renal, kas-iskelet, nöroloji, üriner ve üreme sisteminde dokulara hasar vermektedir.

Sonuç olarak, SARS-CoV-2, halen alt tipleri ile etkisini devam ettirmektedir. SARS-CoV-2'nin farklı hücrelerde ve dokularda neden olduğu hasarın erken teşhis edilmesi ve tedavi seçeneklerinin erken uygulanmaya başlanması faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** ACE2 reseptörü, COVID-19, COVID-19 patolojileri, SARS-CoV-2

### Abstract

The COVID-19 pandemic process started in China in December 2019. The virus is SARS-CoV-2 that causes COVID-19 disease and SARS-CoV-2 continues to mutate, forming its own subspecies. Due to the rapid increase in the number of cases in China and worldwide, WHO declared a pandemic on 11 March 2020 for the COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 particularly affects the lung parenchyma, and affected patients may present with clinical manifestations ranging from asymptomatic infections to severe processes resulting in death. Moreover, respiratory involvement is most common in COVID-19 patients, but the virus can also affect other organ systems. The receptor that is ACE2 is used like a gate for the virus when entering cells and is expressed in many cell types. For this reason, the virus damages many tissues such as gastrointestinal, cardiovascular, hematological, renal, musculoskeletal, neurology, urinary and reproductive systems with systemic inflammation.

As a result, SARS-CoV-2 still continues its effect with its subtypes. Early diagnosis of the damage caused by SARS-CoV-2 in different cells and tissues and early application of treatment options will be beneficial.

**Keywords:** ACE2 receptor, COVID-19, SARS-CoV-2, Pathologies of COVID-19

**Yazışma Adresi:** Müzeyyen İZMİRLİ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Avşar Yerleşkesi, Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +90533 6276175 **e-mail:** muzeyyenizmirli@gmail.com

**ORCID No:** 0000-0002-8545-863X

**Geliş tarihi:** 17.08.2022

**Kabul tarihi:** 23.05.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1163335

## GİRİŞ

COVID-19, ilk kez, Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan'da tespit edilmiş ve giderek büyüyen bir pandemi olmuştur. Başlangıçta Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından Yeni Koronavirüs 2019 (2019-nCoV) olarak isimlendirilmiştir, daha sonra Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından SARS-CoV ile homolojisinden dolayı Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) daha sonra SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığı, Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak yeniden adlandırmıştır (1). Ardından DSÖ, 30 Aralık 2019'da yeni koronavirüs enfeksiyonlarının küresel sağlığa büyük bir tehdit olduğunu belirterek Uluslararası Önemi Haiz Halk Sağlığı Acil Durumu oluşturduğunu ve küresel çapta pandemi koşullarını uygulamak gerekliliğini açıklamıştır (2). Lancet dergisinde, 2022 yılında yayınlanan bir makalede 2020 Ocak- 2022 Ocak arasında COVID-19 nedeni ile ölen kişi sayısının dünyada 5.94 milyon, Türkiye'de ise 82.400 olduğu bildirilmiştir (3).

COVID-19, başlıca belirtiler olarak ateş, öksürük ve nefes darlığı ile akciğer parankimini etkileyen bir solunum sistemi hastalığıdır. Yapılan son çalışmalar, çoklu organ sistemlerini etkileyebileceğini ve akciğer dışı semptomların gelişmesine neden olabileceğini göstermiştir. Akciğer dışı semptomların varlığı, genellikle geç taniye ve hatta bazen hastalarda çok ciddi komplikasyonlara neden olabilecek seviyelere kadar ilerleyebilmektedir. Araştırmacılar küresel olarak COVID-19'u ve insan vücudu üzerindeki etkilerini anlamak için çalışmalar yapmaya devam etmektedir (1).

Yaşanılan süreçte konu ile ilgili pek çok soru oluşmuştur. Uluslararası pandeminin ve yaşanan kayıpların ardından bu soruları; "Koronavirüs biyolojik ve genetik olarak nedir? Ne ile ilişkilidir? Hangi reseptörlere bağlanır? Hücreye nasıl girer? Hangi dokulara hasar verir?" şeklinde sıralayabiliriz. Bu nedenle, bu derlemede, koronavirüs hakkında yukarıda belirtilen soruların cevapları açıklanmaya çalışılacaktır.

## KORONAVİRÜS

Tek iplikçikli RNA virüsleri olan koronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae alt ailesinin bir üyesidir ve solunum sendromlarına neden olmaktadır. CoV'lar nezle, grip, soğuk algınlığı gibi basit enfeksiyonlara sebep olabildiği gibi, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS) ile Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome: MERS) gibi ölümcül solunum yolu enfeksiyonlarına kadar ciddi patolojilere de neden olabilmektedir. SARS'a neden olan virüs SARS-CoV, MERS'e neden olan virüs MERS-CoV olarak isimlendirilmiştir (4).

Koronavirüsler, büyük, pleomorfik ve küre şeklindedir ve yüzeyinde çıkıntılara sahiptir. Virüsün çapı yaklaşık 120 nm'dir. Viral zarf, çift katlı lipitten meydana gelir ve bu yapıda Membran (M: Membrane), Zarf (E: Envelope) ve Diken (S: Spike) proteinleri yer alır. Diken proteinleri, virüsün dışında bulunur ve virüse, korona tacına benzeyen görüntüyü verir. Betacoronavirüs A alt grubunda diken proteinler daha kısa yapıdadır ve Hemagglutinin Esteraz (HE) aktivitesi gösterir. Bu zarf yapısının içinde pozitif polarite gösteren nükleokapsit (N) yer alır (4).

SARS-CoV-2'nin genomu, tek sarmallı, pozitif polariteli, 5' Cap ve 3' Poly (A) kuyruğu içeren bir RNA'dır. Virüsün genomu, çoklu gen ürünlerini eksprese eden bir RNA'dır ve bu genom 29.891-29.903 nükleotidden oluşur. Genomun 5' ucu açık okuma çerçevesi (Open Reading Frames 1 ab; ORF1ab) poli-protein genlerini, 3' ucu bölgesi ise S ve E glikoproteinleri ile M ve N proteinlerini kodlayan genleri içermektedir. Bunun dışında genom, virüs için gerekli olan ve HE, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b ve ORF8 proteinlerini kodlayan genlere de sahiptir (4).

## KORONAVİRÜSÜN TÜRLERİ

CoV'lerin dâhil olduğu Coronaviridae ailesinin 4 alt tipi vardır. Bunlar, Alfa Koronavirüs, Beta Koronavirüs, Gama Koronavirüs, Delta Koronavirüs'tür. İnsanı konak olarak kullanabilen virüsler Alfa ve Beta Koronavirüs cinslerine bağlı türlerdir (4).

CoV ailesinin 2019 yılına kadar bilinen altı üyesi İnsan koronavirüsü 229E (HCoV-229E), İnsan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63, Haven koronavirüsü), İnsan koronavirüsü HKU1, İnsan koronavirüsü OC43 (HCoV-OC43), SARS-CoV, MERS koronavirüsü (MERS-CoV)'dür. CoV ailesi, Aralık 2019'da yayınlanan yeni koronavirüs SARS-CoV-2 ile yedi üyeye sahip olmuştur. Bütün bu virüs türlerinden, HCoV-229E ve HCoV-NL63 Alfa koronavirüs, geriye kalanı ise Beta koronavirüs ailesine ait virüslerdir (4).

## KORONAVİRÜSÜN HAYAT DÖNGÜSÜ

Viriyonun konak hücreye ilk bağlanması, virüsün S proteini ile konak hücrenin reseptörü arasındaki etkileşimler ile başlar. S protein-reseptör etkileşimi, bir koronavirüsün bir konak hücreyi enfekte etmesi için birincil belirleyicidir ve ayrıca virüsün doku tropizmini yönetir (4).

Reseptör olarak, HCoV-229E, amino peptidaz N (APN) reseptörünü, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve HCoV-NL63, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörünü (ACE2), MERS-CoV, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörünü, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ise

9-O-asetillenmiş sialik asit taşıyan glikan içerikli reseptörleri kullanır (5).

Virüsün reseptöre bağlanmasının ardından, virüsün hücre sitoplazmasına ulaşması gereklidir. Burada, diken proteinini proteolitik olarak parçalayan enzimler çalışır. Proteaz aktivitesine sahip bu enzimler, ya trans membran serin proteaz 2 (TMPRSS2), ya furin ya da katepsin-L'dir (4).

Virüs bir kere hücre içine girdikten sonra, yani viral RNA konak sitoplazmasına ulaştıktan sonra pozitif RNA genomundan replikaz- transkriptaz kompleksi oluşur. Bu sırada virüs için hayati olan replikasyon enzimleri ile M, S, E proteinlerinin ekspresyonu gerçekleşir ve ardından virüs endoplazmik retikulum ve golgide olgunlaştırılır. Ardından, virüs ekzositoz yolu ile hücreden dışarı çıkar ve bu aşamadan sonra yeni oluşan virüsler kendilerine yeni konak hücreler aramaya başlar (4).

## MEMBRAN ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 2 (ACE2)

SARS-CoV-2'nin bağlandığı hücre yüzey reseptörüdür. Bir karboksipeptidaz olan ACE2, trans membran proteindir ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) içerisinde görev yapar. Bu sistem kan basıncını ve organizmanın sıvı dengesini düzenler. Eğer kan basıncı düşerse, sodyum klorür (NaCl) böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını; renin enzimi, anjiyotensinojenden, anjiyotensin I oluşumunu; ACE2 enzimi de bu oluşan anjiyotensin I'i keserek anjiyotensin II oluşumunu sağlar. Anjiyotensin II, kan damarlarında vazokonstrüksiyona neden olarak kan basıncının artmasına neden olur. Diğer taraftan anjiyotensin II adrenal korteksten aldosteron hormon salınımını indükler ve böylece böbrek tübüllerinden sodyum ve su emilimini artırarak kan basıncının artmasına neden olur (6).

ACE2'nin bir membrana bağlı formu bir de serbest formu vardır. SARS-CoV-2 için reseptör görevi yapan membran bağlı formudur (mACE2). 'mACE2'nin eksprese olduğu hücreler ve ilişkili olduğu dokular ve hücreler: nazal mukoza hücreleri, bronş epitelyum hücreleri, ince bağırsak hücreleri, kan damarlarının perisitleri, böbreklerin proksimal tübüler hücreleri, tiroid bezi hücreleri, kardiyomiyositler, pankreas hücreleri, karaciğer hücreleri, retina, konjunktiva hücreleri, mesane hücreleri, beyin hücreleri, prostat hücreleri, safra kesesinin glandüler hücreleri, plasenta hücreleri ile testisin Sertoli ve Leydig hücreleri olarak sıralanabilir (6).

## SARS-COV-2 İLE BAĞLANTILI PATOLOJİLER

### Kardiyovasküler Sistem

**Kalp:** COVID-19 geçiren ve geçirmekte olan hastalarda, kardiyovasküler sistem ile ilgili şikâyetler ve patolojiler rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastaların %40'ında kardiyovasküler hastalık hikâyesi olduğu, muayenelerinin ardından yaklaşık %17'sinde aritmi ve %7'sinde de akut kardiyak hasar olduğu bildirilmiştir. Akut kardiyak hasarı olan COVID-19'lu hastaların klinik olarak tanımlanmasından sonra bu patolojiler, akut kalp yetmezliği, akut myokart enfarktüsü, miyokardit ve ani kardiyak arrest olarak belirtilmiştir (7). Başka bir çalışmada, kalbin endotel hücrelerinde, SARS-CoV-2 viral tutulumunun, endotelit oluşumunu kolaylaştırdığı, COVID-19'lu hastaların, hayatta kalanlar ile kalmayanlar karşılaştırıldığında, aralarında troponin düzeyi açısından anlamlı bir fark olduğu, hastalık kötüleştikçe troponin düzeyinin de gittikçe arttığı bildirilmiştir (8). Elde edilen bir diğer bulguda, pnömonili hastalarda, uzun süreli pıhtılaşmanın arttığı, sistemik inflamatuvar aktivitenin ve çeşitli komplikasyonların olduğu öne sürülmüştür (9). Ayrıca, bir çalışma SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda sıklıkla hiperlipidemi veya glukoz metabolizması bozukluğu olabildiğini bildirmiştir. Toronto SARS salgını sırasında, SARS-CoV ile enfekte hastalardan alınan otopsi ile elde edilen, insan kalp örneklerinin %35'inde SARS-CoV viral RNA'sı tespit edilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise oluşan enfeksiyonun ardından, miyokard hasarı, akut kalp yetmezliği, akut solunum yetmezliği sendromu, pnönoninin neden olduğu hipoksemi, akut böbrek hasarı arkasından kronik kalp yetmezliğinin alevlenmesi, sürekli/tekrarlayan kardiyak aritmi ve myokart infarktüsü ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (11).

### Gastrointestinal Sistem

**Karaciğer:** ACE2, hepatik sinüzoidal endotelde ve yerleşik Kupffer hücrelerinde eksprese edilen bir protein olduğundan, doğrudan bir kanıt olmasa da spesifik SARS-CoV-2 hepatotropizmi için potansiyel olduğunu düşündürmektedir. Hastaneye şiddetli COVID-19 ile yatışı yapılan hastalar incelendiğinde, karaciğer fonksiyon bozukluğunun habercisi olan, pıhtılaşma ve fibrinolitik yolların daha fazla aktive olduğu, nispeten düşük trombosit sayıları, artan nötrofil sayıları, nötrofil-lenfosit oranları ve yüksek ferritin düzeyleri ile karaciğer hasarı şüphesi olduğu gösterilmiştir (7). COVID-19 nedeni ile ölen 43 post-mortem karaciğer dokusunu analiz

eden yakın tarihli bir çalışma, karaciğerlerde potansiyel olarak karaciğer iltihabı ve hasarına aracılık eden prokoagülan bir endoteliyopati olduğunu açıklamıştır (12). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında bildirilen yüksek serum karaciğer biyokimyası sıklığı %10-58 arasında değişmektedir. Öncelikle, normalin üst sınırının bir ila üç katı ve nadiren normal üst sınırın 5 katından yüksek olan transaminazlar bildirilmiştir (13).

Erken, COVID-19 sırasında, normal ila orta derecede yüksek total bilirubin seviyeleri gözlemlenebilir. Histolojik açıdan bakıldığında ise karaciğerde, hafif, mikst lobüler ve portal inflamasyon ile birlikte orta derecede mikro veziküler steatozdan fokal nekroza kadar değişen histopatolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Ayrıca, sinüzoidal dilatasyon kaydedilmiştir, ancak herhangi bir safra kanalı yaralanması belgelenmemiştir. Ayrıca yapılan çalışmada, karaciğer dokusunda RT-PCR yoluyla SARS-CoV-2 RNA'sı tanımlanmıştır. ABD'deki bir ölüm sonrası seride ise, SARS-CoV-2 RNA'sı, test edilen karaciğer örneklerinin %55'inde tespit edilmiştir (14).

**Pankreas:** Nedensellik doğrulanamasa da patofizyolojik bulgular, pankreasın COVID-19'dan etkilendiğini göstermektedir. Salgının erken evrelerinde, birkaç çalışma, şiddetli pnömonisi olan COVID-19 hastalarında lipaz ve amilaz düzeylerinin arttığını bildirmiştir. Bu kanıt, COVID-19 enfeksiyonunun doğrudan akut pankreatit ile sonuçlanabileceği hipotezine yol açmıştır (15). ABD'de çok merkezli bir çalışma, hastanede yatan COVID-19 hastalarının %12.1'inde hiperlipazemi bildirmiştir (16). Diğer taraftan, Çin'de yapılan bir çalışmada, COVID-19 pnömonisi olan hastaların %12.6'sında akut pankreatit gelişmiştir. Birleşik Krallık'ta yapılan başka bir prospektif çalışmada da, COVID-19'un şiddetli akut pankreatit için, bir risk faktörü olabileceği doğrulanmıştır (17).

**Bağırsaklar:** ACE2 bağırsaklarda yüksek oranda eksprese olmaktadır. Bu yüzden, COVID-19 pandemisi sırasında, bağırsaklar ile ilgili patolojiler yüksek oranda bildirilmiştir. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, COVID-19'lu bireylerin %11.4 - 61.1'inde gastro intestinal belirtiler ortaya çıkmıştır (18). COVID-19 ile ilişkili gastro intestinal semptomların çoğu hafiftir ve bunlar; anoreksi, ishal, bulantı, kusma (19), kanlı diyare, bazı hastalarda kabızlık, hemorajik kolit ve karın ağrısı olarak ifade edilmiştir. COVID-19 ile ilişkili çoklu yuvarlak herpetik erozyonlar, ülseratif ve iskemik değişiklikler, histolojik olarak bildirilen patolojilerdendir (20).

**Plasenta:** SARS-CoV-2'nin plasenta yoluyla fetüse nadiren bulaştığı görülse de hamilelik sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bir dizi gebelik komplikasyonlarına neden olduğuna dair kanıtlar rapor edilmiştir (21). Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hamile kişilerde, SARS-CoV-2

enfeksiyonu olmayanlara göre preeklampsi, erken doğum ve ölü doğum riskinde artış bulunmuştur (22). Başka bir çalışmada ise, şiddetli COVID geçiren gebelerde, geçirmeyenlere oranla daha fazla preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet ve düşük doğum ağırlığı görüldüğü bildirilmiştir (23). Çok uluslu bir kohort çalışmada da COVID-19'lu gebelerin COVID-19 olmayan gebeliklere göre, preeklampsi/ eklampsi ve erken doğum için daha yüksek risk altında olduğunu ilan etmiştir (24). SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan 1219 gebe hastayla yapılan gözlemsel bir çalışmada, şiddetli COVID-19 geçiren gebeler asemptomatik hastalarla karşılaştırıldığında, COVID-19'u ağır geçiren gebelerde sezaryen doğum, hipertansif gebelik bozuklukları ve erken doğum oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir (21,23).

**Testis:** Yapılan çalışmalarda, testis örnekleri mikroskobik olarak değerlendirilmiş, COVID-19'un akut fazında spermatogenez sürecinin etkilenmediği gösterilmiştir. Ancak seminifer tübüllerde önemli hasar olduğu, Sertoli hücrelerinin şiştiği, Leydig hücrelerinin azaldığı, interstisyel ödem ve hafif inflamasyonun (baskın T lenfositleri) olduğu gözlenmiştir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, analiz sırasında spermatogenezin normal olmasına rağmen, Sertoli ve Leydig hücrelerindeki fonksiyonel değişikliklerin ileride testis hasarına yol açabileceği rapor edilmiştir (25). Başka bir çalışmada ise, COVID-19'lu altı erkeğin otopsisinin bu hastalarda kontrollere kıyasla ciddi spermatogenez hasarları taşıdığı gösterilmiştir. Testis dokusunda, viral RNA ve virüse ait parçaların saptanmasına ek olarak, TMPRSS2 ve ACE2'nin ekspresyonunun varlığı doğrulanmıştır. Ayrıca histopatolojik değerlendirmelerde; farklılaşma kümesi 68 (Cluster of Differentiation 68; CD68), CD3, CD20, CD38 ve insan lökosit antijeni DR izotipi (Huma Leukocyte Antigen DR isotype; HLA-DR) gibi farklı lökositlerin infiltrasyonu gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, COVID-19'lu 81 erkek vakada, serum lüteinize edici hormonun (LH) arttığı, buna karşılık, testosteron/LH oranı ve folikül uyarıcı hormon (FSH)/LH oranının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Ancak, COVID-19 hastaları ve kontrol gruplarının serum testosteron düzeylerinde bir fark gözlenmemiştir (26). COVID-19'lu 221 ardışık erkek hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmada ise, daha önceki verinin aksine, hastalığın şiddeti arttıkça, testosteron seviyelerinin de düştüğü gözlemlenmiştir (27). Bir vaka raporunda, bir COVID-19 hastasına iyileştikten 135 gün sonra semen analizi yapılmış, sperm sayısında ve hareketliliğinde iyileşme görülmüş, ancak spermin morfolojik özelliklerinin zayıflamış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, spermin hasarlı DNA'ya sahip olabileceği endişesini doğurmuştur. Yardımcı üreme teknolojisi uygulama sırasında embriyo kalitesinin de düşük olduğu tespit edilmiştir (28).

## Üriner Sistem

**Böbrek:** SARS-CoV-2 için başka bir hedef hücre, böbrek hücreleridir. SARS-CoV-2 renal proksimal tübül hücrelerine ve podositlere yerleşir ve burada sitotoksik bir etki oluşturur. Buna neden olan ise TMPRSS enzimi ve ACE2 reseptör etkileşimidir (29). Hastaneye yatırılan COVID-19'lu hastalarda, klinik gözlemler neticesinde, sıklıkla böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülmüştür. Bu bozulmalar, başlangıçta hafif olarak seyrederken, COVID-19'un ilerleyen dönemlerinde ciddi akut böbrek hastalığına kadar giden bir seyir olduğu rapor edilmiştir (30). Çin'de yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunun başlangıcından ortalama 20 gün sonra, hastaların %6,7'sinde böbrek yetmezliği geliştiği rapor edilmiştir. Ayrıca, SARS-CoV-2'ye ait RNA varlığı hem kanda hem de böbrekte yapılan PCR neticesinde gösterilmiştir (29).

## Nörolojik Sistem

Yapılan retrospektif bir çalışmada, COVID-19'lu hastalarda virüsün nörolojik durumlar ile bağlantısına bakılmış, ortaya çıkan patolojilere göre nörolojik sistem bulguları; nörolojik hastalıklar, serobrovasküler hastalıklar ve periferik sinirlerdeki anomaliler olarak gruplandırılmıştır (31).

Yapılan yakın tarihli bir çalışmada, COVID-19'lu çok sayıda hastada hem beyinde hem de diğer birçok organda küçük veya büyük kan pıhtılarının oluşumu ve buna bağlı olarak hem küçük hem de büyük arteriyel damarlarda iskemik enfarkt, serebral venöz tromboz, intrakraniyal hemoraji ve ensefelopati olduğu bildirilmiştir (32). COVID-19'lu başka bir hasta grubunda baş ağrısı, ateş, boyun tutulması, konfüzyon, amnezi gibi mental durum değişiklikleri, uyum bozukluğu, halüsinasyonlar, uyuşukluk, sinirlilik, çözülmüş konuşma ve kafa karışıklığı ve/veya nöbetler gözlenmiştir (33). SARS-CoV1'e benzer şekilde SARS-CoV-2'de de kraniyal sinirlerde, periferik sinirlerde ve kaslarda ciddi yaralanmalar rapor edilmiştir. Nefes almada zorluk, ayakta duramama veya yürüyememe veya solunum ventilatörlerini kesmede zorluk yaşama, arefleksi, ataksi, letarji, kas atrofisi ya/ ya da kas zayıflığının gözlemlendiği bildirilmiştir (34).

## Kas-İskelet Sistemi

Çin'de ilan edilen ilk raporda, 55.924 COVID-19 hastası taranmış, hastaların %14,8'inde miyalji veya artralji olduğu bildirilmiştir (1). Yine Çin'de yapılan bir meta analizde, 12.046 hastanın %25,6'sında yorgunluğun ve %15,5'inde miyalji ve/veya artraljinin tanımlanmış olduğu ve ayrıca çoğu hastanın hastalığın başlangıcından itibaren, semptomlar gösterdiği bildirilmiştir (35). COVID-19 hastalığı sırasında, özellikle

ciddi hastalıkları ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda belirgin olarak yüksek kreatinin kinaz ile miyozit ve rabdomiyolizinin ortaya çıkabileceğini gösteren raporlar yayınlanmıştır (1).

## Solunum Sistemi

**Akciğer:** SARS-CoV-2, insanda, primerde solunum yollarını tutarak hastalık yapmaktadır. İsimlendirmesi de bu eksende, şiddetli akut solunum sendromuna neden olan korona virüs 2 şeklindedir. COVID-19 ile ilgili şikâyetler yüksek ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve kuru öksürük olarak sıralanabilir. Fakat virüsün organ tutulumları arttığında nefes darlığı, balgamlı öksürük, boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrıları, mide bulantısı veya kusma, iştahsızlık, burun akıntısı, ağır solunum yetmezliği de görülmektedir. Bazı hastalar septik şokla birlikte hızla akut akciğer hasarına ve akut solunum yetmezliğine de girebilmektedir (1).

**Kulak- Burun- Boğaz (KBB):** KBB belirtileri, COVID-19'da hekimlerin en sık karşılaştığı semptomlardan biridir. Bazı COVID-19 hastalarında, duyu kaybı, tat kaybı ve koku kaybı görülmüştür. Yapılan bir anket çalışmasında, 1627 katılımcı değerlendirilmiştir. Buna göre, COVID-19 hastaları arasında %52,73 oranında koku alamama problemi, %43,93 oranında ise tat alamama problemi yaşandığı tespit edilmiştir (36). Ancak, COVID-19'lu hastalarda tat ve koku kaybının olduğu hastalar mevcut olmakla birlikte, etnisiteye göre değişiklik gösterdiği fark edilmiştir. Örneğin, Avrupada tat-koku kaybı oranları Çin ve İrana göre oldukça yüksek bulunmuştur (31). Buna ilaveten, hastalarda, boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, bademcik ödemi ve servikal lenf düğümlerinde büyüme sık görülmüştür (37,1).

## Diğer Organlar ve Dokular

**Göz:** COVID-19 hastalarında, göz dokusu ile ilgili rapor edilen patolojiler, optik nörit, optik disk ödemi, oküler vasküler bozulma, akut maküler nöroretinopati, vaskülit retinal oklüzyon, retinal arter tıkanıklıkları, intraretinal kanamalar, pamuk yünü lekeleri, üveit, görme kaybı ve endojen endoftalmi, göz hareketi anormallikleri, inter nükleer oftalmopleji ve fasiküler okülomotor palsidir (38).

**Deri:** Casas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SARS-CoV-2'nin çeşitli dermatolojik problemlere neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar; makülo papüler ekzantem, papülo veziküler döküntü, ağrılı akral kırmızı mor papüller, ürtiker, livedo reticularis ve peteşi, vezikül veya püstüllü akral eritem alanları (Pseudo-chilblain lesion), diğer veziküler döküntüler, makülo papüler döküntüler ve nekrozdur (39). Başka bir çalışmada,

COVID-19 hastalarının çoğunda gövdede, bazılarında el ve ayaklarda lezyonlar olduğu rapor edilmiştir. Çocuklarda eritema multiforme ve Kawasaki Hastalığı ile ilişkili COVID-19 vaka raporları da yayınlanmıştır. Deri tutulumunun arkasındaki patogenezin, küçük damar vaskülit, trombotik olaylar, hiyalin trombüs oluşumu, akral iskemi olabileceği iddia edilmiştir (40).

**Kan:** COVID-19 sistemik inflamasyona ve bazen de sitokin fırtınasına neden olan sistemik bir hastalıktır. Guan ve arkadaşları COVID-19 sırasında hastanın kan değerlerinde, lenfopeni, trombositopeni, lökopeni, lökositoz, trombositoz gibi patolojiler ile karşılaşılabilirdiğini ifade etmişlerdir. Bunların yanı sıra, uzamış protrombin zamanı (PT), düşük serum fibrinojen seviyesi ve D-dimer yüksekliği şeklinde hastanın koagülasyon durumunun değiştiği ve buna bağlı olarak Dissemine İntravasküler Pıhtılaşma (DIC)'nin oluşabileceği iddia edilmiştir (37). Yapılan bir çalışmada, hastalığın şiddetinin Alanin Aminotransferaz (ALT), bilirubin, serum üre, kreatinin seviyelerinin artması ile korele olarak arttığı; serum albümin düzeyindeki düşüş ile de korele olarak düştüğü tespit edilmiştir. COVID-19'un şiddetinin artması ile, Interlökin-6'nın (IL-6) seviyesindeki artışın arasında bir bağlantı olduğu da ifade edilmiştir. IL1B, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IFN- $\gamma$  indükleyici Protein 10 (IP10), Monosit Kemotaktik Protein (MCP), Granülosit Sitümüle Edici Faktör (GCSF), IL2, IL7, IL10, monosit kemotaktik proteini-1 (MCP1), Makrofaj İnflamatuvar Protein-1A (MIP1A) ve Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) proteinleri ile de COVID-19 arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (1).

## SONUÇ

Özet olarak, SARS-CoV-2 hücre reseptörü ACE2 reseptörünü kullanmakta ve konak hücreyi ACE2 üzerinden istila etmektedir. ACE2 geninin eksprese olduğu hücre ve dokular, SARS-CoV-2 için konak olarak çalışmaktadır. En çok etkilenen dokular, solunum sisteminin dokuları olmasına rağmen SARS-CoV-2 virüsünden diğer dokular da etkilenebilmektedir. SARS-CoV-2'nin istila ettiği diğer sistem ve dokulardaki patolojiler şu şekilde sıralanabilir. KBB sisteminde boğaz ağrısı, tat, koku ve duyu kaybı ile burun akıntısı; kardiyovasküler sistemde göğüs ağrısı, göğüste sıkışma, çarpıntı ve aritmiler; gastro intestinal sistemde iştahsızlık, ishal, kusma, bulantı ve karın ağrısı; renal sistemde proteinüri, hematüri ve akut böbrek hasarı; nörolojik sistemde baş ağrısı, konfüzyon, deliryum ve mental durum değişikliği; oküler sistemde konjonktival hiperemi, gözde yabancı cisim hissi, kemoz ve yırtılma; kutanöz dokularda döküntü, papüller, ve ürtiker, kas-iskelet sisteminde miyalji ve artralji; hematolojik dokularda lenfopeni, trombositopeni, lökopeni, yüksek inflamatuvar belirteçler ve

yüksek pıhtılaşma belirteçlerindeki bozulmalar ve üreme sisteminde azalmış sperm sayısı ve azalmış sperm motilitesi görülebilmektedir. Araştırmalar, solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, septik şok, kardiyovasküler arrest oluşumunun COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğunu ve kötü prognoza neden olduğunu ifade etmektedir (1,17).

SARS-CoV-2'nin etnik kökenlerde nasıl davrandığını anlamak ya da farklı hücrelerde, farklı dokularda, farklı organlarda, farklı sistemlerde neler yaptığını öğrenmek için bütün kliniklere gelen COVID-19 vakaları ile ilgili verilerin dünya literatürüne katkı sağlaması için paylaşılması gereklidir. Ayrıca, mümkünse post-mortem dokulardaki SARS-CoV-2 RNA analizinin yapılması ve gerçekten de hücrelere ne oranda yerleştiği tespit edilmelidir. Bu sayede, SARS-CoV-2, geçirdiği mutasyonlar ve oluşturduğu alt varyantlar ile hayatımızı kâbusa dönüştürmeye devam ederken, COVID-19 savaşında oluşturulacak stratejilerin geliştirilmesi mümkün olacaktır. Özetle bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*. 2021;8:582932.
2. Bütün Aydın E, Aydın A. A Critical Analysis of the Discourses Developed by the World Health Organization at the Beginning of the Covid-19 Pandemic. *Afyon Kocatepe University Journal of Social Sciences*. 2022;24(2):521-537.
3. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. 2022;10334(399):1513-1536.
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
5. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1. *Encyclopedia of Virology*. 2021;428-440.
6. Hikmet F, Méar L, Edvinsson A, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16(7):e9610.
7. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
9. 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. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
10. Amirfakhryan H, Safari F. Outbreak of SARS-CoV-2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(1):13-23.
11. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25.

12. McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, Sonzogni A, Licini L, Valle C, et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J Hepatol.* 2021;75(3):647-658.
13. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-678.
14. Spearman CW, Aghemo A, Valenti L, Sonderup MW. COVID-19 and the liver: A 2021 update. *Liver Int.* 2021;41(9):1988-1998.
15. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterol.* 2020;159(1):367-70.
16. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Lipase elevation in patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1286-8.
17. Magro F, Nuzzo A, Abreu C, Libânio D, Rodriguez-Lago I, Pawlak K, et al. COVID-19 in gastroenterology: Where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(7):750-765.
18. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997-1001.
19. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol.* 2020;159(1):81-95.
20. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(12):1362-1388.
21. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-186.
22. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193:E540-E548.
23. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137:571-580.
24. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175:817-826.
25. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus.* 2020;6(5):1124-1129.
26. Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):487-489.
27. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male.* 2020;23:1493-1503.
28. Ardestani Zadeh A, Arab D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. *J Mol Histol.* 2021;52(5):869-878.
29. Şit D, Kayabaşı H. SARS-CoV-2 ile İlişkili Akut Böbrek Hasarı. *Dicle Tıp Derg.* 2020;47(2):498-507.
30. 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. *Lancet.* 2020;395:507-13.
31. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19.
32. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
33. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;87:33.
34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurol.* 2020;95(5):e601-e605.
35. Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):178.
36. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg.* 2020;163:3-11.
37. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
38. Al-Namaeh M. Ocular manifestations of COVID-19. *Therapeutic Advances in Ophthalmol.* 2022;14. doi:10.1177/25158414221083374
39. Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario AR-V, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183:71-7.
40. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a brief review. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13528.