



COVID-19: İmmün Patogenez

COVID-19: Immunopathogenesis

Deniz MAVİ¹(iD), Ahmet Çağkan İNKAYA²(iD)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Mavi D, İnkaya AÇ. COVID-19: İmmün patogenez. FLORA 2020;25(2):121-31.

ÖZ

Koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19), ilk kez 2019 yılı sonunda Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanmıştır. Hızla tüm dünyaya yayılarak, üç yüz binden fazla insanın ölümüne neden olmuştur. Henüz bilinen etkin aşı ve tedavisi yoktur. Hastalık patogenezini anlamadan aşı ve özgün tedavi geliştirilmesi mümkün değildir. Ağır solunum yetmezlik sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) salgılarından elde edilen bilgiler, COVID-19 patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen SARS-CoV-2 patogenezinde pek çok nokta hala tam olarak anlaşılamamıştır. Aşırı immün yanıtın ortaya çıkması, solunum yetmezliği ve hatta ölüme kadar gidebilen komplikasyonlara yol açar. COVID-19 sırasında kompleman sistemi, sitokin salınımı ve inflamasyon, endotel hasarı, koagülasyon kaskadı, hücresel ve humoral immünite hepsi birlikte immün patogenezde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Bu derlemede; COVID-19'un ortaya çıkışı, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan immün yanıt ve konak özelliklerinin hastalığın ciddiyeti ile olan ilişkisi, antikor yanıtları ve immün patogenez, hiperkoagülasyonun olası nedenleri tartışılacak olup etkili bir aşı ve spesifik tedavi geliştirilmesi yolunda perspektif kazandırma amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV; SARS-CoV-2; COVID-19; İmmün patogenez; Sitokin fırtınası

ABSTRACT

COVID-19: Immunopathogenesis

Deniz MAVİ¹, Ahmet Çağkan İNKAYA²

¹ Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Coronavirus-19 disease (COVID-19) first described in Wuhan, China at the end of 2019. It spread rapidly all over the world and claimed the lives of over 300,000 people. There is no known effective vaccine and treatment yet. It is impossible to develop vaccines and specific treatment without understanding the pathogenesis of the disease. Experience from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreaks may help to elucidate the pathogenesis of COVID-19. Nevertheless, many issues remained obscure regarding the pathogenesis of SARS-CoV-2. Exaggerated immune response leads to respiratory failure and even complications which may culminate in death. Cytokines storm, the complement system, endothelial damage, coagulation cascade, cellular and humoral immunity all play an important role in immune pathogenesis and inflammation. In

Geliş Tarihi/Received: 16/05/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 17/05/2020

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 28.05.2020

this review, the relationship between the immune response/host characteristics of SARS-CoV-2 and the severity of the disease, antibody responses, and immune pathogenesis, possible causes of hypercoagulation will be discussed and it's aimed to provide perspective on the development of effective vaccines and specific treatment.

GİRİŞ

Koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19) ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde tanımlanmıştır^[1]. Benzer solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle hastaneye başvuran kişi sayısındaki artışın fark edilmesi ve etken virüsün tanımlanması bir aydan kısa sürede gerçekleşmiştir. Hastalık etkeni bir RNA virüsüdür ve SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir^[2]. Asemptomatik kişilerin ve hastaların solunumsal çıkartılarıyla, damlacık yoluyla veya direkt olarak temas, en önemli bulaş yoludur. İnsandan insana hızla bulaşabilmesi hastalığın kontrolünün önündeki en önemli zorluktur^[2,3]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre onaylanmış olgu sayısı 4,3 milyonu, ölüm sayısı 300 bini geçmiştir^[4]. Yayılımını önlemek adına dünya genelinde çok ciddi önlemler alınmasına rağmen, sağlık sistemlerini ve insan yaşamını tehdit etmeye devam etmektedir.

COVID-19 sadece bir solunum yolu hastalığı değil çoklu organ tutulumuyla giden bir tablodur^[5]. Şu anda hastalığın immün patogenezi tam anlamıyla çözülebilmemiş değildir. Var olan bilimsel veriler antikor bağımlı güçlendirme (ADE-antibody-dependent enhancement), sistemik inflamatuvar yanıt, T hücre aşırı aktivasyonu ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör down-regülasyonu, pnömositlere karşı gelişen antikor çapraz reaksiyonu gibi patogeneizde etkili olabilecek birçok olası mekanizmayı işaret etmektedir^[5,6].

SARS-CoV-2'NİN VİROLOJİK ÖZELLİKLERİ

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2; Coronaviridae ailesinden, segmentsiz, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür^[7]. Koronavirüsler kuş, deve, yarasa, misk kedisi, fare, kedi ve köpek gibi insan dışı konakları da infekte edebilir^[8]. İnsanlarda koronavirüs enfeksiyonu genelde hafif seyirli bir tablo oluşturur. Halbuki 2002 yılında Çin'in Guangdong eyaletinde ortaya çıkan ağır solunum yetmezlik sendromu (SARS) ve 2012 yılında ilk olarak Suudi Arabistan'da teşhis edilen Orta Doğu

solunum sendromu (MERS) ciddi solunum yolu hastalığına neden olur^[8-10].

Coronaviridae içinde *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gamacoronavirus* ve *deltacoronavirus* olarak adlandırılan dört alt cins vardır. Cinsler arasında genom düzeyinde benzerlik %54 kadardır. Yapısal genleri kodlayan gen bölgeleri cinsler arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu da koronavirüslerin farklı konaklara adapte olabilmelerini sağlar. Virüsün, ortalama çapı 60-140 nm, yuvarlak ve çevresi çıkıntılarla sarıdır^[11]. Koronavirüs genomu 40 kb olup, bir RNA virüsü için oldukça büyüktür^[12]. SARS-CoV-2 genomu tipik koronavirüslere benzer ve 10 farklı ORF (open reading frame) içerir. ORF1a/b; poliprotein/1a ve poliprotein/1ab olmak üzere iki büyük poliproteini kodlar. Poliprotein 1a ve 1ab, genomik RNA esas alınarak sentezlenen virüsün yapısal olmayan proteinleridir. Bu iki poliprotein, viral replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturan 16 yapısal olmayan proteine (nsp1-nsp16) dönüşür. Nsp1-16, endoplazmik retikulum (ER)'dan köken alan membranları, sonrasında virüsün çift katmanlı zarlarını oluşturacak olan veziküllere dönüştürür. Viral replikasyon ve transkripsiyon bu veziküllerin içinde nsp'lerin oluşturduğu replikasyon-transkripsiyon kompleksi sayesinde gerçekleşir. Diğer ORF'ler ise spike (S), envelop (E), nükleokapsid (N) ve membran (M) proteinleri gibi dört ana yapısal protein kodlar^[13]. SARS-CoV-2 genom yapısı, beta-koronavirüs cinsi virüslere benzemektedir. Genom sekans verisine göre özellikle yarasa-SL-CoVZC45 ve yarasa-SL-CoV ZXC21 isimli yabancı hayatta tespit edilmiş virüslerle benzerlik göstermekte; SARS-CoV'dan farklılaşmaktadır. SARS-CoV-2'nin hücreye girişinde ACE2 reseptörüne bağlanmasının kritik önemi olduğu düşünülmektedir^[8,12].

Koronavirüs dört farklı yapısal proteini virüsün hayat döngüsünde önemli işlevler görür. Virüs yüzeyindeki çıkıntıları oluşturan S protein homotrimeri hedef hücre membranına bağlanmak-tan sorumludur^[14]. M proteini, viriona şekil verir

ve nükleokapside bağlanır; ayrıca viral partikülün oluşturulması ve tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında da önemlidir^[15]. E proteini virüs toparlanmasında, salınmasında ve viral patogeneze rol oynar^[16]. Virüsün N proteini pek çok işleve sahiptir. N proteini iki farklı bölgeyi üzerinden viral RNA'ya bağlanabilme kapasitesindedir. Nsp3 proteini üzerinden genomu birleştirerek virion içinde paketler. Ayrıca çeşitli hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü devam ettirir^[12].

SARS-CoV-2'NİN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ

SARS-CoV-2'nin aynı SARS-CoV'da olduğu gibi birçok farklı mekanizma ile hücre içine girebildiği gösterilmiştir. Bu mekanizmalardan ilki ve muhtemelen en önemlisi ACE2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği direkt membran füzyonudur. S proteini ACE2 reseptörlerine bağlanır ve plazma membranı ile birleşir. SARS-CoV'a ait S proteini, ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra proteolizise uğrar ve bu virüs hayat döngüsü için önemli bir aşamadır^[17]. SARS-CoV-2 enfeksiyonu için proteolizis basamağının gerekli gerekmediği bilinmemektedir. Kısa bir süre önce yayımlanan bir başka makalede SARS-CoV-2 S proteinin, MERS-CoV'un hücre içine giriş için kullandığı DPP4 reseptörüne, tam da MERS-CoV bağlanma bölgesinden bağlanabileceği gözlenmiştir^[18]. SARS-CoV-2'nin hücre içine giriş mekanizması hakkında bilgilerimiz gelişmeye açıktır. SARS-CoV-2, hücre yüzey elemanlarına temasını takiben, viral inklüzyon cisimcikleri şeklinde hücre içerisine alınır. Membran füzyonu haricinde "clathrin" bağımlı ve bağımsız olarak endositoz mekanizmaları da gösterilmiştir. Hücre içerisine alınan pozitif polariteli tek zincirli RNA genomu sitoplazma içerisine salınır; viral ürünlerin transkripsiyonu ve translasyonu gerçekleştirilir^[13]. ACE2 reseptörleri akciğer, bağırsak, kalp, böbrek gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Endotel hücrelerinde de ACE2 reseptörü mevcuttur ve virüsle karşılaştıktan sonra endotel hücrelerinin içerisinde viral inklüzyonlar gözlenebilir. ACE2'nin virüs girişi sırasında hücre içerisine alınması ve parçalanması renin-angiotensin sistemini (RAS) de etkileyerek, anjiyotensin-2 artışına sebep olmaktadır. Endotel hücrelerinin enfeksiyonu neticesinde oluşan endotelit, apoptoz ve RAS dengesindeki bozulma; iskemi, ödem, hiperkoagülabilite ve benzeri birçok duruma yol açar^[19,20].

Ayrıca COVID-19; hastalarda gözlenebilen inme ve hipertansif kriz gibi durumlarla da ilişkili olabilir^[11].

SARS-CoV-2'nin hücre içerisine bir diğer giriş yolu ise ADE (antibody-dependent enhancement/antikor-bağımlı güçlendirme) olabilir. ADE, denge virüsü, ebola virüsü, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve SARS-CoV gibi birçok virüs enfeksiyonunda tanımlanmıştır. Virüs, anti-S antikorlarının varlığında, yüzeyinde Fc-γ-2 (CD32) reseptörü bulunan hücrelere antikor-virüs kompleksi şeklinde girer ve müteakiben sitopatik etki gösterebilir. ADE ile monosit-makrofaj hücrelerine giren SARS-CoV'un, sitokin/kemokin salınımı ve hücre apoptozu üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. Virüs bu yolla hücreye girebilmesine rağmen, hücre içinde çoğalabildiği ve sonrasında hücreden dışarıya salındığı ispatlanamamıştır. ADE yoluyla girdiği makrofajlarda abortif enfeksiyon yapmaktadır^[21,22]. ADE'nin; sitotoksisite, eozinofilik immünopatoloji, nötralizan antikor yanıtları, sitokin/kemokin salınımı, infektivite ve apoptoz gibi durumlara etkisi hala üzerinde çalışılması gereken ciddi bir araştırma konusudur^[21]. Elimizde yeterli kanıtlar olmamakla birlikte ADE fenomeninin çoğu hastada gözlemlenen lenfopeni durumunun ortaya çıkmasında da etkili olabilmesi muhtemeldir.

MT-2 T lenfosit hücre hattı üzerinde yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2'nin bahsi geçen T lenfositlere; S protein aracılı membran füzyonu ile bağlandığı ve reseptör aracılı endositoz yolağı üzerinden giriş yaptığı da gözlenmiştir. İnfekte T lenfositlerin kümeler oluşturdukları dikkat çekmiştir^[23]. Her ne kadar SARS-CoV-2; T lenfositlerine girebilse de bu hücrelerde abortif enfeksiyon yaptığı görülmüştür. T lenfositlerine giriş yapan virüsün hücre apoptozunda ne derece etkili olduğu ise hala ileri araştırma gerektiren bir konudur^[24]. T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD147 reseptörlerinin virüsün S proteini aracılığı ile hücreye girişinde etkili olabileceği düşünülmüştür^[25]. T lenfosit kümelenmesi ve T hücre apoptozu lenfopeni patogenezinde önemli olabilir.

SARS-CoV-2'YE KARŞI GELİŞEN İMMÜN YANITLAR

Koronavirüs enfeksiyonuna karşı çeşitli mekanizmalarla immün yanıt oluşmaktadır. Doğal

immün yanıtın oluşmasında en önemli etken virüsün lipid, protein ve nükleik asit formundaki [pathogen-associated molecular pattern (PAMP)] yapılarının toll-benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınmasıdır. S proteininin TLR4, ssRNA'nın TLR7/8 ve replikasyon sırasında ortaya çıkan dsRNA'nın ise TLR3 tarafından tanınabileceği öngörülmektedir. TLR3 ve TLR4, TRIF (toll-interleukin 1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon- β) ve TRAM (TRIF-related adaptör molekül) üzerinden IRF-3 (interferon regulatory factor 3)'ü indüklemekte ve IRF3 çekirdeğe giderek interferon (IFN) sentezini başlatmaktadır. TLR7/8 ve TLR4 ise MYD88 (myeloid differentiation primary response 88) aracılığıyla IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase)'i indüklemektedir. IRAK; NF- κ B (nuclear factor kappa B) aracılığıyla pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin sentezini başlatmaktadır. Özetle, hücre kendi içerisindeki yabancı veya bozulmuş moleküllü algılamakta ve hatanın düzeltilmesi için çevresindeki hücrelere uyarılar yapmaktadır. Bu yollar virüse karşı gelişen doğal immün yanıtın önemli bileşenleridir^[26]. Koronavirüsler, gerek PAMP'larını gizleyebilme gerekse de hücre içi reseptörlerin kendilerini tanımalarını engelleyebilme kapasitesine sahiptir. Koronavirüsler konağın kendilerini tanımalarını engellemek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir^[27-29]. Bu mekanizmalar arasında çift katmanlı endozomal yapıların içine saklanma, enfeksiyona karşı IFN yanıtının düzeyini ve zamanlamasını bozma yer almaktadır^[13].

Antijen sunumu immünolojik yanıtın başlatıcısıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında antijen sunumu hakkında yeterli bilgimiz oluşmamıştır. Önceki SARS ve MERS deneyimlerimizi temel alacak olursak, SARS-CoV antijen sunumu temel olarak MHC Class1 üzerinden olmaktadır. SARS-CoV'a yakınlığı arttırdığı bilinen MHC tipleri, HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DR B1*1202 ve HLA-Cw*0801 olarak saptanmış; HLA-DR0301, HLA-Cw1502 ve HLA-A*0201 alleli taşıyanlar hastalığa direnç göstermiştir^[30-32]. Gene antijen sunumuyla ilgili olarak mannoz bağlayan lektin (MBL) gen bölgesindeki polimorfizmler de SARS-CoV için yakınlık oluşturmaktadır^[33]. MERS-CoV'a yakınlık sağlayan genler HLA-DRB1*11:01 ve HLA-DQB1*02:0 olarak tespit edilmiştir^[34].

SARS-CoV ve diğer koronavirüsler, kendilerine karşı oluşan IFN aracılı immün yanıtlara duyarlı olsalar da tip I IFN aracılı öldürmeye direnç sağlayacak çeşitli mekanizmalar da ihtiva ederler. Bu sayede konağın immün gözetiminden kaçır ve ağır hasar meydana getirebilirler^[35,36]. Doğa; evrimsel süreçte, viral enfeksiyonlarla başa çıkabilme için IFN gibi önemli bir mekanizma oluşturmuştur. IFN yanıtı SARS-CoV-2 enfeksiyonunu sınırlandırmak için önemlidir ancak yukarıda anlatılan sebep ve daha bilinmeyen bazı sebeplerden ötürü IFN yanıtları geç oluşmaktadır. Geç IFN yanıtı ise sitokin fırtınasıyla ilişkili olabilir^[13].

T ve B lenfositler virüsün neden olduğu hasarın sınırlandırılmasında önemli bir yere sahiptir. SARS-CoV enfeksiyonu sırasında akciğeri infiltre eden hücrelerin %80'i CD8 pozitif sitotoksik T hücrelerdir^[37]. SARS-CoV için fareler üzerinde yapılan çalışmalarda virüs klerensinde ve konak savunmasında T hücrelerinin gerekli olduğu; zayıf virüs-spesifik T hücre yanıtının ciddi hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. T hücre defekti olan fare modeli geliştirilmiş ve T hücrelerinin MERS hastalığındaki önemi araştırılmıştır^[38]. Viral enfeksiyonların klerensi için etkin bir T hücre yanıtının gerektiği bilinmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyon modelinde de T hücre yanıtları önemlidir. COVID-19 hastalarında lenfopeni geliştiği ve bunun da prognostik önemi olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastalarında periferik CD4/CD8 hücre oranları değişmemektedir. CD4 belirteç ekspresyonu anlamlı şekilde değişmezken, lenfosit yüzeyindeki CD8 yoğunluğunda artış olduğu gözlenmiştir. CD8 proteininin hücrenin sitotoksik aktivitesi üzerine etkisi düşünüldüğünde CTL (sitotoksik T lenfosit)'nin uygun bir antiviral aktivite oluşturabilmek adına CD8 ekspresyonunu artırdığı saptanmaktadır^[39]. İnsanlarda, SARS-CoV-spesifik hafıza T hücreleri, enfeksiyondan sonra altı yıla kadar kanda saptanabilmektedir. Buna karşın spesifik hafıza B hücresi yanıtındaki eksiklik dikkat çekmektedir^[40]. SARS-CoV-2 için uzun dönem sonuçların incelenmesi gerekli olsa da elde edilen veriler şu an için T hücre aracılı immün yanıtın virüsle tekrar enfekte olmaktan korunmada önemli olabileceğini göstermektedir.

Hastalık sürecinde; hastaların periferik kan toplam lenfosit sayısı, CD4 pozitif ve CD8 pozitif T

hücreleri (CD4/CD8 oranı korunarak), B lenfosit ve NK hücre sayıları azalır^[41]. Hafıza yardımcı T hücreler ve T regülatör hücre sayısı dikkat çekecek ölçüde düşüktür^[42]. İlave olarak daha ağır hastalığı olanlarda; hastalığı hafif geçirenlere kıyasla toplam lenfosit, CD4 ve CD8 pozitif T hücre ve B lenfosit sayıları daha da düşük bulunmuştur^[41]. Periferik kan lenfosit analizlerinde hastalığı şiddetli geçiren kişilerin periferik kan analizlerinde CD4 ve CD8 hücrelerde HLA DR ekspresyonu artmıştır. İlave olarak CD4+, CCR4+, CCR6+, Th17 hücrelerde de artış gözlenmiştir^[43]. Daha da ilginç olarak otopsi sonuçları, ikincil lenfoid dokuların da hastalık sürecinde tahrip olduğunu göstermektedir. Akciğer incelemelerinde CD4 pozitif hücrelerden zengin bir infiltrat dikkat çekmektedir^[44]. Dikkat çekici bir diğer bulgu ise infiltrate eden hücrelerin pek çoğu aktive lenfositlerdir.

Akut hastalık döneminde kan C-reaktif protein (CRP) ve interlökin (IL)-6 düzeyleri yüksektir. Hastaların klinik olarak iyileşmesiyle, bozulan lenfosit düzeyleri yeniden normale dönmektedir. Elimizdeki kanıtlar, sitotoksik immünitinin antiviral mekanizmalarda yer aldığını ve sitotoksik immün yanıtın iyileşmesinin enfeksiyonun düzelmesine neden olabileceğini işaret etmektedir. SARS ve MERS hastalığı sırasında yapılan gözlemler CD4 T hücre depleksiyonunun; lenfositlerin akciğerde birikmesini engellediğini, nötralizan antikor ve sitokin yanıtlarını azalttığını ortaya çıkarmıştır^[45]. COVID-19 geçiren immün baskılanmış hastalarda uzamış viral saçılım olması ve antikor oluşmaması da önceki gözlemlerle uyumludur.

ANTİKOR YANITLARI

S proteini üzerindeki 437-445. aminoasitleri içeren bölgeye uygun peptidlerle MERS'e karşı oluşan immün yanıt araştırılmıştır. Bu bölge B hücreleri için yüksek antijenite bölgesi olup bilgisayar modellerinde pek çok MHC alleliyle uyumlu bulunmaktadır^[46,47]. Bilimsel veriler, hümmoral immünitinin persistan koronavirüs enfeksiyonunu engellemede elzem olduğunu ortaya koymaktadır. MERS'den kurtulan kişilerde daha pek çok antikor tanımlanmıştır^[26]. MERS virüsü üzerinde yapılan araştırmalarda transjenik farelerde en az 20 farklı antikorun etkili olabileceği saptanmıştır. Bu blokan antikorlar daha ziyade virüsün S proteini ve virüs

hücre içine girerken kullandığı bölgeye karşı geliştirilen antikorlardır^[48,49].

MERS-CoV ile enfekte olmuş bazı insan dışı primat modellerinde monoklonal antikor (anti-MERS-CoV RBD Therapeutic Antibody-m336) uygulamasının hastalığın şiddetini azalttığı; yüksek titrede hiperimmün plazma uygulamasının ise hem solunum yollarındaki viral yükü azalttığı hem de hastalık şiddetinde azalmaya yol açtığı görülmüştür. Monoklonal antikorların hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmesine rağmen solunum yollarındaki viral yüke etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır^[50].

COVID-19 seyri sırasında, IgM ve IgG tipi antikorlar oluşmaktadır. Enfeksiyonun 15. gününden sonra hastaların ekseriyetinde IgM tipi, %94.2'sinde IgG tipi antikorlar saptanabilmektedir^[51]. Antikor yanıtının gelişmesi, hastalığın iyileşmesine paralel olmaktadır.

SARS-CoV için yapılan çalışmalarda ateş başlangıcı orijin alınarak IgG ve IgM tipi antikor yanıtları gün gün izlenmiştir. İlk hafta IgG ve IgM antikorlarının pozitifleşmeye başladığı görülmüştür. Semptom sonrası, 8-14 gün arasında hastaların yaklaşık yarısında bu antikorlar oluşmuştur. IgM antikorlarının tanıdan sonra bir ay kadar yükselme eğiliminde olduğu ve birinci ayda yaklaşık %70 hastada bu antikorların pozitif olduğu gözükmektedir. IgG antikorlarına baktığımızda ise 36. günden itibaren hastaların tamamında bu tipteki antikorların pozitif olduğu görülmektedir. Daha sonrasında iyileşen hastaların hastaneden çıkıştan sonra da takiplerine devam edilmiştir. IgM antikorları besinci haftadan sonra ciddi şekilde azalmaya başlamış ve 11. haftadan sonra tespit edilemez olmuştur. IgG antikorları ise takip edilen süre içerisinde hastaların tamamında pozitif kalmıştır^[52]. SARS-CoV-2'nin yeni bir virüs olmasından ötürü uzun dönem antikor yanıtlarının nasıl olacağı bilimsel temelli bir tahminden öteye geçememektedir. Elimizdeki veriler ise kısa dönemde şu sonuçları işaret etmektedir: ortanca serokonversiyon zamanı hastalık başlangıcından itibaren IgM için 12 gün, IgG için ise 14 gün şeklindedir. %40'tan daha az hastada ilk hafta içinde bu antikorlara rastlanmıştır. İlk 15 gün içinde ise antikorlara rastlanma oranı %94.3 (IgM) ve %79.8 (IgG) şeklindedir.

Serokonversiyon oranı ve antikor seviyeleri ilk iki hafta içerisinde hızlıca yükselmiştir. On birinci günde kümülatif serokonversiyon oranı %50'ye, 39. günde %100'e ulaşmıştır^[51].

SARS-CoV deneyiminden hareketle SARS-CoV-2 için öne sürülen bakış açısı, gelişen antikor yanıtının hem korunmada hem de immün aracılı yıkımda rol oynayabileceğidir. Virüs spesifik, nötralizan olmayan, düşük konsantrasyondaki antikorlar, yukarıda bahsi geçen ADE aracılığıyla monosit, makrofaj ve B-lenfositler gibi FcR eksprese eden hücrelere virüs girişini artırabilir. Antikor miktarı arttıkça ADE etkisi azalır. ADE ile hücreye girişi sağlanan virüs, hücrelerde replike olamasa da endozom içindeki immün kompleks ve serbest viral RNA üzerinden TLR3, TLR7 ve/veya TLR8'i uyarır. TLR aktivasyonu ise proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokin salınımına yol açar^[53]. ADE ile makrofaj içine alınan virüsün tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-6 salınımını artırabildiği gösterilmiştir^[22]. Ayrıca, ADE'nin IL-10 ve "transforming growth factor" (TGF)- β gibi antiinflatuvar sitokinleri azalttığı; CCL2 ve CCL3 gibi proinflatuvar kemokinleri artırdığı gösterilmiştir^[54].

S proteini ve N proteini içeren viral vektör aşularının etkileri ayrı ayrı incelendiğinde farklı antikorların olumlu ve olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir. N proteini ile immünize olmuş sıçanlarda proinflatuvar sitokin sekresyonunda, nötrofilik ve eozinofilik akciğer infiltrasyonunda artış ve daha fazla ciddi akciğer patolojisi gözlenmiştir. S proteininin ise farklı epitoplarının apayrı etkileri olabilmektedir. İnsan dışı primatlar da, S proteininin RBD ve HR2 domainine karşı gelişmiş antikorlarının daha koruyucu olabildiği gösterilmiştir. Buna karşı diğer bazı S protein epitoplarına karşı gelişmiş antikorların ADE'ye yol açtığı gözlenmiştir. Özellikle HR2 (Heptad Repeat 2) bölgesini hedef alan nötralizan antikorlar, S protein aracılı viral füzyonu engelleyebilmektedir. Nötralizan antikorlar; kompleman, fagositler ve NK hücreler dahil birçok immün komponent ile etkileşmektedir. IgM tipi antikorlar daha çok kompleman aktivasyonu ve proinflatuvar sitokin salınımı ile ilişkiliyken, IgG tipi antikorlar ise daha çok FcR eksprese eden hücreler üzerinden immün yanıt oluşturmaktadır^[53]. SARS-CoV-2 nükleokapsid proteinine karşı oluşmuş IgG ve IgM tipi antikorların incelendiği başka bir çalışmada; bu antikorların erken, güçlü yanıtının ve yüksek titrelerinin şiddetli hastalık gelişimi ile anlamlı bir şekilde uyumlu olduğu görülmüştür. Zayıf IgG yanıtı daha yüksek viral klerensle uyumlu bulunmuştur. Bu veriler ışığında güçlü antikor yanıtının hastalık şiddetiyle, zayıf antikor yanıtının ise viral klerensle ilişkili olduğu gibi beklenmedik bir yorumla varlabilmektedir^[55].

S proteininin reseptör bağlanma bölgesine (RBD) karşı gelişmiş RBD-spesifik antikorlar, semptomların başlamasından sonraki sekizinci günde çoğu hastada tespit edilebilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) doğrulamasını müteakip altı gün içinde bütün hastalarda RBD-spesifik IgG tespit edilebilmiştir. Nötralizan antikor yanıtlarının RBD-spesifik IgG titreleri ile korele olduğu gözlenmiştir. Güçlü hümmoral yanıt; ciddi ve orta COVID-19 enfeksiyonu sırasında daha erken ortaya çıkmaktadır. Özellikle RBD-spesifik antikorların virüs nötralizasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir^[56].

İMMÜN DİSREGÜLASYON ve SİTOKİN AŞIRI SALINIMI

İmmün sistemdeki bazı yapısal ve fonksiyonel bozulmaların da patogenezde etkili olduğu düşünülmektedir. Ciddi solunum yetmezliği gösteren bazı SARS-CoV-2 olgularında hiperinflatuvar değişikliklere ve makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) rastlanmıştır^[57]. MAS, hemofagositik lenfositosis (HLH)'un bir alt tipi olup yaşamı tehdit edici bir durumdur. Ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, hemorajik manifestasyonlar ve sepsis benzeri tablo ile klinikte karşımıza çıkar. Klinikte gerçek sepsisten ayırmak bir hayli zordur. MAS; sistemik juvenil idiyopatik artrit (SJIA), sistemik lupus eritematozis (SLE), Kawasaki hastalığı (KH), juvenil dermatomiyozit (JDM) gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili veya enfeksiyonlarla tetiklenebilen sekonder HLH tipidir. Tanıdaki gecikmeden ve özgül tedavisinin bulunmamasından dolayı mortalite riski yüksektir. Sitopeni, hiperferritinemi ve koagülopati MAS seyrinde görülebilen önemli laboratuvar bulgularıdır. Sitotoksik T hücreleri ve makrofajlar patogenezde başrol oynamakla birlikte uzamış immün aktivasyon, hiperinflamasyon ve

dolayısıyla hipersitokinemi ve sitokin fırtınası da kısır döngüye katkı sağlamaktadır. IL-6 salınımı başta olmak üzere IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-1, IL-6, IL-18, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) gibi çeşitli sitokinler hastalık gelişiminde rol almaktadır^[58]. COVID-19 ile MAS'ın klinik bulguları arasındaki benzerliklerinden ötürü ayırıcı tanıda MAS ihtimali de akılda tutulmalı ve mümkün olduğunca erken müdahale düşünülmelidir.

Ağır COVID-19 tanısı ile yoğun bakıma yatan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL2R seviyelerinde artış görülmektedir. İnflamatuvar göstergelerdeki bu artış; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve hiperkoagülasyonla ilişkilidir^[44]. Başka bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar yatmayanlarla kıyaslandığında IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF- α düzeylerinde ciddi farklılık saptanmıştır^[59]. Ciddi COVID-19 hastalığı, artmış inflamatuvar sitokin yanıtıyla birliktedir.

İmmün disregülasyonun birçok ayrı kolu vardır. Bunlardan biri monositler tarafından aşırı proinflamatuvar sitokin üretimidir. Bir diğeri ise CD4+ lenfosit depleksiyonuna bağlı ortaya çıkan adaptif immün sistem bozukluklarıdır. Monositlerin hiperaktif olduğu durumda aşırı derecede IL-6 salınımı gerçekleşmekte ve bu IL-6 aşırı salınımı; özellikle CD14+ monositler olmak üzere antijen sunucu hücrelerde HLA-DR ekspresyonunu ve CD4+ hücrelerinden IFN- γ salınımını azaltmaktadır. Tosilizumab kullanımıyla, HLA-DR ekspresyonu normale dönmektedir. Ayrıca tosilizumab tedavisi uygulanmış bir hasta grubunda lenfosit düzeylerindeki düzelme de IL-6'nın lenfosit sayılarını azaltıcı etkisini ortaya koymaktadır^[57]. IL-6, sitokin fırtınasının en önemli tetikleyicilerinden biri olsa da diğer sitokinler de patogeneze direkt katkı sağlamaktadır. IL-1 antagonisti olan anakinra ve kanakinumab da sitokin fırtınasında etkisi araştırılan ilaçlardır^[60].

Sitokin salınım sendromu ile MAS; ARDS, solunum yetmezliği ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkilidir. Sitokin fırtınası oluşumundaki en kritik molekülün ise IL-6 olduğu görülmektedir. TLR ve IFN- γ reseptörü aracılığı ile aktive olan makrofajlar ve monositler, IL-6 sekresyonu yapmaktadır.

IL-6, cis ve trans sinyalizasyonu olarak isimlendirilen iki temel yolak üzerinden özellikle lenfosit ve endotel hücreler üzerinde etki göstermektedir. Cis sinyalinde; IL-6, lenfosit yüzeyinde eksprese edilen gp130 kompleksindeki IL-6 reseptörüne bağlanır. JAK/STAT yolağını aktive eder. İkincil mesaj B ve T hücreleri üzerinde bazı etkilere neden olur: T helper 17 (Th17), T folliküler helper (Tfh), CD8+ sitotoksik T hücre ve aktive B hücre diferansiyasyonunu artırır; T regülatör hücre gelişimini baskılar. Regülatör hücrenin azalması, immün yanıtın kontrolünü de zorlaştırır. Trans sinyalinde ise; IL-6, çözünür formdaki IL-6 reseptörüne bağlanır ve endotel hücresi gibi membranında IL-6R (mIL-6R) eksprese etmeyen hücrelerde, yine gp130 kompleksi üzerinden JAK/STAT yolağını başlatır. Bu yolak kan damarlarındaki endotel hücrelerini etkiler: VEGF (vascular endothelial growth factor), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IL-8 ve IL-6 salınımını artırır; E-cadherin sentezini azaltır. Sonuçta vasküler permeabilite artar, damardan kaçak başlar. Bu etkiler hipotansiyon ve ARDS gelişimine katkıda bulunur ve tabloyu daha da ağırlaştırır. Ayrıca IL-6'nın karaciğerin sentez fonksiyonu üzerine de direkt etkileri bulunmaktadır. IL-6; karaciğerden CRP, serum amiloid A, hepsidin, fibrinojen, TPO, C3 ve ferritin salınımını artırır^[61].

Kompleman sistemi doğal immün yanıtın bir bileşeni olup konak savunmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Fakat kontrol edilemeyen aşırı kompleman sistemi yanıtı akut akciğer hasarı oluşumuna sebep olur. C5a, fagositik hücreleri aktive eder. Aktive hücrelerden sitokin salınımı uyarır ve sitokin fırtınasına neden olabilir. C5a; mast hücrelerini, nötrofilleri, monosit ve makrofajları indükler ve IL-12, TNF- α ve MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Ayrıca B ve T hücrelerini de stimüle ederek TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin salınımına da neden olabilmektedir. Doğrudan ve TNF- α üzerinden dolaylı olarak, IL-6 salınımına yol açabilmektedir. C5a, TLR'yi indükleyerek ERK 1/2 (extracellular-signal-regulated kinase 1/2) aracılığıyla IL-8 salınımını artırır. C5a etkisini antijen sunucu hücrelerdeki C5aR sayesinde göstermektedir. C5aR'nin, CD4+

T hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerinde etkileri vardır. Ayrıca C5aR, CD8+ T hücre aktivasyonunda da rol alır. Tüm bunlar birlikte düşünüldüğünde C5a; gerek doğal gerekse edinsel immün sistem üzerinden proinflamatuvar sitokin salınımını artırarak sitokin fırtınası ve ARDS oluşumuna katkı sağlayabilir. Aşırı C5a salınımının ciddi solunum yetmezliği gelişiminde rol alabileceği düşünülmektedir^[62,63].

CİDDİ SOLUNUM YETMEZLİĞİ GELİŞİMİ

ARDS'ye ilerleyen patogenez yolağı birkaç mekanizmayla işlemekte ve ölümlü sonuçlanabilen ciddi solunum yetmezliğine yol açmaktadır. Alt solunum yollarına ulaşan SARS-CoV-2 buradan kana geçerek hafif düzeyde viremiye yol açarak asemptomatik seyredebileceği gibi domino taşları gibi birbirine bağlı bir dizi olayı tetikleyerek ARDS gelişimine de sebebiyet verebilir. Bu yollar aşağıda kısaca özetlenmeye çalışılmıştır^[5]:

Virüsün hücre içine girişi sırasında baskılanan ve ortama saçılma uğrayan ACE2, RAS üzerinden pulmoner damar geçirgenliğini etkileyerek akciğer ödeme yol açabilir.

T hücre aşırı aktivasyonu aracılığıyla immün disfonksiyonda rol alabilir.

Anti-S-IgG, ADE fenomeni aracılığıyla birçok hücre tipini uyararak sistemik inflamatuvar yanıt oluşturabilir; viral sepsise ve çoklu organ hasarına neden olabilir.

COVID-19 hastalığının yeni anlaşılmaya başlanan bir bileşeni de damar sistemi üzerine yaptığı etkilerdir. Eldeki veriler, hastalığın trombozdan bağımsız olarak mikroanjyopati yaptığını ve mikroanjyopatının sadece akciğer ile sınırlı olmadığını göstermektedir (İdilman İ, İnkaya AC et al. Yayımlanmamış veri. 2020).

Özetlenmeye çalışılan immün disfonksiyon, sistemik inflamatuvar yanıt ve RAS disfonksiyonu hepsi birlikte sitokin fırtınası oluşmasına katkıda bulunabilir. COVID-19; sitokin fırtınası, pulmoner ödem ve organ hasarları kontrol altına alınmadığı takdirde de ARDS ve solunum yetmezliğine bağlı ölümlü sonuçlanabilir^[5].

HİPERKOAGÜLASYON

SARS-CoV-2'ye bağlı ciddi pnömonisi olan birçok olguda koagülasyonda artış gözlenmiştir.

Koagülopatili hastalarda mortalite yüksekliği, koagülasyonun COVID-19 patogenezinde önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir^[64]. Özellikle D-dimer düzeyi 3 µg/mL'nin üzerinde olan hastaların heparin tedavisinden ciddi fayda görmesi ve antikoagülan tedavi sayesinde mortalitenin azalması bu gözlemleri doğrulamaktadır. Hiperkoagülasyon durumu; inme gibi serebrovasküler olaylar, pulmoner tromboemboli gibi kardiyovasküler olaylar, gebelik kaybı, arteriyel ve venöz tromboz ve osteonekroz gibi ciddi sonuçlara yol açabilir^[65]. Hiperkoagülasyona yol açabilecek olası mekanizmalar şunlardır:

- i. Solunum yetmezliğinin neden olduğu hipoksi, hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktörüne (HIF; hypoxia-inducible transcription factor) bağlı sinyal yolağını uyarabilir veya direkt kan viskozitesini artırabilir^[64,66].
- ii. Pulmoner hiperinflamasyon TPO seviyesi artışına yol açabilir. Bu da trombositoz ve dolayısıyla tromboz eğilimine yol açabilir^[64].
- iii. Sitokin fırtınası koagülasyon kaskadının aktivasyonunda artışa neden olabilir^[67].
- iv. Daha önceki birçok çalışmada; hepatit C virüsü, HIV, sitomegalovirüs, varisella-zoster virüs, Epstein-Barr virüs, adenovirüs, parvovirüs B gibi viral infeksiyonlara sekonder, antifosfolipid antikor üretimi olabileceği gözlenmiştir. Virüs tarafından uyarılan antifosfolipid sendromu COVID-19 hastalarında da dikkat çekmiştir. Bu doğrultuda yapılan incelemelerde özellikle altta yatan hipertansiyon ve diyabet gibi komorbid hastalıkları bulunan multipl serebral infarkt geçirmiş bir grup ileri yaşlı hastada, antikardiyolipin IgA, anti-β2-glikoprotein I IgA ve IgG antikorlarına rastlanmış olup bu hastalar antifosfolipid sendromu ile uyumlu bulunmuştur. SARS-CoV-2'nin bu tip antikorların oluşumunda anlamlı bir şekilde etkili olup olmadığı ileri araştırma gerektiren önemli bir konudur^[68].
- v. Virüsün bağlanması ile hücre içerisine geçen ACE2 enziminin destrükte olması sonucu gözlenen sistemik ve lokal anjiyotensin 2 artışının da tromboz gelişimi için kolaylaştırıcı etkisi olabileceği düşünülmektedir^[20].

vi. Endotel hasarına bağlı olarak koagülasyon kaskadının aktive olması da aynı şekilde hiperkoagüle durumun ortaya çıkışının en güçlü sebeplerinden biri gibi gözükmektedir^[19].

SONUÇ

SARS-CoV-2 hala tüm dünyayı tehdit eden ve çok hızlı yayılabilen bir virüstür. Yol açtığı COVID-19 başta solunum yolları olmak üzere birçok dokuda ciddi patolojilere yol açabilmekte ve çoklu organ hasarına kadar ilerleyebilen yaygın sistemik komplikasyonlara sebep olabilmektedir. SARS-CoV-2 asemptomatik olabileceği gibi ARDS, solunum yetmezliği, MAS, DİK, yaygın tromboemboli ve hatta ölüm gibi ciddi durumlarla da sonuçlanabilmektedir. Semptomatik tedavi ve yoğun bakım desteği ile hastaların büyük çoğunluğunun iyileşmesi sağlanabilse de spesifik tedavisi henüz bulunamamıştır. Virüs yayılımının etkin ve kalıcı şekilde kontrolünün sağlanması için aşıya ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm dünyadaki çeşitli merkezlerde aşı ve spesifik tedavi bulma çabaları tüm hızıyla devam etmektedir. Aşı ve tedavinin bulunabilmesi ise ancak hastalığın patogenezi yolaklarının ve virüs immünolojisinin açıkça tanımlanabilmesi ile mümkündür. Bu derlemede; daha önceki SARS-CoV salgınından elde edilen deneyimler ile SARS-CoV-2 üzerine yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkan veriler incelenerek virüsün immün patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Hala üzerinde ileri araştırma gereken noktalar olmakla birlikte hastalığın insanda ortaya çıkışı ve ağırlaşmasının arkasında yatan immün patogenezin aydınlatılmasında büyük yol katedilmiştir. Hastalığın uzun dönem sonuçlarının ne olacağı ise hala büyük bir merak konusudur.

TEŞEKKÜR

Yazarlar, makale taslağını yapıcı eleştirilerle geliştiren Stj. Dr. Ezgi Aysu Şahin'e teşekkür eder.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401-2.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drost C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020:2020.02.07.937862.
3. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020 Mar;92:214-7.
4. World Health Organization (WHO). [cited 2020 16 May]; Available from: <http://www.who.int>
5. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020 Mar 27;12(4).
6. Lin YS, Lin CF, Fang YT, Kuo YM, Liao PC, Yeh TM, et al. Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 2005;141(3):500-8.
7. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24(6):490-502.
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 Feb 22;395(10224):565-74.
9. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 2004;10(12 Suppl):S88-97.
10. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814-20.
11. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother* 2020 Apr 28;127:110195.
12. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020 Apr;92(4):418-23.
13. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020 Mar 5.
14. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* 2006;13(8):751-2.
15. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol* 2005;86(5):1423-34.
16. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.

17. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Apr 7;106(14):5871-6.
18. Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S, et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience* 2020 2020/05/13/:101160.
19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020;395(10234):1417-8.
20. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020 Apr 15.
21. Yip MS, Leung HL, Li PH, Cheung CY, Dutry I, Li D, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med J* 2016;22(3 Suppl 4):S25-31.
22. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(2):208-14.
23. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020 Apr 7.
24. Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Chan JF, Cheng ZS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis* 2016;213(6):904-14.
25. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020:2020.03.14.988345.
26. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020;92(4):424-32.
27. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 2006;80(12):5927-40.
28. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016;19(2):181-93.
29. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 2019;130(9):3625-39.
30. Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, Phi NC, Long HT, Ha LD, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol* 2009;70(7):527-31.
31. Chen YM, Liang SY, Shih YP, Chen CY, Lee YM, Chang L, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol* 2006;44(2):359-65.
32. Wang SF, Chen KH, Chen M, Li WY, Chen YJ, Tsao CH, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunology* 2011 2011/10/01;24(5):421-6.
33. Tu X, Chong WP, Zhai Y, Zhang H, Zhang F, Wang S, et al. Functional polymorphisms of the CCL2 and MBL genes cumulatively increase susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect* 2015;71(1):101-9.
34. Hajeer AH, Balkhy H, Johani S, Yousef MZ, Arabi Y. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East respiratory syndrome-coronavirus infection. *Ann Thorac Med* 2016;11(3):211-3.
35. Kopecky-Bromberg SA, Martinez-Sobrido L, Frieman M, Baric RA, Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J Virol* 2007;81(2):548-57.
36. Lu X, Pan J, Tao J, Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes* 2011;42(1):37-45.
37. Cecere TE, Todd SM, Leroith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses* 2012;4(5):833-46.
38. Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihotram SS, Fett C, Zhao J, et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(13):4970-5.
39. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis* 2020 Apr 13;83:102437.
40. Janice Oh HL, Ken-En Gan S, Bertoletti A, Tan YJ. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerg Microbes Infect* 2012;1(9):e23.
41. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 2020 Mar 30.
42. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 12.
43. 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 Apr;8(4):420-2.
44. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020 May;214:108393.

45. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol* 2010;84(3):1289-301.
46. Ababneh M, Alwashdeh M, Khalifeh M. Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East respiratory syndrome coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice. *Vet World* 2019;12(10):1554-62.
47. Ali MT, Morshed MM, Gazi MA, Musa MA, Kibria MG, Uddin MJ, et al. Computer aided prediction and identification of potential epitopes in the receptor binding domain (RBD) of spike (S) glycoprotein of MERS-CoV. *Bioinformatics* 2014;10(8):533-8.
48. Ying T, Du L, Ju TW, Prabakaran P, Lau CC, Lu L, et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *J Virol* 2014;88(14):7796-805.
49. Houser KV, Gretebeck L, Ying T, Wang Y, Vogel L, Lamirande EW, et al. Prophylaxis with a Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-specific human monoclonal antibody protects rabbits from MERS-CoV infection. *J Infect Dis* 2016;213(10):1557-61.
50. van Doremalen N, Falzarano D, Ying T, de Wit E, Bushmaker T, Feldmann F, et al. Efficacy of antibody-based therapies against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in common marmosets. *Antiviral Res* 2017;143:30-7.
51. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
52. Chen W, Xu Z, Mu J, Yang L, Gan H, Mu F, et al. Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 5):435-8.
53. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020 Apr 21.
54. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al. Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol* 2008;181(9):6337-48.
55. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.03.24.20042382.
56. Suthar MS, Zimmerman M, Kauffman R, Mantus G, Linderman S, Vanderheiden A, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020:2020.05.03.20084442.
57. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020 Apr 17.
58. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol* 2018;10:117-28.
59. 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 Feb 15;395(10223):497-506.
60. Henderson LA, Canna SW, Schulerth GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol n/a(n/a)*.
61. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368(6490):473-4.
62. Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y, Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect* 2015;2015/01/01;4(1):1-7.
63. Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJ. Does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of COVID-19? *Pulm Ther* 2020 May 13:1-8.
64. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020 Apr 3.
65. Sun W, Wang BL, Liu BL, Zhao FC, Shi ZC, Guo WS, et al. Osteonecrosis in patients after severe acute respiratory syndrome (SARS): possible role of anticardiolipin antibodies. *J Clin Rheumatol* 2010 Mar;16(2):61-3.
66. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77-83.
67. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 15.
68. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020:e38.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doc. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 İnfeksiyon Hastalıkları ve
 Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 Ankara-Türkiye
 E-posta: inkayaac@yahoo.com