

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Komplex immunológiai és hemosztazeológiai vizsgálatok SARS-CoV-2 vírusfertőzéssel szövődött terhességben**

Dr. Tóth Eszter Lilla

Témavezető:

Dr. Krasznai Zoárd Tibor, Ph.D.



DEBRECENI EGYETEM

Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2026

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>1</b>	<b>RÖVÍDÍTÉSEK JEGYZÉKE</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>ABSZTRAKT</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>BEVEZETÉS</b> .....	<b>7</b>
3.1	SARS-CoV-2 VÍRUS ÁLTAL OKOZOTT COVID-19 MEGBETEGEDÉS .....	7
3.1.1	SARS-CoV-2 vírusfertőzés .....	7
3.1.2	Klinikum, diagnosztika .....	9
3.1.3	Poszt-COVID állapot .....	10
3.2	SARS-CoV-2 FERTŐZÉS MAGYARORSZÁGI VONATKOZÁSA.....	11
3.3	SARS-CoV-2 ELLENI VÉDŐOLTÁSOK .....	11
3.4	COVID-19 MEGBETEGEDÉS A TERHESSÉG SORÁN.....	12
3.5	A HEMOSZTÁZIS RENDSZERE .....	14
3.5.1	Az érfal szerepe, a véralvadás folyamata .....	14
3.5.2	A fibrinolízis rendszere .....	15
3.5.3	A hemosztázis változása fiziológiás terhesség során .....	15
3.6	SZÜLÉSZETI VÉRZÉSEK .....	18
3.7	AZ IMMUNRENDSZER FIZIOLÓGIÁS VÁLTOZÁSA TERHESSÉG SORÁN .....	20
<b>4</b>	<b>CÉLKITŰZÉS</b> .....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>BETEGEK ÉS MÓDSZEREK</b> .....	<b>22</b>
5.1	BETEGEK ÉS MINTAVÉTEL .....	22
5.2	ETIKAI ENGEDÉLY .....	23
5.3	MINTAVÉTEL ÉS RUTIN LABORATÓRIUMI MÉRÉSEK.....	23
5.4	SPECIÁLIS HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK.....	23
5.5	TROMBIN GENERÁCIÓS VIZSGÁLATOK.....	24
5.6	IN VITRO ALVADÉK LÍZIS (CLA) MÉRÉSEK .....	25
5.7	INFLAMMATORIKUS CITOKINEK/KEMOKINEK VIZSGÁLATA .....	25
5.8	STATISZTIKAI MÓDSZEREK .....	26
<b>6</b>	<b>EREDMÉNYEK</b> .....	<b>27</b>
6.1	A VIZSGÁLT KOHORSZ KLINIKAI ALAPADATAI ÉS A RUTIN LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI .....	27
6.2	A VIZSGÁLT KOHORSZ KOAGULÁCIÓS PROFILJA .....	29
6.3	A VIZSGÁLT KOHORSZ FIBRINOLITIKUS PROFILJA .....	32
6.4	A VIZSGÁLT KOHORSZ CITOKIN/KEMOKIN PROFILJA .....	34
6.5	A CITOKIN/KEMOKIN PROFIL ÉS A KOAGULÁCIÓS ÉS FIBRINOLITIKUS PARAMÉTEREK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS A VIZSGÁLT POPULÁCIÓKBAN.....	36
6.6	COVID-19 MEGBETEGEDÉS SÚLYOSSÁGÁNAK MEGOSZLÁSA, A HEMOSZTÁZIS ÉS INFLAMMATORIKUS MARKEREKKEL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSE.....	38
6.7	A HEMOSZTÁZIS ÉS AZ INFLAMMATORIKUS MARKEREK IDŐFÜGGŐ CSÖKKENÉSE A POSZT-COVID-19 CSOPORTBAN .....	41
6.8	A PPH ÉS A VIZSGÁLT HEMOSTASIS ÉS INFLAMMATORIKUS MARKEREK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS.....	43
6.9	A KLINIKAI UTÁNKÖVETÉS EREDMÉNYEI.....	45
<b>7</b>	<b>KOMPLEX HEMOSZTÁZEOLÓGIAI, FIBRINOLÍZIS ÉS INFLAMMATORIKUS CITOKIN/KEMOKIN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI INTRAUTERIN MAGZATI ELHALÁS ESETÉN EGY SARS-COV-2 FERTŐZÖTT GRAVIDÁBAN</b> .....	<b>47</b>

7.1.1	Esetleírás .....	47
7.1.2	Rutin laboratóriumi vizsgálatok eredményei .....	48
7.1.3	Hemosztázis paraméterek vizsgálatának eredményei .....	50
7.1.4	A citokin/kemokin profil vizsgálatának eredményei .....	52
7.1.5	A placenta szövettani vizsgálata .....	54
<b>8</b>	<b>DISZKUSSZIÓ.....</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>LIMITÁCIÓK .....</b>	<b>60</b>
<b>10</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSAI.....</b>	<b>61</b>
<b>11</b>	<b>ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>62</b>
<b>12</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>63</b>
<b>13</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>64</b>
<b>14</b>	<b>TÁRGYSZAVAK.....</b>	<b>70</b>
<b>15</b>	<b>KEYWORDS .....</b>	<b>71</b>
<b>16</b>	<b>KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS .....</b>	<b>72</b>
<b>17</b>	<b>SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>73</b>

## 1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

„a”	a véralvadási faktorok aktivált formája
AC	abdominal circumference, haskőrfogat
ACE2	angiotenzin-konvertáló enzim-2
APTI	aktivált parciális tromboplasztin idő
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BMI	body mass index, testtömeg index
CI	konfidencia intervallum
CLA	clot-lysis assay, alvadék-lízis vizsgálat
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CRP	C-reaktív protein
ELISA	enzyme-linked immuno-assay, enzim-kötött immunoesszé
ETP	endogén trombin potenciál
FV	V-ös faktor
FVII	VII-es faktor
FVIII	VIII-as faktor
FX	X-es faktor
FXI	XI-es faktor
FXII	XII-es faktor
FXIII-A <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	tetramer XIII-as faktor
FXIII-B	XIII-as faktor B alegysége
FXIII	XIII-as faktor
GOT	glutamát-oxálacetát transzamináz (aszpartát aminotranszferáz)
GPT	glutamát-piruvát transzamináz (alanin aminotranszferáz)
HC	head circumference, fejkőrfogat
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; hemolízissel, magas májenzimekkel és alacsony trombocitaszámmal járó tünetegyüttes
IFN	interferon
Ig	immunglobulin
IL	interleukin
IQR	interkvartilis tartomány
LDH	laktát dehidrogenáz
LMWH	low molecular weight heparin, alacsony molekula súlyú heparin

MCP-1	monocyta kemoattraktáns protein-1
MMP	mátrix metalloproteináz
MOF	Multiple Organ Failure, többszervi elégtelenség
n	beteggek száma
NHS	National Institutes of Health
O <sub>2</sub>	oxigén
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1
PI	protrombin idő
PPH	posztpartum vérzés
RT-PCR	valós idejűpolimeráz láncreakció
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
SD	standard deviáció
t-PA	szöveti plazminogén aktivátor
TF	szöveti faktor
TFPI	szöveti faktor útvonal inhibitor
TI	trombin idő
TNF	tumornekrózis faktor
u-PA	urokináz típusú plazminogén aktivátor
VWF	von Willebrand faktor
WHO	World Health Organization
α <sub>2</sub> -PI	α <sub>2</sub> -plazmin inhibitor
γGT	gamma-glutamil transzferáz

## 2 ABSZTRAKT

**BEVEZETÉS.** A SARS-CoV-2 vírusfertőzés jelentős immunválaszt vált ki, befolyásolja a hemosztázis egyensúlyát, de jelenleg is kevés tanulmány áll rendelkezésünkre a COVID-19 asszociált koagulopathia és betegség okozta citokin/kemokin felszabadulás mértékéről várandósokban.

**CÉLKITŰZÉS.** Célunk volt megvizsgálni az igazoltan SARS-CoV-2 fertőzött gravidákban a COVID-19 asszociált koagulopathia hemosztázis markereit és citokin profilját, majd az eredményeket összevetni egészséges, korban és terhességi hétben illesztett várandósok eredményeivel, külön vizsgálva a koagulopathia hemosztázis markereit és citokin profilját méhen belüli elhalás esetén.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.** Obszervációs eset-kontroll tanulmányunkba 100 igazolt SARS-CoV-2 fertőzött (COVID-19+) 28-40. gesztációs hétben járó és 100 korban és terhességi hétben illesztett egészséges várandós (kontroll) került beválogatásra. A kontroll csoporton belül elkülönítettük azokat, akik a közelmúltban átvészelték a COVID-19 megbetegedést (poszt-COVID-19). A vérmintákból rutin laboratóriumi, speciális hemosztázis és inflammatorikus citokin/kemokin vizsgálatokat is végeztünk. Dokumentáltuk a szülés módját, az esetleges komplikációkat, az újszülöttek perinatalis adaptációját, a szülést követő 6 hetet.

**EREDMÉNYEK.** A COVID-19+ csoportban az APTI szignifikáns megnyúlása volt megfigyelhető a kontrollokhoz képest. A COVID-19+ és a poszt-COVID-19 csoportban a FVIII aktivitás szignifikánsan alacsonyabb volt, a COVID-19+ gravidák szignifikánsan magasabb VWF antigén szintekkel rendelkeztek a poszt-COVID-19 várandósokhoz képest. A COVID-19+ csoportban szignifikánsan alacsonyabb FXIII aktivitás volt megfigyelhető a poszt-COVID-19 várandósokhoz képest. A FVIII és FXIII szintek súlyosabb COVID-19 betegség esetén szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A COVID-19+ csoportban a trombin generáció mértéke csökkent volt a másik két csoporthoz képest. A COVID-19+ és a poszt-COVID-19 csoportban jelentős mértékű hyperfibrinolízis volt megfigyelhető. A COVID-19+ csoportban a citokin szintek szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoporthoz képest. COVID-19+ csoportban HELLP szindróma egy esetben, jelentős posztpartum vérzés négy esetben alakult ki, kifejezett eltérésekkel a koagulációs, a citokin/kemokin és az alvadék-lízis vizsgálatokban. Méhen belüli elhalással szövődött esetben is kifejezett eltéréseket tapasztaltunk.

**KONKLÚZIÓ.** A vizsgált kohorszban a SARS-CoV-2 fertőzés okozta jelentős hemosztázis diszregulációt, emelkedett inflammatorikus citokin szinteket figyeltünk meg, melyek súlyosabb fertőzés, klinikai szövődménnyel társuló terhesség esetén kifejezettebbek voltak.

### 3 BEVEZETÉS

#### 3.1 SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 megbetegedés

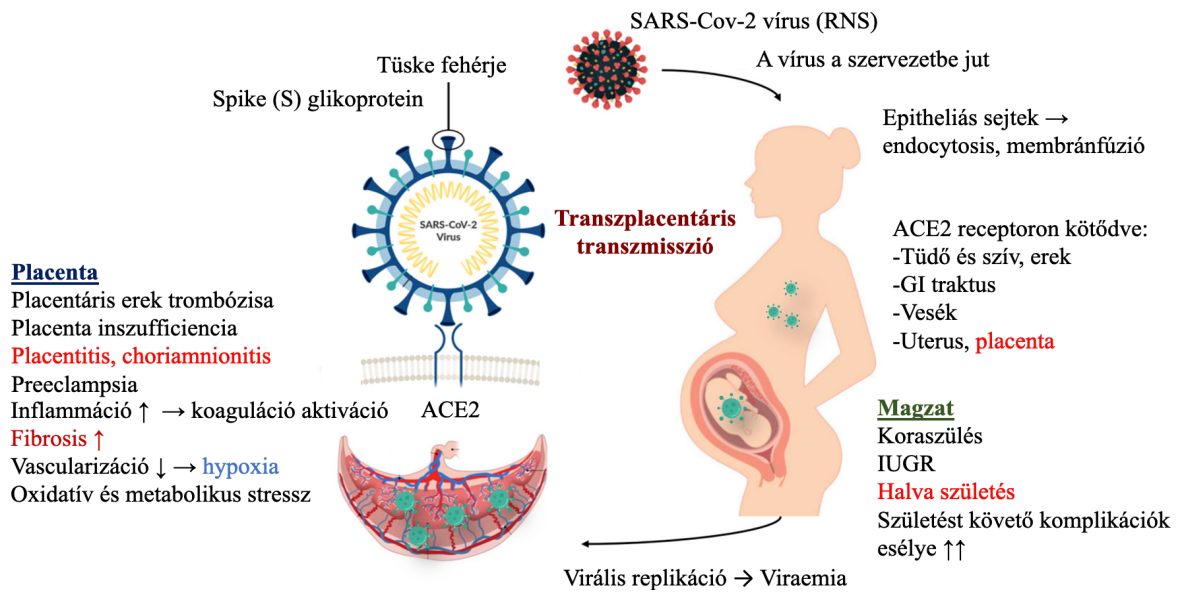
##### 3.1.1 SARS-CoV-2 vírusfertőzés

A COVID-19 megbetegedés első eseteit 2019 decemberében Wuhan városában, Hubei tartományban, Kínában jelentették [1]. A járványt 2020. március 11-én az Egészségügyi Világszervezet (WHO) világjárvánnyá nyilvánította. A fertőzés hátterében a Coronaviridae családba tartozó SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) vírus igazolódott[1].

A vírus az egyszálú ribonukleinsav (RNS) genommal rendelkező kórokozók közé tartozik. A virion gömb alakú, átmérője 80-120 nm közötti. A vírus felépítésben négy struktúrfehérje vesz részt: S (spike), E (envelope), M (membrane) és a genomhoz kapcsolódó N (nucleocapsid) protein. Az S tüskefehérje két alegységre osztható - S1 és S2 – melyek közül az S1 tartalmazza a receptorkötő domént (RBD), melynek a fertőzőképességében van szerepe [2] .

A SARS-CoV-2 fertőzés pathomechanizmusát a várandósság során az 1. ábra szemlélteti. A fertőzés cseppfertőzéssel terjed, a fertőzött személy tüsszentés, köhögés révén a levegőbe juttatja vírust. A SARS-CoV-2 tüske fehérjéjének segítségével lép a hámsejtekbe endocitózis vagy a membrán fúziója révén, az angiotenzin-konvertáló enzim-2 (ACE2) receptorhoz kötődve.

Ezen receptorok a szervezet számos területén megtalálhatóak, de a vírus szempontjából kiemelt jelentőségűek a tüdő alveolusain, a szív- és érrendszeren, a gasztrointesztinális (GI) traktuson, a veséken és a placentán lévők. A vírus RNS-ét a citoplazmába bocsátja, replikálódik, majd az extracelluláris térbe és keringésbe jutva kialakul a viraemia (1.ábra). A fertőzés során aktiválódik mind a celluláris, mind a humorális immunrendszer. A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 megbetegedés első leírása óta ismert, hogy a fertőzés jelentősen emeli a trombózis rizikót és befolyással van a hemosztázis egyensúlyára [3]. A COVID-19 asszociált koagulopathia ma már egy önálló entitás. A patomechanizmus során a koronavírus fertőzés következtében kialakuló fokozott immunválasz, citokin vihar következtében az endothelsejtek aktivációja, károsodása és diszfunkciója miatt a koagulációs és fibrinolitikus kaskád aktiválódik több mechanizmus révén, amely során aktiválódnak a vérlemezkék, fokozódik a trombin generáció, a fehérvérsejtek aktivációját követően neutrophil extracelluláris csapdák jönnek létre. A komplement rendszer is aktiválódik, a természetes antikoaguláns útvonalak és a fibrinolízis diszregulációja alakul ki [4-7].



**1. ábra A SARS-CoV-2 vírus fertőzés és a lehetséges vertikális transzmisszió pathomechanizmusa várandósság során**

ACE2, angiotenzin-konvertáló enzim-2; GI, gasztrointestinalis; IUGR (intarauterine growth retardation), méhen belüli növekedés elmaradása; RNS, ribonukleinsav; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

### 3.1.2 Klinikum, diagnosztika

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 megbetegedés súlyosabb tünetekkel és lefolyással járhat idős emberek, krónikus betegséggel élők (pl.: diabetes mellitus, hypertonia), immunhiányos vagy immunkomprimált (pl.: immunszuppresszív terápia, szteroid kezelés) állapotban lévők esetén. A fertőzést követően a lappangási idő 2-14 nap közötti, variánstól függően a leggyakoribb tünetek a szagló-és ízlelőképeség elvesztése, levertség, láz, köhögés, fejfájás, izom és ízületi fájdalmak, hányinger és hasmenés. A fertőzöttek jelentős része tünetmentes vagy enyhe-középsúlyos tünetekkel átvészeli a fertőzést, míg 10-20%-nál - leggyakrabban társbetegségek - esetén súlyos állapot, légzési elégtelenség, tüdőgyulladás, annak felülfertőződése esetén szepszis, a gyulladáshoz fokozott termelődésével járó, úgynevezett citokinvihar, később többszervi elégtelenség (MOF) alakulhat ki [1].

A járvány kezdetétől fogva több nemzetközi szervezet is (WHO, NHS) a COVID-19-ben szenvedő betegek légzési és klinikai állapota alapján javasolja súlyossági besorolást. Ez a megközelítés segítheti a terápiás döntések meghozatalát, valamint előre jelzi a klinikai állapotromlás kockázatát a kórházi felvétel során. Fontos azonban kiemelni, hogy a COVID-19 jellegzetesen klinikai, funkcionális és radiológiai szempontból is disszociált betegség, és gyakran jól tolerált hipoxémiát okoz, amely nem tükrözi pontosan a betegség súlyosságát.

A betegség megfelelő kezeléséhez a korai felismerés elengedhetetlen. A vírus örökítőanyagát orr-garat vagy torok törlésből vett minta PCR (polimeráz láncreakció) analízise során ki lehet mutatni. A PCR vizsgálatok mellett, az úgynevezett gyors tesztek (RAT, rapid antigen test) is segíthetik a diagnosztikát. Az átfertőzés, megfelelő oltási válasz kimutatására nukleokapszid és spike-protein elleni immunglobulinokat kimutató szerológiai (IgG, IgM) vizsgálat végezhető. A laboratóriumi vizsgálatok során emelkedés figyelhető meg az akut fázis fehérjék (C-reaktív protein, ferritin), egyes citokinek (pl.: TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF) és a transzaminázok szintjében [8].

COVID-19 asszociált coagulopathia esetén a leggyakrabban észlelt eltérések közé tartozik a D-dimer szint emelkedése (a fibrin lebomlási terméke, mely a fibrinképződés és fibrinolízis biomarkereként szolgál), mérsékelt trombocitopénia, valamint az enyhén megnyúlt protrombin idő [9, 10]. A járvány elején Huang és munkatársai beszámoltak arról, hogy az intenzív osztályon (ICU) kezelt COVID-19-betegek D-dimer szintje jelentősen magasabb, mint a nem intenzív osztályos betegeké [1]. Guan és munkatársai szerint a trombocitopénia (<150 G/L) előfordulási aránya 36,2%, az intenzív osztályos betegek körében pedig 57,7% volt. Egy alcsoport-elemzés alapján a trombocitopénia ötszörös kockázatot jelentett a súlyos COVID-19

kialakulására. A fibrinogén szint a COVID-19 betegség során emelkedik, különösen ARDS esetén, ez megfelel egy gyulladáshoz, ugyanakkor a szakirodalmi adatok alapján nem prognosztikai marker. Az emelkedett fibrinogén szint hozzájárulhat a plazma hiperviskozitációhoz, ami fokozza az endothelkárosodás és trombózis kockázatát [11].

Megnyúlt APTI is megfigyelhető volt a súlyos betegek esetében, amelynek megnyúlása a normál plazmával végzett keverési próba esetén sem korrigált, lupus anticoagulans (LA) jelenlétét is kimutatták. Ezért az eltérés klinikai jelentősége bizonytalan, de felhívja a figyelmet arra, hogy az APTI megnyúlás kivizsgálást igényel, és nem jelent kontraindikációt az antikoagulációra [12].

Az endothel aktiváció laborparaméterei lehetnek: lymphopenia, trombocitopénia, emelkedett VWF és VIII-as faktor szintek. A tromboelasztográfiás vizsgálatok (TEG) szintén igazolták a hiperkoagulabilitást COVID-19 megbetegedés esetén intenzív osztályon fekvő betegek esetén, de fontos, hogy ez az állapot nem járt együtt a természetes antikoaguláns faktorok (antitrombin, protein C, protein S) szignifikáns csökkenésével [13].

A komplementrendszer aktivációja – amelyet a C5b-9 és C4d komplementkomponensek lerakódása jelez a mikrokeringésben – szintén hozzájárulhat a mikrovaszkuláris károsodáshoz és trombózishoz a súlyos COVID-19 kórlefolyásának patomechanizmusában [14, 15].

### **3.1.3 Poszt-COVID állapot**

Az akut COVID-19 fertőzést az esetek körülbelül egytizedében elhúzódó tünetek követik – ezt nevezzük long-COVID szindrómának. A betegség világszerte körülbelül 65 millió embert érint. Hátterében számos patofiziológiai folyamat állhat; beleértve a vírusokhoz kapcsolódókat (a SARS-CoV-2 perzisztálása, reaktivációja, valamint baktériumokat elpusztító, ún. bakteriofág hatása), a gazdaszervezethez kapcsolódó tényezőket (krónikus gyulladás, anyagcsere- és endokrin diszreguláció, immunzavar és autoimmun folyamatok), valamint magának az aktív betegségnek a következményeit (az elsődleges fertőzés okozta szövetkárosodás, szöveti hypoxia, a gazdaszervezet mikrobiomjának felborulása, valamint az autonóm idegrendszer működési zavara). Ezen mechanizmusok összetett eredményeképpen alakul ki a betegség hosszú távú fennmaradása, amelyet trombotikus endothelitisz, endothel gyulladás, fokozott vérlemezke és a koagulációs kaskád fokozott aktivációja jellemez. Az érrendszeri és véráramlási rendellenességek az összes szervrendszert érintik, és egységes patofiziológiai útvonalaként szolgálnak a hosszú COVID különféle tüneteinek kialakulásában [16].

A COVID-19-ből felépült és kórházból elbocsátott betegek körülbelül 87%-ánál legalább egy hosszú COVID tünet jelentkezik a fertőzést követő 60 napon belül. Az érintettek 32%-a egy

vagy két tünetet tapasztal, míg 55%-uk három vagy több tünetet is. A leggyakoribb tünetek: fáradtság (53,1%), nehézlégzés (43,4%), ízületi fájdalom (27,3%), mellkasi fájdalom (21,7%). Ritkábban előforduló tünetek közé tartozik a köhögés, bőrkiütés, szívdobogásérzés, fejfájás, valamint a bizsergés vagy „tűszúrás-szerű” érzés [17, 18].

### **3.2 SARS-CoV-2 fertőzés magyarországi vonatkozása**

Magyarországon az első fertőzöttet 2020. március 4-én regisztrálták. A magyar eljárásrend a nemzetköziesekhez hasonlóan COVID-19 pozitívnak azokat tekintette, akiknél legalább az egyik laboratóriumi kritérium (SARS-CoV-2 fertőzés igazolása nukleinsav kimutatással – PCR, illetve 2020. november 7. napjától rapid antigén (RAT) gyorseszttel) teljesült. A COVID-19 világjárvány első két évében Magyarországon – 2020. március 4. és 2022. március 6. között – öt hullám zajlott, amely során a regisztrált esetek száma meghaladta az 1,8 milliót. A pandémia kezdetétől 2021. decemberéig a SARS-CoV-2 vírus öt variánsát azonosították, ezek az Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) és Omicron (B.1.1.529) variánsok voltak. A járvány negyedik hulláma 2021 őszén jelentkezett Magyarországon a delta-variánssal, ezen variáns mutatta az egyik leggyorsabb terjedést és súlyosabb megbetegedést okozott, mint a korábbi variánsok. A negyedik hullámot követően az omikron variáns elindította az ötödik járványhullámot. Ez a variáns enyhébb lefolyású megbetegedéseket okozott, mint a delta-variáns, de rendkívüli terjedési képességének köszönhetően rövid idő alatt a legtöbb regisztrált COVID-19 megbetegedést okozta Magyarországon és világszerte is [19].

### **3.3 SARS-CoV-2 elleni védőoltások**

A magyar lakosság oltása már a 2. járványhullám végén, 2020 decemberében megkezdődött, kezdve az egészségügyben dolgozókkal [19]. Az első védőoltást, az mRNA-1273-at, a Moderna fejlesztette ki 2020 kora tavaszán, klinikai vizsgálatai pedig Kínában kezdődtek 2020 márciusában. A Pfizer/BioNTech egy hasonló védőoltást, a BNT162b2-t fejlesztett ki [20, 21]. Ezen vakcinacsalád bizonyítottan elősegíti egy korlátozott számú anti-spike antitest (Ab) és sejtes immunválasz kialakulását, különösen a CD4+ T-sejtek aktív válaszát. Az mRNS-vakcinák stabil immunválaszt alakítanak ki az első oltást követő 7. nappal, és a maximális választ a második oltás után 14 nappal érik el [22, 23]. A vektorvakcinák egy másik csoportot alkotnak, melyek egy vektorba ágyazott vírusgenom-részletet tartalmaznak. A sejtekbe jutva ezek az immunogén (spike fehérje) termelését váltják ki, amely immunválaszt indukál, beleértve az antitesttermelést és a sejtes immunitást, amely a Th1 IFN- $\gamma$  felé polarizálódik [24]. A használt vektorok közé tartozik két emberi adenovírus, az Ad26 és az Ad5 a Gam-COVID-Vac

vakcinában, valamint a csimpánz adenovírus ChAdOx1 (ChAdOx1 nCoV-19 vakcina, AZD1222). Számos országban széles körben alkalmazták a nem replikálódó vektorvakcinákat, például a Convidicea-t (CanSino Biologics) vagy a Janssen COVID-19 vakcinát (Johnson & Johnson) [25]. Összehasonlító vizsgálatok szerint az mRNS- és a vektorvakcinák biztonságossága és hatékonysága hasonló, ugyanakkor a vektorvakcinák esetében az antitestek szélesebb spektruma és hosszabb keringési ideje figyelhető meg, mint az mRNS-vakcináknál [26]. Az inaktivált teljes virionot tartalmazó vakcinák a hagyományos fejlesztési technológiát képviselik, amelyet számos országban alkalmaznak. Jó biztonsági profillal és erős antitestválasszal rendelkeznek, azonban viszonylag alacsony immunogenitásuk miatt adjuvánsok és többszöri oltás alkalmazását igénylik. A leggyakrabban alkalmazottak közé tartoznak a kínai Sinovac/CoronaVac, a Sinopharm BBIBP-CorB és a Covaxin vakcinák [27, 28].

A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a magyar szakmai ajánlás a Szakmai Kollégium Infektológiai Tagozatának, a Heim Pál Gyermekkorház és Szakmai Kollégium Szülészeti, Nőgyógyászati Tagozat egyetértésével jött létre, amely javasolta a várandósok és gyermekágyasok mRNS alapú oltását 2021 tavaszától.

### **3.4 COVID-19 megbetegedés a terhesség során**

Más vírusfertőzésekhez hasonlóan a 24. terhességi hetet követően a COVID-19 fertőzés is növelheti a kedvezőtlen terhességi kimenetelek – például magzati növekedési retardáció, koraszülés és perinatális halálozás, preeclampsia, eclampsia – előfordulási gyakoriságát [29-31].

2020 januárja óta több esettanulmány és kohorszvizsgálat számolt be a COVID-19 fertőzés terhesség alatti klinikai megjelenéséről és lefolyásáról. A súlyos COVID-19 előfordulása terhesek körében nem tűnt gyakoribbnak az átlag népességhez képest, a legtöbb esetben a fertőzést a harmadik trimeszterben kapták el és enyhe vagy közepes súlyos tüneteket mutattak, csak egy kisebb hányaduk szorult intenzív terápiás ellátásra [29, 32]. Több koraszülés is előfordult, ezek azonban részben iatrogén eredetűek voltak – vagy az anyai állapot rosszabbodása, vagy egyéb, COVID-19-től független szülészeti komplikációk miatt történt beavatkozás eredményeként [29, 33].

A terhesség alatt az immunrendszer alkalmazkodik ahhoz, hogy lehetővé tegye egy félig idegen genetikai állományú magzat fejlődését, ami az immunválasz megváltozását eredményezi a fertőzésekre adott reakciók során is [34]. A megváltozott gyulladásos válasz több tényezővel magyarázható. A CD4+ T-sejtpopuláció eltolódása a Th2 irányába, amely elősegíti a humorális

immunválaszt a celluláris válasszal szemben. Ez a csökkent Th1-aktivitás a vírusfertőzött sejtek eltávolításának hatékonyságát rontja. Ugyanakkor a SARS-CoV-2 fertőzés során túlzott Th1 és Th2 válasz is hozzájárulhat a súlyos COVID-19 kialakulásához [34, 35]. A természetes ölősejtek (NK-sejtek) száma csökken várandósság során a keringésben, amely módosíthatja a vírusok eliminációját. A plazmacitoid dendritikus sejtek (pDC) száma is csökken, amely kedvezőtlenül befolyásolhatja az immunválaszt, mivel ezen sejtek a vírusellenes védekezésben kulcsszerepet játszó 1-es típusú interferonok fő forrásai [29, 34].

A progeszteron immunszabályozó hatású szteroid hormon, amelynek magas szintje kedvező lehet a vírusok által okozott tüdőkárosodások helyreállításában [36, 37]. Az adaptív és veleszületett immunrendszer sajátosságai egyaránt befolyásolhatják a SARS-CoV-2 fertőzésre adott válasz alakulását a terhes nők esetében, és részben magyarázhatják, miért jelenthet a terhesség sajátos kockázatot egyes vírusfertőzésekkel szemben.

A hemosztázist tekintve az egyébként is fennálló hiperkoagulációs állapot és trombózis kockázat tovább fokozódik, így tovább nő a tromboembóliás események kialakulásának esélye is [38].

A terhesség során bekövetkező anyai vaszkuláris adaptációk kulcsszerepet játszanak az optimális terhességi kimenetek elérésében. Az implantáció idején a méh spirális arteriolái átalakulnak, és olyan üregeket (szinuszokat) képeznek, amelyekből később a placenta bolyhai alakulnak ki [39]. Emellett a szisztémás érrendszer is jelentős fiziológia is jelentős változásokon megy keresztül, a fokozott vazodilatáció hat a tüdő endothelsejtjeinek működésére; ideértve az immunsejtek tapadását és a véralvadási rendszer aktiválódását [29].

A preeclampsia egy többszervi és multifaktoriális eredetű, terhességhez társuló hipertóniás kórkép, amelynek kialakulásában a placenta központi szerepet játszik, pontos kiváltó oka azonban mindmáig nem ismert. Előfordulási gyakorisága megközelítőleg 5%. Preeclampsia esetén a középídőtől a terhesség végéig az érellenállás nem csökken kellő mértékben, ami endotél diszfunkcióval társul. Mivel az endothelsejtek működésének fontos szerepe lehet a COVID-19 kialakulásában és súlyosbodásában, azon várandósok, akik preeclampsiaiban szenvednek, különösen veszélyeztetettek lehetnek a fertőzés esetén [39, 40].

Klinikailag a preeclampsia magasvérnyomással ( $\geq 140/90$  Hgmm) és proteinúriával (vizelet gyorstesztben legalább ++ fehérje, vagy 24 órás gyűjtött vizeletmintában  $\geq 300$  mg, vagy protein/kreatinin arány  $\geq 30$  mg/mmol) jelentkezik, jellemzően a 20. terhességi hét után, korábban normotenzív várandós nőknél. A terhesség előrehaladtával a preeclampsia súlyosabb formákba is progrediálhat, például eclampsia, vérzéses stroke-ba vagy HELLP-szindrómába, amelyet hemolízis, emelkedett májenzim-értékek és alacsony vérlemezkeszám jellemez. Ezek

a szövődmények veseelégtelenséghez, akut tüdőödémához, illetve akár halálhoz is vezethetnek [41].

Terhes és gyermekágyas nők esetében, akiknél súlyos gyulladásos formában zajlik le a COVID-19 fertőzés, a preeclampsia (PE) előfordulásának magasabb aránya figyelhető meg, valamint ezekben az esetekben gyakran súlyos tünetek is jelentkeztek (2–3-szoros gyakorisággal), és számos esetben HELLP-szindróma is kialakulhat [42]. A szakirodalomban leírásra került a klasszikus HELLP-szindrómához hasonló megjelenésű szindróma az ún. CLHLS-t (COVID-19-hez társuló HELLP-szerű szindróma), amely több esetben utánozza a HELLP-szindrómát. Számos klinikai, laboratóriumi és mikrovaskuláris patofiziológiai hasonlóság figyelhető meg a klasszikus HELLP-szindróma és a CLHLS között. Ezek a változások feltehetően összefüggnek az endotél diszfunkcióval, a lokálisan induló (légúti) intravaszkuláris gyulladással, valamint a helper T-sejtek és B-sejtek aktiválódásával, amelyek autoantitesteket termelnek az ACE receptorok ellen, és amelyek jelenléte kapcsolatba hozható a COVID-19-cel. Ezt követően a folyamat rendszerszintűvé válik, a placentális perfúzió romlik, nő a trombin aktiváció mértéke és artériás hipertónia alakul ki [42].

### **3.5 A hemosztázis rendszere**

#### **3.5.1 Az érfal szerepe, a véralvadás folyamata**

A véralvadás összetett rendszerének feladata, hogy egyensúlyt tartson a vér folyékony állapota, valamint azon folyamatok között, amelyek az alvadás kialakulásához vezetnek. Az érfal endothelsejtjeinek egyik fő szerepe, hogy megakadályozzák a vér elemeinek a kitapadását az érfalhoz. Az endothelsejtek egymáshoz adhéziós molekulák (pl. cadherin) segítségével kapcsolódnak, míg az intraluminális felszínükön elhelyezkedő heparinszerű vegyületek (glükózaminoglikánok) segítségével gátolják, hogy mélyebb rétegekben elhelyezkedő struktúrákkal a vérlemezkék és alvadási fehérjék kapcsolatba lépjenek [43]. A fiziológiás alvadásgátlásban az endothelsejtek felszíni receptorai is szerepet játszanak, a thrombomodulin és az endothelialis protein C receptor (EPRC) révén a trombin generáció gátlásában vesznek részt. Az endothelsejtek expresszálják a TFPI-t (tissue factor pathway inhibitor) is, amely a szöveti tromboplasztin (TF) hatását gátolja, így további antikoaguláns hatást biztosít. A fibrinolitikus rendszer egyes aktivátorai is itt képződnek, úgy, mint a szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) és az urokináz is. Az endothelsejtek fiziológiás alvadásgátlásához tartozik a nitrogén-monoxid (NO) és prosztaciklin (PG2) szintetizáló képességük is [43]. Az endothelsejtekben képződik a vérlemezkék kitapadáshoz szükséges von Willebrand-faktor

(vWF) is. Az érfal sérülése esetén a bazális membrán kollagén rostjai a vérben áramló vérlemezkékkel érintkezésbe kerülnek. A vWF a vérlemezkék glikoprotein-receptorához (GP) kötődve segítik azok adhezióját a bazális membránhoz, elindítva ezzel a trombociták többlépcsős aktivációs folyamatát. Az aktiváció tényezői sérüléskor a szubendoteliális kollagén, gyulladás esetén a szöveti faktor (TF) [43-45].

A GPIIb/IIIa receptor aktivációját követően a plazma fibrinmolekuláival a vérlemezkék összekapcsolódva aggregálódnak. Az aggregációt követően a végbemenő biokémia folyamatok trombociták aktivációjához, majd bennük lévő granulumok kibocsájtásához (release-reakció) vezetnek, amelyek további vérlemezkék aggregációját segítik elő, kialakulnak a vérlemezke dugók.

Fiziológiás esetben az alvadási faktorok inaktív állapotban találhatóak a keringésben. Az *iniciáció fázisa* során a szöveti faktor (TF) aktiválja a VII-es faktort (FVII), majd a TF-VIIa komplex aktiválja IX-es (FIX) és X-es faktort (FX), amely kis mennyiségű trombin képződéséhez vezet. Az *amplifikáció* során a trombin az V-ös és VIII-as faktort aktiválja, valamint további vérlemezkéket is. Az aktivált vérlemezkék felszínén zajlik a *propagációs fázis*, amely során nagy mennyiségű trombin képződik a koagulációs fehérjék hatására [46]. A trombin hatására a fibrinogénmolekula hasítódik, a visszamaradó fehérje fibrinné polimerizálódik, amelyet az aktivált XIII-as véralvadási faktor (FXIIIa) stabilizál [44, 45, 47].

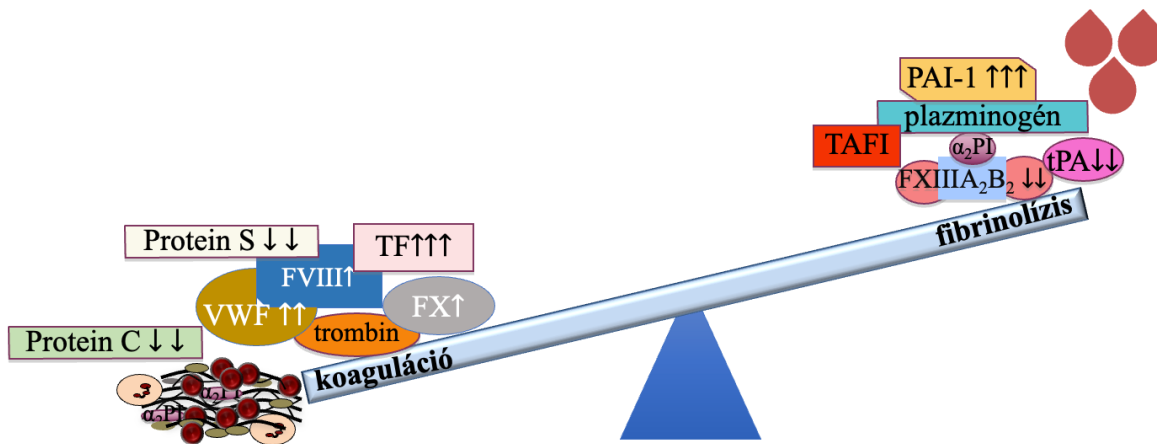
### 3.5.2 A fibrinolízis rendszere

A koaguláció során kialakult trombus és fibrin feloldása a fibrinolitikus rendszer feladata. A fibrinolízis során az inaktív plazminogén plazminná alakul, amely képes a fibrint bontani. A bontási folyamat során a fibrinből kisebb polipeptidek, fibrindegradációs termékek (FDP) keletkeznek. A plazminogén aktivációjáért a szöveti típusú aktivátor (t-PA, tissue plasminogen activator) és az urokináz típusú aktivátor (u-PA) felelnek, működésüket specifikus inhibitorok, plazminogén aktivátor inhibitorok gátolják. A plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) elsősorban a t-PA, a PAI-2 az u-PA gátlásáért felel [48, 49]. A plazmin legfőbb fiziológiás inhibitora az  $\alpha_2$ -antiplazmin ( $\alpha_2$ -plazmin inhibitor).

### 3.5.3 A hemosztázis változása fiziológiás terhesség során

Várandósság során a keringő vértérfogat 35–40%-kal, a plazmatérfogat 40–50%-kal, a vörösvérsejt térfogat 20–40%-kal nő, így a vér alakos elemeinek relatív hígulása következik be. Részben ezen élettani változások miatt nem súlyos, terhesség indukálta trombocitopénia

alakulhat ki a harmadik trimeszterre, illetve megváltozik az anaemia definíciója is terhességben (hemoglobín <110 g/L), és a posztpartum időszakban (hemoglobín <100 g/l) is [50, 51]. A terhesség során nő a szívfrekvencia, a verőtérfogát, így a perctérfogát is, de csökken a perifériás vaszkuláris rezisztencia és a vérnyomás [52]. A várandósság során bekövetkező élettani változások a hemosztázis egyensúlyát a fokozott alvadékonyság (koaguláció) és csökkent fibrinolízis irányába tolják (2. ábra), ezáltal nő a trombózis és tromboembóliás események előfordulásának gyakorisága, amely az átlagos népességhez viszonyítva akár 2-4-szeresére is nőhet. A terhesség során a fibrinogén, a von Willebrand faktor szintje fokozatosan emelkedik, a harmadik trimeszter végére a fibrinogén normál szintje már meghaladja a 3,5 g/l értéket [53]. A VII-es, VIII-as, X-es, XII-es, faktorok szintje emelkedik, míg a XI-es faktor szintje csökken. Kifejezetten csökken a protein S (PS) szintje, így a várandósok közel felében szerzett APC rezisztencia alakul ki. A fibrinolízist tekintve a szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) szintje csökken, míg a PAI-1 szintje nő, de megjelenik a szisztémás keringésben a placenta által termelt PAI-2 is. A XIII-as alvadási faktor szintje a terhesség első trimeszterében nő, majd csökkenő tendenciát mutat, megfelelő szintje az első trimeszter során kiemelten fontos [54]. A várandós szervezetben jelentős mértékű plazminogén halmozódik fel, hogy a szülés után a fibrinolízis és egyensúlya gyorsan, 24–48 órán belül helyreálljon, és ezzel segítse a méh üregéből az alvadék kiürülését és a szervezet thromboembolia elleni védekezését. A korábbi egyensúly a koagulációs rendszerben csak a szülést követően 4–6 héttel áll helyre. A várandósság során létrejövő élettani – főként prokoaguláns irányú – változások a peripartum, major vérzések elkerülését szolgálják, hiszen a placenta vérátáramlása a terminus idején eléri, illetve meg is haladhatja a perctérfogát 10%-át (650–700 ml/perc) [52, 55].



**2.ábra A hemosztázis egyensúlyának változás a fiziológias terhesség során**

$\alpha$ 2-PI,  $\alpha$ 2-plazmin inhibitor; FVIII, faktor VIII; FX, faktor X; FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, faktor XIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>; PAI-1, plazminogén aktivátor inhibitor 1; TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), trombin aktiválta fibrinolízis inhibitor; TF (tissue factor), szöveti faktor; tPA (tissue plasminogen activator), szöveti típusú plazminogén aktivátor; VWF: von Willebrand faktor.

### 3.6 Szülészeti vérzések

Az antepartum vérzés a 24. terhességi hét és a magzat megszületése közötti időszakban jelentkező vérzésként definiálható. Egyes szakirodalmak külön tárgyalják az intrapartum vérzést, amely a vajúdás megkezdődése után, de a magzat világrajövétele előtt lép fel. Az antepartum vérzések háttérében elsősorban a placentához köthető okok állhatnak, mint például a placenta praevia, vasa praevia és az abruptio placentae (lepényleválás). Ezenkívül ritka, de súlyos vérzéshez vezethet az uterusruptura is [56]. A szülés utáni vérzés meghatározására többféle definíció létezik, de alapjuk a vérveszteség mértékének becslése és annak hemodinamikai hatásai. A WHO meghatározása szerint posztpartum hemorrhagiáról akkor beszélünk, ha a szülést követő 24 órán belül a vérveszteség eléri vagy meghaladja az 500 ml-t hüvelyi szülés után, illetve az 1000 ml-t császármetszést követően, függetlenül attól, hogy a vérzés klinikai tüneteket okoz-e. A WHO külön hangsúlyozza, hogy a vérveszteség becslése gyakran alulértékelt, ezért a klinikai állapot romlása (tachycardia, hypotensio, shock jelei) legalább olyan fontos, mint a mennyiségi kritérium [57]. Az American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) korszerűbb, klinikai szemléletű definíciót alkalmaz. Az ACOG szerint posztpartum hemorrhagia minden olyan kumulatív vérveszteség  $\geq 1000$  ml a szülést követő 24 órán belül, vagy bármilyen mértékű vérzés, amely hemodinamikai instabilitással, illetve hypovolaemia tüneteivel jár, függetlenül a szülés módjától. Ez a megközelítés tudatosan eltávolodik a volumenhatároktól, és a beteg klinikai állapotát helyezi előtérbe [58]. A primer PPH a leggyakrabban előforduló szülészeti vérzésforma, legtöbbször uterus atonia áll a háttérben. Emellett más tényezők is szerepet játszhatnak, például szöveti retenció, sérülések és a haemostasis rendszerének zavarai vagy ezek kombinációi. Az 1. táblázatban a szülészeti vérzések fő okai láthatóak gyakoriságuknak megfelelő sorrendben. Szekunder PPH-nak nevezzük a szülés után 24 órával, de még a 12. hét előtt jelentkező, legalább 500 ml-es vérzést, amely a női nemi traktusból ered [57, 58].

<b>Tone – Atónia</b> (70-80%)	méh izomzat megfelelő összehúzódásának, tónusának hiánya (multiparitás, többes terhesség, polyhydramnion)
<b>Tissue - Szövet retenció</b> (10%)	méhlepény, burok, vérömleny

Trauma – Sérülés, laceratio (20%)	uterusruptura, -perforatio, -inversio, a méhszáj, hüvely, gát sérülése
Trombin – Hemosztázis rendszer zavara (1%)	kb. 1%, örökletes vagy szerzett, antikoaguláns gyógyszerelés

**1.táblázat Primer posztpartum hemorrhagia leggyakoribb okai.**

Az angol szavaknak (tone, tissue, trauma, trombin) megfelelően az ún. 4 „T” szabály a primer posztpartum hemorrhagiák leggyakoribb okai.

### 3.7 Az immunrendszer fiziológias változása terhesség során

A sikeres terhesség feltétele a komplex módon szabályozott együttműködés a magzati szövetek és az anya immunrendszere között, nélküle infertilitással, vetéléssel, a magzati fejlődés elmaradásával vagy éppen terhességi szövődmények kialakulásával lehet számolni. A placentában az embrionális eredetű trophoblast képezi a határfelületet, immunológiája egyedülálló, amely egyidejűleg biztosítja az apai alloantigének iránti toleráns mikrokörnyezetet, és nyújt védelmet a fertőzésekkel szemben. A decidua a placenta anyai komponense, ahol közvetlen kapcsolat alakul ki az anyai és a magzati sejtek között. Immunológiai szempontból alapvető funkciója a megtermékenyített petesejt számára a megfelelő környezet biztosítása, valamint a trophoblast invázió szabályozása. A deciduában heterogén sejtpopuláció található: decidualizált stromasejtek, limfociták, uterinális NK-sejtek (uNK-sejtek), monociták és hámsejtek. A leukociták aránya az endometrium fázisai szerint jelentősen változik: a proliferatív fázisban <10%, a késői szekréciós fázisban kb. 20%, míg a korai terhességben meghaladja a 40%-ot. E változások döntően az uNK-sejtek számának emelkedésére vezethetők vissza, amelyek a decidualis leukociták több mint 60%-át adják. Granulociták és B-sejtek ezzel szemben ritkán fordulnak elő az endometriumban és a deciduában [34, 59].

A decidua sejtes felépítése és a citokinek/kemokinek expressziója következtében a terhesség különböző immunológiai stádiumokkal/fázisokkal jellemezhető.

Az első stádium az implantáció és placentáció. Ez a folyamat a beágyazódást kísérő méhnyálkahártya szöveti sérülésével és az azt követő regenerációval jellemezhető. Proinflammatorikus citokinek (IL-6, IL-8, IL-15, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) okozta gyulladás segíti az immunsejtek deciduába való migrációját és a terhességre jellegzetes immunmillió kialakulását. A második fázis során növekszik a magzat. A kezdeti proinflammatorikus citokinek szintje csökken, helyét az anti-inflammatorikus Th-2 egyensúly váltja fel [34, 59].

A magzat növekedésének befejeződésével a harmadik fázis során a szülést előkészítő immunológiai változások zajlanak. Th-1 túlsúlyú immunválasz alakul ki, így újfent a proinflammatorikus citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) szintje dominál, amelyek következtében NF $\kappa$ B-útvonal aktiválódik. Ezen útvonal a prosztaglandin szintézis és a mátrix metalloproteinázok (MMP1, MMP3, MMP9) aktivitásának szabályozásán keresztül befolyásolja a szülést. Az MMP enzimek hatására az extracelluláris mátrix (ECM) átalakul és kiterjedt kollagenózis következtében az amnion felszakad, érik a méhnyak [34, 59].

#### **4 CÉLKITŰZÉS**

Munkánk során célunk volt megvizsgálni az igazoltan SARS-COV-2 fertőzött, 24-40. terhességi hétben járó gravidákban a COVID-19 asszociált koagulopathia hemosztázis markereit és egyes gyulladásos citokinek/kemokinek szintjét. Célul tűztük ki, hogy az eredményeinket életkorban és gesztációs hétben megegyező egészséges várandósok eredményeivel összehasonlítsuk, valamint megvizsgáljuk azt, hogy az eredmények összefüggésben állnak -e a szülés kimenetelével.

További célkitűzésünk volt annak vizsgálata, hogy egy COVID-19-cel összefüggésben bekövetkező III. trimeszteri intrauterin magzati elhalás esetén azonosíthatóak-e elváltozások a fenti markerekben, az anyai és gesztációs korban illesztett kontroll (nem SARS-CoV-2 fertőzött) várandósok értékeihez viszonyítva.

## 5 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### 5.1 Betegek és mintavétel

Munkánk során a prospektív, obszervációs eset-kontroll tanulmányba a 24-40. gesztációs hétben járó várandósok beválogatása a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján történt. A tanulmány a Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Kutató Tanszékével kollaborációban zajlott. A tanulmányban igazoltan akut SARS-CoV-2 vírus fertőzött (COVID-19+), illetve életkorban és gesztációs hétben illesztett, a fertőzés szempontjából biztosan negatív várandósokat (kontroll csoport) vizsgáltunk. A vizsgálatba történő beválogatás kizárólag tájékozott beleegyezést követően történt. Az akut fertőzés minden résztvevő esetében SARS-CoV-2 RT-PCR és/vagy anti-SARS-CoV-2 antigén teszttel lett igazolva vagy került kizárásra (Genedia, St. Ingbert, Németország). A kontroll csoport mellett egy poszt-COVID-19 alcsoportot is elkülönítettünk, amelyben a beválogatott várandósok a terhesség során SARS-CoV-2 fertőzésen estek át, de a negatív SARS-CoV-2 RT-PCR és/vagy anti-SARS-CoV-2 antigén teszt legalább 10 nappal, de legfeljebb 90 nappal az első, dokumentált SARS-CoV-2 fertőzés után (pozitív SARS-CoV-2 RT-PCR és/vagy anti-SARS-CoV-2 gyors antigén teszttel igazolva) volt.

A várandósok beválogatása 2021 márciusában kezdődött és 2022 decemberében fejeződött be, a COVID-19 pandémia 3., 4. és 5. hulláma alatt, amelyet főként a SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variáns dominált. A kizárási kritériumok közé tartozott az artériás vagy vénás trombotikus esemény a terhesség alatt, ismert súlyos trombofilia vagy vérzékenységi hajlam, rosszindulatú daganat és a beleegyezés hiánya. A COVID-19+ csoportban a betegség súlyosságát a Nemzeti Egészségügyi Intézetek (National Institutes of Health, NHS) és az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) COVID-19 klinikai kezelési irányelvei alapján értékeltük a felvételtkor (aszimptomatikus, enyhe, középsúlyos, súlyos vagy kritikus betegség) [60].

Minden várandósságot nyomon követtünk, valamint a terhesség, a szülés és a posztpartum időszak részletes klinikai paramétereit (beleértve a terhességgel kapcsolatos komplikációkat, például preeclampsia, HELLP szindróma, szülési lehetőségek: spontán/vákuumos vagy császármetszés, szülés utáni vérzéses vagy trombotikus komplikációk, gyógyszerek stb.) is regisztráltuk a szülést követő 6. hétig. A szülést követő vérzésnek az ACOG irányelvének megfelelően az 1000 mL-t meghaladó összesített vérvesztéséget vagy a vérvesztéséget kísérő hipovolémia tüneteit a szülést követő 24 órán belül tekintettük.

Az újszülöttek perinatalis adaptációját, beleértve az 1, 5 és 10 perces Apgar státuszt szintén rögzítettük.

## **5.2 Etikai engedély**

A tanulmány tervezése a Helsinkai deklarációs egyezmény figyelembevételével történt. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Etikai Bizottsága, illetve az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (IV/3267-3/2021/EKU) is engedélyezte. A vizsgálatról a várandósok megfelelő tájékoztatásban részesültek és önkéntes, írásos beleegyező nyilatkozatot adtak a tanulmányban való részvételről.

## **5.3 Mintavétel és rutin laboratóriumi mérések**

A mérésekhez használt perifériás vénás vérminta vétele minden esetben betegfelvételnél történt. A COVID-19+ kohorsz esetén a felvételi vérminta levételére minden esetben még a gyógyszeres terápia és/vagy az alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) profilaxis megkezdése előtt került sor. A rutin laboratóriumi vizsgálatok (ionok, szérum glükóz koncentráció, máj- és vesefunkció, nagy szenzitivitású C-reaktív protein vizsgálat, teljes vérkép) meghatározását standard laboratóriumi módszerek alapján (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország és Sysmex Europe GmbH, Hamburg, Németország) a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében végeztük. A hemosztázis vizsgálatokhoz 0.109 M nátrium-citráttal alvadásgátolt (Becton Dickinson, Franklin Lane, NJ) vérmintákból trombocita szegény plazmamintákat készítettünk (kétszeri centrifugálás, 15 percig, 1500 G, szobahőmérsékleten). A hemosztázis szűrőtesztek meghatározása (protrombin idő, aktivált parciális tromboplastin idő, trombin idő) BCS koagulométeren a rutin protokollt követve történt (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország). A speciális hemosztázis vizsgálatok végzéséhez a citráttal alvadásgátolt plazmamintákat egyedi kóddal ellátva  $-80^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

## **5.4 Speciális hemosztázis vizsgálatok**

A kvantitatív D-dimer szintek meghatározása immunturbidimetriás módszerrel (Innovance D-dimer) történt BCS koagulométeren a gyári protokoll leírását követve (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország). Az  $\alpha_2$ -plazmin inhibitor természetesen

heterogén fehérje és az egyes  $\alpha 2$ -PI tesztek nem alkalmasak valamennyi izoforma kimutatására. Vizsgálatainkban egy kereskedelmi forgalomban elérhető  $\alpha 2$ -plazmin inhibitor ( $\alpha 2$ -PI) aktivitás tesztet használtunk, mely a C-terminálisan nem hasított, plazminogént kötő (potenciálisan aktív) izoformát tudja detektálni. A vizsgálat elve a következő: az  $\alpha 2$ -PI-t tartalmazó betegplazmát inkubáljuk a plazmint feleslegben tartalmazó reagenssel. A plazmin gyorsan inaktiválódik az  $\alpha 2$ -PI hatására, és a maradék plazmin aktivitást a plazmin-specifikus kromogén szubsztrát hasításán alapuló amidolitikus tesztben mérjük. Az  $\alpha 2$ -PI aktivitás fordítottan korrelál az abszorpció változásaival 405 nm-en. Megjegyzendő, hogy az immunológiai alapú mérési módszerek – például az ELISA vagy a turbidimetria – az alkalmazott ellenanyag antigénspecificitásától függően detektálják az egyes izoformákat, vagy akár valamennyit, vizsgálatainkban azonban nem használtunk antigén-tesztet. Az  $\alpha 2$ -PI aktivitás és a plazminogén aktivitás meghatározása kromogén tesztek segítségével, a Siemens cég kereskedelmi forgalomban kapható módszereinek gyári protokollját követve zajlott BCS-XP koagulométeren. A plazmaminták fibrinogén szintjének meghatározása Clauss módszer szerint történt. A plazma XIII-as faktor aktivitás meghatározását ammónia felszabaduláson alapuló eljárással végeztük a kereskedelmi forgalomban lévő reagens kit irányelveit követve (REA-chrom FXIII kit, Reanalker, Budapest, Magyarország). A FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> antigén (referencia tartomány: 14-28 mg/L) szintek meghatározása a Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszékén kifejlesztett in house szendvics ELISA módszerrel történt [61]. A PAI-1 antigén meghatározása a várandósok plazmamintájából, a gyártói protokoll lépései alapján szendvics típusú ELISA módszerrel (Technoclone, Bécs, Ausztria) történt.

## 5.5 Trombin generációs vizsgálatok

A trombin generációs vizsgálatokat a Thrombinoscope CAT assay (Calibrated Automated Thrombogram, Maastricht, Hollandia) segítségével végeztük a gyártó utasításai szerint. Röviden, 20  $\mu$ L PPP-reagenst<sup>TM</sup> (5 pM rekombináns szöveti faktor és 4  $\mu$ M foszfolipid, Thrombinoscope BV, Maastricht, Hollandia) vagy kalibrátort alkalmaztunk, amely trombin- $\alpha 2$ -makroglobulin komplexet tartalmazott (Thrombinoscope BV, Maastricht, Hollandia). A 10 perces inkubáció 80  $\mu$ L plazma hozzáadását követően 96 lyukú mikrotiter lemezen történt (Greiner Bio, One North America Inc., Monroe, MI, USA). A mérést 20  $\mu$ L FluCa-Kit<sup>TM</sup> (fluorogén szubsztrátot és CaCl<sub>2</sub>-t tartalmazó Fluo-puffert tartalmazó keverék) automatikus adagolásával indítottuk. A fluoreszcenciát Fluoroskan Ascent® fluoriméterrel (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) detektáltuk, és a kapott görbét a Thrombinoscope szoftverrel

(Thrombinoscope BV, Maastricht, Hollandia) elemeztük. A következő TGA paraméterek mérése történt a Thrombinoscope szoftver segítségével: késleltetési idő (lag time), endogén trombin potenciál (ETP), trombin csúcserték (peak thrombin), csúcs elérésének ideje (time to peak). Minden mérést duplikátumban végeztünk el.

## **5.6 In vitro alvadék lízis (CLA) mérések**

Az in vitro CLA vizsgálat során 96 lyukú mikrotiter lemezen a vizsgált plazma mintákból alvadékat képeztünk rekombináns szöveti faktorról és foszfolipiddel, majd rt-PA hozzáadásával indukáltuk a lízist, melyet turbidimetriás módszerrel monitoroztunk. A CLA során valamennyi mintát négy párhuzamos méréssel vizsgáltunk. A betegek plazma mintáit a mérések elvégzése előtt 10 percig 37 °C-os vízfürdőben olvasztottuk fel, majd a mintákhoz 1000-szeresre hígított rekombináns humán szöveti faktort és foszfolipidet tartalmazó reagenst (Innovin, Siemens, Marburg, Németország) és 100ng/mL rt-PA-t (Alteplase, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Németország) adtunk HEPES pufferben (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH:7,4).

A 340 nm hullámhosszon detektáltuk a minták abszorbanciáját 37 °C-on TECAN Infinite m200 mikrolemez olvasó segítségével (TECAN Trading AG, Männedorf, Svájc). Az alvadék-lízis görbék analízisét a Shiny App ClotlysisCL online kiértékelő szoftverrel végeztük [62]. A turbidimetriás görbék esetén az alábbi paramétereket számoltuk: maximális abszorbancia, a maximális abszorbancia eléréséhez szükséges idő, különböző időpontokban meghatározott alvadék lízis idők (CLT): 10%CLT, 50%CLT, 90%CLT, és a görbe alatti terület (CLA AUC). A különböző időpontokban meghatározott alvadék-lízis időket úgy határoztuk meg, hogy a maximális turbiditás 10, 50 vagy 90%-ához tartozó időpontok ill. a maximális turbiditás elérését követően a vonatkozó 10, 50 vagy 90%-os abszorbancia csökkenés időpontok közötti időtartamokat vettük figyelembe (10%CLT, 50%CLT és 90%CLT).

## **5.7 Inflammatorikus citokinek/kemokinek vizsgálata**

A citokin profil meghatározása a várandósok mintájából, a gyártói protokoll lépései alapján történt gyöngy alapú fluoreszcens immunoassay (LEGENDplex™ Human Inflammation Panel, BioLegend, San Diego, Kalifornia) alkalmazásával. A panel segítségével 13 humán inflammatorikus citokin (IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF-  $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33) egyidejű meghatározása történt. A mintákat áramlási citométeren

(BD FACS Canto II, BD Biosciences, San Jose, CA, USA), detektáltuk és az analízishez a LEGENDplex™ Data Analysis Software V8.0 (BioLegend) alkalmaztuk.

## 5.8 Statisztikai módszerek

Az adatok statisztikai elemzésére a GraphPad Prism 9.0 (Graph PAD Prism Inc., La Jolla, CA) szoftvert használtuk. A normalitás meghatározására Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztunk. A folytonos változókat átlag  $\pm$  szórás (SD), illetve medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában adtuk meg. Két független csoport esetén a folytonos változó vizsgálata Student-féle t-próbával, illetve Mann-Whitney U tesztel történt.

A csoportok közötti különbségek összehasonlítására eloszlástól függően ANOVA, majd Tukey's *post hoc* tesztet vagy Kruskal–Wallis és Dunn's *post hoc* tesztet alkalmaztunk. A folytonos változók közötti korreláció erősségének meghatározására Pearson- vagy Spearman-féle tesztet alkalmaztunk. Minden számítás esetén a  $*p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## 6 EREDMÉNYEK

### 6.1 A vizsgált kohorsz klinikai alapadatai és a rutin laboratóriumi vizsgálatok eredményei

A vizsgálatba összesen 200 várandós került beválogatásra: 100 COVID-19+ gravida, továbbá a kontrollcsoportba életkorban és terhességi hétben illesztett 32 poszt-COVID-19 várandós és 68, a fertőzés szempontjából negatív (kontroll) gravida. A vizsgált kohorsz klinikai adatai és a rutin laboratóriumi vizsgálatok értékei az 2. táblázatban láthatóak. A COVID-19+ gravidák átlagéletkora  $29 \pm 5$  év, míg a gesztációs hetek mediánja 38 (IQR: 35-39) hét volt. A betegség súlyosságát a Nemzeti Egészségügyi Intézetek (National Institutes of Health, NHS) COVID-19 klinikai irányelvei alapján értékeltük, így a beválogatott várandósok jelentős százaléka tünetmentes volt, vagy csak enyhe felső légúti tünetekkel rendelkezett és csak 9%-nak volt, közép súlyos vagy súlyos tünete. A beválogatott várandósok között kritikus állapotú beteg nem fordult elő.

SARS-CoV-2 elleni védőoltásban szignifikánsan kevesebben részesültek a COVID-19+ csoportban (15%), mint a poszt-COVID-19 (40%) és kontroll (31%) csoportokban ( $p=0,003$ ). A vizsgált kohorszban várandósság során adott oltások aránya 7/15, 8/13, 20/20 volt a COVID-19+, a poszt-COVID-19 és kontroll csoportban. A vakcinációk a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően anti-SARS-CoV-2 mRNS alapú (Pfizer-BioNTech BNT162b2 vagy Moderna mRNS-1273) oltóanyagokkal történtek.

A rutin laboratóriumi vizsgálati paraméterek tekintetében az összfehérvérsejtszám, a neutrophil szám, az eosinophil szám, a lymphocyta szám, a vörösvértest, a hemoglobin és a  $\gamma$ - glutamil-transzferáz érték esetén volt szignifikáns különbség megfigyelhető, míg a többi rutin laboratóriumi paraméter nem mutatott eltérést a csoportok között.

	<b>COVID-19+</b>	<b>poszt- COVID-19</b>	<b>kontroll</b>	<b>p érték</b>
<b>Esetek száma</b>	100	32	68	-
<b>Anyai életkor, év, átlag (± SD)</b>	29 ± 5	30 ± 5	29 ± 5	0,415
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup>, medián (IQR)</b>	28,2 (24,7-32,9)	29,1 (27,0-31,3)	28,7 (26,0-32,8)	0,866
<b>Szülészeti adatok</b>				
Terhességi hét, medián (IQR)	38 (35-39)	39 (36-39)	38 (38-39)	0,501
Gesztációs diabetes mellitus, n (%)	8 (8)	4 (12)	7 (10)	0,724
Terhesség indukálta magasvérnyomás, n (%)	7 (7)	2 (6)	5 (7)	0,979
Dohányzás, n (%)	18 (18)	1 (3)	11 (16)	0,115
<b>COVID-19 megbetegedés súlyossága*, n, (%)</b>				
Aszimptomatikus	33 (33)	-	-	-
Enyhe	61 (61)	-	-	-
Középsúlyos	7 (7)	-	-	-
Súlyos	2 (2)	-	-	-
Kritikus	0 (0)	-	-	-
<b>Vakcináció SARS-CoV-2 vírus ellen, n (%)</b>	15 (15)	13 (40)	20 (29)	0,003 0,002 <sup>a</sup>
<b>Pozitív SARS-CoV-2 teszt és a mintavétel között eltelt napok száma, medián (IQR)</b>	3 (1-6)	-	-	-
<b>Negatív SARS-CoV-2 teszt és a mintavétel között eltelt napok száma, medián (IQR)</b>	-	25 (5-73)	-	-
<b>Gyógyszerek felvétel előtt, n (%)</b>				
LMWH	16 (16)	5 (16)	9 (13)	0,881
Thrombocyta-aggregáció gátló	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0,720
Antibiotikum	7 (7)	1 (3)	2 (3)	0,431
<b>Vérkép, medián (IQR)</b>				
Fehérvérsejt, G/L (totál)	8,5 (6,6-10,4)	10,8 (7,8-12,0)	9,0 (7,9-10,5)	0,007 0,006 <sup>a</sup>
Neutrophil	6,4 (4,9-7,9)	7,8 (5,8-9,1)	6,7 (5,9-8,2)	0,011 0,012 <sup>b</sup>
Eosinophil	0,05 (0,02-0,10)	0,07 (0,05-0,11)	0,07 (0,04-0,13)	0,004 0,006 <sup>a</sup>
Lymphocyta	1,3 (0,94-1,8)	1,7 (1,5-1,7)	1,7 (1,4-2,1)	<0,001 <0,001 <sup>a</sup> 0,002 <sup>b</sup>
Monocyta	0,47 (0,33-0,63)	0,52 (0,43-0,69)	0,48 (0,43-0,55)	0,180
Vörösvértest, T/L	4,3 (3,9-4,4)	4,1 (3,7-4,4)	4,2 (4,0-4,4)	0,048 0,043 <sup>a</sup>
Hemoglobin, g/L	120 (110-129)	124 (118-131)	127 (116-133)	0,019 0,030 <sup>a</sup>

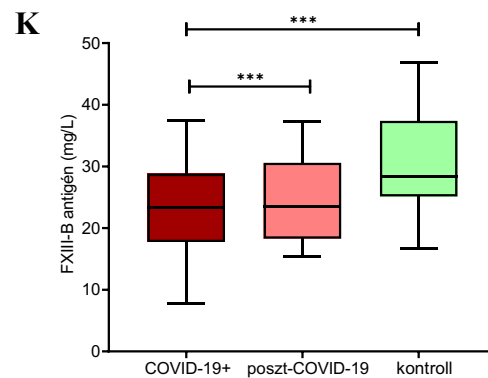
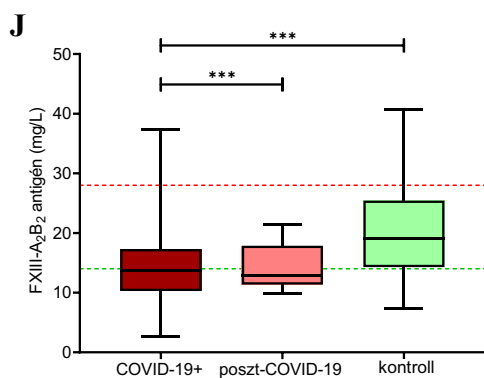
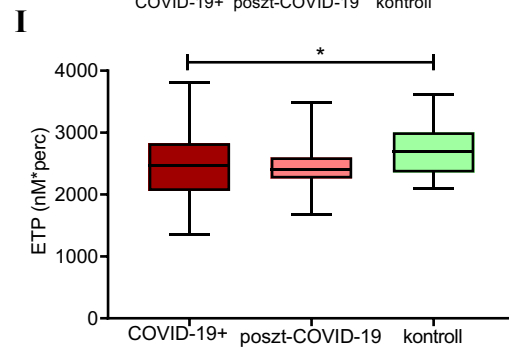
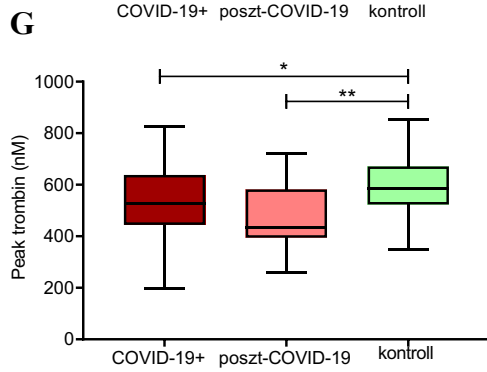
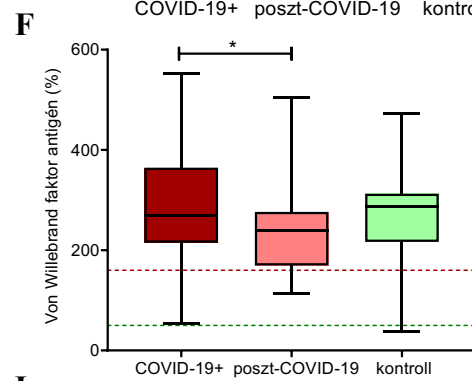
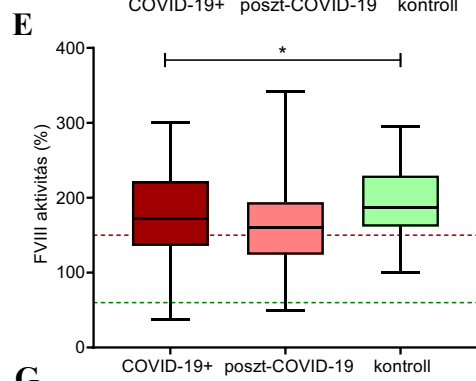
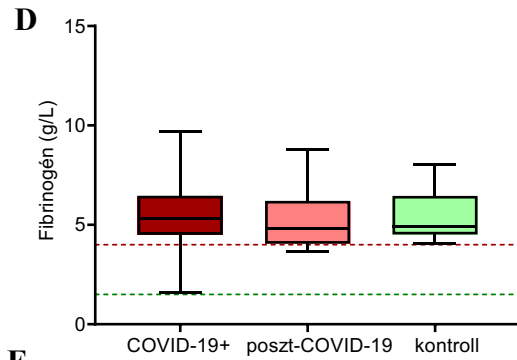
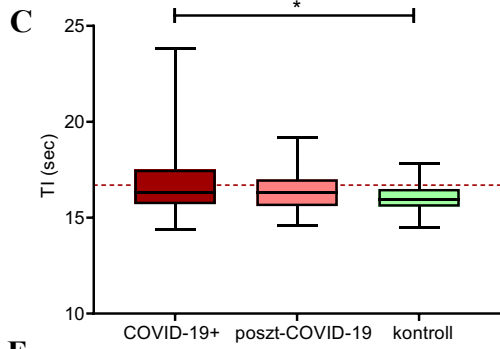
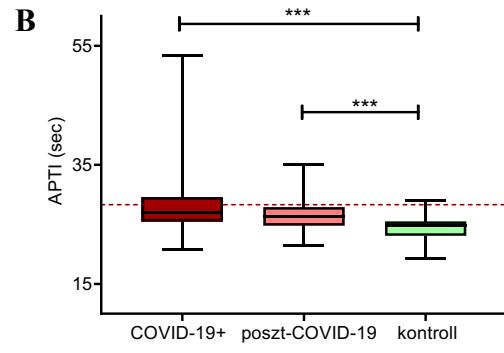
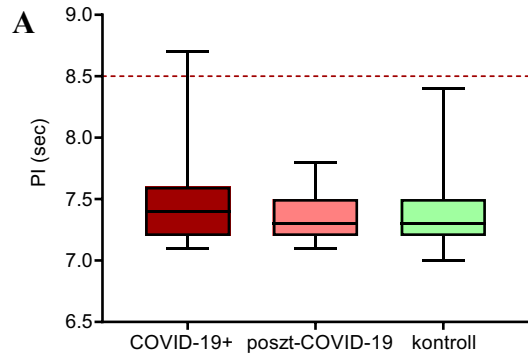
Vérlemezke, G/L	216 (172-262)	239 (193-298)	211 (170-288)	0,303
<b>Klinikai kémiai vizsgálatok, medián (IQR)</b>				
GOT, U/L	18 (15-26)	16 (14-19)	18 (16-22)	0,115
LDH, U/L	191 (173-225)	197 (167-230)	198 (183-217)	0,779
GPT, U/L	14 (10-20)	12 (8-17)	12 (9-16)	0,255
γGT, U/L	12 (9-18)	11 (7-16)	10 (7-14)	0,024 0,020 <sup>a</sup>
Szérum glükóz, mmol/L	4,6 (4,1-5,4)	4,6 (4,1-5,5)	4,5 (4,1-5,1)	0,747
CRP, mg/L	6,3 (3,4-16,7)	4,4 (3,0-12,6)	5,0 (2,7-7,8)	0,076

**2. táblázat Klinikai alapadatok és rutin laboratóriumi paraméterek megoszlása a vizsgálati csoportok között.** BMI (body mass index), testtömeg index; COVID-19, Coronavirus Disease 2019, CRP, C-reaktív protein; IQR, interkvartilis tartomány; GGT, gamma-glutamil transzferáz; GOT, glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT, glutamát-piruvát transzamináz; LDH, laktát dehidrogenáz, LMWH, low molecular weight heparin, alacsony molekulásúlyú heparin; n, betegek száma; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SD, standard deviáció.  
<sup>a</sup>COVID-19+ vs. kontroll, <sup>b</sup>COVID-19+ vs. poszt-COVID-19

## 6.2 A vizsgált kohorsz koagulációs profilja

A hemosztázis szűrőtesztek esetén a PI vizsgálatoknál nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között (3.ábra A). Az APTI esetén szignifikáns megnyúlás volt megfigyelhető a COVID-19+ csoportban a kontrollokhoz képest (COVID-19+ medián: 27,0 sec, IQR: 25,5-29,5 sec, kontroll medián: 24,9 sec, IQR: 23,1-25,5 sec,  $p < 0,001$ , 3.ábra B). Hasonló APTI megnyúlás volt megfigyelhető a poszt-COVID-19 csoportban kontrollokhoz képest (poszt-COVID-19 medián: 26,4 sec, IQR: 24,8-27,9 sec, kontroll medián: 24,9 sec, IQR: 23,1-25,5 sec,  $p < 0,001$ , 3. ábra B). A TI esetén a COVID-19+ csoportban szignifikáns megnyúlást találtunk a kontrollokhoz képest (COVID-19+ medián: 16,3 sec, IQR: 15,7-17,5 sec, kontroll medián: 15,9 sec, IQR: 15,5-16,5 sec,  $p = 0,0179$ , 3.ábra C). A fibrinogén szint vizsgálatoknál nem volt szignifikáns eltérés megfigyelhető a csoportok között, a szakirodalmi adatokkal megegyezően a fiziológiás terhességnek megfelelően határérték feletti szinteket tapasztaltunk a vizsgált paraméter esetén. A COVID-19+ csoportban néhány kiugróan alacsony fibrinogén szint (1,5 g/L alatti) is megfigyelhető volt, amely hozzájárulhatott az esetükben tapasztalt megnyúlt TI-höz a kontrollokhoz képest (3.ábra D). A FVIII aktivitás vizsgálatánál során szignifikánsan alacsonyabb aktivitást tapasztaltunk a COVID-19+ csoportban a kontroll

gravidákhoz képest (COVID-19+ átlag: 180,8 %, SD:57,9 %, kontroll átlag: 198,0 % SD:47,27 %, 3.ábra E), amely magyarázhatja az esetükben tapasztalt megnyúlt APTI-t. A vWF antigén szint esetén szignifikánsan magasabb szintet tapasztaltunk a COVID-19+ csoportban a poszt-COVID-19 csoporthoz képest (COVID-19+ medián: 286,9%, IQR: 216,7-312,6 %, poszt-COVID-19 medián: 269,5 %, IQR: 215,2-364,6 %,  $p=0,0376$ , 3.ábra F). A TG vizsgálatokor a COVID-19+ csoportban szignifikánsan alacsonyabb peak trombin volt megfigyelhető a kontrollokhoz képest (COVID-19+ medián: 527 nM, IQR:444,5-638 nM, kontroll medián: 587 nM, IQR: 523,5-671 nM, 3.ábra G) Az ETP értéke a COVID-19+ csoportban alacsonyabb volt a kontroll gravidákhoz képest (COVID-19+ medián: 2475 nM\*perc, IQR: 2057-2827 nM\*perc, kontroll medián: 2694 nM\*perc, IQR: 2356-3005 nM\*perc, 3.ábra I). A COVID-19+ és poszt-COVID-19 csoportban a kontrollokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> és FXIII-B szinteket (COVID-19+ medián: 13,7 mg/L, IQR: 10,3-17,3 mg/L, poszt-COVID-19 medián: 12,8 mg/L, IQR: 11,36-17,9 mg/L, kontroll medián: 19,09 mg/L, IQR: 14,3-25,4 mg/L,  $p<0,001$ ) tapasztaltunk, valamint a COVID-19+ várandósok esetén közel felüknek volt a FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (COVID-19+ medián: 23,4 mg/L, IQR: 17,8-28,8 mg/L, poszt-COVID-19 medián: 24,5 mg/L, IQR: 18,3-30,6 mg/L, kontroll medián: 28,4 mg/L, IQR: 25,1-37,4 mg/L,  $p<0,001$ ) szintje a referencia érték alsó határa alatt (3.ábra J-K).

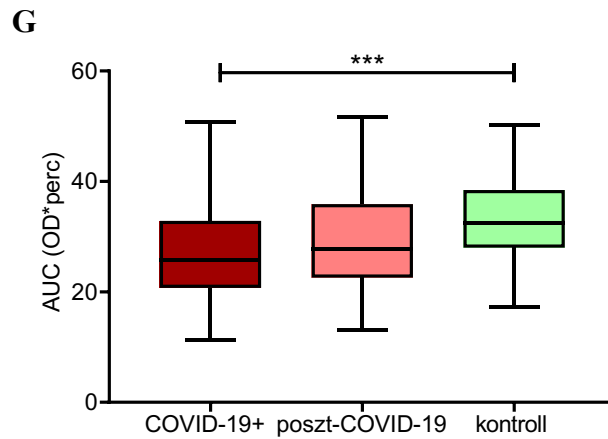
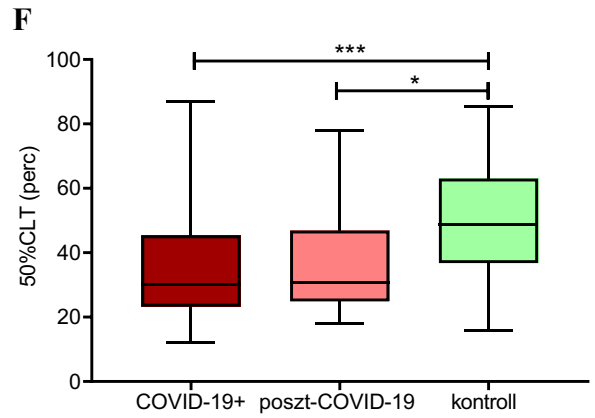
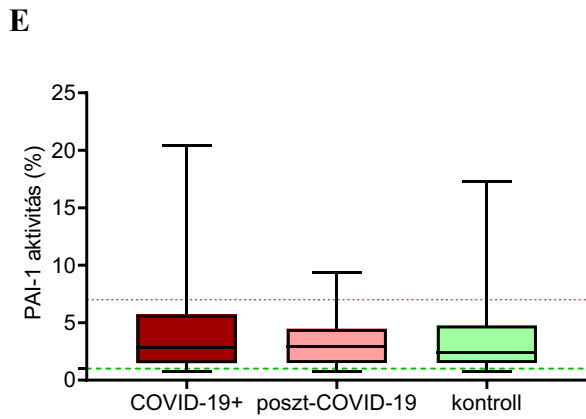
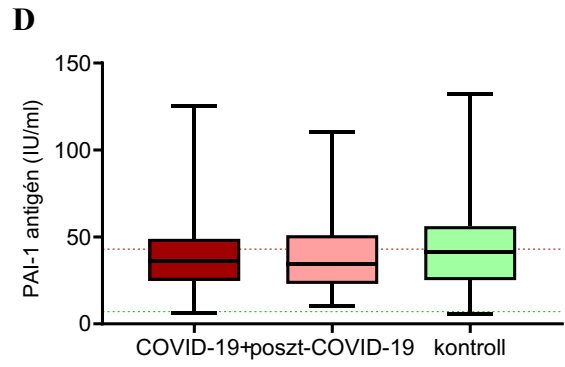
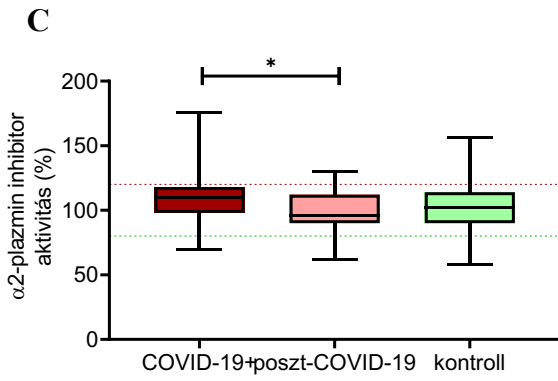
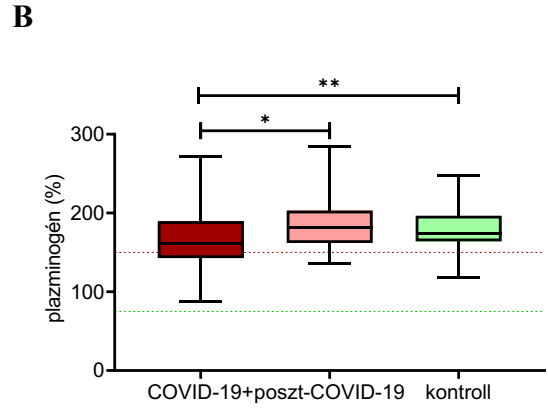
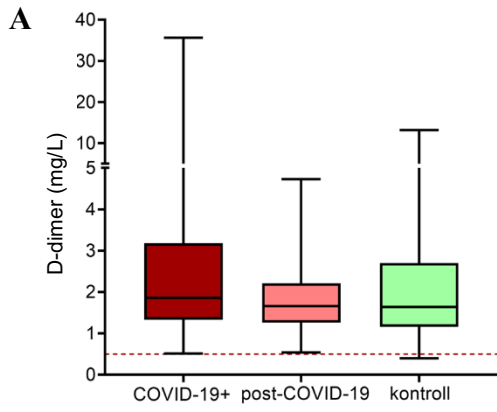


**3. ábra A vizsgált kohorsz koagulációs profilja akut COVID-19 megbetegedés (bordó), poszt-COVID-19 állapot (rózsaszín) és kontroll gravidák (zöld) esetén (A-K).** A piros szaggatott vonal a felső, míg a zöld a nem terhes populációban mért referencia tartomány alsó határát jelzi. Az alsó és felső dobozhatárok a 25. és 75. percentiliseket jelölik, a vízszintes folytonos vonalak a mediánt, míg a bajuszok a tartományt jelzik.

APTI, aktivált parciális tromboplasztin idő; ETP, endogén trombin potenciál; PI, protrombin idő; TI, trombin idő. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , ANOVA és Tukey's *post hoc* teszt vagy Kruskal-Wallis és Dunn-Bonferroni *post hoc* teszt.

### 6.3 A vizsgált kohorsz fibrinolitikus profilja

A D-dimer szint vizsgálata esetén nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a csoportok között, de a COVID-19+ csoportban néhány kiugróan magas D-dimer érték is megfigyelhető volt (4.ábra A). A plazminogén esetén szignifikánsan alacsonyabb szintek voltak megfigyelhetőek a COVID-19+ csoportban a többi vizsgált csoporthoz képest (COVID-19+ medián: 162 %, IQR: 142-190 %, poszt-COVID-19 medián: 182 %, IQR: 162-203%,  $p=0,0204$ , kontroll medián: 174 %, IQR:164-196 %,  $p=0,0111$ , 4.ábra B). A fibrinolízis fő inhibitorainak vizsgálatokor a  $\alpha 2$ -PI -t tekintve szignifikánsan magasabb aktivitást tapasztaltunk a COVID-19+ csoportban a poszt-COVID-19 csoporthoz képest (COVID-19+ medián: 110 %, IQR:98-118 %, poszt-COVID-19 medián: 96 %, IQR: 90-112 %,  $p=0,0423$ , 4.ábra C), míg a PAI-1 antigén aktivitás esetén nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes csoportok között (4.ábra D). Az alvadék-lízis vizsgálatokor jelentős különbséget láttunk a csoportok között (4.ábra F-G). A COVID-19+ csoportban a lízis szignifikánsan gyorsabban zajlott a kontroll gravidák csoportjához képest (COVID-19+ 50% CLT medián:30,0 perc, IQR:23,2-45,3 perc, kontroll medián: 48,7 perc, IQR: 36,7-63,0 perc,  $p < 0,001$ ). Szignifikánsan megrövidült 50%-os CLT volt megfigyelhető a poszt-COVID-19 csoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva (poszt-COVID-19 medián: 30,7 perc, IQR:24,8-46,8 perc,  $p=0,0143$ ). A CLA AUC vizsgálatokor a COVID-19+ csoportban csökkent érték volt megfigyelhető a kontrollokhöz képest (COVID-19+ átlag:27,1 OD/perc, SD: 8,3, kontroll átlag:32,5 OD/perc, SD:6,9,  $p=0,0003$ ).



**4. ábra A vizsgált kohorsz fibrinolitikus profilja a COVID-19+ (bordó), a poszt-COVID-19 (rózsaszín) és kontroll (zöld) csoportban (A-G).** A piros szaggatott vonal a felső, míg a zöld a nem terhes populációban mért referencia tartomány alsó határát jelzi. Az alsó és felső dobozhatárok a 25. és 75. percentiliseket jelölik, a vízszintes folytonos vonalak a mediánt, míg a bajuszok a tartományt jelzik. 50% CLT, 50% clot-lysis time, alvadék-lízis idő; AUC, area under the curve, alvadék-lízis görbe alatti terület; PAI-1 antigén, plazminogén aktivátor inhibitor-1 antigén; PAI-1 aktivitás, plazminogén aktivátor inhibitor-1 aktivitás. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , ANOVA és Tukey's *post hoc* teszt vagy Kruskal-Wallis és Dunn-Bonferroni *post hoc* teszt.

#### **6.4 A vizsgált kohorsz citokin/kemokin profilja**

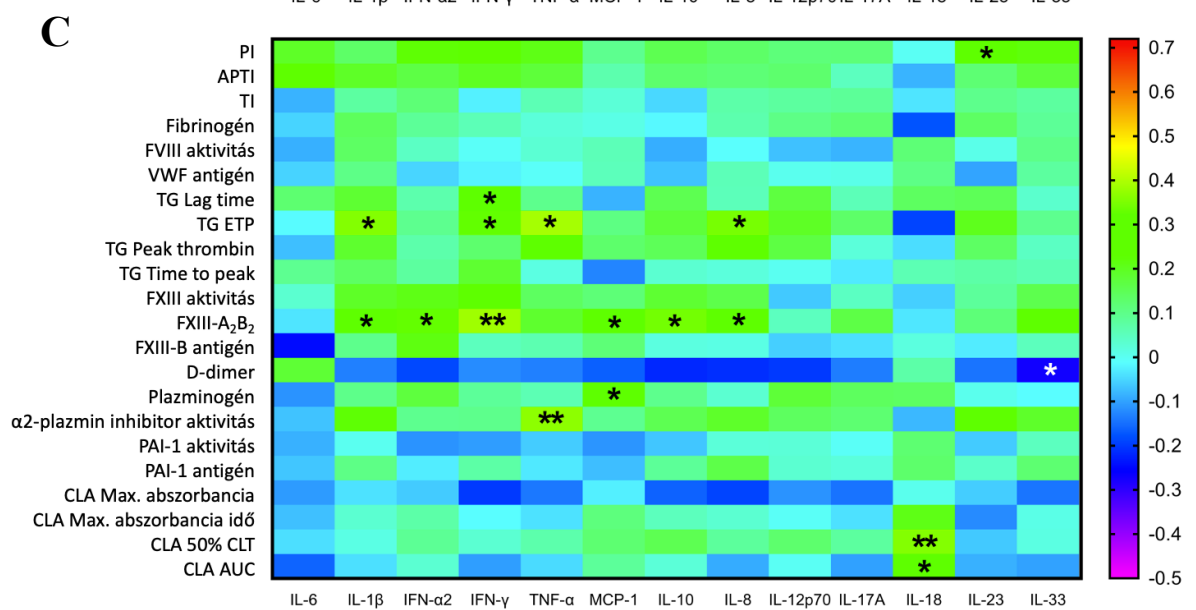
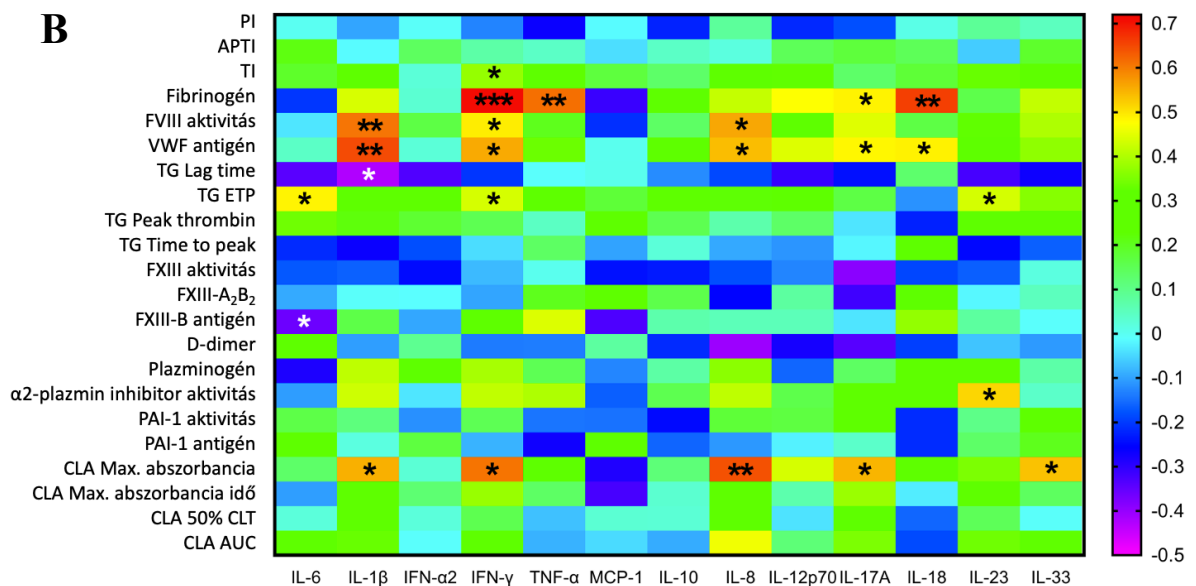
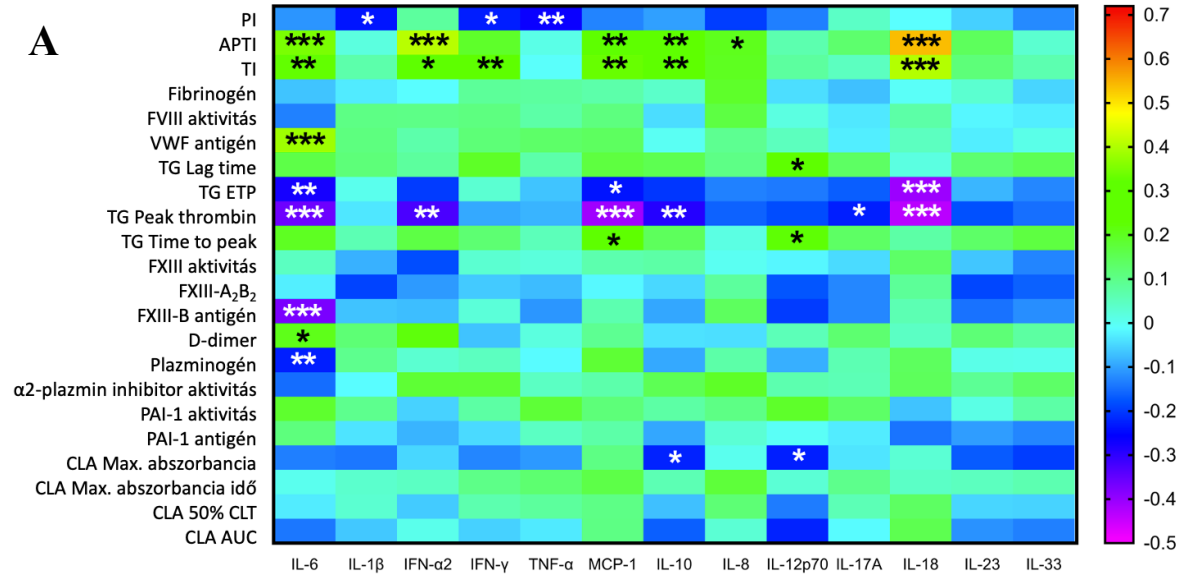
A citokin/kemokin szintek vizsgálatának eredményei az 5.ábrán láthatóak. A COVID-19+ csoportban a vártan megfelelően szignifikánsan emelkedett IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23 és IL-33 (9.ábra B-M) szinteket tapasztaltunk a kontroll csoporthoz képest. A poszt-COVID-19 csoportban az IFN- $\alpha$ 2, MCP-1 (9. ábra B-C), IL-6 és IL-10 (9.ábra F-G) citokinek esetén tapasztaltunk különbséget a kontrollokhoz képest. A vizsgált citokineket tekintve az IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között.



**5. ábra A vizsgált kohorsz inflammatorikus citokin/kemokin profilja a COVID-19+ (bordó), a poszt-COVID-19 (rózsaszín) és kontroll (zöld) csoportban (A-M).** Az alsó és felső dobozhatárok a 25. és 75. percentiliseket jelölik, a vízszintes folytonos vonalak a mediánt, míg a bajuszok a tartományt jelzik. IFN- interferon; IL- interleukin; TNF-  $\alpha$ - tumor nekrozis faktor- $\alpha$ . \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , ANOVA és Tukey's *post hoc* teszt vagy Kruskal-Wallis és Dunn-Bonferroni *post hoc* teszt.

### **6.5 A citokin/kemokin profil és a koagulációs és fibrinolitikus paraméterek közötti összefüggés a vizsgált populációkban**

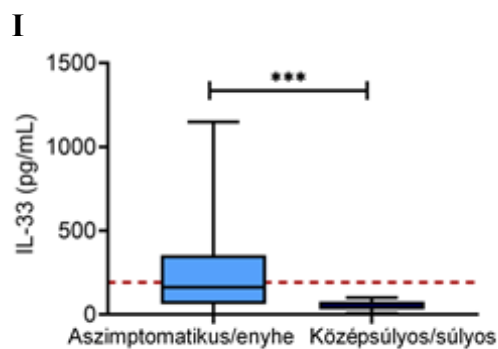
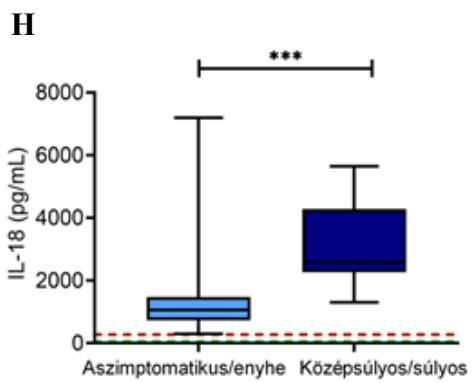
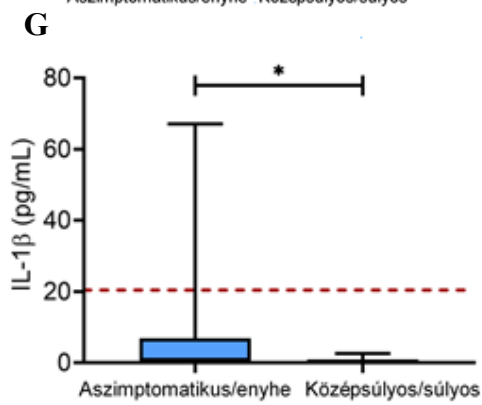
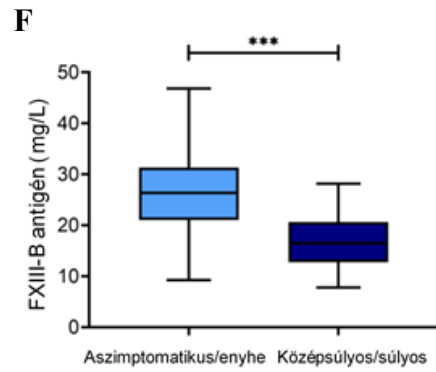
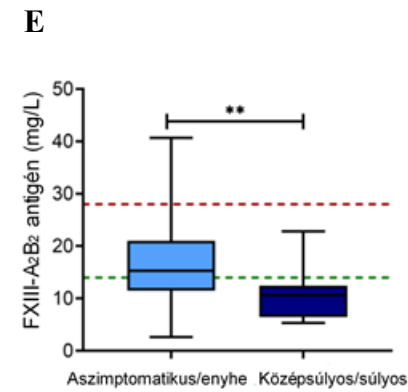
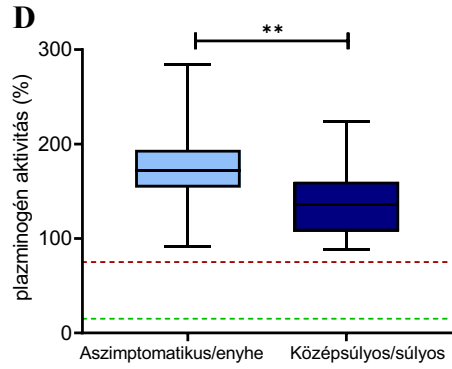
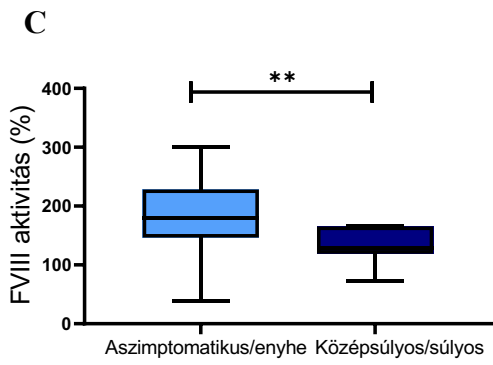
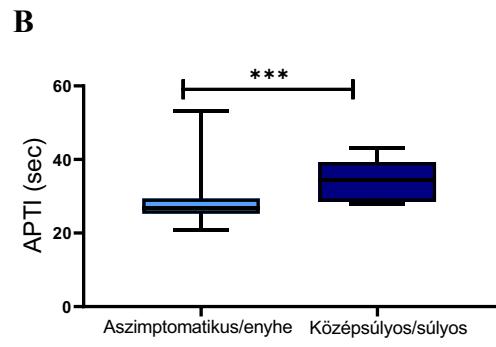
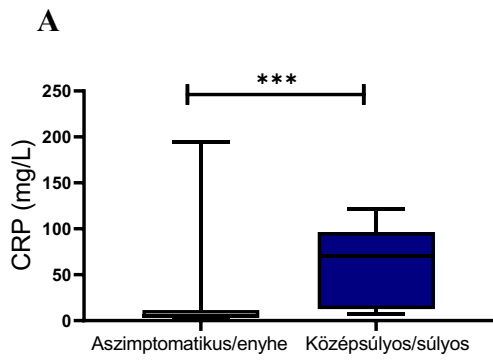
Az 6. ábrán hő térkép formájában látható a vizsgált hemosztázis paraméterek és gyulladásos citokinek/kemokinek szintje közötti korrelációs analízis. Akut COVID-19 megbetegedésben szenvedő várandós nők esetében szignifikáns pozitív korrelációt figyeltük meg az APTI és a TI esetén a vizsgált gyulladásos citokinek/kemokinek egy részhalmaza között, beleértve az IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, és IL-18 citokineket/kemokineket (6.ábra A). Ugyanakkor szignifikáns negatív összefüggést találtunk a trombin generáció (ETP, peak trombin) mértéke és ugyanazon gyulladásos citokinek között. Ezzel szemben a VWF szintek csak az IL-6-tal mutattak pozitív korrelációt. A vizsgált citokinek közül az IL-6 volt az egyetlen, amely szignifikáns korrelációt mutatott a fibrinolízis markereivel a COVID-19 pozitív csoportban, beleértve a FXIII-B és a plazminogén szintekkel való szignifikáns negatív korrelációt, valamint a D-dimer szintekkel való mérsékelt, de szignifikáns pozitív korrelációt. Figyelemre méltó, hogy a hő térképelemzés eltérő mintázatot tárt fel a gyulladásos citokinek és a vizsgált hemosztázis paraméterek közötti összefüggésekben a poszt-COVID-19 csoportban (6. ábra B). Ezen csoportban a fibrinogén, az FVIII aktivitás, és a VWF szintek pozitív korrelációt mutattak a vizsgált gyulladásos citokinek egy eltérő részhalmazával, beleértve az IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, és IL-18 szinteket. Ebben a csoportban a trombin generáció és a gyulladásos citokinek közötti negatív korrelációk mérséklődtek, helyettük pozitív korreláció volt megfigyelhető az ETP, valamint az IL-6, INF- $\gamma$ , és IL-23 között. Az egészséges kontroll csoportban csak gyenge összefüggések voltak megfigyelhetőek a vizsgált gyulladásos citokinek és a hemosztázis paraméterek között (6.ábra C).



**6.ábra A citokin/kemokin profil és a koagulációs és fibrinolitikus paraméterek közötti összefüggés a vizsgált COVID-19+ (A), poszt-COVID-19 (B) és kontroll (C) populációkban.** Korrelációs analízis hőtérkép formájában, a szignifikáns korrelációt a fekete/fehér csillagok jelzik. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , Pearson's vagy Spearman korreláció.

## **6.6 COVID-19 megbetegedés súlyosságának megoszlása, a hemosztázis és inflammatorikus markerekkel való összefüggése**

A középsúlyos/súlyos SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegeknél a felvételnél ( $n=9,9\%$ ) szignifikánsan magasabb CRP szintet (7.ábra A), megnyúlt APTI-t (7.ábra B), csökkent FVIII (7.ábra C), és plazminogén aktivitást (7.ábra C), alacsonyabb FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (7.ábra E) és FXIII-B (7.ábra F) szinteket figyeltünk meg az aszimptomatikus/enyhe betegségben szenvedőkhöz képest, míg a koaguláció és fibrinolízis egyéb markerei nem mutattak szignifikáns különbséget a csoportok között. A vizsgált gyulladásos citokinek/kemokinek közül csak néhány mutatott szignifikáns összefüggést a COVID-19 súlyosságával; alacsonyabb IL-1 $\beta$  (aszimptomatikus/enyhe COVID-19+ medián: 0,88 pg/ml, IQR: 0-6,85 pg/ml, középsúlyos/súlyos COVID-19+ medián: 0,0 pg/mL, IQR: 0-0,84 pg/mL,  $p=0,0445$ , 7.ábra G), és IL-33 szintek (aszimptomatikus/enyhe COVID-19+ medián: 161,9 pg/mL, IQR: 54,25-335,5 pg/mL, középsúlyos/súlyos COVID-19+ medián: 69,2 pg/ml, IQR: 39,4-84,6 pg/ml,  $p=0,0111$ , 7.ábra H), valamint szignifikánsan magasabb IL-18 (aszimptomatikus/enyhe COVID-19+ medián: 1060 pg/mL, IQR: 730-1474 pg/ml, középsúlyos/súlyos COVID-19+ medián: 2544 pg/mL, IQR: 1543-3958 pg/mL,  $p=0,0009$ , 7. ábra I), szintek voltak megfigyelhetők a középsúlyos/súlyos COVID-19+ várandósok esetében az aszimptomatikus/enyhe esetekhez képest. Érdekes módon azok a paraméterek, amelyek középsúlyos/súlyos COVID-19 esetén emelkedést mutattak (pl. CRP, APTI, IL-18), negatív korrelációt mutattak a pozitív SARS-CoV-2 teszt eredménye óta eltelt napok számával (3. táblázat). Ezzel szemben azon paraméterek, amelyek középsúlyos/súlyos COVID-19 esetén csökkentek (pl. FVIII aktivitás, plazminogén aktivitás, FXIII és FXIII-B szintek), pozitív korrelációt mutattak a pozitív SARS-CoV-2 teszt eredménye óta eltelt napok számával (3. táblázat).



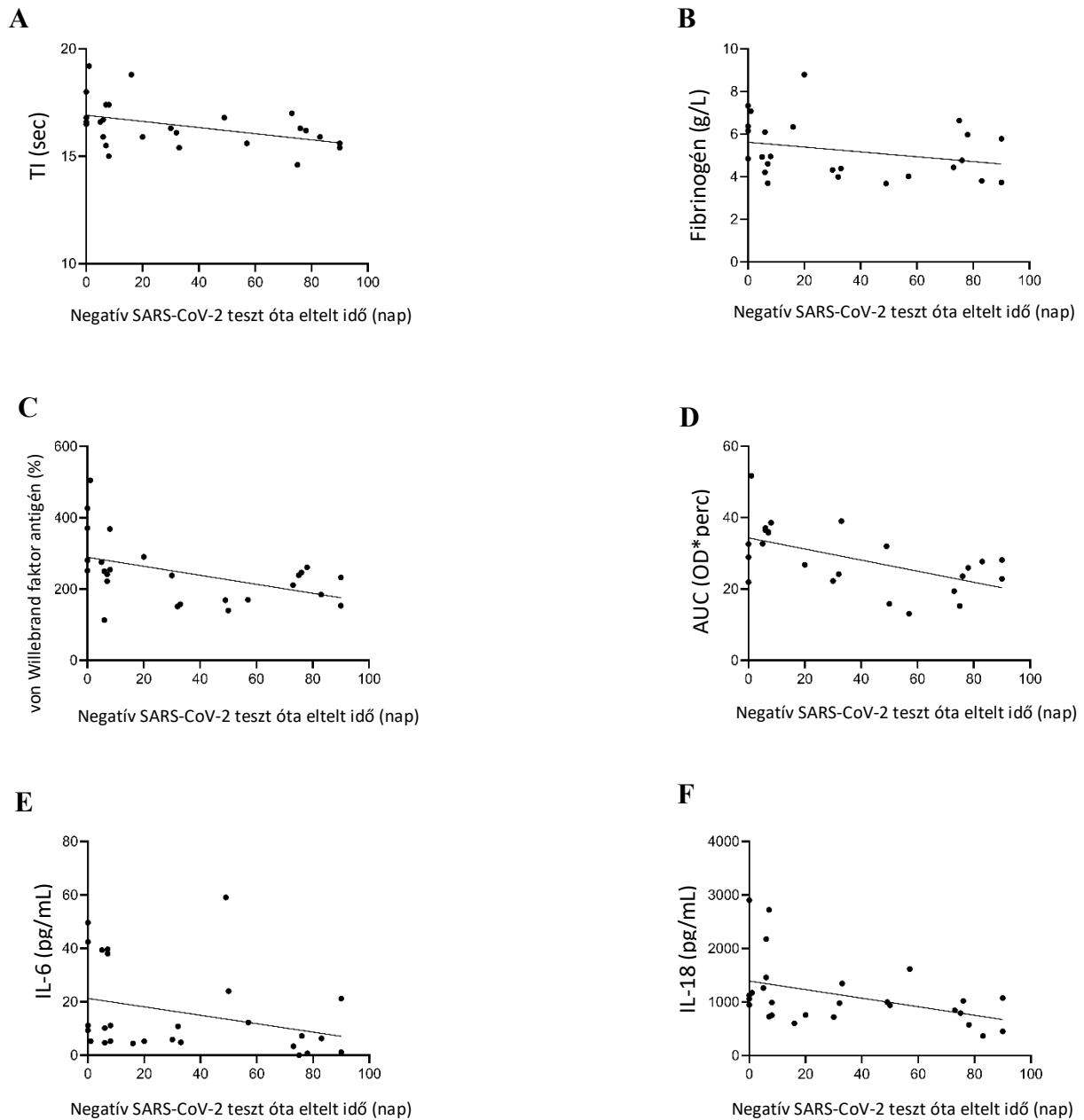
**7. ábra COVID-19 megbetegedés súlyosságának megoszlása, a hemostasis (A-F) és inflammatorikus markerekkel (G-I) való összefüggése.** A piros szaggatott vonal a felső, míg a zöld a nem terhes populációban mért referencia tartomány alsó határát jelzi. Az alsó és felső dobozhatárok a 25. és 75. percentiliseket jelölik, a vízszintes folytonos vonalak a mediánt, míg a bajszok a tartományt jelzik. APTI, aktivált parciális tromboplastin idő; CRP, C-reaktív protein; IL-1 $\beta$ , interleukin-1 $\beta$ ; IL-18, interleukin-18; IL-33, interleukin-33. \*p <0,05, \*\*p <0,01, \*\*\*p <0,001, Student-féle t-próba vagy Mann-Whitney U teszt.

Paraméterek	r érték	95% CI	p érték
Fehérvérsejt, G/L	0.279	0.074 és 0.462	0.006
Hemoglobin, g/L	0.286	0.080 és 0.468	0.005
GOT, U/L	-0.234	-0.424 és -0.024	0.024
CRP, mg/L	-0.225	-0.417 és -0.013	0.031
PI, sec	-0.217	-0.412 és -0.003	0.040
APTI, sec	-0.377	-0.548 és -0.176	<0.001
Fibrinogén, g/L	0.212	-0.003 és 0.409	0.046
FVIII aktivitás, %	0.285	0.084 és 0.464	0.004
TG Peak thrombin, nM	0.351	0.143 és 0.530	0.001
TG ETP, nM*perc	0.352	0.144 és 0.530	<0.001
FXIII aktivitás, %	0.205	-0.004 és 0.398	0.048
FXIII-B antigén, mg/L	0.407	0.219 és 0.567	<0.001
D-dimer, mg/L	-0.203	-0.394 és 0.003	0.047
Plazminogén aktivitás, %	0.294	0.085 és 0.478	0.005
CLA max. abszorbanca, OD	0.283	0.077 és 0.466	0.006
IL-6, pg/mL	-0.231	-0.418 és -0.026	0.023
IFN- $\alpha$ 2, pg/mL	-0.329	-0.502 és -0.132	0.001
MCP-1, pg/mL	-0.362	-0.529 és -0.168	<0.001
IL-18, pg/mL	-0.249	-0.433 és -0.045	0.014

**3. táblázat Korrelációs analízis a pozitív SARS-CoV-2 teszt óta eltelt napok száma és a vizsgált hemosztázis tényezők, ill. inflammatorikus citokinek/kemokinek között a COVID-19 csoportban.** APTI, aktivált parciális tromboplastin idő; CI, konfidencia intervallum; CLA max. abszorbanca, alvadék-lízis esszé maximum abszorbanca; FVIII, faktor VIII; FXIII, faktor XIII; FXIII-B, faktor XIII-B; CRP, C-reaktív protein; IL, interleukin; IFN, interferon; GOT, glutamát-oxálacetát transzamináz; MCP-1, monocyta kemoattraktáns protein-1; PI, protrombin idő; TG ETP, trombin generáció endogén trombin potenciál. Spearman korreláció.

## **6.7 A hemosztázis és az inflammatorikus markerek időfüggő csökkenése a poszt-COVID-19 csoportban**

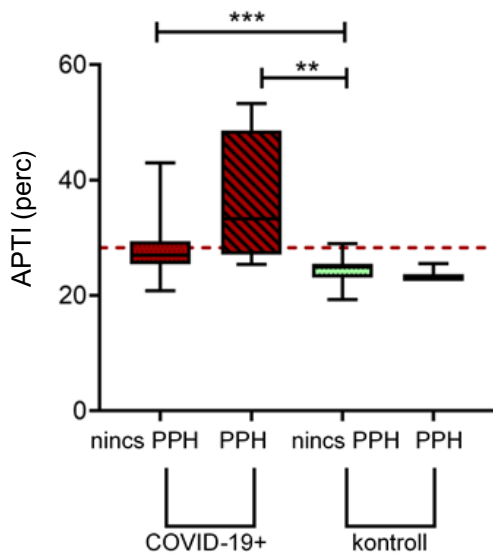
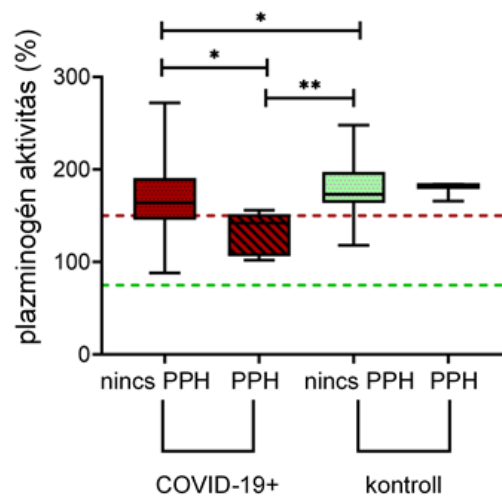
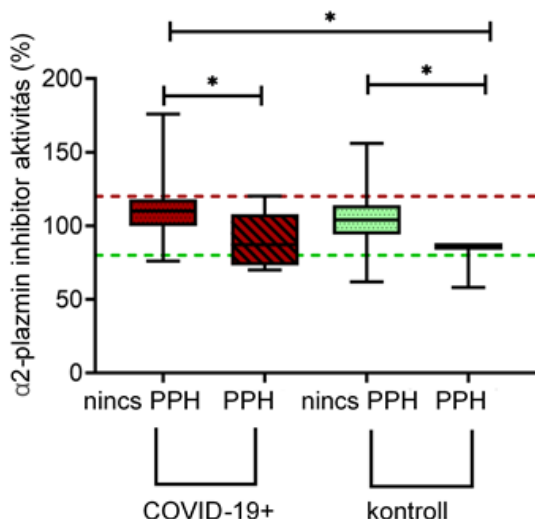
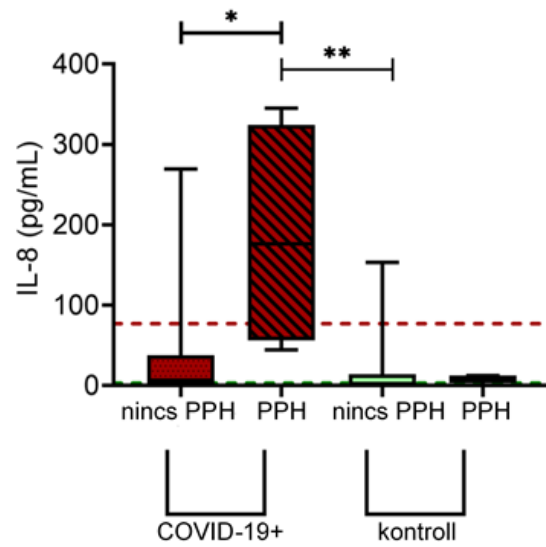
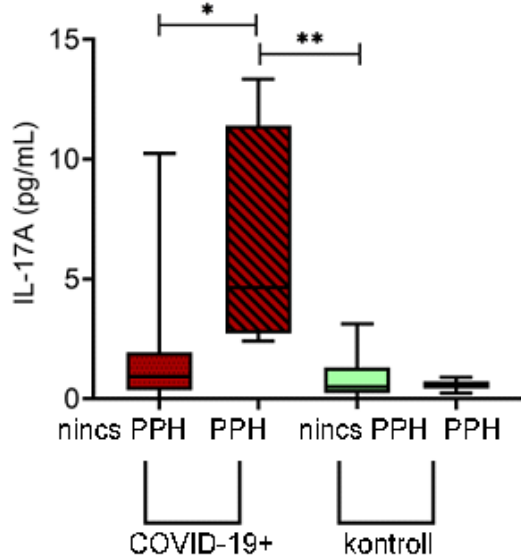
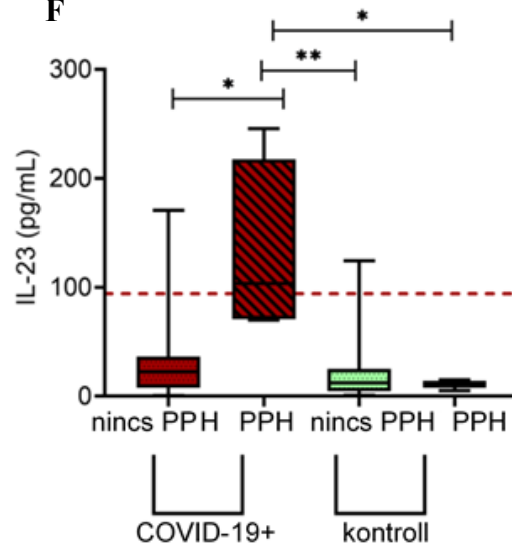
A 8. ábrán láthatóak a fontosabb véralvadási és gyulladási markerek szintjei, amelyek a negatív SARS-CoV-2 teszt óta eltelt idővel korrelálnak a poszt-COVID-19 csoportban. Szignifikáns negatív korreláció volt megfigyelhető a TI ( $r = -0,499$ , 95%CI:  $-0,748$  és  $-0,127$ ), a fibrinogén ( $r = -0,403$ , 95%CI:  $-0,695$  és  $0,002$ ), VWF antigén ( $r = -0,548$ , 95%CI:  $-0,776$  és  $-0,192$ ), CLA AUC ( $r = -0,489$ , 95%CI:  $-0,751$  és  $-0,094$ ), IL-6 ( $r = -0,393$ , 95%CI:  $-0,679$  és  $-0,003$ ) és IL-18 ( $r = -0,483$ , 95%CI:  $-0,734$  és  $-0,114$ ) szintek és a negatív SARS-CoV-2 teszt óta eltelt idő között (8. ábra A-F), amely azt mutatja, hogy ezen paraméterek fokozatosan normalizálódtak a negatív SARS-CoV-2 tesztet követő három hónap során. A vizsgált egyéb paraméterek nem mutattak szignifikáns korrelációt az eltelt idővel.



**8. ábra** A kiválasztott véralvadási és inflammatorikus markerek korrelációs analízise a negatív SARS-CoV-2 teszt eredménye óta eltelt napok számával a poszt-COVID-19 csoportban. Szignifikáns negatív korreláció figyelhető meg a trombin idő (TI) (A), a fibrinogén (B), a von Willebrand faktor antigén (C), az alvadék-lízis teszt AUC (D), az IL-6 (E) és az IL-18 (F) esetében. AUC, görbe alatti terület; IL, interleukin; TI, trombin idő. Spearman-korreláció.

## 6.8 A PPH és a vizsgált hemostasis és inflammatorikus markerek közötti összefüggés

Bár a szülés utáni vérzés hasonló gyakorisággal fordult elő a COVID-19+ és a kontroll csoportban, a két csoport között jelentős különbségek mutatkoztak a vizsgált hemosztázis markerek, illetve a vérzés feltételezett pathomechanizmusának tekintetében. Kiemelendő, hogy a COVID-19-pozitív csoportban a szülést követően vérzést mutató valamennyi eset az aszimptomatikus vagy enyhe SARS-CoV-2-fertőzés kategóriájába tartozott. Ahogy a 9. ábra mutatja, a COVID-19+ csoportban PPH esetén az APTI szignifikánsan megnyúlása (COVID-19+ medián: 33,2 sec, IQR: 27,0-48,5 sec, kontroll medián: 24,9 sec, IQR: 23,0-25,4 sec,  $p=0,0055$ , 9. ábra A) volt látható. Szignifikánsan alacsonyabb plazminogén szint volt megfigyelhető PPH esetén a COVID-19+ csoportban a COVID-19+ és kontroll gravidákhoz képest PPH nélkül (COVID-19+ nincs PPH medián: 168 %, IQR: 146-192 %, COVID-19+ PPH medián: 129 %, IQR: 104-154%,  $p=0,001$ , kontroll nincs PPH medián: 172 %, IQR: 152-194 %, kontroll PPH medián: 156%, IQR: 152-194%,  $p=0,035$ , 9. ábra B). Az  $\alpha 2$ -PI szintje szignifikánsan alacsonyabb volt minden olyan gravida esetén, akiknél a posztpartum időszak vérzéssel szövődött függetlenül COVID-19 státuszuktól (COVID-19+ nincs PPH medián: 109 %, IQR: 96-118 %, COVID-19+ PPH medián: 92 %, IQR: 74-114 %,  $p=0,001$ , kontroll nincs PPH medián: 108 %, IQR: 96-119 %, kontroll PPH medián: 86%, IQR: 70-96%,  $p=0,031$ , 9. ábra C). A vizsgált többi hemosztázis- és vagy fibrinolitikus markerek, beleértve a TG és az alvadék-lízis paramétereit, nem mutattak szignifikáns különbséget a kohorszban. A vizsgált gyulladáscitokinek/kemokinek közül az IL-8 esetén szignifikánsan magasabb érték volt megfigyelhető a COVID-19+ csoportban PPH esetén, mint azokban az esetekben ahol a szülés nem szövődött vérzéssel (COVID-19+ nincs PPH medián: 6,5 pg/ml, IQR: 0-37,97 pg/ml, COVID-19+ PPH medián: 176,5 pg/ml, IQR: 56,0-324,3 pg/ml,  $p=0,029$ , 9. ábra D), míg az IL-17A vizsgálatakor hasonló eredmény volt megfigyelhető a két csoport között (COVID-19+ nincs PPH medián: 0,93 pg/ml, IQR: 0,3-1,9 pg/ml, COVID-19+ PPH medián: 4,6 pg/ml, IQR: 2,7-11,4 pg/ml,  $p=0,0443$ , 9. ábra E). Az IL-23 szintje is jelentősen magasabb volt a COVID-19 pozitív csoportban azon gravidák esetén, ahol posztpartum időszak vérzéssel szövődött, mint azoknál, akiknél nem jelentkezett PPH, COVID-19 pozitivitástól függetlenül (COVID-19+ nincs PPH medián: 22,5 pg/ml, IQR: 7,7-36,3 pg/ml, COVID-19+ PPH medián: 103,3 pg/ml, IQR: 70,6-217,6 pg/ml,  $p=0,0281$ , kontroll nincs PPH medián: 12,1 pg/ml, IQR: 4,6-25,2 pg/ml,  $p=0,0016$ , 9. ábra F).

**A****B****C****D****E****F**

**9.ábra A hemosztázis és gyulladás markerei a szülés utáni vérzés (PPH) későbbi kialakulása szerint, SARS-CoV-2-fertőzött harmadik trimeszterben lévő várandós nőknél, összehasonlítva egészséges, élet- és terhességi korban illesztett kontroll terhésekkel. Az APTI (A), plazminogén (B),  $\alpha$ 2-plazmin inhibitor (C), IL-8 (D), IL-17A (E) és IL-23 (F) szintek a SARS-CoV-2-fertőzött harmadik trimeszteri várandós nőknél, akiknél nem alakult ki (bordó dobozok) vagy kialakult (bordó, csíkozott dobozok) PPH, valamint egészséges, élet- és terhességi korban illesztett kontroll terhésekkel, akiknél nem alakult ki (zöld dobozok) vagy kialakult (zöld, csíkozott dobozok) PPH. A piros szaggatott vonal a felső, míg a zöld a nem terhes populációban mért referencia tartomány alsó határát jelzi. Az alsó és felső dobozhatárok a 25. és 75. percentiliseket jelölik, a vízszintes folytonos vonalak a mediánt, míg a bajuszok a tartományt jelzik.**

APTI, aktivát parciális tromboplasztin idő; PPH, posztpartum hemorrhagia; IL-8, interleukin-8; IL-17A, interleukin-17A; IL-23, interleukin-23. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , Kruskal Wallis with Dunn- Bonferroni *post hoc* teszt.

## **6.9 A klinikai utánkövetés eredményei**

A klinikai utánkövetés eredményei a 4. táblázatban láthatóak. Az utánkövetési periódus során minden COVID-19+ várandós beteg felépült a fertőzésből. Az klinikai osztályos felvételt követően az alkalmazott terápia hatására a betegek tünetei az esetek nagy részében (95/100, 95%) javultak. Állapotrosszabbodás öt esetben történt, ekkor a szülést követően a gyermekágyas 24 órán belül speciális SARS-CoV-2 fertőzötteket ellátó osztályra került, de az utánkövetés során valamennyien meggyógyultak. A felvétel és a szülés között eltelt idő mediánja 7 (IQR 1-15) nap volt a COVID-19+ csoportban, a csoportok között szignifikáns különbséget nem figyeltünk meg. A beválogatott COVID-19+ gravidákat tekintve a szülés időpontjában 68%-ának volt aktív SARS-CoV-2 fertőzése. A koraszülés, illetve a császármetszés frekvenciája nem különbözött az egyes csoportok között. Posztpartum szimptomás trombotikus esemény nem fordult elő egyik csoportban sem. HELLP szindróma egy esetben alakult ki a COVID-19+ csoportban. Súlyos, transzfúziót igénylő posztpartum vérzés négy esetben fordult elő a COVID-19+ csoportban. Profilaktikus LMWH terápiában a várandósság vagy a gyermekágyi szak során a COVID-19+ csoportba beválogatott várandósok 90 %-a (90/100), a poszt-COVID-19 csoportban 50%-a (16/32), míg a kontroll csoportban 28%-a (19/68) részesült.

Az újszülöttek neonatális adaptációját tekintve a csoportok között szignifikáns különbség nem volt megfigyelhető.

	<b>COVID-19+</b>	<b>poszt- COVID-19</b>	<b>kontroll</b>	<b>p érték</b>
<b>Esetszám, n</b>	100	32	68	-
<b>Felvétel és szülés között eltelt idő, nap, medián (IQR)</b>	7 (1-15)	5 (3-15)	9 (2-17)	0,239
<b>Szülés módja, n (%)</b>				
Hüvelyi	74 (74)	25 (78)	50 (74)	0,875
Császármetszés	26 (26)	7 (22)	18 (26)	0,902
<b>Szülészeti komplikációk, n (%)</b>				
HELLP szindróma	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0,623
Posztpartum vérzés	4 (4)	0 (0)	3 (5)	0,356
Posztpartum szimptomás trombotikus esemény	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Koraszülés	6 (6)	0 (0)	4 (6)	0,367
<b>Neonatális adaptáció, medián (IQR)</b>				
Születési súly, g	3300 (3058-3700)	3460 (3323-3948)	3420 (3195-3815)	0,118
1 perces Apgar	9 (7-10)	9 (4-10)	9 (4-10)	0,699
5 perces Apgar	10 (10-10)	10 (10-10)	10 (10-10)	0,253

**4. táblázat A klinikai utánkövetés eredményei.** HELLP, Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets; IQR, interkvartilis tartomány; n, betegek száma.

## **7 Komplex hemosztazeológiai, fibrinolízis és inflammatorikus citokin/kemokin vizsgálatok eredményei intrauterin magzati elhalás esetén egy SARS-CoV-2 fertőzött gravidában**

### **7.1.1 Esetleírás**

A várandósság alatti SARS-CoV-2 fertőzés egyik fő fenyegető szövődménye az intrauterin magzati veszteség, mely vetélés (korai vagy középidoős magzati veszteség), vagy a 24. terhességi hét fölött intrauterin magzati elhalás formájában jelenhet meg. A betöltött 24. hetet követő intrauterin magzati elhalás egy olyan súlyos de ritka esemény, melynek valószínűségét a SARS-CoV-2 fertőzés növeli. Vizsgálataink alábbi részében egy SARS-CoV-2 fertőzéssel szövődményes intrauterin elhalás során észlelt hemosztázis és immunológiai eltérések eredményeit mutatjuk be egy 28 éves 28. terhességi hétben járó gravida esetén. A gravida klinikai felvételére magzatmozgás hiánya miatt került sor a COVID-19 járvány negyedik hullámában (2021. november), amelyben főként a SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variáns dominált. A felvételnél elvégzett anti-SARS-CoV-2 gyorseszteszt pozitív eredményt mutatott. A beteg nem kapott védőoltást a SARS-CoV-2 vírus fertőzés ellen és korábban nem esett át a fertőzésen. A rutin szülészeti vizsgálat, beleértve az ultrahangot is, intrauterin magzati elhalást igazolt, a becsült terhességi kor 28 hét + 1 nap volt. Placenta leválásra vagy korai burokrepedésre utaló klinikai vagy ultrahangos jelek nem voltak észlelhetők. Felvételnél a méhszáj zárt volt, a vajúdás nem indult meg, az uterus minimálisan kontraktilis volt. A gravidának enyhe felső légúti tünetei voltak, a vitális paraméterei stabilak voltak, és csak kisebb tértek el a referenciatartományhoz képest: pulzus 88/perc, vérnyomás 160/100 Hgmm, testhőmérséklet 36,2 °C, légzésszám 18/perc, oxigénszaturáció 99% volt kiegészítő oxigénterápia nélkül. A vajúdás megindítása előtt megtörténtek a vérvételek a véralvadás, a fibrinolízis és gyulladáscsökkentő citokinek specifikus vizsgálataira és intravénás metilprednisolon (40 mg) került beadásra. A kórelőzményben szereplő császármetszés miatt a vajúrást Foley-katéterrel történő méhszájtágítást követően, burokrepesztés és Oxytocinos infúzió alkalmazásával indítottuk meg. A vajúdás során szájon át szedhető antibiotikumot (amoxicillin és klavulánsav, 875/125 mg), valamint tekintettel a laborjaiban tapasztalt alacsony fibrinogénszintre, fibrinogén koncentrátumot (2 g, Fibryga, Octapharma) kapott. A Foley-katéter távozását követően tekintettel a kedvező, burokrepesztésre alkalmas méhszájstátuszra burokrepesztést végeztünk, amely során meconiumosan festenyzett magzatvíz folyt el. A kezdődő méhtevékenységet Oxytocinos infundálással támogattuk emelkedő cseppszámban, perfúzorban. Kevesebb, mint hat óra elteltével megszületett a 915 g súlyú, életjelenséget nem mutató magzat. A szülés után manuális

méhúri revízió történt, amely során az előzményi császármetszés hegvonala intaktnak bizonyult, a méh üregében residuális choriodecidualis szövettörmelék nem volt észlelhető. A korai posztpartum időszak során, körülbelül egy órával a szülés után erős hüvelyi vérzés jelentkezett, ezért további 2 g fibrinogén koncentrátumot (Fibryga, Octapharma) és uterotonikumot kapott. A további gyermekágyi időszak eseménytelenül zajlott. Az intrauterin elhalt magzatot, valamint a placentát és a köldökzsinórt kórszövettani vizsgálatra küldtük. A beteg három nappal később otthonába távozott, a COVID-19 fertőzés miatt LMWH profilaxisban részesült, valamint ablaktáció céljából per os 2x2,5 mg Bromocriptin terápiában részesült. A hat hetes gyermekágyi időszak alatt trombotikus vagy vérzéses esemény nem történt.

### **7.1.2 Rutin laboratóriumi vizsgálatok eredményei**

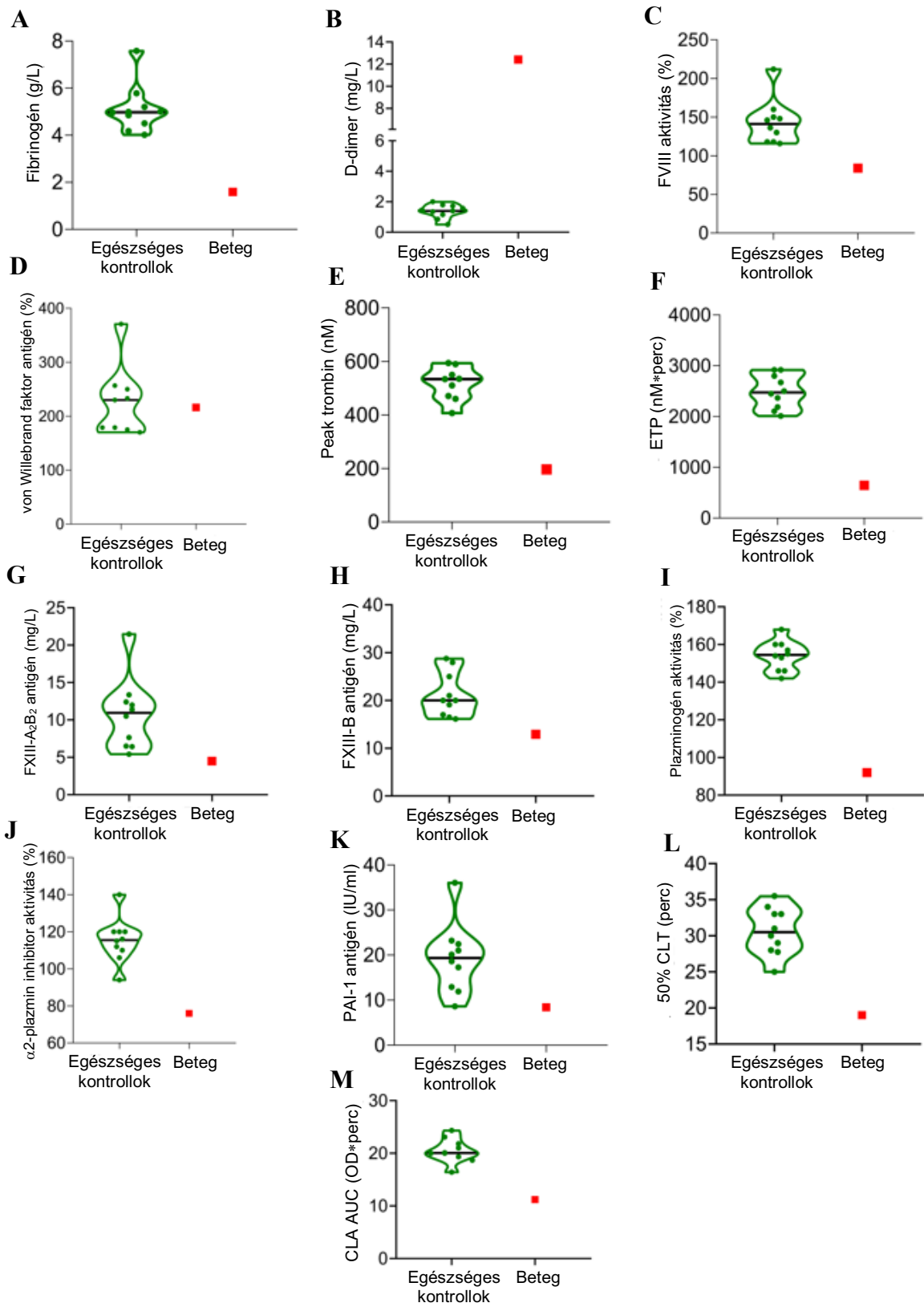
A beteg klinikai és laboratóriumi paramétereit 10 életkorban és terhességi hétben illesztett, a fertőzés szempontjából negatív (kontroll) gravidák paramétereihöz hasonlítottuk, melynek eredményeit a 5. táblázat tartalmazza. A felvételkor végzett rutin vérvizsgálatok enyhén csökkent fehérvérsejtszámot és vérlemezke számot mutattak, normál hemoglobin szint mellett. Az egészséges terhes kontrollokhoz képest emelkedett májtranszamináz-, bilirubin-, laktát-dehidrogenáz - és enyhén emelkedett CRP szintek voltak megfigyelhetők, míg a vesefunkció nem mutatott eltérést. A véralvadási szűrővizsgálatok a felvételkor nem mutattak releváns eltérést a kontroll csoporthoz képest. Az ACE és ACE2 aktivitás nem tért el az életkornak és a terhességi kornak megfelelő egészséges terhes nőkéhez képest. Az anti-SARS-CoV-2 teszt alacsony titerű szeropozitivitást mutatott az anti-nukleokapszid és anti-tüske fehérje teljes Ig (IgG/IgM) tekintetében, ami a közelmúltbeli szerokonverzióra utal. A vajúrást követő első napon megismételt rutinvérvizsgálatok enyhe hemoglobinszint csökkenést (119 g/L), valamint a vérlemezke szám (104 G/L) és a fehérvérsejtszám (6,45 G/L) emelkedését mutatták. A szülést követően a májtranszaminázok, beleértve az LDH-t is csökkentek, míg a CRP szintje a felvételi értékhez hasonló maradt (12,7 mg/l).

	<b>Beteg</b>	<b>Egészséges kontrollok (n=10)</b>
<b>Életkor, év</b>	28	28±1,2
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	24,0	31±4,2
<b>Terhességi hét</b>	28	28±1
<b>Vérkép</b>		
Fehérvérsejt, G/L	3,5	8,6±3,1
Neutrophil	2,1	6,5±2,0
Eosinophil	0,01	0±0,04
Lymphocyta	1,2	0,9 (0,6-1,2)
Monocyta	0,1	0,7±0,2
Vörösvértest, T/L	4,4	3,9±0,3
Hemoglobin, g/L	133	120±11
Vérlemezke, G/L	77	253±34
<b>Klinikai kémiai vizsgálatok</b>		
GOT, U/L	67	20±3
LDH, U/L	628	183±28
GPT, U/L	64	22 (11-50)
γGT, U/L	82	22±6
Totál bilirubin, μmol/L	14,4	7±4,2
Szérum glükóz, mmol/L	6,6	5±0,6
CRP, mg/L	14,9	4,6 (1,7-8,4)
Kreatinin, μmol/L	49	45±12
Urea, mmol/L	2,4	2,5±0,6
<b>Alap alvadási szűrőtesztek</b>		
PI, sec	8,6	8±0,3
APTI, sec	32,1	29±6,9
TI, sec	20,4	16±1,2
<b>Angiotenzin konvertáló enzim (ACE) szintek</b>		
ACE, mU/L	10,0	8,5±2,7
ACE2, mU/L	21,7	23,7±3,9
<b>Anti-SARS-CoV-2 szeropozitivitás</b>	<b>Beteg</b>	<b>Referencia tartomány</b>
Anti-SARS-CoV-2 N totál Ig (IgG/M), COI	8,8	≥ 1,0
Anti-SARS-CoV-2 S totál Ig (IgG/IgM), BAU/ml	16,3	≥ 0,8
<b>Antropometriai paraméterek</b>	<b>Magzat</b>	<b>Referencia</b>
Súly, g	915	967-1383
HC, mm	250	247-280
AC, mm	175	220-260

**5. táblázat A SARS-CoV-2 fertőzött gravida klinikai és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása életkorban és terhességi hétben illesztett, a fertőzés szempontjából negatív (kontroll) gravidák paramétereire.** AC (abdominal circumference), haskörfog; APTI, aktivált parciális tromboplastin idő; BMI (body mass index), testtömeg index; CRP, C-reaktív protein;  $\gamma$ GT, gamma-glutamil transzferáz; GOT, glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT, glutamát-piruvát transzamináz; HC (head circumference), fejkörfog; Ig, immunglobulin; LDH, laktát dehidrogenáz; n, betegek száma; PI, protrombin idő; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; TI, trombin idő.

### **7.1.3 Hemosztázis paraméterek vizsgálatának eredményei**

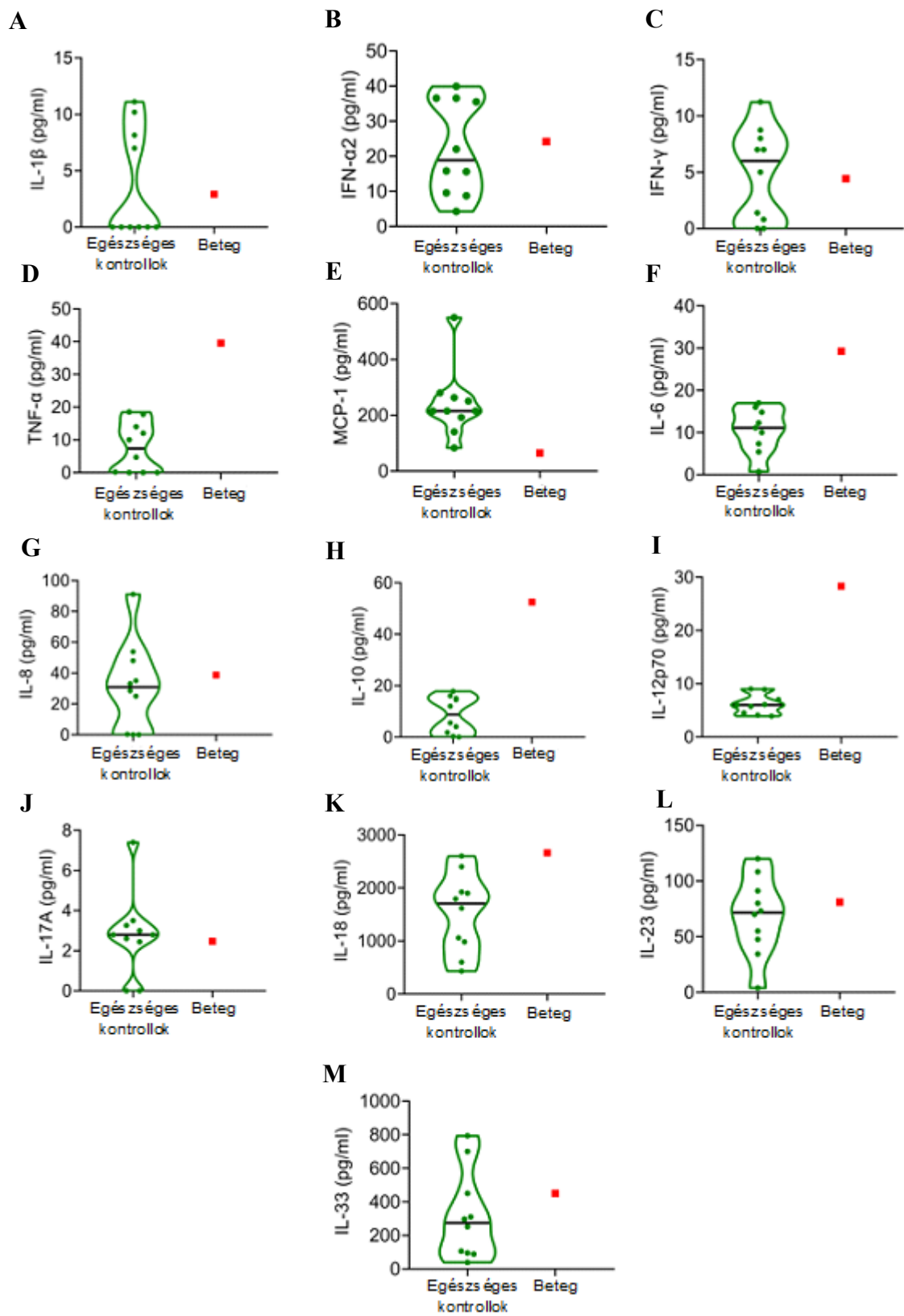
A vizsgált koaguláció és fibrinolízis paraméterek átfogó elemzését a 10. ábra mutatja. Az egészséges terhes kontrollokhöz képest a beteg fibrinogén szintje jelentősen csökkent (1,49 g/l), míg D-dimer szintje emelkedett (12,4 mg/l) volt. A mért FVIII aktivitása alacsony volt (84%), és az FXIII szintje is csökkent (FXIII A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> antigén: 4,5 mg/l, FXIII-B antigén: 12,93 mg/l) értéket mutatott. A fertőzött gravida esetében jelentősen csökkent trombin generáció (peak trombin: 196 nM; ETP: 646 nM\*perc), alacsony plazminogén aktivitás (92%), csökkent  $\alpha$ -plazmin inhibitor szint (76%) és megrövidült alvadék-lízis idő (50%CLT: 19 perc, AUC: 11,2 OD\*perc) volt megfigyelhető a terhességi- és életkorban illesztett kontroll gravidákhoz képest.



**10. ábra A koaguláció és fibrinolízis markerek vizsgálatának eredményei a SARS-CoV-2 fertőzött garvida, valamint életkorban és terhességi hétben illesztett (n=10), a fertőzés szempontjából negatív (kontroll) gravidák esetén (A-M).** A SARS-CoV-2 eredményeit piros négyzetek jelzik, míg az egészséges kontrollok eredményeit zöld hegedűdiagramok (violin plot) mutatják. A fekete vízszintes vonalak a kontrollok medián értékeit jelzik. 50%CLT, 50% clot lysis time (alvadék lízis idő); CLA AUC, clot lysis assay area under curve; ETP, endogén trombin potenciál; FVIII, faktor VIII; FXIII-B, faktor XIII-B; FXII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, faktor XIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>; PAI-1, plazminogén aktivátor inhibitor-1.

#### **7.1.4 A citokin/kemokin profil vizsgálatának eredményei**

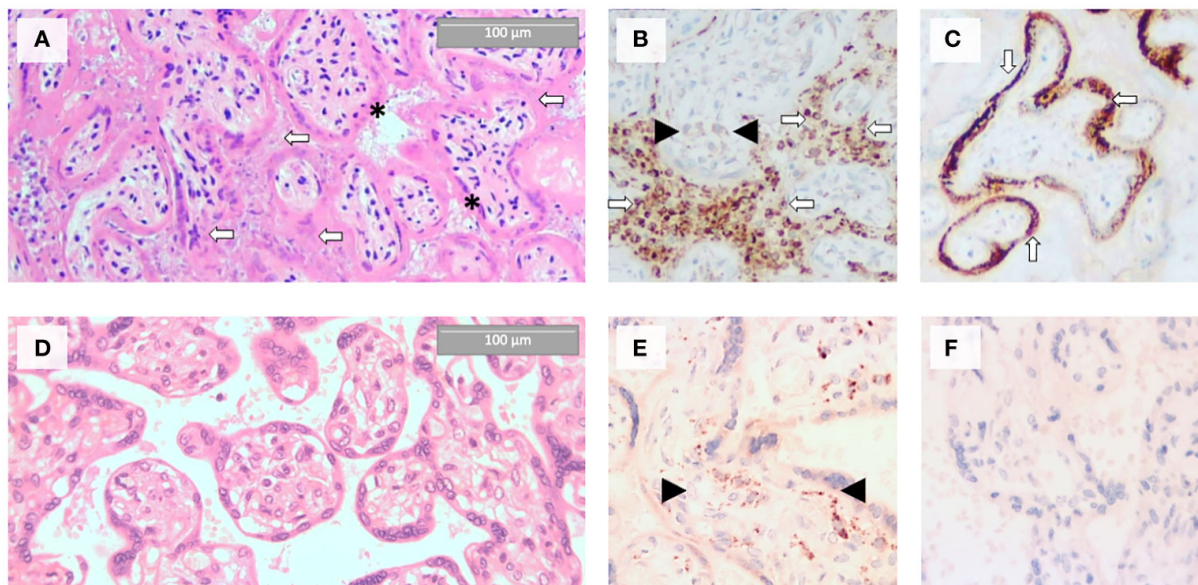
A beteg szérummintájából végzett inflammatorikus citokin/kemokin analízis (11. ábra) normál IL-6 (29,2 pg/ml), IL-1 $\beta$  (2,9 pg/ml), IFN- $\alpha$ 2 (24,1 pg/ml), IFN- $\gamma$  (4,4 pg/ml), IL-8 (38,7 pg/ml), IL-17A (2,4 pg/ml), IL-23 (81,0 pg/ml) és IL-33 (450,4 pg/ml) szinteket mutatott, amelyek átfedtek az egészséges terhes kontrollok eredményeivel. A vártak megfelelően, emelkedett TNF- $\alpha$  (39,5 pg/ml), IL-12p70 (28,3 pg/ml) és IL-18 (2662,7 pg/ml) proinflammatorikus citokin szintek voltak megfigyelhetőek, míg az anti-inflammatorikus IL-10 (52,5 pg/ml) szintje szintén emelkedett volt. A fertőzött gravida citokin profilja akut-szubakut vírusfertőzésre utalt, azonban a gyulladás mértéke nem érte el a súlyos COVID-19 betegségben megfigyelhető citokinvihar szintjét.



**11. ábra Az inflammatorikus citokinek/kemokinek vizsgálatának eredményei a SARS-CoV-2 fertőzött gravida, valamint életkorban és terhességi hétben illesztett (n=10), a fertőzés szempontjából negatív (kontroll) gravidák esetén (A-M).** A SARS-CoV-2 eredményeit piros négyzetek jelzik, míg az egészséges kontrollok eredményeit zöld hegedűdiagramok (violin plot) mutatják. A fekete vízszintes vonalak a kontrollok medián értékeit jelzik. IFN, interferon; IL, interleukin; MCP-1, monocyta kemoattraktáns protein-1; TNF-  $\alpha$ , tumor nekrozis faktor- $\alpha$ .

#### **7.1.5 A placenta szövettani vizsgálata**

A halva született magzat antropometriai paramétereit az 4. táblázat tartalmazza. A placenta súlya 165 g volt (a terhességi kornak megfelelő 10-25. percentilis tartományban), a köldökzsinór excentrikusan tapadt, benne három ér volt látható. A köldökzsinór eredése egy 3 cm hosszú szakaszon vitorlás volt, itt hiányzott a Wharton kocsonya védelme, de ennek oki szerepe az intrauterin elhalásban nem volt. A köldökzsinór hossza 41 cm, szélessége 1,5 cm volt, csavarodási indexe enyhén az átlag alatt volt (3,5 csavar/41 cm). A placenta magzati felszíne és a magzatburkok simák voltak, az anyai felszín ép maradt. A placenta állaga az átlagosnál kissé keményebb, gumyszerű tapintású volt, metszlapja szürkésvörös, abban helyenként 1 cm-es kerekded bevérzések voltak láthatóak. Az infarktuszok a placenta szöveti állományának 1%-át tették ki. A placentából öt szövettani blokk került kiválasztásra a további vizsgálatokhoz. A mikroszkópos vizsgálat kiterjedt syncytiotrophoblast nekrozist, masszív perivillosus fibrinlerakódást és diffúz intervillositist mutatott, neutrophilekből és makrofágokból álló gyulladásozó sejtek mellett, melyek a COVID-19 placentitis szövettani jelei (12. ábra A). A krónikus hisztocitás intervillositist CD68 immunhisztokémiai vizsgálattal igazoltuk (11. ábra B). A COVID-19 placentitis igazolására anti-SARS-CoV-2 tüske fehérje immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk. A 12.C ábrán látható a vírusfehérje jelenléte a placenta szövetében, főként a trophoblast sejtek citoplazmájában.



**12. ábra A placenta szövettani vizsgálata (A-F).** Perivillosus fibrin depozitumok (fehér nyíl) és trophoblast sejt nekrozis (fekete csillag) (A). (HE) CD68 pozitív hisztiociták az intervillosus terekben (fehér nyilak) és Hofbauer sejtek (fekete nyilak) (B). Intenzív SARS-CoV-2 tüske fehérje pozitivitás a syncytiotrophoblastokon (fehér nyilak) (C). Egészséges humán placenta, normál morfológia (D). (HE) CD68 pozitív Hofbauer sejtek a strómában (fekete nyilak), de az intervillosus terekben hisztiociták nem láthatóak (E). Egészséges humán placenta, SARS-CoV-2 tüske fehérje expresszió nem látható (F).

## 8 DISZKUSSZIÓ

Bár a COVID-19 pandémia már nem minősül globális vészhelyzetnek, a fertőzés endémiás formában továbbra is jelen van, időszakos csúcsokkal [63]. A gyulladás és a hemosztázis patofiziológiájáról szerzett ismeretek a SARS-CoV-2 fertőzés esetében továbbra is értékesek lehetnek, különösen a lehetségesen veszélyeztetett betegcsoportok, mint például a várandós nők esetében. Vizsgálatunk részletes betekintést nyújt abba, hogy a COVID-19 fertőzés hogyan befolyásolja a hemosztázis egyensúlyát és a gyulladásos választ a terhesség során, valamint, hogy ezek az eltérések milyen kapcsolatban állhatnak a szülészeti szövődményekkel, például szülést követő vérzéssel. A terhesség, a szülés és a gyermekágy során bekövetkező folyamatos élettani változások miatt a SARS-CoV-2 által okozott további hemosztázis változások értelmezése és elkülönítése a fiziológiástól nehézséget okozhat. A terhesség immunológiailag és a hemosztázist is tekintve egy finom módon szabályozott állapot, de emellett dinamikus változásokkal jár, elősegítve az anyai toleranciát a magzattal szemben, miközben védelmet nyújt az anya és a magzat számára fertőzésekkel szemben. Tanulmányunk egyik legfőbb értéke, hogy a vizsgált COVID-19+, poszt-COVID-19 és kontroll alcsoportokat életkor és terhességi hetek tekintetében illesztettük. A vizsgált hemosztázis paraméterek tekintetében szignifikáns eltérés volt megfigyelhető a COVID-19+ csoportban az egészséges terhesekhez képest, annak ellenére, hogy a SARS-CoV-2-vel fertőzött várandósok többsége csak enyhe vagy közepes súlyos tüneteket tapasztalt, vagy tünetmentes volt a vérvétel idején. A komplex hemosztázis vizsgálatok során az APTI és TI megnyúlása, az FVIII csökkent szintje mellett, szignifikánsan magasabb VWF szintek, csökkent trombin generációs csúcs és endogén trombin potenciált (ETP), valamint jelentősen csökkent FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> és FXIII-B alegységszintek voltak megfigyelhetőek. A fibrinolitikus rendszerre gyakorolt hatást nemcsak a csökkent FXIII szintek, hanem a funkcionális plazminogén szintek jelentős csökkenése, valamint az alvadéklízis módszerrel mért szignifikánsan gyorsabb alvadéklízis idő is jelezte, amely fokozott fibrinolitikus aktivitásra utalt. Nem terhes populációban a COVID-19-hez kapcsolódó hemosztázis- és fibrinolízis-változások, például a D-dimer és a VWF szintek növekedése, valamint az FXIII szint csökkenése jól ismertek és részletesen dokumentáltak az irodalomban [5, 64, 65]. Vizsgálati eredményeink alapján a SARS-CoV-2 fertőzött várandósok esetében néhány jelentős különbség figyelhető meg, például az FVIII és a D-dimer szintek növekedésének hiánya az egészséges terhes kontrollokhoz képest. Ezen eltérésnek egy lehetséges oka, hogy mind az FVIII, mind a D-dimer szintek a fiziológiás terhességek során a terminushoz közeledve eleve

növekedést mutatnak, így a SARS-CoV-2 fertőzés által okozott változások nem oly szembetűnőek. A közepesen súlyos/súlyos COVID-19+ betegeknél az FVIII aktivitás csökkenése, magasabb CRP szintek, még inkább megnyúlt APTI, csökkent funkcionális plazminogén aktivitás és jelentősen alacsonyabb FXIII szintek voltak megfigyelhetők az enyhe/aszimptomatikus betegekhöz képest.

Munkánk során külön vizsgáltuk a COVID-19 és a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek/kemokinek közötti összetett összefüggéseket, valamint azt, hogy ezek hogyan befolyásolják a hemostázist, és milyen különbségek figyelhetők meg akut COVID-19+ és poszt-COVID-19 állapotokban. A COVID-19+ populációban pozitív korrelációt találtunk az APTI, TI és számos inflammatorikus marker (például IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, IL-18) között, miközben negatív korrelációt figyeltünk meg a TG paraméterek (ETP és csúcs trombin) és ugyanezen gyulladáshoz kapcsolódó markerek között. Ezen citokineket már korábban is a COVID-19-hez társuló citokinvihar és betegségprogresszió kulcsszereplőiként írták le [66, 67], és terhességben – ahol eleve immunmoduláció van jelen – különösen fontos szerepük lehet. A betegség súlyossága szerinti bontásban azoknál a várandósoknál, akik oxigénpótlásra szorultak az IL-18 szintje jelentősen magasabb volt, míg az IL-1 $\beta$  és IL-33 szintek csökkentek. Ez összhangban áll korábbi jelentésekkel, amelyek szerint az IL-18 megbízható marker lehet a súlyos COVID-19-re [66]. Az IL-1 $\beta$  és IL-33 csökkenése az immunkimerülésre vagy a gyulladás szabályozatlan lezajlására utalhat súlyos esetekben. Érdekes módon, az IL-6 és MCP-1 szintek még a poszt-COVID-19 csoportban is emelkedettek maradtak, ami elhúzódó immunaktivációra utal a klinikai gyógyulás után – ez további hosszú távú vizsgálatokat indokol. Bizonyos gyulladáshoz kapcsolódó markerek (például IL-6) esetén szignifikáns korreláció volt megfigyelhető a fibrinolízis markereivel is, kiemelve a gyulladás és a fibrinolízis közötti összetett kapcsolatot. Kiemelendő, hogy a hőtérskép-elemzés eltérő összefüggési mintázatot tárt fel a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek és a vizsgált hemostázis paraméterek között a poszt-COVID-19 csoportban. A fibrinogén, a FVIII aktivitás és a VWF szintek pozitívan korreláltak a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek egy részével (például IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18), miközben a trombin generáció és a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek közötti negatív korrelációk gyengültek ebben a csoportban. Ezen eredmények rámutatnak a poszt-COVID-19 csoportban tapasztalt hemostázis egyensúly változásaira, kiemelve a kisebb protrombotikus kockázati tényezők elhúzódó jelenlétét. Egy lehetséges magyarázat szerint a szisztémás gyulladás és endotélkárosodás helyi koagulációs aktivációt és az alvadási faktorok csökkenését eredményezheti, ahogy azt a COVID-19-hez társuló koagulopathia esetén is látjuk [68, 69]. Ez paradox módon egyszerre hajlamosíthat trombózisra és vérzésre, a folyamat időzítésétől és az egyéni kompenzációs kapacitástól függően. Az

emelkedett citokinszintek elősegíthetik a véralvadási faktorok fogyását vagy ronthatják a thrombocyták működését, ami tompítja a trombin termelését. Ez hozzájárulhat a COVID-19-es terhességek során tapasztalt vérzésekhez, annak ellenére, hogy a terhesség önmagában hiperkoagulábilis állapot. Klinikai szempontból az egyik legjelentősebb megfigyelésünk az volt, hogy a COVID-19+ csoportban a PPH előfordulása összefüggést mutatott az IL-8, IL-17A és IL-23 szintek emelkedésével. Ezek a citokinek elősegítik a neutrofil sejtek toborzását és a szöveti gyulladást, ami ronthatja a méhkontraktilitást vagy előidézheti endotél diszfunkció kialakulását – ezek mind hozzájárulnak az atóniás vagy koagulopathias eredetű PPH-hoz [70]. Megjegyzendő, hogy ezen markerek szintje nem volt emelkedett nem fertőzött nők PPH-eseteiben, ami eltérő patomechanizmusra utal a COVID-19-hez társuló vérzéses szövödmények esetén. Ezen citokinek prediktív biomarkerként való további vizsgálata szintén indokolt lehet. A hat hetes utánkövetési időszak alatt nem történt trombotikus esemény a vizsgált kohorszban, amely vélhetően a posztpartum LMWH profilaxis alkalmazásának köszönhető. Ugyanakkor eredményeink arra utalnak, hogy a trombotikus kockázatot túlbecsülhetjük enyhe tünetekkel zajló COVID-19+ terhességek esetén, ezért az egyéni kockázatfelmérés TGA és citokinprofil alapján optimalizálhatnánk a profilaxist. Végül, az újszülötteket tekintve szignifikáns különbség a csoportok között nem volt megfigyelhető.

Munkánk során egy SARS-CoV-2-fertőzött gravida és intrauterin elhalt magzata kapcsán is megvizsgáltunk egyes hemosztázis markereket és átfogó gyulladással citokin/kemokin profilt. A terhesség 3. trimeszterében bekövetkező COVID-19 fertőzés a halvaszületés kockázatát csaknem kétszeresére emeli [71, 72], de a SARS-CoV-2 placentitis szövettani megjelenési formái is ismertek, a mögöttes kóreltani mechanizmusok, a hemosztazeológiai és immunológiai eltérések még nem teljesen tisztázottak. A legfrissebb adatok szerint a SARS-CoV-2 placentitis jelentős szerepet játszik az intrauterin halálhoz vezető kóros folyamatokban, egyidejű károsító mechanizmusok, például fokozott fibrinlerakódás, krónikus hisztiocitás intervillositis és trophoblast necrosis együttes hatása révén [30, 73]. Ahogy ebben az esetben is, az oltás vagy korábbi fertőzés hiánya fontos tényezőként szerepel az anyai virémiában és a vertikális átvitelben. Esetünkben a hemosztázis egyensúlyának egyértelmű felborulása volt megfigyelhető a felvételkor (kb. 1 nappal az intrauterin magzati halál után), amelyhez mérsékelten emelkedett gyulladással citokinszintek társultak. Bár a hemosztázis szűrőtesztek nem mutattak jelentős eltérést, a specifikus véralvadási és fibrinolízis markerek átfogó vizsgálata jelentős hipokoagulabilitást és hiperfibrinolízisre utaló jeleket mutatott, amelyek vérzéses fenotípust jeleztek. Kiemelendő a csökkent fibrinogénszint, rendkívül alacsony

trombin generációs paraméterek, alacsony FVIII-szintek, emelkedett D-dimer, megrövidült alvadék-lízis és csökkent fibrinolitikus fehérjeszintek, amelyek együttesen valószínűleg hozzájárultak a vajúadás és a korai posztpartum időszakban megfigyelt fokozott vérzéshez. A beteg esetében trombocitopénia és emelkedett transzaminázszintek voltak megfigyelhetőek, amely HELLP-szindrómára gyanúját vette fel, de egy enyhén eltérő, atipikus formában jelentkezett. Ez a HELLP-megjelenési forma – azaz a hipertónia, proteinuria és kiterjedt hemolízis hiánya – korábban már leírásra került COVID-19-hez társult terhességekben [42]. A hipofibrinogénia korábban is leírásra került COVID-19-fertőzött terhesekben, amely jelentősen eltér a nem terhes egyéneknél megfigyelt COVID-19-hez társuló koagulopathiától, ahol a fibrinogén szint általában a normál tartományban van, vagy akár emelkedett is lehet. Mivel a hipofibrinogénia és a posztpartum vérzés összefüggése jól ismert [74], különös figyelmet kell fordítani a SARS-CoV-2-fertőzött terhes nőkre, még akkor is, ha tünetmentesek, vagy csak enyhe légúti tüneteik vannak. A beteg átfogó vizsgálata ellenére egyetlen olyan marker sem emelkedett ki, amely megbízhatóan jelezhetné a terhesség intrauterin elhalását. Korábbi szakirodalmi adatoknak megfelelően az ACE2 potenciális szereplője és markere lehet a SARS-CoV-2-fertőzött terhes nők szülészeti szövődményeinek [75, 76], de jelen esetben az ACE2 keringő szintje a betegben nem különbözött az egészséges terhes nőkéétől.

Fontos kiemelni, hogy a COVID-19-hez társuló koagulopátia ebben az esetben eltért a nem terhes betegektől, és a hemosztázis szűrőtesztek nem mutattak jelentős eltérést. Bár a megnövekedett D-dimer a COVID-19-hez társuló koagulopátia [6] gyakori jellemzője, az alacsony fibrinogénszint és hipokoagulabilitás, amelyet a trombin generációs teszt igazolt, nem jellemző a nem terhes COVID-19-esetekben. Ezek az eredmények – különösen a hipofibrinogénia és az alacsony trombin generáció – magas prediktív értékkel bírnak a posztpartum vérzési szövődmények szempontjából.

## 9 LIMITÁCIÓK

A tanulmány eredményeit a klinikai vizsgálatok sajátosságaiból fakadó korlátok fényében szükséges értékelni. A bemutatott vizsgálatok a rendelkezésre álló kutatások között a legnagyobb mintaszámmal rendelkezők közé sorolhatók, de a vizsgálat egyetlen centrumban zajlott, ami mérsékelheti az eredmények általánosíthatóságát más populációkra és egészségügyi ellátó rendszerekre, beleértve az eltérő egészségügyi gyakorlatokat és terhesgondozási protokollokat. A várandós nők többsége enyhe vagy tünetmentes SARS-CoV-2 fertőzött volt, ezért a vizsgálat nem feltétlenül tükrözi teljes mértékben a közepesen súlyos vagy súlyos COVID-19-cel összefüggő hemosztázis változásokat, vérzéses vagy tromboembóliás kockázatokat, ami korlátozhatja az eredmények alkalmazhatóságát a súlyosabb esetekre. Végül, a kutatásba olyan várandósokat vontunk be, akiknél a járványhullámok többségében a Delta variáns dominált, így az eredmények nem feltétlenül általánosíthatók más variánsokra, beleértve a később megjelent vagy a jövőben megjelenőket is.

## 10 AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSAI

1. Kimutattuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés terhességben több hemosztázis paramétert jelentősen megváltoztat, még enyhe vagy tünetmentes esetekben is. A SARS-CoV-2-pozitív várandósoknál jellegzetes eltérést találtunk: megnyúlt APTI és TI, csökkent FVIII-szint, emelkedett VWF-szint, csökkent trombin generáció, továbbá alacsonyabb FXIII-szintek és plazminogén aktivitás volt megfigyelhető.
2. A COVID-19+ terhességekben fokozott fibrinolízis volt észlelhető, amit a gyorsabb alvadék-lízis idő igazolt.
3. Akut COVID-19 esetén több gyulladáscitokin (pl. IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, IL-18) szoros pozitív korrelációs kapcsolatot mutatott az APTI és TI értékeivel, és negatív a trombin generációs paraméterekkel, alátámasztva a gyulladás-koaguláció interakció szerepét terhességben.
4. Poszt-COVID állapotban a citokin szintek és a koagulációs összefüggések eltérő mintázatát azonosítottuk; több citokin (pl. IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18) is pozitívan korrelált a fibrinogén-, FVIII- és VWF-szintekkel, míg a trombin generációval negatívan.
5. Klinikai jelentőségű megfigyelés volt, hogy a SARS-CoV-2+ anyák körében jelentkező posztpartum vérzés esetén az IL-8, IL-17A és IL-23 emelkedett szintje is megfigyelhető volt.
6. A várandósság III. trimeszterében történő intrauterin magzati elhalás esetén hyperfibrinolysis, csökkent fibrinogén szint, emelkedett inflammatorikus citokin szintek (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-12p70, IL-18, IL-10), normál ACE2 szint volt megfigyelhető.
7. Bizonyítottuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés terhességben komplex és sajátos immunológiai és hemosztatikus változásokat idéz elő és speciális szülészeti kockázatokat hordoznak.

## 11 ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálatunk során COVID-19 pozitív, poszt-COVID és egészséges terhes nők hemosztázis paramétereit és citokin profilját hasonlítottuk össze. Az életkor és a terhességi kor szempontjából illesztett alcsoportok eredményei alapján a SARS-CoV-2 fertőzött várandósoknál több hemosztázis-paraméter szignifikánsan eltért az egészséges kontrollokhoz képest, annak ellenére, hogy a legtöbb beteg tünetmentes vagy enyhe felsőlégúti tünetekkel rendelkezett. A SARS-CoV-2-pozitív terheseknél az APTI és TI megnyúlása, csökkent FVIII-szint, magasabb VWF-szint, alacsonyabb trombin generációs paraméterek (ETP, csúcs trombin), valamint csökkent FXIII-szintek és plazminogén-aktivitás igazolódtak. Emellett gyorsabb alvadék-lízis idő jelezte a fokozott fibrinolízist. A nem terhes populációban már ismertén jellemző COVID-19-hez társult hemosztázis-eltérésekkel szemben terhességben sajátos mintázatot észleltünk. A betegség súlyossága szerinti elemzésben a közepsúlyos/súlyos esetekben alacsonyabb FVIII-aktivitás, magasabb CRP-szintek, megnyúlt APTI, csökkent plazminogén aktivitás és jelentősen alacsonyabb FXIII-értékek fordultak elő az enyhe vagy tünetmentes esetekhez képest. Akut COVID-19 esetén több citokin (pl. IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, IL-18) pozitívan korrelált az APTI és TI értékekkel, míg negatívan a trombin generáció paramétereivel. Ez alátámasztja a gyulladás és a koaguláció összefonódását, és rámutat a citokinvihar terhesség alatti jelentőségére. A poszt-COVID-19 állapotban eltérő korrelációs mintázat rajzolódott ki: bizonyos citokinek (pl. IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18) pozitívan korreláltak a fibrinogén, FVIII és VWF szintekkel, míg a trombin generációval negatívan. Klinikai szempontból kiemelt jelentőségű eredmény volt a PPH gyakoribb előfordulása COVID-19+ anyákban, amely az IL-8, IL-17A és IL-23 emelkedett szintjével mutatott összefüggést. A hathetes utánkövetés során trombotikus eseményt nem észleltünk. Az újszülöttkori kimenetelek tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között. Egy külön elemzett esetben, intrauterin magzati halál és anyai COVID-19 megbetegedés kapcsán, súlyos hemosztázis-egyensúly eltolódás és hiperfibrinolízis alakult ki. Összességében eredményeink arra mutatnak, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés terhességben komplex immunológiai és hemosztázis változásokat idéz elő. Ezek nem minden esetben illeszkednek a nem terhes populációban ismert eltérésekhez, és sajátos szülészeti kockázatokat hordoznak, elsősorban a posztpartum vérzés vonatkozásában. Átfogó gyulladásos citokin/kemokin profil és a hemosztázis vizsgálatok integrálása segíthet a szövődmények korai felismerésében és a célzott prevencióban.

## 12 SUMMARY

In our study, we compared the hemostasis parameters and inflammatory cytokine/chemokine profiles of COVID-19+, post-COVID, and healthy pregnant women. Based on age- and gestational week-matched subgroups, several hemostasis parameters were significantly altered in COVID-19–infected pregnant women compared with healthy controls, despite the fact that most patients were asymptomatic or presented only with mild upper respiratory symptoms. In COVID-19+ pregnancies, we observed prolongation of APTT and TT, decreased FVIII levels, elevated VWF levels, reduced thrombin generation parameters (ETP and peak thrombin), as well as decreased FXIII levels and plasminogen activity. In addition, shorter clot lysis time indicated enhanced fibrinolytic activity. Compared with the well-documented COVID-19–associated hemostatic abnormalities in the non-pregnant population, we found a distinct pattern in pregnancy. When analyzing disease severity, moderate/severe cases showed lower FVIII activity, higher CRP levels, more prolonged APTT, reduced plasminogen activity, and significantly lower FXIII values compared with mild or asymptomatic cases. Another key finding was the relationship between inflammatory markers and hemostasis parameters. In acute COVID-19, several cytokines (e.g., IL-6, IFN- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, IL-18) correlated positively with APTT and TT values, while showing a negative correlation with thrombin generation parameters. This supports the close interplay between inflammation and coagulation, and highlights the significance of the cytokine storm during pregnancy. In the post-COVID-19 condition, a different correlation pattern was observed: certain cytokines (e.g., IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18) were positively associated with fibrinogen, FVIII, and VWF levels, while negative correlations with thrombin generation were weakened. Clinically, one of the most important observations was the higher incidence of PPH in COVID-19+ mothers, which was associated with elevated levels of IL-8, IL-17A, and IL-23. During the six-week follow-up, no thrombotic events were detected. Neonatal outcomes did not show significant differences between the groups. In one separately analyzed case of intrauterine fetal death associated with maternal COVID-19 infection, severe hemostatic imbalance and hyperfibrinolysis developed. Overall, our findings indicate that SARS-CoV-2 infection during pregnancy induces complex immunological and hemostatic alterations. These changes do not always overlap with those described in the non-pregnant population and represent unique obstetric risks, particularly with regard to postpartum hemorrhage. The combined assessment of cytokine profile and hemostatic parameters may aid in the early recognition of complications and in targeted prevention.

### 13 IRODALOMJEGYZÉK

1. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
2. Belouzard, S., et al., *Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein*. Viruses, 2012. **4**(6): p. 1011-33.
3. Bonaventura, A., et al., *Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19*. Nat Rev Immunol, 2021. **21**(5): p. 319-329.
4. Iba, T., et al., *Coagulopathy in COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(9): p. 2103-2109.
5. Conway, E.M., et al., *Understanding COVID-19-associated coagulopathy*. Nat Rev Immunol, 2022. **22**(10): p. 639-649.
6. Colling, M.E. and Y. Kanthi, *COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms*. Vasc Med, 2020. **25**(5): p. 471-478.
7. Szegedi, I., et al., *Stroke as a Potential Complication of COVID-19-Associated Coagulopathy: A Narrative and Systematic Review of the Literature*. J Clin Med, 2020. **9**(10).
8. Coperchini, F., et al., *The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system*. Cytokine Growth Factor Rev, 2020. **53**: p. 25-32.
9. Han, H., et al., *Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection*. Clin Chem Lab Med, 2020. **58**(7): p. 1116-1120.
10. Al-Saadi, E. and M.A. Abdulnabi, *Hematological changes associated with COVID-19 infection*. J Clin Lab Anal, 2022. **36**(1): p. e24064.
11. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
12. Favaloro, E.J., B.M. Henry, and G. Lippi, *Is Lupus Anticoagulant a Significant Feature of COVID-19? A Critical Appraisal of the Literature*. Semin Thromb Hemost, 2022. **48**(1): p. 55-71.
13. Tang, N., et al., *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(4): p. 844-847.

14. Magro, C., et al., *Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases*. *Transl Res*, 2020. **220**: p. 1-13.
15. Showers, C.R., et al., *A Covid-19 Patient with Complement-Mediated Coagulopathy and Severe Thrombosis*. *Pathobiology*, 2021. **88**(1): p. 28-36.
16. Turner, S., et al., *Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation*. *Trends Endocrinol Metab*, 2023. **34**(6): p. 321-344.
17. Nalbandian, A., et al., *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat Med*, 2021. **27**(4): p. 601-615.
18. Lechner-Scott, J., et al., *Long COVID or post COVID-19 syndrome*. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. **55**: p. 103268.
19. Judit Horváth, K.K., K. Krisztalovics, G.Röst, B. Orosz, *A COVID-19 világjárvány első két éve Magyarországon*. *Népegészségügy*, 2022. **99**: p. 6-17.
20. Verbeke, R., et al., *The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case*. *J Control Release*, 2021. **333**: p. 511-520.
21. Polack, F.P., et al., *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(27): p. 2603-2615.
22. Ashmawy, R., et al., *A Meta-Analysis on the Safety and Immunogenicity of Covid-19 Vaccines*. *J Prim Care Community Health*, 2022. **13**: p. 21501319221089255.
23. Totolian, A.A., et al., *COVID-19 Incidence Proportion as a Function of Regional Testing Strategy, Vaccination Coverage, and Vaccine Type*. *Viruses*, 2023. **15**(11).
24. Bos, R., et al., *Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses*. *NPJ Vaccines*, 2020. **5**: p. 91.
25. Vanaparthi, R., et al., *Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants*. *Infez Med*, 2021. **29**(3): p. 328-338.
26. Nikolova, M., et al., *Induction of humoral and cellular immune responses to COVID-19 mRNA and vector vaccines: A prospective cohort study in Bulgarian healthcare workers*. *J Med Virol*, 2022. **94**(5): p. 2008-2018.
27. Palacios, R., et al., *Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial*. *Trials*, 2020. **21**(1): p. 853.

28. Wang, H., et al., *Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2*. Cell, 2020. **182**(3): p. 713-721 e9.
29. Wastnedge, E.A.N., et al., *Pregnancy and COVID-19*. Physiol Rev, 2021. **101**(1): p. 303-318.
30. Vercoutere, A., et al., *Late miscarriage and stillbirth in asymptomatic and symptomatic hospitalised pregnant women in Belgium during the first and second waves of COVID-19: a prospective nationwide population-based study*. BMC Pregnancy Childbirth, 2023. **23**(1): p. 356.
31. Agostinis, C., et al., *COVID-19, Pre-Eclampsia, and Complement System*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 775168.
32. Khalil, A., et al., *SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes*. EClinicalMedicine, 2020. **25**: p. 100446.
33. Khalil, A., et al., *Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic*. JAMA, 2020. **324**(7): p. 705-6.
34. Veenstra van Nieuwenhoven, A.L., M.J. Heineman, and M.M. Faas, *The immunology of successful pregnancy*. Hum Reprod Update, 2003. **9**(4): p. 347-57.
35. Zhou, Y., et al., *Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients*. Natl Sci Rev, 2020. **7**(6): p. 998-1002.
36. Siiteri, P.K., et al., *Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant?* Ann N Y Acad Sci, 1977. **286**: p. 384-97.
37. Druckmann, R. and M.A. Druckmann, *Progesterone and the immunology of pregnancy*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005. **97**(5): p. 389-96.
38. Knight, M., et al., *Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study*. BMJ, 2020. **369**: p. m2107.
39. Burton, G.J., A.L. Fowden, and K.L. Thornburg, *Placental Origins of Chronic Disease*. Physiol Rev, 2016. **96**(4): p. 1509-65.
40. Mol, B.W.J., et al., *Pre-eclampsia*. Lancet, 2016. **387**(10022): p. 999-1011.
41. Gupte, S. and G. Wagh, *Preeclampsia-eclampsia*. J Obstet Gynaecol India, 2014. **64**(1): p. 4-13.
42. da Cunha Sobieray, N.L.E., et al., *HELLP syndrome and COVID-19: A minor revision of a possible new "COVID-19-linked HELLP-like syndrome"*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2023. **283**: p. 90-94.

43. Sang, Y., et al., *Interplay between platelets and coagulation*. Blood Rev, 2021. **46**: p. 100733.
44. Mackman, N., R.E. Tilley, and N.S. Key, *Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(8): p. 1687-93.
45. Hoffman, M. and D.M. Monroe, 3rd, *A cell-based model of hemostasis*. Thromb Haemost, 2001. **85**(6): p. 958-65.
46. Monroe, D.M. and M. Hoffman, *What does it take to make the perfect clot?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(1): p. 41-8.
47. Macfarlane, R.G., *An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and Its Function as a Biochemical Amplifier*. Nature, 1964. **202**: p. 498-9.
48. Medved, L. and W. Nieuwenhuizen, *Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin*. Thromb Haemost, 2003. **89**(3): p. 409-19.
49. Collen, D., *The plasminogen (fibrinolytic) system*. Thromb Haemost., 1999. **82**: p. 259-70.
50. Clark, P., *Changes of hemostasis variables during pregnancy*. Semin Vasc Med, 2003. **3**(1): p. 13-24.
51. Abbassi-Ghanavati, M., L.G. Greer, and F.G. Cunningham, *Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians*. Obstet Gynecol, 2009. **114**(6): p. 1326-1331.
52. Hytten, F., *Blood volume changes in normal pregnancy*. Clin Haematol, 1985. **14**(3): p. 601-12.
53. Brenner, B., *Haemostatic changes in pregnancy*. Thromb Res, 2004. **114**(5-6): p. 409-14.
54. György, P. *Az ép és kóros haemostasis nemi sajátosságai nőkben*. 2003.
55. Maughan, B.C., et al., *Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment*. Obstet Gynecol Surv, 2022. **77**(7): p. 433-444.
56. Alexander, J.M. and A.C. Wortman, *Intrapartum hemorrhage*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2013. **40**(1): p. 15-26.
57. in *WHO recommendations on the assessment of postpartum blood loss and use of a treatment bundle for postpartum haemorrhage*. 2023: Geneva.
58. Committee on Practice, B.-O., *Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage*. Obstet Gynecol, 2017. **130**(4): p. e168-e186.

59. Orefice, R., *Immunology and the immunological response in pregnancy*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021. **76**: p. 3-12.
60. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines*. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
61. Katona, E., et al., *A simple, quick one-step ELISA assay for the determination of complex plasma factor XIII (A2B2)*. Thromb Haemost, 2000. **83**(2): p. 268-73.
62. Longstaff, C. and f. subcommittee on, *Development of Shiny app tools to simplify and standardize the analysis of hemostasis assay data: communication from the SSC of the ISTH*. J Thromb Haemost, 2017. **15**(5): p. 1044-1046.
63. The Lancet, R., *Pandemic to endemic: optimising COVID-19 immunity*. Lancet Rheumatol, 2024. **6**(2): p. e63.
64. Marchetti, M., et al., *Fibrinolytic Proteins and Factor XIII as Predictors of Thrombotic and Hemorrhagic Complications in Hospitalized COVID-19 Patients*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 896362.
65. Sayyadi, M., et al., *Status of major hemostatic components in the setting of COVID-19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement*. Ann Hematol, 2023. **102**(6): p. 1307-1322.
66. Guo, J., et al., *Cytokine Signature Associated With Disease Severity in COVID-19*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 681516.
67. Tang, Y., et al., *Aberrant cytokine expression in COVID-19 patients: Associations between cytokines and disease severity*. Cytokine, 2021. **143**: p. 155523.
68. Varga, Z., et al., *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. Lancet, 2020. **395**(10234): p. 1417-1418.
69. Vlachodimitropoulou Koumoutsea, E., et al., *COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(7): p. 1648-1652.
70. Jiang, H., et al., *Is there a relationship between plasma, cytokine concentrations, and the subsequent risk of postpartum hemorrhage?* Am J Obstet Gynecol, 2022. **226**(6): p. 835 e1-835 e17.
71. Allotey, J., et al., *Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2020. **370**: p. m3320.
72. DeSisto, C.L., et al., *Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization - United States, March 2020-September 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2021. **70**(47): p. 1640-1645.

73. Di Girolamo, R., et al., *Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol MFM, 2021. **3**(6): p. 100468.
74. Charbit, B., et al., *The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(2): p. 266-73.
75. Malinowski, A.K., A. Noureldin, and M. Othman, *COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations*. Reprod Biol, 2020. **20**(4): p. 568-572.
76. Azinheira Nobrega Cruz, N., et al., *Role of ACE2 in pregnancy and potential implications for COVID-19 susceptibility*. Clin Sci (Lond), 2021. **135**(15): p. 1805-1824.

## **14 TÁRGYSZAVAK**

COVID-19, hemosztázis, fibrinolízis, várandósság, postpartum haemorrhagia

## **15 KEYWORDS**

COVID-19, hemostasis, fibrinolysis, pregnancy, postpartum hemorrhage

## 16 KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Krasznai Zoárd Tibornak, a tanulmányaim során nyújtott sok segítségért, támogatásért, illetve az értekezésem elkészüléséhez nyújtott hozzájárulásáért. Hálával tartozom neki a kutatómunka mellett, a szakmai életben nyújtott segítségéért és tanításáért is.

Köszönettel tartozom Dr. Bagoly Zsuzsának, hogy orvostanhallgató korom óta segíti tanulmányaimat és kutatómunkámat, köszönöm, hogy elősegítette PhD tanulmányaimat is a Laboratóriumi Medicina Intézet és a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszékkal történő kollaboráció során.

Köszönöm Dr. Orbán-Kálmánda Ritának és Lóczi Lindának a PhD éveim alatt nyújtott baráti és szakmai támogatást, tanácsokat a mérésekben nyújtott segítséget.

Köszönettel tartozom minden társszerzőnek, akik segítettek abban, hogy a disszertációm alapjául szolgáló közlemények megszülethessenek.

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet és a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék azon munkatársait, akik segítették a munkámat, valamint a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának minden dolgozóját, aki támogatta a tudományos munkámat.

Hálával tartozom szüleimnek, testvéremnek, családomnak és barátaimnak a tanulmányaim és kutatómunkám során nyújtott támogatásért, türelemért, ösztönzésért és biztos háttérért.

A tanulmány megvalósulását, a megjelent publikációk létrejöttét az alábbi pályázati támogatások tették lehetővé: NKFI FK 128582, TKP 2021 EGA-19, TKP 2021-EGA, ÚNKP 22-3-II-DE-167, ÚNKP 23-5-DE- 482 és POST-COVID 2021-33.

## 17 SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/596/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth Eszter Lilla  
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Bagoly, Z., **Tóth, E. L.**, Orbán-Kálmándi, R. A., Lóczy, L., Deli, T., Török, O., Kozma, B., Baráth, S., Singh, P., Hevessy, Z., Tóth, J., Katona, É., Molnár, S., Krasznai, Z. T.: Complex evaluation of coagulation, fibrinolysis, and inflammatory cytokines in SARS-CoV-2 infected pregnant women: a prospective, case-control study.  
*Front. Immunol.* 16, 1-18, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1556878>  
IF: 5.9 (2024)
2. **Tóth, E. L.**, Orbán-Kálmándi, R. A., Bagoly, Z., Lóczy, L., Deli, T., Török, O., Deliné Molnár, S., Baráth, S., Singh, P., Hevessy, Z., Katona, É., Fagyas, M., Szabó, A. Á., Molnár, S., Krasznai, Z. T.: Case report: Complex evaluation of coagulation, fibrinolysis and inflammatory cytokines in a SARS-CoV-2 infected pregnant woman with fetal loss.  
*Front. Immunol.* 15, 1-10, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1329236>  
IF: 5.9

### További közlemények

3. **Tóth, E. L.**, Krasznai, Z. T.: Thromboprofilaxis a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban.  
*Mozgásszervi Továbbk. Szle.* 2, 10-14, 2024.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,8**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 11,8**



A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.11.18.