

COVID-19 Geiren Gebelerde rs4766664 (OAS 1) - rs10735079 (OAS 3) Polimorfizmleri Klinik Seyre Etkili Mi?

Sema Yılmaz Kırık¹, Şua Sümer¹, Nazlım Aktuğ Demir¹, Onur Ural¹, Ebru Marzioğlu Özdemir², Özlem Seçilmiş³, Tülün ora²

¹Seluk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

²Seluk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

³Seluk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

GİRİŞ ve AMAÇ

Oligoadenilat siklaz (OAS) genleri, kromozom 12 üzerinde bulunan antiviral savunmada görevli IFN ile indüklenebilir genlerdir.

OAS genlerindeki birçok tek nükleotid polimorfizminin (SNP) viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu keşfedilmiştir.

Diğer taraftan COVID-19 gebelerde normal popülasyona göre daha ağır seyredebilmektedir ve bu süreçle ilgili aydınlatılamamış birçok veri bulunmaktadır.

Bu çalışmada, COVID-19 geçiren gebelerde genetik zeminin hastalığın klinik seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:

- Bu çalışma gebeliği sırasında SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan **169 gebe** üzerinde yapıldı.
- Hastalık şiddetine göre hastalar, ABD-NIH kriterleri önerisiyle beş gruba ayrıldı (**asemptomatik, hafif, orta, ciddi, kritik**).
- Ayrıca **hafif ve ciddi hastalık** tanımlamasıyla istatistiksel inceleme 2 grupta yeniden yapıldı.
- Proje kapsamında **GEN 1 (rs4766664, OAS 1) ve GEN 2 (rs0735079, OAS 3)** olmak üzere Nükleotid Veri Tabanı Kodları bilinen SNP oligonükleotid tasarımları RT-PCR cihazında çalışıldı.
- Genotipler **normal, mutant ve heterozigot** olarak tabloya işlendi.
- Çalışma için Selçuk Üniversitesi'nden etik kurul onayı ve BAP desteği alındı.

Veri Analizi

İlgili gen bölgesi üzerinde mutasyon tespiti için FAM ve HEX allelleri için floresan boya işaretli probler kullanıldı. Real time PCR cihaz sonuçlarında bu ışımalara göre genotipler normal, mutant ve heterozigot olarak tabloya işlendi.

GEN 1: rs4766664: OAS 1 Mutasyon analizi

- T/T (NORMAL): 1
- T/A VEYA A/T (TAŞIYICI):2 T/G VEYA G/T (TAŞIYICI):2
- A/A VEYA G/G (HOMOZİGOT MUTANT):3

GEN 2: rs0735079: OAS 3 Mutasyon analizi

- G/G (NORMAL):1
- G/A VEYA A/G (TAŞIYICI):2 G/C VEYA C/G (TAŞIYICI):2
- A/A VEYA C/C (HOMOZİGOT MUTANT):3 olarak adlandırıldı.

BULGULAR

- Gebelerin ortalama yaşı 29,85±5,37 (min:19 max:44)
- En sık semptomlar öksürük, nefes darlığı ve kas eklem ağrısı
- Hastaların 5'inin hastaneye ilk başvuru anında, 11'inin ise servis takibi sırasında YBÜ'ye ihtiyacı oldu ve toplamda **16 (%9,5)** hasta YBÜ'ye kabul edildi.
- Hastaların **%49,1'inin (n:83) oksijen ihtiyacı** oldu.
- Görüntüleme bulgusu saptanan hastaların (n:64) 43'ünde (%67,2) ≤%50 tutulum olduğu, 21'inde (%32,8) ise >%50 tutulum olduğu görüldü.
- ABD-NIH belirlediği kriterlere göre çalışmada yer alan gebelerin **%42'sinde hastalık şiddetinin hafif hastalık olduğu** görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelerin NIH skorlamasına göre hastalık şiddeti dağılımı

Hastalık şiddeti	n	%
Asemptomatik hastalık	15	8,9
Hafif hastalık	71	42
Orta derecede hastalık	35	20,7
Ciddi/şiddetli hastalık	33	19,5
Kritik hastalık	15	8,9

- Gebelik trimesterlerine göre dağılımı incelendiğinde;
 - ✓ %15,4'ü (n:26) birinci trimesterde,
 - ✓ %29,6'sı (n:50) ikinci trimesterde,
 - ✓ %55'i (n:93) ise üçüncü trimesterde idi.
- Gebelik trimesteri ile yoğun bakım kabulü arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,020$). Gebelik trimesteri arttıkça yoğun bakım kabulünün daha fazla olduğu gözlemlendi.
- Birinci trimester gebelerde hastalık daha fazla oranda hafif şiddette olarak belirlenirken, kritik şiddette gebelerin %93,3'ü üçüncü trimester olan gebelerdi ($p:0,003$).

Gebelerin genetik analiz sonuçları

	Minör allel frekansı	Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant
n(%)				
Gen 1- OAS 1 (T>G)	226 (%66,8)	18 (%10,7)	76 (%45,0)	75 (%44,4)
Gen 2- OAS 3 (G>A)	227 (%67,1)	18 (%10,7)	75 (%44,4)	76 (%45,0)

- Gen 1 (OAS 1) ve Gen 2 (OAS 3)'nin hastalarda **büyük oranda taşıyıcı ve homozigot olarak dağılım** gösterdiği izlendi.
- Gen 1 (OAS 1) taşıyıcı gebe oranı %45 (n:76), homozigot mutant oranı %44,4 (n:75) iken nokta mutasyon saptanmayan gebe oranı ise %10,7 (n:18) idi.
- Gen 2 (OAS 3) taşıyıcı gebe oranı %44,4 (n:75), homozigot mutant oranı %45 (n:76) iken nokta mutasyon saptanmayan gebe oranı ise %10,7 (n:18) olarak saptandı.

Gen 1 (OAS 1)		Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant
		n(%)		
Hastalık şiddeti	Asemptomatik	-	10(%66,7)	5(%33,3)
	Hafif	12(%16,9)	29(%40,8)	30(%42,3)
	Orta	3(%8,6)	12(%34,3)	20(%57,1)
	Ciddi/şiddetli	3(%9,1)	16(%48,5)	14(%42,4)
	Kritik	-	9(%60,0)	6(%40,0)
Hastalık şiddeti	Hafif	12(%14,0)	39(%45,3)	35(%40,7)
	Ciddi	6(%7,2)	37(%44,6)	40(%48,2)
Yoğun bakım kabulü	Yok	18(%11,8)	67(%43,8)	68(%44,4)
	Var	-	9(%56,3)	7(%43,8)
Oksijen desteği	Yok	10(%11,6)	41(%47,7)	35(%40,7)
	Var	8(%9,6)	35(%42,2)	40(%48,2)
Highflow	Yok	18(%11,5)	69(%43,9)	70(%44,6)
	Var	-	7(%58,3)	5(%41,7)
CPAP	Yok	18(%11,2)	70(%43,5)	73(%45,3)
	Var	-	6(%75,0)	2(%25,0)
Entübasyon	Yok	18(%11,1)	72(%44,4)	72(%44,4)
	Var	-	4(%57,1)	3(%42,9)

Gen 1 (OAS 1) ve Gen 2 (OAS 3) durumuna göre; 5 bölümlü kategorize edilmiş hastalık şiddeti (asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli, kritik) ve 2 bölümlü kategorize edilmiş hastalık şiddeti (hafif-ciddi hastalık) arasında farklılık tespit edilmedi.

Gen 1 (OAS 1) ve Gen 2 (OAS 3) normal, taşıyıcı ve homozigot mutant durumuna göre yoğun bakım kabulü, oksijen desteği, highflow, CPAP ve entübasyon durumunda farklılık belirlenmedi

- Gen 1 (OAS 1) ve Gen 2 (OAS 3) normal, taşıyıcı ve homozigot mutant durumuna göre;
 - ✓ başvuruda semptom varlığı,
 - ✓ COVID-19 uyumlu semptomlar için fark tespit edilmedi.
- Gen 1 (OAS 1) ve Gen 2 (OAS 3)'ün laboratuvar parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde; CKMB, troponin, D-dimer başlangıç, 3-5.gün ve 7-10.gün değerlerindeki değişime Gen 1 (OAS 1) ve Gen 2 (OAS 3) mutasyon varlığının etkili olduğu belirlendi.

(Gen 1 için p değeri sırasıyla 0,006, 0,001, 0,006) (Gen 2 için p değeri sırasıyla 0,006, 0,001, 0,005).

Tartışma

- COVID-19 oldukça heterojen klinik tablolar sahip bir hastalıktır.
- İnsanın genetik temelinin, birçok hastalığın seyrinde farklılıklara neden olduğu gösterilmiştir.
- SARS-CoV-2 için duyarlılık ve şiddetten sorumlu genetik faktörlerin analiz edilmesi esastır.
- Pairo Castineira ve ark.'ları 2.000'den fazla COVID-19 hastasında yapılan bir GWAS çalışmasında, LZTFL1, CCHCR1, **OAS1**, **OAS2**, **OAS3**, DPP9, TYK2 ve IFNAR2 dahil olmak üzere çeşitli duyarlılıkla ilişkili genleri ortaya çıkarmıştır.
- Ancak gebe popülasyon üzerinde COVID-19'un genetik zeminin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya literatür taramasında ulaşamamıştır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız insan genetik faktörlerinin gebelerde COVID-19 belirti ve semptomları üzerindeki rolünü araştıran ilk çalışmadır.
- Çalışmamızın sonucunda gebelerde OAS 1 ve OAS 3 genlerinin COVID-19 seyrinde hastalık ciddiyeti üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

- Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu kısıtlılıklar arasında;
 - ✓ Kontrol grubunun olmaması,
 - ✓ Hasta sayısının azlığı,
 - ✓ Yeni çıkan varyantları içermemesi,
 - ✓ Mortal seyreden hastaların dahil edilememesi,
 - ✓ İzofom aktivite incelememizin yapılmaması sayılabilir.
- Çok daha geniş kapsamlı ve uluslararası çalışmalar ile hem genetik hem de coğrafik çeşitlilik sağlanarak OAS 1(rs4766664) ve OAS 3(rs10735079) polimorfizmi ile kritik COVID-19 hastalığı arasında ilişkinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.





İlginiz ve sabrınız için teşekkür ederiz....