

SAĞLIKTA GÜNCEL GELİŞMELER IŞIĞINDA TEMEL ve KLİNİK YAKLAŞIMLAR

Editörler

Dr. Özge GÜLMEZ

Dr. Ömer BUHŞEM

Dr. Selen İlhan ALP



E K İ N

Basım Yayın Dağıtım

2021

© 2021 Ekin Yayınevi

Tüm hakları mahfuzdur. Bu kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 Sayılı Yasa'nın hükümlerine göre, kitabı yayınlayan yayınevinin izni olmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemi ile çoğaltılamaz, özetlenemez, yayınlanamaz, depolanamaz.

Sertifika No: 48743

ISBN: 978-625-7565-61-5

Sayfa Düzeni / Kapak Tasarımı: Aslı AYRANCI

Baskı ve Cilt:

Sonçağ Yayıncılık

Matbaacılık Reklam

San Tic. Ltd. Şti.

İstanbul Cad. İstanbul Çarşısı

48/48 İskitler-Ankara

Tel.: (0312) 341 36 67

Sertifika No: 47865

Baskı Tarihi: Eylül 2021

EKİN Basım Yayın Dağıtım

Şehreküstü Mah. Cumhuriyet Cad.

Durak Sk. No: 2 Osmangazi / BURSA

Tel .: (0.224) 220 16 72 - 223 04 37

Fax.: (0.224) 223 41 12

e-mail: info@ekinyayinevi.com

www.ekinkitap.com

ÖNSÖZ

Sağlık sektörünün sürekli önem kazanması ve ortalama hayat süresinin artması ile birlikte sağlık kavramı ve sağlık hizmetlerinin önemi her geçen gün giderek artmaktadır. Sağlık hakkı ve sağlıklı yaşama hakkı insanların en temel haklarından birisidir. Günümüzde ülkelerin ve sağlık sistemlerinin amacı sağlık ve sağlık hizmetlerini bireylerin yaşam süresi ve kalitesini en optimal noktaya getirme çabası içinde olmaktadır.

Sağlık vazgeçilmez bir haktır, sağlık profesyonelleri bireylere tanınan bu hak doğrultusunda sistemin kendilerine verdiği yetenek, eğitim ve sınırlamalar çerçevesinde sağlık mal ve hizmetlerini üretmek için çabalamaktadırlar. Bu noktada her sağlık profesyonelinin sağlık sektörüne yaptığı katkılar farklı ve aynı zamanda paha biçilemezdir. Çünkü insan yaşamına yapılan katkıların para ile ifade edilmesi sürekli eksik kalan bir yaklaşım olmaktadır. İnsan yaşamı ve organlarına biçilen ekonomik değerlerin manevi karşılığı ne yazık ki yoktur. Bu noktada sağlık hizmetleri aslında en değerli mal ve hizmet grubundadır.

Bu noktalardan hareketle bu kitapta birçok farklı branştan bilim insanının kendi dallarında ilgi çekici derleme yazıları yer almaktadır. Bu kitap projesinin ilk fikri ortaya çıktığında farklı değerlendirmeler elbette oldu, ancak editörler olarak bu çalışmayı yukarıya taşıyacağımız bir sürecin ilk aşaması olarak değerlendirmekte yarar vardır. Geçmişten günümüze tıp alanında tarihi yazılar, farklı hastalık türleri, adli tıp açısından açlık grevlerine yaklaşım kitabın başlıca konularını oluşturmaktadır. Ülkemizde ve dünyada farklı disiplinlerin bir araya gelip oluşturduğu kitap sayısı maalesef az sayıdadır. Bu kitap yazılırken multidisipliner çalışmalar bir araya getirilerek yeni bir eserin ortaya koyulması amaçlanmıştır. Tıp disiplinine yeni bir perspektiften bakış açısı sağlamak için bu çalışmalar yapıldı. Uzun bir çalışma sonunda ilgi çekici birçok konuyla kitabımızı farklı bilim alanlarından kişilere, tıba ilgi duyan ve bilgi edinmek isteyen tüm diğer değerli okuyucularımıza sunuyoruz. Elbette bu çalışma öneri, eleştiri ve değerlendirmelere açıktır. Eksikler bize, değerlendirmeler okuyuculara aittir.

Dr. Özge GÜLMEZ

Uşak 2021

Dr. Ömer BUHŞEM

Bursa 2021

Dr. Selen İlhan ALP

Tekirdağ 2021

Bu kitabı “Kalem kılıçtan keskindir.” atasözünü yaşam felsefem kabul etmemi sağlayan, bilim yolunda ilerlerken yolumu aydınlatan, her daim varlığıyla bana güç veren ve bu günlere ulaşmam da üzerimdeki emeğini asla unutmayacağım, karanlıktan aydınlığa yürürken bana ışık tutan, adı gibi kendi de ışık gibi parlak ve değerli olan Işık hocama ithaf ediyorum.

Adli Tıp Uzmanı Doktor Özge Gülmez
UŞAK 2021

İÇİNDEKİLER

AÇLIK GREVLERİ VE ÖLÜM ORUÇLARININ ADLİ TIP AÇISINDAN İNSAN HAKLARI BAĞLAMINDA İNCELENMESİ	1
---	----------

Dr. Özge GÜLMEZ

HYALURONİK ASİT DOLGU UYGULAMALARINDA DAMARSAL KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİSİ.....	25
--	-----------

Dr. Ömer BUHŞEM

KULAK BURUN BOĞAZ AÇISINDAN COVID-19.....	39
--	-----------

Dr. Ali SEYED

BİR TIBBİ TANI VE TEDAVİ ARACI OLARAK ELEKTRİK KULLANIMININ TARİHSEL GELİŞİMİ.....	53
---	-----------

Prof. Dr. Okan BÖLÜKBAŞI

Dr. Öğretim Üyesi Nermin BÖLÜKBAŞI

EPILEPSİ TEDAVİSİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ	73
---	-----------

Dr. Öğretim üyesi Nermin BÖLÜKBAŞI

MELATONİN VE ÖTESİ.....	93
--------------------------------	-----------

Dr. Öğr. Üyesi Selen İLHAN ALP

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN KLİNİK ÖNEMİ.....	125
---	------------

Dr. Öğr. Üyesi Selen İLHAN ALP

SPİNAL CERRAHİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR	141
--	------------

Dr. Alp KARAASLAN

ÇOCUKLARDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ CERRAHİSİNDE LAPAROSKOPİK YAKLAŞIMIN ÖNEMİ.....	157
---	------------

Operatör Doktor Birgül KARAASLAN

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTE HASTALIĞININ GENETİK NEDENLERİ, MEDİKAL TEDAVİSİ VE CERRAHİ PROSEDÜRLER.....	173
---	------------

Dr. Murat ÇAĞ MD, PHD

Dr. Öğr. Üyesi yeşim ÖZDEMİR

ACİL SERVİSTE ZEHİRLENMELERE YAKLAŞIM.....	185
---	------------

GELİŞEN TEDAVİ UYGULAMALARIYLA DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ..... 197

Uzman Dr. Aslıhan KİRAZ

YANIĞA BAĞLI GELİŞEN GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM211

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Nilay TUTAK

GÜNCEL BİLGİLER EŞLİĞİNDE LAZER EPİLASYON221

Dr. Seçil SOYLU

Dr. Oğuzhan KOÇAK

Dr. Ayşegül YALÇINKAYA İYİDAL

KULAK BURUN BOĞAZ AÇISINDAN COVID-19

Dr. Ali SEYED¹

ÖZET

Son bir yılda içerisinde SARS-CoV-2'nin neden olduğu Covid-19 pandemisi sonucunda dünya çapında 100 milyondan fazla insan hasta olmuş ve 2 milyonu aşkın insan hayatını kaybetmiştir (Coronavirus cases, 2021). Birçok araştırmacı SARS-CoV-2'nin solunum yolu ve akciğerler üzerinde yaptığı patolojiler üzerine yoğunlaşmıştır. Fakat yüksek vaka sayıları sonucunda Covid-19'un sadece solunum yolunu ve akciğerleri etkileyen bir virüs olmadığı, aynı zamanda birçok organ ve sistemde patolojiye neden olduğu görülmüştür. Bunların başında solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, genito-üriner, endokrin ve nöroloji sistemleri gelmektedir (Bhatraju ve ark, 2020; Chen ve ark, 2020; Di ve ark, 2015). Bu bölümde Coronavirus'un özellikleri, kulak burun boğaz alanında meydana getirdiği patolojileri, vücudun oluşturduğu immun cevabı ve aşıları konu edilmiştir.

1. CORONAVİRUS

Son 20 yıl içinde insanlarda ciddi solunum yolu enfeksiyonu yapabilen üç tip Coronavirus saptanmıştır. Bunlar Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) ve Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'dir. SARS-CoV oldukça büyük bir genoma sahip olup yaklaşık 30 kb uzunluğunda tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Genetik yapısı helical nucleocapsid (N) ile kaplanmıştır. Dış katmanda da matrix protein (M), envelope protein (E) ve spike proteinler (S) bulunmaktadır. Viral yüzeyinde glikoprotein yapıda olan S proteini, virüsün tutunmasını ve konak hücreye girişini angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2)'ye bağlanarak yapmaktadır. S proteinlerinin genetik varyasyonunun, Corona virüslerin virülanslığı üzerine de etkisi olduğu aynı zamanda antikor ve antiviral peptidlerin nötralize edilmesi

¹ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Anabilim Dalı: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Orcid No: 0000-0002-4262-1302

için de ana hedef konumunda yer aldığı bilinmektedir. Konak hücrede yapısal proteinler olarak bilinen S, M ve N proteinleri bir araya gelerek endoplazmik retikulum (ER) aracılığı ile golgi ara bölmesine yerleştirilmekte ve golgi aygıtından geçen kompleks genetik materyal olan RNA ve yardımcı diğer proteinler ile birleştirilerek yeni SARS-CoV'u oluşturmaktadır. Böylelikle konak hücrede oluşan virüs, ekzositoz yoluyla konakçıdan dışarı salınarak enfeksiyonlara neden olmaktadır (Buchholz ve ark, 2004; Walls ve ark, 2020) (**Figure 1**).

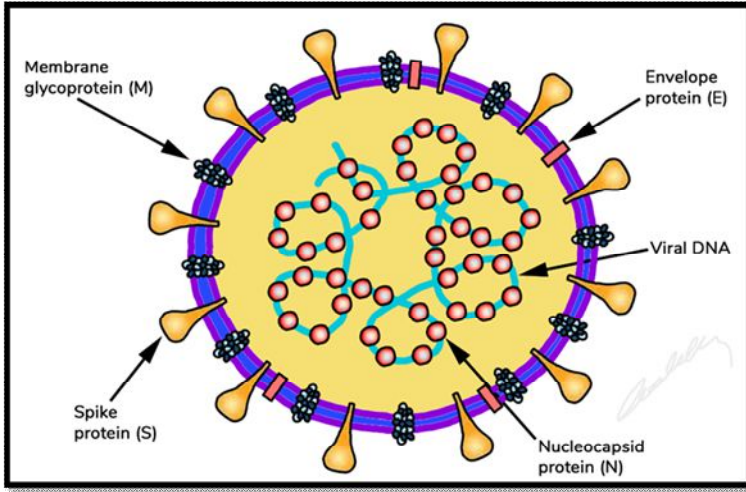
2. KULAK BURUN BOĞAZ VE SARS-COV-2

İlk olarak Doğu Asya'da ortaya çıkarak hızla tüm dünyaya yayılan SARS-CoV-2 adı verilen virüsün neden olduğu Coronavirüs 2019 (Covid-19) pandemisi halen tüm dünyayı tehdit etmektedir. Hastalığın klinik bulguları, asemptomatik durumdan akut solunum yetmezliği ve ciddi organ yetmezliğine kadar değişebilen oldukça geniş bir spektrumda ortaya çıkabilmektedir. Bunların çoğunluğu influenza başta olmak üzere üst solunum yolları enfeksiyonlarında da görülen ve spesifik olmayan ateş, öksürük, yorgunluk, miyalji gibi bulgulardır.

Virüsün insan dokularındaki hedef reseptörünün ve dolayısıyla organizmaya giriş kapısının ACE-2 proteini olduğu bilinmektedir (Zou ve ark, 2020). Bu proteini üreten birçok farklı doku tipi tespit edilmiştir. En önemlileri arasında akciğer tip II alveoler hücreler, miyokard hücreleri, böbrek tübül hücreleri, gastrointestinal sistem emilim mukozası, oral ve nazal epitelyal hücreler yer almaktadır (Angela ve ark, 2020). Buna bağlı olarak ilgili dokulara ait bozukluklar görülmesi beklenen bir sonuçtur. Özellikle kulak burun boğaz hastalıkları polikliniğinde klasik üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları dışında koku, tat kaybı, işitme kaybı, fasiyal-kraniyal nöropatiler ve tiroitit görülmektedir.

Birçok araştırmada ifade edildiği şekilde nazal akıntı veya obstrüksiyon olmadan tat ve koku kaybı gelişmesi hastalığın erken bir belirtisi olarak kabul edilmektedir. Bu durumun büyük olasılıkla virüsün tat ve koku reseptörleri üzerine doğrudan hasarından kaynaklandığı bildirilmektedir. Kulak burun boğaz hastalıkları uzmanları tat ve/veya koku kaybının diğer olası semptomlardan biri veya birkaçı ile birlikte görüldüğünde, Covid-19 hastalığı tanısı için güçlü bir kanıt olduğu konusunda hem fikir olup, birçok bilimsel topluluk da bu yönde öneriler yayınlamaktadırlar. Bu konudaki araştırmalar incelendiğinde semptomla ilgili % 5 ile % 48 arasında oldukça geniş bir prevalans aralığı göze çarpmaktadır. Yapılan çalışmalarda tat ve koku duyusu kaybının kadınlarda, belirli yaş gruplarında, hospitalize olmayan ve C-reaktif protein değerleri daha düşük bulunan hastalarda daha sık görülen bir semptom olduğu bildirilmekle

beraber bu durumun genellenebilir şekilde hangi demografik ve/veya klinik faktörlerle ilgili olduğu ve hastalığın prognozu hakkında bir öngörü sağlayıp sağlayamayacağı konusu ileri araştırma gerektirmektedir (Izquierdo-Dominguez ve ark, 2020; Reddy ve ark, 2021).



**Figure 1. Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)
spike (S), matrix (M), envelope (E), nucleoprotein (N)**

Koku kaybının varlığı ciddi solunum yetmezliği sendromları (SARS) virüsleri dahil hemen tüm Coronavirüs enfeksiyonlarında raporlanmakla beraber, diğerlerinde prevalansı SARS COV-2 (Covid-19) enfeksiyonuna oranla çok daha düşüktür, ayrıca genelde bu semptomlara nazal obstrüksiyon ve akıntı da eşlik etmektedir. Covid-19 enfeksiyonunda ise çoğunlukla bu bulgular eşlik etmemektedir. Covid-19 enfeksiyonlu tat-koku kaybı yaşayan hastaların yaşamayanlara oranla daha genç yaşta oldukları rapor edilmiştir. Diğer taraftan Somekh ve arkadaşları, yine Mercante ve arkadaşları tat, koku kaybı insidansının Covid-19 hastalarında belli bir yaşa kadar artarak ileri yaş grubunda tekrar azaldığını, en fazla orta yaş grubunda, en az pediatrik ve ileri yaş grubunda gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Semptomun cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde kadınların %84,3'ünün, erkeklerin ise %48,9'unun tat, koku kaybı yaşadığı bildirilmiştir. Tat, koku kaybının hospitalize olmayan ve nispeten hafif seyirli hastalıkta daha fazla görülmesinin patofizyolojik mekanizması hakkındaki en kuvvetli görüş, enfeksiyonun ilk günlerinde ACE-2 enziminin artan ekspresyonunun aracılık ettiği büyük bir lokal inflamatuvar yanıtın oluştuğu, bunun da Coronavirüsün tutunma riskini artırarak daha fazla tat, koku bozukluğuna neden olduğu ve pulmoner hasara karşı koruma sağladığıdır. Diğer taraftan

hastaların genç yaşta, kadın cinsiyette olması ve gastrointestinal semptomlarının, sigara kullanıcısı olmamalarının gibi tat-koku kaybının sık görüldüğü grupların tamamı aynı zamanda Covid-19 için nispeten daha düşük mortalite ve yoğun bakım ihtiyacına sahip gruplar olduğu saptanmıştır. Bunu genelleyecek olursak Covid-19 hastalarında tat, koku kaybının olması nispeten daha iyi prognozun göstergesi olabilir (Al-Ani ve ark, 2020; Mercante ve ark, 2020; Mullol ve ark, 2020; Somekh ve ark, 2020; Suzuki ve ark, 2007).

Birçok viral enfeksiyon işitme bozukluğu yapmaktadır. Nörosensorial işitme bozukluklarına neden olarak corti organı, beyin sapı, temporal lob tutulumu ve perfüzyon bozukluğu belirtilmektedir. Son yapılan çalışmalar Covid-19 enfeksiyonunda da işitme kaybı görüldüğü yönündedir fakat hangi mekanizmayla neden olduğu tam bilinmemektedir. SARS-CoV-2'nin işitme bozukluğu yanı sıra olfaktor, gustator disfonksiyon ve kranial nöropatlilere de neden olduğu bildirilmiştir. Fasiyal paraliziye neden olan enfeksiyonların başında HSV-1, VZV ve Borrelia burgdorferi gelmektedir (Helbok ve ark, 2020; Owusu ve ark, 2018).

Goh ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada SARS-CoV-2'ye bağlı fasiyal paralizinin unilateral veya bilateral olabileceğini belirtmiştir. Helbok ve arkadaşları ise SARS-CoV-2'nin de Guillain-Barre sendromuna benzer mekanizmayla bilateral fasiyal paralizi yaptığını saptamıştır. Ayrıca yapılan başka bir araştırmada ise fasiyal sinirin etkilendiği vakaların genelde gençlerden oluştuğu bildirilmiştir. SARS-CoV-2'nin hangi mekanizmayla fasiyal nöropati yaptığı tam olarak bilinmemekle birlikte bazı çalışmalarda SARS-CoV-2'nin neurotropic özelliğinin olduğu ve immunité aktivasyonu ile fasiyal sinire hasar verdiği ifade edilmiştir. İdiopatik fasiyal sinir paralizilerinde inflamatuvar süreçle ilgili olarak muhtemel mekanizmaların biri de vasa nervorum iskemisi ve demiyelinizasyon olabileceğidir (Desailloud ve ark, 2009).

Son zamanlarda Covid-19 enfeksiyonu sırasında veya sonrasında endokrin sistemle ilgili özellikle tiroid patolojileri literatürde bildirilmeye başlanmıştır. Bu olgularda Covid-19 enfeksiyonun aktif olduğu dönemde boyun ön bölgesinde şişlik ve ağrı şikayeti ile birlikte olan tiroidit semptomları dikkat çekmektedir. Subakut tiroidit (SAT) (de-Quervain tiroiditi, granülatöz tiroidit) viral enfeksiyonu tetiklemesi sonucunda tirotoksikozla seyreden ve kendini sınırlayan inflamatuvar tiroid hastalığıdır. SAT'lar genelde influenza, adenovirus, Coxsackie, Epstein-Barr (EBV) ve Cytomegalovirus (CMV) gibi üst solunum yolu enfeksiyonu yapan etkenler tarafından tetiklenmektedir. SAT olgularının Covid-19 pandemisiyle birlikte görülme sıklığı artmıştır. Covid-19 pandemisinde insidansı yıllık 100000 hasta başına 12,1 vakadır. Büyük oranda da genç kadınlarda görülmektedir. Hastalar karakteristik olarak boyunda şişlik ve ağrıdan şikayet etmektedir. Bunun yanında palpasyonla ağrılı diffüz guatr, yutkunurken boyuna ve kulağa vuran ağrı, miyalji, subfebril ateş, halsizlik ve akut dönemde hipertiroidi bulguları eşlik edebilir. Ağrının başlamasından kısa

süre sonra tirotoksikozla ilgili sinirlilik, uykusuzluk, sıcak intoleransı, terleme, tremor, çarpıntı gibi şikayetler ortaya çıkar. SAT'ın foliküler hücrelerde destrüksiyon, disfonksiyon ve fibrozise neden olduğunu göstermektedir. Hastalığın akut döneminde foliküler yıkım nedeniyle tiroid hormonları (fT3 ve fT4) dolaşımda artar ve TSH baskılanır. Yıkım sırasında radyoaktif iyot alımı az veya tespit edilemez boyuttur. Ayrıca SAT laboratuvar bulguları artmış eritrosit sedimentasyon hızı (50 mm/s'den fazla) ve C-reactive protein (CRP) görülmektedir. Anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) ve antityoglobulin (Anti-TG) normal seviyelerdedir. Tiroid ultrasonografisinde genişlemiş tiroid dokusu ile birlikte fokal veya diffüz hipoekojenite görülmektedir. Doppler ultrasonografide ise tiroid dokusunda düşük akım mevcuttur. Ayrıca sintigrafide düşük uptake (%1-3'den daha az) saptanmaktadır. Genel olarak SAT tanısı tiroid lojunda palpasyonla ağırlı tiroid dokusu, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid antikorlarının negatif olması ve tiroid sintigrafisinde düşük tutulum olması ile konulur. SARS-CoV-2'nin diğer viral ajanların yaptığı mekanizmaya benzer bir şekilde SAT'e neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörlerine afinitesi olduğu ve bu reseptörlerinde tiroid dokusunda bulunması nedeniyle akciğer enfeksiyonu gibi tiroidite neden olduğu belirtilmektedir (Aroa ve ark, 2015; Brancatella ve ark, 2020; Clarie ve ark, 2013; Guan ve ark, 2020; Latrofa ve ark, 2012; Nishihara ve ark, 2019; Stasiak ve ark, 2019).

3. SARS-COV-2'DE İMMÜNOLOJİ VE AŞI

Aşılanmanın amacı, aşı ile önlenabilir hastalıkların sıklığını ve bu hastalıklara bağlı komplikasyon ve ölüm gibi olumsuzlukları engellemektir. Bu genel amaca ulaşabilmek için aşıların kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir, hastalığın bulaş riskinin yüksek olduğu yaş grubunda etkin, tüm yaş gruplarında yan etki oranının düşük olması, hastalık etkeni ile karşılaştığında bağışıklık sisteminin yeterince hızlı, özgün ve etkili bir yanıt oluşturabilmesini sağlaması beklenir. Aşılar aşının, hastalık etkeninin, hastalığın, aşılanan bireyin ve toplumun özelliklerine göre değişen oranlarda bulaşmayı, hastalığı, komplikasyonu ya da ölümü engelleyebilir. Aşı etki mekanizmalarını immünoloji çerçevesinde değerlendirmek gerekmektedir. Aşılarla karşın oluşan bağışık yanıtı kısaca gözden geçirebilmek için bağışıklık sisteminin iki temel kolunu hatırlamak gerekir. Bunlardan birincisi etkene özgül olmayan doğal bağışıklık, diğeri ise etkene özgül olan edinsel (kazanılmış) bağışıklıktır.

a-) Doğal Bağışıklık

Bir aşıya yanıt oluşabilmesi için her şeyden önce aşı antijeninin bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanması gerekir. Aşı antijeni ilk kez vücu-

da girdiğinde önce doğal bağışıklık sistemini harekete geçirir ve bağışıklık sisteminin tehlikeli saydığı yapıyı algılamasına yarayan reseptörler aracılığıyla tanınır. Aşı antijenleri bu reseptörler aracılığıyla algılanır ya da endositoz/pinositozla fagositik hücrelerce tespit edilir. Örneğin dendritik hücreler yalnızca reseptörlerine bağlanan antijenleri değil, pinositik etkinlikleriyle çözünebilir (solubl) antijenleri de alabilme özelliğine sahiptirler. Fagositik hücrelerin aktivasyonu ile ortaya çıkan mediatörler (sitokinler, kemokinler) bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinin inflamasyon bölgesine çekilmesini sağlar. Antijeni parçalayıp yüzeyinde sunma yetisine sahip hücreler (antijen sunan hücreler; dendritik hücreler, makrofajlar, B lenfositler) bağışıklık sisteminin yanıtının yönlendirilmesinde de etkili olurlar. Hücrenin içinde oluşan antijenler (örneğin canlı viral aşılardan alınması ile oluşan antijenler) proteozomlar tarafından parçalanır ve ortaya çıkan peptidler endositoplazmik retikulum aracılığıyla MHC I (major histocompatibility class I) moleküllerine yüklenerek hücre yüzeyine taşınır. Yalnızca bağışıklık sistemi hücreleri değil, enfekte olan başka hücreler de kendi içlerinde oluşan antijenleri MHC I ile hücre yüzeyinde gösterebilirler. Endositozla alınan antijenler ise lizozomal veziküllerde parçalanır ve MHC II (major histocompatibility class II) molekülleriyle hücre yüzeyine iletilir. Antijenin dendritik hücre tarafından alınmasını, işlenmesi, dendritik hücrenin lenf bezine göçü ve bu sırada olgunlaşması izler. Mukozal yolla alınan antijenler ise emici (absorptif) epitelyal hücreler ve M hücreleri (membran hücreleri, microfold hücreleri) aracılığıyla alttaki antijen sunan hücrelere ulaştırılabildiği gibi, doğrudan epitel içine yerleşmiş dendritik hücreler tarafından da alınabilirler. Antijenik yüklerini alan dendritik hücreler kemokinler ve algaçları aracılığıyla yönlendirilerek lenfoid dokuya göçlerine başlarlar. Lenf bezinin T hücre bölgesine doğru yönelen dendritik hücreler MHC II ile sunmakta oldukları antijene ek olarak T hücreler için eş-uyaranları (kostimulatörler) üretmeye başlarlar. Bu yandaş uyarıcılar arasında CD40, CD80 ve CD86 sayılabilir (Bunker, 2018; Di Pasquale ve ark, 2015; Pulendran, 2014; Sánchez-Ramón ve ark, 2018; Velipaşaoğlu, 2020; Vetter ve ark 2018).

b-) Kazanılmış Bağışıklık

Doğal bağışıklık sistemi vücudun ilk savunma mekanizmasıdır. Kazanılmış bağışıklık yanıtı ise özgül, bellek özelliği sayesinde yineleyen karşılaşmalar da giderek daha hızlı ve daha güçlü yanıt verme becerisine sahip olan bağışıklık yanıtıdır. Bu yanıtta görev alan hücreler ise T ve B lenfositlerdir. CD8+ sitotoksik T lenfositler herhangi bir enfekte hücrenin MHC I aracılığıyla kendilerine sunduğu antijenik uyarı ile harekete geçerek bu enfekte hücreyi yok ederler. CD4+ yardımcı T hücreleri ise MHC II molekülleri ile sunulan antijenleri eş

uyaran (kostimülatör) varlığında algılar ve Th1 ya da Th2 yanıtına yönlendirilir. Örneğin interlökin (IL)-12 Th1 yanıtına yönlenmede önemli iken IL-4 ve IL-10 Th2 yanıtının gelişiminde önemlidir. Yanıt Th1 yönünde olduğunda Th1 efektör hücreleri tarafından IL-2, IFN- γ üretimi başlar. IFN- γ makrofaj ve doğal katil (natural killer; NK) hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunurken IL-2 CD8+ T hücrelerinin aktivasyonuna yardımcı olur. Yani ağırlıklı olarak hücre-sel bağışıklık yanıtının oluşumunu destekler. Yanıt Th2 yönünde olduğunda ise IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 üretimi artar ve sistem T hücre aracılı B hücre uyarılmasına hazırlanır (Edridge ve ark, 2020; Graham ve ark, 2013; Roper, 2009; Tseng, 2012). Antijenle daha önce tanışmış ve MHC-II ile sunmuş olan B hücreleri CD40 eksprese eder. MHC-II ile sunulan antijen ve CD40 varlığında T hücresi CD40 ligandını eksprese etmeye başlar. T hücrelerinin B hücre ligandına bağlanmasıyla birlikte bazı sitokinlerin (örneğin IL-4, IL-10, TGF- β) yapımındaki artış B hücresinin IgM üretiminden IgG üretimine geçmesini sağlar. Ayrıca CD40 bellek hücrelerinin oluşumuna da katkıda bulunur. İnsanda kullanım onayı bulunan iki adjuvan (alüminyum ve MF-59) bağışıklık yanıtının Th2'ye doğru kaymasına neden olur (Koirala ve ark, 2020). Bazı antijenler T hücresi yardımı olmadan B hücrelerini uyarır. Lipopolisakkaridler gibi poliklonal B hücre aktivatörleri veya B hücresi üzerindeki reseptörlerin çapraz bağlanmasına neden olan kapsüller polisakkaridler gibi polimerik yapılar B hücrelerini doğrudan uyarır. Ancak T hücresinden bağımsız gelişen bu yanıt belleğin gelişmesini desteklemez ve IgM üretiminden IgG üretimine geçişi sağlamaz. Üstelik bu yanıt ilk 2 yaşta yetersizdir. Bu nedenle polisakkarid yapıdaki aşılar ilk 2 yaşta kullanılamamaktadır. Polisakkarid meningokok ve polisakkarid pnömokok aşıları buna örnek olarak gösterilebilir. Ancak polisakkarid yapıdaki antijenlerin protein taşıyıcılarla konjuge edilmesi T hücresinden bağımsız olan bu antijenleri T hücre bağımlı hale getirir. Böylece konjuge aşının süt çocuklarında etkin olması, belleğe kayıt edilmesi ve IgG yanıtını uyarması sağlanır (örneğin Hib aşısı, konjuge pnömokok aşısı). T hücresi bağımlı antijenlerle ilk kez karşılaşmada 7-14 gün içinde ortaya çıkan IgM yanıtı (birincil bağışıklık yanıtı) daha sonraki karşılaşmalarda çok hızlı bir IgG yanıtına dönüşür (ikincil bağışıklık yanıtı). Bunu sağlayan bellekli B hücreleri ve uzun ömürlü plazma hücreleridir. Oluşan IgG yanıtı hastalık etkeninin nötralizasyonunu, opsonizasyonunu veya antikor bağımlı hücresel öldürülmesini sağlayarak etkili olur (Bunker, 2018; Vetter, 2018). Hem enjeksiyonla hem de mukozal yolla verilen aşılarda mukozal bağışıklığı da uyarması istenir. Sistemik yoldan verilen aşılarda hepsi bunu sağlayamazken mukozal yoldan verilen aşılarda (örneğin oral polio aşısı, rota virus aşısı) mukozal bağışıklığı uyardığı bilinmektedir. Mukozal yüzeylerde patojenlere ve solubl protein antijenlere karşı IgA yanıtı

ağırlıklı olarak yardımcı T hücreleri aracılığıyla yönlendirilir. Mukozal T hücrelerinin ürettiği IL-4, IL-10 ve TGF- β (transforming growth factor- β)'ya ek olarak mukoeptilyal hücreler tarafından üretilen sitokinler B lenfositlerin izotip dönüşümü ve IgA üretimini tetikler (Edridge ve ark, 2020; Roper, 2009).

Böylelikle aşılama ile kazanılmış bağışıklık sisteminin T hücre ve B hücre yanıtları uyarılır. CD8+ sitotoksik T hücre yanıtı enfeksiyonu önlemekten enfekte olmuş hücrenin ve hücre içi patojenlerin temizlenmesinde önemlidir. CD4+ T hücreler (Th1, Th2, Th9, Th17) ise doğrudan koruma sağlamaz. Sitokinler aracılığı ile diğer hücrelerin etkinleşmesini sağlayarak sistemi yönlendirir. B hücreler tarafından üretilen antikorlar hücre dışı nötralizasyon, opsonizasyon, kompleman sistemi aktivasyonu, toksinlere bağlanma ve yayılımını, antikor bağımlı sitotoksikite gibi mekanizmaları enfeksiyonu önlemede etkilidir.

4. CORONAVİRUS VE AŞI ÇALIŞMALARI

Coronavirus için aşı geliştirmede birtakım zorluklar yaşanmıştır. Hayvan modellerinde yapılan aşı çalışmalarında hastalığa karşı immünolojik bağışıklık sağlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda doğal Coronavirus enfeksiyonlarında aşılamanın uzun süre koruyucu olmadığını gösterilmiştir. SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilgili yapılan hayvan aşılama çalışmalarında Th2 bağlantılı immünolojik yanıtta güvenlik ile ilgili endişeler ortaya çıkmıştır. Örneğin farelere yapılan iki farklı aşılama (tüm virüs inaktive aşısı ve recombinant DNA spike protein aşısı) çalışmasında deneklerde eosinofilik inflamatuvar akciğer patolojileri saptanmıştır (Graham ve ark, 2013; Tseng ve ark, 2012).

Günümüzde ise SARS-CoV-2 için yapılan aşı çalışmaları ise (Koirala ve ark, 2020):

1. Recombinant Aşılar (Viral Vektör Aşılar)

- Aday aşı: Ad5-CoV (Adenovirus Type 5 vector), AZD1222
- SARS-CoV-2'un S proteinini içerir.
- Avantajı: hücresel ve humoral immün yanıtı aktifler.
- Dezavantajı: üretim zorluğu

2. İnaktif Aşılar

- Aday aşı: PiCoVacc (Sinovac Biotech)
- Patojen virüs radyasyon veya kimyasal maddeyle inaktive edilmiş
- Avantajı: etkinliği yüksek ve üretimi kolay

3. Live Attenuated Aşılar

- Mutant genoma sahip canlı virüslerden üretilmektedir, immun yanıtı tetiklemekte fakat hastalık yapmamaktadır.
- Henüz çalışma aşamasında

4. Protein Subunit Aşılar

- Aday aşı: NVX-CoV2373
- Nanopartikül teknolojisi ile virüs proteini üretimi
- Etkinliği düşük ve üretimi pahalı

5. Virus Like Particle Aşılar

- Enfeksiyöz olmayan viral yapısal proteinlerden üretilen
- Etkinliği yüksek fakat maliyetli
- Çalışma aşamasında

6. m-RNA Aşılar

- Aday aşı: BNT162 (BioNTech/Pfizer)
- mRNA encoding target antigen (may be complexed with lipid- or polymer-based nanoparticles)
- Etkinliği yüksek, üretimi ve saklanması zor.

7. DNA Aşılar

- Aday aşılar: INO-4800, Plasmid DNA oral vaccine
- DNA that encodes the target antigen
- Üretimleri ve uygulamaları kolay
- Adjuvan gerektirdiğinden güvenlik sorunları olabilir.

5. İNAKTİVE EDİLMİŞ VİRÜS

Viral inaktivasyonu aşı üretimindeki en eski ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemlerden birisidir. Tifo, influenza ve insan papillom virüsü gibi çeşitli bakteriyel ve viral hastalıklarda uygulanmıştır. Virüsler, formaldehit veya β -propiolakton kimyasalları ile inaktive edilmeden önce ilk olarak memeli hücre kültüründe üretilirler. Yöntem basit ve nispeten kolaydır ancak vakit almaktadır. Ülkemizde de kullanılmaya başlanan Sinovac'ın CoronaVac (eski adıyla PiCoVacc) aşısı, adjuvan alüminyumla inaktive edilmiş bir viral aşıdır. SARS-CoV-2'nin CN2 suşu Wuhan'da hastanede yatan bir hastanın bronkoalveolar lavajından (BAL) çıkarılmış, vero hücrelerinde kültürlenmiş, toplanmış, β -propiolakton kullanılarak inaktive edilmiş ve sonunda alüminyum hidroksite

absorbe edilmeden önce saflaştırılmıştır. En yüksek antikor kazanımı 6 ug'lık aşının 2 dozundan (0. ve 28. gün) elde edilmiş ve Türkiye'de yapılan faz 3 çalışmasında %91,25 oranında koruyucu olduğu saptanmıştır (Rengganis ve ark, 2017).

Şekil 2'de; CoronaVac aşısının uygulanmasından sonra meydana gelen kazanılmış bağışıklık mekanizması gösterilmiştir.

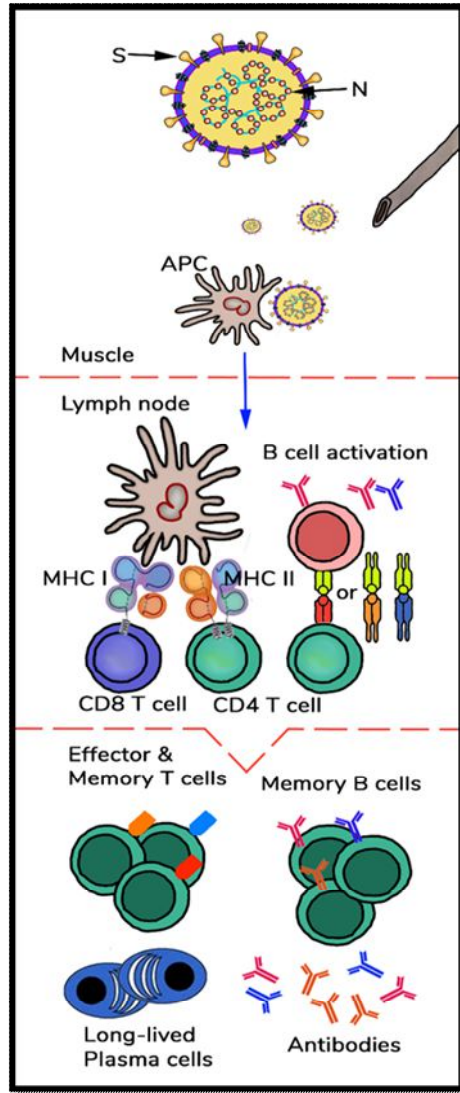


Figure 2. Immunogenesis of CoronaVac

Antigen presenting cells (APC) such as dendritic cells (DC) and macrophages engulf either viral proteins from killed cells or the whole virion, before trafficking to the lymph node (LN). In the LN, viral antigens are presented by APC via the major histocompatibility complex (MHC) molecule class I and II to the T cell receptors of naive CD8 and CD4 T cells, respectively, to initiate activation and differentiation into effector or memory T cells. Naive B cells presenting viral antigens via MHC II are activated by CD4 T cells in the LN, initiating differentiation into memory B cells and antibody-producing plasma cells.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Böylelikle derlenen bu çalışmada; son bir yıl içinde Türkiye ve dünya için ciddi bir toplum sağlığı sorunu haline gelen SARS-CoV-2'nün yapısal özellikleri, insan immünolojik sisteminde oluşturduğu etkiler, geliştirilen aşı tipleri ve ülkemizde uygulanmaya başlanan CoronaVac aşısının bağışıklık oluşturma mekanizmaları gözden geçirilmiş ve en kısa sürede toplumsal bağışıklığın sağlanması temenni edilmiştir.

KAYNAKÇA

- Al-Ani, R.M, Acharya, D. (2020). Prevalence of anosmia and ageusia in patients with COVID-19 at a primary health center, Doha, Qatar. *Indian J Otolaryngol Head Neck, Surg.*<https://doi.org/10.1007/s12070-020-02064-9>
- Angela, P., Cazzolla, L., Lorenzo L.M. ve ark. (2020). Taste and smell disorders in Covid-19 patients: role of interleukin 6. *ACS Chem. Neurosci*, 11, 2774–2781.
- Arao, T., Okada, Y., Torimoto, K. ve ark. (2015). Prednisolone dosing regimen for treatment of subacute thyroiditis. *J. UOEH*, 37, 103–110.
- Bhatraju P.K. ve ark. (2020). Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med*.
- Brancatella, A., Ricci, D., Viola, N. ve ark. (2020). “Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection,”. *4e Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105 (7), Article ID dgaa276.
- Buchholz, U.J ve ark. (2004). Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 (26), 9804–9809.
- Bunker, J.J., Bundelac, A. (2018). IgA responses to microbiota. *Immunity*, 49, 211–224.
- Chen, N. ve ark. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395 (10223), 507–513.
- Claire, A. S. Vaccine immunology. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A., Offit, P.A (Eds) In *Plotkin's Vaccines*; 6th ed. (2013). Elsevier Saunders, 16-34.
- Coronavirus cases. Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases>. Erişim tarihi: 18.06.2021.
- Desailloud, R., Hober, D. (2009) Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J*, 6 (5).
- Di Pasquale, A., Preiss, S., Tavares Da, S.F., Garçon, N. (2015). Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)*, 3, 320–343.
- Edrige, A. (2020). Human coronavirus reinfection dynamics: lessons for SARSCoV-2.
- Furman, D., Davis M.M. (2015). New approaches into understanding the immune response to infection and immunization. *Vaccine*, 33, 5271-5281.
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H. ve ark. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 369 (6499), 77–81.

- Graham, R.L., Donaldson, E.F., Baric, R.S. (2013). A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 11(12), 836–48.
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y. ve ark. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382, 1708–1720.
- Helbok, R., Beer, R., Löscher, W. ve ark. (2020). Guillain- Barré syndrome in a patient with antibodies against SARS-COV-2. *European Journal of Neurology*, 27 (9), 1754–1756. <https://doi.org/10.1111/ene.14388>.
- Izquierdo-Dominguez, A., Rojas-Lechuga, M.J., Chiesa-Estomba, C. ve ark. (2020). Smell and taste dysfunctions in COVID-19 are associated with younger age in ambulatory settings-a multicenter cross-sectional study. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 30 (5), 346-357.
- Koirala, A., Joo, Y.J., Khatami, A. ve ark. (2020). Vaccines for Covid-19: the current state of play, paediatric respiratory reviews, <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.010>.
- Latrofa, F., Ricci, D., Montanelli, L. ve ark. (2012). Thyroglobulin autoantibodies of patients with subacute thyroiditis are restricted to a major B cell epitope. *J Endocrinol Invest*, 35 (8), 712–714.
- Li, J-X., Song, Y.F., Wang, L. ve ark. (2016). Two-year efficacy and immunogenicity of Sinovac Enterovirus 71 vaccine against hand, foot and mouth disease in children. *Expert Rev Vaccines*, 15 (1), 129–137.
- Mercante, G., Ferreli, F., De Virgilio, A., Gaino, F. ve ark. (2019). Prevalence of taste and smell dysfunction in Conavirus disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 146 (8), 723-728.
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F. ve ark. (2020). The loss of smell and taste in the Covid-19 outbreak: a tale of many countries. *Curr Allergy Asthma Rep*, 20 (10), 61. doi: 10.1007/s11882-020-00961-1. PMID: 32748211; PMCID: PMC7397453.
- Nishihara, E., Amino, N., Kudo, T. ve ark. (2019). Moderate frequency of anti-thyroglobulin antibodies in the early phase of subacute thyroiditis. *Eur Thyroid J*, 8 (5), 268–272.
- Owusu, J.A., Stewart, C.M., Boahene, K. (2018.) Facial nerve paralysis. *Med Clin North Am*. 102, 1135–1143.
- Pulendran, B. (2014). Systems vaccinology: probing humanity's diverse immune systems with vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111, 12300-12306.
- Reddy, R.K., Charles, W.N., Sklavounos, A. ve ark. (2021). The effect of smoking on Covid-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 93, 1045–1056.

- Rengganis, I., Soegiarto, G., Sinto, R. Aspek imunologis imunisasi. In: Djauzi S, Rengganis I, Sundoro J, Koesnoe S, Soegiarto G, Maria S, editors. Pedoman imunisasi dewasa 2017. Jakarta: Interna Publishing, 37–54.
- Roper, R.L., Rehm, K.E. (2009). SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines*, 8 (7), 887–98.
- Rosen, G., Sellars, S.L. (1980). The stapedius reflex in idiopathic facial palsy. *J. Laryngol.Otol*, 94 (9), 1017e1020.
- Sánchez-Ramón, S., Conejero, L., Netea, M.G. ve ark. (2018). Trained immunity-based vaccines: a new paradigm for the development of broad-spectrum anti-infectious formulations. *Front Immunol*, 9, 2936.
- Somekh, I., Hanna, H.Y.H., Heller, E. ve ark. (2020). Age-dependent sensory impairment in Covid-19 infection and its correlation with Ace2 expression. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39 (9), 270-272.
- Stasiak, M., Tymoniuik, B., Stasiak, B., Lewiński, A. (2019). The risk of recurrence of subacute thyroiditis is HLA-dependent. *Int J Mol Sci*, 20 (5),1089. doi: 10.3390/ijms20051089. PMID: 30832406; PMCID: PMC6429176.
- Suzuki, M., Saito, K., Min, W.P. ve ark. (2007). Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 117, 272-277.
- Tseng, C. ve ark. (2012). Immunization with SARS Coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS ONE*, 7 (4).
- Turkey says China's Sinovac COVID vaccine %91,25 effective in late trials. Erişim adresi: <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-turkey-chinaint-idUSKBN28Y1R3.1>. Erişim tarihi: 11.05.2021.
- Velipaşaoğlu, S. (2020). Osmangazi Tıp Dergisi, Sosyal Pediatri Özel Sayısı, 1-5.
- Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L.R., ve ark. (2018). Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. 50, 110-120.
- Walls, A.C. ve ark. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*.
- Ying, L., Zhang, H.Q., Huang, Z. Ve ark. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARSCoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virüs transmission pathways. *J. Pathol*, 203, 622–630.
- Zou, X., Chen K., Zou J. ve ark. (2019). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019- nCoV infection. *Front Med*, 14 (2), 185–192.

İLGİLİ MAKAMA;

Ekin Yayınevi 1988 yılından beri ulusal ve uluslararası düzeyde düzenli olarak faaliyet göstermektedir. Yayınladığımız kitaplar ulusal ve uluslararası yüksek öğretim kurumu ve kütüphane kataloglarında yer almaktadır.

Bilgilerinize arz ederim.

EKİN BASIM YAYIN DAĞITIM
Mehmet OYMAK
Şehreküstü Mah. Cumhuriyet Cad.
Durak Sk. No:2 Osmangazi-BURSA
Tel:0.224 220 16 72 - 223 04 37
Osmangazi V.P. T.C. 302 8625 2480