



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 GEÇİREN GEBELERDE GENETİK ZEMİNİN KLİNİK SEYRE  
ETKİSİ**

**Dr. Sema YILMAZ KIRIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Şua SÜMER**

**KONYA-2024**



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 GEÇİREN GEBELERDE GENETİK ZEMİNİN KLİNİK SEYRE  
ETKİSİ**

**Dr. Sema YILMAZ KIRIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Şua SÜMER**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 22122008 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2024**

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>iii</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 COVID-19 Genel Bakış .....	3
2.1.1 Etiyoloji .....	3
2.1.2 Viroloji.....	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	6
2.1.4 Bulaş Yolu .....	7
2.1.5 Tanı .....	9
2.1.6 Klinik .....	12
2.1.7 Prognoz .....	14
2.2 Gebelik ve COVID-19.....	15
2.2.1 Patofizyoloji.....	15
2.2.2 Plesantal Savunma ve Dikey Geçiş .....	19
2.2.3 Gebelerde COVID-19 Klinik Sunumu .....	22
2.2.4 SARS-COV-2 ile Enfekte Gebelerin Obstetrik ve Maternal Sonuçları.....	24
2.2.5 COVID-19 Olan Gebelerin Yönetimi ve Medikal Tedavi .....	26
2.2.6 Gebelikte Antiviral Tedavi .....	30
2.3 COVID-19 ve Genetik.....	32
2.3.1 COVID-19 Duyarlılığını ve Şiddetini Belirleyen Konak Genetik Faktörleri .....	32
2.3.2 Oligoadenilat Sentetazlar (OAS1, 2, 3, OASL) .....	39
2.3.3 OAS Genleri ve COVID-19 .....	41
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>44</b>
3.1. İstatiksel Analiz.....	48
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>104</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>125</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>132</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>133</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>134</b>
EK-1 ETİK KURUL ONAY .....	134
EK-2 GENLERİN AÇIK İSMİNİ İÇEREN EK-2.....	135

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>A</b>	: Adenin
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE2</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
<b>ACOG</b>	: American Collage Of Obstetricians And Gynaecologist
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>C</b>	: Sitozin
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>COVID-19</b>	: Koronavirüs Hastalığı 2019
<b>CPAP</b>	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DAMP</b>	: Hasarla İlişkili Moleküler Yapılar
<b>DIC</b>	: Yaygın Vasküler Koagülopati
<b>DPP4</b>	: dipeptidil peptidaz-4
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DMAH</b>	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>E</b>	: Zarf
<b>ECMO</b>	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration

<b>G</b>	:Guanin
<b>GenOMICC</b>	:Genetics Of Mortality In Critical Care
<b>GWAS</b>	:Genom apında İlişkilendirme alışmaları
<b>HCoV</b>	:İnsan Koronavirüs
<b>HGI</b>	:Covıd-19 Host Genetics Initiative,
<b>HIV</b>	:Human Immunodeficiency Virus
<b>HLA</b>	:İnsan Lökosit Antijeni
<b>HSV</b>	:Herpes Simpleks Virüs
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>IFN</b>	:Interferon
<b>IGA</b>	:İmmunglobulin A
<b>IGG</b>	:İmmunglobulin G
<b>IGM</b>	:İmmunglobulin M
<b>IL-2-4-6-12</b>	:İnterlökin-2-4-6-12
<b>IMV</b>	:İnvaziv Mekanik Ventilätör
<b>KCFT</b>	:Karaciğer Fonksiyon Testi
<b>LDH</b>	:Laktat Dehidrojenaz
<b>M</b>	:Membran
<b>MERS-CoV</b>	:Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
<b>Messenger RNA</b>	:mRNA
<b>MRG</b>	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>N</b>	:Nükleokapsid
<b>NAAT</b>	:Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
<b>n-CoV</b>	:Yeni tip Koronavirüs

<b>NIH</b>	:Ulusal Sağlık Enstitüsü
<b>NIMV</b>	:Non-İnvaziv Mekanik Ventilatör
<b>NK</b>	:Natürel Killer Hücreler
<b>OAS</b>	: Oligoadenilat Sentetaz
<b>OASL</b>	: OAS benzeri protein
<b>ORF</b>	: Açık Okuma Çerçevesi
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PDE-12</b>	: Fosfodiesteraz 12
<b>RBD</b>	: Reseptör Bağlama Alanı
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>RT-LAMP</b>	: Döngü aracılı izotermal amplifikasyona dayalı tahlil
<b>RT-PCR</b>	: Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RT-qPCR</b>	: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
<b>S</b>	: Spike
<b>SARS-CoV</b>	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
<b>SARS-CoV-2</b>	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs-2
<b>SNP</b>	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Oksijen Satürasyonu
<b>T</b>	: Timin
<b>Th1</b>	: T Helper-1
<b>Th2</b>	: T Helper-2
<b>TLR</b>	: Toll Benzeri Reseptör
<b>TMPRSS2</b>	: Transmembran Serin Proteaz 2
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör

<b>UKOSS</b>	: UK Obstetric Surveillance System
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WES</b>	: Tam Ekzom Dizileme
<b>White Blood Cell</b>	: WBC
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonları, asemptomatikten akut respiratuar distres sendromu (ARDS), çoklu organ tutulumu ve ölümlerle birlikte ağır COVID-19 seyrine kadar uzanmaktadır [1]. Bugüne kadar dünya çapındaki popülasyon çalışmaları, yaş ve komorbid durumlar dahil olmak üzere çeşitli hasta özelliklerini risk faktörleri olarak tanımlamıştır ancak gebe hastalarla ilgili veriler sınırlıdır. Önceki pandemilerden ve mevsimsel gripten elde edilen veriler, gebe kadınların enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında olabileceğini düşündürmektedir [2]. Ayrıca etnik köken, COVID-19'a yatkınlık ve ciddiyetle ilgilidir. COVID-19'a konakçı genetik yatkınlığı artık giderek daha fazla tanınmakta ve COVID-19 duyarlılığı ile ilgili tüm genom ve aday gen ilişkilendirme çalışmaları yapılmaktadır. Farklı klinik fenotiplerle ilişkili bu tür konakçı genetik faktörlerinin tanımlanması, duyarlılık, hastaneye yatış, virülans ile ilişkili unsurların çözülmesine yardımcı olur [3].

Kromozom 12'de interferon (IFN) ile indüklenebilir oligoadenilat sentetaz (OAS) gen kümesi (OAS1, OAS2 ve OAS3) bulunur. OAS1 varyantları, Vietnam ve Çin'deki aday gen ilişkilendirme çalışmalarında SARS-CoV-2'ye duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir [4]. Genetics Of Mortality In Critical Care (GenOMICC) çalışmasında ise, OAS3'ün öngörülen ifadesi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır [5]. SARS-CoV-2 patogenezi anlamak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için duyarlılık ve şiddetten sorumlu genetik faktörlerin analiz edilmesi esastır. COVID-19 seyri ile ilişkili olabileceği ön görülen bu genetik faktörler, hastalığı geçiren bireylerde herhangi bir dönemde araştırılabilmektedir. Bu araştırmalar için bireylerin hastalık döneminde olması gibi bir şart yoktur.

COVID-19 gebelerde normal popülasyona göre daha ağır seyredebilmektedir ve bu süreçle ilgili aydınlatılmamış birçok veri bulunmaktadır. Ancak gebeliği sırasında COVID-19 enfeksiyonu geçiren kadınların gebelik nedeniyle mi yoksa genetik yatkınlık nedeniyle mi hastalığı geçirdiği yani duyarlı olduğu ya da hastalık seyrine hangi durumun katkıda bulunduğu ile ilgili herhangi bir çalışma

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



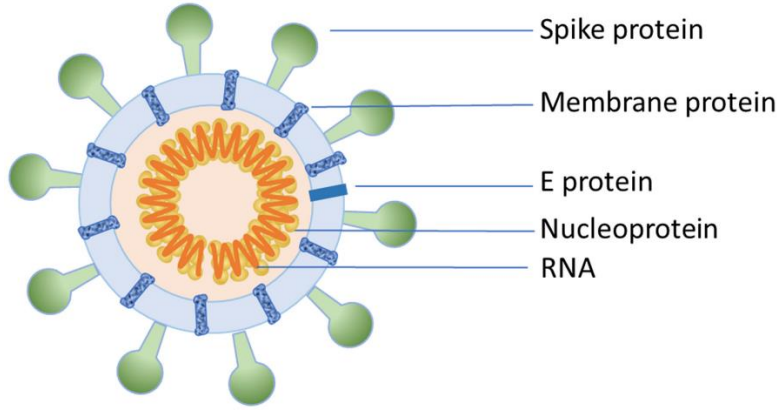


Birçok koronavirüsün insanları ve çeşitli hayvanları enfekte ettiği bilinmektedir. Genel olarak, soğuk algınlığının %15-30'una HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 dahil olmak üzere insan koronavirüsleri (HCoV'ler) neden olur [10]. Bununla birlikte, hayvan rezervuarlarından gelen bazı koronavirüsler, insan popülasyonunda salgınlara neden olarak insanlara bulaşabilir. SARS-CoV'un 2002'deki salgını Çin'deki yarasalardan [11] ve 2012'deki MERS-CoV salgını, Orta Doğu'daki büyük olasılıkla yarasalardan bulaşmasına rağmen tek hörgüçlü develerden kaynaklanmıştır [12].

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde Aralık 2019'da ortaya çıkan etiyojisi belirsiz atipik pnömoni vakalarıyla başlayan COVID-19, betakoronavirüs ailesinin bir parçasıdır. Ocak 2020'de, bu atipik pnömoninin sebebinin oluşturan etkenin insanlarda önceki tarihlerde tanımlanmamış yeni bir koronavirüs türü olduğu keşfedildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan bu yeni koronavirüse SARS-CoV-2 adı verildi ve bu virüsün neden olduğu hastalık klinik olarak COVID-19 olarak adlandırıldı. SARS-CoV-2'nin kökeni hala belirlenmemiş olsa da, bu virüsün yarasalar, yılanlar veya pangolinler aracılığıyla insanlara bulaşabileceği rapor edilmiştir [13-15]. HCoV'lerin aksine, bu zoonotik virüsler hem insanları hem de çeşitli hayvanları enfekte eder. Pnömoni ve ARDS gibi ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olarak ölüme yol açar [16].

### **2.1.2 Viroloji**

SARS-CoV-2 ilk olarak 30 Aralık 2019'da Wuhan Jinyintan Hastanesi'nden üç COVID-19 hastasının bronkoalveolar lavaj sıvısında izole edildi. SARS-CoV-2 virüsü, zarfın kısa, orta ve uzun eksenini için sırasıyla  $64.8 \pm 11.8$ ,  $85.9 \pm 9.4$  ve  $96.6 \pm 11.8$  nm (ortalama  $\pm$  SD) çapa sahip, elips şeklinde ve karakteristik bir taça sahiptir [17]. Dört yapısal proteinden oluşur; spike (S), membrane (M), zarf (envelop) (E proteini) ve nukleokapsid (N) (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2:** SARS-CoV-2 virion yapısının şeması.

SARS-CoV-2, ~80 nm çapında lümen içinde paketlenmiş ve on dört açık okuma çerçevesi (ORF) içeren 29.8 ila 29.9 kilobaz uzunluğunda tek sarmallı pozitif anlamda bir RNA genomu içerir. Genom, RNA bağımlı RNA polimeraz gibi viral replikasyonda yer alan yapısal olmayan on altı proteini ve çeşitli yapısal proteinleri (spike glikoproteini, nükleokapsid proteini, zarf ve matris proteinleri gibi) kodlar [18].

S proteini, viral zarfın konak hücre yüzeylerinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştıran bir transmembran proteindir. İşlevsel olarak S proteini, reseptör bağlanması (S1) ve hücre zarı füzyonu (S2) alt birimlerinden oluşur. S1 alt birimi, reseptör bağlama alanını (RBD) içerir ve hücre reseptöre bağlanır. S2 alt birimi, füzyon ve giriş sürecini kolaylaştırır. N proteini viral genoma bağlanır ve RNA replikasyonu, virion oluşumu ve bağışıklıktan kaçınmada rol oynar. N proteini ayrıca nsp3 ve M proteinleri ile etkileşime girer. M proteini, virion yapısında en bol bulunan ve iyi korunmuş proteinlerden biridir. Bu protein, N ve yardımcı proteinler 3a ve 7a ile etkileşim yoluyla viral partiküllerin toplanmasını ve tomurcuklanmasını destekler. E proteini, virionların üretimini, olgunlaşmasını ve salınmasını kolaylaştıran SARS-CoV-2 yapısındaki en küçük bileşendir [19].

Genom karşılaştırılması, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ve MERS-CoV ile sırasıyla %79.5 ve %40 homolojisine sahip olduğunu göstermektedir. SARS ve SARS-CoV-2 genomları arasındaki karşılaştırma, SARS-CoV-2 ve SARS benzeri koronavirüsler arasında 380 amino asit benzerliği olduğunu göstermiştir [20]. Koronavirüs genomunun en karmaşık bileşeni, spike proteinindeki RBD'dir. SARS-

CoV-2 S proteininin reseptöre bağlanan dış alt alanı, diğer SARS ile ilişkili koronavirüslerle yalnızca %40 amino asit homolojisine sahiptir [21].

ACE2 reseptörüne bağlanmak ve SARS-CoV benzeri koronavirüsleri barındırmak için altı RBD amino asidi gereklidir. Çoklu dizi hizalamasına göre, bunlar SARS-CoV'da Y442, L472, N479, D480, T487 ve Y4911 ve SARS-CoV-2'de L455, F486, Q493, S494, N501 ve Y505'tir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV, bu altı kalıttan beşine göre değişir [22].

Farklı koronavirüs türleri, konakçı hücreleri istila etmek için farklı hücre reseptörlerini kullanır. Örneğin, HCoV-229E, bir reseptör olarak aminopeptidaz N'yi kullanırken, SARS-CoV ve MERS-CoV, sırasıyla ACE2 ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) reseptörlerini kullanır. Öte yandan COVID-19, SARS-CoV gibi konakçı hücrelerin yüzeyine bağlanmak için ACE2 reseptörlerini kullanır [13]. Düşük patojenite sergileyen (hafif solunum yolu semptomları gösteren) diğer koronavirüs türlerinin aksine SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2, akut semptomlar sergileyerek yüksek mortalite ile ciddi salgınlara neden olmuştur.

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Çin'de 8 Aralık 2019 tarihinde bilinmeyen etiyolojiye sahip pnömoni benzeri semptomları olan bir grup hasta bildirildi. Vakaların geçmişine bakıldığında hepsinin Wuhan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı ile ilişkili olduğu bulundu. Hastaların pnömoninin erken aşamalarında şiddetli akut solunum sendromu yaşandı ve bazılarında ek komplikasyonlar, ARDS gibi şiddetli akut solunum yetmezliği görüldü. Ardından, 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, hastanede yatan bir kişinin boğaz sürüntü örneğinden yeni koronavirüsü tespit etti [23]. DSÖ, 9 Ocak 2020'de, hastadan izole edilen suşun yeni bir koronavirüs olduğunu onayladı ve 2019-nCoV olarak adlandırdı. Wuhan'da COVID-19'un ortaya çıkmasından bu yana, enfeksiyon hızla diğer bölgelere yayıldı ve artan vaka sayısı, hastalığın sürekli yayıldığını gösterdi. DSÖ, 11 Mart 2020'de pandemi ilan etti. Ülkemizde ise 11 Mart 2020'de ilk COVID-19 vakası tespit edildi. Bundan sonra, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de vaka sayıları hızla arttı ve 5 Mayıs 2020 itibariyle, 185'ten fazla ülkede 3.500.000'den fazla vaka ile 243.000'den fazla ölüm kaydedildi. Küresel olarak, 3 Haziran 2022 itibariyle, DSÖ'ye bildirilen 6.294.969 ölüm dahil olmak üzere 528.816.317 onaylanmış COVID-19 vakası mevcuttur [24].

#### 2.1.4 Bulaş Yolu

İnsanlar nefes alıp verme sırasında solunum sıvılarını çeşitli boyutlarda damlacıklar şeklinde ortama salar. Bu damlacıklar virüs taşıyıcı ve enfeksiyon bulaştırır. En büyük damlacıklar, saniyeler ile dakikalar içinde havadan hızla ayrılır. En küçük çok ince damlacıklar ve bu ince damlacıklar hızla kurduğunda oluşan aerosol parçacıkları, havada dakikalar veya saatlerce asılı kalabilecek kadar küçüktür. SARS-CoV-2'nin insanlara bulaşması, öncelikle bulaşıcı virüs taşıyan solunum sıvılarına maruziyetle gerçekleşir. Maruziyet başlıca üç şekilde olabilir [25]:

- (1) Solunum damlacıkları ve aerosol partiküllerinin solunması, SARS-CoV-2'nin bulaşmasında birinci derecede önemli bir yoldur.
- (2) Solunum damlacıklarının ve partiküllerin, ağız, burun veya gözdeki açıkta kalan mukoza zarlarına doğrudan teması, virüs bulaşması için bir diğer yaygın yoldur
- (3) Virüs içeren solunum sıvılarına veya virüs taşıyan yüzeylere dokunarak kirli ellerle mukoza zarlarına temas etmek, SARS-CoV-2'nin dolaylı bulaşma yollarından biridir.

Son zamanlarda, Wuhan, Shenzhen'deki ve hatta Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki teyit edilmiş hastaların dışkısında yeni koronavirüs tespit edildi. Bu durum virüsün sindirim sisteminde var olabileceğini ve çoğalabileceğini göstererek fekal-oral bulaşma olasılığını düşündürdü. Ancak virüs bulaşmış gıdaları yemenin enfeksiyona ve bulaşmaya neden olduğu kesin değildir. Ayrıca dışkıdaki virüslerin aerosol halinde yeniden bulaşma neden olup olmadığına yönelik görüşler olmakla birlikte bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır [26].

SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte gebelerden doğan bebeklerin kan, gaita ve orofarenks numuneleri negatif sonuç vermesine rağmen, yapılan çalışmalarda yenidoğan bebeklerin kanında SARS-CoV-2'ye ait immünglobulin M (IgM) antikoları tespit edilmiştir [27, 28]. Diğer çalışmalarda da bebeklerde semptom gelişmemiş olsa dahi doğum anında plasenta veya membran sürüntüleri incelenmiş ve pozitiflik bildirilmiştir [29]. Bu yüzden anneden bebeğe vertikal geçiş olasılığı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

COVID-19 için tahmini inkübasyon süresi, maruziyet anından itibaren 14 güne kadar olup, ortalama inkübasyon süresi 4 ila 5 gündür [30].

COVID-19 virüsü, dışkı, kan, gözyaşı gibi solunum dışı örneklerde tespit edilmiş olmasına rağmen, bu yollarla bulaşıcılığın varlığı net değildir. Şu ana kadar kan transfüzyonu veya cinsel temas yoluyla bulaş bildirilmemiştir. COVID-19, sadece semptom gösteren hastalardan değil, asemptomatik bireylerden de bulaşabilir. Bu nedenle enfekte olan kişilerin tespit edilmesi ve izole edilmesi son derece önemlidir.

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte, semptomların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başladığı ve semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Bunu hesaplamak için genel olarak  $R_0$  veya 'R-naught', tek bir vakadan ortaya çıktığı tahmin edilen yeni enfeksiyonların sayısı kullanılmaktadır.  $R_0$  2,5 ise, o zaman hastalığı olan bir kişinin ortalama olarak 2,5 kişiye daha bulaştırması beklenir ve hastalığın iki katına çıkma süresinin 6,4 gün olduğu tahmin edilirken, 1'in altındaki  $R_0$ , hasta sayısının azalmasını gösterir [31, 32]. Yapılan modellemelere göre, İtalya'da COVID-19 için  $R_0$  değeri 2.76 ile 3.25 arasında değişirken, Çin'de ortalama  $R_0$  değeri 3.28 ve ortanca  $R_0$  değeri 2.79 olarak rapor edilmiştir. Pandeminin başlangıcında Diamond Princess Gemisi'nde en yüksek  $R_0$  değeri 14.8 olarak kaydedilmiştir. Türkiye için yapılan hesaplamalarda ise salgının 10. gününde  $R_0$  değeri 9.6 iken, 45. günde 1.30'a düşmüştür. Hastalığı bulaştırma katsayısı, salgının seyrini takip etmek için belirli aralıklarla hesaplanmalı ve takip kriterlerinden biri olarak değerlendirilmelidir. Toplumda belirli bir oranda kişinin enfeksiyon hastalığına karşı bağışık hale gelmesi durumunda, tüm toplumun o hastalığa karşı korunması sağlanır; bu durum toplum bağışıklık düzeyi olarak adlandırılır.  $R_0$  değeri 2.2 olarak kabul edildiğinde, COVID-19 için toplum bağışıklık düzeyi %60 olarak hesaplanmıştır. COVID-19 hastalığı için ortalama inkübasyon süresinin mevcut tahmini, durumun hızla gelişmesi ve enfeksiyonun tüm dünyaya yayılmaya devam etmesi nedeniyle önemlidir. Yapılan çalışmada asemptomatik bulaşma ile kuluçka süresi 2 ila 14 gün arasında değişen 6,4 gün şeklinde saptandı [33].

SARS-CoV-2, ultraviyole ışınlarıyla etkisiz hale getirilebilir. Bununla birlikte, 56°C'de 30 dakika boyunca ısıtılmaya veya dietil eter, %75 etanol, klor,

perasetik asit ve kloroform gibi birçok dezenfektana karşı duyarlı olduğu bilinmektedir [34]. Mevcut kanıtlar, SARS-CoV-2 bulaşmasını önlemeye yönelik önerilerin etkili olmaya devam ettiğini gösteriyor. Bunlar arasında fiziksel mesafe, maske kullanımı, yeterli havalandırma ve kalabalık iç mekânlardan kaçınma yer almaktadır. Bu yöntemler hem virüsün solunması ile oluşan bulaş hem de virüsün mukozal zarlarında birikmesini azaltmaktadır. Kirli eller ve yüzeyler yoluyla bulaşma, el hijyeni ve çevre temizliği gibi önlemler alınarak engellenebilir.

### 2.1.5 Tanı

COVID-19'un rutin klinik teşhisi öncelikle epidemiyolojik öyküye, klinik belirtilere dayanır. Bilgisayarlı tomografi (BT), röntgen gibi görüntüleme yöntemleri ve nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), serolojik teknikler dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar tespit yöntemleriyle doğrulanır. Testler ayrıca tarama, hastanın izolasyon süresinin belirlenmesi ve diğer tanı dışı amaçlar için de kullanılabilir. NAAT viremiyi hastalığın erken döneminde saptamaya yardımcı olduğu için genellikle tercih edilen en duyarlı testtir. Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), döngü aracılı izotermal amplifikasyona dayalı tahlil (RT-LAMP), mikrodizi ve yüksek verimli dizileme gibi farklı NAAT tahlil türleri, hızlı ve doğru sonuçlar için geliştirilmiştir [35].

Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) tabanlı tanı testleri, antijenler veya antikolar gibi ikincil biyobelirteçler yerine viral genomik parçaları doğrudan ölçme kapasitesi nedeniyle şu anda SARS-Cov-2 tespiti için altın standarttır [36]. RT-PCR tekniği iki ardışık reaksiyona dayanır: a) ters transkripsiyon enzimi yoluyla RNA'nın tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) dönüştürülmesi b) gene özgü primerler ve floresan etiketli hidroliz problemleri kullanılarak cDNA numunesinin PCR ile amplifikasyonu. İlk adım, tekrarlanan termal döngüler boyunca DNA'nın kopya sayısının arttığı ikinci adımda kullanılacak DNA şablonlarını üretir. Gen-spesifik primerler, sadece seçilen bölgenin genom üzerinde amplifikasyonunu yönlendirirken, problemler her başarılı amplifikasyonda gen bölgelerinde ölçülebilir floresan sinyaller üreterek kullanılabilir bir reaksiyon sistemi sağlar [37]. NAAT için alınacak numuneler üst solunum yolundan (nazofarengeal ve/veya orofarengeal) elde edilir. Entübe ve mekanik ventilasyonda hastalar için ilk üst solunum yolu numunesi negatifse COVID-19 tanısı koymak için alt solunum yolu numunelerinin alınmasını

önerilir. Bronş yıkama veya bronkoalveolar lavaj numuneleri yerine aerosol oluşumunu azaltmak için endotrakeal aspiratların alınması önerilir [24].

Klinik olarak, viral nükleik asitlerin tespit edilebilmesi için maruziyetten sonra 5 güne kadar bir pencere periyodu olabilir. Tanısal olarak, virüsün genomunun bu test tarafından değerlendirilen kısmında bir mutasyon meydana gelirse, bazı NAAT'ler yanlış negatif sonuçlar verebilir. Genel olarak, yalnızca bir genetik hedefe dayanan NAAT'ler kullanıldığında yanlış negatif sonuçların ortaya çıkması daha olasıdır. Bu nedenle, tek bir negatif test sonucu, maruz kalma geçmişlerine ve/veya klinik sunumlarına göre enfeksiyon olasılığı yüksek olan kişilerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu olasılığını dışlamaz. RT-PCR kullanan birçok ticari NAAT, virüsü tespit etmek için birden fazla hedefe dayanır, öyle ki bir mutasyon hedeflerden birini etkilese bile diğer RT-PCR hedefleri çalışmaya devam eder [38]. Birden fazla hedef kullanan NAAT'lerin, artan genetik varyant prevalansından etkilenme olasılığı daha düşüktür. Aslında, bu testlerin her biri virüsün genomunda birden fazla yeri hedeflediğinden, yeni genetik varyantları popülasyonda yaygınlaşmadan önce tanımlamaya yardımcı olabilirler. Bir hasta negatif bir test sonucu aldıktan sonra hala COVID-19'dan şüpheleniliyorsa, klinisyenler testi tekrarlamayı düşünmelidir.

Antijen bazlı tanı testleri (viral antijenleri tespit eden), laboratuvar bazlı NAAT'lerden daha az duyarlıdır, ancak benzer şekilde yüksek özgüllüğe sahiptirler. Antijen testleri, viral yükün en yüksek olduğu düşünülen semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken döneminde en iyi performansı gösterir. Antijen testi için numuneler genellikle orofaringeal, nazofaringeal veya nazal sürüntü numuneleri kullanılarak burun boşluğundan alınır. Antijen testleri, özel laboratuvar ekipmanı, yüksek eğitimli personel veya moleküler testler için gerekli olanlar gibi spesifik reaktifler gerektirmez. Bu nedenle, hem seri üretim hem de yönetim için uygun maliyetlidirler. Antijen testleri, sonuçları 15-20 dakika içinde verir, bu da onları çok sayıda hasta ve diğerleri için yüksek risk içeren topluluklarda toplu tarama için uygun hale getirir [39]. Bu testler, maruziyet sonrası profilaksi kullanımına ilişkin kararları bilgilendirmek için de kullanılabilir. Asemptomatik kişilerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu saptamak veya dışlamak için ve daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğu doğrulanmış bir kişinin hala bulaşıcı olup olmadığını belirlemek için tarama testleri olarak antijen testlerinin kullanımına rehberlik edecek veriler

giderek artmaktadır. Ancak antijen testleri, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle yanlış pozitif sonuçlar verebilir:

- Antijen testi performansına yönelik talimatlara tam olarak uyulmaması (örneğin, sonuçların belirtilen zaman aralığı dışında okunması veya test kartuşlarının/kartlarının uygun olmayan şekilde saklanması)
- İnsan antikorları (örneğin, romatoid faktör veya diğer spesifik olmayan antikorlar) nedeniyle test etkileşimi
- SARS-CoV-2 enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu topluluklarda kullanım [24].

Vücudumuza SARS-CoV-2 gibi bir patojen bulaştığında, bu patojene karşı savaşmak için genel bağışıklık sistemi tetiklenir. Genel bağışıklık sisteminin bu mekanizmalarından birini, patojenleri etkisiz hale getirmek ve daha fazla ortadan kaldırılmasına yardımcı olmak için onlara bağlanan antikorlar oluşturur. Bu nedenle, şüpheli vakalarda COVID-19 teşhisi için bir yöntem, kandaki antikor varlığının ve seviyesinin ölçüldüğü bir seroloji testidir [39]. Food and Drug Administration (FDA) iki tip serolojik test için acil kullanım onayı vermiştir. Birinci tip, bir patojene bağlanan bağlayıcı antikorların varlığını saptayan antikor testleridir. İkinci tip, yakın zamanda veya önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan nötralize edici antikorları tespit eder. Bir tip testin klinik olarak diğerine göre daha anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir. Serolojik testler IgM, immunglobulin G (IgG), immunglobulin A (IgA) ve/veya toplam antikorları veya IgM ve IgG antikorlarının bir kombinasyonunu saptayabilir. IgG ve toplam antikorları saptayan serolojik testler geçmiş enfeksiyonu saptamak için IgM ve/veya IgA antikorlarını veya IgM ve IgG antikorlarının bir kombinasyonunu saptayan testlere göre daha yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak önceden diğer koronavirüslerce olan antikorlara bağlı olarak çapraz reaktivite nedeniyle yanlış pozitif test sonuçları da ortaya çıkabilir.

Ayrıca serolojik testler, toplumdaki enfeksiyon oranının daha iyi anlaşılması için hastalık sürveyans programları için kullanılabilir. Serolojik bir test yapılırsa, sonuç dikkatle yorumlanmalıdır. Enfeksiyon veya aşılama sonrasında SARS-CoV-2 antikorlarının ne kadar süre devam ettiği de belirsizliğini korumaktadır. Negatif serolojik test sonucu varlığı önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ekarte ettirmez veya COVID-19'a karşı aşılamaı da engellemez [24].

## 2.1.6 Klinik

COVID-19 için tahmini kuluçka süresi, maruziyet anından itibaren 14 güne kadar olup, ortalama kuluçka süresi 4 ila 5 gündür [30]. Hastalık spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan ARDS ve ölümlü seyreden ciddi pnömoniye kadar değişebilir. İlk başta Çin'de hastalık çoğunluğun hafif olmak üzere şiddetli ve kritik olarak 3 grupta tanımlandı. Hafif hastalık; pnömoni yok veya hafif pnömoni olarak, şiddetli hastalık; dispne, solunum sıklığı  $\geq 30$  nefes/dk, oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ )  $\leq 93$ , arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı [ $PaO_2 / FiO_2$ ]  $< 300$  mm Hg ve/veya 24 ila 48 saat içinde akciğer infiltratları  $> 50$  olan hastaları içeriyordu. Kritik hastalık ise solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ işlev bozukluğu sendromu veya yetmezliği olarak tanımlandı [40]. Hastaların çoğunda ateş, öksürük veya nefes darlığı gibi belirtiler sıkça görülürken, kas ağrısı ve baş ağrısı da sıkça tespit edilen semptomlardandır [41]. Bildirilen diğer semptomlar arasında ishal, baş dönmesi, burun akıntısı, koku kaybı, tat alma bozukluğu, boğaz ağrısı, karın ağrısı, iştahsızlık ve kusma yer alır ancak bunlarla da sınırlı değildir.

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) hastalığı şiddetine göre beş dereceye ayırmıştır.

- *Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon:* Virolojik bir test (yani NAAT veya bir antijen testi) kullanarak SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan ancak COVID-19 ile uyumlu hiçbir semptomu olmayan kişiler
- *Hafif Hastalık:* COVID-19'un çeşitli belirti ve semptomlarından herhangi birine (örneğin, ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) sahip olan ancak nefes darlığı, veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan kişiler
- *Orta Derecede Hastalık:* Klinik değerlendirme veya görüntüleme ile alt solunum yolu hastalığı kanıtı gösteren ve deniz seviyesinde oda havasında  $SpO_2 \geq 94$  olan kişiler
- *Şiddetli (ciddi) Hastalık:* Deniz seviyesinde oda havasında  $SpO_2 < 94$ , arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı ( $PaO_2 / FiO_2$ )  $< 300$  mm Hg, dakikada solunum frekansı  $> 30$  nefes olması veya akciğer infiltratları  $> 50$  olan kişiler

- *Kritik Hastalık:* Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler [24, 25].

Komorbiditeleri olan hastaların ciddi COVID-19'a ilerleme riski daha yüksektir. Bu komorbiditeler arasında  $\geq 65$  yaş, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, orak hücre anemisi, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kanser veya obezite, sigara, gebelik, nakil alıcısı olmak ve immünosupresif tedaviler yer alır [42].

Semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişiler için optimal pulmoner görüntüleme tekniği henüz tanımlanmamıştır. Bu hastalar için ilk değerlendirme, göğüs röntgeni, ultrasonografi (USG) veya gerekliyse BT taramasını içerebilir. Gerekliyse elektrokardiyogram (EKG) yapılmalıdır. COVID-19 hastalarının göğüs röntgenlerinde görülen anormallikler değişkenlik gösterir, ancak en yaygın olanı bilateral multifokal opasitelerdir. Toraks BT'sinde görülen anormallikler de değişiklik gösterir, ancak en yaygın olanı, COVID-19'un klinik seyirinde daha sonra gelişen konsolidasyon alanları ile iki taraflı periferik buzlu cam opasiteleridir [43]. Görüntüleme enfeksiyonun erken döneminde normal olabilir ve semptomların yokluğunda anormal olabilir.

Laboratuvar testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dahil olmak üzere, diferansiyel ve metabolik profil ile tam bir kan sayımını içerir. C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçler standart bakımın bir parçası olarak rutin olarak ölçülmesine de, bu tür ölçümlerden elde edilen sonuçlar prognostik değere sahip olabilir [44]. COVID-19 hastalarında sık görülen laboratuvar bulguları arasında lökopeni ve lenfopeni yer alırken, yüksek seviyelerde aminotransferaz, CRP, D-dimer, ferritin ve laktat dehidrojenazı (LDH) gibi diğer laboratuvar anormallikleri de gözlemlenir [19].

COVID-19 öncelikle bir akciğer hastalığı olmasına rağmen, ortaya çıkan veriler ayrıca kardiyak [45], dermatolojik [46], hematolojik [47], hepatik [48], nörolojik [49], renal [50] ve diğer komplikasyonlara yol açtığını göstermektedir. Tromboembolik olaylar, COVID-19 hastalarında da meydana gelir ve en yüksek risk kritik hastalarda görülür [51].

ABD-NIH tarafından düzenlenen hastalık şiddeti kategorilerine ilişkin tanımlar gebe hastalar için de geçerlidir. Bununla birlikte, bazı müdahaleler için sınır, gebe hastalar ve gebe olmayan hastalar için farklı olabilir. Örneğin, gebelik sırasında oksijen talebindeki fizyolojik değişiklikleri karşılamak ve fetüse yeterli oksijen iletimini sağlamak için SpO<sub>2</sub> deniz seviyesinde oda havasında %95'in altına düştüğünde gebe hastalara oksijen takviyesi önerilir [52]. Gebe hastaları izlemek ve müdahaleler hakkında karar vermek için laboratuvar parametreleri kullanılıyorsa, klinisyenler gebelik sırasındaki normal fizyolojik değişikliklerin birkaç laboratuvar değerini değiştirebileceğinin farkında olmalıdır. Genel olarak, lökosit hücre sayısı gebelik ve doğum boyunca artar ve doğumdan hemen sonraki dönemde zirve yapar. Bu artış esas olarak nötrofil nedeniyle [53]. D-dimer ve CRP seviyeleri de gebelik sırasında yükselir ve genellikle gebe hastalarda gebe olmayan hastalara göre daha yüksektir [54].

### **2.1.7 Prognoz**

Hafif hastalık durumlarında iyileşme süreci genellikle yaklaşık 2 hafta sürerken, şiddetli hastalık vakalarında iyileşme süresi 3 ila 6 hafta arasında değişmektedir. COVID-19 geçirip iyileşenlerin uzun vadeli sekelleri şu anda bilinmemektedir. Akut COVID-19'dan iyileştikten sonra kalıcı semptomlar tanımlanmıştır. Bu kalıcı semptomlarla ilgili mevcut tanımlayıcı verilerin sınırlamalarına rağmen, bazı çalışmalar, ortak bulguların yorgunluk, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, bilişsel bozulma ve kötüleşen yaşam kalitesini içerdiğini öne sürmektedir [55]. Akut COVID-19'dan sonra kalıcı semptomlar gebe bireylerde de bildirilmiştir [56].

Hastalığın uzun vadeli etkileri hakkında yapılan çalışmalar henüz yetersiz olmasına rağmen, mevcut veriler ve diğer koronavirüslerden elde edilen kanıtlar, devam eden solunum yetmezliği riskini göstermektedir. Yapılan araştırmalarda, COVID-19 geçiren hastaların taburcu edildikten bir ay sonra solunum fonksiyonlarının hala bozuk olduğu belirtilmektedir (örneğin, spirometri ile ölçüldüğü gibi) [57]. Ayrıca, ayaktan tedavi edilen hastalar arasında bile COVID-19 sonrası kardiyak sekel olasılığı olduğu kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile öne sürülmektedir [58].

İleri yaş ve erkek cinsiyet hastalık şiddeti ve prognoz ile anlamlı olarak ilişkilidir. Epidemiyolojik faktörlere ek olarak, komorbiditeler de COVID-19'un hastalık şiddetini ve prognozunu etkileyebilecek potansiyel olarak önemli hususlardır. Özel bir popülasyon grubu olan gebelerde de hastalık şiddeti ve prognoz değişken olup gebelik ve COVID-19 ayrı bir başlık olarak incelenecektir.

## **2.2 Gebelik ve COVID-19**

### **2.2.1 Patofizyoloji**

Gebelik daima, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek mortalite, morbidite ve enfeksiyonlara yakalanma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Gebelik esnasında solunum sisteminin fizyolojik ve anatomik değişiklikleri gebeleri SARS-CoV-2 dahil olmak üzere belirli enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirir [59]. Diyaframın fizyolojik olarak yükselmesi, solunum sistemi üzerinde çeşitli etkilere sebep olur. Tidal hacimdeki artışa rağmen, göğüs hacmindeki azalma, ekspirasyon sonu hacimlerde ve fonksiyonel rezidüel kapasitede düşüşe neden olur. Bu durum, toplam akciğer kapasitesindeki azalmaya ve salgıların etkili bir şekilde temizlenememesine yol açarak, gebelerin solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha hassas olmasına neden olabilir [60]. Gebelik sırasında solunum sisteminin fizyolojik ve anatomik değişiklikleri yanı sıra immünolojik ve hormonal adaptasyon, gebeleri SARS-CoV-2 dahil olmak üzere belirli enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirir [59].

Gebelik, fetüsü maternal reddinden koruyan, yeterli fetal gelişim ve mikroorganizmalara karşı korumayı sağlayan benzersiz bir immünolojik durum içerir. Gebelik sürecinde, bağışıklık sistemi, fetusa karşı tolere edici olacak kadar baskın ancak hastalıklara karşı koruyucu olacak kadar da güçlü bir denge içinde bulunur. İlk trimesterde, implantasyon aşamasında, daha aktif bir proinflatuar süreç gözlenirken, ikinci trimesterde ise anti-inflatuar bir döneme girilir ki bu, fetal büyümeyi destekler. Üçüncü trimesterde ise doğumun tetiklenmesi için tekrar bir proinflatuar sürece geçilir [61]. Gebelik sırasında inflamatuvar yanıtta kısmen, CD4+ T hücre popülasyonunda T Helper-1 (Th1)'e göre T Helper-2 (Th2) fenotipine doğru bir kayma olur. Th1 CD4+ T hücreleri; makrofajları, sitotoksik T lenfositleri, Natürel Killer (NK) hücrelerini İnterlökin-2 (IL-2) ve IFN-gama

sinyalleri aracılığıyla aktive ederek hücrel bağışıklık tepkisini artırmaya yardımcı olur. Th2 CD4+ T hücreleri, İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-6 (IL-6) sinyali aracılığıyla eozinofilleri, bazofilleri ve mast hücrelerini aktive ederek hümoral yanıtı koordine eder. Th1 proinflamatuvar ve mikrobisidaldir. Th2 anti-inflamatuvardır. Gebelik sürecinde COVID-19'un fenotipini anlamak için, hastalığın patofizyolojisini ve moleküler mekanizmalarını anlamak önemlidir. Bu bilgileri modüle edilmiş maternal immün yanıt bağlamında incelemek, enfeksiyon riskini değerlendirmek açısından hayati öneme sahiptir. Gebelikte, Th1 aktivitesinde azalma ve Th2 aktivitesinde artma gözlemlenir ki bu durum enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelmeye işaret edebilir. Ancak, artan antiinflamatuvar tablo, COVID-19 belirtilerinin daha hafif seyredebileceği bir senaryoyu da mümkün kılar [62]. Yine B hücreler, NK ve monositler dönemsel değişimler gösterir. İkinci ve üçüncü trimesterde azalan NK hücreleri, doğal bağışıklık sisteminin viral temizlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu hücre popülasyonlarındaki azalma, virüslerin temizlenme kapasitesini etkileyebilir [63]. Ancak, dolaşımdaki NK hücrelerindeki bu azalmanın COVID-19 üzerindeki klinik etkileri henüz net değildir. Gebelikte tip 1 IFN üretimi için anahtar role sahip dentritik hücrelerde de bir azalma olur. Gebelik sırasında doğuştan gelen bağışıklık sisteminde görev alan tanıma reseptörleri olan Toll Benzeri Reseptör (TLR)'lerde çeşitli değişiklikler olur [64]. Kompleman aktivasyonunda, TLR-1 ve TLR-7'de ayrıca preeklampatik durumda proinflamatuvar faktörlerdeki artış gibi gebe fizyolojisindeki bağışıklık değişiklikleri SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hiperinflamasyon riskini artırarak daha büyük akciğer hasarına sebep olabilir. Bu gebe olmayan seviyelere kıyasla normal gebelerde zaten gözlemlenen artan IL-6, İnterlökin-12 (IL-12), IFN-alfa ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)-alfa seviyelerinin de üzerindedir [65]. COVID-19 enfeksiyonu, konakçı hücrelerin piroptozuna neden olan ayrıca TLR ligandları olabilen ve iltihabı daha da artıran hasarla ilişkili moleküler yapılar (DAMP)'ın salınmasına neden olur. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi ve TLR'lerin COVID-19 bağışıklık yanıtında oynadığı rol, gebeliğin viral yanıtın bu özel yönünü nasıl etkilediğini anlamak için hala araştırılmaktadır.

Progesteron, immünomodülatör etkilere sahip bir steroid hormondur. Dolaşımdaki progesteron seviyelerindeki artış, viral akciğer enfeksiyonları sonrası hasarı onarma yeteneğine sahiptir ve bu nedenle gebelik sırasında yüksek seviyeleri, viral akciğer enfeksiyonlarından sonra iyileşme için potansiyel olarak faydalı olabilir

[66]. Östrojen ve androjenler gibi diğer hormonların da gebelikle ilişkili değişikliklerinin, COVID-19 enfeksiyonuna yanıtta immün regülasyona katkıda bulunabileceğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Gebelikte maternal bağışıklık sisteminin modülasyonları, enfeksiyonlara ve özellikle virüslere verilen yanıtları etkileyebilir.

Gebe vücudunu SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha fazla yatkın hale getirebilecek bir başka faktör de anne dolaşımında ACE2 seviyesinin yükselmesidir. Vücuda giren SARS-CoV-2 ACE2 yoluyla akciğer hücrelerini geçer ve enfekte eder. Virüs S proteini hazırlamak için transmembran serin proteaz 2'yi (TMPRSS2) kullanır. ACE2, vasküler ve kalp fonksiyonlarını düzenlemede kilit bir koruyucu mekanizma olan anjiyotensin I ve II dahil olmak üzere bazı moleküllerin parçalanmasında fizyolojik rolü olan zara bağlı bir aminopeptidaz enzimidir. Kalp, akciğer, böbrek, damarlar, beyin ve plasenta dahil gibi çoğu organda bulunmaktadır. ACE-2 ve TMPRSS2'nin birlikte yerleştiği hücreler, muhtemelen SARS-CoV-2'nin girişine en duyarlı olan hücrelerdir [67]. Virüsün girişini viral replikasyon ve virüs salınımı takip eder, bu da konakçı hücrelerde piroptozise neden olur. Bu süreç, komşu hücrelerden inflamatuvar bir yanıtı tetikler ve ATP ve nükleik asitler gibi DAMP moleküllerini serbest bırakır. Bu proinflamatuvar yanıt, IL-6, CXCL10 ve enfeksiyon bölgesine monosit, makrofaj ve T hücrelerini çeken tip 1 IFN'ların üretimini içerir. Bu pozitif geri besleme döngüsü, akciğerin bütünlüğüne zarar verebilecek aşırı inflamasyona neden olabilir ve ayrıca diğer fırsatçı etkenlerle enfeksiyona yol açabilir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu iltihaplanma, çoklu sistem organ yetmezliğine yol açabilen bir "sitokin fırtınası" ile sonuçlanabilir. Bu aşırı inflamasyonun, şiddetli COVID-19'un nedeni olduğu düşünülmekte ve yüksek morbidite-mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, hafif semptomları olan hastalarda, bağışıklık sisteminin viral enfeksiyona uygun şekilde tepki vermesi muhtemeldir. Bu tepki, viral girişin neden olduğu iltihaplanmanın daha fazla yayılmasını engelleyen ve virüs replikasyonu gerçekleşmeden önce enfekte olmuş hücreleri hızla temizleyebilen TH1 farklılaşması ile T hücrelerini çekerek gerçekleşir. Virüs antikorları tarafından nötralize edilir, makrofajlar ise nötralize edilmiş virüsleri ve apoptotik hücreleri fagositoz yoluyla temizler [68]. Plasentada ACE2 eksprese eden hücre tipleri, villuslardaki sinsityotrofoblastlar ve sitotrofoblastlar, desidual stromal hücreler, desidual perivasküler hücreler, endotelial

düz kas ve vasküler düz kas hücreleridir. İnsan plasentasında bol miktarda viral reseptör ACE2 ve TMPRSS2'nin birlikte ekspresyonu teorik olarak plasentanın ve muhtemelen fetüsün SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hassasiyetini artırabilir.

COVID-19'daki ölüm oranı ağırlıklı olarak hiperinflamasyon sonrası gelişen ARDS'den kaynaklanmaktadır. Bu zamana kadar elde edilen kanıtlar, ARDS'nin başlangıcında ve ilerlemesinde pulmoner endotel hücre işlev bozukluğunun kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Sağlıklı endotel hücreleri, immün hücre girişini kısıtlayarak inflamasyonu sınırlayan ve pıhtılaşmayı önleyen antikoagülan faktörlerin ekspresyonunu artıran mural hücreler (perisitler) ile çevrilidir. Ancak, ARDS'de bu endotel bariyeri hasar görebilir, doku ödemi, aşırı inflamasyon ve hiperkoagülopatiyeye yol açabilir. COVID-19 için risk faktörlerinin (artan yaş, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık) tümü, endotel hücre disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [69]. Gebelik sırasında annenin vasküler adaptasyonu, sağlıklı bir gebelik için kritik öneme sahiptir. İmplantasyon sırasında, özelleşmiş uterus spiral arteriyolleri, plasental villus haline gelen sinüsleri oluşturmak üzere yeniden şekillendirilir. Ayrıca, sistemik vasküler fizyoloji de gebelik sırasında önemli değişiklikler gösterir. Gebe kan hacmi artar, kalp hızı ve atım hacmi kalp debisini %30-50 artırır ve vasküler direnç azalır. Ancak, bu artan vazodilatasyonun pulmoner endotel hücre fonksiyonu üzerindeki etkisi (örneğin, bağışıklık hücresi adezyonları ve pıhtılaşmanın aktivasyonu) hala tam olarak anlaşılmamıştır [70].

COVID-19, yüksek tromboembolik komplikasyon oranlarıyla yakından ilişkilendirilmiştir. Bu durumun temelinde, pıhtılaşma yollarının aşırı aktive olması ve yaygın vasküler koagülopatiyeye (DIC) ilerleme potansiyeli yatar. Bu süreç, trombositopeni ile birlikte dinamik bir hiperpıhtılaşma ve fibrinoliz sonucunda oluşur. Öte yandan, gebelik hali, artan trombin üretimi ve intravasküler inflamasyonla ilişkilendirilen bir hiperpıhtılaşma durumunu ifade eder. Gebelik sürecinde, pıhtılaşma ve fibrinolitik faktörlerin artmış seviyeleri mevcut olup bu faktörlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple, gebe kadınlar tromboembolik olay riski ile ilişkili mortaliteye sahiptir. Bu nedenle COVID-19'lu gebe kadınlarda tromboz için ek veya sinerjistik risk faktörleri olabilir [71].

Genel olarak sitokinler ve IFN' ler, hücre fonksiyonu, proliferasyon ve gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle sağlıklı bir gebelikte önemli araçlardır. Bu sebeple, viral hastalık anında ve ya sonrasında disregüle olduklarında, fetal ve plasental gelişim yollarını kesintiye uğratma potansiyeline sahiptirler [72]. Virüslerle yapılmış başka çalışmalarda gen polimorfizmi gibi değişkenlerin enfeksiyonlara duyarlılığı etkilediği gösterilmiş olup benzer şekilde Covid-19 ile enfekte kişilerin duyarlılığını etkileyen başka faktörlerde bulunmakta olduğu akılda tutulmalıdır [73].

### **2.2.2 Plasental Savunma ve Dikey Geçiş**

Plasenta genellikle maternal enfeksiyonun fetüse yayılmasını (dikey bulaşma) önleyen etkili bir bariyerdir. Bazı patojenlerin, gebelik üzerinde bazen yıkıcı etkilerle bu engeli aşabileceği iyi bilinmektedir. Sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüsü (HSV), varicella zoster virüsü, Zika virüsü konjenital sendromlara neden olabilir ve bulaşma oranları, etkilerin şiddeti kısmen gebelik evresine bağlıdır. Geçmişteki gebelikte viral enfeksiyon deneyimleri, genel olarak konjenital enfeksiyonla ilgili üç önemli gözleme yol açmıştır. Birincisi, virüsün plasenta yüzeyinde bulunması plasenta enfeksiyonunu göstermez. Virüslerin dikey geçişi plasenta bariyerinin bir tür ihlaline bağlıdır. İkincisi, plasental hücrelerin viral enfeksiyonu, mutlaka fetüse bulaşma olduğu anlamına gelmez. Üçüncüsü, fetal enfeksiyon meydana gelse bile tepkiler heterojendir; bu nedenle, fetal enfeksiyon her zaman fetal hasar anlamına gelmez.

İnsan plasentası hemokoryaldır, yani anne kanı plasenta koryonik villusları ile doğrudan temas halindedir. Plasenta ağırlıklı olarak trofoblast adı verilen ve üç ana tipi bulunan özelleşmiş, fetal olarak türetilmiş hücrelerden oluşur. Terminal olarak farklılaşmış çok çekirdekli sinsityotrofoblast hücreleri villus ağacını sıralar ve annenin kanıyla doğrudan temas halindedir. Progenitör villöz sitotrofoblast hücreleri sinsityotrofoblastın altında yatar. İnvaziv ekstravillöz trofoblast hücreleri, koryonik villiyi uterusu tutturur ve damar sistemini değiştirir. Virüslerin dikey bulaşmasında, koruyucu sinsityotrofoblast tabakasındaki kırılmalar ile villöz ağaca doğrudan hasar dahil olmak üzere bir dizi potansiyel mekanizma söz konusu olabilir [74].

Plasentanın viral invazyon mekanizmaları henüz net olarak belirlenmemiştir. Plasentada ACE2 eksprese eden hücreler; villuslardaki sinsityotrofoblastlar ve

sitotrofoblastlar, desidual stromal hücreler, endotelial ve vasküler düz kas hücreleridir. İnsan plasentasında bol miktarda viral reseptör ACE2 ve TMPRSS2'nin birlikte ekspresyonu teorik olarak plasentanın ve muhtemelen fetüsün SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hassasiyetini artırabilir. Yapılan çalışmalarda ACE2 ve TMPRSS2 genlerinin messenger RNA (mRNA)'larının plasental ekspresyonunun, gebeliğin ilk trimesterinde nispeten yüksek, ancak ikinci trimester, üçüncü trimesterde toplanan örneklerde önemli bir düşüş sergilediği gösterilmiştir. Gebeliğin erken evrelerinde daha yüksek plasental ACE2 mRNA seviyelerinin, birinci trimester plasentasında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı daha yüksek hassasiyet olasılığını artıracakı öngörülmektedir [75]. Ancak buna karşılık maternal COVID-19 testi pozitif olmasına rağmen birkaç birinci ve ikinci trimester abortus vakasında plasentada SARS-CoV-2 tespit edilememiştir [76, 77]. Ayrıca teorik olarak gerekli reseptörlerde yetersizlik olduğu için korunmuş olması düşünülen üçüncü trimester preterm bir fetüsün amniyotik sıvısında COVID-19 pozitifliği de görülmüştür [78]. Plasentada ACE2 ve TMPRSS2 birlikte ekspresyonunun olmaması durumu göz önüne alındığında, bu nedenle, SARS-CoV-2'nin plasenta dokularına alternatif bir mekanizma yoluyla girmesi muhtemel görünmektedir. Bir dizi başka proteaz da incelenmiş; DPP4 ve CD147, gebelik boyunca plasentada yüksek oranda eksprese edilerek hücre girişinde önemli bir role sahip olabilir sonucuna varılmıştır [79]. Birlikte ele alındığında, plasentanın hücresel ve moleküler bileşimi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve dikey geçiş olasılığını belirler. ACE2 ve TMPRSS2'nin plasentadaki ekspresyon seviyesi ve periyodu daha fazla araştırma gerektirse de, potansiyel olarak SARS-CoV-2 ile etkileşime giren diğer araçlar oldukça fazladır. Sonuç olarak, viral enfeksiyon ve dikey geçiş için alternatif bir yolu temsil edebilirler.

Plasental hücrelerin viral enfeksiyonu, mutlaka fetal enfeksiyon veya fetal zarar anlamına gelmez. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı SARS-CoV-2 testi pozitif yenidoğan raporlarında enfeksiyonun inuterin mi yoksa doğum veya doğum sırasında mı meydana geldiği net değildir. Bununla birlikte, antikor testlerinin mevcudiyeti, dikey geçişin meydana gelebileceğine dair yeni kanıtlar sağlamıştır. COVID-19'lu annelerden doğan bazı bebeklerde SARS-CoV-2 için hem IgM hem de IgG konsantrasyonları artmıştır. IgG, inuterin anneden bebeğe pasif olarak aktarılabilir de, IgM daha büyük bir moleküler ağırlığa sahiptir ve plasentayı geçemez. Bu nedenle yenidoğanda dolaşımda saptanan SARS-CoV-2 IgM, her ne

kadar doğumda SARS-CoV-2 viral RNA negatif olup bebekler asemptomatik olsa da virüsün dikey geçişini gösterdiği düşünülmektedir. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında serolojik testlerin faydası henüz net olarak doğrulanmamıştır ve IgM testinin yüksek yanlış pozitifliği olduğu unutulmamalıdır [80, 81].

Literatürde; yenidoğanda viral RNA tespit ederek virüsün anneden fetusa bulaşmasının üçüncü trimesterde enfekte annelerin yaklaşık %3,2'sinde meydana gelebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. SARS-CoV-2 RNA pozitifliği oranı da plasental (%7,7) ve kordon kanı numunelerinde (%2,9) aynı aralıkta bulunmuştur. IgM serolojisinin de aynı aralıkta (%3,7) olması, gebe kadınların az bir kısmında da olsa üçüncü trimesterde vertikal geçişin meydana geldiği fikrini daha fazla desteklemektedir. Üçüncü trimesterdeki maternal COVID-19 enfeksiyonunun, yenidoğanlarda önemli bir sonuç olmaksızın düşük dikey geçiş oranları (yaklaşık %3,2) ile ilişkili olduğunu göstermektedir [82]. Bununla birlikte, bunların tümü olası dikey iletimin dolaylı ölçümleridir. SARS-CoV-2'nin transplasental bulaşması için bugüne kadarki en iyi kanıt, vaka raporlarında belirtilen sadece plasentadaki viral RNA ve proteini değil, aynı zamanda doğumda örneklenen amniyotik sıvı ve yenidoğan kanındaki viral RNA'yı da göstermektedir. Bu çalışmalar inuterin meydana gelen dikey geçiş durumunu daha da güçlendirse de, fetal enfeksiyon ancak fetal dokularda SARS-CoV-2 varlığının doğrudan gösterilmesiyle kesin olarak belirlenebilir [83].

Çok sayıda fetal veya neonatal kaynaktan COVID-19 viral RNA'sının varlığına ve pozitif serolojiye dikkat çeken çalışmalardan elde edilen kanıtlar göz önüne alındığında, COVID-19'un dikey bulaşması gerçekten de oldukça olasıdır. Literatürde fikir birliği, anneden yenidoğana dikey geçişin mümkün olduğu, ancak yalnızca gebeliğin üçüncü trimesterinde vakaların çok azında meydana geldiği yönünde görünmektedir.

Vajinal doğumların sezaryen yerine dikey bulaşma riskini artırıp artırmadığına dair sorular da vardır. Yapılan çalışmalarda yenidoğan enfeksiyon oranı ile doğum şekli arasında önemli bir fark gösterilmemiştir. Bu sebeple daha güvenli bir alternatif olarak sezaryen doğumları desteklemek için yeterli veri yoktur [84].

Ayrıca, duyarlılığın gebelik yaşına göre değişip değişmediğini ve virüsün plasentayı enfekte etme ayrıca fetüse geçme olasılığının daha yüksek olduğu bir gebelik yaşı olup olmadığını anlamak gerekir. Daha da önemli bir dizi soru, fetal gelişim ve morbidite etrafında toplanmaktadır. Örneğin, ilk trimesterde plasental enfeksiyon meydana gelirse, virüsün teratojenik etkileri olabilir mi ve bunlar neler olabilir? Ek olarak, uterus damar sistemi ve plasental doku üzerindeki viral etkilerden kaynaklanabilecek teratojenik olmayan herhangi bir fetal etki olup olmadığını (yani büyüme kısıtlaması; plasental abrazyon, enfarktüs veya ölü doğum, gebeliğin hipertansif bozuklukları gibi) belirlenmesi önemlidir. Son olarak, eğer inuterin bulaşma gerçekten meydana gelirse, bulaşma oranı annedeki hastalığın şiddetine mi bağlıdır ve doğumda pozitif bir test yenidoğanlarda COVID-19'un klinik seyri ile ilişkili midir? Bu soruları cevaplamak için, ideal olarak birçok ülkede daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.2.3 Gebelerde COVID-19 Klinik Sunumu**

Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalar, COVID-19'lu gebe hastaların genel popülasyondaki gebe olmayan yetişkin hastalara benzer klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. COVID-19 pozitif gebe kadınlarda en sık görülen semptomlar tipik olarak virüsle ilgili olanlardır; yani ateş ve öksürük, bunu koku ve tat kaybı, miyalji, yorgunluk, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık, ishal semptomları izlemektedir. Ateş ile öksürük, meta-analizler tarafından gebe kadınlarda COVID-19'un en yaygın belirtileri olarak bildirilmiştir [85, 86].

Gebelik sırasında laboratuvar değerlerindeki fizyolojik değişiklikler, COVID-19'lu gebe kadınların değerlerinin yorumlanmasını etkileyebilir. Yüksek lökosit sayıları, özellikle nötrofil sayısı, lenfopeni ve trombositopeni gebe kadınlarda beklenen değişikliklerdir. Ayrıca, CRP değerlerinin gebe kadınlarda gebe olmayan kişilere göre yükseldiği ve doğum sırasında daha da yükselebileceği gösterilmiştir [87, 88]. Buna rağmen yapılan analizlerde COVID-19 pozitif gebe kadınlarda en sık görülen laboratuvar anormallikleri, yüksek CRP ve düşük lenfosit sayısı iken, lökosit nadiren bulunmuştur. Bu bulgular genellikle COVID-19'lu gebe olmayan erişkinlerde gözlemlenenlerle tutarlıdır [89]. Buna karşılık literatürde White Blood Cell (WBC), nötrofil, CRP, prokalsitonin ve D-dimer gibi inflamatuvar belirteçlerin

gebelerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, ortalama lenfosit yüzdesinin ise gebe olmayanlara göre daha düşük olduğunu bildiren sonuçlar da mevcuttur [85, 90].

SARS-CoV-2 tanısında altın standart yöntem RT-PCR'dır. PCR, yanlış negatiflik gösterebileceği için hastalar tipik Toraks BT bulguları ile de klinik olarak COVID-19 tanısı almaktadır. COVID-19'un tipik Toraks BT bulguları, unilateral/bilateral buzlu cam opasiteleri ve/veya unilateral/bilateral konsolidasyonlardır. Literatürde gebelerde Toraks BT'nin görüntüleme yöntemi olarak kullanımı %6,7 ile %100 gibi değişken oranlarda bildirilmiştir [91]. Çalışmalar COVID-19'lu gebe hastaların gebe olmayan hastalarla benzer görüntüleme lezyonları gösterdiğini göstermektedir [85, 92]. Bir meta-analizde gebelerde Toraks BT'de COVID-19 tipik bulgularının görülme oranı %71,95 olarak raporlanmıştır [93]. Buzlu cam opasiteleri gebe kadınlarda konsolidasyondan daha yaygın bulunmuştur [85]. Buzlu cam opasiteleri gebe hastalarda en sık görülen görüntüleme bulgusu olarak bildirilmektedir [92].

Literatür taramasına bakıldığında artan anne yaşı, yüksek vücut kitle indeksi, beyaz olmayan etnik köken, önceden var olan komorbiditeler, preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi gebeliğe özgü durumlar kadınlarda hem enfekte olmak hem de COVID-19 nedeni ile hospitalizasyon gereksinimi ile ilişkili risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bunlara ek olarak, SARS-CoV-2 ile enfekte olma riski, sağlık hizmetlerinde veya kamuya açık diğer mesleklerde çalışanlar gibi virüse daha fazla maruz kalan kişilerde daha yüksektir. Covid-19'lu gebeler, Covid-19'u olmayan gebelere göre ölüm, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış, ölü doğum, erken doğum ve bebeklerinin yenidoğan ünitesine yatırılması açısından daha yüksek risk altındadır [94].

Maternal obezite, hipertansiyon (HT) ve diyabet gibi komorbidite durumu COVID-19'un ciddi seyretmesinde risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Çalışmalarda SARS-CoV-2 ile enfekte gebelerin komorbidite oranları SARS-CoV-2 ile enfekte olmayan gebe popülasyona göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir [93]. En sık görülen komorbiditeler ise obezite (%45,3), hipotroidizm (%13), astım (%8,3), tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) (%5,4), HT (%4,6), preeklampsi (%4) ve gestasyonel diyabet (%4) olarak tespit edilmiştir [95]. Hastaneye yatış gerektiren

COVID-19'lu gebelerde en az 1 komorbidite olma oranı %45,8 olup hastaneye yatış gerektirmeyen enfekte gebelere göre bu oran yaklaşık 3 katı fazladır [96].

COVID-19, asemptomatik enfeksiyondan hafif -orta dereceli- şiddetli ve kritik hastalığa dek geniş bir yelpazede görülebilmektedir. Literatürde COVID-19'lu gebelerin klinik şiddeti %27 oranında hafif, %14'ünde orta şiddetli, %8 oranında şiddetli, %4 oranında ise kritik olarak tespit edilmiştir [95]. Gebe popülasyonun sıklıkla SARS-CoV-2 enfeksiyonunu asemptomatik ve hafif atlattığı ancak genel popülasyona göre şiddetli COVID-19'a yakalanma risklerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir [97].

#### **2.2.4 SARS-COV-2 ile Enfekte Gebelerin Obstetrik ve Maternal Sonuçları**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ciddi COVID-19 hastalığı için "artan risk" kategorisinde gebe ve yakın zamanda gebe olan bireyleri de belirtmektedir. Şiddetli COVID-19 için mutlak risk düşük olmasına rağmen, semptomatik COVID-19 enfeksiyonu olan gebe kadınlar ile gebe olmayan kadınlarda semptomatik COVID-19 enfeksiyonu karşılaştırıldığında, YBÜ'ye kabul, mekanik ventilasyon, ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) ihtiyacı ve ölüm riskinin arttığını göstermektedir [98].

Gebe hastalar kendi arasında karşılaştırıldığında ise ABD'de yapılan literatür taramasında hipertansif gebelik bozuklukları, doğum sonu kanama veya SARS-CoV-2 dışındaki enfeksiyonlarla ilişkili anne ölümü veya ciddi morbiditenin SARS-CoV-2'li bireylerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan bireylerle karşılaştırıldığında (sırasıyla %13.4'e karşı %9.2) anlamlı derecede daha sık meydana geldiği raporlandı. Tabakalandırılmış analizlerde hafif veya asemptomatik COVID-19'lu olanlar için maternal ve obstetrik sonuçlar hasta olmayanlar ile benzer oranda iken daha yüksek hastalık şiddeti olanlar, ciddi maternal morbidite ve mortalite bileşimi açısından anlamlı derecede yüksek risk altındaydı. Mevcut veriler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan gebe bireylerle karşılaştırıldığında, gebelik sırasındaki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun (özellikle orta veya şiddetli enfeksiyon), anne ölümü veya obstetrik komplikasyonlardan (örneğin hipertansif gebelik bozuklukları, doğum sonu kanama veya SARS-CoV-2 dışındaki enfeksiyonlar) kaynaklanan ciddi morbidite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir [99].

Asemptomatik gebe hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli-kritik COVID-19 hastalığı, artan sezaryen riski ve hipertansif gebelik bozuklukları gibi olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilirken, hafif ila orta derecede hastalık olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmemektedir [100].

Maternal COVID-19 artan sezaryen doğum oranı ile ilişkilidir. Sezaryen prevalansı SARS-CoV-2 pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre yüksek bulunmuştur [101]. UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) verileri bu eğilimi doğrulamaktadır ve semptomatik COVID-19'lu kadınlar için sezaryen doğum sıklığı %49 olarak verilmiştir. Bu sıklık 2018 yılına ait (COVID-19 öncesi) bir kontrol grubundan (%29) daha yüksek bulunmuştur [102]. Ancak American Collage Of Obstetricians And Gynaecologist (ACOG) derneği COVID-19 şüphesi ve enfeksiyonu olan hastalar için sezaryen doğumu öncelikli olarak önermemektedir. Bu nedenle sezaryen doğum, yalnızca COVID-19 durumuna değil, obstetrik (fetal veya maternal) endikasyonlara dayanmalıdır. Vajinal yolla ve sezaryenle doğum yapan COVID-19'lu gebe hastalar arasındaki farklar ve bu tür invaziv cerrahiye gerçekleştirmek için potansiyel bir değer olup olmadığı değerlendirilmiştir. Vajinal doğum yapan ve sezaryen doğum yapan hastalar arasında başlangıç demografik özellikleri, perinatal, maternal veya neonatal sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aksine sezaryen doğum öyküsü olan kadınlarda plasenta previa, plasenta akreata ve uterus rüptürü prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, bu ameliyat şimdiki ve gelecekteki gebelikler için bir risk oluşturabilir. Hastaları mevcut doğumlarının çok ötesinde etkileyebilir. Sezaryen doğum, yalnızca bir obstetrik endikasyon varsa veya annenin klinik durumu gebe kadın veya fetüsü için yakın bir risk oluşturuyorsa yapılmalıdır. Sezaryen doğum ile karşılaştırıldığında vajinal doğumun daha kötü anne veya yenidoğan sonuçları ile ilişkili olmadığı da çalışmalarla gösterilmiştir [103].

Literatüre bakıldığında semptomatik maternal COVID-19 enfeksiyonu ile erken doğum riskinin arttığı doğrulanmaktadır. UKOSS çalışması da, COVID-19'lu kadınlar için erken doğum olasılığının daha yüksek olduğunu doğrulamıştır. Semptomatik COVID-19'lu kadınların %19'u ve asemptomatik COVID-19'lu kadınların %9'unun 37. gebelik haftasından önce doğum yaptığı bildirilmiştir. SARS-CoV-2'si olmayan gebe kadınlardan oluşan bir kohortla karşılaştırıldığında,

semptomatik COVID-19'lu gebe kadınların 32. gebelik haftasından ve 37. gebelik haftası öncesinde doğum yapma olasılıkları daha yüksek olarak bildirilmektedir [102].

Bir meta-analizde SARS-CoV-2 ile enfekte gebelerde preterm doğum oranı %23 tespit edilmiştir. Meta-analiz erken doğum ve diğer olumsuz gebelik sonuçlarının COVID-19 hastalarında yaygın olarak gözlemlendiğini, Çin ve Avrupa çalışmalarında ABD çalışmalarına kıyasla nispeten daha fazla olduğunu doğrulamaktadır. Sezaryen oranı, hem meta-analizde hem de sistematik derlemede ABD ve Avrupa çalışmalarına kıyasla Çin araştırmalarında en yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca, vaka raporlarının nitel analizinde ve vaka serisi çalışmalarının alt grup analizlerinde, doğum şekli ve olumsuz gebelik sonuçları ağır enfekte vakalarda daha da yüksek bulunmuştur. COVID-19 hastalarında erken doğum olasılığı, kontrollerin yanı sıra genel popülasyondan bile daha yüksek bulunmuştur. Erken doğum veya olumsuz gebelik sonuçlarının çoğu, enfeksiyonun gestasyonel yaş olarak (25-35 hafta) erken edinilmesi durumunda meydana gelmektedir sonucuna varılmıştır [104].

Ayrıca, literatür taramasında gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmeyen gebelerle karşılaştırıldığında, COVID-19 preeklampsi, erken doğum ve ölü doğum riskinde artış ile ilgili bulunmuştur. Hafif COVID-19 ile karşılaştırıldığında, şiddetli COVID-19 preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet ile güçlü bir şekilde ilişkili saptanmıştır [105].

Anne ölüm oranları ise nüfus temelli çalışmalarda gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında incelendiğinde gebelik ile ilişkili ölüm riskinin %70 artışını yansıtmaktadır [106]. SARS-CoV-2 ile enfekte gebelerde yapılan geniş popülasyonlu çalışmalarda maternal mortalite %0,6-1,7 olarak tespit edilmiştir [107]. Yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19'lu gebelerde ise ölüm oranları %15 gibi daha yüksek olarak bulunmuştur [96].

### **2.2.5 COVID-19 Olan Gebelerin Yönetimi ve Medikal Tedavi**

Solunum yolu enfeksiyonu gelişen gebelerin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Erken tanı ve izolasyon, oksijen tedavisi, uygun enfeksiyon tedavileri, kontrol altında intravenöz sıvı tedavisi, gerektiğinde mekanik ventilasyon

gibi adımları içerir. Ayrıca, fetal ve uterin kontraksiyon monitörizasyonu ile uygun doğum zamanlaması da dikkate alınmalıdır. Gebenin klinik durumu, obstetrik durumu ve test sonuçlarına göre hastaneye yatış veya ev izolasyonu kararı verilir. Seyahat planları, gerekli olmadıkça ertelenmeli ve şüpheli seyahat öyküsü olanlar 14 günlük izolasyon kurallarına uymalıdır [108]. Hastanede takip gereken veya şüpheli klinik gösteren tüm gebelerin bildirim yapılmalı, multidisipliner yaklaşım ile yoğun bakım şartlarını karşılayan sağlık kurumlarında tedavi uygulanmalıdır. T.C Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün yayınladığı güncel kılavuza göre hastaneye yatış kriterleri:

1. Orta ve şiddetli hastalığı olanlar,
2. Hafif hastalığı yanında komorbiditesi olanlar (obezite –VKİ >30 kg/ m<sup>2</sup>-, gestasyonel diyabet, pregestasyonel DM, HT, preeklampsi, ileri maternal yaş >35, yüksek venöz tromboemboli riski, diğer maternal tıbbi hastalıklar),
3. Obstetrik risk nedeniyle yatışı gereken tüm gebeler,
4. Preterm eylem, erken membran rüptürü, güven vermeyen fetal iyilik hali bulguları varlığı, fetal gelişme kısıtlılığı, gebelik kolestazi vb. olanlar olarak önerilmektedir [109].

Viral solunum sistemi enfeksiyonu olan gebelerde; istirahat, hidrasyon, beslenme desteği ve sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Klinik gereklilik durumunda oksijen tedavisi, antiviral tedavi, ampirik antibiyotik tedavisi, kortikosteroid tedavisi, 26-28. haftalardan itibaren fetal kalp atımı ve kontraksiyon takibi, USG'de büyüme ve amniyon mayi takibi yapılmalıdır. Klinik seyre göre arteriyel kan gazı, laktat, karaciğer, renal fonksiyon testleri ve kardiyak enzim takibi yapılmalıdır. Vital bulgu ve oksijen saturasyon takibi önemlidir. Normal popülasyonda %90'ın üzerinde yeterli olan SpO<sub>2</sub> oranlarının gebede tercihen %95'in üzerinde olması istenir. Gebede SpO<sub>2</sub> ≥ %95 olarak sağlanmalıdır; eğer SpO<sub>2</sub> %95'in altına düşerse arteriyel kan gazı alınarak PaO<sub>2</sub> bakılmalıdır. Anneden bebeğe yeterli oksijen gradyenti sağlanabilmesi açısından PaO<sub>2</sub>>70 mmHg olmalıdır. Hipokseminin derecesine göre inhaler oksijen verilebilir. Maternal desaturasyon veya hipoksemi durumunda, yeterli oksijenasyonu sağlamak için yüksek akım oksijenizasyonu, entübasyon veya mekanik ventilasyon hatta ECMO gibi tedaviler kullanılabilir. Bu

süreçte, gebenin klinik durumuna bağlı olarak fetal iyilik halinin takibi önemlidir. Bu amaçla, elektronik fetal monitorizasyon, biyofizik profili, ultrasonografi ve/veya doppler incelemeleri kullanılabilir. Bu yöntemler, gebelik sürecinde fetal sağlığı değerlendirmek için önemli araçlardır ve gebelik sırasında oksijenasyonun yanı sıra fetal iyilik halini de gözlemlemeye yardımcı olur [110].

COVID-19 enfeksiyonu tromboembolik olay riskinde artışa neden olabilir. Gebeliğin hiperkoagülabilitateye yatkınlık oluşturduğu da göz önünde bulundurularak kontrendike bir durum mevcut değilse, Ulusal Sağlık Enstitüleri COVID-19 Tedavi Kılavuzları, şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan gebe hastaların uygun dozlarda Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) ile rutin farmakolojik venöz tromboemboli profilaksisi almasını önerir. Tedavi sonrasında taburcu olduğunda ek risk faktörü aranmaksızın profilaksiye 7-14 gün devam edilir [111].

COVID-19 tanısı almış ve düşük doz aspirin kullanım endikasyonu olan gebelerde, ilaç kullanım kararı hasta özelinde dikkatle değerlendirilmelidir. Analjezik ihtiyacı olan gebelerde, öncelikle mümkün olan en düşük dozda asetaminofen tercih edilmelidir. Ayrıca, ek bakteriyel pnömoni şüphesi varsa antibakteriyel tedaviye başlanmalıdır ve ek olarak influenza pnömonisi şüphesi varsa (klinik veya laboratuvar kanıtı varsa) ampirik influenza tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavilerin her biri, gebenin klinik durumu ve sağlık uzmanının değerlendirmesi doğrultusunda kararlaştırılmalıdır [109, 112].

ACOG derneği preterm fetüste fetal akciğer maturasyonu amacıyla betametazon veya deksametazon kullanımını COVID-19 dışı gebelerle benzer şekilde, 24-34 haftalar arasında olan gebeliklerde rutin dozda, ilgili endikasyonlar dahilinde uygulanmasını önermektedir [112]. Gebelerde COVID-19 seyri sırasında artan inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınması gerektiğinde, plasentadan geçebileceği için deksametazon ve betametazon gibi ilaçlardan kaçınılmalı, tercihen prednizolon veya metilprednizolon kullanılmalıdır. Deksametazon ve betametazon sadece fetal akciğer maturasyonunu teşvik etmek amacıyla kullanılmalıdır. Şiddetli COVID-19 klinik belirtileri olan ve yüksek doz steroid tedavisi gerektiren vakalarda, fetal akciğer maturasyonunu indüklemek için betametazon veya deksametazonun ardından prednizolon veya hidrokortizon gibi diğer seçeneklere geçilmelidir [109, 111].

Makrofaj aktivasyon sendromu nedeniyle anti-sitokin tedavi olarak tosilizumab ve anakinra ilaçlarının verilmesi, maternal yaşamı tehdit eden bir klinik durum varlığında düşünülmelidir. ARDS varlığında, buna yönelik gerekli tedavi uygulanır ve anne hayatı öncelikli olarak düşünülmelidir. Tedavilerin kullanım kararı hasta özelinde verilmelidir [109].

COVID-19 enfeksiyonu saptanan olgularda, tokoliz uygulaması tartışmalıdır ve tokoliz gereken durumlarda ilk tercih nifedipin olmalıdır. Solunumu baskılayıcı etkilerinden dolayı magnezyum sülfat kullanımından da kaçınılmalıdır. Ancak kullanımının gerekli olduğu durumlarda (maternal nöbet profilaksisinde ve /veya neonatal nöroproteksiyon amaçlı) kullanımına mümkünse perinatoloji, göğüs hastalıkları ve yoğun bakım uzmanı ile birlikte karar verilmesi önerilir [113].

Doğum sırasında, annenin ateşi, oksijen saturasyonu, solunum hızı, nabız ve kan basıncının düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. Elektronik fetal monitorizasyonun sürekli sağlanması, oksijen saturasyonunun en az %95 olarak korunması ve sıvı dengesinin titizlikle takip edilerek aşırı sıvı verilmesinden kaçınılması gerekmektedir. Doğum eyleminin uygun obstetrik endikasyona göre kısaltılması için mekanik (balon) ve/veya tıbbi (oksitosin) yöntemlerle doğum eylemi indüksiyonu yapılabilir. Aşırı aerosol yayılımının önlenmesi amacıyla, aktif doğum eylemi süresi mümkün olan en kısa sürede tamamlanmalıdır. Term yenidoğanlarda, viral geçişi azaltmak için geç kordon klemplenmesi önerilmemektedir; ancak erken veya geç kordon klemplenmesinin üstünlüğü konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Sezaryen gerekliliği durumunda, aerosol üreten genel anesteziyen mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Nöroaksiyel/rejyonal anestezi tercih edilebilir, çünkü iyi analjezik etkisi vardır ve ağrı/anksiyeteye bağlı kardiyopulmoner yükü azaltır. Doğum eylemi ve doğum sonrası süreçte hastalar, mümkünse tek kişilik odalarda izlenmelidir. Şu anda virüsün anne sütüyle bulaşabileceğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, emzirmenin bilinen faydalarının, potansiyel bulaşma riskine karşı daha ağır bastığı düşünülmektedir. Anne ve bebek arasındaki yakın temasın riskleri, bir multidisipliner ekibin fayda-zarar analizi yaparak karar vermesi gerekmektedir. Eğer anne klinik olarak ağır veya kritik derecede hasta ise, anne-bebek ayrımı en uygun seçenektir ve anne sütünün üretimini sürdürmek için sağmaya devam edilmelidir. Anne klinik olarak stabil ise, hijyen kurallarına uyarak

ve maske takarak yenidoğanı emzirebilir. COVID-19 hastalarında doğum sonrası dönemde, hastanın venöz tromboemboli risk faktörleri dikkate alınarak doğum sonrası DMAH ile venöz tromboemboli profilaksi dozu ve süresi belirlenmelidir [109, 110].

### **2.2.6 Gebelikte Antiviral Tedavi**

Antiviral ilaçlar, SARS-CoV-2 girişini bloke etme, 3-kimotripsin benzeri proteaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesini inhibe etme gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla viral replikasyonu önler. Viral replikasyon özellikle COVID-19 seyrinin başlarında aktif olabileceğinden antiviral tedavinin, kritik hastalık dahil olmak üzere hastalık hiperinflamatuvar duruma ilerlemeden önce olumlu etkiye sahip olacağı düşünülmektedir. Antiviral ilaçlardan Remdesivir, COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek ilaçtır. Ritonavir destekli nirmatrelvir (Paxlovid), molnupiravir ve bazı anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikoları, COVID-19 tedavisi için FDA'dan acil kullanım izinleri almıştır. Ancak yapılan çalışmalar gebe ve emziren hasta gruplarını içermediği için gebelikte kullanımları şu an için önerilmemektedir.

FDA, molnupiravirin hayvan çalışmalarında fetal toksisite rapor edildiğinden, molnupiravirin gebe hastalarda kullanılmasının tavsiye edilmediğini belirtmektedir. Bununla birlikte, diğer tedaviler mevcut olmadığında, ciddi hastalığa ilerleme riski yüksek olan COVID-19'lu gebe kişiler, riskler hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, özellikle de embriyogenez süresinin ötesindeyse (örn. >10 haftalık gebelik) onamı alınarak kullanılabilir. Şu anda emziren kişilerde molnupiravirin kullanımına ilişkin veri eksikliği vardır ve molnupiravir, emzirme yoluyla ilaca maruz kalan bebeklerde olumsuz etkilere neden olabilir. Bu nedenle FDA, emziren kişilerin molnupiravir tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 4 gün boyunca bebeklerini emzirmemeleri gerektiğini belirtmektedir. Bu süre zarfında anne sütünün kesilmemesi için anne sütünün sağılması ve atılması önerilir.

Ritonavir, Human Immunodeficiency Virus (HIV)'li bireylerde gebelik sırasında yaygın olarak kullanılmıştır ve gebelik sırasında belgelenmiş bir güvenlik profiline sahiptir. Hem nirmatrelvir hem de ritonavir için etki mekanizmaları ve ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir ile ilgili hayvan çalışmaları, bu rejimin gebe bireylerde güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ritonavir ile güçlendirilmiş

nirmatrelvir, risk-fayda değerlendirmesinin sonuçlarına göre bu tedaviye hak kazanan COVID-19'lu gebe ve yakın zamanda gebe olan hastalara önerilmelidir. Ancak COVID-19 tedavisine yönelik birçok klinik deneme gebe ve emziren bireyleri dışlar. Bu sebeple gebelikte kullanımı ile ilgili net bir bilgi yoktur.

Remdesivir, adenosin analogu bir nükleotid ön ilacıdır. Viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazına bağlanır ve RNA transkripsiyonunu erken sonlandırarak viral replikasyonu engeller. Gebe hastalar, COVID-19 tedavisi için remdesivir'in güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren klinik çalışmaların dışında tutulmakta, ancak küçük çalışmalardan ve vaka raporlarından gebe hastalarda remdesivir kullanımına ilişkin ön raporlar güven verici olarak mevcuttur. Yine de aksi belirtilmedikçe gebe hastalarda şuan için önerilmemektedir [114].

COVID-19 salgınının başlangıcında, etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ciddiyeti nedeniyle, daha önce diğer hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ilaçlar, tedavi seçenekleri olarak önerilmiştir. Bu ilaçlar arasında hidrosiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi örnekler bulunmaktadır. Ancak, ilerleyen süreçte, bu ilaçların yaygın kullanımı sırasında elde edilen daha kapsamlı klinik araştırma sonuçları ve randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla, tedavi önerileri güncellenmiştir. Gebelikte kullanımı da önerilen hidrosiklorokin ve lopinavir/ritonavir gibi ilaçlarla ilgili olarak, güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları elde edilmiş ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, bu ilaçların kullanımından vazgeçilmiştir [115].

COVID-19 tanısı konmuş ancak komplikasyonları olmayan gebelerin antiviral tedavi almadan izlenmesi önerilir. Şu anda gebelerde COVID-19 tedavisi için etkili olduğu kanıtlanmış bir antiviral tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu nedenle, COVID-19 tanılı gebelerde antiviral tedavi uygulaması için, Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavi Rehberinde önerilen tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Tedavi seçenekleri, hastanın durumu ile ilaçların gebelik kategorisi ve risk-fayda oranı göz önüne alınarak belirlenmelidir [109].

## 2.3 COVID-19 ve Genetik

### 2.3.1 COVID-19 Duyarlılığını ve Şiddetini Belirleyen Konak Genetik Faktörleri

Bir bireyin genetik yapısı, viral enfeksiyona karşı duyarlılığa ve yanıtına katkıda bulunur. COVID-19'un klinik spektrumu asemptomatik, hafif ile orta, şiddetli ve kritik hastalık arasında değişmektedir. Risk faktörleri erkek cinsiyet, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, obezite, kanser gibi komorbiditeler ve aynı zamanda etnik kökendir. Ek olarak, konakçı genetik faktörleri SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılık ve şiddetli COVID-19 seyri için risk faktörleri olarak belirtilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının seyri ile ilişkili konakçı genetik faktörlerini belirlemek için birkaç konsorsiyum (COVID-19 Host Genetics Initiative [HGI], GenOMICC, COVID human genetic effort tarafından genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), tam ekzom dizileme (WES) ve aday gen çalışmaları gerçekleştirilmiştir [116-118]. Konağa özgü genetik faktörlerin belirlenmesi, terapötik açıdan ilgili biyolojik mekanizmaları gösterir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve sonuçları için değiştirilebilir çevresel risk faktörlerinin nedensel ilişkilerini netleştirir. SARS-CoV-2 patogenezi anlamak, yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için duyarlılık ve şiddetten sorumlu genetik faktörlerin analiz edilmesi esastır. Buna yönelik olarak 2.000'den fazla COVID-19 hastasında yapılan bir GWAS çalışmasında (LZTFL1, CCHCR1, OAS1, OAS2, OAS3, DPP9, TYK2 ve IFNAR2 dahil olmak üzere) çeşitli duyarlılıkla ilişkili genleri ortaya çıkarılmıştır [117]. Ayrıca COVID-19 HGI konsorsiyum tarafından, şiddetli solunum semptomları olan 5.000'den fazla hasta da dahil olmak üzere 30.000'den fazla COVID-19 hastası için genetik bilgi toplamış ve benzer sonuçları göstermiştir [116].

COVID-19 ile ilgili genetik çalışmalarda vurgulanan birçok gen, hücrelere viral giriş, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtlar dahil olmak üzere temel patofizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Birkaç genin ve alellerinin daha yüksek ekspresyonu, polimorfizmleri, mutasyonu COVID-19'un duyarlılığı, şiddeti ve klinik sonuçları ile bağlantılıdır. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP), bir genetik dizideki varyasyondur. DNA molekülündeki temel yapı taşlarından yalnızca birini (belli bölgedeki adenin (A), guanin (G), timin (T) veya sitozin (C) den bir tanesinin değişimi) etkiler. SNP değişimi bir popülasyonun yüzde 1'inden fazlasında meydana gelir. SNP'ye bir örnek verecek olursak belirli bir nükleotid dizisinde bir nükleotid değişimi, örneğin bir

C'nin bir G yerine gelmesi AACGAT dizinin yerine AACCAT dizisinin protein kodlamasına neden olur. Bu da üretilen proteinde farklılıklara neden olabilir. İnsan DNA'sı, her 100-300 nükleotidde bir oranında meydana gelen SNP'ler gibi birçok varyasyon içerebilir. Gerçekte, insanlar arasındaki genetik varyasyonun yaklaşık %90'ı SNP'lerin sonucudur. Bu varyasyonların çoğu hücrel işlevi değiştirmese de, bazı SNP'lerin hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu, örneğin kanser gibi hastalıkların yanı sıra ilaçlara verilen fizyolojik tepkileri etkilediği bulunmuştur. SNP'ler, belirli DNA bölgelerinde kromozomal işaretçiler olarak hareket eder ve bu bölgeler, bir insan hastalığına veya bozukluğuna dahil olabilecek varyasyonları tarar. Bu spesifik SNP'ler için genetik tarama, bireyler için en uygun ilaçları seçmek için de kullanılabilir [119]. Örneğin bir literatür taramasında, COVID-19 enfeksiyonunun patogenezi etkileyen birkaç ACE polimorfizmi tanımlandı. SARS-CoV-2 virüsünün konak hücreye girişi, S proteininin ACE-2'ye bağlanması yoluyla gerçekleşir. Bu nedenle, yapısındaki konformasyonel değişiklikler yoluyla SARS-CoV-2 virüsü ile etkileşimini belirleyen veya viral S proteinlerine afinite derecesini etkileyen ACE-2 dizisindeki varyasyonlar, duyarlılık için genetik bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle ACE-2 varyasyonları önemlidir. ACE-1'de SNP rs4341 ve rs4343'ün hipertansif, dislipidemik ve tip 2 diyabetik hastalarda ciddi enfeksiyonla bağlantılı olduğu bulundu [120]. ACE-2'de K31R ve E37K, S331F ve K26R (rs4646116) varyasyonları olan bireylerde COVID-19'a karşı duyarlılık azalırken, K26R ve T92I varyantları olan bireylerde artan duyarlılık görülmüştür [121]. ACE-1'in D alelindeki mutasyonlar ise, yüksek serum ACE-1 seviyelerine yol açarak COVID-19'un şiddetini ve bu hastalarda pulmoner emboli gelişme riskinin artmasına neden olmuştur [122].

ACE polimorfizmlerinin daha yüksek ekspresyonu gibi yüksek riskli insan lökosit antijeni (HLA) haplotipleri ve TMPRSS2, FURIN, TLL-1 gibi çeşitli hücrel proteaz genlerinin, COVID-19'un duyarlılık ve ciddiyet riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, başta CCR5, IFN'ler, TLR, DPP'ler ve TNF olmak üzere hem doğuştan gelen hem de edinilmiş bağışıklık sistemi proteinlerini kodlayan birkaç genin upregülasyonu, COVID-19 şiddeti ile pozitif ilişkili saptanmıştır [120].

Yukarıda bahsedildiği gibi COVID-19 ile ilgili genetik çalışmalarda vurgulanan birçok gen, hücrelere viral giriş, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtlar dahil olmak

üzere temel patofizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Ayrıca SARS-CoV-2 duyarlılığı ve enfeksiyon sonrası hayatta kalma durumunun, ABO kan gruplarıyla ilgili olabileceği öngörülmüş ve yapılan çalışmalarda A kan grubu taşıyan kişilerde COVID-19 riski daha yüksekken, O kan grubu nispeten koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Genetik çalışmalar, Grup O'nun daha düşük enfeksiyon riski ile bağlantılı olduğunu, grup A'nın ise SNP rs657152 nedeniyle daha yüksek bir riske sahip olduğunu göstermiştir [123]. Ancak belirli kan gruplarının COVID-19 enfeksiyon seyrini nasıl etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Spesifik ABO kan gruplarının, şiddetli COVID-19 enfeksiyonunun yaygın bir komplikasyonu olan venöz tromboembolizm riskinde artışla sonuçlanan glikotransferaz aktivitesini değiştirebileceği ve böylece bazı hastalarda kritik sonuçları açıklayabileceği varsayılmaktadır [124]. Bir diğer hipotez ise kan grubu O olan hastalarda bulunan insan anti-A antikorlarının, SARS-CoV-2'nin S proteinine bağlanacağı varsayıldığından, dolayısıyla onun ACE2 reseptörüne bağlanmasını engellediği ve akciğer dokusunu istila etmesini engellediği için ortaya çıkabilir şeklindedir [125].

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının seyri ile ilişkili konakçı genetik faktörlerini belirlemek için yapılan GWAS aşağıdaki tabloda özetlenmektedir (Tablo 2.1).

Ek olarak resimde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 şiddeti ile ilişkili genetik varyantları ve/veya genleri şematize edilmiştir (Şekil 2.3) [126].

**Tablo 2.1.** SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının seyri ile ilişkili konakçı genetik faktörlerini belirlemek için yapılan GWAS çalışmaları ve sonuçları.

İşlev	Gen/Lokus	varyant	Nüfus	Çalışma tasarımı	Örnek boyut	sonuçlar
Fonksiyon	Gen/Lokus	Varyant	Nüfus	Çalışma tasarımı	Örnek boyut	Sonuçlar
çoklu	<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> ve <i>XCR1</i>	rs11385942	İspanyol ve İtalyan	COVID-19 solunum yetmezliği ve kontroller	İtalya: 835 hasta ve 1255 kontrol, İspanya: 775 hasta ve 950 kontrol	Solunum yetmezliği ile ilişkili
çoklu	<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> ve <i>XCR1</i>	rs73064425	İngiliz	COVID-19 kritik hastalık ve eşleştirilmiş kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalığa ilişkili
çoklu	<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> ve <i>XCR1</i>	rs13078854	Tüm popülasyonlar (%80 Avrupa)	COVID-19 pozitifler ve negatifler	15.434 pozitiflere karşı 121.121 negatif ve 1131 hastaneye yatırılana karşı 1035.598 kontrol	Şiddetle ilişkili
çoklu	<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> ve <i>XCR1</i>	rs17713054	Avrupalı	COVID-19 pozitifler ve negatifler	2417 pozitif, 14.933 negatif ve 250 hastaneye yatırılan ve 1967 hastaneye kaldırılma	Hastaneye yatma ile ilgili

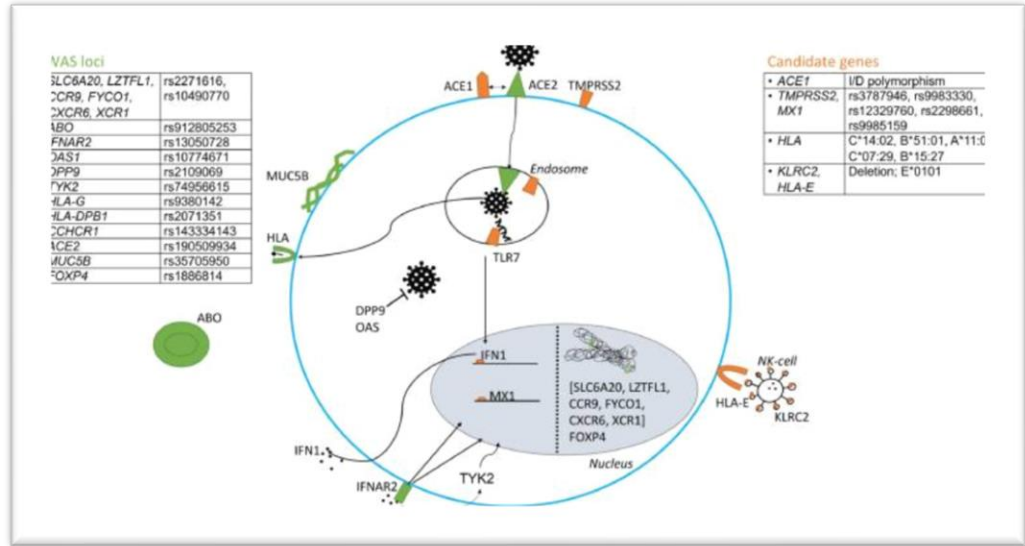
					yan	
<b>çoklu</b>	<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> ve <i>XCR1</i>	rs2271616	çoklu	COVID-19 enfeksiyona karşı nüfus	112.612 vaka ve 2.474.079 kontrol	Duyarlılıkla ilişkili
<b>çoklu</b>	<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> ve <i>XCR1</i>	rs10490770	çoklu	Hastaneye kaldırılan COVID-19 ile nüfus karşılaştırması	24.274 hastaneye yatırılan vakaya karşılık 2.061.529 kontrol	Hastaneye yatma ile ilgili
<b>çoklu</b>	<i>ABO</i>	rs657152	İspanyol ve İtalyan	COVID-19 solunum yetmezliği ve kontroller	İtalya: 835 hasta ve 1255 kontrol, İspanya: 775 hasta ve 950 kontrol	Solunum yetmezliği ile ilişkili kan grubu A
<b>çoklu</b>	<i>ABO</i>	rs9411378	Tüm popülasyonlar (%80 Avrupa)	COVID-19 pozitifler ve negatifler	15.434 pozitive karşı 121.121 negatif ve 1131 hastaneye yatırılana karşı 1035.598 kontrol	COVID-19 pozitifliği ile ilişkili kan grubu A
<b>çoklu</b>	<i>ABO</i>	rs657152	Avrupalı	COVID-19 pozitifler	2417 pozitif. 14.933	Nominal olarak hastaney

				ve negatifler	negatif ve 250 hastaneye yatırılan ve 1967 hastaneye kaldırılmayan	e yatışla ilişkili
<b>çoklu</b>	<i>ABO</i>	rs657152	ingiliz	Kritik hastalık ve kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalıklara ilişkisi yok
<b>çoklu</b>	<i>ABO</i>	rs912805253	çoklu	COVID-19 enfeksiyonuna karşı nüfus	112.612 vaka ve 2.474.079 kontrol	Duyarlılıkla ilişkili
<b>Doğuştan</b>	<i>IFNAR2</i>	rs2236757	ingiliz	Kritik hastalık ve kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalıklara ilişkili
<b>çoklu</b>	<i>IFNAR2</i>	rs13050728	çoklu	Hastaneye kaldırılan COVID-19 ile nüfus karşılaştırması	24.274 hastaneye yatırılan vakaya karşılık 2.061.529 kontrol	Şiddetle ilişkili
<b>Doğuştan</b>	<i>OAS3; OASI</i>	rs10735079; rs4766664	ingiliz	Kritik hastalık ve kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalıklara ilişkili
<b>Doğuştan</b>	<i>OASI</i>	rs10774671	çoklu	Hastaneye kaldırılan COVID-19 ile nüfus karşılaştırması	24.274 hastaneye yatırılan vakaya karşılık 2.061.529 kontrol	Şiddetle ilişkili

<b>Antiviral</b>	<i>DPP9</i>	rs2109069	ingiliz	Kritik hastalık ve kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalıkl a ilişkili
<b>Antiviral</b>	<i>DPP9</i>	rs2109069	çoklu	Hastaneye kaldırılan COVID-19 ile nüfus karşılaştırması	24.274 hastaneye yatırılan vakaya karşılık 2.061.529 kontrol	Şiddetle ilişkili
<b>sitokinler</b>	<i>ICAM5/TYK2</i>	rs1108572; rs74956615	ingiliz	Kritik hastalık ve kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalıkl a ilişkili
<b>sitokinler</b>	<i>TYK2</i>	rs74956615	çoklu	Hastaneye kaldırılan COVID-19 ile nüfus karşılaştırması	24.274 hastaneye yatırılan vakaya karşılık 2.061.529 kontrol	Şiddetle ilişkili
<b>Doğuştan ve uyarlanabilir</b>	<i>HLA-G</i>	rs9380142	ingiliz	Kritik hastalık ve kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalıkl a ilişkili
<b>Doğuştan ve uyarlanabilir</b>	<i>CCHCR1</i>	rs143334143	ingiliz	Kritik hastalık ve kontroller	2244 kritik hasta ve kontrol	Kritik hastalıkl a ilişkili
<b>çoklu</b>	<i>HLA-DPB1</i>	rs2071351	çoklu	COVID-19 enfeksiyonuna karşı nüfus	112.612 vaka ve 2.474.079 kontrol	Duyarlılıkla ilişkili
<b>çoklu</b>	<i>ACE2</i>	rs190509934	çoklu	COVID-19 enfeksiyonuna karşı	112.612 vaka ve 2.474.079 kontrol	Duyarlılıkla ilişkili

				nüfus		
çoklu	<i>MUC5B</i> *	rs35705950	çoklu	Hastaneye kaldırılan COVID-19 ile nüfus karşılaştırması	24.274 hastaneye yatırılan vakaya karşılık 2.061.529 kontrol	Şiddetle ilişkili
çoklu	FOXP4	rs1886814	çoklu	Hastaneye kaldırılan COVID-19 ile nüfus karşılaştırması	24.274 hastaneye yatırılan vakaya karşılık 2.061.529 kontrol	Şiddetle ilişkili

\*Gen isimlerinin açıklaması için bölüm 9 ek.9-2'e bakınız.



Şekil 2.3: SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 şiddeti ile ilişkili genetik varyantları ve/veya genleri şematize hali.

### 2.3.2 Oligoadenilat Sentetazlar (OAS1, 2, 3, OASL)

Virüs enfeksiyonuna karşı koymak için bağışıklık sistemi antiviral sitokinler üretir. Sitokinlerden IFN en güçlü antiviral sitokindir ve antiviral efektör fonksiyonlara aracılık

eden IFN ile uyarılan genleri indükler. *OAS* genleri, kromozom 12 üzerinde bulunan antiviral savunmada görevli IFN ile indüklenebilir genlerdir. Bu genler, bir efektör enzim olan RNase L'yi aktive eden bir konakçı antiviral aracı (2',5'-oligoadenilat (2-5A)) üreten enzimleri kodlar. IFN tarafından indüklenen proteinler arasında, *OAS* proteinleri, ekzojen nükleik asidi algılayan ve antiviral yolları başlatan enzimler olarak tanımlanmıştır. *OAS* proteinleri, ribonükleaz L'yi aktive eden ve viral replikasyonu bloke etmek için viral RNA'yı bozan ikinci haberci 2'-5'-bağlı oligoadenilat (2-5A) üretir [4].

*OAS* ailesi proteinleri, *OAS1*, *OAS2*, *OAS3* ve *OAS* benzeri proteinden (*OASL*) oluşur. *OAS1-3* proteinleri, birbirleriyle önemli homolojiye sahiptir ve yalnızca *OAS* birimlerinin sayısı bakımından farklılık gösterir. *OAS1*, *OAS2* ve *OAS3* sırasıyla bir, iki ve üç *OAS* birimi içerir. *OAS* proteinlerini kodlayan genler, insanlarda 12. kromozomda (12q24.1 bölgesinde) kümelenmiştir. İnsan *OAS1*'i (*hOAS1*), her biri ayrı bir C-terminal dizisi içeren 40 ve 46 kDa'lık proteinler üreten iki eklenmiş forma sahiptir [127]. *OAS1*'in üç alternatif ek formu, SNP'ler tarafından üretilir [128]. *OAS2*'nin iki izoformu (p69 ve p71) ve bir 100 kDa *OAS3* formu vardır. *hOASL* *OASLa* (p59) ve *OASLb*'nin (p30) iki izoformu, kromozom 12'de (12q24.2 bölgesinde) bulunan bir gen tarafından kodlanır, ancak *OASLa* baskın izoformdur [127].

*OAS* ailesinin ekspresyonu, bazı hastalıklarda, IFN uyarılarına bağımlı veya bağımsız olsun, upregüle edilir. Bunun ışığında *OAS*, çeşitli evrelerdeki çeşitli hastalıklar için yararlı bir biyobelirteç olabilir. Bir kişi için uygun bir tedavi seçmek ve tedavinin etkisini izlemek için spesifik bir biyobelirteç gereklidir. *OAS* seviyesi, sistemik lupus eritematosus, sistemik skleroz, romatoid artrit, multipl skleroz dahil olmak üzere otoimmün hastalıklar ve kronik enfeksiyonlarla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Örneğin sistemik skleroz hastalarından izole edilen birincil insan periferik kan mononükleer hücrelerinde, sadece *OAS2* ve *OASL* ekspresyonu bazal durumdan daha yüksek saptanırken ne *OAS1* ne de *OAS3* indüklenmemiştir [129]. Başka bir çalışmada *OASL*, romatoid artrit hastalarının bu hastalığı tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olan tosilizumab'a tepkisini tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak da kullanılmış. *OASL*'nin ifadesi, yanıt vermeyenler ve yanıt verenler arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur [130]. Örneklerde görüldüğü gibi *OAS* ailesinin ekspresyon paterni, otoimmün hastalıkların ve kronik enfeksiyonların tedavisi için faydalı bilgiler sunabilir ve *OAS* ailesinin her bir üyesinin otoimmün bozukluklardaki farklı rollerini ortaya çıkarabilir.

*OAS*/RNase L sistemi, hücrelerdeki IFN'e bağlı antiviral yanıtın önemli bir parçasıdır. İnsan genomu tek bir *OAS1* genini kodlar, ancak alternatif birleştirme ve ayrıca birleştirmeyi etkileyen tek nükleotid varyasyonları nedeniyle çoklu izoform proteinler üretilir. Farklı

izoform proteinlerinde alternatif C-terminal uçlarının mevcudiyeti, protein katlanmasını, protein stabilitesini, sentetaz aktivitesini, protein translasyon sonrası modifikasyonunu ve/veya protein hücre içi lokalizasyonunu etkileyebilir [131]. Antiviral aktivitenin, hücrelerde spesifik hOAS1 izoformlarının ekspresyonu ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Örneğin; p48 ve p52 ekspresyonuna yol açan, ancak p46'ya yol açmayan intron-5/ekson-6 ekleme alıcı bölgesindeki bir A allelinin, insanlarda artmış Batı Nil virüs enfeksiyonu riski ile korele olduğu rapor edilmiştir [132]. Başka bir çalışmada, Dang virüsü replikasyonunun, p42 veya p46'yı aşırı eksprese eden insan hücrelerinde RNase L'ye bağlı bir mekanizma tarafından bloke edildiğini, ancak p44, p48 veya p52'yi bloke etmediğini bildirmiştir [133]. OAS proteinlerinin ana rolü ile uyumlu olarak, OAS genlerindeki SNP'ler viral enfeksiyona duyarlılığı etkiler. Örneğin Batı Nil virüs enfeksiyonu olan 33 hastada OAS ailesi ekzonlarının dizilenmesi, OASL geninin bir SNP'sinin (rs3213545) Batı Nil virüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu gösterdi [134].

OAS genleri ile ilgili çalışmalarda ayrıca potansiyel bir terapötik hedef olabileceği öngörülmüştür: endojen fosfodiesteraz 12 (PDE-12) aktivitesi 2-5A'yı bozar. Terapötik PDE-12 inhibitörleri mevcuttur ve OAS aracılı antiviral aktiviteyi artırır [135, 136]. Hastalıkların ilerlemesi sırasında SNP'ler ve OAS ailesinin ekspresyon seviyesi değişiklikleri önemlidir. OAS genlerindeki birçok SNP'nin viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu keşfedilmiştir. Ek olarak, OAS ailesi üyelerinin ekspresyon seviyeleri, hastalığın ilerlemesine bağlıdır. OAS ailesi üyelerinin SNP'lerinin hastalıktaki rollerini hala tam olarak anlamamış olsak da, viral hastalıklarla güçlü korelasyonları, bulaşıcı ve otoimmün hastalıklar için yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde faydalı olacaktır.

### **2.3.3 OAS Genleri ve COVID-19**

Farklı semptom paternleri ve immünosupresif tedaviye farklı tepkiler gösteren çok sayıda hastalık fenotipi vardır. Örneğin COVID-19 solunum yetmezliği olmayan hastalarda, kortikosteroidlerle tedavinin zararlı olduğunu gösteren bir eğilim varken, kritik solunum yetmezliği olan hastalarda önemli bir yararı vardır. Bu nedenle, kritik COVID-19 solunum yetmezliği olan hastaların farklı bir patofizyolojiye ve genetik zemine sahip olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında dolaşan proteinlerin etiyolojik rolünü anlamak zordur çünkü enfeksiyonun kendisi sıklıkla dolaşımdaki protein seviyelerinde büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle, sitokin gibi dolaşımdaki bir proteindeki bir artışın kötüleşen bir sonuçla ilişkili olduğu görünebilir, ancak aslında sitokin bu enfeksiyona konağın yanıtı olabilir ve bu sonucun hafifletilmesine yardımcı olabilir. Bu temelde, bir kişinin bir protein

düzeyine başlangıçtaki yatkınlığını yansıtacak olan, enfekte olmayan durumdaki protein düzeylerinin genetik belirleyicileridir. Bu genetik belirleyicileri saptamak ve varyasyonlarını belirlemek önemlidir. Önceden tıbbi durumları olmayan (büyük popülasyonda istatistiksel anlamlılığı önleyecek çok düşük minör alel frekansı) genç sağlıklı bireylerde şiddetli viral hastalığın yeni monogenik nedenlerini keşfetmek için vaka raporu çalışma yöntemi önerilmektedir. Şiddetli hastalıklarla ilişkili farklı etki boyutlarına sahip yaygın veya nadir genetik varyantları keşfetmek için ve genel popülasyon için ise GWAS çalışmaları öne çıkmaktadır. Ancak 18 ve 50 yaşları arasındaki sağlıklı genç nüfusa ilişkin vaka raporu çalışmalarına yapılan literatür taramalarında rastlanmamıştır.

Literatürde Avrupa kökenli 14.134 vaka ve 1.2 milyon kontrol COVID-19 sonuçları için değerlendirilmiş. Bu büyük ölçekli 931 proteinin incelendiği, iki örnekli Mendel rastgeleleştirme çalışmasında, bulaşıcı olmayan durumda artan OAS1 seviyelerinin güçlü bir şekilde çok şiddetli COVID-19, hastaneye yatış ve duyarlılık risklerinde azalma ile ilişkili olduğuna dair kanıt sunulmuştur. İleri analizlerde Avrupa kökenli bireylerde OAS1'in koruyucu etkisinin, muhtemelen Neandertal ile introgresyona uğramış p46 OAS1 izoformundan kaynaklandığı gösterilmiştir [137]. OAS proteinleri, RNA virüslerine karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin bir parçasıdır, in vitro çalışmalarda gösterildiği gibi IFN'lar tarafından indüklenirler. Latent RNase L'yi aktive ederek doğrudan viral ve endojen RNA yıkımı ile sonuçlanırlar. Bu nedenle, OAS1, SARS-CoV-2'ye karşı makul bir biyolojik aktiviteye sahiptir. OAS1'i aktive eden tedaviler mevcut olduğundan, bunları potansiyel COVID-19 tedavileri olarak yeniden konumlandırmaya öncelik verilmelidir. Bununla birlikte, dolaşımdaki her izoformunu spesifik olarak ölçmek için daha fazla araştırma gereklidir. Toplam OAS1 seviyeleri yerine p46 izoformunun COVID-19 seyrine karşı koruyucu olup olmadığını daha iyi anlamak için izoform aktivite tahlilleri gerekecektir. HGI ve GenOMICC çalışmasında ise, OAS1'in aksine OAS3'ün öngörülen ifadesi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır [116, 117]. OAS ailesi üyelerinin SNP'lerinin hastalığındaki rollerini hala tam olarak anlamamış olsak da, viral hastalıklarla güçlü ilişkisi COVID-19 için de koruyucu önlemler ve yeni tedavi yöntemleri için önemlidir.

Gebeler değişen fizyolojileri, enfeksiyonlara karşı duyarlılıkları, bazı durumlarda bozulmuş mekanik ve immünolojik işlevleri nedeniyle herhangi bir

bulaşıcı hastalık salgınında savunmasız bir kesimi oluşturabilirler. Fetüsün korunması gerekliliği, tedavi seçeneklerinin kısıtlanmasına katkıda bulunur. Kritik hastalıkla ilişkili konak genetik varyantları, terapötik gelişim için mekanik hedefleri belirleyebilir. Genom çapında çalışmalar, COVID-19 hastalarında daha önce tanımlanmamış kritik hastalık moleküler mekanizmalarını ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir ve bu, hayatta kalmayı desteklemek için konakçı immün yanıtını modüle etmek için terapötik hedefler sağlayabilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında özel bir popülasyon olan ve hastalığın ciddi seyri açısından risk altında bulunan gebe COVID-19 hasta popülasyonunu içeren bir çalışma planladık.

Sonuç olarak; COVID-19, gebelerde normal popülasyona göre daha ciddi seyredebilir ve bu süreçle ilgili henüz aydınlatılmamış birçok mekanizma veya yolak bulunmaktadır. Bu çalışmada, COVID-19 geçiren gebelerde genetik zeminin hastalığın klinik seyrine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız gebeliği sırasında kanıtlı COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olan, DNA analizleri yapılan 169 kadın hastayı içeren bir çalışmadır. Çalışmamıza başlangıçta gebeliği sırasında kanıtlı COVID-19 enfeksiyonu geçiren 18-49 yaş arası,175 kadın hasta dahil edildi. Bu 175 hastanın takip ve tedavi protokolleri DSÖ ve T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre yapıldı. Ancak teknik ölçümler sırasında yeterli DNA izolasyonu yapılamayan 6 hasta takipten çıkarılarak çalışmamız 169 kadın hastanın değerlendirilmeye alınması ile tamamlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (17.02.2022-E.236854). Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 22122008 proje numarası ile desteklendi.

Hastaların bilgilerine hastanemizde kullanılmakta olan ENLIL sisteminden ulaşıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş, ek hastalık, hastaneye başvuru sırasındaki semptomları, gebelikle ilgili bilgileri ve hastalık şiddeti ile ilgili durumları değerlendirildi. Hastalık şiddetine göre hastalar, ABD NIH kriterleri önerisiyle beş gruba ayrıldı (asemptomatik, hafif, orta, ciddi, kritik). Hastalık şiddetine göre 5 grupta incelenerek istatistiksel inceleme yapıldı. Ayrıca hastalık şiddetine göre asemptomatik ve hafif grup birleştirilerek hafif hastalık olarak, orta, ciddi ve kritik grup birleştirilerek ciddi hastalık olarak alındı. Hafif ve ciddi hastalık tanımlamasıyla istatistiksel inceleme yeniden yapıldı. Rutin kontrol için hastaneye başvurdukları dönemde yapılan tetkikler sırasında artan tam kan örneklerinden OAS1 ve OAS3 geninde ilgili SNP değişiklikleri analiz edildi.

COVID-19 geçiren ve iyileşen hastalardan hemogram tüpüne alınan artan tam kan örneklerinden çalışılarak tüm hastalar tamamlanana kadar aşağıdaki işlemler yapıldı.

1-DNA Ekstraksiyonu;

Tam Kandan Genomik DNA Ekstraksiyonu Ana Protokol:

1.5 mL mikro tüp içerisine;

a. PKD Solüsyon: 25 µL

b. Tam Kan: 200 µL

c. LBD: 250 µL

DNA ekstraksiyonu için EDTA'lı tüpe 25 µL PKD solüsyon, 200 µL tam kan, 250 µL LBD (a-b-c) sırasıyla eklendi. Tüm içerik homojen hale gelene kadar vorteks ile karıştırıldı (15 saniye) ve 56°C'de 5 dakika inkübe edildi. 240 µL %96'lık etanol eklendi. Lizat pipetaj ile homojen hale getirildi. Tüm içerik spin kolona aktarıldı. 8.000x g 1 dakika santrifüj yapıldı. Atık tüpü değiştirildi. Kolon üzerine 500 µL WBD-1 Solüsyonu eklendi. 8.000x g 1 dakika santrifüj yapıldı. Atık tüpü değiştirildi. Kolon üzerine 500 µL WBD-2 Solüsyonu eklendi. 8.000x g 1 dakika santrifüj yapıldı. Atık tüpü değiştirildi. Kolon üzerine 500 µL WBD-2 Solüsyonu eklendi. 8.000x g 2 dakika santrifüj yapıldı. Kolon genomik DNA'nın elde edileceği tüpe aktarıldı. Kolon üzerine 50-100 µL EBD solüsyonu eklendi ve 1 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 8.000x g 1 dakika santrifüj yapıldı. Bu şekilde genomik DNA elde edildi.

## 2-Nükleik Asitlerin Spefotometrik Ölçümleri

Total DNA ekstraksiyon işleminden elde edilen numunelerin nükleik asit yükleri (ng değerleri), sonraki aşamalarda kullanılmak üzere Colibri Microvolume Spectrometer (Titertek-Berthold, Almanya) cihazıyla ölçülmüştür.

## 3-RT-PCR çalışmaları

Proje kapsamında rs4766664 (*OAS1*) ve rs10735079 (*OAS3*) olmak üzere Nükleotid Veri Tabanı Kodları bilinen SNP oligonükleotid tasarımları RT-PCR cihazında çalışıldı.

OAS geninden iki nokta mutasyonu (rs4766664 T>G; T>A ve rs10735079 G>A; G>C) çalışıldı (Tablo 3.1).

GEN 1: rs4766664: OAS1 Mutasyon analizi

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

GEN 2: rs0735079: OAS3 Mutasyon analizi

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

**Tablo 3.1: GeneBank Bilgileri**

Gen Bölgesi	Dizi
rs10735079	NC_000012.12:g.112942203G>A
rs4766664	NC_000012.12:g.112925192T>G

Bu bölgelere özgü spesifik primerlerle (NUCLEUS GENETİK- TÜRKİYE) amplifikasyon yapılarak melting pikleri ile kontrol edildi. Her allel için farklı mikser çalışıldı (Bkz Tablo 3.2 ve Şekil 3.1-3.2).

**Tablo 3.2: Primer Dizileri**

GEN 1	rs4766664: OAS1
rs4766664TP1	CCAGGGTTGATGGGTGAACTAT
rs4766664GP1	CAGGGTTGATGGGTGAACTAG
rs4766664OP2	GTGTGGGAGAGTTCACGCAG
GEN 2	rs0735079: OAS3
rs10735079OP1	GCATCTGGGAGTTTCCCTCAG
rs10735079GP2	ATACAAGATTTTGCAGAATTCTGGTTAC
rs10735079AP2	ATACAAGATTTTGCAGAATTCTGGTTAT

PCR için kullanılan miks içerisinde, 1X SNP PCR buffer, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM her bir dNTP'den, 0,8 pmol P1 ve P2, %1.2 DMSO, 0.5 µl EvaGreen® Dye, 1 Unite HotStart Taq DNA Polymerase kullanıldı ve mikse toplam hacim 25 µl olacak şekilde PCR Grade su eklendi. Gen bölgesinin çoğaltılması için ve melting analizi için gerekli PCR programları aşağıdadır (Tablo 3.3 ve 3.4).

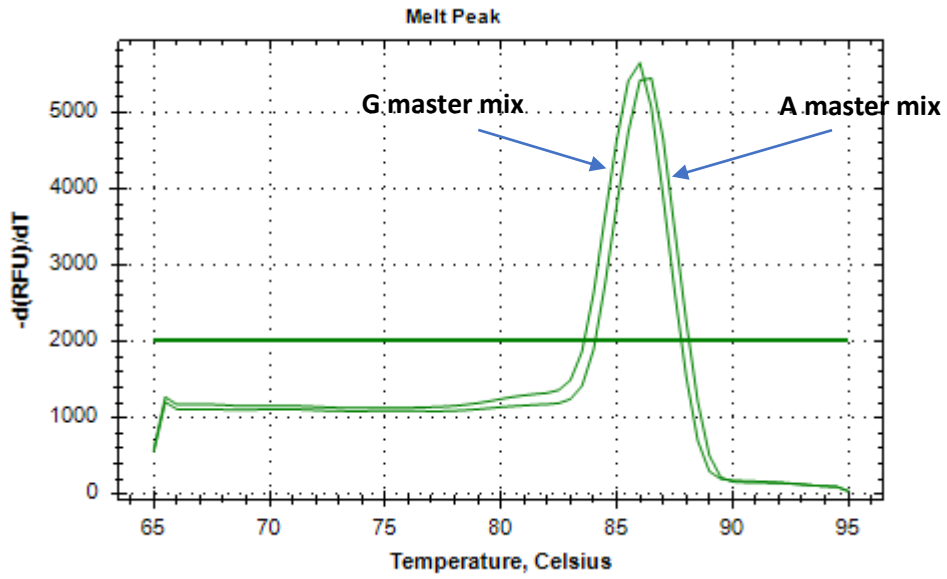
**Tablo 3.3: PCR Programı**

PCR Program		
95 °C	3 dk	1 döngü
95 °C	15 sn	35 döngü
60 °C	1 dk	

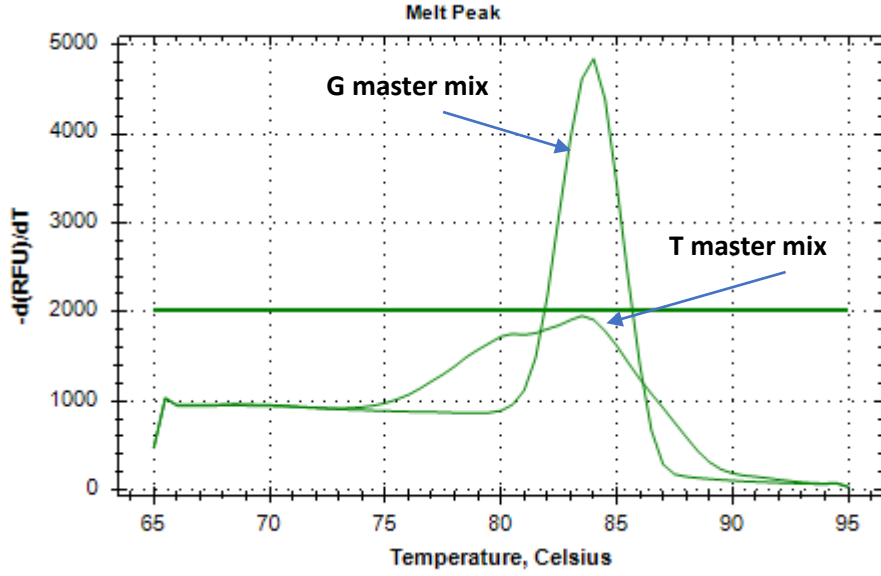
**Tablo 3.4: Melting Programı**

Melting Programı	
95 °C	1 dk
65 °C	0.05 sn
95 °C	5 sn

Çalışma analizi için Real Time cihazı kullanıldı.



**Şekil 3.1:** rs10735079 G/A Örnek



Şekil 3.2: rs4766664 G/G Örnek

#### 4-Veri Analizi

İlgili gen bölgesinde mutasyon tespiti için FAM ve HEX allelleri için floresan boya işaretli probler kullanıldı. Real-time PCR cihazının sonuçlarına göre, bu ışılamalara göre genotipler normal, mutant ve heterozigot olarak tabloya aktarıldı.

### 3.1. İstatiksel Analiz

Sayısal verilerin normal dağılımı Kolmogorov smirnow ve shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikte kategorik verilerde frekans ve yüzde, sayısal verilerde ortanca (min-maks) kullanıldı. Sayısal verilerin analizinde normal dağılım gösterenlerde bağımsız gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında Kruskal Wallis varyans analizi post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Başlangıç, 3-5.gün ve 7-10.gün laboratuvar verileri karşılaştırması için Friedman testi, tekrarlı ölçümlere etkili faktörleri değerlendirmek içinde mixed Anova testi kullanıldı. Yoğun bakım yatışı ve hastalık şiddetine etkili faktörleri multivariate olarak değerlendirmek için Lojistik regresyon testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılıkta  $p < 0,05$  değeri kullanıldı.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmamız, 15.04.2022- 01.08.2022.tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, gebeliği sırasında alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu ile COVID-19 tanısı alan 169 hasta üzerinde yapıldı.

##### **Gebelerin Demografik Verileri ve COVID-19 ile İlişkili Bulguları**

Gebelerin ortalama yaşı  $29,85\pm 5,37$  (min:19 max:44) yıl olarak hesaplandı. Gebelerin çoğunluğunun 24-35 yaş arasında olduğu gözlemlendi.

Gebelerin PCR pozitif tespit edildiği zaman ile hastaneye başvurusu arasındaki süre incelendiğinde, ortalama süre 2 gün (min- max: 0-12 gün) olarak hesaplandı.

Gebelerin %75,1'inde (n:127) ek hastalık saptanmazken %24,9'unda (n:42) altta yatan kronik hastalığı olduğu tespit edildi. Bazı gebelerde altta yatan birden fazla hastalık tanımlandı. Gebelerin altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı.

Altta yatan hastalık türü	n (%)
Yok	127 (%75,1)
Var*	42 (%24,9)
Astım/ Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	7 (%4,1)
Diyabetes mellitus	3 (%1,8)
Hipertansiyon	2 (%1,2)
Kardiyovasküler hastalık	1 (%0,6)
Diğer	34 (%20,1)
Tiroid fonksiyon bozukluğu (hipertiroidi-hipotiroidi)	19
Kanama bozukluğu	4
Romatizmal hastalıklar (FMF, Behçet Hastalığı, Ankilozan spondilit, RA)	4
İnsülin direnci	3
Kronik hepatit B	2
Nörolojik hastalıklar (epilepsi, Myastenia Gravis)	2

*FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, RA: Romatoid artrit*

*\*Bazı gebelerde birden fazla altta yatan hastalık mevcuttu*

Çalışmamızda yer alan hastaların 3'ünde (%1,8) sigara kullanım öyküsü mevcut iken, alkol ve madde kullanımı olan hasta yoktu. Gebelerin 45'inde (%26,6) ek ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. En sık kullanılan ilaç 19 hasta (%11,2) ile tiroid ilacı idi.

Yüz altmış dokuz gebede SARS-CoV-2 virüsü mutasyon varlığı değerlendirildiğinde; %33,7 (n:57) gebede mutasyon olmadığı saptanırken %37,3

(n:63) gebenin Delta mutasyonu, %14,8 (n:25) gebenin Omicron mutasyonu, %14,2 (n:24) gebenin ise Alfa mutasyonu olduğu tespit edildi.

COVID-19'lu gebelerde hastaneye başvuru anında olan semptom durumu incelendiğinde; gebelerin %90,5'inin (n:153) COVID-19 ile uyumlu semptomları olduğu, %9,5 (n:16) gebenin ise asemptomatik olduğu tespit edildi. Asemptomatik olan hastaların 15'inde COVID-19'lu bireyle temas sonrası verdiği test sonucu pozitif saptandı. Bu gebelerden 6'sında (%37,5) başvuru sonrası takiplerinde semptom gelişirken, 10'unda (%62,5) takiplerinde herhangi bir semptom gelişmediği görüldü. Başvuru anında COVID-19 dışı semptomu olan 6 gebenin, gebelikle ilgili nedenlerle hastaneye başvuru sonrası alınan rutin PCR testi sonucu pozitif tespit edildi. Çalışmamızda en sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı ve kas eklem ağrısı idi. COVID-19 dışı en sık görülen semptomlar karın/kasık ağrısı (n:10) ve bebek hareketlerinde azalma/hissedememe (n:10) olarak saptandı. COVID-19'lu gebelerin hastaneye başvuru sırasındaki semptom dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** COVID-19’lu gebelerin hastaneye başvuru sırasındaki semptom dağılımı.

Semptomlar	N	%
<b>Gebelerde COVID-19 semptom durumu</b>		
Yok	16	90,5
Var	153	9,5
<b>Öksürük</b>	98	58
<b>Nefes darlığı</b>	58	34,3
<b>Kas-eklem ağrısı</b>	57	33,7
<b>Ateş</b>	32	18,9
<b>Boğaz ağrısı</b>	23	13,6
<b>Baş ağrısı</b>	15	8,9
<b>Tat-koku kaybı</b>	9	5,3
<b>ÜSYE semptomları</b>	6	3,6
<b>Bulantı - Kusma</b>	6	3,6
<b>İshal</b>	1	0,6
<b>COVID-19 dışı semptomlar</b>	24	14,2

*ÜSYE:Üst solunum yolu enfeksiyonu*

Çalışmamızda hastaneye başvuru anında gebelerin vital bulguları değerlendirildi. Hastaların vücut sıcaklığı incelendiğinde; % 89,3’ünde (n:151) vücut sıcaklığı 36-37,1°C normal sınırlarda iken % 8,9’unda (n:15) 37,2-38°C, %1,8’inde (n:3) ise 38°C ve üzerinde olduğu görüldü. Gebelerin solunum sayısı değerlendirildiğinde, %89,8’unda (n:152) 12-20 solunum/dk, %10,1’inde (n:17) >20 solunum/dk olduğu bulundu. Gebelerin hastaneye başvuru anında değerlendirilen vital bulguların ortalama ve ortanca değerleri tablo 4.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Gebelerin hastaneye başvuru anındaki vital bulguları.

<b>Vital Bulgular</b>	<b>Mean±SD</b>	<b>Median (min-max)</b>
Ateş	36,73 ± 0,42	36,7 (36,0-38,9)
Nabız	95,8 ± 15,35	94 (55-143)
Sistolik tansiyon	111,3 ± 8,19	110 (90-170)
Diyastolik tansiyon	70,6 ± 5,29	70 (40-100)
Solunum sayısı	15,59± 4,21	14 (12-32)

Çalışmaya katılan gebelerin hastaneye başvuru anındaki oksijen satürasyonu incelendiğinde; ortanca değerinin 96 (min-max: 70-99) olduğu ve 87 (%.51,5) gebede oksijen satürasyon değerinin 95-100 arasında olduğu görüldü. Çalışmaya katılan gebelerin oksijen satürasyon değerlerinin dağılımı tablo 4.4’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Gebelerin hastaneye başvuru anındaki oksijen satürasyon değerleri.

<b>Oksijen satürasyonu</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>95-100 (normal)</b>	87	51,5
<b>95-94 (hafif hipoksi)</b>	34	20,1
<b>90-93 (orta derecede hipoksi)</b>	20	11,8
<b>90 altı (ağır hipoksi)</b>	28	16,6

ABD-NIH belirlediği kriterlere göre çalışmada yer alan gebelerin %42’sinde hastalık şiddetinin hafif hastalık olduğu görüldü. Gebelerin NIH skorlamasına göre hastalık şiddeti dağılımı tablo 4.5’de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Gebelerin NIH skorlamasına göre hastalık şiddeti dağılımı.

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

Çalışmamızda SARS-CoV-2 PCR pozitif gebelerin hastaneye başvuru anındaki, takipte 3-5 ve 7-10. günlerindeki laboratuvar sonuçlarının ortanca değerleri tablo 4.6’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Gebelerin hastaneye başvuru anı, takipte 3-5 ve 7-10. günlerdeki laboratuvar sonuçlarının ortanca değerleri.

	Median (Min-max)		
	Başvuru anı	Takip 3-5. gün	Takip 7-10. gün
<b>Lökosit değeri</b> <b>(3,5-10,5 K/uL)</b>	7300 (3300-29710)	7500 (2900-29220)	8600 (3100-25700)
<b>Hemoglobin</b> <b>(12-15,5 g/dL)</b>	12 (7,6-15,5)	10 (7,9-15,9)	109 (7,8-14,7)
<b>Nötrofil değeri</b> <b>(1,7-7 K/uL)</b>	5800 (2000-25380)	5600 (1400-24210)	6200 (1500-22700)
<b>Lenfosit değeri</b> <b>(0,9-2,9 K/uL)</b>	1000 (200-3510)	1300 (300-3400)	1584 (400-3700)
<b>Trombosit değeri</b> <b>(150-450 K/uL)</b>	203 (83-527)	209 (80-771)	286 (115-869)

<b>Üre (17-43 mg/dL)</b>	13 (5-31)	15 (7-69)	20,5 (10-72)
<b>Kreatinin (0,5-0,9 mg/dL)</b>	0,5 (0-3)	0,4 (0-1,4)	0,4 (0,2-0,8)
<b>ALT (0-35 U/L)</b>	19 (4-2320)	25 (5-575)	45 (5-608)
<b>AST (0-35 U/L)</b>	27 (10-2456)	30 (10-706)	34 (11-997)
<b>LDH (126-222 U/L)</b>	219 (127-3414)	258 (118-1333)	258 (141-823)
<b>CK (30-145 U/L)</b>	48 (10-2231)	40 (10-10699)	42 (17-327)
<b>D-dimer (0-500 ng/mL)</b>	793 (120-10968)	710 (147-12309)	900 (189-10131)
<b>INR (0,8-1,2)</b>	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,8-1,1)	0,9 (0,7-1,3)
<b>Fibrinojen (200-500 mg/dL)</b>	470 (192-780)	433 (199-730)	358 (182-835)
<b>CK-MB (0-3,6 ng/mL)</b>	0,9 (0,3-23,4)	1 (0,4-5,4)	0,9 (0,4-4,4)
<b>Troponin (0-14 ng/L)</b>	3 (0,1-114)	3,5 (2,3-43,8)	3,7 (2,3-76,1)
<b>Ferritin (13-150 ng/mL)</b>	35,9 (5,4-2253)	69,2 (4-1785)	64,9 (7-2612)
<b>Prokalsitonin (0-0,5 ug/L)</b>	0,07 (0,02-1,95)	0,07 (0,02-3,45)	0,06 (0,02-4,02)
<b>CRP (0-8 mg/L)</b>	18 (0-254)	18 (1,1-182)	7,3 (1,1-184)

Hastaneye başvuru anında değerlendirilerek SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan gebelerin %81,7'si (n:138) hastaneye yatırılarak takip edilirken, %18,3'ü (n:31) hastaneye yatış kriterlerini karşılamaması üzerine ayaktan takip edildi. Hastaneye yatış kriterlerine uyan hastaların %3'ü (n:5) şiddetli/kritik hastalık nedeni ile YBÜ'ye yatırıldı. Hastaların 5'inin hastaneye ilk başvuru anında, 11'inin ise servis takibi sırasında klinik kötüleşme sonrası YBÜ'ye ihtiyacı oldu ve toplamda 16 (%9,5) hasta YBÜ'ye kabul edildi.

COVID-19'lu gebelerin hastanede yatış sürelerinin ortanca değeri 6,0 gün (min-max: 2-63 gün) olarak hesaplandı. Bununla beraber, YBÜ yatışı olan hastalar servis takibinin ortanca 1,5 gün sonrasında (min-max: 0-8 gün) YBÜ'ye kabul edildi. Gebelerin YBÜ'de kalış süreleri ortanca 8 gün (min-max: 2-45 gün) olarak tespit edildi.

Çalışmamızda, hastaların %49,1'inin (n:83) oksijen ihtiyacı oldu. Hastaların %11,8'inde (n:20) non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) ihtiyacı olurken %4,1'inde (n:7) invaziv mekanik ventilatör (IMV) ihtiyacı olduğu tespit edildi. Gebelerin takibi sırasında artan oksijen ihtiyacı olması nedeniyle birden çok solunum desteği kullanıldı. Hastaların solunum desteği ihtiyacının dağılımı Tablo 4.7'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Gebelerin solunum desteği ihtiyacı dağılımı.

	n	%
<b>O<sub>2</sub> ihtiyacı</b>		
Yok	86	50,9
Var*	83	49,1
<b>Nazal O<sub>2</sub> (2-4 lt/dk)</b>	55	32,5
<b>Nazal+Maske O<sub>2</sub> (8-10 lt/dk)</b>	28	16,6
<b>High flow</b>	12	7,1
<b>CPAP</b>	8	4,7
<b>Entübasyon</b>	7	4,1

*NIMV: High flow, CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı)*

*IMV: Entübasyon*

*\*Bazı gebeler birden fazla solunum desteği almıştır.*

İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar (n:7) YBÜ takibinin ortanca 1. günde (min-max:0-3 gün) entübe edildiği gözlemlendi. Bu hastaların ortanca 10 gün (min-max: 2-27) entübe kaldığı izlendi.

Çalışmamızda, gebelere yapılan radyolojik görüntülemeler değerlendirildiğinde, hastaların %53,3'ine (n:90) radyolojik görüntüleme yapılmadığı tespit edildi. Hastaların radyolojik görüntüleme durumunun dağılımı tablo 4.8'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Gebelerin radyolojik görüntüleme durumunun dağılımı.

<b>Radyolojik görüntüleme</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	90	53,3
<b>Var</b>	79	46,7
Akciğer röntgeni	66	39
Toraks BT	13	7,7

Radyolojik görüntüleme yapılan hastaların %19'unda (n:15) radyolojik bulgu saptanmadı. Görüntüleme bulgusu saptanan hastaların (n:64) 43'ünde (%67,2)  $\leq$ %50 tutulum olduğu, 21'inde (%32,8) ise  $>$ %50 tutulum olduğu görüldü. Görüntüleme bulgularının özelliklerine bakıldığında; en sık görülen bulgular, hastaların 40'ında (%62,5) buzlu cam infiltrasyonu ve 22'sinde (%34,4) görülen buzlu cam infiltrasyonu+ konsolidasyon bulgusu idi. Hastaların 2'sinde ise tek başına (%3,1) konsolidasyon bulguları izlendi.

Çalışmamızda COVID-19'lu gebelerin antibiyotik kullanımları incelendiğinde hastaların %56,2'sinin (n:95) herhangi bir antibiyotik kullanmadığı saptandı. Antibiyotik kullanan hastaların büyük bir çoğunluğunda seftriakson (%21,9; n:37) tercih edildiği, meropenem (%8,9; n:15) ve piperasilin-tazobaktam (%5,9; n:10) tedavilerinin ise bunu takip ettiği gözlemlendi. Gebelik kategorisi C ve D grubu olan antibiyotikler gebeliği tamamlanan hastalarda kullanıldı. Hastaların antibiyotik kullanımının dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Hastaların antibiyotik kullanımının dağılımı.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Antibiyotik kullanımı</b>		
Yok	95	56,2
Var	74	43,8
<b>Seftriakson</b>	37	21,9
<b>Piperasilin tazobaktam</b>	10	5,9
<b>Piperasilin tazobaktam+ klaritromisin</b>	1	0,6
<b>Piperasilin tazobaktam+ moksifloksasin</b>	2	1,2
<b>Meropenem</b>	15	8,8
<b>Meropenem+ klaritromisin</b>	1	0,6
<b>Azitromisin</b>	1	0,6
<b>Moksifloksasin</b>	6	3,6
<b>Kolistin+ meropenem + vankomisin</b>	1	0,6

Çalışmamızda COVID-19 tedavisinde antiviral kullanımı incelendiğinde; hastaların %62,1'ine (n:105) antiviral tedavi verilmezken %29,6'sı (n:50) lopinavir/ritonavir, %1,2'sinin (n:2) hidroksiklorokin, gebeliği tamamlanan 11 hastanın (%6,5) favipravir tedavisi aldığı ve 1 hastanın (%0,6) ise çoklu antiviral kullandığı görüldü. Faviprevir alan hastaların bu süreçte hastaların bebeklerini emzirmemesi gerektiği konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirildiği gözlemlendi. Hastaların antiviral tedavi kullanımının dağılımı tablo 4.10'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.10. Antiviral tedavi kullanımının dağılımı.**

<b>Antiviral tedavi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	105	62,1
<b>Var</b>	64	37,9
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	50	29,6
<b>Favipravir</b>	11	6,5
<b>Hidroksiklorokin</b>	2	1,2
<b>Lopinavir/ritonavir + faviprevir</b>	1	0,6

Bu çalışmada, COVID-19 tedavisinde antikor tedavileri incelendiğinde; 26 hastada (%15,4) şiddetli klinik tablo nedeni ile konvelesan plazma tedavisi verildi. Bununla birlikte, 2 hastaya IVIG tedavisi verildi.

Çalışmamızda immünomodulator tedaviler incelendiğinde; 1 hastaya tosilizumab, 2 hastaya anakinra tedavisi verildiği, 166 hastada ise antisitokin tedavisi kullanılmadığı görüldü. Ayrıca hastaların %30,2'sinde (n:51) steroid tedavisi gerektiği, steroid tedavisi başlanan gebelerin %3'ünün (n:5) 40 mg prednol, %11,8'inin (n:20) 80 mg prednol tedavisi kullandığı görüldü. Şiddetli COVID-19'a bağlı klinik tablo nedeniyle hastaların %15,4'üne (n:26) 250 mg prednol tedavisi verildiği saptandı. Preterm fetüste fetal akciğer maturasyonu amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği tarafından 29 (%17,2) gebeye betametazon/deksametazon tedavisi uygulandı. Hastaların steroid tedavisi kullanımının dağılımı tablo 4.11'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** COVID-19’lu gebelerin steroid tedavisi kullanımının dağılımı.

<b>Steroid Tedavisi</b>	<b>n (169)</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	118	69,8
<b>Var</b>	51	30,2
Prednol 40 mg	5	3
Prednol 80 mg	20	11,8
Prednol 250 mg	26	15,4

Çalışmamızda antikoagülan tedavi kullanımı incelendiğinde; hastaların %92,9’una (n:157) DMAH verildiği görüldü.

Destek tedavilerine bakıldığında, YBÜ’de takipli 4 hastaya vazopressör gerektiği, 2 hastaya plazmaferez, 2 hastaya IVIG tedavisi uygulandığı saptandı. Taburcu olan 169 gebeden 4’ünde taburculukta oksijen konsantratör ihtiyacı olduğu görüldü.

Çalışmamızda hastalık şiddetine göre semptom varlığı karşılaştırıldığında; öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı ve kas eklem ağrısı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. Ciddi/şiddetli hastalık görülen gebelerde öksürük daha fazla oranda, hafif hastalarda ise daha az görüldü. Öksürük ve nefes darlığı semptomu ile hastalık şiddeti arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p değeri sırasıyla 0,001; 0,001). Kritik hastalığı olanların neredeyse tamamına yakınında (n:14, %93,3) nefes darlığı semptomu olduğu saptandı. Baş ağrısı ve kas eklem ağrısı olan gebelerin çoğunun hafif hastalığa sahip olduğu bulundu (sırasıyla p=0,008, p=0,015). COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile semptomların karşılaştırılması tablo 4.12’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.** COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddeti ile semptomların karşılaştırılması.

Semptom varlığı	Hafif	Orta	Ciddi/şiddetli	Kritik	p değeri
Ateş	17(%23,91)	7(%20,0)	3(%9,1)	5(%33,3)	0,066
Öksürük	33(%46,5)	25(%71,4)	30(%90,9)	10(%66,7)	<b>0,001</b>
Nefes darlığı	-	23(%65,7)	21(%63,6)	14(%93,3)	<b>0,001</b>
Baş ağrısı	13(%18,3)	-	2(%6,1)	-	<b>0,006</b>
Boğaz ağrısı	15(%21,1)	5(%14,3)	2(%6,1)	1(%6,7)	0,091
Kas eklem ağrısı	35(%49,3)	12(%34,3)	6(%18,2)	4(%26,7)	<b>0,001</b>
Tat koku kaybı	6(%8,5)	3(%8,6)	-	-	0,227
İshal	1(%1,4)	-	-	-	0,759
ÜSYE semptom	5(%7,0)	1(%2,9)	-	-	0,298
Bulantı kusma	4(%5,6)	1(%2,9)	1(%2,9)	-	0,721
Diğer covid dışı	7(%9,9)	6(%17,1)	5(%15,2)	1(%6,7)	0,607

\*Sütun yüzdesi kullanıldı

ÜSYE:Üst solunum yolu enfeksiyonu

COVID-19'lu gebeler değerlendirildiğinde semptom varlığına göre; yaş, gebelik haftası, mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcuttu. Kas eklem ağrısı varlığı ile yaş arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,014$ ). Kas eklem ağrısı olan gebelerin yaşları kas eklem ağrısı olmayanlardan daha küçüktü. Ayrıca nefes darlığı ve bulantı kusma semptomlarının varlığı ile gebelik haftası arasında anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla  $p=0,045$ ,  $p=0,035$ ). Nefes darlığı semptomu olanların gebelik haftası daha yüksekti. Bulantı kusması olanların gebelik haftası ise daha düşüktü.

Oksijen desteği ile öksürük ve nefes darlığı bulunması arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,002$ ). Oksijen desteği alan gebelerde öksürük ve nefes darlığı daha fazla görüldü. Oksijen desteği ile baş ağrısı ve tat koku kaybı bulunması arasında anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla  $p=0,036$ ,  $p=0,045$ ). Oksijen desteği alan gebelerde baş ağrısı ve tat koku kaybı daha düşük oranda görüldü. Highflow kullanımı ile nefes darlığı bulunması arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,002$ ). Highflow desteği alan gebelerde nefes darlığı daha fazla görüldü. Sürekli pozitif hava yolu basınç (CPAP) ile nefes darlığı bulunması arasında da benzer şekilde anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,004$ ). Entübasyon varlığı ile ateş semptomu bulunması arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,032$ ). Entübasyon yapılan gebelerde ateş daha fazla görüldü.

Hastalık şiddeti iki grup halinde değerlendirildiğinde hafife göre ciddi hastalık geçiren gebelerin neredeyse tamamında başvuru anında COVID-19 uyumlu semptom olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). YBÜ'ye kabul edilen gebelerin tamamında semptom olduğu ancak COVID-19 uyumlu semptomu olanların %10,8'inin YBÜ'ye yattığı bulundu ( $p=0,113$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** COVID-19’lu gebelerde semptom varlığı ile hastalık şiddeti ve YBÜ’ye kabulün karşılaştırılması.

		COVID-19 semptom varlığı		
		Yok	Var	p
<b>Hastalık şiddeti**</b>	<b>Hafif</b>	19 (%22,1)	67 (%77,9)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Ciddi</b>	2 (%2,4)	81 (%97,6)	
<b>YBÜ’ye kabul*</b>	<b>Yok</b>	21 (%100)	132 (%89,2)	<b>0,113</b>
	<b>Var</b>	0	16 (%10,8)	

\*Dikey sütun değerlendirildi.

\*\* Yatay sütun değerlendirildi.

Nefes darlığı semptomu varlığı ile yoğun bakım yatışı arasında anlamlı farklılık tespit edildi(p=0,001). Yoğun bakıma kabul edilenlerde nefes darlığı daha fazla oranda idi. Yoğun bakım yatışı ile ateş, öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas eklem ağrısı, tat koku kaybı, ishal, ÜSYE semptom, bulantı kusma semptomu varlığı arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabul ile semptomların karşılaştırılması.

Semptom varlığı	Yoğun bakım kabulü yok	Yoğun bakım kabulü var	p değeri
	n(%)*		
Ateş	28(%18,3)	4(%25,0)	0,515
Öksürük	89(%58,2)	9(%56,3)	0,882
Nefes darlığı	46(%30,1)	12(%75,0)	<b>0,001</b>
Baş ağrısı	13(%8,5)	2(%12,5)	0,592
Boğaz ağrısı	21(%13,7)	2(%12,5)	0,892
Kas eklem ağrısı	51(%33,3)	6(%37,5)	0,737
Tat koku kaybı	9(%5,9)	-	0,319
İshal	1(%)0,7	-	0,746
ÜSYE semptom	6(%3,9)	-	0,420
Bulantı kusma	6(%3,9)	-	0,420

*ÜSYE:Üst solunum yolu enfeksiyonu*

Gebelik trimesterine göre değerlendirildiğinde 1. trimesterde COVID-19 semptom görülme oranının 2. ve 3. trimestere göre daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,051$ ) (Tablo 4.15). Semptomlardan nefes darlığı ve boğaz ağrısı ile gebelik trimesteri arasında anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,017$ ). Gebelik trimesteri ilerledikçe nefes darlığı görülme oranı artmaktadır. Ayrıca 3. trimesterde boğaz ağrısı daha fazla oranda tespit edildi.

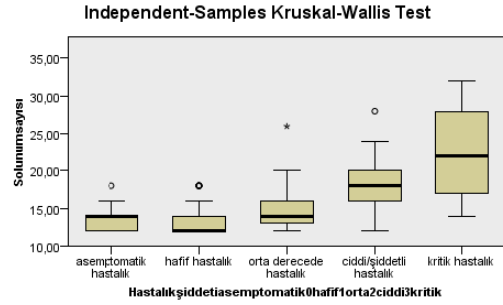
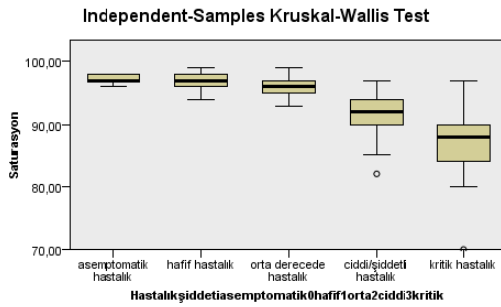
**Tablo 4.15.** COVID-19’lu gebelerde semptom durumunun gebelik trimesterine göre dağılımı.

Gebelik trimesteri	COVID-19 semptom varlığı		p
	Yok	Var	
1.trimester	7 (%26,9)	19 (%73,1)	
2.trimester	5 (%10)	45 (%90)	<b>0,051</b>
3.trimester	9 (%9,7)	84 (%90,3)	

Hastalık şiddeti ile vital bulgular değerlendirildiğinde; hastalık şiddetine göre satürasyon değerinde anlamlı farklılık belirlendi ( $p=0,001$ ). Hem kritik hem de ciddi/şiddetli hastalarda asemptomatik, hafif ve orta şiddette gebelerden satürasyon değeri daha yüksek tespit edildi ( $p$  değeri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,001, 0,001, 0,001, 0,001). Hastalık şiddetine göre solunum sayısında anlamlı farklılık belirlendi ( $p=0,001$ ). Ayrıca solunum sayısı hem kritik hem de ciddi/şiddetli hastalarda asemptomatik, hafif ve orta şiddette gebelerden daha yüksek tespit edildi ( $p$  değeri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,001, 0,001, 0,001, 0,001). Ateş, sistolik ve diastolik tansiyonda hastalık grupları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Hastalık şiddeti arttıkça oksijen satürasyon değerinin düştüğü, nabız ve solunum sayısının arttığı gözlemlendi (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Gebelerde hastalık şiddeti ile vital bulguların karşılaştırılması.

	Aseptomatik n=15	Hafif n=71	Orta n=35	Ciddi/şiddetli n=33	Kritik n=15	p değeri
<b>Ortanca(Min-Maks)</b>						
<b>Başvuru ateş</b>	36,6(36,3-36,8)	36,6(36,1- 38,9)	36,7(36,0- 37,8)	36,7(36,2- 38,0)	36,7(36,4- 38,6)	0,162
<b>Nabız</b>	87(68-130)	88(70- 143)	97(74- 120)	103(55-132)	105(86- 120)	0,052
<b>Sistolik tansiyon</b>	110(110-130)	110(100- 170)	110(90- 150)	110(90-123)	110(100- 120)	0,350
<b>Diastolik tansiyon</b>	70(70-80)	70(60- 100)	70(60-90)	70(40-80)	70(70-80)	0,150
<b>Satürasyon</b>	97(96-98)	97(93-99)	96(93-99)	92(82-97)	88(70-97)	<b>0,001</b>
<b>Solunum sayısı</b>	14(12-18)	12(12-18)	14(12-26)	18(12-28)	22(14-32)	<b>0,001</b>



COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddetine göre laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hastalık şiddeti arttıkça lökosit ve nötrofil değerinin arttığı, lenfosit değerinin azaldığı görüldü. Albümin ve üre düzeyi hastalık şiddeti arttıkça düşerken; ferritin, LDH, troponin, fibrinojen, glukoz, CRP ve prokalsitonin değerlerinin hastalık şiddeti arttıkça anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi. Kritik hasta grubunda lökosit değeri asemptomatik gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,036$ ). Nötrofil değerinde hafif ile orta derecede hastalık grupları arasında ve orta derecede hastalık ile hafif, ciddi-şiddetli hastalık grupları arasında

fark olmadığı ancak asemptomatik gebelerin nötrofil değeri ciddi/şiddetli ve kritik gebelerden, hafif gebelerinde kritik gebelerden anlamlı daha düşük olduğu belirlendi (p değeri sırasıyla 0,017, 0,001, 0,006). Lenfosit değerinin hafif ile orta derecede hastalık grupları arasında ve orta derecede hastalık ile ciddi-şiddetli hastalık grupları arasında anlamlı fark olmadığı, kritik grupta lenfosit değeri asemptomatik gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,013). LDH değerinin hafif hastalık grubunda orta, ciddi-şiddetli ve kritik hastalık grubuna göre anlamlı fark olduğu (sırasıyla p=0,002, p<0,001, p<0,001), asemptomatik olanların da ciddi/şiddetli, kritik gruptan daha düşük olduğu (sırasıyla p=0,018, p=0,029) buna karşılık orta derece, ciddi/şiddetli ve kritik hastalık grupları arasında fark olmadığı saptandı. Albümin değerinde kritik hastalık ile ciddi/şiddetli, orta ve asemptomatik hastalık arasında fark olmadığı, hafif ile orta derecede, ciddi-şiddetli ve kritik hastalık arasında ise (sırasıyla p=0,048, p<0,001, p<0,001) anlamlı fark olduğu bulundu. Hafif şiddetli gebelerde albümin değeri orta, ciddi/şiddetli ve kritik olanlardan daha yüksekti. Ciddi/şiddetli gebelerin ferritin değeri hafif, orta şiddetli gebelerden ve kritik olanların ferritin değeri asemptomatik, hafif, orta şiddette gebelerden daha yüksekti (p değeri sırasıyla 0,001, 0,035, 0,016, 0,001, 0,005). Hafif ile asemptomatik, orta derecede hastalık ve ciddi-şiddetli ile kritik hastalık grupları arasında ise ferritin değeri açısından fark olmadığı saptandı. Prokalsitonin değeri orta derece hastalık ile ciddi/şiddetli ve kritik hastalık arasında değerlendirildiğinde fark olmadığı, hafif ile orta derecede, ciddi-şiddetli ve kritik hastalık arasında ise (sırasıyla p=0,012, p<0,001, p<0,001) anlamlı fark olduğu bulundu. Asemptomatik gebelerin prokalsitonin değeri kritik gebelerden ve hafif şiddetli gebelerin prokalsitonin değeri orta, ciddi/şiddetli, kritik olanlardan anlamlı daha düşüktü (p değeri sırasıyla 0,023, 0,012, 0,001, 0,001). CRP değerinin asemptomatik hastalık ile ciddi/şiddetli, kritik hastalık arasında (p değeri sırasıyla 0,001, 0,001), hafif ile orta derecede, ciddi-şiddetli, kritik hastalık grupları arasında (sırasıyla p=0,021, p<0,001, p<0,001) ve orta derecede hastalık ile kritik hastalık arasında (p=0,018) anlamlı farklı olduğu tespit edildi. Troponin değerinde asemptomatik hastalar ile orta, ciddi/şiddetli ve kritik hastalık arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Hafif hastalık ile ciddi/şiddetli, kritik hastalık arasında; orta hastalık ile ciddi/şiddetli hastalık arasında ise troponin değeri açısından anlamlı fark tespit edildi. Hafif grup troponin değeri ciddi/şiddetli, kritik gruptan ve orta derece grup troponin değeri ciddi/şiddetli gruptan daha düşüktü (p değeri sırasıyla 0,001, 0,007, 0,044).

Fibrinojen ve PTT değerleri hafif hastalık ile ciddi-şiddetli hastalık grubu arasında anlamlı farklı olduğu ( $p=0,020$ ,  $p=0,013$ ), diğer gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi. Hastalık şiddeti ile serum glukoz düzeyi arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,003$ ). Kritik gebelerin glukoz değeri asemptomatik ve hafif şiddetli gebelerden daha yüksekti ( $p$  değeri sırasıyla  $0,039$ ,  $0,013$ ). Gebelerde hastalık şiddeti ile hastaneye başvuru anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular tablo 4.17’de gösterilmiştir.



**Tablo 4.17.** Gebelerde hastalık şiddeti ile hastaneye başvuru anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Asemptomatik	Hafif	Orta	Ciddi/şiddetli	Kritik	p değeri
	n=15	n=71	n=35	n=33	n=15	
	Ortanca(Min-Maks)					
Lökosit	6600(3800-12200)	7000(3300-14400)	7800(4000-29710)	7800(4700-14200)	8300(5700-15800)	<b>0,010</b>
Hemoglobin	12,1(10,0-13,7)	12,0(7,6-15,5)	11,9(7,8-15,2)	12,0(8,1-14,8)	11,6(9,0-14,5)	0,934
Nötrofil	4200(2200-10100)	5300(2000-12900)	5900(3000-25380)	6400(3600-10600)	7300(4300-14600)	<b>0,001</b>
Lenfosit	1370(-700-2100)	1170(200-2400)	1000(300-3510)	900(400-2900)	800(400-1500)	<b>0,006</b>
Platelet	217(135-480)	205(95-359)	205(83-527)	193(102-406)	202(114-320)	0,766
Üre	15,0(10,0-24,0)	15,5(5,0-30,0)	14,0(5,0-31,0)	10,0(5,0-27,0)	10,0(7,0-22,0)	<b>0,016</b>
Kreatinin	0,50(0,30-0,70)	0,50(0,30-3,0)	0,50(0,30-1,2)	0,40(0,30-0,80)	0,40(0,30-0,70)	0,871
ALT	16,0(6,0-148,0)	17,5(4,0-312,0)	21,0(5,0-2320,0)	23,0(7,0-157,0)	41,0(9,0-90,0)	0,133
AST	23,0(15,0-70,0)	24,0(10,0-265,0)	30,0(13,0-2456,0)	37,0(20,0-151,0)	47,0(18,0-132,0)	<b>0,001</b>
LDH	214,0(154,0-267,0)	194,0(127,0-454,0)	227,0(130,0-3414,0)	289,0(190,0-448,0)	332,0(177,0-882,0)	<b>0,001</b>
CK	53,0(23,0-441,0)	47,5(17,0-186,0)	41,5(17,0-381,0)	93,0(10,0-2231,0)	36,5(23,0-379,0)	0,188
Sodyum	136,5(132,0-141,0)	136,0(131,0-144,0)	136,0(129,0-141,0)	136,0(128,0-141,0)	135,0(134,0-143,0)	0,466
Potasyum	4,09(3,40-4,70)	3,90(3,20-4,70)	3,80(3,20-5,10)	3,60(3,10-4,50)	3,70(2,90-4,50)	<b>0,003</b>
Kalsiyum	8,85(8,40-930)	8,80(8,20-9,90)	8,45(7,20-9,40)	8,20(7,00-8,80)	8,40(8,10-8,20)	<b>0,001</b>

Fosfor	3,20(3,00-4,30)	3,50(1,80-4,90)	3,30(2,50-4,20)	2,95(2,30-3,90)	3,00(2,70-4,10)	0,189
Magnezyum	1,80(1,70-1,90)	1,70(1,50-2,07)	1,80(1,50-5,20)	1,75(1,50-2,03)	1,80(1,60-2,09)	0,595
Glukoz	87,5(68-111)	90(57-177)	103(66,1-146)	96(73-348)	124,5(80-164)	<b>0,003</b>
Albümin	3,55(3,2-4,1)	3,60(3,1-4,7)	3,25(2,7-3,5)	2,90(2,0-3,4)	2,90(2,6-3,1)	<b>0,001</b>
Ferritin	36,4(7,9-252,2)	15,6(5,4-412,2)	33,8(6,5-339,5)	91,2(14,6-2253,0)	138,0(25,6-596,6)	<b>0,001</b>
Prokalsitonin	0,05(0,04-0,70)	0,05(0,02-0,10)	0,08(0,02-1,95)	0,10(0,04-0,70)	0,10(0,05-0,40)	<b>0,001</b>
CKMB	1,05(0,3-12,1)	0,80(0,3-23,4)	1,15(0,3-3,8)	1,15(0,3-4,5)	0,5(0,3-9,3)	0,449
Troponin	2,7(2,3-3,5)	2,4(2,3-8,1)	3,0(0,1-20,5)	4,4(2,3-32,7)	3,75(14,4-89,6)	<b>0,001</b>
IL6	5,25(0,9-9,6)	16,5(4,9-63,2)	11,2(1,5-97,5)	25,0(4,2-145,8)	41,1(14,4-89,6)	0,125
D-dimer	684(377-4200)	776(156-4987)	779(120-10968)	1050(174-3896)	744(436-1730)	0,480
INR	0,80(0,8-1,1)	0,90(0,7-1,1)	0,90(0,7-1,0)	0,85(0,8-1,1)	0,90(0,8-0,9)	0,440
PT	10,5(9,4-12,6)	10,5(8,1-12,5)	10,5(9,0-12,1)	10,5(9,3-12,7)	10,8(9,7-11,66)	0,959
PTT	28,0(25,5-30,8)	27,0(22,9-33,5)	29,2(21,3-37,0)	29,5(23,4-40,8)	31,8(20,5-36,0)	<b>0,010</b>
Fibrinojen	425(311-579)	433(261-646)	463(192-717)	525(324-780)	551(348-707)	<b>0,005</b>
CRP	7,2(2,0-72,0)	10,7(6,8-93,3)	23,8(1,2-175,0)	75,2(7,5-254,0)	77,9(33,0-227,0)	<b>0,001</b>

Hastaların laboratuvar değerleri başvuru günü, 3-5.gün ve 7-10.günlerde kendi arasında değerlendirildiğinde lökosit, lenfosit, trombosit, üre, ALT değerlerinde artış yönünde anlamlı değişim gözlemlendi (p değeri sırasıyla 0,025, 0,001, 0,001, 0,003, 0,002). Laboratuvar değerleri başvuru günü, 3-5.gün ve 7-10.günlerde kendi arasında değerlendirildiğinde hemogloblin, lenfosit, ferritin, prokalsitonin, IL6, D-dimer, CRP

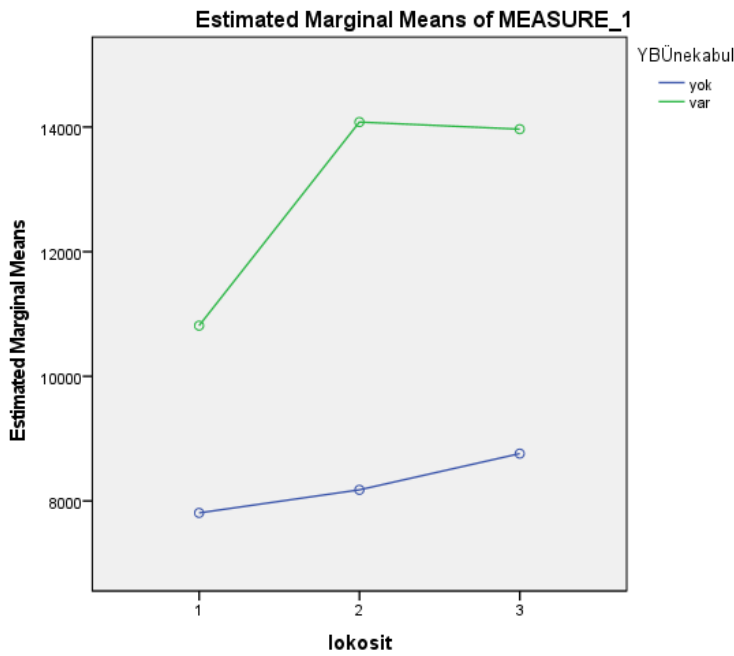
değerlerinde takiplerde azalma yönünde anlamlı değişim gözlemlendi (p değeri sırasıyla 0,001,0,001, 0,032, 0,022, 0,001, 0,007, 0,001). Nötrofil, kreatinin, AST, LDH, CK, Sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, glukoz, albümin, CKMB, troponin, INR, PT, PTT, fibrinojen başvuru günü, 3-5.gün ve 7-10.gün değerlerinde farklılık tespit edilmedi. Hastaların laboratuvar değerleri başvuru günü, 3-5.gün ve 7-10.günlerde karşılaştırılması tablo 4.18' de gösterilmiştir.



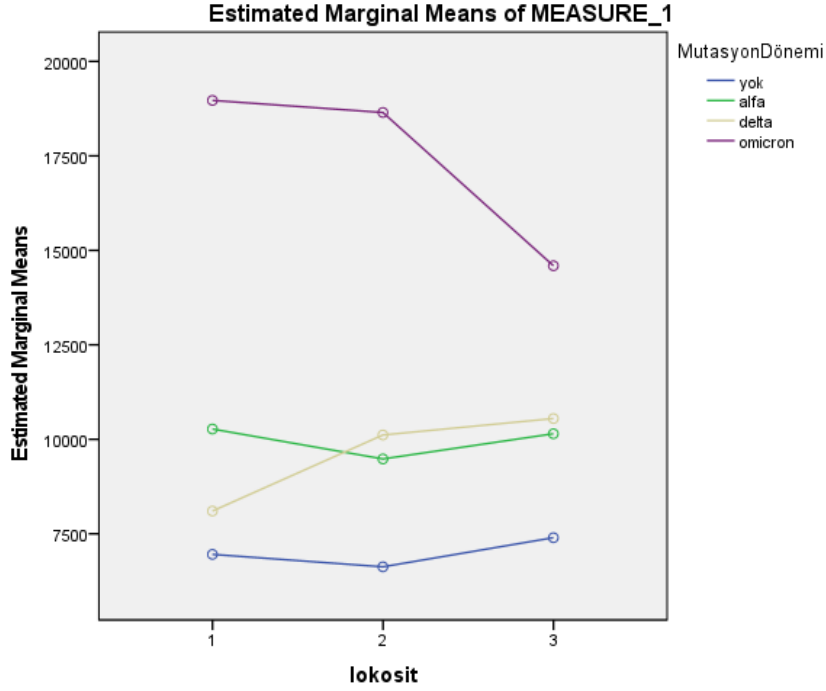
**Tablo 4.18.** Hastaların laboratuvar değerleri başvuru günü, 3-5.gün ve 7-10.günlerde karşılaştırılması.

	Başlangıç	3-5.gün Ortanca (Min-Maks)	7-10.gün	p değeri
Wbc	7300(3300-29710)	7500(2900-29220)	8600(3100-25700)	<b>0,025</b>
Hemoglobin	12,0(7,6-15,5)	10,8(7,4-15,9)	10,95(7,8-14,7)	<b>0,001</b>
Nötrofil	5800(2000-25380)	5600(1400-24210)	6200(1500-22700)	0,625
lenfosit	1000(200-3510)	1300(300-3400)	1700(400-3700)	<b>0,001</b>
Platelet	203(83-527)	209(80-771)	286(115-869)	<b>0,001</b>
Üre	13,0(5,0-31,0)	15,0(7,0-69,0)	20,5(10,0-72,0)	<b>0,003</b>
Kreatinin	0,50(0,30-3,00)	0,40(0,20-1,4)	0,40(0,20-0,80)	0,060
ALT	19,0(4,0-2320,0)	25,0(5,0-575,0)	45,0(5,0-608,0)	<b>0,002</b>
AST	27,0(10,0-2456,0)	30,0(10,0-706,0)	34,5(11,0-997,0)	0,440
LDH	219,0(127,0-3414,0)	258,0(118,0-1333,0)	258,0(141,0-823,0)	0,162
CK	48,0(10,0-2231,0)	40,0(10,0-10699,0)	42,0(17,0-327,0)	0,205
Na	136,0(128,0-144,0)	137,0(131,0-149,0)	138,0(131,0-146,0)	0,150
K	3,8(3,0-5,1)	3,70(2,9-4,9)	3,80(2,9-5,2)	0,239
Ca	8,6(7,0-9,9)	8,30(6,5-9,4)	8,6(7,7-9,9)	0,463
P	3,3(1,8-4,9)	3,1(2,1-4,7)	3,2(2,2-4,5)	0,311
Mg	1,8(1,5-5,2)	1,8(1,4-3,1)	1,9(1,6-4,3)	0,223
Glukoz	95(57-348)	108,0(70-390)	99,0(75-225)	0,258
Albümin	3,3(3,0-4,7)	2,7(2,1-3,9)	2,75(2,13,74)	0,226
Ferritin	35,9(5,4-2253)	69,2(4-1785)	64,9(7-2612)	<b>0,032</b>
Prokalsitonin	0,07(0,02-1,95)	0,075(0,02-3,45)	0,06(0,02-1,02)	<b>0,022</b>
CKMB	0,90(0,3-23,4)	1,0(0,4-5,4)	0,9(0,4-4,4)	0,486
Troponin	3,0(0,1-114)	3,5(2,3-43,8)	3,7(2,3-76,1)	0,358
IL6	19,6(0,9-145,8)	12,8(1,5-127)	3,3(1,5-531,1)	<b>0,001</b>
D-dimer	793(120-10968)	710(147-12309)	900(189-10131)	<b>0,007</b>
INR	0,90(0,7-1,1)	0,85(0,80-1,10)	0,90(0,7-1,3)	0,574
PT	10,5(8,1-12,7)	10,3(8,2-13,6)	10,6(8,8-16,6)	0,444
PTT	28,2(20,5-40,8)	26,9(16,3-37,1)	24,75(16,6-39)	0,095
Fibrinojen	470(192-780)	433(199-730)	358(182-835)	0,212
CRP	18,1(3-254)	18,0(1,1-82)	7,3(1,1-184)	<b>0,001</b>

Laboratuvar parametreleri başvuru günü, takip 3-5. gün, 7-10. günlerde yapılan ölçümler kendi arasında değerlendirildi. Lökosit değerinin takipte yükseldiği bulundu ( $p<0,025$ ). Lökosit değerinin takibinin gebelik trimesteri ile ilişkisi saptanmazken hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul, oksijen desteği ve entübasyon ihtiyacı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,018$ ,  $p=0,035$ ,  $p=0,001$ ). YBÜ'ye kabul edilenlerde lökosit değerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. COVID-19'lu gebelerde lökosit takibinin YBÜ'ye kabul ile olan ilişkisi şekil 4.1'de gösterilmiştir. Lökosit değerinin takipte mutasyon durumu ile ilişkisi incelendiğinde mutasyon bildirilmeyen hastalarda başlangıç değerinin en düşük olduğu, en yüksek seviyelere ise Omicron mutasyonu olan hastalarda ulaştığı görüldü. COVID-19'lu gebelerde lökosit takibinin mutasyon dönemleri ile ilişkisi şekil 4.2'de gösterilmiştir.

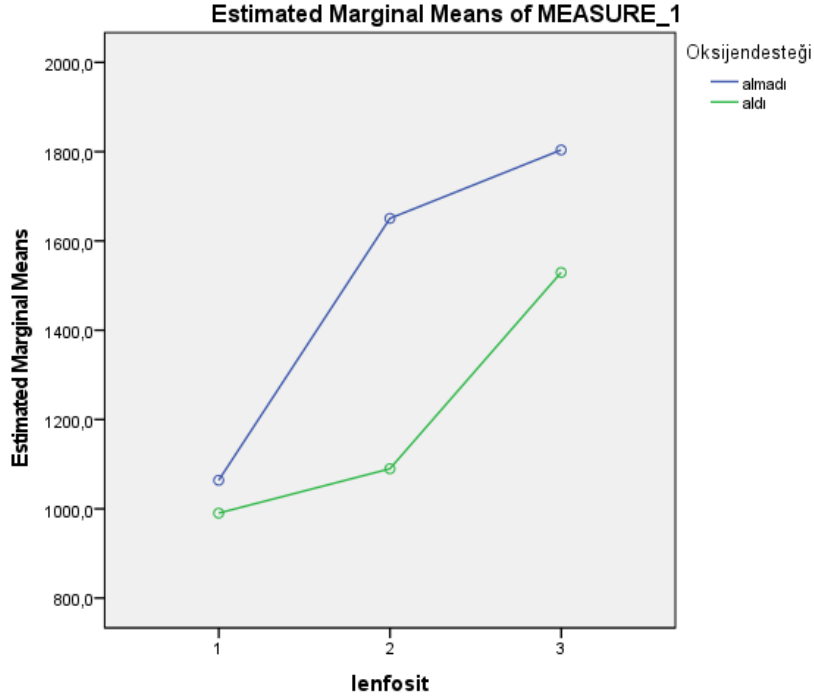


Şekil 4.1. COVID-19'lu gebelerde lökosit takibinin YBÜ'ye kabul ile olan ilişkisi.



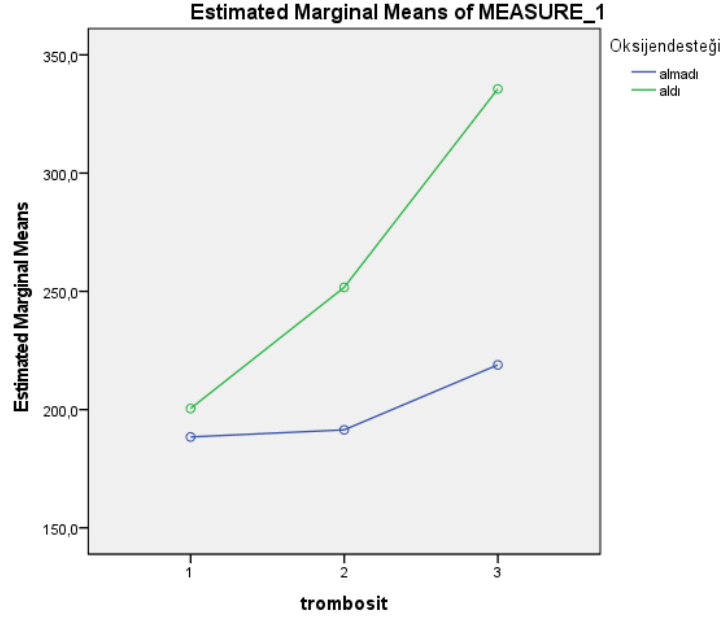
**Şekil 4.2.** COVID-19’lu gebelerde lökosit takibinin mutasyon dönemleri ile olan ilişkisi.

Lenfosit değerinin takipte anlamlı şekilde değiştiği, 3. ölçümün hem birinci hem de ikinci ölçümden daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0,001$ ). Lenfosit değerinin takipte gebelik trimesteri, hastalık şiddeti, YBÜ’ye kabul, oksijen desteği ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla  $p=0,020$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,010$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,001$ ). Oksijen desteği alan hastaların başlangıç ve takipteki lenfosit değerlerinin oksijen desteği almayanlara göre daha düşük olduğu izlendi. COVID-19’lu gebelerde lenfosit takibinin oksijen desteği ile olan ilişkisi şekil 4.3’de gösterilmiştir.

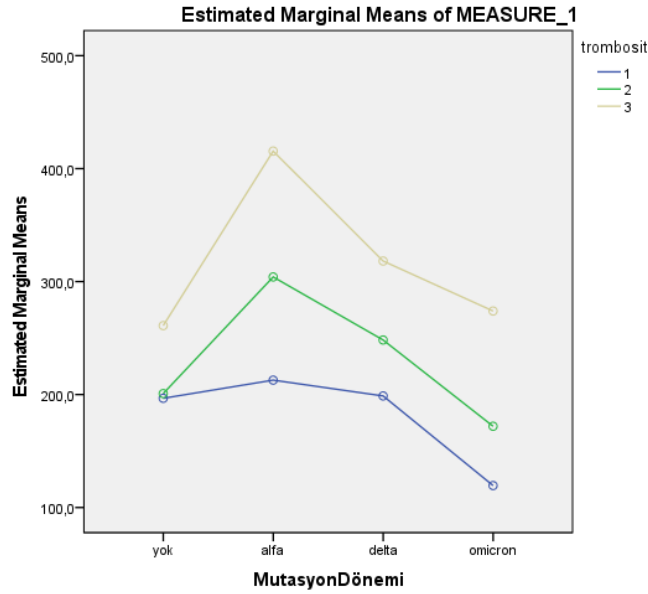


**Şekil 4.3.** COVID-19’lu gebelerde lenfosit takibinin oksijen desteği ile olan ilişkisi.

Trombosit değeri birinci ölçümden üçüncü ölçüme doğru giderek arttığı ( $p < 0,001$ ), ikinci ölçümün birinci ölçümden yüksek, üçüncü ölçümün birinci ölçümden yüksek ve üçüncü ölçümün ikinci ölçümden yüksek olduğu tespit edildi. Hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde trombosit değerinin başlangıç, 3-5.gün ve 7-10.gün değişimine asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli ve kritik hastalık şiddeti etkili olarak tespit edildi ( $p = 0,001$ ). Oksijen desteği alan ve almayanlarda takipte trombosit sayısında artış gözlenirken oksijen desteği alanlardaki yükselmenin çarpıcı olduğu görüldü. COVID-19’lu gebelerde trombosit takibinin oksijen desteği ile olan ilişkisi şekil 4.4’de gösterilmiştir. Ayrıca YBÜ’ye kabul, entübasyon ve gebelik trimesteri ile ilişki saptanmadı. Trombosit değerinin takipte mutasyon durumu ile ilişkisi incelendiğinde mutasyon bildirilmeyen hastalarda başlangıç değeri en yüksek olduğu, en düşük seviyelere ise Omicron mutasyonu olan hastalarda ulaştığı görüldü. COVID-19’lu gebelerde trombosit takibinin mutasyon dönemleri ile ilişkisi şekil 4.5’de gösterilmiştir.



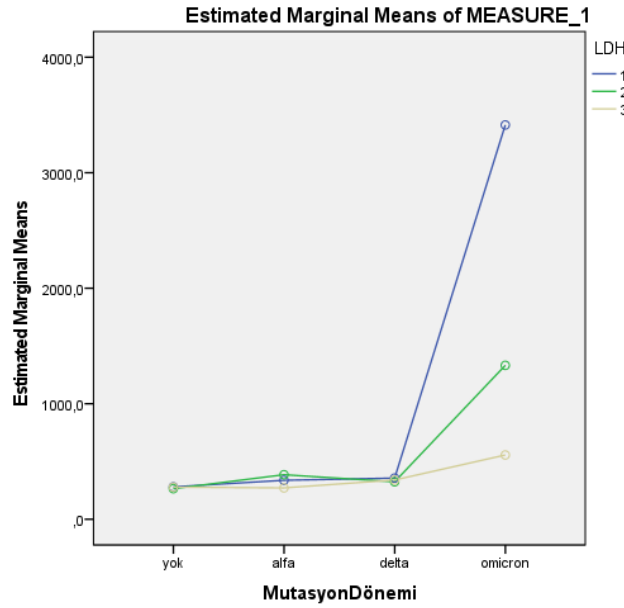
Şekil 4.4. COVID-19'lu gebelerde trombosit takibinin oksijen desteği ile olan ilişkisi.



Şekil 4.5. COVID-19'lu gebelerde trombosit takibinin mutasyon dönemleri ile olan ilişkisi.

LDH değerine bakıldığında kendi içindeki değişimin anlamlı olmadığı, bununla birlikte hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul ve gebelik trimesteri ile ilişkili olmadığı saptandı. Bununla birlikte mutasyon dönemleri incelendiğinde sadece Omicron mutasyonunda LDH değerinin takipte belirgin azaldığı değişimi izlendi.

COVID-19'lu gebelerde LDH takibinin mutasyon dönemleri ile ilişkisi şekil 4.6'da gösterilmiştir.



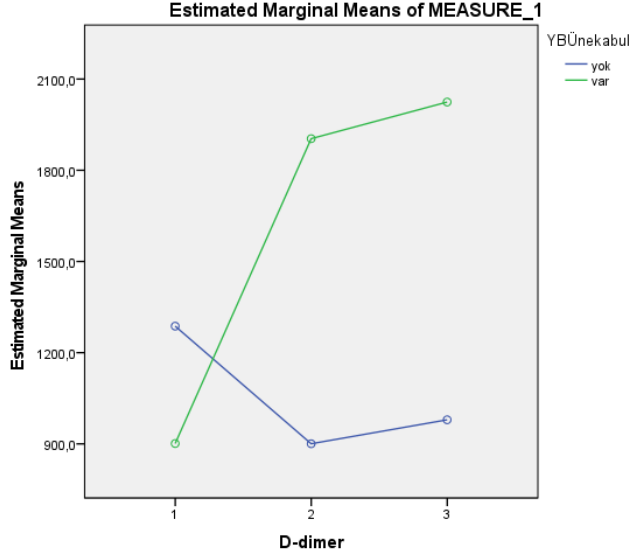
**Şekil 4.6.** COVID-19'lu gebelerde LDH takibinin mutasyon dönemleri ile olan ilişkisi.

Ferritin değerinin ölçümler arasında anlamlı fark olduğu ( $p<0,032$ ), ikinci ölçümün birinci ölçümden daha yüksek, üçüncü ölçümün birinci ölçümden daha yüksek olduğu diğer ölçümler arasında fark olmadığı bulundu. Hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul, gebelik trimesterinde ve mutasyon döneminde ferritin takibinin anlamlı olmadığı saptandı.

Troponin, fibrinojen, INR değerlerinin hem takip ölçümleri arasındaki değişim hem de YBÜ'ye kabul, oksijen desteği, entübasyon, mutasyon dönemi ve gebelik trimesteri ile anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece troponin değerinin başlangıç, 3-5.gün ve 7-10.gün değişimine asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli ve kritik hastalık şiddeti etkili olarak tespit edildi ( $p=0,003$ ).

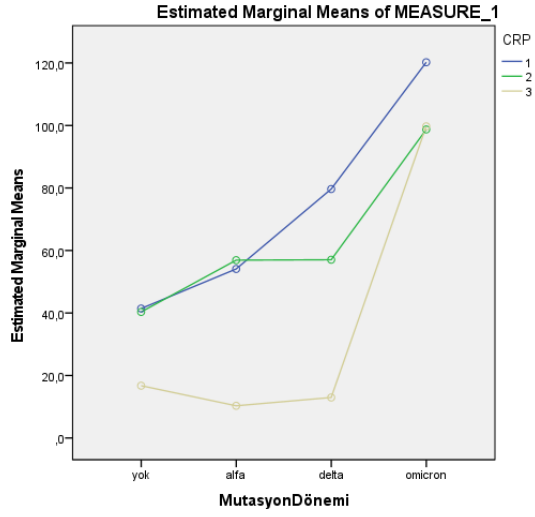
D-dimer değerinde ölçümler arasında fark olduğu ( $p<0,007$ ), üçüncü ölçümün ikinci ölçüme göre daha yüksek olduğu bulundu. Hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul ile ilişki saptanırken gebelik trimesteri ve mutasyon dönemleri ile gözlenmedi. YBÜ'ye kabul gözlenen gebelerde takipteki D-dimer seviyesinin giderek arttığını, 7-10.günde D-dimer seviyesinin bariz şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ).

COVID-19'lu gebelerde D-dimer takibinin YBÜ'ye kabul ile olan ilişkisi şekil 4.7'de gösterilmiştir.

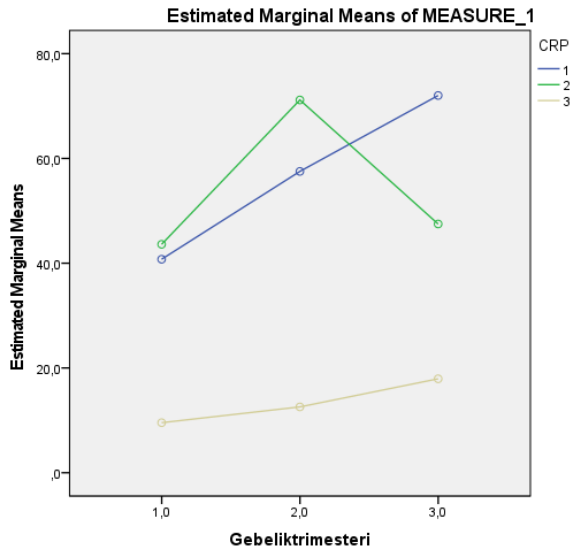


**Şekil 4.7.** COVID-19'lu gebelerde D-dimer takibinin YBÜ'ye kabul ile olan ilişkisi.

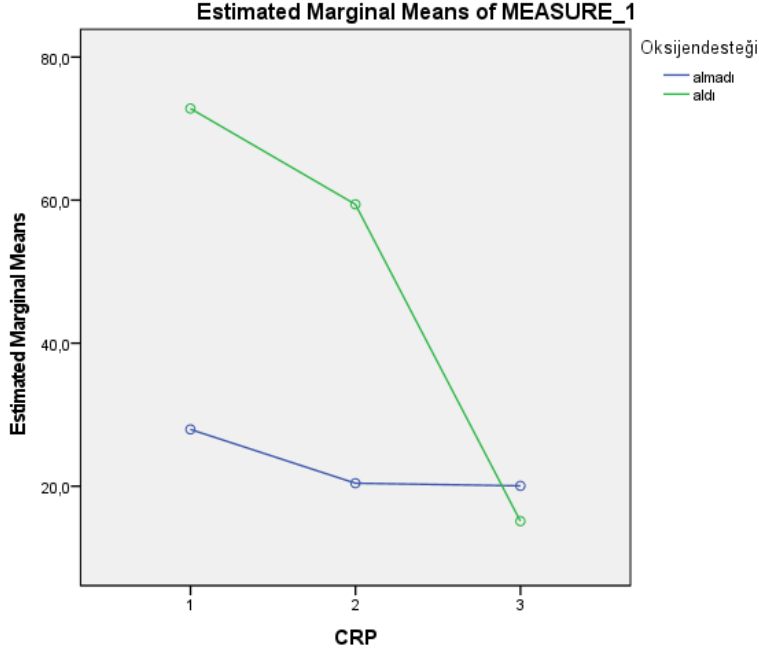
CRP değerinin ölçümler arasında anlamlı fark olduğu ( $p < 0,001$ ), üçüncü ölçümün birinci ve ikinci ölçümden daha düşük, birinci ve ikinci ölçümler arasında fark olmadığı tespit edildi. CRP değerinin takibi mutasyon dönemi ve gebelik trimesterinde etkili faktörler olduğu saptandı (sırasıyla  $p = 0,048$ ;  $p = 0,039$ ). Üçüncü trimesterde olan ve Omicron mutasyonu olan gebelerde CRP değerinin daha yüksek olduğu bulundu. COVID-19'lu gebelerde CRP değerinin mutasyon dönemi ile olan ilişkisi şekil 4.8'de ve gebelik trimesteri ile olan ilişkisi şekil 4.9'da gösterilmiştir. Şekil 4.9'a bakıldığında üçüncü trimesterde olanlarda CRP'nin daha yüksek olduğu ancak başlangıç, 3-5.gün ve 7-10.gün değişiminde takipte azaldığı görülmektedir. COVID-19'lu gebelerde CRP değerinin takipte hastalık şiddeti ve oksijen desteği ile anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p = 0,010$ ;  $p = 0,002$ ). Oksijen desteği alan grupta CRP değerindeki düşüş almayanlara göre daha belirgindi. COVID-19'lu gebelerde CRP değerinin oksijen desteği olan ilişkisi şekil 4.10'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.8.** COVID-19'lu gebelerde CRP değerinin mutasyon dönemi ile olan ilişkisi.



**Şekil 4.9.** COVID-19'lu gebelerde CRP değerinin gebelik trimesteri ile olan ilişkisi.



**Şekil 4.10.** COVID-19’lu gebelerde CRP değerinin oksijen desteği ile olan ilişkisi.

Gebelik trimesteri ile yoğun bakım kabulü arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,020$ ). Gebelik trimesteri arttıkça yoğun bakım kabulünün daha fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 4.19). Asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli ve kritik hastalık şiddeti ile gebelik trimesteri arasında anlamlı farklılık belirlendi ( $p=0,003$ ) (Tablo 4.20). Birinci trimester gebelerde hastalık daha fazla oranda hafif şiddette olarak belirlenirken, kritik şiddette gebelerin %93,3’ü üçüncü trimester olan gebelerdi. Hastalık şiddeti hafif ve ciddi olarak iki grupta incelendiğinde de hastalık şiddeti ve gebelik trimesteri arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.21). Gebelik trimesteri ilerledikçe hastalık şiddeti ciddi gebe oranı artmaktadır (Tablo 4.20 ve Tablo 4.21).

**Tablo 4.19.** Gebelik trimesterinin gebelerin YBÜ’ye kabulü ile olan ilişkisi.

Gebelik trimesteri	YBÜ kabulü		p
	Yok	Var	
1.trimester	26	0	
2.timester	48	2	<b>0,020</b>
3.trimester	79	14	

**Tablo 4.20.** Gebelik trimesterinin gebelerin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi.

		<b>Gebelik trimester</b>			
		<b>1.trimester</b>	<b>2.trimester</b>	<b>3.trimester</b>	<b>p</b>
<b>Hastalık şiddeti</b>	<b>Aseptomatik hastalık</b>	5	4	6	<b>0,003</b>
	<b>Hafif Hastalık</b>	17	23	31	
	<b>Orta derecede hastalık</b>	2	13	20	
	<b>Ciddi-şiddetli hastalık</b>	2	9	22	
	<b>Kritik hastalık</b>	0	1	14 (%93,3)	

**Tablo 4.21.** Gebelik trimesterinin gebelerin hastalık şiddeti (2 grupta) ile olan ilişkisi.

		<b>Gebelik trimester</b>			
		<b>1.trimester</b>	<b>2.trimester</b>	<b>3.trimester</b>	<b>p</b>
<b>Hafif Hastalık</b>		22	27	37	<b>0,001</b>
<b>Ciddi hastalık</b>		4	23	56	

YBÜ'ye kabulle ilişkili faktörler değerlendirildiğinde; mutasyon varlığı ile anlamlı ilişki tespit edildi ( $p=0,048$ ). Delta mutasyon olan gebelerde yoğun bakım kabulü daha fazla oranda idi (Tablo:4.22). Gebelerin yaşı ile yoğun bakım kabulü arasında farklılık belirlenmedi.

**Tablo 4.22.** COVID-19'lu gebelerde mutasyon varlığı ile YBÜ'ye kabulün karşılaştırılması.

		YBÜ kabulü		
		Yok	Var	p
	<b>yok</b>	55 (%96,5)	2 (3,5)	
<b>Mutasyon durumu</b>	<b>Alfa</b>	23 (%95,8)	1 (%4,2)	
	<b>Delta</b>	52 (%82,5)	<b>11 (%17,5)</b>	<b>&lt;0,048</b>
	<b>Omicron</b>	23 (%92)	2(%8)	

YBÜ'ye kabulle ilişkili faktörler değerlendirildiğinde; hastalık şiddetinin asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli ve kritik olarak 5 sınıfta kategorize edilmesi arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Hafif şiddette gebelerde yoğun bakımı kabulü daha düşük, kritik gebelerde ise daha yüksek oranda tespit edildi (Tablo 4.23). Hastalar hastalık şiddetine göre 2 ayrı gruba ayırdığımızda ise yoğun bakım kabulü ile hafif ve ciddi hastalık şiddeti arasında yine anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Hastalığı ciddi şiddette olan gebelerde yoğun bakım yatışı daha yüksekti (Tablo4.24).

**Tablo 4.23.** COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddeti ile YBÜ'ye kabulün karşılaştırılması.

		YBÜ kabulü		
		Yok	Var	p
	<b>Aseptomatik hastalık</b>	15 (%100)	0	
<b>Hastalık şiddeti</b>	<b>Hafif Hastalık</b>	70 (%98,6)	1 (%1,4)	
	<b>Orta derecede hastalık</b>	34 (%97,1)	1 (2,9)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Ciddi-şiddetli hastalık</b>	30 (%90,9)	3 (%9,1)	
	<b>Kritik hastalık</b>	4 (26,7)	<b>11 (%73,3)</b>	

**Tablo 4.24.** COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddeti (hafif ve ciddi olarak 2 grupta) ile YBÜ'ye kabulün karşılaştırılması.

	YBÜ kabulü		
	yok	var	p
<b>Hafif Hastalık</b>	85	1	
<b>Ciddi hastalık</b>	68	15	<b>&lt;0,001</b>

YBÜ'ye kabul ile laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; YBÜ kabulü olanlarda olmayanlara göre lökosit değerinin daha yüksek olduğu ( $p<0,002$ ) ve lenfosit değerinin daha düşük olduğu ( $p=0,289$ ) nötrofil değerinin ise anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p=0,001$ ). Ayrıca YBÜ'ye kabul edilenlerde LDH, AST, glukoz, ferritin, PCT, troponin ve CRP'nin kabul edilmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulundu ( $p$  değeri sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,028$ ,  $p<0,004$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,005$ ,  $p=0,005$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabulde yaş, gebelik haftası, hastaneye başvuru süresi ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisinin median değerleri.

	Yoğun bakım kabulü		p değeri
	Yok	Var	
	Ortanca (Min-Maks)		
Yaş	30(19-44)	32(23-40)	0,321
Gebelik haftası	27(5-39)	30(24-37)	0,064
Semptom başlaması hastaneye başvuru	2(0-12)	4(1-9)	0,076
Lökosit	7260(3300-21600)	9100(5700-29710)	<b>0,002</b>
Hemoglobin	12,0(7,6-15,5)	11,5(7,8-14,8)	0,399
Nötrofil	5600(2000-19200)	7600(4300-25380)	<b>0,001</b>
Lenfosit	1000(200-3510)	900(400-2900)	0,289
Trombosit	203(83-527)	203(108-374)	0,770
Üre	14(5-30)	10(6-31)	0,185
Kreatinin	0,5(0,3-3,0)	0,4(0,3-0,8)	0,683
ALT	18(4-1008)	40(6-2320)	0,056
AST	27(10-1504)	44(11-2456)	<b>0,028</b>
LDH	214(127-1780)	339(177-3414)	<b>0,001</b>
CK	47(10-515)	73(23-2231)	0,220
Sodyum	136(128-144)	136(130-143)	0,603
Potasyum	3,8(3,1-4,9)	3,7(3,0-5,1)	0,657
Kalsiyum	8,7(7,0-9,9)	8,2(7,2-9,2)	<b>0,003</b>
Fosfor	3,3(1,8-4,9)	3,6(2,7-4,2)	0,639
Magnezyum	1,7(1,5-2,6)	1,8(1,5-5,2)	0,917
Glukoz	94(57-348)	113(78-164)	<b>0,004</b>
Albümin	3,4(2,3-4,7)	2,9(2,0-3,3)	<b>0,001</b>

Ferritin	33,8(5,4-2253)	100,4(14-2000)	<b>0,001</b>
Prokalsitonin	0,07(0,02-0,70)	0,10(0,04-1,95)	<b>0,005</b>
CKMB	0,95(0,3-23,4)	0,70(0,3-9,3)	0,748
Troponin	3,0(0,1-117)	5,2(3,0-42,6)	<b>0,005</b>
IL6	19,8(0,9-124,6)	19,5(9,3-145,8)	0,351
D-dimer	779(120-8877)	954(378-10968)	0,384
INR	0,9(0,7-1,1)	0,9(0,8-0,9)	0,636
PT	10,5(8,1-12,7)	10,1(8,7-11,5)	0,209
PTT	28,1(21,7-40,8)	29,4(20,5-34,9)	0,820
Fibrinojen	468(192-780)	490(348-707)	0,334
CRP	16,1(5,6-254)	75,7(4,2-227)	<b>0,001</b>

COVID-19'lu gebelerin gebelik haftası ortancası değerlendirildiğinde YBÜ'ye kabul edilenlerde 30 (min-max:24-37), kabul edilmeyenlerde 27 (min-max:5-39) olarak bulundu. YBÜ'ye kabul edilen gebelerin kabul edilmeyenlere göre gebelik haftasının daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,064$ ). YBÜ'ye kabul edilen COVID-19'lu gebelerin hastaneye başvuru süresinin ortanca değeri 4 gün (min-max:1-9) iken YBÜ'ye kabul edilmeyenlerde bu değerin 2 gün (min-max:0-12) olduğu tespit edildi. YBÜ'ye kabul edilen gebelerin hastaneye daha geç başvurdukları saptandı ( $p=0,076$ ).

Takipte oksijen desteği ihtiyacı olanların ve highflow ve CPAP ihtiyacı olanların daha fazla YBÜ ihtiyacı olduğu bulundu (sırasıyla  $p<0,003$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Gestasyonel DM ve preeklampsi olan gebelerde YBÜ'ye yatış oranlarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p$  sırasıyla  $p=0,008$ ;  $p=0,003$ ). Gebelik hipertansiyonu varlığı ile yoğun bakım yatışı arasında farklılık gözlenmedi (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** COVID-19'lu gebelerde oksijen desteği, gestasyonel DM, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi varlığının YBÜ'ye kabul ile olan ilişkisi.

		YBÜ kabul		
		Yok	Var	p
<b>Oksijen desteği**</b>	<b>Almadı</b>	84 (%97,7)	2 (%2,3)	<b>&lt;0,003</b>
	<b>Aldı</b>	69 (%83,1)	14 (%16,9)	
<b>Highflow ihtiyacı**</b>	<b>Yok</b>	151 (%96,2)	6 (3,8)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	2 (%16,7)	10 (%83,3)	
<b>CPAP ihtiyacı**</b>	<b>Yok</b>	152(94,4)	9 (5,6)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	1 (12,5)	7 (87,5)	
<b>Gestasyonel DM**</b>	<b>Yok</b>	147 (%92,5)	12 (%7,5)	<b>&lt;0,008</b>
	<b>Var</b>	6 (%60)	4 (%40)	
<b>Gebelik hipertansiyonu**</b>	<b>Yok</b>	152 (%91)	15 (%9)	0,181
	<b>Var</b>	1 (%50)	1 (%50)	
<b>Preeklampsi, eklampsi, hellp**</b>	<b>Yok</b>	149 (%92,5)	12 (%7,5)	<b>0,003</b>
	<b>Var</b>	4 (%50)	4 (%50)	

\*\*Yatay satır değerlendirildi.

Hastalık şiddeti ile plazma tedavisi arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Hafif hastalık şiddeti olan gebelerde plazma tedavisi verilen gebe olmaması ile ciddi/şiddetli ve kritik hastalık şiddeti olan gebelerde ise plazma tedavisi daha fazla oranda görölmesi farklılığa neden durumlar olarak değerlendirildi. Konvelesan plazma tedavisinin COVID-19'lu gebelerde kullanımı değerlendirildiğinde, hastalık şiddeti hafif-ciddi şeklinde 2 grup halinde incelendiğinde de konvelesan plazma tedavisi alan gebelerin tamamının (%100) ciddi hastalık grubunda olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Oksijen desteği, highflow, CPAP ve entübasyon ile plazma tedavisi alma arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p$  değerleri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,001, 0,001). Entübe edilen gebelerde konvelesan

plazma tedavisi verilme oranı daha yüksek bulundu. Konvelesan plazma tedavisi alan gebelerin tamamına yakınının (%96,2) oksijen desteği aldığı ve radyolojik görüntüleme de ağır tutulum derecesi olan hastalarda plazma tedavisinin daha çok kullanıldığı saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). COVID-19'lu gebelerde konvelesan plazma kullanımıyla hastalık şiddeti, entübasyon, oksijen desteği ve radyolojik görüntüleme de tutulum düzeyi ile karşılaştırılması tablo 4.27'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.27.** COVID-19'lu gebelerde konvelesan plazma kullanımıyla hastalık şiddeti, entübasyon, oksijen desteği ve radyolojik görüntüleme de tutulum düzeyi karşılaştırılması.

		Konvelesan plazma tedavisi kullanımı		
		Yok	Var	p
<b>Hastalık şiddeti*</b>	<b>Hafif</b>	86 (%60,1)	0 (%0)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Ciddi</b>	57 (%39,9)	26 (%100)	
<b>Highflow ihtiyacı*</b>	<b>Yok</b>	140 (97,9)	17 (65,4)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	3 (2,1)	9 (34,6)	
<b>Entübasyon**</b>	<b>Yok</b>	141 (%87)	21 (%13)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
<b>Oksijen desteği*</b>	<b>Almadı</b>	85(59,4)	1 (%3,8)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Aldı</b>	58 (%40,6)	25 (%96,2)	
<b>Radyolojik görüntüleme de tutulum düzeyi**</b>	<b>Yok</b>	14 (%93,3)	1 (%6,7)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>≤%50</b>	33 (%76,7)	10 (%23,3)	
	<b>&gt;%50</b>	6 (%28,6)	15 (%71,4)	
<b>CPAP ihtiyacı*</b>	<b>Yok</b>	141 (%98,6)	20 (%76,9)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	2 (%1,4)	6 (%23,1)	

\*Dikey sütun değerlendirildi.

\*\*Yatay satır değerlendirildi.

Gebelerde steroid tedavisi kullanımı incelendiğinde, COVID-19'a bağlı kritik hastalığı olan gebelerin tamamında steroid kullanıldığı ve steroid tedavisi kullanan gebelerin ciddi/şiddetli hastalığa sahip olma oranının daha yüksek olduğu bulundu ( $p<0,001$ ). Hastalık şiddeti hafif ve ciddi olarak 2 grupta incelendiğinde ciddi hastalığı olan gebelerin çoğuna steroid tedavisi verildiği görüldü ( $p<0,001$ ). Oksijen desteği, highflow ve CPAP kullanımı ile steroid tedavisi arasında anlamlı farklılık belirlendi (p değeri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,001). Steroid tedavisi alan gebelerin tamamının oksijen desteği ihtiyacı olduğu görüldü. Highflow ve CPAP kullanılan gebelerin tamamında steroid tedavisi kullanıldığı tespit edildi. Entübasyon yapılan hastaların tamamında steroid tedavisi kullanıldığı belirlendi ( $p<0,001$ ). Radyolojik görüntüleme tutulum tespit edilen gebelerle steroid kullanımı arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Radyolojik tutulum olmayan gebelerde steroid tedavisi kullanılmadığı ve %50 üzeri ağır tutulum olan gebelerde daha fazla oranda steroid tedavisi kullanıldığı belirlendi. COVID-19'lu gebelerde steroid tedavisi kullanımıyla hastalık şiddeti, entübasyon, oksijen desteği ve radyolojik görüntüleme tutulum düzeyi karşılaştırılması tablo 4.28'de gösterilmiştir.

Steroid dozunun 40 mg verilmesi ile hastalık şiddeti karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,019$ ). Steroid tedavisinin 40 mg olarak verildiği gebelerin daha fazla oranda orta şiddette hastalığa sahip gebeler olduğu belirlendi. Benzer şekilde hafif ve ciddi olarak hastalık şiddeti kategorize edildiğinde de 40 mg steroid dozu kullanımı ile anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,027$ ). Hafif hastaların hiçbirinde 40 mg steroid tedavisi uygulanmamasının farklılığa neden olduğu belirlendi. Oksijen desteği kullanılması ile 40 mg steroid tedavisi kullanımı arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,027$ ). Steroid dozunun 80mg verilmesi ile hastalık şiddeti karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Ciddi/şiddetli hastalığa sahip gebelerde 80 mg steroid tedavisi daha fazla kullanılırken, asemptomatik ve hafif gebelerde 80 mg steroid tedavisi kullanılmaması farklılığa neden oldu. Benzer şekilde hafif ve ciddi olarak hastalık şiddeti kategorize edildiğinde 80 mg steroid dozu kullanımı ile anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,001$ ). Hafif hastaların hiçbirinde 80 mg steroid tedavisi uygulanmamasının farklılığa neden olduğu belirlendi. Steroid tedavisinin 80 mg olarak kullanıldığı gebelerin tamamında oksijen desteği kullanıldığı ve farkın anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0,001$ ). Steroid tedavisinin 80 mg kullanılması ile radyolojik görüntüleme tutulum derecesi arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,004). Steroid dozunun 80 mg olarak kullanıldığı hastaların çoğunluğunun akciğer tutulum düzeyi %50 altında belirlendi.

**Tablo 4.28.** COVID-19’lu gebelerde steroid tedavisi kullanımıyla hastalık şiddeti, entübasyon, oksijen desteği ve radyolojik görüntüleme tutulum düzeyi ile karşılaştırılması.

		Steroid tedavisi kullanımı		
		Yok	Var	p
<b>Hastalık şiddeti**</b>	<b>Hafif</b>	86 (%100)	0 (%0)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Ciddi</b>	32(%38,6)	51 (%61,4)	
<b>Highflow ihtiyacı**</b>	<b>Yok</b>	118 (%75,2)	39 (%24,8)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	0	12 (%100)	
<b>Entübasyon**</b>	<b>Yok</b>	118 (%72,8)	44 (%27,2)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	0	7 (%100)	
<b>Oksijen desteği*</b>	<b>Almadı</b>	86 (%72,9)	0	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Aldı</b>	32 (%27,1)	51 (%100)	
<b>Radyolojik görüntüleme tutulum düzeyi**</b>	<b>Yok</b>	15 (%100)	0	<b>&lt;0,001</b>
	<b>≤%50</b>	13 (%30,2)	30 (%69,8)	
	<b>&gt;%50</b>	1 (%4,8)	20 (%95,2)	
<b>CPAP ihtiyacı**</b>	<b>Yok</b>	118 (%73,3)	43 (%26,7)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Var</b>	0	8 (%100)	

\*Dikey sütun değerlendirildi.

\*\*Yatay satır değerlendirildi.

Karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği olan gebelerin mutasyon durumları karşılaştırıldığında Delta mutasyon olan hastalarda KCFT yüksekliği daha fazla oranda tespit edildi (p=0,005) (Tablo 4.29). KCFT yüksekliği ile asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli ve kritik hastalık şiddeti arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,003). Hastalık şiddeti arttıkça KCFT yükseklik oranının arttığı belirlendi

(Tablo 4.30). Hastalık şiddeti 2 grup şeklinde incelendiğinde de hafif ve ciddi hastalık şiddetine göre KCFT yüksekliği arasında anlamlı farklılık belirlendi. Ciddi hastalarda daha fazla oranda KCFT yüksekliği saptandı (p=0,002). KCFT yüksekliği ve gebelik trimesteri arasında ise farklılık gözlenmedi.

**Tablo 4.29.** COVID-19’lu gebelerde mutasyon durumu ile KCFT yüksekliğinin karşılaştırılması.

		KCFT Yüksekliği		
		Yok	Var	p
	<b>yok</b>	54 (%94,7)	3 (5,3)	
<b>Mutasyon durumu</b>	<b>Alfa</b>	23 (%95,8)	1 (%4,2)	
	<b>Delta</b>	50 (%79,4)	<b>13 (%20,6)</b>	<b>&lt;0,005</b>
	<b>Omicron</b>	25 (%100)	0	

**Tablo 4.30.** COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile KCFT yüksekliğinin karşılaştırılması.

		KCFT Yüksekliği		
		Yok	Var	p
	<b>Aseptomatik hastalık</b>	15 (%100)	0	
<b>Hastalık şiddeti</b>	<b>Hafif Hastalık</b>	69 (%97,2)	2 (%2,8)	
	<b>Orta derecede hastalık</b>	30 (%85,7)	5 (%14,3)	<b>&lt;0,003</b>
	<b>Ciddi-şiddetli hastalık</b>	28 (%84,8)	5 (%15,2)	
	<b>Kritik hastalık</b>	10 (66,7)	10 (%33,3)	

COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddetini tahmin etme üzerine yapılan regresyon analizinde açıklayıcılık %65.2, tahmin etme gücü %58.0 olarak saptandı. Bu modelde gebelik trimesteri, albümin, nötrofil, ptt, crp, satürasyon ve fibrinojen kullanıldı. Regresyon modelinde satürasyon ve crp anlamlı çıktı ve hastalık şiddetine

etkili bulundu. CRP yükseldikçe ve satürasyon azaldıkça hastalığın şiddetlendiği tespit edildi. COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddetini öngörmede regresyon analiz sonuçları tablo 4.31'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.31.** COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddetini öngörmede regresyon analiz sonuçları.

	B	SE	Wald	Exp(B)	%95CI		p
					lower	upper	
Satürasyon	-0,786	0,271	8,39	0,455	0,268	0,775	0,004
CRP	0,025	0,011	4,89	1,026	1,003	1,049	0,027
sabit	74,769	26,110	8,20				

COVID-19'lu gebelerin YBÜ'ye kabulünü öngörmek üzerine yapılan regresyon analizinde modelin açıklayıcılığı %49.5 ve tahmin etme gücü %86,7 olarak saptandı. Bu modelde hastalık şiddeti, lökosit, nötrofil, kalsiyum, glukoz, troponin, ferritin, prokalsitonin, ast, LDH, albümin, mutasyon dönemi, nefes darlığı, gebelik trimesteri, gebelik hipertansiyonu, gestasyonel diabetes ve preeklamsi dahil edildi. Özellikle regresyon modelinde albümin yoğun bakım yatışına etkili bulundu. Albümin yükseldikçe yoğun bakım yatışı azalmakta olarak belirlendi. COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabulü öngörmede regresyon analiz sonuçları tablo 4.32'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.32.** COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabulü öngörmede regresyon analiz sonuçları.

	B	SE	Wald	Exp(B)	%95CI		p
					Lower	Upper	
Albümin	-4,53	2,13	4,51	0,011	0,0	0,706	0,034
Sabit	11,36	5,93	3,63				

### Gebelerin obstetrik bulguları

Hastaların gestasyon sayısı incelendiğinde ortanca değeri 2,0 (min-max: 1-10) idi. Hastaların %24,3'ü (n:41) primigravida, %75,7'si (n:128) ise multigravida idi.

Gebelerin parite sayıları değerlendirildiğinde; hastaların %31,4'ünün nullipar (n:53), %30,8'sinin (n:52) primipar, %37,8'inin (n:64) multipar olduğu tespit edildi.

Gebelerin 5'i ikiz gebelik, 1'i ise üçüz gebelik ile takip edildi. Çalışmada, hastaların tanı anında gebelik trimesterlerine göre dağılımı incelendiğinde; hastaların %15,4'ü (n:26) birinci trimesterde, %29,6'sı (n:50) ikinci trimesterde ve %55'i (n:93) ise üçüncü trimesterde idi. PCR pozitifliği tespit edildiğinde hastaların gebelik trimesterlerine göre dağılımı tablo 4.33'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.33.** PCR pozitifliği tespit edildiğinde hastaların gebelik trimesterlerine göre dağılımı.

Trimester Sayısı	n (169)	%
İlk trimester	26	15,4
İkinci trimester	50	29,6
Üçüncü trimester	93	55,0

Çalışmamızda yer alan hastaların gebelikle ilişkili durumları değerlendirildi ve hastaların %11,2'sinde (n:19) gebelikle ilişkili durum saptanırken %88,8'sinde (n:150) herhangi bir durum tespit edilmedi. Bazı gebelerde birden fazla gebelikle ilişkili durum mevcuttu. Gebelikle ilişkili durumların dağılımı tablo 4.34'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.34.** Gebelikle ilişkili durumların dağılımı.

	n	%
Gestasyonel DM	10	5,9
Gebelik hipertansiyonu	2	1,2
Preeklampsi/Eklampsi/HELLP	8	4,7
KCFT yüksekliği	17	10,1

Bu çalışmada, gebelerin acil sezaryen gerekliliği değerlendirildiğinde, hastaların %21,9'unun (n:37) acil sezaryen endikasyonu olduğu tespit edildi. Acil sezaryen gereken hastaların 11'inde (%29,7) COVID-19'a bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile sezaryen endikasyonu gelişirken, 26 hasta (%70,3) COVID-19 dışı sebeplerle acil sezaryene alındığı saptandı.

Çalışmada yer alan hastaların %24,3'ünün (n:41) taburculuk sırasında gebeliği sonlanmıştı. Hastaların %75,7'sinin ise (n:128) hastaneden taburculuğu sırasında gebeliği devam ediyordu.

### **Gebelerin genetik analiz sonuçları**

Proje kapsamında rs4766664 ( OAS 1:GEN 1) ve rs10735079 (OAS 3:GEN 2) olmak üzere OAS geninden iki nokta mutasyonu (rs4766664 T>G ve rs10735079 G>A) çalışıldı.

Gen 1 ve Gen 2 mutasyon analizi incelendiğinde Gen 1 ve Gen 2'nin hastalarda büyük oranda taşıyıcı ve homozigot olarak dağılım gösterdiği izlendi. Gen 1 taşıyıcı gebe oranı %45 (n:76), homozigot mutant oranı %44,4 (n:75) iken nokta mutasyon saptanmayan gebe oranı ise %10,7 (n:18) idi. Gen 2 taşıyıcı gebe oranı %44,4 (n:75), homozigot mutant oranı %45 (n:76) iken nokta mutasyon saptanmayan gebe oranı ise %10,7 (n:18) olarak saptandı. Genlerin mutasyon analizleri incelendiğinde Gen 1 ve Gen 2'nin normal, taşıyıcı ve homozigot mutant dağılımı Tablo 4.35'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.35. Gebelerde Gen 1 ve Gen 2'nin normal, taşıyıcı ve homozigot mutant dağılımı.**

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

Gen 1 durumuna göre asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli, kritik olarak kategorize edilmiş hastalık şiddeti ve hafif-ciddi hastalık şiddeti arasında farklılık tespit edilmedi. Gen 1 normal, taşıyıcı ve homozigot mutant durumuna göre yoğun bakım kabulü, oksijen desteği, highflow, CPAP ve entübasyon durumunda farklılık belirlenmedi.

**Tablo 4.36. Gebelerde Gen 1 mutasyon durumu ile hastalık şiddeti, yoğun bakım ihtiyacı, oksijen desteği ve entübasyon durumunun karşılaştırılması.**

Gen 1		Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant	p değeri
		n(%)			
Hastalık şiddeti	Asemptomatik	-	10(%66,7)	5(%33,3)	0,177
	Hafif	12(%16,9)	29(%40,8)	30(%42,3)	
	Orta	3(%8,6)	12(%34,3)	20(%57,1)	
	Ciddi/şiddetli	3(%9,1)	16(%48,5)	14(%42,4)	
	Kritik	-	9(%60,0)	6(%40,0)	
Hastalık şiddeti	Hafif	12(%14,0)	39(%45,3)	35(%40,7)	0,311
	Ciddi	6(%7,2)	37(%44,6)	40(%48,2)	
Yoğun bakım kabulü	Yok	18(%11,8)	67(%43,8)	68(%44,4)	0,304
	Var	-	9(%56,3)	7(%43,8)	
Oksijen desteği	Yok	10(%11,6)	41(%47,7)	35(%40,7)	0,614
	Var	8(%9,6)	35(%42,2)	40(%48,2)	
Highflow	Yok	18(%11,5)	69(%43,9)	70(%44,6)	0,385
	Var	-	7(%58,3)	5(%41,7)	
CPAP	Yok	18(%11,2)	70(%43,5)	73(%45,3)	0,193
	Var	-	6(%75,0)	2(%25,0)	
Entübasyon	Yok	18(%11,1)	72(%44,4)	72(%44,4)	0,600
	Var	-	4(%57,1)	3(%42,9)	

Gen 2’de normal, taşıyıcı ve homozigot mutant durumuna göre hastalık şiddetinin asemptomatik, hafif, orta, ciddi/şiddetli, kritik olarak kategorize edilmiş ve hafif-ciddi hastalık şiddeti arasında farklılık tespit edilmedi. Yoğun bakım kabulü, oksijen desteği, highflow, CPAP ve entübasyon durumu ile Gen 2 normal, taşıyıcı ve homozigot mutant olması açısından farklılık tespit edilmedi.

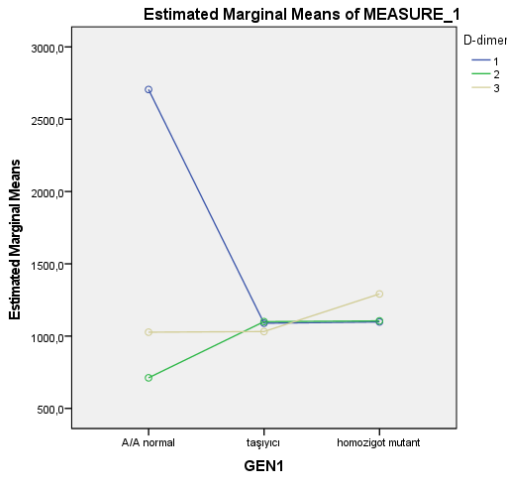
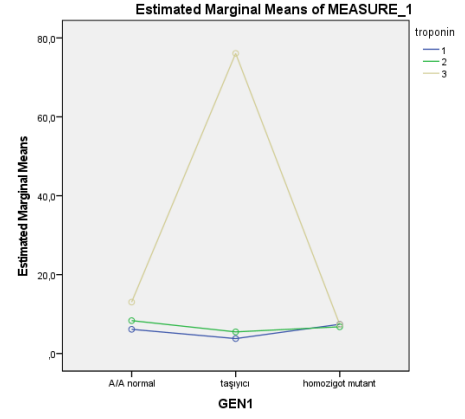
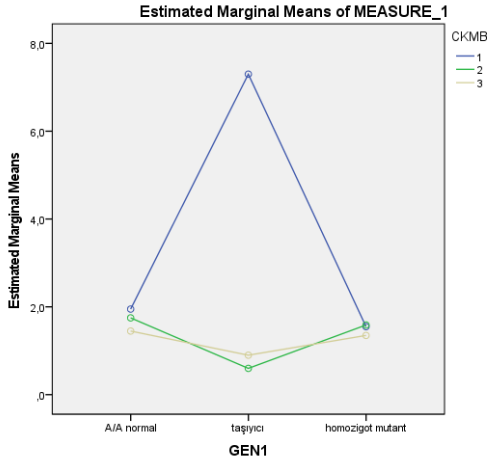
**Tablo 4.37. Gebelerde Gen 2 mutasyon durumu ile hastalık şiddeti, yoğun bakım ihtiyacı, oksijen desteği ve entübasyon durumunun karşılaştırılması.**

Gen 2		Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant	p değeri
		n(%)			
Hastalık şiddeti	Asemptomatik	-	10(%66,7)	5(%33,3)	0,170
	Hafif	12(%16,9)	28(%39,4)	31(%43,7)	
	Orta	3(%8,6)	12(%34,3)	20(%57,1)	
	Ciddi/şiddetli	3(%9,1)	16(%48,5)	14(%42,4)	
	Kritik	-	9(%60,0)	6(%40,0)	
Hastalık şiddeti	Hafif	12(%14,0)	38(%44,2)	36(%41,9)	0,338
	Ciddi	6(%7,2)	37(%44,6)	40(%48,2)	
Yoğun bakım kabulü	Yok	18(%11,8)	66(%43,1)	69(%45,1)	0,294
	Var	-	9(%56,3)	7(%43,8)	
Oksijen desteği	Yok	10(%11,6)	40(%46,5)	36(%41,9)	0,700
	Var	8(%9,6)	35(%42,2)	40(%48,2)	
Highflow	Yok	18(%11,5)	68(%43,3)	71(%45,2)	0,373
	Var	-	7(%58,3)	5(%41,7)	
CPAP	Yok	18(%11,5)	69(%42,9)	74(%46,0)	0,181
	Var	-	6(%75,0)	2(%25,0)	
Entübasyon	Yok	18(%11,1)	72(%44,4)	72(%44,4)	0,591
	Var	-	4(%57,1)	3(%42,9)	

Gen 1 ve Gen 2 normal, taşıyıcı ve homozigot mutant durumuna göre başvuruda semptom varlığı, COVID-19 uyumlu semptom, ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas eklem ağrısı, tat koku kaybı, İŞYE semptom, bulantı kusma semptomlarında farklılık tespit edilmedi.

Gen 1 normal-taşıyıcı-homozigot mutantın hastaneye başvuru anındaki, takip 3-5 ve 7-10. günlerindeki laboratuvar parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde CKMB, troponin, D-dimer başlangıç, 3-5.gün ve 7-10.gün değerlerindeki değişime Gen 1 mutasyon varlığının etkili olduğu belirlendi (p değeri sırasıyla 0,006, 0,001, 0,006).

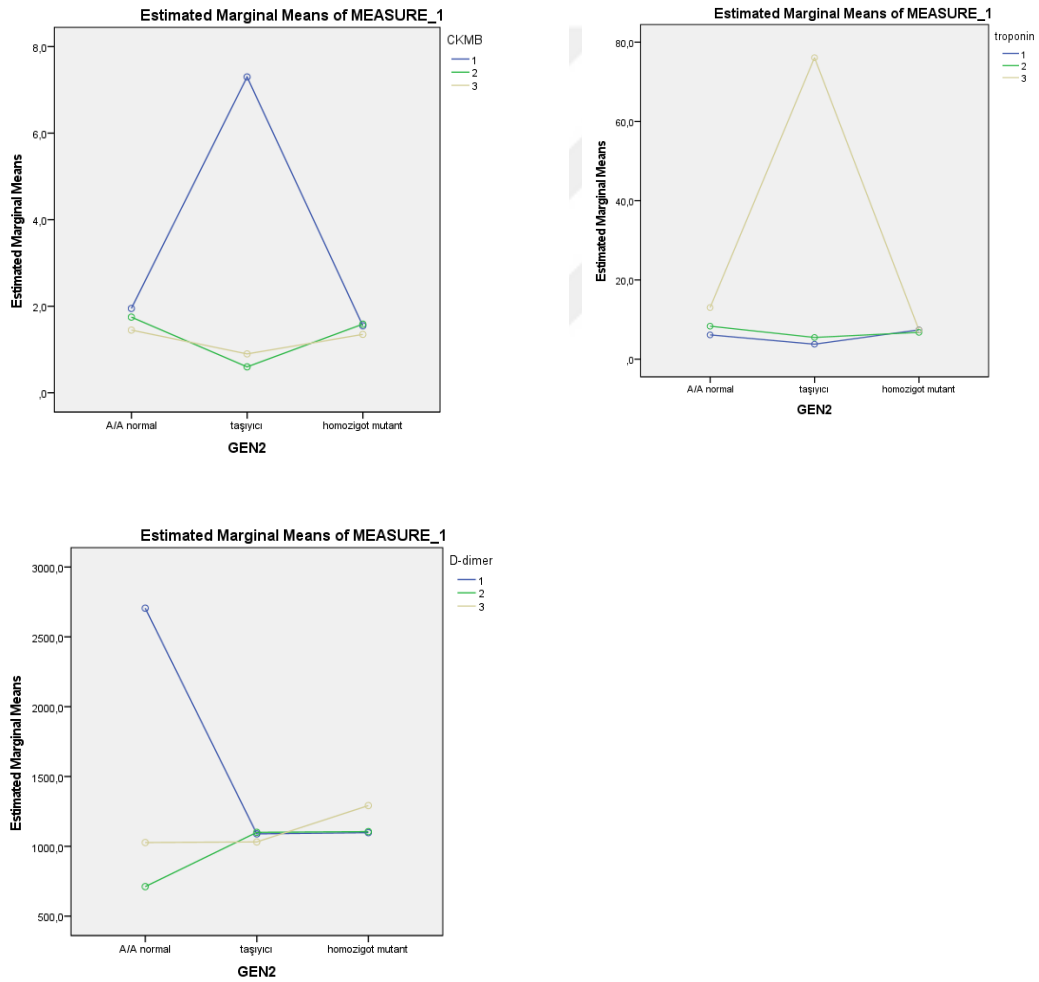
CKMB değerinin takipte Gen 1 mutasyon analizi ile ilişkisi incelendiğinde taşıyıcı grupta başlangıç değeri en yüksek olduğu, en düşük seviyelere ise takipte 3-5.günlerde yine taşıyıcı grupta olan hastalarda ulaştığı görüldü. Troponin değerinin takipte Gen 1 mutasyon analizi ile ilişkisi incelendiğinde taşıyıcı grupta başlangıç değeri en düşük olduğu, takipte en yüksek seviyelere 7-10.günlerde yine taşıyıcı grupta olan hastalarda ulaştığı görüldü. D-dimer değeri ise Gen 1 mutasyon olmayan normal grupta başlangıç seviyesi en yüksek idi. COVID-19'lu gebelerde CKMB, troponin, D-dimer takibinin Gen 1 mutasyon analizi ile ilişkisi şekil 4.11'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.11.** COVID-19'lu gebelerde CKMB, troponin, D-dimer takibinin Gen 1 mutasyon analizi ile ilişkisi.

Gen 2 normal, taşıyıcı ve homozigot mutantın hastaneye başvuru anındaki, takip 3-5 ve 7-10. günlerindeki laboratuvar parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde CKMB, troponin, D-dimer başlangıç, 3-5.gün ve 7-10.gün değerlerindeki değişime Gen 2 mutasyon varlığının etkili olduğu belirlendi (p değeri sırasıyla 0,006, 0,001, 0,005).

CKMB değerinin takipte Gen 2 mutasyon analizi ile ilişkisi incelendiğinde taşıyıcı grupta başlangıç değeri en yüksek olduğu, en düşük seviyelere ise takipte 3-5.günlerde yine taşıyıcı grupta olan hastalarda ulaştığı görüldü. Troponin değerinin takipte Gen 2 mutasyon analizi ile ilişkisi incelendiğinde taşıyıcı grupta başlangıç değeri en düşük olduğu, takipte en yüksek seviyelere 7-10.günlerde yine taşıyıcı grupta olan hastalarda ulaştığı görüldü. D-dimer değeri ise Gen 2 mutasyonu olmayan normal grupta başlangıç seviyesi en yüksek idi. COVID-19'lu gebelerde CKMB, troponin, D-dimer takibinin Gen 2 mutasyon analizi ile ilişkisi şekil 4.12'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.12.** COVID-19'lu gebelerde CKMB, troponin, D-dimer takibinin Gen 1 mutasyon analizi ile ilişkisi.

Gen 1 ve Gen 2 normal, taşıyıcı ve homozigot mutantın radyolojik görüntülemelerde tutulum derecesi, gestasyonel DM, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi varlığı ile ilişkisi incelendiğinde Gen 1 ve Gen 2 normal, taşıyıcı, homozigot mutant durumu arasında etkileşim belirlenmedi.

**Tablo 4.38. Gebelerde Gen 1 mutasyon durumu ile radyolojik görüntülemelerde tutulum derecesi, gestasyonel DM, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi varlığı karşılaştırılması.**

		Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant	p değeri
		n(%)			
Radyolojik görüntüleme	Yok	8(%9,9)	41(%45,6)	41(%45,6)	0,934
	PAAC	8(%12,1)	29(%43,9)	29(%43,9)	
	Thoraks BT	2(%15,4)	6(%46,2)	5(%38,5)	
Tutululum derecesi	Yok	4(%26,7)	6(%40,0)	5(%33,3)	0,370
	%50 altı	5(%11,6)	18(%41,9)	20(%46,5)	
	%50 üzeri	1(%4,8)	11(%47,8)	9(%39,1)	
Gestasyonel diabet	Yok	15(%9,4)	71(%44,7)	73(%45,9)	0,074
	Var	3(%30,0)	5(%50,0)	2(%20,0)	
Gebelik hipertansiyonu	Yok	18(%10,8)	74(%44,3)	75(%44,9)	0,290
	Var	-	2(%100,0)	-	
Preeklampsi	Yok	17(%10,6)	71(%44,1)	73(%45,3)	0,519
	Var	1(%2050)	5(%62,5)	2(%25,0)	

**Tablo 4.39. Gebelerde Gen 2 mutasyon durumu ile radyolojik görüntüleme tutulum derecesi, gestasyonel DM, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi varlığı karşılaştırılması.**

		Normal	Taşıyıcı	Homozigot mutant	p değeri
		n(%)			
Radyolojik görüntüleme	Yok	8(%9,9)	40(%44,4)	42(%46,7)	0,928
	PAAC	8(%12,1)	29(%43,9)	29(%43,9)	
	Thoraks BT	2(%15,4)	6(%46,2)	5(%38,5)	
Tutululum derecesi	Yok	4(%26,7)	6(%40,0)	5(%33,3)	0,370
	%50 altı	5(%11,6)	18(%41,9)	20(%46,5)	
	%50 üzeri	1(%4,8)	11(%47,8)	9(%39,1)	
Gestasyonel diabet	Yok	15(%9,4)	70(%44,0)	74(%46,5)	0,071
	Var	3(%30,0)	5(%50,0)	2(%20,0)	
Gebelik hipertansiyonu	Yok	18(%10,8)	73(%43,7)	76(%45,5)	0,281
	Var	-	2(%100,0)	-	
Preeklampsi	Yok	17(%10,6)	70(%43,5)	74(%46,0)	0,498
	Var	1(%2050)	5(%62,5)	2(%25,0)	

Gen 1 ve Gen 2 normal, taşıyıcı ve homozigot mutant durumu ile steroid tedavisi ihtiyacı, plazma tedavisi alma ve destek tedavisi gerekliliği arasında farklılık tespit edilmedi.

Ayrıca beş genetik model (codominant, dominant, resesif, over dominant) kullanarak hastalık şiddetini hafif ve ciddi grupta karşılaştırarak SARS-CoV-2'nin genetik duyarlılığını ve ciddi COVID-19 hastalığıyla genetik ilişkiyi inceledik. OAS 1 geninin risk aleli rs4766664G ve OAS 3 geninin risk aleli rs0735079A değerlendirildiğinde, tüm genetik modellerde COVID-19 hastalık şiddetiyle anlamlı düzeyde ilişkili olmadıkları saptandı.

**Tablo 4.40. Gebelerde Gen 1 (OAS 1) rs4766664 polimorfizminin COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi.**

SNP	Genetik Model	Hafif Hastalık	Ciddi Hastalık	P değeri
rs4766664 OAS 1: <i>GEN 1</i> (T>G)	Codominant			0,311
	TT	12 (% 14,0)	6 (%7,2)	
	TG	39 (%45,3)	37 (%44,6)	
	GG	35 (%40,7)	40 (%48,2)	0,121
	Dominant			
	TT	12	6	
	TG+GG	74	77	0,205
	Recessive			
	TT+TG	51	43	
	GG	35	40	0,522
	Over dominant			
	TT+GG	47	46	
	TG	39	37	

**Tablo 4.41. Gebelerde Gen 2 (OAS 3) rs0735079 polimorfizminin COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi.**

SNP	Genetik Model	Hafif Hastalık	Ciddi Hastalık	P değeri
rs0735079 GEN 2: OAS3 (G>A)	Codominant			0,338
	GG	12	6	
	GA	38	37	
	AA	36	40	0,121
	Dominant			
	GG	12	6	
	GA+AA	74	77	0,251
	Recessive			
	GG+GA	50	43	
	AA	36	40	0,542
	Over dominant			
	GG+AA	48	46	
	GA	38	37	

## 5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı, 1 Aralık 2019'da hayatımıza girdiğinden beri insanlık tarihindeki en geniş sınırlara ulaşan, en çok kişiyi etkileyen ve en maliyetli pandemiye sebep oldu. Üç yıl geçmesine rağmen yeni varyantlarla devam ediyor. Halen etkin bir antiviral tedavi bulunamadı. Bu durumda, hastalığı engellemek için en etkili yöntemler korunma yöntemleri olarak öne çıkmaktadır.

Hastalığa yakalanmış bireyler için tedaviye erken başlayabilmek ve şiddetli hastalığa ilerleyişi önceden tespit edebilmek, mortaliteyi önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle, şiddetli hastalığın belirtilerini önceden tespit edebilmek hayati önem taşır. Hastalığın şiddetli seyretmesinde etkili risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, gebelik, obezite, kanser gibi komorbiditeler ile birlikte etnik köken de bulunmaktadır [3]. Konakçı genetik faktörleri SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılık ve şiddetli COVID-19 seyri için risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Ayrıca kritik hastalıkla ilişkili konak genetik varyantları, terapötik gelişim için mekanik hedefleri belirleyebilir.

Gebeler değişen fizyolojileri, enfeksiyonlara karşı artan hassasiyetleri, bazen de bozulmuş mekanik ve immünolojik işlevleri nedeniyle herhangi bir bulaşıcı hastalık salgınında korumasız bir konuma gelirler. Bu durum, fetüsün korunma ihtiyacıyla birlikte, tedavi seçeneklerinin kısıtlanmasına katkıda bulunabilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında özel bir popülasyon olan ve hastalığın ciddi seyri açısından risk altında bulunan gebe COVID-19 hasta popülasyonunun yakın izlemi gerekir. Çalışmamızda gebe COVID-19 hasta popülasyonunda genel popülasyonda COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu öngörülen genetik analizlerin hastalık şiddeti ile uyumu araştırıldı.

COVID-19 seyri farklılıklar gösteren geniş bir spektruma sahiptir. Asemptomatik seyirden ciddi ağır solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilen farklı hastalık formları izlenebilir. Bu durum gebe hastalarda da aynı şekilde değişim gösterir [85]. Sistematik bir derlemede çeşitli ülkelerden analiz edilmiş 435 araştırma ve rastgele seçilmiş gebe vakaları arasında COVID-19 sıklığı %7 olarak belirlenmiştir; bu vakaların %73'ü asemptomatik olarak kaydedilmiştir [138]. Başka bir derlemede ise gebelerin %95'i asemptomatik olduğu ve takipler sonucunda bu

oranın %59'a kadar devam ettiği görülmüştür [139]. CDC'nin 23000'den fazla COVID-19'lu gebe üzerinde yaptığı araştırmada en sık görülen semptomlar sırasıyla; öksürük (%50,3), baş ağrısı (%42,7), kas ağrısı (%36,7), boğaz ağrısı (%34,6), ateş (%32), nefes darlığı (%25,9), tat ve koku kaybı (%21,5) şeklinde rapor edilmiştir [98]. Bu bulgular hastalığın genel seyrinde görülen bulgular ile uyumlu olup gebelerde de hastalık seyrinin gebe olmayan bireylerle paralel olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise olguların sadece %9,5'inin asemptomatik olduğu ve neredeyse tamamının (%90,5) semptomatik olduğu tespit edildi. Semptomlar arasında en sık görülenler öksürük (%58), nefes darlığı (%34,3), kas eklem ağrısı (%33,7) ve ateş (%18,9) idi. COVID-19 dışı en sık görülen semptomlar karın/kasık ağrısı ve bebek hareketlerinde azalma/hissedememe olarak saptandı (Tablo 4.2). Öksürük ve nefes darlığı semptomu ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptandı ve klinik şiddet arttıkça bu şikayetler belirginleşti. Baş ağrısı ve kas eklem ağrısı gibi daha subjektif şikayetlerin ise hafif hastalığa sahip gebelerde belirgin olduğu bulundu (Tablo 4.12). Literatürle uyumlu olarak ateş semptomu gebe kadınlarda normal popülasyona göre daha az görüldü. Nefes darlığı ise gebelik trimesteri arttıkça ve yoğun bakımdaki hastalarda daha ön planda gözlendi. Genel olarak değerlendirildiğinde; semptomatik hasta sayımızın literatürde bildirilen oranlardan daha fazla olması bu çalışmanın riskli durumlarda filyasyon için taranan gebeleri değil genellikle şikayetleri olduğu için hastaneye başvuran gebeleri kapsaması ile ilişkilendirildi. Gebe hastalarımızın hastaneye başvuru şikayetleri genel olarak literatür ile uyumlu idi.

ABD-NIH kriterlerine göre COVID-19 olgularında hastalığın ağırlığı 5 grupta (asemptomatik, hafif, orta, ciddi, kritik) kategorize edilmiştir [25]. COVID-19'lu 64.000'den fazla gebelik vakasının sistematik incelemesinde, %17,4'ünde pnömoni, %13,4'ünde ARDS, %3,3'ünde YBÜ ihtiyacı, %1,6'sında invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı görülmüştür. YBÜ ihtiyacı, COVID-19'lu gebelerde, COVID-19 pozitif olmayan üreme çağındaki gebe olmayan kadınlara kıyasla (OR:2,13) ve COVID-19 negatif gebelere kıyasla (OR:19) daha yüksek bulunmuştur [138]. Şahin ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları 533 gebeyi içeren çalışmalarında enfekte gebelerin nazal oksijen ihtiyaç oranlarını %3,2, NIMV ihtiyaçlarını %0,5, IMV ihtiyacını %0,4, yoğun bakım ihtiyacını %1,3 ve maternal mortalite oranlarını %0,4 olarak tespit etmişlerdir [140]. Çalışmamızda gebelerin %42'sinde hafif hastalık,

%8,9'unda kritik hastalık mevcuttu. Çalışmaya katılan gebelerin 16'sı (%9,5) yoğun bakımda takip edildi. Gebelerin 83'ünün (%49,1) oksijen ihtiyacı olurken 20'sine (%11,8) NIMV, 7'sine (%4,1) IMV desteği verildi (Tablo 4.7). Çalışmamızdaki oranlar literatürde yaygın olarak bildirilen nazal oksijen, NIMV, IMV ve yoğun bakım oranlarından nispeten yüksek olarak bulundu. Bu durum hastanemizin pandeminin başlangıcından itibaren kliniği şiddetli olan gebelerin yönlendirildiği referans merkezi olması ile ilişkilendirildi.

Hastalığın seyrinin gebeliğin trimesterlerine göre farklılık gösterip göstermediği ile ilgili olarak halen çok net bilgiler bulunmamaktadır [108, 140]. Pandemi başlangıcında Tuğ ve arkadaşlarının çalışmalarında gebelik haftasının COVID-19 hastalığının kliniğine etkisi değerlendirilmiş ve gebelik haftasının hastalığın şiddetini, yoğun bakım kabulü ve oksijen desteği almayı etkilediğini bulmuştur [141]. Çalışmamızda, hastaların tanı anında gebelik trimesterlerine göre dağılımı incelendiğinde; hastaların %15,4'ü (n:26) birinci trimesterde, %29,6'sı (n:50) ikinci trimesterde ve %55'i (n:93) ise üçüncü trimesterde olduğu (Tablo 4.33) kritik şiddette gebelerin %93,3'ü üçüncü trimester olan gebeler olduğu belirlendi. Gebelik trimesteri ilerledikçe hastalık şiddeti ciddi gebe oranının arttığı gözlemlendi. (Tablo 4.19, Tablo 4.20 ve Tablo 4.21). Çalışma sonuçlarımızın ülkemizde yapılan bu çalışma ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Gebelik sürecinde COVID-19 tanısı koymak için RT-PCR testi ve toraks BT taraması sıklıkla önerilir. BT, viral pnömoniye dışlama veya doğrulamak için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilir ve fetal radyasyon maruziyeti de güvenilir sınırlardadır. Bir çalışmada, toraks BT'nin tanısal duyarlılığının RT-PCR'ye kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (%98'e karşı %71). Bu bulgu, bazı durumlarda COVID-19'u daha erken ve daha güvenilir bir şekilde tespit edebileceğini göstermektedir. Ancak, her iki testin de avantajları/ dezavantajları vardır ve her hasta için uygun olan test veya testlerin seçimi, duruma bağlı olarak değişebilir [142]. Çalışmamızda gebelerin %53,3'üne (n:90) radyolojik görüntüleme yapılmadığı görüldü. Gebede BT çekilemeyeceğine yönelik önyargılar ve yasal kaygılar olası nedenler olarak düşünüldü. Çalışmamızda radyolojik görüntüleme yapılan hastaların %19'unda (n:15) radyolojik bulgu saptanmadı. Görüntüleme bulgusu saptanan hastaların (n:64) 43'ünde (%67,2) %50 ve altında tutulum olduğu, 21'inde (%32,8) ise %50'nin üzerinde tutulum olduğu görüldü. Görüntüleme bulgularının

özelliklerine bakıldığında ise literatür ile uyumlu olarak en sık görülen bulgular; hastaların 40'ında (%62,5) buzlu cam infiltrasyonu ve 22'sinde (%34,4) görülen buzlu cam infiltrasyonu+ konsolidasyon bulgusu idi.

COVID-19'da laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesiyle ilgili birçok yayın bulunmaktadır. Lökosit sayısı genellikle çalışmalara göre değişkenlik gösterir. Bazı çalışmalarda lökositoz bildirilirken, diğerlerinde lökopeni görülebilir. Bununla birlikte, lenfosit ve trombosit sayısı pek çok çalışmada anlamlı düzeyde azalmış olarak belirtilmiştir [19, 44, 143, 144]. Çalışmamızda hastalık şiddeti için potansiyel öngörücülerin bir listesini sağlamak üzere laboratuvar parametreleri ile klinik şiddeti kıyasladı. COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddetine göre laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hastalık şiddeti arttıkça lökosit ve nötrofil değerinin arttığı, lenfosit değerinin azaldığı görüldü. Albümin ve üre düzeyi hastalık şiddeti arttıkça düşerken; ferritin, LDH, troponin, fibrinojen, glukoz, CRP ve prokalsitonin değerlerinin hastalık şiddeti arttıkça anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi. Hastalık şiddeti arttıkça KCFT yükseklik oranının arttığı belirlendi (Tablo 4.30). Hastalık şiddeti 2 grup şeklinde incelendiğinde de ciddi hastalarda daha fazla oranda KCFT yüksekliği saptandı. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, prokalsitonin COVID-19'un şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir [144, 145]. Bizim çalışmamız da benzer şekilde prokalsitonin arttıkça hastalığın şiddetinin artmakta olduğu bulunmuştur. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda hastaneye kabul edildikten sonra, lenfopeni ile yüksek konsantrasyonlarda CRP ve LDH kombinasyonları daha ciddi akut akciğer hasarını öngörebilir sonucuna varmışlardır [146]. Cheng ve arkadaşları [147]'nin yaptığı bir meta-analizde ferritin düzeyleri ile ciddi hastalık arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya koyulmuş olup bu çalışma da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Başka bir çalışmada, hastalığı şiddetli ve şiddetli olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların ortak laboratuvar bulguları arasında lökopeni, lenfopeni ve yüksek CRP (C-reaktif protein) seviyeleri yer almaktadır. Gruplar arasında en belirgin fark, CRP seviyelerinde görülmüştür. Şiddetli hastalık grubundaki hastalarda, CRP değerleri, şiddetli olmayan gruba kıyasla ortalama 1,66 kat daha yüksek bulunmuştur [148]. Çalışmamızda ise COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddetini tahmin etme üzerine yapılan regresyon analizinde açıklayıcılık %65.2, tahmin etme gücü %58.0 olarak saptandı. Bu

modelde gebelik trimesteri, albümin, nötrofil, ptt, CRP, satürasyon ve fibrinojen kullanıldı. Regresyon modelinde satürasyon ve CRP anlamlı çıktı ve hastalık şiddetine etkili bulundu. CRP yükseldikçe ve satürasyon azaldıkça hastalığın şiddetlendiği tespit edildi. Ayrıca CRP değerinin takibi mutasyon dönemi ve gebelik trimesterinde etkili faktörler olduğunu saptandı. Üçüncü trimesterde olan ve Omicron mutasyonu olan gebelerde CRP değerinin daha yüksek olduğu bulundu. COVID-19'lu gebelerde CRP değerinin takipte hastalık şiddeti ve oksijen desteği ile anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlendi. Oksijen desteği alan grupta CRP değerindeki düşüş almayanlara göre daha belirgindi.

Ying Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 5570 hastayı içeren 30 çalışmayı inceleyerek COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranının hastalığın şiddetini belirlemedeki rolünü araştırmışlardır. Tüm vakalar COVID-19 testiyle doğrulanmıştır ve bu hastaların 1603'ü şiddetli, 3967'si ise şiddetli olmayan hastalık grubunu oluşturmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, nötrofil/lenfosit oranının şiddetli hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu ve hastalık şiddetini belirlemede %82 sensitivite ve %77 spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir [149]. Biz de çalışmamızda lökosit değerinin takibinin hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul, oksijen desteği ve entübasyon ihtiyacı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu saptadık. YBÜ'ye kabul edilenlerde lökosit değerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Lökosit değerinin takipte mutasyon durumu ile ilişkisi incelendiğinde mutasyon bildirilmeyen hastalarda başlangıç değerinin en düşük olduğu, en yüksek seviyelere ise Omicron mutasyonu olan hastalarda ulaştığı görüldü. Lenfosit değerinin takipte gebelik trimesteri, hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul, oksijen desteği ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Oksijen desteği alan hastaların başlangıç ve takipteki lenfosit değerlerinin oksijen desteği almayanlara göre daha düşük olduğu izlendi.

YBÜ'ye kabul ile laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; YBÜ kabulü olanlarda olmayanlara göre lökosit değerinin daha yüksek olduğu ( $p<0,002$ ) ve lenfosit değerinin daha düşük olduğu ( $p=0,289$ ) nötrofil değerinin ise anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p=0,001$ ). Ayrıca YBÜ'ye kabul edilenlerde LDH, AST, glukoz, ferritin, PCT, troponin ve CRP'nin kabul edilmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulundu. COVID-19'lu gebelerin YBÜ'ye kabulünü öngörmek üzerine yapılan regresyon analizinde modelin açıklayıcılığı %49.5 ve tahmin etme gücü %86,7

olarak saptandı. Özellikle regresyon modelinde albümin yoğun bakım yatışına etkili bulundu. Çalışmamızda YBÜ'ye kabul gözlenen gebelerde takipteki D-dimer seviyesinin giderek arttığını, 7-10. günde D-dimer seviyesinin bariz şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak COVID-19'un hemostaz parametrelerini bozabileceği, bu gebelerin çoğunlukla antitrombotik kullandığı ve buna bağlı kanama artışı olabileceği çıkarımlarının pratiğe yansımadağını ve istatistiksel fark oluşturmadığını gözlemledik. Bu konuda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir [44, 150, 151].

Gao ve arkadaşlarının 14 makaleyi derledikleri çalışmalarında COVID-19 pozitif gebelerin yaklaşık 1/3'ünde eşlik eden komorbidite tespit etmişlerdir [93]. Lokken ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık görülen komorbiditeleri hipotiroidi, astım, tip 2 DM ve hipertansiyondur. Çalışmaları ek olarak hastaneye yatış gerektiren gebelerde en az bir komorbidite olma oranını %45 bulmuş olup hastalığı ayaktan atlananların komorbidite oranının yaklaşık 2.5 katı olduğunu tespit etmişler [96]. Çalışmamızda da gebelerin %75,1'inde (n:127) ek hastalık saptanmazken %24,9'unda (n:42) altta yatan kronik hastalığı olduğu tespit edildi. En sık tiroid bozukluğu ve astım komorbidite olarak tespit edilmiş olup literatürle benzer idi.

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Gebe Takibi rehberi "orta ve şiddetli hastalık varlığını ve hafif hastalık ile birlikte komorbidite varlığını (Vücut kitle indeksi>30 kg/ m<sup>2</sup> , gestasyonel DM, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, preeklampsi, >35 yaş, yüksek venöz tromboemboli riski, diğer maternal tıbbi hastalıklar) COVID-19 enfeksiyonu geçiren gebelerde hospitalizasyon kriterleri olarak önermektedir [152]. Lokken ve arkadaşlarının çalışmasında gebelerde hastaneye yatış oranı %10 olarak tespit edilmiştir [96]. Bizim çalışmamızda ise yatış oranı %81,7 (n:138) olarak saptanmış olup bu farklılık hastanemizin referans merkez olması nedeniyle daha şiddetli hastalığı olan ve yatış gerektiren hastaların bize yönlendirilmesine bağlandı. Yine klinikler arası yatan hasta yoğunluğu, hospitalizasyon kararında klinisyen görüş farkı gibi faktörlerin de sonuçlar üzerinde etkisi olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamızda YBÜ'ye kabulle ilişkili faktörler değerlendirildiğinde; hastalık şiddetinin, oksijen ihtiyacının, delta mutasyon durumunun, ileri gebelik haftasının anlamlı ilişkisi olduğu görüldü. YBÜ'ye kabul edilen COVID-19'lu gebelerin hastaneye başvuru süresinin ortanca değeri 4 gün (min-max:1-9) iken YBÜ'ye kabul

edilmeyenlerde bu değerin 2 gün (min-max:0-12) olduğu tespit edildi. YB'ye kabul edilen gebelerin hastaneye daha geç başvurdukları saptandı (p=0,076). Gestasyonel DM ve preeklampsi olan gebelerde YB'ye yatış oranlarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.26).

İlk olarak 2020'nin ikinci yarısında tanımlanan Birleşik Krallık Alfa varyantı, ardından 2020 Ekim'in başlarında, Güney Afrika'da Beta varyantı tespit edildi. Ocak 2021'de Japonya'da Brezilya'dan gelen yolcularda Gama varyantı tespit edildi. Sonrasında Delta varyantı, şubat 2021'den bu yana Birleşik Krallık'ın birçok yerinde ve diğer ülkelerde baskın varyant haline geldi. Bu çeşitlilikten dolayı pandemi seyrinde artan hasta sayısı varyantların etkileri ile ilişkili olabilir grşu hakim olmuştur [153]. Sonrasında gebelikte Delta varyantı ölüm oranının Mississippi'de arttığı bildirilmiştir [154]. Çalışmamızda da Delta mutasyon olan gebelerde yoğun bakım kabulü daha fazla oranda idi (Tablo:4.22). Çalışmamızda ayrıca Delta mutasyon olan hastalarda KCFT yüksekliliği daha fazla oranda tespit edildi (p=0,005) (Tablo 4.29). Basit bir biyokimya testi olan KCFT testi ile ağır seyir gösteren Delta varyantı gebelerin erken tespiti mümkün olabilir. Varyantların gebelerde COVID-19 hastalığının şiddetine etkisi ile ilgili çalışmaları kısıtlıdır bu konuda araştırmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19'dan etkilenen bireyler için en uygun tedavi henüz belirlenememiştir. Salgın başlarında yayınlanan kılavuzlara göre tedavi gerektiren hastalıkta antiviral olarak hidrosiklorokin daha fazla kullanılmaktayken ilerleyen dönemde yerini favipravire bırakmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan en güncel kılavuzda gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu için tedavisiz izlem seçeneğinin öncelikle düşünülmesi önerilmektedir [155]. Gebelerde kullanıldığında teratojenik etkisi görülmediği belirtilen lopinavir/ritonavir çalışmamızda 50 hastada kullanılmıştır. Dubey ve arkadaşları çalışmalarında enfekte gebelerin yaklaşık yarısında antiviral kullanımı olduğunu tespit etmiş olup bu oran çalışmamızla benzerdir [156]. Çalışmamızda COVID-19 tedavisinde antiviral kullanımı incelendiğinde; hastaların %62,1'ine (n:105) antiviral tedavi verilmezken %29,6'sı (n:50) lopinavir/ritonavir, %1,2'sinin (n:2) hidrosiklorokin, gebeliği tamamlanan 11 hastanın (%6,5) favipravir tedavisi aldığı ve 1 hastanın (%0,6) ise çoklu antiviral kullandığı görüldü. Antibiyotik tedavi oranı ise Toro ve arkadaşlarının çalışmasında %70 tespit edilmiş olup bizim çalışmamızda gebelerin antibiyotik

kullanımları incelendiğinde hastaların %56,2'sinin (n:95) herhangi bir antibiyotik kullanmadığı saptandı [86]. Antibiyotik kullanan hastaların büyük bir çoğunluğunda seftriakson (%21,9; n:37) tercih edildiği gözlemlendi. Hastanede yatış gerektiren hastalarda ve postpartum dönemde hastalara venöz tromboemboli profilaksisi için DMAH verilmesi önerilmektedir [157]. Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında DMAH tedavisi uygulama oranı %41 olup bizim çalışmamızda antikoagülan tedavi kullanımı incelendiğinde; hastaların %92,9'una (n:157) DMAH verildiği görüldü [140]. Literatür ile karşılaştırıldığında tedavi rejimleri farklılık göstermektedir. Bunun nedeni ulusal tedavi algoritmalarının farklı olmasıdır. Hastanemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan tedavi rehberi uygulanmaktadır.

Salgının başında terapötik çabalar solunum bakımını optimize etmeye, antikoagülasyon ve kortikosteroidler kullanarak trombotik ve inflamatuvar komplikasyonları yönetmeye ve mevcut antiviral tedavileri yeniden denemeye odaklandı. Etkili SARS-CoV-2 karşıtı ilaçların eksikliği sebebi ile eski bir tedavi olan konvelasan plazma COVID-19 için de yeniden önerildi. Şimdiye kadar yayınlanan çok sayıda çalışmanın birleştirilmiş analizleri, özellikle yüksek titrelerde nötralize edici anti-SARS-CoV-2 antikorları içerdiğinde ve şiddetli COVID-19'un klinik seyri sırasında erken kullanıldığında plazma tedavisinin yararlı etkisini büyük ölçüde doğrulamaktadır [158, 159]. Gebelikte COVID-19 tedavisinde konvelasan plazma kullanımına ilişkin literatürün ilk sistematik incelemesini yapan bir çalışmada 12 vaka analiz edilmiş. Yayınlanan literatür verilerinin analizi, şiddetli COVID-19 hastası gebelere plazma uygulamasının anneye ve fetusa faydalı etkilerini destekliyor görünüyor [160]. Gebeler, ilaç çalışmalarında geleneksel olarak az temsil edilen bir gruptur, ancak fetal ve neonatal ilaç maruziyetine ilişkin etkileri olan gebeliğin benzersiz fizyolojisi nedeniyle istenmeyen anne-fetal olaylar açısından yüksek riskli bir gruptur. Antiviral ajanların potansiyel teratojenik etkisi ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı yetersiz antikor yanıtından sorumlu olabilecek gebelikle ilişkili bağışıklık depresyonu göz önüne alındığında, COVID-19 tedavisi konusu gebelerde daha kritiktir. Bu tür özel özelliklere sahip bu hasta grubunda plazma transfüzyonu yoluyla pasif immünoterapi çekici olsa da sonuçları ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda COVID-19 tedavisinde antikor tedavileri incelendiğinde; 26 hastada (%15,4) şiddetli klinik tablo nedeni ile konvelasan plazma tedavisi verildiği görülmektedir. Konvelasan plazma tedavisinin COVID-19'lu

gebelerde kullanımı değerlendirildiğinde, hastalık şiddeti hafif-ciddi şeklinde 2 grup halinde incelendiğinde de konvelesan plazma tedavisi alan gebelerin tamamının (%100) ciddi hastalık grubunda olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Entübe edilen gebelerde konvelesan plazma tedavisi verilme oranı daha yüksek bulundu. Konvelesan plazma tedavisi alan gebelerin tamamına yakınının (%96,2) oksijen desteği aldığı ve radyolojik görüntüleme de ağır tutulum derecesi olan hastalarda plazma tedavisinin daha çok kullanıldığı saptandı (Tablo 4.27). Çalışmamızda anne ölüm oranı bulunmaması ve gebelerde taburculukta oksijen konsantrasyonu ihtiyacı olan vaka sayısının çok az olması tedavi yanıtının olumlu olması ile ilişkilendirilebilir.

Sistemik kortikosteroidler, hiperinflamasyonu önledikleri için COVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılır. Mevcut kanıtlar mortalite üzerinde hafif bir fayda olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda immünomodulator tedaviler incelendiğinde; hastaların %30,2'sinde (n:51) steroid tedavisi gerektiği, steroid tedavisi başlanan gebelerin %3'ünün (n:5) 40 mg prednol, %11,8'inin (n:20) 80 mg prednol tedavisi kullandığı görüldü. Şiddetli COVID-19'a bağlı klinik tablo nedeniyle hastaların %15,4'üne (n:26) 250 mg prednol tedavisi verildiği saptandı. Gebelerde steroid tedavisi kullanımı incelendiğinde, COVID-19'a bağlı kritik hastalığı olan gebelerin tamamında steroid kullanıldığı ve steroid tedavisi kullanan gebelerin ciddi/şiddetli hastalığa sahip olma, entübasyon, oksijen desteği alma ve radyolojik görüntüleme tutulum düzeyi oranının daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.28). Şu ana kadar sistemik kortikosteroidler, COVID-19 için az sayıdaki tedavi seçeneğinden biridir. Bununla birlikte bu tedavi seçeneğinin etkisinin büyüklüğü, kanıtların kesinliği, optimal tedavi rejimi ve en fazla fayda görecektir hastaların seçimi değerlendirilmesi gereken faktörlerdir. Wagner ve arkadaşlarının yaptıkları 8075 kişiyle 11 araştırmayı içeren bir derlemede yaklaşık 3000 kişiye çoğunlukla deksametazon olmak üzere kortikosteroid verilmiş. Kortikosteroidler tedaviden sonraki 60 güne kadar herhangi bir nedene bağlı ölüm sayısını hafif bir şekilde azaltmaktadır. Derlemedeki bir çalışma (299 kişi), başlangıçta solunum cihazına bağlı kişilerin, kortikosteroidler nedeniyle normal bakıma göre daha fazla gün boyunca ventilasyondan uzak kaldıklarını, dolayısıyla kortikosteroidlerin insanların semptomlarını iyileştirebileceğini bildirdi. Tüm bu sonuçlar ile sistemik kortikosteroidlerin semptomatik COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan kişilerde tüm nedenlere bağlı ölümleri muhtemelen biraz azalttığını göstermektedir. Düşük

kesinlikli kanıtlar ise ventilatörsüz gün sayısında da bir azalma olabileceğini düşündürmektedir [161]. COVID-19 hastalarını değerlendiren başka bir randomize kontrollü çalışmada ise 250 mg metilprednizolon tedavisinin faydaları gösterilmiş [162]. Benzer şekilde Batirel ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek doz kortikosteroidlerin standart tedavilere göre daha faydalı olduğu, 250 mg metilprednizolon ile 6 mg/gün deksametazon eşdeğerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir [163]. Ayrıca Amerikan Bulaşıcı Hastalıklar Derneği, kortikosteroidlerin COVID-19'da rutin kullanımına ve ARDS varlığına ilişkin önerilerde bulunmuştur [164].

Dubey ve arkadaşları gebelerin %35'inin başarıyla tedavi edilip gebeliği devam ederken taburcu edildiğini raporlamışlar [156]. Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında ise gebeliğin enfeksiyon sonrası devam etme oranını %73.1, enfekte iken doğum oranını %24.5 olup çalışmamızdaki verileri uyumludur [140]. Çalışmamızda yer alan hastaların %24,3'ünün (n:41) taburculuk sırasında gebeliği sonlanmıştı. Hastaların %75,7'sinin ise (n:128) hastaneden taburculuğu sırasında gebeliği devam ediyordu. Cheung ve arkadaşları COVID-19 pozitif gebelerde faktörlerin düzeltilmesinden sonra, sezaryen doğumun, klinik kötüleşme ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ifade etmiştir [165]. WHO, doğum indüksiyonu ve sezaryen kararının yalnızca tıbbi olarak gerekçelendirildiğinde ve maternal-fetal duruma göre yapılmasını önermektedir. Tek başına COVID-19 pozitif durumu sezaryen için bir gösterge değildir. Bu nedenlerle hastalara cerrahi yük bindirilmemesi için maternal ve fetal durum elverdiği ölçüde doğum geciktirilmeli mümkünse hastalığı atlattıktan sonra gerçekleştirilmelidir.

Türkiye'de 2017 verilerine göre Robson klasifikasyonu kullanılarak yapılan bir çalışmada Türkiye'deki sezaryen oranı %51.2 olarak saptanmıştır [166]. COVID-19 enfekte gebelerin değerlendirildiği iki adet meta-analizde, COVID-19 enfekte gebelerin yaklaşık olarak % 50 sinin sezaryen ile doğurduğu saptanmıştır [85, 167]. Yayınlanmış çalışmaların çoğunda sezaryen endikasyonlarının tıbbi endikasyonlara bağlı olup olmadıkları net değildir. Buna yönelik yayınlanmış bir başka çalışmada ise COVID-19 enfekte gebelerin sezaryen yoluyla doğumlarının yüksek oranda erken doğum olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada sezaryen endikasyonları değerlendirildiğinde en sık endikasyonun COVID-19 pnömonisi olduğu belirtilmiştir [168]. Çoğu çalışmada, sezaryen doğum endikasyonu açıkça belirtilmemiştir ve

kararın, yeni bir viral enfeksiyonun potansiyel sonuçlarına yönelik anlaşılır endişeden etkilenmiş olması mümkündür. Bizim çalışmamızda, gebelerin acil sezaryen gerekliliği değerlendirildiğinde, hastaların %21,9'unun (n:37) acil sezaryen endikasyonu olduğu tespit edildi. Acil sezaryen gereken hastaların 11'inde (%29,7) COVID-19'a bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile sezaryen endikasyonu gelişirken, 26 hasta (%70,3) COVID-19 dışı sebeplerle acil sezaryene alındığı saptandı. Salgınının başlangıcında gözlemlenen yüksek sezaryen oranları, literatürde özellikle dikkat çekiciydi. Ancak, zamanla farklı sağlık merkezlerinden gelen verilerle bu oranların düştüğü görülmüştür. Ek olarak literatürde görülen yüksek sezaryen oranlarının nedeni pandemi başlangıcında hastanelerin organizasyonundaki yetersizlikler nedeniyle doğumhanelerde negatif basınçlı odaların sayısı azken, ameliyathanelerde negatif basınçlı odalar hızla kurularak sağlık personeli korumak adına sezaryen tercih edilmesi olabilir. Aslında gebenin solunum durumunun acil doğum gerektirdiği durumlar dışında, tek başına COVID-19'un varlığı sezaryen için bir endikasyon değildir. Bu nedenle, doğum şekli sadece hastanın tercihine veya vajinal doğumla ilgili obstetrik kontrendikasyonların varlığına göre belirlenir. COVID-19 pozitif gebelerin doğum şekli ve zamanlaması, hastalığın şiddetine, mevcut komorbiditelere ve obstetrik endikasyonlara göre bireysel olarak belirlenmelidir.

Khalil ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analizde, RT-PCR ile doğrulanmış SARS-CoV-2'li gebeler üzerinde 2567 kadını kapsayan 20 çalışma analiz edilmiş. Bu araştırmalardaki tüm gebelerin %52,4'ü sezaryen ile %48,3'ü normal vajinal doğum yapmıştır. Çoğunluğu (%18.4) iyatrojenik olan erken doğum (37 hafta altındaki) oranı ise %21.8 olarak raporlanmış [169]. Şiddetli kliniği olan COVID-19 hastalarında hafif şiddetli olanlara göre 4.2 kat daha fazla preterm doğum görülmektedir [105]. Bu sebeplerle hastalığın şiddeti arttıkça erken doğumu tetiklemesi ve artan sezaryen oranları kolaylıkla öngörülebilir olmuştur. Bizim çalışmamızda da şiddetli/kritik hastalığı olan gebelerin sezaryen oranı, orta/hafif hastalığı olan gebelere göre daha fazla bulundu. Bunun nedeni maternal genel durumun acil doğumu gerektirmesi veya kliniği şiddetli olan gebelerde fetal distressin daha fazla olması nedeniyle fetal nedenlerle de acil sezaryen gerekmesine bağlanabilir. Daha iyi kontrol edilen bir anne hastalığının COVID-19'da erken doğum riskini azaltıp azaltamayacağını belirlemek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampsi, dünya genelinde gebeliklerin %2-8'ini etkileyen ve anne ölümü ile perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biri olarak kabul edilir [170]. Literatürde yer alan çalışmalarda COVID-19 tanılı gebelerde preeklampsi sıklığı %2,9 ile 9,5 arasında değişkenlik göstermektedir [85, 86, 156, 168]. Çalışmamızda yer alan hastaların gebelikle ilişkili durumları değerlendirildiğinde hastaların %11,2'sinde (n:19) gebelikle ilişkili durum saptanırken %88,8'sinde (n:150) herhangi bir durum tespit edilmedi. Gebelikle ilişkili durumlar irdelendiğinde ise Gestasyonel DM 10 hastada gözlenirken preeklampsi/eklampsi sıklığı ise %4,7 (n:8) olarak bulundu.

COVID-19 oldukça heterojen klinik tablolar sahip bir hastalıktır. Ciddiyetle ilişkili konakçıya ait faktörler açısından, yaş, başlangıçtaki sağlık durumu, önceden var olan hastalıklar, sigara içme öyküsü ve önceki aşılara ek olarak bireysel genetik temel, hastalık duyarlılığına, şiddete ve sonuçlara katkıda bulunur. İnsanın genetik temeli, farklı cinsiyetlere, ABO kan gruplarına, HLA genotiplerine, etnik gruplara ve coğrafi geçmişe sahip popülasyonlar arasında önemli miktarda COVID-19 çeşitliliğine yol açabilir. Literatüre bakıldığında ikiz çalışmaları, öngörülen COVID-19 için %31 kalıtsallık göstermiştir. Williams ve arkadaşlarının İngiliz soyundan aynı cinsiyetten ikizleri (  $n = 3261$ ), içeren çalışmasında amaç, TwinsUK çalışmasına kayıtlı ikiz olan uygulama katılımcılarında COVID-19 semptomlarının kalıtsallığını tahmin etmek ve enfeksiyonun konak genetik mekanizmalarına ışık tutacak genom çapında ilişkilendirme çalışmasına uygun fenotipleri belirlemek olarak belirlenmiştir. Öngörülen COVID-19 fenotipindeki varyansın %31'inin genetik faktörlerden kaynaklandığını bildirmişlerdir [171]. Bu değer, diğer viral enfeksiyonlara yönelik kalıtım tahminleriyle uyumludur. COVID-19 için gen ekspresyonu ve protein fonksiyonu değişiklikleriyle ilgili çeşitli gen varyantlarının bireysel duyarlılığı, ciddiyeti ve sonuçları açıkladığı bir çok çalışmada rapor edilmiştir [172, 173]. Farklı ırksal ve etnik kökene sahip bireyler farklı alel varyantları barındırır ve gen ifadesi bireyin biyolojik yaşına ve cinsiyetine göre farklılık gösterir. Hem aday gen hem de GWAS çalışmaları genetik temeli hakkında önemli bilgiler sunar. Bu çalışmalar enfeksiyonla ilgili genetik lokusları tanımlar ve kısmen genetik duyarlılığı belirleyen alelik polimorfizmleri belirler. SARS-CoV-2 patogenezini anlamak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için duyarlılık ve şiddetten sorumlu genetik faktörlerin analiz edilmesi esastır. Pairo-Castineira ve arkadaşları 2.000'den fazla COVID-19

hastasında yapılan bir GWAS çalışmasında, *CCHCR1*, *LZTFL1*, *OAS1*, *OAS2*, *OAS3*, *TYK2*, *DPP9* ve *IFNAR2* dahil olmak üzere çeşitli duyarlılıkla ilişkili genleri ortaya çıkarmıştır [117]. Ayrıca COVID-19 HGI, şiddetli solunum semptomları olan 5.000'den fazla hasta da dahil olmak üzere 30.000'den fazla COVID-19 hastası için genetik bilgi toplamış ve benzer sonuçları göstermiştir [174]. Örneğin COVID-19 durumunda, 3p21.31 kromozomu üzerindeki bir genetik lokus, tekrar tekrar hastaneye yatışla ilişkilendirilmiştir [175]. Literatür incelendiğinde, kromozom 3 üzerindeki bir bölgedeki bir haplotipin, SARS-CoV-2 ile enfeksiyon sonucu kritik hastalanmayla ilişkili olduğu ve Neandertaller tarafından modern insanlara katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu haplotipin her kopyası, taşıyıcılarının SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarında yoğun bakıma ihtiyaç duyma riskini yaklaşık iki katına çıkarıyor [176]. Zeberg ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları bir çalışma da benzer şekilde 3. kromozom üzerindeki Neandertal kökenli bir genom bölgesinin etkilerini incelediler. Şiddetli COVID-19 ile ilişkili tüm riskli haplotiplerin, yüksek kapsamlı üç Neandertal genomuyla bir dal oluşturduğunu bulmuşlar. Taşıyıcı sıklıkları açısından, Güney Asya'daki insanların %50'sinin risk haplotipinin en az bir kopyasını taşıdığını, Avrupa'daki insanların ise %16'sının ve Amerikalı bireylerin %9'unun risk haplotipinin en az bir kopyasını taşıdığını bulmuşlar. Doğu Asya'da ise neredeyse yokmuş [177]. Bu nedenle, bu haplotip pandemi sırasında taşıyıcıları için zararlı olmasına rağmen, Güney Asya'da daha erken zamanlarda, belki de diğer patojenlere karşı koruma sağlayarak yararlı olmuş olabilir ya da Doğu Asya'da negatif seçim yoluyla ortadan kaldırılmış olabilir.

Zeberg ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları başka bir çalışma ise kromozom 12 üzerindeki bir bölgedeki haplotipin de Neandertallerden miras kaldığını göstermiştir. Bu bölge, RNA virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar sırasında önemli olan enzimleri aktive eden proteinleri kodlar. Daha önce açıklanan ve şiddetli COVID-19 riskini artıran kromozom 3'teki Neandertal haplotipinin aksine, bu Neandertal haplotipi ciddi hastalıklara karşı koruyucu olarak bulunmuştur. Aynı zamanda daha ılımlı bir etkiye sahip olması ve Afrika dışında dünyanın tüm bölgelerinde önemli sıklıkta meydana gelmesi nedeniyle kromozom 3'deki risk haplotipinden de farklıdır sonucuna varmışlardır. Bu Neandertal haplotipinin, 12. kromozomda oligoadenilat sentetazını dizgileyen *OAS1*, *OAS2* ve *OAS3* genlerini kısmen ya da tamamen barındırdığı tespit edilmiştir. Oligoadenilat sentetazlarının,

virüsler tarafından enfekte edilen hücrelerde antiviral işlevleri olduğu bilinmektedir. Bu sentetazları dizileyen üç gen arasında, COVID-19'u ağır geçirmeye karşı en yüksek direnci sağlayan genin *OAS3* olduğunu bulmuşlardır. GenOMICC çalışmasındaki OAS 3'e ait koruyucu haplotipin indeks varyantının (rs10735079) mevcut üç Neandertal genomunun tamamıyla eşleştiğini tespit etmişlerdir. Yoğun bakıma ihtiyaç duymanın göreceli riski, Neandertal haplotip kopyası başına yaklaşık %22 azaldığını raporlamışlardır. SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunda COVID-19'a karşı ciddi hastalığa yakalanma riskinde yaklaşık %22'lik bir azalma ile ilişkili olan kromozom 12 üzerindeki bu haplotipin Neandertallerden miras alındığını kanıtlamışlardır [178]. Günümüzde haplotip, Sahra'nın güneyindeki Afrika popülasyonlarında neredeyse tamamen yoktur ancak Avrasya'daki çoğu popülasyonda ~%25 ila %30 frekanslarda mevcuttur. Amerika'da, muhtemelen Avrupalı veya Kızılderili kökenli popülasyonlardan gelen gen akışı nedeniyle, Afrika kökenli bazı popülasyonlarda daha düşük frekanslarda meydana gelir [179]. Batı Avrasya'da evrimleşen *Homo neanderthalensis*, *Homo sapiens*'ten farklı bir ekolojik nişte yaşamış olması nedeniyle farklı epidemiyolojik baskılara maruz kalmış ve farklı patolojik dirençler geliştirmiştir. Bu farklılık, Zeberg ve ekibinin çalışmalarına göre, Güney Asyalıların %65'inde ve Avrupalıların %16'sında yaygın olan belirli bir genom bölgesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, Neandertallerden miras kalan ve bazı popülasyonlarda %25-30 sıklıkla görülen bir haplotipin etkileri de gözlemlenmiştir. Kromozom 12 üzerindeki bu haplotipin dünya genelindeki yaygınlığı yaklaşık %30 iken, Avrasya ve Amerika'daki bazı nüfuslarda %50'yi aşmaktadır. Ancak bu haplotip, Afrika'da gen akışının tarih öncesi engeller nedeniyle sınırlı olmuş ve burada gözlemlenmemiştir.

Öte yandan, COVID-19'u daha ağır geçirmeye yatkın bir haplotipin (kromozom 3 üzerinde) sıklığı zaman içinde artmamışken, ağır geçirmeye karşı direnç sağlayan bir haplotipin (kromozom 12 üzerinde) sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Zeberg ve diğer araştırmacılar, bu bulguların yorumlanmasında veri kısıtlılığına dikkat çekmiş ve daha fazla, çeşitli verinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu çalışmalar, genetik etkileşimlerin ne kadar karmaşık ve dolambaçlı olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Genler genellikle tek bir işlevle sınırlı kalmazlar ve modern türlerin her birinde, hatta Neandertal-Sapiens karışımında olduğu gibi kuzenlerden miras kalan çok sayıda gen, karmaşık bir etkileşim ağı içinde birçok

özelliği etkileyebilir. Bu nedenle, tekil genlerden çıkarılan sonuçlar yerine, her bir genin diğer etkilerini araştırmak ve aynı miras hattından gelen genlerin farklı sonuçlar yaratmadığından emin olmak için genomun tamamını göz önünde bulundurmak gereklidir.

Kromozom 12'de şiddetli COVID-19'a karşı koruyucu olan Neandertal haplotipi, oligoadenilat sentetazları kodlayan üç gen OAS1, OAS2 ve OAS3'ün bir kısmını veya tamamını içerir. Bu enzimler interferonlar tarafından indüklenir ve çift sarmallı RNA tarafından aktive edilir. Kısa zincirli poliadenilatlar üretirler ve bu da hücre içi çift sarmallı RNA'yı parçalayan ve virüslerle enfekte olmuş hücrelerde diğer antiviral mekanizmaları aktive eden bir enzim olan ribonükleaz L'yi aktive eder. Bu genlerden hangisinin şiddetli COVID-19'a karşı korumada rol oynayabileceğini araştırmak için OAS genlerinin genomik konumunu şiddetli COVID-19 ile ilişkili SNP'ler açısından irdelemeyi planladık. Kromozom 12 haplotipindeki çeşitli SNP'ler, diğer viral enfeksiyonlar üzerindeki etkileri açısından daha önce incelenmiştir. Neandertal benzeri rs10774671 varyantı, Batı Nil Virüsüne karşı korumayla ilişkilendirilmiştir [132] ve Neandertal benzeri haplotip, hepatit C enfeksiyonlarına karşı interferon tedavisine artan dirençle ilişkilendirilmiştir [180]. SARS-CoV, 2003 yılında ortaya çıkan SARS-CoV-2 ile yakından ilişkilidir ve her yaştan enfekte bireyler arasında yaklaşık %9'luk bir ölüm oranına, yaşlı bireylerde ise çok daha yüksek ölüm oranlarına neden olmuştur. Pandemi öncesi 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise OAS1'deki Neandertal rs2660 varyantının SARS-CoV'ye karşı orta/güçlü koruma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu çalışmanın vaka ve kontrol sayısı açısından sınırlı olduğu bildirilmiştir [181]. Son olarak, OAS genlerinin Neandertal versiyonları, doku kültüründeki hücrelerdeki farklı viral enfeksiyonlara yanıt olarak hem ekspresyon seviyeleri hem de ekleme formları açısından farklı şekilde eksprese edilir [182]. Sonuç olarak literatür taramamızda kromozom 12 üzerindeki Neandertal haplotipinin, mevcut SARS-CoV-2 salgınında ciddi hastalık için koruyucu olduğu bulunmuştur. Avrasya ve Amerika'daki popülasyonlarda sıklıkla %50'ye ulaşan ve bu oranı aşan taşıyıcı frekanslarda mevcuttur. Atalara ait Neandertal OAS lokus varyantları, özellikle Neandertal haplotipinin en az üç RNA virüsüne (Batı Nil virüsü, Hepatit C, SARS-CoV) karşı koruyucu olduğunun bulunması göz önüne alındığında, belki de RNA virüslerini içeren bir salgın nedeniyle Avrasya'daki modern insanlar için avantajlı

olabilir. Bu düşünceyi destekleyen simülasyonlar, Neandertal OAS haplotipinin modern insanlarda pozitif seçim altında olduğunu göstermiştir [182]. Şaşırtıcı bir şekilde, Neandertal benzeri OAS haplotipinin yakın zamanda Avrasya'da sıklığının artmış olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur, bu da seçilimin Neandertal kökenli OAS lokusunu son milenyumda olumlu yönde etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir. Tarihsel zamanlara ait insan kalıntıları üzerinde yapılacak gelecekteki çalışmalar, bunun olup olmadığını ve ne zaman meydana geldiğini açıklığa kavuşturacaktır.

Banday ve arkadaşları, 12q24.13'teki COVID-19 duyarlılığını etkileyen lokusun, Avrupa ve Afrika atalarından hastaneye yatırılan ve hastaneye yatırılmayan hastaları karşılaştırarak, COVID-19 ciddiyeti ile ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Haplotip, 1555 Avrupalı hastada ciddi hastalık korumasıyla ilişkilendirilmiştir. *OAS1* varyantının türetilmiş insana özgü risk alellerinden oluşan ortak bir haplotipin, hastaneye yatırılmayan hastalarla karşılaştırıldığında, Avrupa ve Afrika kökenli hastalarda hastaneye yatırılan COVID-19 riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 klirensi için kritik bir antiviral protein olan *OAS1*'in ekspresyonuna bu varyantların (rs10774671 ve rs1131454) birleşik fonksiyonel katkısına dair kanıt sunulmuştur. Bu nedenle, genetik olarak düzenlenen *OAS1* ekspresyonu, SARS-CoV-2 klirensi ve COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılma riski ile ilişkiye katkıda bulunur sonucuna varılmıştır. Araştırma sonuçları; *OAS1* risk haplotipine sahip bireylerde *OAS1* ekspresyonundaki eksikliğin, pegIFN- $\lambda$ 1 ile erken tedavi ile telafi edilebileceğini göstermektedir. Çalışmanın güçlü yönleri arasında Avrupa - Afrika kökenli SARS-CoV-2 enfeksiyonu laboratuvarca doğrulanmış hastalarda sonuçları değerlendiren genetik analizler ve çoklu genomik veri setlerinin entegre analizleri yer almaktadır. Hipotezler deneysel olarak test edilmesiyle desteklenmektedir. Çoklu ilişkili genetik varyantlar arasında rs10774671 ve rs1131454'ü, *OAS1* içerisinde, COVID-19 şiddeti ve SARS-CoV-2 klirensi açısından en işlevsel olanlar olarak belirlemişler. Sonuç olarak, iki varyantın (rs10774671-G ve rs1131454 -G) risk olmayan alellerinin, *OAS1* transkriptlerinin hastaneye yatış ve ciddi hastalıktan koruduğunu önermişlerdir. Birincil fonksiyonel etkiye, *OAS1* -p46 izoformunu oluşturan rs10774671-G aleli katkıda bulunur. Plasebo grubunda riskli ("Neandertal olmayan") haplotipte viral klirens daha

yavaşmış, ancak tedavi grubu arasında hiçbir ilişki gözlenmemiş; bu durum, interferon tedavisinin genetik OAS1 eksikliklerinden daha ağır bastığını düşündürmektedir [183]. Tartışıldığı gibi enfeksiyon sırasında doğru zamanda interferon tedavisi faydalı olabilir. Bu, özellikle Neandertal olmayan OAS1 haplotipi riskini taşıyan hastalar için geçerli olabilir. Varyantların klinik sonuçları ve tedavi seçenekleri üzerine etkisi düşünüldüğünde toplumdaki riskli allel frekanslarının belirlenmesini öneriyoruz.

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Avrupa kökenli 14.134 vaka ve 1.2 milyon kontrol COVID-19 sonuçları için değerlendirilmiştir. Bu büyük ölçekli 931 proteinin iki örnekli Mendel rastgeleleştirme çalışmasında, bulaşıcı olmayan durumda artan OAS1 seviyelerinin güçlü bir şekilde çok şiddetli COVID-19, hastaneye yatış ve duyarlılık risklerinde azalma ile ilişkili olduğuna dair kanıt sunulmuştur. İleri analizlerde Avrupa kökenli bireylerde OAS1'in koruyucu etkisinin, muhtemelen Neandertal ile introgresyona uğramış p46 OAS1 izoformundan kaynaklandığı gösterilmiştir [137]. OAS proteinleri, RNA virüslerine karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin bir parçasıdır. İn vitro çalışmalarda gösterildiği gibi, interferonlar tarafından indüklenirler ve latent RNase L'yi aktive ederek doğrudan viral ve endojen RNA yıkımı ile sonuçlanırlar. Bu nedenle, OAS1, SARS-CoV-2'ye karşı makul bir biyolojik aktiviteye sahiptir. OAS1'i aktive eden tedaviler mevcut olduğundan, bunları potansiyel COVID-19 tedavileri olarak yeniden konumlandırmaya öncelik verilmelidir. rs10774671, p46 ve p42 izoformlarını oluşturan, OAS1 için bilinen bir varyantıdır. Günümüzde Avrupa kökenli bireylerin çoğu alternatif varyantı (rs10774671-A) taşıyor. Atalardan kalma varyant (rs10774671-G), Afrika popülasyonlarındaki ana aleldir, Neandertal ve Denisovan genomlarında sabitlenmiştir. Bununla birlikte, p46 izoformunun artan ifadesi ile atalardan kalma varyant, Neandertallerden gen akışı yoluyla Avrupa popülasyonuna yeniden dahil edilmiştir. Önceki analizler, rs10774671'de GG veya GA genotipine sahip bireylerin, aynı zamanda dolaşımdaki kanda bulunan baskın izoform olan p46'yı daha yüksek miktarlarda ifade ettiğini göstermektedir. İzoformlar arasında antiviral aktivite açısından farklılıklar gözlemlenmiştir; p46, bazı viral enfeksiyonlarda daha aktiftir. Zhou ve arkadaşları tarafından ölçülen OAS1 seviyelerinin ağırlıklı olarak, COVID-19 sonuçlarına karşı koruma sağlayabilecek p46 izoformunu tanımladığını göstermektedir. OAS1 içeren MR çalışmaları

gerçekleştirerek, p46 izoformunun artan ifadesinin, azalan COVID-19 duyarlılığı, hastaneye yatış ve şiddetli hastalık sonuçlarıyla ilişkili olduğunu bulmuşlar. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar, OAS1'in p46 izoformunun artan seviyelerinin, COVID-19'un olumsuz sonuçlarına karşı koruma sağladığını öne sürüyor. HGI ve GenOMICC çalışmasında ise, OAS3'ün öngörülen ifadesi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişkiler saptanmış [117, 174]. Zhou ve arkadaşlarının çalışması da tam kanda artan OAS3 ekspresyonunun, MR analizlerindeki COVID-19 sonuçlarıyla pozitif ilişkili olduğunu ve genetik sinyallerinin ortak lokalizasyonunu desteklediğini de bulmuşlar [137]. OAS/RNase L sistemi, hücrelerdeki IFN'ye bağlı antiviral yanıtın önemli bir bileşenidir. İnsan genomu tek bir OAS1 genini kodlar, ancak alternatif birleştirme ve ayrıca birleştirmeyi etkileyen tek nükleotid varyasyonları nedeniyle çoklu izoform proteinler üretilir. Farklı izoform proteinlerinde alternatif C-terminal uçlarının mevcudiyeti, protein katlanmasını, protein stabilitesini, sentetaz aktivitesini, protein translasyon sonrası modifikasyonunu ve/veya protein hücre içi lokalizasyonunu etkileyebilir [131]. Antiviral aktivitenin, hücrelerde spesifik hOAS1 izoformlarının ekspresyonu ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Örneğin; p48 ve p52 ekspresyonuna yol açan, ancak p46'ya yol açmayan intron-5/ekson-6 ekleme alıcı bölgesindeki bir A allelinin, insanlarda artmış Batı Nil virüs enfeksiyonu riski ile korele olduğu rapor edilmiştir [132]. Bununla birlikte, dolaşımdaki her izoformu spesifik olarak ölçmek için daha fazla araştırma gereklidir ve toplam OAS1 seviyeleri yerine p46 izoformunun COVID-19 sonuçlarına karşı en koruyucu olup olmadığını daha iyi anlamak için izoform aktivite tahlilleri gerekecektir. Çalışmamızda izoform aktivite tahlilleri yapılmaması kısıtlılıklarımızdandır. Hastalar takiplerinde iyileştikten sonra kontrole geldiklerinde genetik analizleri yapılmış olup aktif enfeksiyon anında izoform tahlilleri yapılamadı. Ancak Zhou ve arkadaşları rs10774671, p46 ve p42 izoformlarını oluşturan, OAS1 varyantını içeren bir çalışma yapmıştır. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak rs4766664 (OAS 1:GEN 1) ve rs10735079 (OAS 3:GEN 2) olmak üzere OAS geninden iki nokta mutasyonu (rs766664 T>G ve rs10735079 G>A) çalışıldı. Çalışmamızda OAS1 ile ilgili sonuçların farklı varyantları incelememizle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Farklı semptom kümelerinin hastane sonuçlarında farklılıklar vardır. Reis ve arkadaşlarının 60.000'e yakın COVID-19 hastasını kapsayan kesitsel çalışmasında

ateş ve nefes alma zorluğunun hastaneye yatış ve ölüm olasılığını önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiş. Tersine burun akıntısı, boğaz ağrısı, ishal, baş ağrısı, hastaneye kaldırılma ve mortalite ihtimalinin azalmasıyla ilişkilendirilmiş. Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, ikinci semptomların COVID-19'un ciddi sonuçlarına karşı koruyucu bir etkiyi gösterebileceği sonucuna varmıştır [184]. COVID-19'un farklı belirti ve semptomlarının gelişiminde insan genetiğinin rolünü değerlendiren çalışmalar ise azdır. Williams ve arkadaşları İngiltere'de farklı COVID-19 semptomlarının geliştirilmesinde kalıtsal bileşenlerin varlığını araştırmak için 3261 aynı cinsiyetten ikizi kapsayan bir çalışma planlamış. Çalışmalarında kalıtım unsurlarının deliryum, ishal, yorgunluk, anozmi ve iştahsızlık gibi belirli semptomları etkilediği bulunmuştur [171]. Bizim çalışmamızda Gen 1 ve Gen 2 normal, taşıyıcı ve homozigot mutant durumuna göre başvuruda semptom varlığı, COVID-19 uyumlu semptom, ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas eklem ağrısı, tat koku kaybı, ishal, ÜSYE semptom, bulantı kusma semptomlarında farklılık tespit edilmedi.

Güçlü kanıtlar, COVID-19'un neden olduğu kritik hastalığın, hastanede yatan hastalar arasında bile, hafif veya orta dereceli hastalıktan niteliksel olarak farklı olduğunu göstermektedir. Farklı semptom paternleri ve immünoşpresif tedaviye belirgin farklı tepkiler gösteren çok sayıda farklı hastalık fenotipi vardır. Solunum yetmezliği olmayan hastalarda, kortikosteroidlerle tedavinin zararlı olduğunu gösteren bir eğilim varken, kritik solunum yetmezliği olan hastalarda önemli bir yararı vardır. Bu temelde, kritik COVID-19 solunum yetmezliği olan hastaların farklı bir patofizyolojiye ve genetik zemine sahip olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında dolaşan proteinlerin etiyolojik rolünü anlamak zordur çünkü enfeksiyonun kendisi sıklıkla dolaşımdaki protein seviyelerinde büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle, sitokin gibi dolaşımdaki bir proteindeki bir artışın kötüleşen bir sonuçla ilişkili olduğu görünebilir, ancak aslında sitokin bu enfeksiyona konağın yanıtı olabilir ve bu sonucun hafifletilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, bir kişinin bir protein düzeyine başlangıçtaki yatkınlığını yansıtacak olan, enfekte olmayan durumdaki protein düzeylerinin genetik belirleyicilerini belirlemek önemlidir. Önceden tıbbi durumları olmayan (büyük popülasyonda istatistiksel anlamlılığı önleyecek çok düşük minör alel frekansı) genç sağlıklı bireylerde şiddetli viral hastalığın yeni monogenik nedenlerini keşfetmek için

vaka raporu çalışma yöntemi önerilmektedir. Şiddetli hastalıklarla ilişkili farklı etki boyutlarına sahip yaygın ve nadir genetik varyantları keşfetmek için ve genel popülasyon için ise GWAS çalışmaları önerilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında özel bir popülasyon olan ve hastalığın ciddi seyri açısından risk altında bulunan gebe COVID-19 hasta popülasyonunu (belli bir yaş grubunda, ek hastalıkları olmayan, ortak cinsiyette) içeren bir çalışma planladık. Gebeler değişen fizyolojileri, enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıkları ve bozulmuş mekanik ile immünolojik işlevleri nedeniyle herhangi bir bulaşıcı hastalık salgınında savunmasız bir grubu oluşturur. Bu durum, fetüsün korunması ihtiyacı ile tedavi seçeneklerinin sınırlı olması arasında bir denge gerektirir. Kritik hastalıkla ilişkili konak genetik varyantları, terapötik gelişim için mekanik hedefleri belirleyebilir. Genom çapında çalışmalar, COVID-19 hastalarında daha önce tanımlanmamış kritik hastalık moleküler mekanizmalarını ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir ve bu, hayatta kalmayı desteklemek için konakçı immün yanıtını modüle etmek için terapötik hedefler sağlayabilir.

Sonuç olarak; COVID-19 gebelerde normal popülasyona göre daha ağır seyredebilmektedir ve bu süreçle ilgili aydınlatılmamış birçok şey bulunmaktadır. OAS genlerindeki birçok SNP'nin viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu keşfedilmiştir. Ayrıca OAS ailesi üyelerinin ekspresyon seviyeleri hastalığın ilerlemesine bağlıdır. OAS ailesi üyelerinin SNP'lerinin hastalığındaki rolleri hakkında hâlâ tam bir anlayışa sahip olmasak da, bunların viral hastalıklarla güçlü korelasyonu, bulaşıcı ve otoimmün hastalıklar için yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde yararlı olacaktır. Gebelerde bu gen lokusları ile ilgili daha önce literatürde herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama aynı yaş ve cinsiyette olması sebebi ile gruplar arası yanlılığın önüne geçilmektedir. Ayrıca, COVID-19 hastalığının ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddiyetini etkileyebilecek olan COVID-19 aşısı içeren hastaları çalışmaya almadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması, hasta sayısı azlığı, yeni çıkan varyantları içermemesi, izoform aktivite incelememizin yapılmamasıdır. Gebeler taburcu olduktan sonra kontrole geldikleri sırada alınan kontrol kanlarından genetik analiz yapılması sebebi ile izoform aktivite tahlilleri yapılmadı. Ayrıca mortal seyreden gebe hastalarda bu sebeple çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmada sınırlı sayıda hasta olması ve mortal hastaları içermemesi kısıtlılığımız olup OAS 1

(rs4766664) ve OAS 3 (rs10735079) polimorfizmi ile ciddi/kritik COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkinin eksikliğini açıklayabilir. Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama aynı yaş ve cinsiyette olması sebebi ile gruplar arası yanlılığın önüne geçilmesi ise artımızdır. Ayrıca bu çalışma, insan genetik faktörlerinin COVID-19 belirti ve semptomları üzerindeki rolünü araştıran Türkiye'deki ilk ve dünya çapında sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir.

Sonuç olarak çalışmamız OAS 1 (rs4766664) ve OAS 3 (rs10735079) varyantlarının ciddi/kritik COVID-19 hastalığıyla ilişkili olmadığını ortaya koydu. Ayrıca risk alelleri kendi arasında gruplandırıldığında da tüm genetik modellerde anlamlı ilişki saptanmadı. COVID-19 duyarlılığını ve ciddiyetini tahmin etmek için çeşitli skorlar önerilmiştir. Poligenik risk skorlama ile ilgili araştırmalar hızla artıyor. Poligenik risk skorlama yüksek riskli bireylerin belirlenmesine olanak tanıyarak pandemiler sırasında önemli halk sağlığı tavsiyeleri sağlayabilir. Açıkçası, açıklanan tüm ilişkilerin, özellikle klinik kararlar ve tüm etnik grupları içeren fonksiyonel çalışmalarda değerlendirilmesi ihtiyacı açısından dikkatle yorumlanması gerekir. Mevcut bulguların, hem COVID-19'lu hastaların klinik risk profilinin çıkarılmasındaki yararlılığı açısından, hem de altta yatan patofizyolojinin mekanik olarak anlaşılmasına yönelik olarak daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamız, insan genetiğinin COVID-19'un çeşitli klinik bulgularındaki rolünü açıklamayı, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve komplikasyonlarının patofizyolojisi hakkındaki anlayışımızı geliştirmeyi amaçlayan gelecekteki genetik ilişkilendirme çalışmaları için ön sonuçlar sağlayabilir. Ayrıca ciddi hastalık için riskli grup olan gebelerde kısıtlı tedavi seçenekleri mevcuttur. Gebelerde poligenik risk sınıflaması yapılarak risk profilleri çıkarılmalı, riskli genetik varyantların etkileşimde olduğu tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Hu, B., et al., Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. 2021. **19**(3): p. 141-154.
2. Rasmussen, S.A., et al., Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. 2009. **99**(S2): p. S248-S254.
3. Niedzwiedz, C.L., et al., Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank. 2020. **18**(1): p. 1-14.
4. Choi, U.Y., et al., Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. 2015. **47**(3): p. e144-e144.
5. Flemming, A.J.N.R.I., Genetic clues for predisposition to severe disease. 2021. **21**(2): p. 70-70.
6. de Groot, R.J., et al., Family coronaviridae. 2011.
7. Weiss, S.R. and J.L.J.A.i.v.r. Leibowitz, Coronavirus pathogenesis. 2011. **81**: p. 85-164.
8. Wilde, A.H.d., et al., Host factors in coronavirus replication. 2017: p. 1-42.
9. Lu, R., et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. 2020. **395**(10224): p. 565-574.
10. Fung, T.S. and D.X.J.A.r.o.m. Liu, Human coronavirus: host-pathogen interaction. 2019. **73**: p. 529-557.
11. Li, W., et al., Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. 2005. **310**(5748): p. 676-679.
12. Coronavirus, E.R.S.J.J.V., Rooting the Phylogenetic Tree of Middle. 2014. **88**(19): p. 11297.
13. Zhou, P., et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. 2020. **579**(7798): p. 270-273.
14. Ji, W., et al., Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. 2020. **92**(4): p. 433-440.
15. Liu, P., W. Chen, and J.-P.J.V. Chen, Viral metagenomics revealed Sendai virus and coronavirus infection of Malayan pangolins (*Manis javanica*). 2019. **11**(11): p. 979.
16. Peiris, J., et al., Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. 2003. **361**(9366): p. 1319-1325.
17. Zhu, N., et al., A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. 2020.
18. Yao, H., et al., Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. 2020. **183**(3): p. 730-738. e13.
19. Mohamadian, M., et al., COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. 2021. **23**(2): p. e3303.
20. Petrosillo, N., et al., COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? 2020. **26**(6): p. 729-734.
21. Yang, P., X.J.C. Wang, and m. immunology, COVID-19: a new challenge for human beings. 2020. **17**(5): p. 555-557.
22. Wan, Y., et al., An analysis based on decade-long structural studies of SARS 3, JVI Accepted Manuscript Posted Online 29 January 2020. 2020. **94**: p. 1-9.
23. Chen, N., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020. **395**(10223): p. 507-513.
24. ; Available from: <https://covid19.who.int/>
25. cdc. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>.
26. Holshue, M.L., et al., First case of 2019 novel coronavirus in the United States. 2020.
27. Li, Y., et al., Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. 2020. **26**(6): p. 1335.
28. Dong, L., J. Tian, and S. He, Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA, March (online). 2020.
29. Penfield, C.A., et al., Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. 2020. **2**(3): p. 100133.
30. Lauer, S.A. and K.H.J.A.o.i.m. Grantz, Qifang Bi, Forrest K Jones, Qulu Zheng, Hannah R Meredith, Andrew S Azman, Nicholas G Reich, and Justin Lessler. The incubation period of coronavirus disease 2019 (covid-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. 2020. **172**(9): p. 577-582.

31. Wu, J.T., K. Leung, and G.M.J.T.L. Leung, Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. 2020. **395**(10225): p. 689-697.
32. Imai, N., et al., Report 3: transmissibility of 2019-nCoV. 2020. **1**(25): p. 2020.
33. Backer, J.A., D. Klinkenberg, and J.J.E. Wallinga, Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. 2020. **25**(5): p. 2000062.
34. Jin, Y., et al., Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. 2020. **12**(4): p. 372.
35. Rai, P., et al., Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. 2021. **105**(2): p. 441-455.
36. Yüce, M., et al., COVID-19 diagnosis—A review of current methods. 2021. **172**: p. 112752.
37. Nolan, T., R.E. Hands, and S.A.J.N.p. Bustin, Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. 2006. **1**(3): p. 1559-1582.
38. Kucirka, L., et al., Variation in false negative rate of RT-PCR based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. (173): p. 262.
39. Taleghani, N., F.J.B. Taghipour, and Bioelectronics, Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. 2021. **174**: p. 112830.
40. Wu, Z. and J.M.J.j. McGoogan, Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
41. Stokes, E.K., et al., Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, january 22–may 30, 2020. 2020. **69**(24): p. 759.
42. Gallo Marin, B., et al., Predictors of COVID-19 severity: a literature review. 2021. **31**(1): p. 1-10.
43. Shi, H., et al., Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020. **20**(4): p. 425-434.
44. Casas-Rojo, J., et al., Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. 2020. **220**(8): p. 480-494.
45. Madjid, M., et al., Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. 2020. **5**(7): p. 831-840.
46. Sachdeva, M., et al., Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. 2020. **98**(2): p. 75-81.
47. Henry, B.M., et al., Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. 2020. **58**(7): p. 1021-1028.
48. Agarwal, A., et al., Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. 2020. **10**(3): p. 263-265.
49. Paniz-Mondolfi, A., et al., Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). 2020. **92**(7): p. 699-702.
50. Carsten, A., et al., Vorhersage schwerer COVID-19-Verläufe anhand einer Kombination von Blut-und Urinwerten.
51. Bikdeli, B., et al., COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. 2020. **75**(23): p. 2950-2973.
52. Oxford-Horrey, C., et al., Putting it all together: clinical considerations in the care of critically ill obstetric patients with COVID-19. 2020. **37**(10): p. 1044-1051.
53. Organization, W.H., Laboratory testing for coronavirus disease 2019 ( COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. 2020, World Health Organization.
54. Anderson, B.L., et al., Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. 2013. **208**(4): p. 321. e1-321. e9.
55. Halpin, S.J., et al., Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. 2021. **93**(2): p. 1013-1022.
56. Afshar, Y., et al., Pregnancy CoRonavIrus Outcomes RegIsTrY (PRIORITY) Study. Clinical presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant and recently pregnant people. 2020. **136**(06): p. 1117-1125.
57. Huang, Y., et al., Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. 2020. **21**(1): p. 1-10.

58. Puntmann, V., M. Carerj, and I.J.J.C. Wieters, Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)(vol 5, pg 1265, 2020). 2020: p. 1308-1308.
59. Wastnedge, E.A., et al., Pregnancy and COVID-19. 2021. **101**(1): p. 303-318.
60. Goodnight, W.H. and D.E.J.C.c.m. Soper, Pneumonia in pregnancy. 2005. **33**(10): p. S390-S397.
61. Aghaeepour, N., et al., An immune clock of human pregnancy. 2017. **2**(15): p. ean2946.
62. Zhou, Y., et al., Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. 2020. **7**(6): p. 998-1002.
63. Brandstadter, J.D. and Y.J.J.o.i.i. Yang, Natural killer cell responses to viral infection. 2011. **3**(3): p. 274-279.
64. Young, B.C., et al., Longitudinal expression of Toll-like receptors on dendritic cells in uncomplicated pregnancy and postpartum. 2014. **210**(5): p. 445. e1-445. e6.
65. Rangchaikul, P. and V.J.I.D.R. Venketaraman, SARS-CoV-2 and the immune response in pregnancy with delta variant considerations. 2021. **13**(4): p. 993-1008.
66. Hall, O.J. and S.L.J.M.I. Klein, Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. 2017. **10**(5): p. 1097-1107.
67. Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. 2020. **181**(2): p. 271-280. e8.
68. Tay, M.Z., et al., The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. 2020. **20**(6): p. 363-374.
69. Varga, Z., et al., Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. 2020. **395**(10234): p. 1417-1418.
70. Burton, G.J., A.L. Fowden, and K.L.J.P.r. Thornburg, Placental origins of chronic disease. 2016. **96**(4): p. 1509-1565.
71. Di Renzo, G.C., I.J.A.J.o.O. Giardina, and Gynecology, Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. 2020. **223**(1): p. 135.
72. Yockey, L.J. and A.J.I. Iwasaki, Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. 2018. **49**(3): p. 397-412.
73. Nogales, A. and M.J.P. L. DeDiego, Host single nucleotide polymorphisms modulating influenza A virus disease in humans. 2019. **8**(4): p. 168.
74. Coyne, C.B. and H.M.J.N.R.M. Lazear, Zika virus—reigniting the TORCH. 2016. **14**(11): p. 707-715.
75. Bloise, E., et al., Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. 2021. **224**(3): p. 298. e1-298. e8.
76. Baud, D., et al., Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. 2020. **323**(21): p. 2198-2200.
77. Hachem, R., et al., Late miscarriage as a presenting manifestation of COVID-19. 2020. **252**: p. 614.
78. Zamaniyan, M., et al., Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. 2020. **40**(13): p. 1759-1761.
79. Kreis, N.-N., et al., A message from the human placenta: structural and immunomodulatory defense against SARS-CoV-2. 2020. **9**(8): p. 1777.
80. Dong, L., et al., Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. 2020. **323**(18): p. 1846-1848.
81. Zeng, H., et al., Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. 2020. **323**(18): p. 1848-1849.
82. Kotlyar, A.M., et al., Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. 2021. **224**(1): p. 35-53. e3.
83. Vivanti, A., et al., Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* **11**: 3572. 2020.
84. Cai, J., et al., Cesarean section or vaginal delivery to prevent possible vertical transmission from a pregnant mother confirmed with COVID-19 to a neonate: a systematic review. 2021. **8**: p. 634949.
85. Jafari, M., et al., Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. 2021. **31**(5): p. 1-16.

86. Di Toro, F., et al., Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. 2021. **27**(1): p. 36-46.
87. Chandra, S., et al., Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. 2012. **28**(3): p. 144-146.
88. Szpakowski, M., et al., C-reactive protein in normal pregnancy. 1996. **67**(1): p. 17-20.
89. Fu, L., et al., Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. 2020. **80**(6): p. 656-665.
90. Wang, Z., et al., Clinical characteristics and laboratory results of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China. 2020. **150**(3): p. 312-317.
91. Smith, V., et al., Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. 2020. **15**(6): p. e0234187.
92. Matar, R., et al., Clinical presentation and outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. 2021. **72**(3): p. 521-533.
93. Gao, Y.-j., et al., Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020. **20**(1): p. 1-11.
94. Allotey, J., E. Strallings, and M.J.B. Bonet, col. Manifestaciones clínicas, factores de riesgo y resultados maternos y perinatales de la enfermedad por coronavirus 2019 en el embarazo: revisión sistemática y metanálisis de vida. 2020. **370**: p. m3320.
95. Metz, T.D., et al., Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2021. **137**(4): p. 571.
96. Lokken, E.M., et al., Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. 2021. **225**(1): p. 77. e1-77. e14.
97. Wastnedge, E.A., et al., Physiological Reviews Review Article. 2021. **101**: p. 303-318.
98. Zambrano, L.D., et al., Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. 2020. **69**(44): p. 1641.
99. Metz, T., R. Clifton, and B.J.J. Hughes, Asociación de la infección por SARS-CoV-2 con morbilidad materna grave y mortalidad por complicaciones obstétricas. 2022. **327**(8): p. 748-759.
100. Metz, T., et al., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network, Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2021. **137**(137): p. 571-580.
101. Du, M., et al., Association between the COVID-19 pandemic and the risk for adverse pregnancy outcomes: a cohort study. 2021. **11**(2): p. e047900.
102. Vousden, N., et al., The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). 2021. **16**(5): p. e0251123.
103. Omar, M., et al., Excess of cesarean births in pregnant women with COVID-19: A meta-analysis. 2022. **49**(2): p. 179-193.
104. Dubeya, P., S.M. Sireesha Reddya, and A.K. Dwivedib, Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. 2020.
105. Wei, S.Q., et al., The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. 2021. **193**(16): p. E540-E548.
106. COVID, C.J.M.M.M.W.R., Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team, Zambrano LD, Ellington S, Strid P et al (2020) Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status, United States. **69**(44): p. 1641-1647.
107. Papapanou, M.J.I.J.E.R.P.H., neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. (18).
108. Dashraath, P., et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. 2020. **222**(6): p. 521-531.
109. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi. , in COVID-19 Solunum Sistemi Hastalıklarının Yaygın Olduğu Dönemde Sağlık Kuruluşlarında Gebe Takibi.

110. <https://www.tmfpt.org/files/Duyurular/3.bilgilendirme.pdf>, in Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği. Gebelikte Coronavirüs Enfeksiyonu (COVID-19) Hakkında Görüş (Access on: 03.04.2020).
111. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>.
112. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>. Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>.
113. Donders, F., et al., ISIDOG recommendations concerning COVID-19 and pregnancy. 2020. **10**(4): p. 243.
114. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/>.
115. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavi-12042022pdf.pdf>.
116. Gazon, H., et al., Mapping the human genetic architecture of COVID-19. 2021. **600**.
117. Pairo-Castineira, E., et al., Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. 2021. **591**(7848): p. 92-98.
118. Zhang, Q., et al., COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort. 2020. **370**: p. eabd4570.
119. LaFramboise, T.J.N.a.r., Single nucleotide polymorphism arrays: a decade of biological, computational and technological advances. 2009. **37**(13): p. 4181-4193.
120. Ishak, A., et al., The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. 2022. **836**: p. 146674.
121. Lanjanian, H., et al., SARS-CoV-2 infection susceptibility influenced by ACE2 genetic polymorphisms: insights from Tehran Cardio-Metabolic Genetic Study. 2021. **11**(1): p. 1-13.
122. Calabrese, C., et al., ACE gene I/D polymorphism and acute pulmonary embolism in COVID19 pneumonia: A potential predisposing role. 2021. **7**: p. 631148.
123. Ellinghaus, D., et al., Severe Covid-19 GWAS Group, et al.. 2020. **383**: p. 1522-1534.
124. Kosta, M.I., et al., ABO blood group, glycosyltransferase activity and risk of Venous Thrombosis. 2020.
125. Goel, R., et al., ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 working group. 2021. **116**(8): p. 849-861.
126. Velavan, T.P., et al., Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. 2021. **72**: p. 103629.
127. Hovnanian, A., et al., The human 2', 5'-oligoadenylate synthetase locus is composed of three distinct genes clustered on chromosome 12q24. 2 encoding the 100-, 69-, and 40-kDa forms. 1998. **52**(3): p. 267-277.
128. Bonnevie-Nielsen, V., et al., Variation in antiviral 2', 5'-oligoadenylate synthetase (2' 5' AS) enzyme activity is controlled by a single-nucleotide polymorphism at a splice-acceptor site in the OAS1 gene. 2005. **76**(4): p. 623-633.
129. de Freitas Almeida, G.M., et al., Differential upregulation of human 2' 5' OAS genes on systemic sclerosis: Detection of increased basal levels of OASL and OAS 2 genes through a qPCR based assay. 2014. **47**(2): p. 119-126.
130. Sanayama, Y., et al., Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. 2014. **66**(6): p. 1421-1431.
131. Di, H., H. Elbahesh, and M.A.J.V. Brinton, Characteristics of human OAS1 isoform proteins. 2020. **12**(2): p. 152.
132. Lim, J.K., et al., Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. 2009. **5**(2): p. e1000321.
133. Lin, R.-J., et al., Distinct antiviral roles for human 2', 5'-oligoadenylate synthetase family members against dengue virus infection. 2009. **183**(12): p. 8035-8043.
134. Yakub, I., et al., Single nucleotide polymorphisms in genes for 2'-5'-oligoadenylate synthetase and RNase L in patients hospitalized with West Nile virus infection. 2005. **192**(10): p. 1741-1748.
135. Wood, E.R., et al., The role of phosphodiesterase 12 (PDE12) as a negative regulator of the innate immune response and the discovery of antiviral inhibitors. 2015. **290**(32): p. 19681-19696.

136. Silverman, R.H., S.R.J.J.o.I. Weiss, and C. Research, Viral phosphodiesterases that antagonize double-stranded RNA signaling to RNase L by degrading 2-5A. 2014. **34**(6): p. 455-463.
137. Zhou, S., et al., A Neanderthal OAS1 isoform protects individuals of European ancestry against COVID-19 susceptibility and severity. 2021. **27**(4): p. 659-667.
138. 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. 2020. **370**.
139. Yanes-Lane, M., et al., Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. 2020. **15**(11): p. e0241536.
140. Sahin, D., et al., Updated experience of a tertiary pandemic center on 533 pregnant women with COVID-19 infection: a prospective cohort study from Turkey. 2021. **152**(3): p. 328-334.
141. Tug, N., et al., Pregnancy worsens the morbidity of COVID-19 and this effect becomes more prominent as pregnancy advances. 2020. **17**(3): p. 149.
142. Ai, T., et al., Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. 2020. **296**(2): p. E32-E40.
143. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020. **395**(10223): p. 497-506.
144. Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
145. Hu, R., et al., Procalcitonin levels in COVID-19 patients. 2020. **56**(2): p. 106051.
146. Liu, Y., et al., Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. 2020. **63**: p. 364-374.
147. Cheng, L., et al., Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. 2020. **34**(10): p. e23618.
148. Meng, Y., et al., Clinical Features and Laboratory Examination to Identify Severe Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021. **2021**.
149. Wang, Y., et al., Value of the neutrophil-lymphocyte ratio in predicting COVID-19 severity: a meta-analysis. 2021. **2021**.
150. Katz, D., et al., The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Coronavirus Disease 2019 Registry: an analysis of outcomes among pregnant women delivering during the initial severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 outbreak in the United States. 2021. **133**(2): p. 462-473.
151. Cuerva, M.J., et al., Personal Protective Equipment during the COVID-19 pandemic and operative time in cesarean section: retrospective cohort study. 2022. **35**(15): p. 2976-2979.
152. Bakanlık, T.S.J.A.T.S.B.H.A.f.h.c.s.g.t.T.-g.-b.-e.-v.-t.h., TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü-COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı.
153. Lapinsky, S.E. and N.K.J.O.m. Adhikari, COVID-19, variants of concern and pregnancy outcome. 2021, SAGE Publications Sage UK: London, England. p. 65-66.
154. Kasehagen, L., et al., COVID-19-associated deaths after SARS-CoV-2 infection during pregnancy—Mississippi, March 1, 2020–October 6, 2021. 2021. **70**(47): p. 1646.
155. Genel, T.S.B.H.S., Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi, 2020. 2021.
156. Dubey, P., et al., Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. 2020. **252**: p. 490-501.
157. Yılmaz Demirci, N., Covid-19 Pandemisinden Öğrendiklerimiz, Gelecek Öngörülerini ve Yarının Planlanması. 2020.
158. Doree, C., et al., Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. 2020(7).
159. Klassen, S.A., et al., Evidence favouring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. 2020.
160. Franchini, M., et al., Convalescent plasma for pregnant women with COVID-19: A systematic literature review. 2021. **13**(7): p. 1194.
161. Group, C.H., et al., Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. 1996. **2021**(8).
162. Edalatfard, M., et al., Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. 2020. **56**(6).
163. Batirel, A., et al., Pulse steroid treatment for hospitalized adults with COVID-19. 2021. **51**(5): p. 2248-2255.

164. Bhimraj, A., et al., Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020: p. c1aa478.
165. Martínez-Perez, O., et al., Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. 2020. **324**(3): p. 296-299.
166. Eyi, E.G.Y., L.J.T.J.o.M.-F. Mollamahmutoglu, and N. Medicine, An analysis of the high cesarean section rates in Turkey by Robson classification. 2021. **34**(16): p. 2682-2692.
167. Capobianco, G., et al., COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. 2020. **252**: p. 543-558.
168. Della Gatta, A.N., et al., Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. 2020. **223**(1): p. 36-41.
169. Khalil, A., et al., SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. 2020. **25**.
170. Rolnik, D.L., et al., ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. 2017. **50**(4): p. 492-495.
171. Williams, F.M., et al., Self-reported symptoms of COVID-19, including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. 2020. **23**(6): p. 316-321.
172. Deng, H., et al., Human genetic basis of coronavirus disease 2019. 2021. **6**(1): p. 344.
173. Ovsyannikova, I.G., et al., The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. 2020. **296**(1): p. 205-219.
174. 2, W.g.W.g.l.P.G.A.A.S.J.K.M., et al., Mapping the human genetic architecture of COVID-19. 2021. **600**(7889): p. 472-477.
175. Medicine, S.C.-G.G.J.N.E.J.o., Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. 2020. **383**(16): p. 1522-1534.
176. Ellinghaus, D.J.N.E.J.M., Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure [published online ahead of print June 17, 2020]. 2020.
177. Zeberg, H. and S.J.N. Pääbo, The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. 2020. **587**(7835): p. 610-612.
178. Zeberg, H. and S.J.P.o.t.N.A.o.S. Pääbo, A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. 2021. **118**(9): p. e2026309118.
179. Martin, A.R., et al., Human demographic history impacts genetic risk prediction across diverse populations. 2017. **100**(4): p. 635-649.
180. El Awady, M.K., et al., Single nucleotide polymorphism at exon 7 splice acceptor site of OAS1 gene determines response of hepatitis C virus patients to interferon therapy. 2011. **26**(5): p. 843-850.
181. He, J., et al., Association of SARS susceptibility with single nucleic acid polymorphisms of OAS1 and MxA genes: a case-control study. 2006. **6**: p. 1-7.
182. Sams, A.J., et al., Adaptively introgressed Neandertal haplotype at the OAS locus functionally impacts innate immune responses in humans. 2016. **17**(1): p. 1-15.
183. Banday, A.R., et al., Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with risk of severe COVID-19. 2021.
184. Reis, E.C.d., et al., Risk of hospitalization and mortality due to COVID-19 in people with obesity: An analysis of data from a Brazilian state. 2022. **17**(3): p. e0263723.

## 7.ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

COVID-19 GEÇİREN GEBELERDE GENETİK ZEMİNİN KLİNİK SEYRE ETKİSİ

Dr. Sema Yılmaz Kırık

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2024

Gebeler COVID-19 hastalığı açısından riskli bir grup olarak kabul edilmektedir. Bu durum, gebelik sırasında bağışıklık sistemini etkileyen fiziksel ve moleküler değişikliklerle ilişkilidir; bu da enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını etkileyebilir. COVID-19 tedavisinde hala mutlak etkili bir tedavi bulunmaması ve gebelerde kısıtlı tedavi seçenekleri olması hastalığın gebelikteki etkilerini anlamak ve müdahale etmek için alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmasına sebeptir.

SARS-CoV-2 patogenezi anlamak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için duyarlılık ve şiddetten sorumlu genetik faktörlerin analiz edilmesi esastır. Genetik faktörler, COVID-19'un gebelerdeki etkilerini anlamak ve bu grup için daha etkili tedavi stratejileri geliştirmek adına önemlidir. Genetik faktörler, bir bireyin COVID-19'a karşı hassasiyetini de etkileyebilir. Gebelerdeki genetik yatkınlığı anlamak, bu grupta hastalığın daha iyi öngörülmesine ve önleyici tedbirlerin alınmasına yardımcı olabilir. Etnik köken ve genetik analizler, gebelerde kullanılan mevcut tedavilere karşı bireysel yanıtları anlama konusunda önemli bir araçtır. Bu sayede, daha etkili tedavi protokollerinin oluşturulması ve gebelerdeki risklerin azaltılması hedeflenebilir.

OAS genleri, kromozom 12 üzerinde bulunan antiviral savunmada görevli IFN ile indüklenebilir genlerdir. Bu genler, bir efektör enzim olan RNase L'yi aktive eden bir konakçı antiviral aracı (2',5'-oligoadenilat (2-5A)) üreten enzimleri kodlar. OAS proteinleri, ribonükleaz L'yi aktive eden ve viral replikasyonu bloke etmek için viral RNA'yı bozan ikinci haberci 2'-5'-bağlı oligoadenilat (2-5A) üretir.

OAS genleri, diğer viral enfeksiyonlarda klinik şiddet ve tedavi protokolleri ile ilişkilendirilmiştir. COVID-19 hastalarında ise kısıtlı olarak araştırılmıştır. Gebe hasta popülasyonunda ise herhangi bir çalışması bulunmamaktadır. Araştırmamız, COVID-19 geçiren gebelerde OAS genleri ile genetik zeminin klinik seyre etkisini inceledi. Ancak, yaptığımız çalışma, COVID-19 ve gebelik bağlamında OAS genlerinin allel dağılımlarının klinik seyir ile belirgin bir ilişki göstermediğini ortaya koydu. Bu bulgu, OAS genlerinin farklı viral enfeksiyonlarda farklı genetik etkileşimlere sahip olabileceğini göstererek geniş bir perspektif sunmaktadır.

Çalışmamız COVID-19'un gebelikle ilişkisini daha derinlemesine anlamamıza ve bilimsel literatürdeki boşlukları doldurmamıza olanak sağlar. Bu da gelecekteki araştırmalara ve tedavi geliştirmelere temel oluşturabilir.

**Anahtar Sözcükler: COVID-19; Gebelik; OAS Genleri**

## 8. SUMMARY

### **THE EFFECT OF GENETIC BACKGROUND ON THE CLINICAL COURSE IN PREGNANCY WITH COVID-19**

Pregnant women are considered a group that has a positive impact on COVID-19 disease. This situation involves changes in the system of relationships and relationships at the time of birth; This can use defense mechanisms against the city. The fact that there is still no absolutely effective treatment for COVID-19 and limited treatment options in pregnant women causes the need for alternative replacement to maintain and intervene in regional reproduction.

It is essential to analyze the genetics responsible for the spread and severity of SARS-CoV-2 in support of its pathogenesis and for new therapeutic breakthroughs. Genetic variants are important to sustain the presence of COVID-19 in pregnant women and to develop more effective treatment for this group. Genetic factors indicate an individual's susceptibility to COVID-19. Preserving genetic predisposition in pregnant women could help better predict this country and garner monetary intervention. Ethnic and genetic analyzes are an important tool in understanding individual responses to current treatments used in pregnant women. In this way, it can be aimed to provide more effective treatments and reduce risk protocols in pregnant women.

OAS genes are IFN-inducible genes involved in antiviral defense located on chromosome 12. These genes encode enzymes that produce a host antiviral mediator (2',5'-oligoadenylate (2-5A)), which activates RNase L, an effector enzyme. OAS proteins produce the second messenger 2'-5'-linked oligoadenylate (2-5A), which activates ribonuclease L and degrades viral RNA to block viral replication.

OAS genes are associated with clinical severity and treatment protocols in other viral regimens. It has been researched limitedly in COVID-19 patients. There are no studies in pregnant patient records. In our research, we examined the OAS genes and the clinical course records of the genetic background in pregnant women with COVID-19. However, our study revealed that the allele distributions of OAS genes in COVID-19 and the reproductive system did not show a significant relationship with the clinical course. This finding provides a broad perspective by showing that OAS genes may have different genetic transfers in different viral countries.

Our study allows us to further understand the relationship of COVID-19 to reproduction and fill in chapters in the scientific literature. These are the key ingredients for changes and improvements.

**Keywords: COVID-19; Pregnancy; OAS Genes**

## 9. EKLER

### EK-1 ETİK KURUL ONAY

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.02.2022-E.236854



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2022/04

Toplantı Tarihi :15.02.2022

**Karar Sayısı 2022/86** S.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şua SÜMER'in "COVID-19 Geçiren Gebelerde Genetik Zeminin Klinik Seyre Etkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 08.02.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof. Dr. Şua SÜMER'in "COVID-19 Geçiren Gebelerde Genetik Zeminin Klinik Seyre Etkisi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Sema YILMAZ KIRIK, Nazlım AKTUĞ DEMİR, Onur URAL, Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR, Özlem SEÇİLMİŞ, Tülün ÇORA.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.

## EK-2 GENLERİN AÇIK İSMİNİ İÇEREN EK-2

### Ek 9-2: Gen kısaltmalarının açılımı

- SLC6A20: [Solute Carrier](#) Family 6 Member 20
- LZTFL1: Human Leucine Zipper Transcription Factor Like 1
- CCR9: CC Motif Chemokine Receptor 9
- FYCO1: Fyve And Coiled-Coil Domain-Containing Protein 1
- CXCR6: C-X Motif Chemokine Receptor 6
- XCR1: X-C Motif Chemokine Receptor 1
- ABO: [ABO Gene](#)
- IFNAR2: İnterferon Alpha And Beta Receptor Subunit 2
- OAS3: 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase 3
- DPP9: Dipeptidyl Peptidase 9
- ICAM5/TYK2: [Intercellular Adhesion Molecule](#) 5/Tyrosine Kinase 2
- HLA-G: Human Leukocyte Antigen-G
- CCHCR1: Coiled-Coil Alpha-Helical Rod Protein 1.