

COVID-19’UN GENEL ÖZELLİKLERİ, HASTALIĞIN OLUŞ MEKANİZMALARI VE COVID-19’A KARŞI VÜCUDUN DOĞAL SAVUNMA SİSTEMLERİ

Prof. Dr. Mustafa SAMASTI*

“COVID-19” 2019 yılı Aralık ayında Çin’in Wuhan şehrinde başlayıp tüm dünyayı etkisine alan pandemik hastalığa “Coronavirüs Diseases 2019’un kısaltması olarak Dünya Sağlık Örgütü’nün vermiş olduğu isimdir.

Hastalık etkeninin şimdiye kadar bilinmeyen yeni bir koronavirüs olduğu anlaşılacak 2019 -nCoV (2019 novel Coronavirüs) adı verilmiş ise de incelemeler sonucu bu virüsün 2002 yılında ortaya çıkmış olan “ciddi akut solunum sendromu (SARS: Server Acute Respiratory Syndrome) etkeniyle aynı cins içinde farklı bir soy olduğu anlaşılacak bu isim “SARS-CoV2” şeklinde değiştirilmiştir.

COVID-19 genellikle ateş, kuru öksürük ve solunum zorluğu belirtileriyle başlamakta, ek olarak halsizlik, vücut ağrıları, koku ve tad alma duyularında bozulma, ishal, baş ağrısı şikayetlerine neden olabilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda kalp ve dolaşım sistemi, karaciğer, böbrek gibi multipl organ ve sistemleri de etkileyebilmektedir.

Hastalık enfeksiyona tutulanların %80’den fazlasında hafif belirtilerle ya da belirti göstermeden seyrettiği halde altta yatan sağlık sorunları bulunan kişilerde ve 65 yaş üzerindekilerde ağır ve öldürücü olabilmektedir.

Henüz özel bir tedavisi ve koruyucu aşısı bulunmayan bu hastalığa karşı uygun stratejilerin geliştirilmesi, koruyucu önlemlerin alınabilmesi virüsün özelliklerinin, epidemiyolojisinin, hastalandırma mekanizmalarının ve enfeksiyonlu kişilerde ortaya çıkan değişikliklerin temel nedenlerinin iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Yeni bir virüsle karşı karşıya olunması nedeniyle pek çok husus yeterince bilinmemekte, mevcut yaklaşımlar büyük ölçüde yakın ilişkili diğer koronavirüslerden elde edilen bilgi ve tecrübelerle dayanmaktadır.

* İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.D.

Koronavirüsler ve Genel Özellikleri

Koronavirüsler insan ve hayvanlarda hastalıklara neden olan büyük bir virüs grubudur. Kanatlı hayvanlarda, kuşlarda solunum yolu enfeksiyonu (bronşit), diğer hayvanlarda ise genellikle sindirim kanalı enfeksiyonu (enterit) oluştururlar.

İnsan koronavirüsleri (HCoV-229 E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1) tüm dünyada yaygın şekilde soğuk algınlığı/nezle etkeni olarak varlığını sürdürmektedir. Nezle etkenleri arasında rinovirüslerden sonra ikinci sıklıkta yer alırlar. Bu 4 insan koronavirüsü dışında hayvanlardan insana bulaşan yeni koronavirüs enfeksiyonları (SARS, MERS, COVID-19) oldukça ciddi ve öldürücü olabilen ağır hastalık tablolarına neden olmaktadır. Bu virüslerin yarası kökenli olduğu ve bunlardan doğrudan veya bir takım arakonaklar aracılığı ile insana geçtiği kabul edilmektedir. Örneğin SARS-CoV 2002 yılında misk kedilerinden insana bulaşarak Hong Kong'dan dünyaya yayılmış, MERS-CoV'ü ise 2012 yılında Suudi Arabistan'da tek hörgüçlü develerden insana bulaşmıştır. COVID-19 etkeni (SARS-CoV-2) ise Aralık 2019 da Wuhan şehrinde tanımlanan yeni bir koronavirüs olup yarası virüsleriyle benzerliği nedeniyle yarası ve arakonak olarak da "pangolin" isimli hayvanla ilişkilendirilmeye çalışılmış ise de henüz insana nasıl bulaştığı ve arakonağı hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır.

Koronavirüsler tek telli pozitif RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. Çift lipid tabakadan oluşmuş olan zarf üzerinde M (membran), E (envelope) ve S (spike) proteinleri bulunur. Bu virüsler ismini zarf üzerindeki çomak tarzındaki çıkıntıların taç (korona) görünümünü oluşturmasından almışlardır. Tüm zarflı virüsler gibi dış ortama, kuruluğa, asit, deterjan ve kimyasallara duyarlıdırlar. Dış yüzeylerde kontaminasyonun derecesine, ortamın nem, ısı, pH ve organik materyel durumuna göre değişmek üzere birkaç güne kadar canlı kalabildikleri tespit edilmiştir.

Koronavirüsler pozitif telli olduklarından mRNA sentezine gerek kalmadan girdikleri hücrelerde hızla çoğalabilmektedirler. Alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler şeklinde alt gruplara ayrılırlar. Bunlardan alfa ve beta koronavirüsler insan ve memeli hayvanları enfekte ederler. Hayvan kaynaklı

yeni koronavirüslerin hepsi (SARS, MERS ve COVID-19 etkenleri) beta koronavirüs grubunda yer alırlar. Bunların tabiattaki rezervuarları başlıca yarasalar ve kemirgenlerdir. Diğer insan koronavirüsleri (HCoV-NL63, HCoV-229E) ile de yarasalar ve kemirgenleri arasında ortak ilişkiler tespit edilmiştir.

Koronavirüslerin hastalandırma gücü (virulansı) oldukça değişkendir. İnsan koronavirüslerinin büyük çoğunluğu genel olarak nezle gibi hafif üst solunum yolu belirtilerine neden olduğu halde SARS, MERS ve COVID-19 ağır hastalık tablolarına ve yüksek mortaliteye neden olmaktadır. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) vakalarında mortalite oranı %10 olduğu halde MERS (Middle East Respiratory Syndrome) bu oran %30'un üzerindedir. COVID-19 için ülkelere göre değişmekle birlikte bu oranların çok daha düşük olduğu ve başlıca risk gruplarına sınırlı olduğu anlaşılmaktadır.

COVID-19 Nasıl Bulaşır?

Enfeksiyon insandan insana direkt (doğrudan) veya indirekt (dolaylı) yollarla bulaşabilmektedir.

- 1) Doğrudan Bulaşma: Virüs enfeksiyonlu kişilerin solunum sekresyonlarında bulunur ve bunlar öksürme, aksırma, konuşma sırasında etrafa saçılan damlacıkların duyarlı kişilerin ağız, burun ve göz mukozalarına ulaşmasıyla bulaşır (Damlacık enfeksiyonu). Bunun oluşması için enfeksiyonlu kişilerle korunmasız (maskesiz) şekilde yakın mesafede bulunulması gerekir.

Bulaşmada enfekte kişiyle yakın temasla birlikte temas süresi belirleyicidir. İkincil enfeksiyonların çoğu aile içi temashılarla koruyucu ekipmanın kullanılmadığı kalabalık yerler, sağlık kuruluşları, bakım merkezleri, seyahat gemileri gibi grup faaliyetlerinin öne çıktığı yerlerle ilgilidir. Genel olarak dış mekânlara nazaran kapalı alanlar bulaşma açısından çok daha yüksek risk taşımaktadır.

Enfeksiyonun yayılmasının temel mekanizması damlacık enfeksiyonudur. Damlacıklar genellikle 5 mikron çapından büyük olduğundan hızla yere çökerler. Bunların 1 metreden uzağa ulaşma ihtimalleri düşüktür. Ancak

çok daha küçük partiküller aerosol şeklinde daha uzun süre havada asılı kalabilir. Bu tarz aerosol oluşumu daha çok buronkoskopi gibi hastaların solunum yollarıyla ilgili invazif işlemler veya laboratuvar çalışmaları sırasında oluşabilir. Normal şartlarda aerosollerle bulaşma ihtimali düşüktür.

- 2) Dolaylı Bulaşma: Virüs içeren sekresyonların bulaştığı obje ve yüzeylerden kontamine olmuş ellerin ağız, burun ve göze sürülmesiyle de bulaşma olabilmektedir. Bu tarz bulaşmanın sıklığı ve önemi hakkında çok net bilgiler olmamakla birlikte sağlık kuruluşlarında, özellikle COVID-19 pozitif hasta odalarında çevre yüzeylerde yoğun kontaminasyonlar saptanabilmektedir. Bilhassa el temasının sık olduğu kapı kolları, elektrik düğmeleri, kapı ve pencerelerin iç kısımları, musluk başları, klozet ve lavabolar bu açıdan önem taşımaktadır.

Koronavirüslerin solunum yolları dışında sindirim kanalına da yerleşebilmesi nedeniyle dışkı aracılığıyla (fokal-oral) bulaşma mümkündür. Fakat COVID-19 için böyle bir bulaşma bildirilmiş değildir.

Bulaştırıcılık süresi net olarak bilinmemekle birlikte hastalık belirtileri başlamadan iki üç gün öncesinden başlayarak hastalık süresince devam ettiği kabul edilmektedir. Hafif vakalarda hastalığın ikinci haftasından itibaren bulaşıcılık büyük ölçüde azaldığı hâlde ağır hastalarda bu süre uzamaktadır.

Hastalığın Oluş Mekanizması (Patogenez)

Hastalık Oluşumunda virüsün hastalandırma gücünün yanı sıra belirleyici üç faktör bulaşma miktarı (mikrop sayısı), vücut direnci ve altta yatan hastalıkların mevcudiyetidir.

Virüs ACE2 (Angiotensin Converting Enzim 2) reseptörlerine bağlanarak hücreye girmektedir. Bu reseptörler solunum yolları ve özellikle alveol epiteli, ayrıca barsak ve damar endotel hücrelerinde bulunmaktadır.

Hastalığın kuluçka süresi 2 ile 14 gün arasında değişmekle birlikte genel olarak 5-6 gün kadardır.

Belirtilerin ortaya çıkmasında virüsün direkt hücre harabiyetinin yanı sıra immunopatolojik olaylar, damar içi pıhtılaşma ve hipoksi gibi indirekt mekanizmaların büyük önemi bulunmaktadır.

ACE2 reseptörlerinin tutulumu sonucu dönüşümü engellenen Anjiotensin II iltihabi olayları ve doku hasarını tetikler. Alveollerde mukoza harabiyetiyle birlikte ödem ve küçük damarlarda fibrin kümelerinin oluşması mikrosirkülasyonu ve kanın oksijenlenmesini bozarak hipoksiye neden olur. ACE2 reseptörleri solunum sistemi dışında kalp, sindirim kanalı, böbrek, karaciğer, mesane ... gibi organlarda da bulunduğu bazı hastalarda akciğer dışı semptomlar ve multiorgan tutulumları ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyona karşı bağışık cevap, hastalıktan iyileşmede temel faktör olmasının yanında aynı zamanda hastalık tablosunun oluşmasında da önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyona karşı immun sistemin aşırı cevabı (sitokin fırtınası gibi) doku hasarı ve solunum yetmezliği sendromunun gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

Aşırı inflamasyon, hipoksi, damar içi pıhtı oluşumu ve buna eşlik eden organ bozuklukları ekseri ölüm olaylarında karşılaşılan bulgulardır.

Enfeksiyona karşı başlangıçta vücudun doğal engelleri ve spesifik olmayan direnç mekanizmaları etki gösterir. Etkene özel bağışıklık cevap (antikor sentezi ve hücre sel bağışıklık olayları) ancak belli bir sürede (ikinci haftadan itibaren) gelişmeye başlar. Belirtiler başladıktan 14 gün sonra hastaların çoğunda virüse karşı antikorlar saptanabilmektedir. Ancak bu antikorların koruyuculuğu ve bunun süresi hakkında henüz net bilgiler bulunmamaktadır.

COVID-19'a Karşı Vücudun Doğal Savunma Mekanizmaları

Gerek vücudun dış örtüleri gerekse spesifik olmayan doğal direnç mekanizmaları enfeksiyonlara karşı korunma ve ilk savunma sistemini oluşturur. Bu sistemin korunması ve uygun şekilde işleminde insanın duyularının, tutum ve davranışlarının da büyük payı vardır. Dolayısıyla duyular, bilgi, bilinç ve akletme fonksiyonları vücudun doğal savunma sisteminin ayrılmaz bir parçasını oluşturur.

İnsan cildi bütünlüğünü koruduğu ölçüde enfeksiyon etkenlerini geçirmedeği gibi aynı zamanda hastalık yapıcı mikropları etkisiz hale getiren yağ asitleri, doğal mikrop florası gibi faktörlere sahiptir.

Mukozalar enfeksiyonların girişine daha elverişli olup COVID-19 genellikle ağız, burun ve göz konjonktivasından bulaşmaktadır.

Solunum Yollarının Doğal Savunma Mekanizmaları:

Burunun girintili çıkıntılı anatomik yapısı yapışkan müküs salgısı ve içerdiği lizozim gibi mikrop öldürücü enzimler, burun kılları solunum yoluyla gelen partiküllerin %90 gibi büyük bir kısmını tutar. Burun vücudun tek kapaksız giriş kapısı ve adeta solunum yollarının çöp sepeti gibidir. Bu nedenle sık sık temizlenmesi büyük önem taşır. Solunum havasındaki partiküllerden çok küçük (5 mikronun altında olanlar) burun engelini aşarak trakea ve akciğerlere ulaşabilmektedir. Ancak solunum yollarını döşeyen titretili tüylü epitel tabakasının dışarı doğru dalgalanma hareketi müküs ifrazatı ile birlikte bunların yukarıya doğru süpürülerek (silier asansör) dışarı atılmasına veya yutulup mide asidi ile tahrip edilmesine neden olur. Öksürük ve aksırık refleksleri bu atılmayı kolaylaştırır. Tüm bu mekanizmalara rağmen akciğer alveollerine kadar ulaşabilen mikroplar güçlü fagositik aktivite gösteren akciğer makrofajları ve histiositler tarafından yutulup etkisiz hale getirilir.

Normal şartlarda oldukça etkin olan solunum yollarının doğal direnci çeşitli nedenlerle bozulabilmektedir.

Solunum yollarının doğal savunmasını bozan faktörler arasında

- Normal fizyolojik işleyişi bozan durumlar (mekanik solunum, trakeostomi, anestezi uygulamaları, şuur bozukluğu/koma hâli),
- Hava kirliliği, toksik gazlar, sigara, alkol, allerjen maddeler (Bunlar solunum yollarının fizyolojik işleyişini titretili tüylü epitelin fonksiyon görmesini ve akciğer makrofajlarının aktivitesini olumsuz yönde etkiler),
- Kanser kemoterapisi (Epitel tabakasını tahrip ederek enfeksiyon oluşumuna zemin oluşturur.),
- Kistik fibröz gibi enfeksiyonlara eğilimi artıran genetik faktörler sayılabilir.

Vücutun Spesifik Olmayan Genel Direnç Mekanizmaları

Ateş Yükselmesi: Ateş biyokimyasal reaksiyonları hızlandırır. Bağışıklık mekanizmalarının daha etkin olmasına, sitokin ve antikor sentezinin artmasına, kompleman sisteminin aktifleşmesine, lenfositlerin çoğalmasına neden olur. Zarar verecek bir seviyeye çıkmadıkça ateşi düşürmeye odaklanmak bu açıdan pek isabetli değildir.

Fagositoz: Gerek makrofajlar ve gerekse polimorf nüveli lökositler mikropları fagosite ederek ortadan kaldırmaya çalışırlar.

İnterferon Sentezi: Viral enfeksiyonların ilk döneminde sentezlenerek hem antiviral hem de bağışıklığı güçlendirici etkiler gösterirler.

İnflamasyon (Yangı): İltihap olarak da ifade edilen kompleks bir olaylar zinciri olup hem hastalık etkeninin ortadan kaldırılmasında ve hem de doku hasarının onarımında önemli rol oynar.

Sitokin Sentezi: Bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından sentezlenen biyolojik etkili maddeler olup gerek enfeksiyonun kontrolünde gerekse patolojik olayların gelişmesinde önemli rolleri vardır.

NK Hücre Aktivasyonu: Doğal öldürücü hücreler olup spesifik olmayan bir şekilde enfeksiyonlu hücreleri tahrip ederek ortadan kaldırırlar.

Kompleman Aktivasyonu: Enfeksiyonlar sırasında zincirleme şekilde aktifleşerek bağışıklık olaylarına iştirak eden, fagositozu kolaylaştıran bir seri enzimler sistemidir.

Tüm bu doğal direnç mekanizmaları kronik hastalıklar, kanser, alkol/sigara/uyuşturucu gibi bağımlılıklar, ileri yaş, stress, hormonal faktörler ve bazı ilaçlar (antibiyotikler, kortikosteroidler, kanser ilaçları) gibi pek çok nedenle etkisiz hale gelebilmektedir.

KAYNAKÇA:

Öztürk R, Taşova Y, Ayaz A: “COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings”. Turkish Journal of Med Sci, 2020; 50: 638-657 doi: 10.3906/sagr2005-287.

Jin Y, Yang H, Ji W et al. “Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19” Viruses 2020; 12 (4): E372. doi: 10.3390/v12040372.

Hasöksüz M, Kılıç S, Saraç F: “Coronaviruses and SARS-COV-2” Turk J Med Sci 2020; 50: 549-556. doi: 10.3906/sag-2004-127.

Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q: “Review of the 2019 Novel Coronavirus (SARS-COV-2) based on current evidence.” Internatioanl Journal Antimicrob Ag 2020; 55 (6), 105948.

Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al: Coronavirus Disease 2019–COVID-19 ASM. Clinical Microbiology Reviews doi: 10.1128/CMR.00028-20.

<http://cmr.asm.org> July 9, 2020.