

İNTERFERON RESEPTÖR GENİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİNİN COVID-19'LU GEBELERDEKİ KLİNİK ETKİSİ

Burcu Türkseven, Nazlım Aktuğ Demir, Şua Sümer, Onur Ural, Ebru Marzioğlu Özdemir, Özlem Seçilmiş, Tülin Çora

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



GİRİŞ-AMAÇ

- ✓ COVID-19, SARS-CoV-2'nin neden olduğu, asemptomatik infeksiyondan ciddi solunum yetmezliğine kadar değişebilen farklı kliniklerle seyreden bir infeksiyon hastalığıdır.
- ✓ Dünya Sağlık Örgütü 12 Mart 2020'de COVID-19 salgınıni pandemi olarak tanımlamıştır.
- ✓ Gebeler, oksijen tüketiminin artması, fonksiyonel rezidüel kapasitenin ve göğüs kompliyansının azalması gibi fizyolojik değişiklikler ve T lenfosit bağışıklığının değişmesi gibi immünolojik değişiklikler nedeniyle solunum patojenlerine, özellikle de pnömoniye karşı savunmasızdır.
- ✓ Bu nedenle SARS-CoV-2 virüs infeksiyonlarına bağlı daha yüksek maternal ve fetal morbidite ve mortalite izlenmektedir.

GİRİŞ-AMAÇ

- ✓ COVID-19'a karşı oluşan konakçı immün yanıtta Tip 1 interferonlar önemli bir rol almaktadır. Bu interferonlar interferon- α/β reseptör-1 (IFNAR1) ve IFNAR2 reseptör kompleksine bağlanarak etki gösterirler.
- ✓ COVID-19 ile ilgili yapılan genetik araştırmalarda Tip 1 IFN sinyal yolundaki bazı varyasyonların hastalığın şiddetine ve/veya duyarlılığına etki ettiği gösterilmiştir. Bunlar arasında IFNAR2 varyasyonları da bulunmaktadır.
- ✓ IFNAR2'nin artan ekspresyonu, kritik hastalık riskini azaltmıştır.

GİRİŞ-AMAÇ

- ✓ IFNAR2 rs2236757 G alelinin IFNAR2 ekspresyonunu arttırarak şiddetli COVID-19 olasılığını azalttığı belirtilmiştir.
- ✓ IFNAR2 rs13050728 C alelinin tüm dokularda (iskelet kası hariç) daha yüksek IFNAR2 ekspresyonuna yol açarak COVID-19'a bağlı hastaneye yatış riskini azalttığı gösterilmiştir.
- ✓ Çalışmamızda bu bilgiler ışığında riskli grup olarak kabul edilen, kanıtlı SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği bulunan gebe hastalarda, hastalık ciddiyeti ile ilişkilendirilen IFNAR2 genindeki iki SNP'ye (tek nükleotid polimorfizimleri) bağlı gen ifadesi değişikliğinin (GEN 1: rs2236757 ve GEN 2: rs13050728) klinik seyir üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD

- ✓ Çalışma için Selçuk Üniversitesi'nden etik kurul onayı ve BAP desteği alındı.
- ✓ Bu çalışma gebeliği sırasında SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan **173 gebe** üzerinde yapıldı.
- ✓ Hastalık şiddetine göre hastalar, ABD-NIH kriterleri önerisiyle beş gruba ayrıldı (**asemptomatik, hafif, orta, ciddi, kritik**).
- ✓ Rutin kontrol için hastaneye başvurdukları dönemde yapılan tetkikler sırasında artan tam kan örneklerinde DNA ekstraksiyonu yapıldı.
- ✓ Proje kapsamında Nükleotid Veri Tabanı Kodları **IFNAR2 rs2236757 (A>G) ve IFNAR2 rs13050728 (T >C) olan** SNP oligonükleotid tasarımları RT-PCR cihazında çalışıldı.
- ✓ Genotipler **normal, taşıyıcı (heterozigot mutant) ve homozigot mutant** olarak ayrıldı.

Veri Analizi

➤ GEN 1: IFNAR2 rs2236757 (A>G) Mutasyon analizi

➤ A/A (NORMAL)

➤ G/A VEYA A/G (TAŞIYICI)

➤ G/G (HOMOZİGOT MUTANT)

➤ GEN 2: IFNAR2 rs13050728 (T>C) Mutasyon analizi

➤ T/T (NORMAL)

➤ T/C VEYA C/T (TAŞIYICI)

➤ C/C (HOMOZİGOT MUTANT)

BULGULAR

	n	%
Yaş aralığı		
< 25	38	22
25.1-30	59	34,1
30.1-35	51	29,5
35.1-40	20	11,6
> 40	5	2,9
Oksijen saturasyon değeri		
95-100 (normal)	123	71,1
91-94 (hafif hipoksi)	24	13,9
86-90 (orta derecede hipoksi)	17	9,8
85 ve altı (ağır hipoksi)	9	5,2

	n	%
Trimester dağılımı		
1. trimester	25	14,5
2. trimester	50	28,9
3. trimester	98	56,6
Mutasyon dönemi		
Yok	56	32,4
Alfa	24	13,9
Delta	67	38,7
Omicron	26	15
Ek hastalık varlığı		
Yok	132	76,3
Var	41	23,7
Gebelikle ilişkili durum		
Yok	152	87,9
Var	21	12,1

	n	%
Hastalık şiddeti		
Asemptomatik hastalık	15	8,7
Hafif hastalık	72	41,6
Orta derecede hastalık	36	20,8
Ciddi/şiddetli hastalık	33	19,1
Kritik hastalık	17	9,9
Yatış durumu		
Ayaktan takip edilen	32	18,5
Hastaneye yatırılan	141	81,5
YBÜ'ye kabul varlığı		
Yok	155	89,6
Var	18	10,4

BULGULAR

GEN 1: IFNAR2 rs2236757 için mutasyon analizi

- ✓ A/A: NORMAL
- ✓ A/G veya G/A: TAŞIYICI
- ✓ G/G: HOMOZİGOT MUTANT

GEN 2: IFNAR2 rs13050728 için mutasyon analizi

- ✓ T/T: NORMAL
- ✓ T/C VEYA C/T: TAŞIYICI
- ✓ C/C: HOMOZİGOT MUTANT

	Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant
	n(%)		
GEN 1 (IFNAR2-rs2236757)	27(%15,6)	70(%40,5)	76(%43,9)
GEN 2 (IFNAR2-rs13050728)	36(%20,8)	80(%46,2)	57(%32,9)

BULGULAR

- Çalışmamızda GEN 1 (IFNAR2-rs2236757) ve GEN 2 (IFNAR2-rs13050728) normal-taşıyıcı-homozigot mutant gebenin **hastalık şiddeti, YBÜ kabulü, oksijen desteği ihtiyacı (tek-çift), NİMV ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkisi incelendiğinde aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi.**

BULGULAR

		GEN1 (IFNAR2-rs2236757)			
		Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant	p
			N (%)		
ÜSYE semptom	Yok	23 (%85,19)	67 (%95,71)	76 (%100)	0,004
	Var	4 (%14,81)	3 (%4,29)	0 (%0)	

✓ Çalışmamızda **GEN 1 (IFNAR2-rs2236757GG)** homozigot mutant gebelerde **ÜSYE semptomu hiç görülmedi.**

BULGULAR

		GEN 2 (IFNAR2-rs13050728)			
		Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant	p
			N (%)		
ÜSYE semptom	Yok	29 (%80,56)	80 (%100)	57 (%100)	<0,001
	Var	7 (%19,44)	0 (%0)	0 (%0)	

- ✓ Aynı zamanda **GEN 2 (IFNAR2-rs13050728CC)** homozigot mutant ve **GEN 2 (IFNAR2-rs13050728CT)** taşıyıcı gebelerde de **ÜSYE semptomu hiç görülmedi.**

TARTIŐMA

- ✓ alıŐmamızda literatürle uyumlu olarak GEN 1 (IFNAR2-rs2236757) ve GEN 2 (IFNAR2-rs13050728) normal-taşıyıcı-homozigot mutant gebenin ÜSYE semptomları ile ilişkisi gösterilirken, literatürden farklı olarak hastalık Şiddeti, YBÜ kabulü, oksijen desteği ihtiyacı (tek-ift), NİMV ve entübasyon ihtiyacı ile aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- ✓ Bu durumun çalıŐmamızın kısıtlılıklarına bağlı olabileceği düşünöldü.
- ✓ Bu kısıtlılıklar arasında;
 - ✓ Kontrol grubunun olmaması
 - ✓ Hasta sayısının azlığı
 - ✓ çalıŐmamızın yeni çıkan varyantları içermemesi
 - ✓ Genetik incelemelerin kontrole çağrılan gebelerde yapılması yani mortal seyreden hastaların dahil edilememesi

SONUÇ

- Çalışmamız, insan genetik faktörlerinin COVID-19 belirti ve semptomları üzerindeki rolünü araştıran Türkiye'deki ilk ve dünya çapında sınırlı sayıdaki çalışmalardan birisidir. Ayrıca çalışmamız gebelerde COVID-19'un genetik faktörlerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.
- Bu çalışma genetik faktörlerin aydınlatılmasına katkıda bulunarak riskli kişilerin belirlenmesi, tedavi ve önlem sağlanabilmesi açısından ileride oluşabilecek olası bir viral pandemide bize yol gösterici olacaktır.



İlginiz için teşekkür ederiz

