

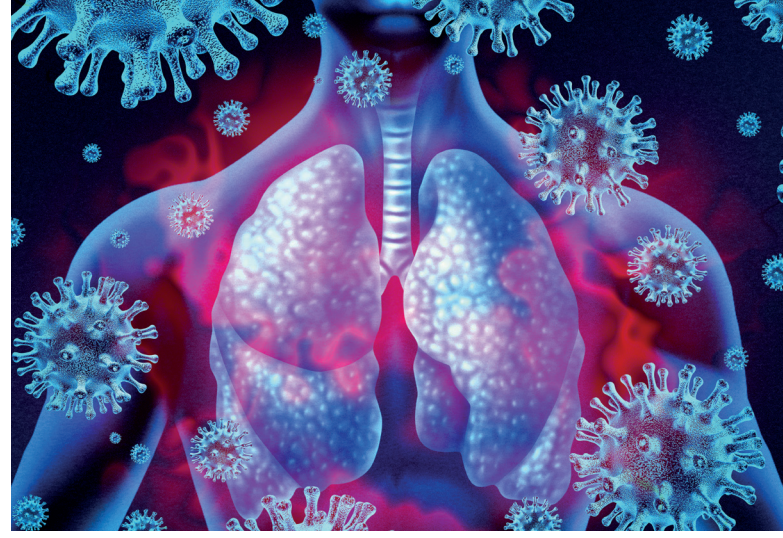
# COVID-19

**Hasar Sadece  
Akciğerle Sınırlı Değil!**

Dr. Özlem Ak [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Dünyadaki COVID-19 vaka sayısı mayıs ayının ilk haftası itibariyle 4 milyonu, hayatını kaybedenlerin sayısı iki yüz yetmiş bini geçti. SARS-CoV-2 ve neden olduğu COVID-19 enfeksiyonu hakkında her geçen gün yeni gelişmeler ve bilgiler ediniliyor. Örneğin salgının ilk günlerinden beri bildiğimiz kuru öksürük ve nefes darlığı belirtilerine yenileri eklendi.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), COVID-19'un semptom listesine üşüme, titreme, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, koku ve tat duyu kaybını da ekledi. Başka bir gelişme ise COVID-19 enfeksiyonunun vücuda verdiği zararın akciğerlerle sınırlı olmadığını anlaşılması. Akciğer hasarının yanı sıra kalp, damarlar, böbrekler, bağırsak ve beyin de dâhil olmak üzere birçok organın da enfeksiyon nedeniyle bir şekilde zarar gördüğü anlaşıldı. Ancak virüsün vücudun farklı organlarında yaptığı tahribat hakkında çok az şey biliniyor. Araştırmacılar, virüsün kendisi mi doğrudan bu hasarlara yol açıyor, yoksa organ hasarlarının nedeni bağışıklık sistemi ya da tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar mı? sorularına yanıt bulmaya çalışıyor.



**E**nfekte bir kişi virüs yüklü damlacıkları öksürme ya da hapşırma ile dışarı attığında ve bir başkası onları soluduğunda, SARS-CoV-2, ACE2 almacının bolca bulunduğu buruna ve boğaza giriyor. Normal koşullarda kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan ACE2, virüs için hücrelere giriş kapısı oluyor. Hücre içine giren virüs hücrenin imkânlarını kullanarak kendisinin sayısız kopyalarını oluşturuyor ve ardından yeni hücreleri işgal ediyor. Virüs çoğaldıkça, enfekte olmuş kişi, özellikle ilk hafta kendisinde herhangi bir semptom olmasa da maalesef çok miktarda virüs yayma potansiyeline sahip. Bağışıklık sistemi bu ilk aşamada SARS-CoV-2'yi yenemezse, virüs akciğerlere saldırmak için soluk borusuna doğru ilerliyor ve ölümcül olabiliyor. Akciğerlerde bronş ağacı denilen yapının ince dalları, gene ACE2 almaçları zengin, her biri tek bir hücre tabakasıyla kaplı alveol adı verilen küçük hava keselerinde sonlanıyor. Normalde oksijen, alveollerden kılcal damarlara, yani hava keselerinin yanında bulunan küçük kan damarlarına geçiyor, ardından vücudun geri kalanına taşıyor.

Ancak bağışıklık sistemi virüsle savaşırken, bu sağlıklı oksijen transferi bozulabilir. Beyaz kan hücreleri, bir sitokin türü olan kemokin isimli yangı moleküllerini üretir, bu da virüsle enfekte olan hücreleri hedefleyen ve öldüren daha fazla bağışıklık hücrelerinin aktive olmasına yol açar. Bu süreç ardında bir miktar sıvı ve ölü hücre bırakır. Tüm bu olaylar aslında pnömoninin patolojisini, öksürük, ateş ve nefes darlığı gibi ortaya çıkan semptomların altında

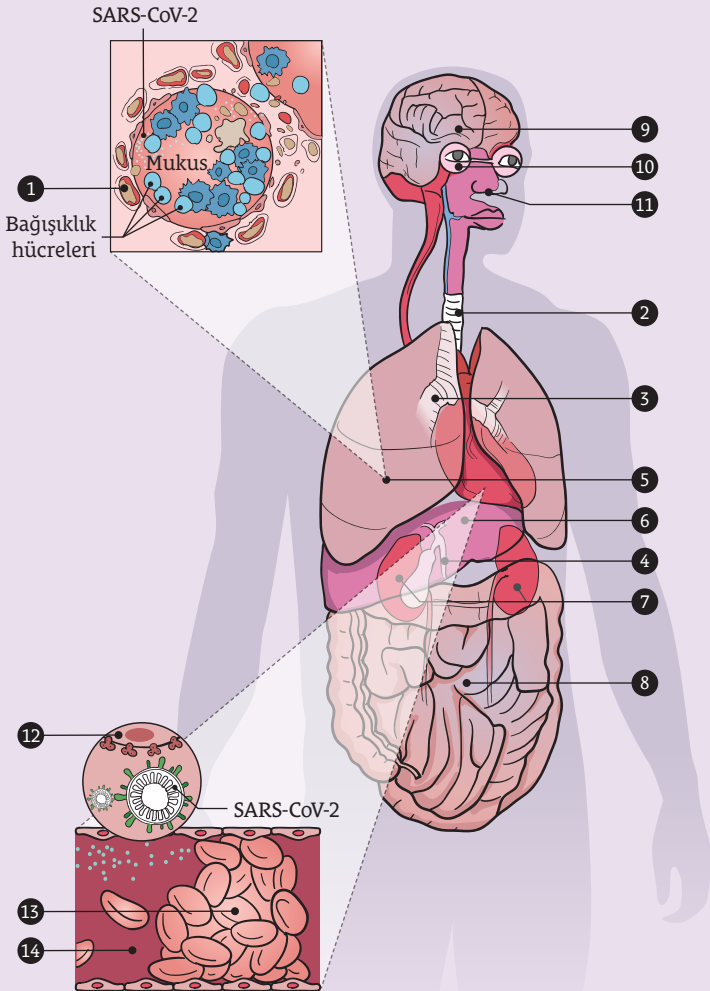
yatan nedeni açıklar. Bazı COVID-19 hastaları için buruna yerleştirilen ve hastanın oksijen almasını sağlayan nasal kanül yeterli olur ve hasta iyileşir. Ancak bazı durumlarda akut solunum sıkıntısı sendromu geliştiğinde kanda oksijen seviyesi düşer ve nefes almak hayli zorlaşabilir. Bu durumda akciğer filmi ve bilgisayarlı tomografi taramalarında akciğerlerde, havanın olduğunu gösteren siyah boşluk görüntüsünün yerini beyaz opak görüntü alır. Bu hastanın ventilatöre ihtiyacı olduğu ve hayati tehlike riski anlamına gelir. Yapılan otopsilerde, alveollerin içinde sıvı, beyaz kan hücreleri, mukus ve tahrip olmuş akciğer hücreleri olduğu tespit edilir.

Bazı hekimler, pek çok ağır hastada gözlemlenen bu gelişmenin, bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonu sonucu ortaya çıkan sitokin fırtınasından kaynaklandığını düşünüyor. Aslında sitokinler sağlıklı bir bağışıklık tepkisine rehberlik eden kimyasal sinyal molekülleridir ancak bir sitokin fırtınasında, sitokin seviyeleri ihtiyaç duyulan çok ötesine geçerse bağışıklık hücreleri sağlıklı dokulara da saldırmaya başlıyor. Bu durumda kan damarları sızıntı yapıyor, kan basıncı düşüyor, pıhtı oluşuyor ve organ yetmezliği gibi sonuçlar ortaya çıkabiliyor. Hastaneye yatırılan bazı COVID-19 hastalarının kanında, yangıya neden olan yüksek sitokin tespit edilmiş olması da akut solunum sıkıntısı sendromunda sitokinlerin önemli rol oynadığını düşündürüyor. Temple Üniversitesi Hastanesinden göğüs hastalıkları uzmanı Jamie Garfield'e göre, vaka ve ölüm oranı bağışıklık sisteminin bu tepkisiyle orantılı. Ancak

bu konuda Garfield'la aynı fikirde olmayan uzmanlar da var. Örneğin Stanford Tıp Fakültesinden göğüs hastalıkları uzmanı Joseph Levitt bu sonuca varmak için yeterli kanıt olmadığını, aceleci davranıldığını ve sitokin tepkisini azaltma çabalarının geri tepebileceğini düşünüyor. Levitt sitokinleri hedef alan ilaçların kullanımının vücudun virüse karşı savaşmak için ihtiyaç duyduğu bağışıklık tepkisini baskılayabileceğinden endişeleniyor.

Akut solunum sıkıntısı sendromunun COVID-19 hastalarında uzun vadede başka sağlık sorunları için de büyük risk oluşturduğu düşünülüyor. Örneğin New

Jersey, Deborah Kalp ve Akciğer Merkezi müdürü Dr. Andrew Martin COVID-19'da sıklıkla görülen akut solunum sıkıntısı sendromunun bazen kalıcı akciğer hasarına ve fibrozise (akciğer sertleşmesi) neden olabileceğini söylüyor. Solunum yolu enfeksiyonlarının akciğerlere zarar verebileceği aslında hâlihazırda bilinen bir gerçek. Ancak COVID-19'u yenen herkesin enfeksiyonun uzun süreli sonuçlarını yaşama riskinin aynı olmadığını da unutmamak gerekiyor. Gene de uzmanlar hastalarda akciğer yetmezliğinin dışında sıklıkla böbrek, kalp ve beyin gibi diğer organlarda da işlev bozukluklarının görüldüğünün altını çiziyor.



## SARC-CoV-2'nin Etkileri

**Virüsün kendisi veya bağışıklık sisteminin virüse tepkisi vücutta birçok organa hasar verebilir. Bilim insanları bu hasarların kapsamını ve mekanizmasını araştırıyor.**

**1- Kılcal Damarlar**

**2- Nefes borusu**

**3- Bronşlar**

**4- Safra kanalı**

**5- Akciğer:** Alveolleri tıkayan ölü hücreler, bağışıklık hücreleri ve sıvı birikimi oksijen alımını azaltır.

**6- Karaciğer:** Aşırı bağışıklık sistemi tepkisi ve COVID-19 tedavisi için kullanılan ilaçlar karaciğerde hasara neden olabilir.

**7- Böbrekler:** Virüs böbreklere doğrudan saldırabilir, böbrek yetmezliği ve kan basıncının düşmesi gibi sonuçlar gözlenebilir.

**8- Bağırsaklar:** Hasta raporları ve biyopsi verileri, virüsün ACE2 almaçları bakımından zengin olan bağırsakları enfekte edebileceğini düşündürüyor.

**9- Beyin:** Bazı COVID-19 hastalarında felç, nöbet, zihinsel karışıklık ve beyin iltihabı gözleniyor. Doktorlar bunlara doğrudan virüsün mü neden olduğunu anlamaya çalışıyorlar.

**10- Gözler:** Konjunktivit yani gözün en dış tabakası ve/veya göz kapaklarının iç yüzeyini saran zar tabakanın iltihaplanması ağır COVID-19 hastalarında gözlemlendi.

**11- Burun:** Bazı hastalarda koku alma duyusu kaybı görüldü.

**12- Endotel hücreler**

**13- Pıhtı**

**14- Kan damarları:** Virüs (yeşil), hücre yüzeyinde ACE2 almaçlarına bağlanarak kan damarlarını kaplayan endotel hücrelere girer. Enfeksiyon ayrıca pıhtı oluşumunu, kalp problemlerini ve kalp iltihabını tetikleyebilir.

## Virüs Kalbi “Fethediyor” (mu?)!

COVID-19 pandemisinin odak noktası solunum problemleri olsa da akciğer hasarına ek olarak, birçok COVID-19 hastasında kalp problemlerinin gelişmesi ve hastaların kalp durması nedeniyle hayatını kaybetmesi hekimler için başta şaşırtıcı bir gelişme oldu. Solunum sorunu olmayanlarda kalp yetmezliğine bağlı ölüm görülmesi ve Çin, İtalya ve New York’tan gelen veriler, SARS-CoV-2 virüsünün kalp kasını enfekte edebileceğine dair şüpheleri gündeme getirdi. Ayrıca COVID-19 ile enfekte olan kişilerin yaygın şikayetleri arasında göğüs ağrısı veya kalp ritmi bozukluğu olduğu görüldü. 25 Mart tarihli *JAMA Cardiology* raporunda Wuhan’da COVID-19 teşhisiyle hastaneye yatırılan 416 hastanın yaklaşık %20’sinde kalp hasarı tespit edildi. Ayrıca kalp hasarı olan hastaların %51’i, kalp hasarı olmayanlarınsa %4,5’i hayatını kaybetti. Bir başka Wuhan çalışmasında, yoğun bakım ünitesine başvuran 36 hastanın %44’ünde ritim bozukluğu vardı. Bilim insanları ise bu tablo karşısında virüsün mü kalbi etkilediğini yoksa bağışıklık sisteminin virüse olan tepkisinden mi kalbin etkilendiğini araştırmaya başladı.

Birçok kalp damar uzmanı COVID-19 enfeksiyonunun dört veya beş farklı yolla kalbe zarar verebileceğine inanıyor. Çünkü doktorlar, herhangi bir ciddi sağlık sorununun, hatta basit bir ameliyatın bile kalbe zarar vermek için vücutta yeterli stres yaratabileceğini biliyorlar. Ayrıca, pnömoni gibi bir durum, vücutta yoğun yangıya, yangı da atardamarlardaki plakların dayanıksız hâle gelmesine ve sonuçta kalp krizlerine neden olabilir. Yangı kalp kasının zayıflaması ve kalp yetmezliğine yol açabilen miyokardite (kalp kasının iltihaplanması) için de bir risk oluşturabilir. Ancak Northwestern Üniversitesi Feinberg Tıp Fakültesinde kardiyoloji profesörü ve aynı zamanda *JAMA Cardiology* dergisinin editörü Dr. Robert Bonow, COVID-19 hastalarında gözlenen hasarın virüsün kalp kasını doğrudan enfekte etmesinden kaynaklandığını düşünüyor. Çünkü SARS-CoV-2’nin ortaya çıktığı ilk günlerde yapılan araştırmalarda, virüsün akciğerlerdeki belirli ACE2 almaçlarına bağlandığını ve bu almaçların kalp kasında da bulunduğu belirtilmişti. Uzmanlar koronavirüs enfeksiyonundan önce kalp hastalığı olan hastalarda enfeksiyon sonrasında kalp hasarı

görülmesinin daha olası olduğunu düşünüyor. Aslında, daha önce kalp problemi yaşamayan ve COVID-19 enfeksiyonu sırasında kalbi hasar gören hastaların, önceden kalp rahatsızlıkları olan hastalara göre hayatlarını kaybetme olasılıklarının daha yüksek olması da COVID-19 ile ilgili cevaplanmayı bekleyen diğer bir bilinmeyen. Başka bir bilinmeyen ise bazı hastaların neden diğerlerine göre daha fazla kalp problemleri yaşadıkları. Bunu genetik yatkınlıktan veya daha yüksek viral yüke maruz kalmaktan kaynaklanabileceğini söylüyor. Araştırmacıların tek amacı en kısa zamanda virüsün kalbi nasıl etkilediğini bulmak, böylece doktorların hastaları hayatta tutmak için hangi tedavileri uygulaması gerektiği de netlik kazanacak.

## Pıhtının Tehlikesi

Doktorların kalp krizine ve hatta felce neden olabilecek başka bir etkeni COVID-19 hastalarında da tespit etmesi endişeleri daha da artırdı: Pıhtı oluşumu. Pıhtılar COVID-19 hastalarının kalp krizi ve felç geçirmesine, deride garip döküntülere ve el ve ayak parmaklarında donma sonucunda oluşan yaralara benzer kırmızı ve şişmiş yaralara neden oldu. Yapılan otopsiler sırasında akciğerlerin, bağırsakların, karaciğerin ve böbreklerin ince damarlarının pıhtılarıyla tıkalı olduğu fark edildi. Ağır COVID-19 hastalarında pıhtı oluşma riskinin daha yüksek olduğu görüldü. Pıhtı bacağı iç toplardamarlarında biriktiğinde derin ven trombozu denilen sağlık sorununa neden olur. Pıhtının akciğerlere ulaşması akciğerde bir atardamarı tıkayabilir, kan akışını ve oksijeni kısıtlar ve ölümcül olabilen pulmoner emboliye yol açar. Atardamarlardaki kan pıhtıları kalbe kan akışını engellediğinde kalp krizine, beyne oksijen iletimini engellediğinde felce neden olabilir.

Peki, COVID-19 hastalarının damarlarında neler oluyor? Bir kurama göre pıhtı oluşumunun arkasında sitokin fırtınası var. Çünkü sitokin fırtınasının, hastaların hem kontrolsüz kanama hem de aynı anda çok fazla pıhtılaşmadan dolayı ortaya çıkan ve yaygın damar içi pıhtılaşma adı verilen bir duruma neden olabileceği biliniyor. Diğer bir olasılık da virüsün doğrudan pıhtılaşmaya neden olması.

Bir diğerkurama göre, COVID-19 sırasında artan kan pıhtılaşma oranının nedeni özellikle yoğun bakım ünite-lerinde yatan hastaların bir süre hareketsiz kalmalarının sonucu. Ancak yoğun bakımda yatmayan hastalarda pıhtı riskinin yatanlara göre daha yüksek olduğunu gösteren güncel veriler de var.

*Lancet* dergisinde yayımlanan bir araştırmada, SARS-CoV-2'nin damarları çevreleyen ve pıhtılaşma ve genişleme gibi önemli işlevleri yöneten endotel hücreleri istila ettiğine dair kanıtlar gösterildi. Araştırmacılar, COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden bir hastanın otopsi sırasın- da aldıkları doku örneklerini elektron mikroskopuyla incelediklerinde kalp, böbrek, ince bağırsak ve akciğerdeki endotel hücrelerde koronavirüs izlerini tespit ettiler. Araştırma ekibinden Dr. Mandeep Mehra virüsün doğrudan endotel hücreleri enfekte ettiğini ve bu nedenle de COVID-

19'un sadece bir akciğerk hastalığı olduğunu düşünmediğini belirtiyor. Mehra, enfeksiyonun akciğerklerde başladığını, çünkü virüsün vücuda girmesinin en kolay yolunun solunum olduğunu söylüyor. Akciğerk hücrelerini enfekte edip onları yok etmeye başladığında, kan dolaşımına geçerek endotel hücreleri enfekte ediyor ve endotelit denilen endotelium iltihabına neden ediyor. Ayrıca endotelitin ortaya çıkmasında sitokin fırtınasının etkisinin de büyük etkisi olduğunu düşünüyor.

Virüsün endotel hücreleri enfekte ettiği kuramı aslında doktorların pek çok sorusunu da yanıtlıyor. Örneğinin yüksek tansiyon, diyabet ve kalp hastalığı gibi kronik hastalıkların varlığı endotel hücrelere baskı yapabiliyor. Bu nedenle de bu kronik hastalıklara sahip kişilerin COVID-19'a yakalandıklarında daha fazla risk altında olmaları da çok şaşırtıcı değil.

## COVID-19 ve Pıhtı

Koronavirüs hastalarında damarlarda pıhtı oluşuna dair bilgiler paylaşıldı.

Yoğun bakım hastaları arasında çeşitli nedenlerden dolayı pıhtı meydana gelebilir.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada 184 COVID-19 hastasının %38'inde pıhtı oluşumu görüldü.

### Pıhtının Etkileri

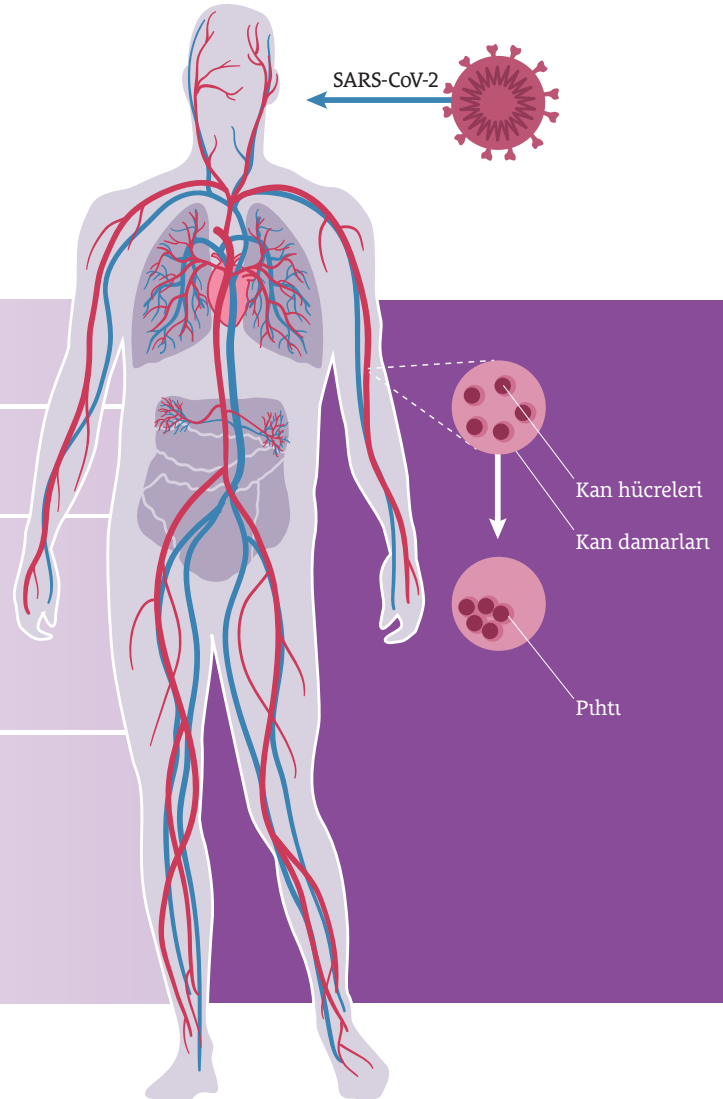
El ve ayaklara kan akışını engeller.  
Ampütasyona yol açabilir.  
Akciğerk, kalp ve beyin gibi hayati organlara zarar verebilir.  
Pulmoner emboli, kalp krizi ve felç gibi hayati tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir

### COVID-19 Hastalarında Pıhtı

Yüksek oranda pıhtı oluşumunun nedeni tam olarak anlaşılamadı.

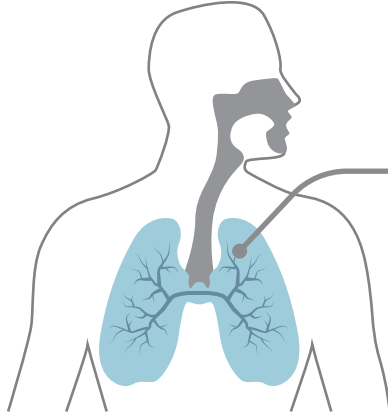
### Muhtemel sebepler:

Altta yatan nedenler  
Uzun süre hareketsizlik  
Sitokin fırtınası  
Kan damarlarının virüsten doğrudan etkilenmesi



## Bağışıklık Sisteminin Aşırı Tepkisi

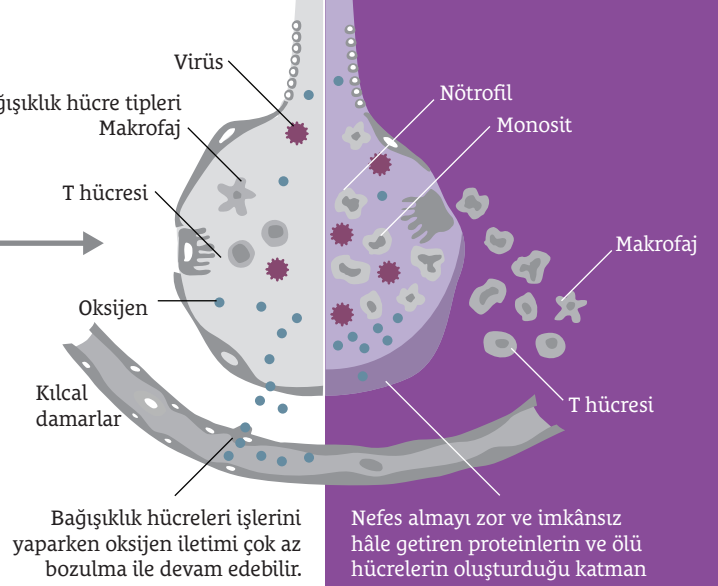
COVID-19'un en ciddi etkilerine neden olan bu mekanizma henüz tam olarak anlaşılmasına rağmen, bazı bilim insanları hastanın kendi bağışıklık sisteminin aşırı tepkisi sonucu ortaya çıkan sitokin fırtınasının ölümcül hasara neden olabileceğini düşünüyor.



Sitokin molekülleri hücrelerin yangı, enfeksiyon ve travma bölgelerine hareketini artırır.

**Alveol**  
Oksijenin akciğerlerden kan dolaşımına geçtiği hava keseleri.

**Koruyucu tepki**  
Bağışıklık hücreleri enfeksiyon bölgesine ulaşır ancak aşırı tepki söz konusu değildir.



**Aşırı tepki**  
Yüksek miktardaki sitokin molekülleri çok fazla bağışıklık hücrelerini aktive ederek aşırı yangıya neden olur.

Bağışıklık hücreleri işlerini yaparken oksijen iletimi çok az bozulma ile devam edebilir.

Nefes almayı zor ve imkânsız hâle getiren proteinlerin ve ölü hücrelerin oluşturduğu katman

## Koronavirüsler Nörolojik Bozukluklara Neden Oluyor (Mu?)

Artan COVID-19 vakaları sonucunda tıp dünyası için sürpriz bir başka gelişme hastalarda nörolojik semptomların görülmeye başlanması. Gelen bilgilere göre hastaların üçte birinden fazlasında nörolojik semptomlar var. İnsanları enfekte eden diğer koronavirüslerin merkezi sinir sistemini etkilediği ve nörolojik bozukluklara neden olduğu biliniyor. Örneğin, mevsimsel koronavirüs (HCoV-OC43) enfeksiyonu tipik olarak çok hafif solunum semptomlarıyla gelişse de ensefalite (beyin iltihabı) neden olduğu vakalar da görüldü. Aynı şekilde, hafif COVID-19 semptomları olan gençlerde ciddi COVID-19 ensefaliti ve felç tespit edildi. Nisan ayında, Japonya'dan bir ekibin *International Journal of Infectious Diseases* dergisinde yayımladıkları bir vaka çalışmasında, menenjit ve ensefalit geliştiren bir COVID-19 hastasının beyin omurilik sıvısında SARS-CoV-2'nin izlerine rastlandı. Bu bulgular, bilim insanlarının aklına, virüs merkezi sinir sistemine nüfuz edebilir mi sorusunu getirdi. Diğer yandan sitokin fırtınasının da ensefalite neden olabileceği ya da kandaki pıhtılaşma eğiliminin felci tetikleyebileceği gibi etkenlerin de beyne zarar verme olasılıklarını göz önünde bulunduruyorlar.

MERS ve SARS virüsüne neden olan koronavirüslerin de ciddi nörolojik bozukluklara neden olduğu biliniyor. Bu nedenle, COVID-19'un da nörolojik etkileri olabileceği bilim insanlarına mantıklı geliyor. Aurora, Colorado Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölüm başkanı Dr. Kenneth Tyler, Çin'deki 214 COVID-19 hastasının %36'sında baş dönmesi, baş ağrısı, tat ve koku kaybı gibi nörolojik semptomlar görüldüğüne dikkat çekiyor. Bu semptomların çoğunun hafif olduğu ve güçlü bir bağışıklık tepkisinin sonucunda ortaya çıkmış olabileceği düşünülse de kas zayıflığı, inme, nöbet, dikkat bozukluğu, hareket bozukluğu, yönelim bozukluğu ve halüsinasyon görme gibi daha spesifik ve şiddetli semptomların varlığı da biliniyor. Bunlar nörolojik semptom gösteren ciddi vakaların %46-84'ünde görülüyor.

Şubat ayının sonunda *Journal of Medical Virology* dergisinde çıkan bir makalede virüsün sinir sistemini nasıl etkileyebileceğine dair bazı fikirler paylaşıldı. Çalışmada virüsün, beynin ön bölümünde, koku bölgesinin ve kafatasını oluşturan kemiğin hemen üzerinde yer alan koku soğancığından koku alma nöronlarına ve beyne geçme olasılığı tartışıldı. Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan ve SARS-CoV-2'nin hücreleri enfekte etmek için bağlandığı ACE2 alması beyin hü-

relerinin yüzeylerinde de bulunuyor. Dolayısıyla da virüsün nörolojik semptomlara neden olması mümkün. Johns Hopkins Medicine'daki yoğun bakım doktoru Robert Stevens, ACE2 almaçlarının nöral korteks ve beyin sapında bulunduğunu söylüyor. Ancak Stevens'e göre, virüsün beyne hangi koşullar altında nüfuz ettiği ve bu almaçlarla etkileşime geçtiği henüz net değil.

ACE2 almaçları kan damarlarını çevreleyen endotel hücrelerde de bulunuyor. Endotel hücrelerin enfeksiyonu, virüsün solunum sisteminden kana ve daha sonra kan-beyin bariyerinden beyne geçmesi de akla gelen ihtimallerden biri. Virüsün beyne ulaştıktan sonra da çoğalmasıyla nörolojik bozuklukların ortaya çıkması zaten kaçınılmaz olarak düşünülüyor. Illinois, Winfield'daki Northwestern Tıp Merkezi, DuPage Hastanesinden beyin cerrahı Dr. Sheri Dewan ise nörolojik sorunlarla ilgili başka bir kuram öne sürüyor. Ona göre, COVID-19'un kardiyovasküler sistemi kontrol eden medulla oblongatayı (omurilik ile beyin sapını birbirine bağlayan beyin sapının en alt kısmı) etkilemesi söz konusu. Eğer öyleyse hastaların düzgün nefes alamamasının sadece akciğerlerle ilgili olmayabileceğini vurguluyor.

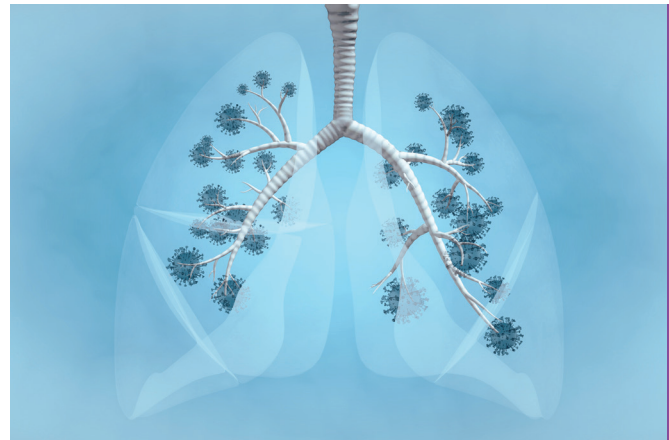
COVID-19 hastalarıyla ilgili hastanelerden gelen birçok raporda başka bir sendrom yer alıyor: Guillain-Barré sendromu. Guillain-Barré sendromu, bağışıklık sisteminin bir enfeksiyona yanıt verirken yanlışlıkla sinir hücrelerine saldırması sonucunda kas zayıflığına ve sonunda felce neden olan nörolojik bir hastalık. Uzmanlar son yıllarda ortaya çıkan Zika virüsü enfeksiyonlarında olduğu gibi, COVID-19'un da Guillain-Barré sendromuyla arasında bir bağlantı olabileceğini düşünüyorlar. COVID-19'a bağlı gelişebilecek bağışıklık sistemi bozukluğu aslında beklenmedik bir şey değil. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da bağışıklık sisteminin çok güçlü tepkisi söz konusu ve bunun organlardaki hasarların başrol oyuncusu olup olmadığı araştırılıyor.

Mart ayında, Pittsburgh Üniversitesi Tıp Merkezinden nörolog Sherry Chou, COVID-19 hastalarından nörolojik veriler toplamak için dünya çapında 50 merkezi kapsayan bir konsorsiyum oluşturdu. İlk hedefleri

basit: Hastaneye yatırılan hastalarda nörolojik komplikasyonların görülme sıklığını tespit etmek ve nasıl geliştiklerini belgelemek. Daha uzun vadede ise Chou ve meslektaşları, virüsün beyin de dâhil olmak üzere sinir sistemi üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için taramalar, laboratuvar testleri ve diğer verileri toplamayı umuyorlar.

### Virüse Kapılarını "Açan" Hücreler

*Vücudumuzdaki bazı hücrelerde SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine "yardımcı" olan iki protein yer alıyor: ACE2 ve TMPRSS2 (transmembran proteaz serin 2). Bu nedenle kalp, mesane, pankreas, böbrekler, gözler, burun ve hatta beyin de dâhil olmak üzere pek çok organ virüsün potansiyel hedefleri arasına giriyor. Bir çalışmanın 21 Nisan'da bioRxiv'deki ön baskısında yayımlanan sonuçları, bu iki proteini barındıran hücrelerin vücudumuzda hayli fazla olduğuna dikkat çekti. Bu da SARS-CoV-2'nin belirli bir organ yerine aslında vücuttaki birçok hücreyi hedefleyebileceğini gösteriyor. Araştırmacılar, ACE2 ve TMPRSS2 taşıyan hücrelerin nerelerde bulunduğunu ortaya çıkarmak için 2016'dan beri bilim insanlarının insan hücreleri hakkındaki verileri bir araya getirdiği "İnsan Hücre Atlası" projesinden yararlandılar. Araştırma ekibi, insan doku örneklerinden yaklaşık 1,2 milyon hücrenin gen ifade profil kayıtlarını inceleyerek, bu hücrelerin hangisinde hem ACE2 hem de TMPRSS2 üretildiğini ve vücuttaki yerlerini buldular. Araştırmacılar verilerin vücudun birçok yerindeki hücrelerde SARS-CoV-2'ye hücre kapılarını açacak almaçların üretildiğini gösterdiğini ama bu durumun virüsün tüm hücreleri enfekte edeceği anlamına gelmediğini belirtti.*





## Sindirim Sisteminde Virüs Bulguları

SARS-CoV-2 ile enfekte olan bazı kişilerde bulantı ve ishal gibi semptomların görülmesi akla virüsün sindirim sistemini etkileme olasılığını getirdi. Örneğin mart ayı başlarında ABD’de 71 yaşındaki bir kadın kanlı ishal, kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Doktorların aklına önce Salmonella enfeksiyonu ihtimali geldi. Ancak belirtilere bir süre sonra öksürük de eklendiğinde yapılan COVID-19 testinin sonucunun pozitif olduğunu gördüler. *The American Journal of Gastroenterology* dergisinde yayımlanan bir makalede de dışkıda viral RNA tespiti ve endoskopide kolon hasarının görülmesi, dikkatleri SARS-CoV-2’nin mide ve bağırsak enfeksiyonuna neden olabileceği ihtimaline yöneltti. Bu çalışma, yeni koronavirüsün yakın akrabası olan SARS’a yol açan koronavirüs gibi ACE2 reseptörlerinin fazlaca bulunduğu alt sindirim sisteminin çeperine bulaşabileceğini gösteren bir kanıt olarak değerlendirildi. Çin’de enfekte kişilerin dışkı örneklerinin %53’ünde virüs RNA’sına rastlandı. Çin’den bir ekip *Gastroenterolog* dergisinde yayımladıkları makalelerinde, bir COVID-19 hastasına yaptıkları biyopsilerde mide, on iki parmak bağırsağı ve rektal hücrelerde virüsün protein kılıfını tespit ettiklerini belirttiler. Bu bilgiler ışığında Baylor Tıp Fakültesinden virolog Mary Estes’e göre, virüs muhtemelen sindirim sisteminde de çoğalabiliyor. Sindirim sisteminde virüse rastlanması, virüsün dışkıyla bulaşma ihtimalini de gündeme getirdi ve doğal olarak bu ihtimal hayli endişe yarattı. Ancak Iowa Üniversitesinden koronavirüs uzmanı Stanley Perlman, dışkı yoluyla bulaşmanın olduğuna dair bir kanıtın olmadığını belirtti. CDC ise SARS ve MERS deneyimlerine dayanarak yeni koronavirüsün dışkı ile bulaşma riskinin muhtemelen düşük olduğunu söylüyor.

### Böbrekler de Risk Altında mı?

COVID-19 enfeksiyonundan etkilenme ihtimali olan organlar arasında böbrekler de yer alıyor. ABD, Uluslararası Nefroloji Derneğine göre, COVID-19’u hafif ila orta derecede geçiren kişilerin böbreklerinde herhangi bir hasar geliştiğine dair bir kanıt yok. Ancak enfeksiyo-

nu şiddetli geçiren hastaların %25-50’sinde böbreklerin işlevinin bozulduğu görüldü. Bu sonuca götüren bulgu ise hastaların idrarlarında daha fazla protein ve kırmızı kan hücresi tespit edilmesi. Bunların yaklaşık %15’inde filtrasyon işlevinde bir düşüş saptandı. Wuhan’da 85 hastanın %27’sinde böbrek yetmezliği gözlemlendi. Çin’in Hubei ve Sichuan eyaletlerinde yaklaşık 200 COVID-19 hastasının %59’unda idrarda protein, %44’ünde ise idrarda kan bulunduğu bildirildi ki her iki durum da böbrek hasarına işaret eden bulgular. Akut böbrek hasarı olan COVID-19 hastalarının ölme olasılığının da böbrek hasarı olmayanlara göre beş kattan fazla olduğu elde edilen bilgilerden. Otopsi sırasında alınan böbrek örneklerinde virüs parçacıklarına rastlanması, araştırmacılara virüsün böbreklere doğrudan saldırdığını düşündürse de böbrek hasarının ikincil bir hasar olabileceği ihtimali üzerinde de duruluyor. UCLA (University of California, Los Angeles), David Geffen Tıp Fakültesinden pediatri profesörü Dr. James Cherry, böbrek hasarının enfeksiyon sırasında vücutta meydana gelen diğer değişikliklerden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyor. Cherry, pnömoninin organlara oksijen iletiminin azalmasına neden olabileceğini ve böbreklerde hasarı tetikleyebileceğini belirtiyor. Örneğin, ventilatörlerin ve tedavi amaçlı kullanılan deneysel bazı antivirallerin böbrek hasarı riskini artırabileceğinin de altı çiziliyor. Ayrıca sitokin fırtınasının da böbreğe giden kan akışını önemli ölçüde azaltarak sıklıkla ölümcül hasara neden olabileceği biliniyor. Diyabet gibi önceden var olan kronik hastalıklar da böbrek hasarına neden olabilecek etkenlerden biri. WHO ise COVID-19’un böbrekleri doğrudan etkilediğini destekleyen neredeyse hiçbir kanıt bulunmadığını ileri sürdü.

### Karaciğer Hasarının Sorumlusu İlaçlar mı?

Çin’de hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının yarısından fazlasının karaciğer veya safra kanallarında hasara işaret eden enzim seviyelerinin yükselmesi ve şiddetli COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının gelişme oranının, enfeksiyonu hafif geçiren hastalara göre önemli derecede yüksek olması karaciğerin de risk altında olabileceği şüphelerini doğurdu. Ancak

bazı uzmanlar, bu hasarın doğrudan virüsten kaynaklanmadığını söylüyor. Kullanılan ilaçlar veya bağışıklık sisteminin aşırı tepkisi gibi nedenlerin de karaciğerde hasar oluşması ihtimalini artırdığı yönünde fikir birliği var.

SARS salgını sırasında da hastalarının yaklaşık %60'unda karaciğer yetmezliği görülmüş, benzer bir durumun MERS hastaları için de geçerli olduğu belirtilmişti. Ancak o zaman da uzmanlar bu hastaların çoğunun yüksek dozda hepatotoksik (karaciğer hasarı verebilen) antiviraller, antibiyotikler ve steroidlerle tedavi edildiği göz önünde bulundurulduğunda, karaciğer hasarının tedaviye bağlı bir sonuç olabileceğini belirtmişlerdi.

Maalesef SARS-CoV-2'nin karaciğer hasarının neden olup olmadığına dair yapılan araştırmalar henüz sınırlı sayıda. Ancak hem karaciğer hücrelerinde hem de safra kanalı hücrelerinde ACE2 almacının bulunduğu ve safra kanalı epitel hücrelerinin karaciğer rejenerasyonu ve bağışıklık tepkisinde önemli rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, COVID-19 hastalarında meydana gelen karaciğer hasarının virüsün safra kanalı hücrelerini doğrudan enfekte etmesinden kaynaklanabileceği de olası görünüyor. Diğer yandan diğer tüm organ hasarları konusunda şüpheli durumda olan sitokin fırtınasının karaciğer hasarına da neden olabileceği üzerinde duruluyor.

## Birden Fazla Savaş Alanı

COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi görmek pek çok hasta için şüphesiz hayat kurtarıcı oldu ve oluyor. Ancak uzun süre yoğun bakımda tedavi görenin travma sonrası stres bozukluğu, kaygı, depresyon ve bilişsel bozukluklar gibi sonuçları da olabiliyor. Yoğun bakımda kalan hastaların sahip oldukları hastaluktan bağımsız olarak, yoğun bakım sonrası sendrom olarak bilinen bir dizi fiziksel, bilişsel ve zihinsel sağlık sorununa eğilimli oldukları biliniyor.

COVID-19 doğrudan ya da dolaylı olarak vücutta bir çeşit "yıkıma" yol açıyor. Şu andaki verilerle SARS-Cov-2'nin organlara verdiği hasarların mekanizmaları henüz net değil ve her birinin özenli araştırmalarla açığa kavuşturulmasının yıllar alabileceği düşünülüyor. ■



### Kaynaklar

Varga, Z. ve ark., "Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19", *Lancet*, Cilt 395, s. 1417-1418, 2020.

<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes>

[https://medicalxpress.com/news/2020-04-mysterious-blood-clots-COVID-latest.html?fbclid=IwAR05-FTHG4Osz46oVZRJLhflM\\_Wfayr1HtDYbalJ7seQXvMtgfsQ-hwThE](https://medicalxpress.com/news/2020-04-mysterious-blood-clots-COVID-latest.html?fbclid=IwAR05-FTHG4Osz46oVZRJLhflM_Wfayr1HtDYbalJ7seQXvMtgfsQ-hwThE)

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031120v4>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>

Liu, K., ve ark., "Neurological Manifestations of The Coronavirus (SARS-CoV-2) Pandemic 2019–2020", *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 2020.

<https://www.sciencealert.com/some-COVID-19-patients-are-also-reporting-neurological-symptoms>

<https://www.scientificamerican.com/article/heart-damage-in-COVID-19-patients-puzzles-doctors/>

Zhang, C., ve ark., "Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges", *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, Cilt, 5, s. 428–430, 2020.

[https://www.the-scientist.com/news-opinion/receptors-for-sars-cov-2-present-in-wide-variety-of-human-cells-67496?utm\\_content=128828793&utm\\_medium=social&utm\\_source=facebook&hss\\_channel=fbp-21200966882281](https://www.the-scientist.com/news-opinion/receptors-for-sars-cov-2-present-in-wide-variety-of-human-cells-67496?utm_content=128828793&utm_medium=social&utm_source=facebook&hss_channel=fbp-21200966882281)