



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOğUM ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE GEÇİRİLMİş OLAN COVID-19
ENFEKSİYONUNUN FETAL MİYOKARD PERFORMANS
İNDEKSİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra Yazkan Erdoğan

İSTANBUL/2021



,



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAğLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOğUM ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE GEÇİRİLMİŞ OLAN COVID-19
ENFEKSİYONUNUN FETAL MİYOKARD
PERFORMANS İNDEKSİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra Yazkan Erdoğan

**Tez Danışmanı: Op Dr Ayşegül Bestel
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2021

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Dr. Kübra Yazkan Erdoğan

Aralık 2021

1. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca fedakarlık ve özveriyle kliniğimizi ayakta tutan her zaman bizi destekleyen, eğitimimiz için hiçbir şeyden kaçınmayan, mesleki etiğine büyük saygı duyduğum, asistanı olmaktan her zaman gururla bahsedeceğim Sayın Hocam Prof. Dr. İsmail Özdemir'e,

Tez hocam, başasistanımız, eğitim sürecimizle baştan sona ilgilenen, her daim yanımızda olan bizden desteklerini esirgemeyen Op Dr Ayşegül Bestel'e,

Bilgilerini aktarmaktan asla yorulmayan yeri geldiğinde hocalık, yeri geldiğinde ablalık yapan, tezimde de yardımlarını esirgemeyen perinatoloji uzmanımız Op. Dr. Zeynep Özköse'ye ve bana kattıkları için her zaman minnettar olacağım Doç Dr Berna Aslan Çetin, Doç Dr Kerem Doğa Seçkin, Op Dr Hacer Sadıkoğlu, Doç Dr Pınar Yalçın Bahat olmak üzere tüm değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Odasınının kapısı bize her daim açık olan, her şeye çözümleriyle koşan canım Gülay Kuşak'a, tüm asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve hastane personeline

Kıdemliden öte bana can dost olan asistanlık hayatını cennete çeviren Op Dr Zelal Aydın, Op Dr Yasemin Ballica'ya, eşkıdemin anlamının aile olmak olduğunu bana gösteren birlikte 4 yılı birlikte göğüslediğimiz Dr Merve Akın Moran, Dr Hümeyra Özkaya , Dr Zenzem Ulaşkın, Dr Ünsal Yeşilova, Dr Ozan Karadeniz, Dr Betül Yılmaz'a

Hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen, bana uçmamı sağlayan kanatları veren canım annem, canım babam ve kardeşime, ve son olarak asistanlık sürecinin bana kazandırdığı en önemli insan olan, sonsuz desteği ve sevgisiyle bu yolda ilerlememi sağlayan, yanımda olursa sırtımın asla yere gelmeyeceğini bildiğim, karakteri, bilgisi ve etik değerleriyle her zaman bana örnek olan, her konuda desteğini benden esirgemeyen kıdemlim, arkadaşım, eşim Dr Cem Erdoğan'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Kübra Yazkan Erdoğan

Aralık 2021

2. İÇİNDEKİLER

1.	TEŞEKKÜR.....	III
2.	İÇİNDEKİLER.....	IV
3.	TABLO DİZİNİ.....	V
4.	KISALTMALAR.....	VI
5.	ÖZET.....	VIII
6.	ABSTRACT.....	X
7.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
8.	GENEL BİLGİLER.....	3
9.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
10.	BULGULAR.....	20
11.	TARTIŞMA.....	26
12.	SONUÇ.....	29
13.	KAYNAKLAR.....	31

3. TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 2: Covid-19 seyrinin dağılımı

Tablo 3: Vaka grubu ve kontrol grubunda doppler verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Vaka ve kontrol grubunda kardiyak fonksiyon parametreleri

Şekil 1: MPI'nin çeşitli fetal hastalıklarda kullanımı

Şekil 2: E, A, ICT, IRT, ET ölçümleri

Şekil 3: Kardiyak Fonksiyon Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

4. KISALTMALAR

A:	Geç transvalvüler akım hızı
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CPR:	Serebroplasental oran
CRL:	Baş-popo mesafesi
Covid-19:	Koronavirüs hastalığı-19
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DV:	Duktus venosus
E:	Erken transvalvüler akım hızı
ET:	Ejeksiyon süresi
FDA:	Food and Drug Administration
FiO2:	Solunan havanın oksijen fraksiyonu
FIRS:	Fetal inflamatuvar yanıt sendromu
ICT:	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IUGR:	İntrauterin gelişme geriliği
IRT:	İzovolümetrik gevşeme zamanı
MCA:	Midserebral arter
MERS-CoV:	Orta Doğu Solunum Sendromu- Koronavirüs
Mod-TI:	Modifiye Tei İndeks
MPI:	Miyokard Performans İndeksi
NAAT:	Nükleik asit amplifikasyon testi

NK:	Natural killer
NIH:	Ulusal Sağlık Enstitüsü
PaO2:	Arteriyel kısmi oksijen basıncı
PI:	Pulsatilité indeksi
RI:	Rezistans İndeksi
RNA:	Ribonükleik asit
RT-PCR:	Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
rRT-PCR:	Gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
S:	Spike Protein
SARS-CoV:	Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs
TMPRSS 2:	Transmembran protease serin 2 prekürsör
TTTS:	İkizden ikize transfüzyon sendromu
USG:	Ultrasonografik görüntüleme
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WMF:	Duvar hareket filtresi

5. ÖZET

GEBELİKTE GEÇİRİLMİŞ OLAN COVID-19 ENFEKSİYONUNUN FETAL MİYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Koronavirüs-19 pandemisi Mart 2020'den bu yana dünyada ve ülkemizde tüm insanlığı etkilemektedir. Henüz kısa ve uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir. Dünya genelinde 250 milyondan fazla onaylanmış Covid-19 vakası, 5 milyondan fazla ölüm rapor edilmiştir. Son zamanlarda Covid-19 enfeksiyonunun maternal ve fetal olumsuz sonuçlara yol açıp açmadığına dair araştırmalar sürmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelerde abortus, preeklampsi, hellp sıklığında artış olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Fetusun kardiyak performansı üzerine bir etkisi olup olmadığı henüz araştırılmamıştır. Fetal kardiyovasküler profilin değerlendirilmesi gereken yüksek riskli fetüslerde (İntrauterin gelişme geriliği, diyabetik anne bebekleri, fetal aritmiler, kalp yetmezliği, Rh sensitize fetüsler vs.) miyokard performansındaki erken ve küçük değişikliklerin fark edilmesi fetüs için hayat kurtarıcı olabilir. Bu nedenle fetüsün hemodinamik açıdan değerlendirilmesinde, kardiyak fonksiyon indekslerinin yanı sıra arteriyel ve venöz doppler indekslerinin beraber kullanımı, fetüsün prenatal ve postnatal riskler açısından en doğru şekilde yönetilmesini sağlamaktadır. Çalışmamızın amacı gebelikte Covid-19 enfeksiyonu geçirmenin fetal arteriyel, venöz doppler ve miyokard performans indeksi üzerine etkisinin olup olmadığını tespit etmek ve olası fetal etkilenmeyi öngörmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: 01.08.2021-01.10.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne gebe polikliniğine rutin gebelik kontrolü için başvuran 18-45 yaş arasındaki çoğul gebeliği olmayan, intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitus tanısı olmayan, gebeliğin hipertansif hastalıkları olmayan, yapısal fetal kardiyak anomalisi, Rh uyumsuzluğu ve fetal anemi bulgusu olmayan 20-37 gebelik haftaları arasındaki gebeler dahil edildi. Vaka grubu olarak gebeliği süresince Covid-19 pozitif olduğu nazal ya da orofaringeal bölgelerden alınan sürüntüde revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile

laboratuvarında doğrulanmış hastalar kabul edildi. Kontrol grubu olarak da benzer demografik özelliklere sahip rutin gebelik kontrolü için hastanemize başvurmuş olup gebeliği süresince Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş olan gebeler dahil edildi. 36 hasta vaka grubu, 36 hasta kontrol grubu olmak üzere toplamda 72 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin sol miyokard performans indeksi (MPI), izovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT), izovolümetrik gevşeme zamanı (IRT), ejeksiyon zamanı (ET), geç transvalvüler akım hızı (A), erken transvalvüler akım hızı (E), E/A oranı, umbilikal arter pulsatil indeks (PI), umbilikal arter PI persantili, ortalama uterin arter PI, ortalama uterin arter PI persantili, ductus venosus PI, ductus venosus PI persantil, orta serebral arter (MCA) PI, orta serebral arter PI persantil ve serebroplasental oran karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların miyokard performans indekslerine bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.69 ± 0.15 , ortanca değeri $0.65(0.46-1.12)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.73 ± 0.15 , ortanca değeri $0.73(0.45-1.11)$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.089$). Ortalama uterin arter PI değerleri kontrol grubunda 0.43 ile 1.58 aralığında; vaka grubunda 0.39 ile 1.34 aralığında bulundu. Ortalama uterin arter PI değeri vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.011$). Ortalama uterin arter PI persantillerine bakıldığında kontrol grubunda 1 ile 99; vaka grubunda 0 ile 99 aralığında bulundu. Vaka grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P=0.001$).

SONUÇ: Yaptığımız çalışma gebelikte Covid-19'a maruz kalmanın fetal kardiyak performans indeksinde etkilenmeye yol açmadığını gösterdi. Bunun yanında daha fazla hasta sayısı ve daha geniş klinik semptom aralığında seçilmiş hastalar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: gebelik, Covid-19, miyokard performans indeksi, umbilikal arter, uterin arter, ductus venosus, orta serebral arter, serebroplasental oran, doppler.

6. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF COVID-19 INFECTION CONTRACTED DURING PREGNANCY ON FETAL MYOCARD PERFORMANCE INDEX

OBJECTIVE: The Covid-19 pandemic has affected all humanity in the world and in our country since March 2020. Its short and long-term effects are not yet quite known. Across the world, more than 250 million confirmed Covid-19 cases and more than 5 million deaths have been reported. Lately, research focus has been on whether Covid-19 infection leads to negative maternal and fetal consequences. Studies have put forward findings indicating that there is an increase in the frequency of abortion, preeclampsia, and hellp syndrome in pregnant women. Whether it has an effect on fetal cardiac performance has not been studied yet. In high-risk fetuses whose fetal cardiovascular profile require evaluation, (Intrauterine growth deficiency, babies given birth by diabetic mothers, fetal arrhythmias, heart failure, Rh-sensitized fetuses, etc.) detection of early and small changes in myocardial performance can be life-saving for the fetus. Hence, the use of arterial and venous Doppler indices as well as cardiac function indices in the hemodynamic evaluation of the fetus facilitates the most appropriate management of the fetus in terms of prenatal and postnatal risks. The aim of our study is to determine whether contracting Covid-19 infection during pregnancy has an effect on fetal arterial, venous doppler, and myocardial performance indices, and to foresee a potential fetal impact.

MATERIALS AND METHODS: Pregnant women in week 23-37 of pregnancy applied for routine pregnancy monitoring between 01.08.2021 and 01.10.2021 to Istanbul Kanuni Sultan Suleyman Health Practices and Research Center of Health Sciences University, who are aged between 18-45, without multiple pregnancies, without the diagnoses of intrauterine growth retardation and gestational and pregestational diabetes mellitus, without pregnancy-related hypertensive diseases, without structural fetal cardiac anomaly, Rh incompatibility, and fetal anemia findings were included. Patients who were confirmed to be Covid-19 positive with reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) completed in the swab taken from the nasal or oropharyngeal areas were accepted as the case group. In the control group, pregnant women with similar demographic characteristics who

applied to our hospital for routine pregnancy checkups and who did not get infected with Covid-19 during their pregnancy were included. A total of 72 patients, with 36 in the case group and 36 in the control group, were included in the study.

The left myocardial performance index (MPI), isovolumetric contraction time (ICT), isovolumetric relaxation time (IRT), ejection time (ET), late transvalvular flow velocity (A), early transvalvular flow velocity (E), E/ A rate, umbilical artery pulsatile index (PI), umbilical artery PI percentile, mean uterine artery PI, mean uterine artery PI percentile, ductus venosus PI, ductus venosus PI percentile, middle cerebral artery (MCA) PI, middle cerebral artery PI percentile, and cerebroplacental ratio were compared in the pregnant women included in the study.

RESULTS: In examination of the myocardial performance indices of the patients included in the study, the mean±standard deviation value in the control group was found to be 0.69±0.15 and the median value as 0.65 (0.46-1.12), while the mean±standard deviation in the case group was found to be 0.73±0.15 and the median value as 0.73 (0.45-1.11). There was no statistically significant difference between the two groups (p=0.089). In the control group, the mean uterine artery PI values were found to be between 0.43 and 1.58, whereas in the case group, it was found to be within the range of 0.39 to 1.34. The mean uterine artery PI value was found to be statistically significantly high in the case group (p=0.011). The mean uterine artery PI percentiles were found to be between 1 and 99 in the control group, and within the range of 0 to 99 in the case group. It was found to be statistically high in the case group (P=0.001).

CONCLUSION: Our study revealed that being exposed to Covid-19 during pregnancy did not affect the fetal cardiac performance index. Nonetheless, more studies with a larger number of patients and patients exhibiting a wider range of clinical symptoms are needed.

KEYWORDS: Pregnancy, Covid-19, myocardial performance index, doppler ultrasonography.

7. GİRİŞ VE AMAÇ

Mart 2020 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkıp küresel bir pandemiye dönüşen Koronavirüs Hastalığı-19 (Covid-19) tespit edilmiştir. Bulaşma ve virülans açısından diğer koronavirüs alt türlerine benzememekle birlikte şiddetli grip benzeri hastalık ve akut solunum yolu semptomları oluşturmasıyla diğer Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) dahil zoonotik hastalıklara benzerlik göstermektedir. SARS ile moleküler düzeydeki benzerlikleri dolayısıyla bu yeni virüse akut solunum sendromu-koronavirus (SARS-CoV-2) hastalığa da Covid-19 adı verilmiştir (1).

Gebelik döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar maternal ve fetal komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (2). Viral enfeksiyonlar doğrudan fetüsü yada plasental gelişimi etkileyerek morbiditeyi arttırmaktadır (3). Koronavirüs-19 enfeksiyonunun hücreyi etkilemesine neden olan Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE 2) reseptörü plasentada sinsiyo trofoblast, sitotrofoblast ve villusların endotel tabakasında bulunmaktadır. Gebeliğin ilerleyen haftalarında sayısında artış saptanan ACE-2 reseptörü nedenli dikey geçiş ile ilgili şüpheler mevcuttur. Covid-19 tespit edilmiş kadınlardan doğan 936 yenidoğanı içeren metaanalizde 27 yenidoğanda Covid-19 tespit edilmiştir. Çin'den gelen verilere göre ise Covid-19 enfeksiyonuna sahip gebelerin yenidoğanlarında immunglobulin M tespit edilmiştir (4). Bunun yanında gebeliğinde Covid-19 geçirmiş hastaların plasentalarında yapılan histolojik incelemelerde; vasküler malperfüzyon, fibrin birikimi ve kronik villit veya intervilloz gibi çeşitli patolojik durumlar gösterilmiştir. Plasental vasküler malperfüzyon oligohidroamnios, fetal büyüme kısıtlaması, erken doğum ve ölü doğum ile ilişkilendirilmiştir (5,6). Plasental malperfüzyona bağlı olarak semptomatik ve asemptomatik olarak Covid-19 enfeksiyonu geçiren gebelerde preeklampsi, hellp sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (7).

Rutin antenatal bakımın temel amaçlarından biri olumsuz sonuç riski taşıyan gebe ve fetusları belirlemektir. Doppler ultrasonografik görüntüleme (USG) gebelikte fetüs, uterus ve plasentadaki kan dolaşımını incelemek için ses dalgalarının kullanıldığı non-invaziv bir yöntemdir (8). Anormal plasental invazyona bağlı olarak ortaya çıkan preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi durumlarda

doppler USG fetal ve maternal morbitideyi tanımaya ve azaltmaya yardımcı olmaktadır. Fetal miyokard performans indeksi, sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını kombine eden, sol ve sağ ventrikül miyokard performansının, doppler kullanımı ile ölçüldüğü bir indekstir. Sistolik kalp yetmezliği durumunda izovolümetrik kasılma zamanının (ICT) artması ve sistolik disfonksiyonla birlikte izovolümetrik gevşeme süresinin (IRT) artması esas alınarak Tei ve ark tarafından Tei indeksi (TI) olarak adlandırılan MPI oluşturulmuştur. Miyokard performans indeksi ICT ve IRT'nin toplamının ejeksiyon süresine (ET) bölünmesiyle bulunmaktadır. Kalbin diyastolik fonksiyonundaki bozulmayla izovolümetrik süre uzayacak ve ET azalacak bu da MPI'yi arttıracaktır (9). Fetal kardiyovasküler profilin değerlendirilmesi, yüksek riskli fetüslerde (İntrauterin gelişme geriliği, diyabetik anne bebekleri, fetal aritmiler, kalp yetmezliği, Rh sensitize fetüsler, vs.) miyokard performansındaki erken ve küçük değişikliklerin fark edilmesini sağlayarak, fetüs için hayat kurtarıcı olabilir. Bu nedenle, fetüsün hemodinamik açıdan değerlendirilmesi için kullanılan arteriyel ve venöz doppler indekslerinin yanı sıra miyokardiyal performans indeksinin kullanımı, prenatal ve postnatal riskler açısından öngörümüzü arttırabilir.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın amacı, gebelikte Covid-19 geçirmenin fetal arteriyel, venöz doppler ve miyokard performans indeksi üzerine etkisinin olup olmadığını tespit etmek ve olası fetal etkilenmeyi öngörmektir.

8. GENEL BİLGİLER

8.1 Koronavirüs Enfeksiyonu

Koronavirüsler güneş tacına benzeyen sivri uçlu bir kapsid proteini içine alınmış pozitif sarmallı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Daha önce insanları enfekte ettiği bilinen altı tip koronavirüsten dördü soğuk algınlığına, üst solunum yolu enfeksiyonuna ve gastrointestinal sistem enfeksiyonuna neden olmaktadır. Bunlar içerisinde SARS-CoV ve MERS-CoV gibi betakoronavirüsler; şiddetli ve sıklıkla ölümcül seyreden alt solunum yolları enfeksiyonlarına neden olmaktadır.

2020 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkıp küresel bir pandemiye dönüşen Koronavirüs Hastalığı-19 (Covid-19) tespit edilmiştir. Bulaşma ve virülans açısından diğer koronavirüs alt türlerine benzememekle birlikte şiddetli grip benzeri hastalık ve akut solunum yolu semptomları oluşturmasıyla SARS ve MERS gibi zoonotik hastalıklara benzerlik göstermektedir. SARS ile moleküler düzeydeki benzerlikleri dolayısıyla bu yeni virüse SARS-CoV 2 hastalığa da Covid-19 adı verilmiştir (1).

8.1.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde Aralık 2021 tarihindeki güncel verilere göre 250 milyondan fazla onaylanmış Covid-19 vakası, 5 milyondan fazla ölüm rapor edilmiştir. Güncel vaka sayılarına Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin web sitelerinden ulaşılabilmektedir (10).

Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiş olup Aralık 2021 tarihindeki güncel verilerle toplam vaka sayısı 8,5 milyonu geçmiş durumdadır. Yaklaşık 75 bin kişi Covid-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Türkiye verilerine DSÖ ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin web sitelerinden ulaşılabilmektedir (11).

8.1.2 Bulaşma

Vaka çalışmalarından elde edilen veriler bulaşın çoğunlukla damlacık yoluyla olduğunu; ventilasyon ve mesafenin riskin temel belirleyicileri olduğunu

göstermektedir. Doğrudan temas ve kontamine yüzeye dokunarak bulaşmanın varsayıldığı birkaç durumda solunum yoluyla bulaş tamamen dışlanamamıştır. Bulaşıcılık, semptomların başlamasından yaklaşık bir gün önce zirve yapar ve semptomların oluşmasından sonraki bir hafta içerisinde azalır. Virüsün homojen olmayan bulaşma dinamikleri vardır (12).

Virüs dışkı, kan, oküler salgılar ve meni dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde de tespit edilmiştir fakat bulaş ile ilişkisi henüz saptanamamıştır (13).

Enfeksiyonu geçiren kişinin bulaştırma aralığı belirsizdir. Bulaştırma potansiyeli semptomlar gelişmeden başlar ve hastalığın seyrinin erken dönemlerinde en fazladır. Bulaştırma riski yedi-on gün sonrasında olası görülmemektedir (14).

8.1.3 Koronavirüs Hastalığında Tanı:

Enfeksiyonunun kliniği oldukça değişkenlik göstermektedir. Çoğunlukla asemptomatik/grip benzeri semptomlar ile seyrederken, bazı vakalarda yoğun bakım desteğine ihtiyaç olmakta hatta mortal seyredebilmektedir. Klinik özellikler değerlendirildiğinde Covid-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından kesin bir şekilde ayırt edecek bir bulgu saptanamamıştır. Ateş, öksürük, solunum güçlüğü, koku veya tat kaybı gibi semptomlar; oksijen saturasyonunda düşme, akciğer seslerinde kabalaşma gibi bulgular Covid-19 enfeksiyonundan şüphelenmemizi ve ileri testler için hasta seçmemizi sağlamaktadır (15).

Şüphelenilen hastalarda standart test yöntemi nazofaringeal veya orofaringeal sürüntüden çalışılmakta olan bir ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle yapılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) dir. RT-PCR testi, yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı nedeniyle bakteriyel ve viral enfeksiyonların tanısında altın standart test olarak kullanılmaktadır. Covid-19 enfeksiyonu tanısı kullanılan RT-PCR testinin kalitesine ve zamanlamasına bağlı olarak %20-67 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir (16). Bu nedenle tanı koymak için klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları birlikte kullanılmalıdır. Tanı koymada kullanılan gerçek zamanlı RT-PCR (rRT-PCR) testi laboratuvar doğrulaması için yeterli kabul edilse de bir veya daha fazla negatif sonuç aktif enfeksiyon olasılığını

tam olarak dışlayamamaktadır. Materyalin az olması, numunenin kalitesiz olması, örneklerin geç veya erken toplanması, soğuk zincirde yaşanan problemler, virüs mutasyonu, PCR inhibisyonu gibi durumlar yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir.

Enfeksiyonun varlığını belirlemek için seroloji testleri de kullanılabilir. Birlikte Food and Drug Administration (FDA) teşhiste antikor testlerinin kullanılmasına onay vermemiştir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) tanıda kullanılabilir görüntüleme yöntemlerindedir. Akciğer BT pnömoni teşhisinde kullanılabilir. RT-PCR testi negatif olan hastaların Covid-19 tanısında ve akciğer tutulumu olan hastaların lezyonlarındaki değişiklikleri belirlemek ve takip sırasında kullanılmaktadır. Birkaç çalışmada BT bulgularında Covid-19'a ait tipik görüntüleme özellikleri tespit edilmiştir (17,18). Diğer viral pnömonilerle ayırt etmede düşük özgüllüğe sahip olması nedeni ile birinci basamak tanı aracı olarak kullanımı uygun değildir (16,19).

8.1.4 Koronavirüs Hastalığı-19 Klinik Özellikleri

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV 2) enfeksiyonu hastaların bir kısmında asemptomatik seyrederken bir kısmında yoğun bakım desteğine ihtiyaç duymasına ve bazı durumlarda ölüme kadar giden tablolara neden olmaktadır (15). Kliniği tanımlamada Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Çin Kaynaklı Wu sınıflandırmaları mevcuttur.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü hastalığın derecesini beş kategoriye ayırmıştır.

1. Asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon: Virolojik bir test pozitifliği çıkan ancak klinik semptom göstermeyen hastalar.

2. Hafif hastalık: Covid-19'un belirti ve semptomlarından herhangi birine (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) sahip olan fakat nefes darlığı, anormal göğüs görüntüleme bulguları olmayan hastalar.

3. Orta derecede hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntülemelerde hastalık kanıtı olan ve deniz seviyesinde oda havasında solunan oksijen saturasyonu ≥ 94 olan hastalar.

4. Şiddetli hastalık: Deniz seviyesinde oda havasında oksijen saturasyonu < 94 , arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan havanın oksijen fraksiyonuna oranı $(PaO_2/FiO_2) < 300$ mm/hg, solunum sayısı > 30 nefes/dk olan ve akciğer infiltratları > 50 olan hastalar

5. Kritik hasta: Solunum yetersizliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olan hastalar (20)

Çin kaynaklı Wu sınıflandırması ise 3 alt gruptan oluşmaktadır:

1. Hafif hastalık: Semptomu olmayan veya hafif semptomu olan hastalar

2. Şiddetli hastalık: Taşipne (solunum sayısı > 30 nefes/dk) hipoksi (oda havasında oksijen saturasyonu < 93 veya $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmhg) veya görüntülemelerde > 50 akciğer tutulumu olan hastalar

3. Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ yetmezliği olan hastalar (21)

Koronavirus-19 hastalığı tipik solunum sistemi bulguları ile kendini gösterse de miyokard hasarı da dahil bazı kardiyak patolojiler görülebilmektedir. Birçok virüs doğrudan miyokarddaki moleküler hedefe bağlanarak kardiyak hasar oluşturabilmektedir. SARS-CoV-2 hedefi olan ACE-2 reseptörü ile bu konuda dikkat çekmektedir. Yetişkin insan kalbinin perisitlerinde, vasküler endotelde, böbreklerde yüksek oranda ACE-2 bulunmaktadır. Covid-19 nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde %35'inde miyokardda viral RNA saptanmıştır. Akut solunum yolu enfeksiyonları ve sepsis gibi hastalık tablolarında hastalığın şiddetini tayin etmede ve gelişebilecek kardiyak patolojileri öngörmede troponin düzeyi tayini anlamlı bulunmaktadır. Yüksek troponin seviyeleri Covid-19 hastalarında miyokardit, sitokin kaynaklı miyokardiyal hasar, mikroanjiopati ve koroner arter hastalığının tanısında anlamlı olup ölümcül sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Çin'den gelen verilere göre Covid-19 saptanan hastaların %12-28'inde kardiyak troponin yüksek bulunmuş ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (23,24).

Altta yatan komorbiditeleri olan hastaların ciddi Covid-19'a ilerleme riski daha yüksektir (25).

Gebelikte meydana gelen kardiyak, pulmoner, vasküler ve immün sistemdeki fizyolojik değişiklikler, gebeleri enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmektedir. Gebelik döneminde solunum yolu enfeksiyonları görülme sıklığı normalden farklı olmasa da hastalığın gelişmesi durumunda bu dönemde meydana gelen fizyolojik değişikliklere sekonder morbidite ve mortalite artmaktadır (26).

8.2 Gebelik ve İmmün Sistem

Bağışıklık sisteminin ana görevi, konağı patojenlerden korumaktır. Gebelik sürecinde immün sistem; hem paternal alloantijenler içeren fetüsü maternal red reaksiyonundan, hem de gebeyi mikroorganizmalardan korumaktadır.

Gebelikte desidual doku çok sayıda bağışıklık hücresi içermektedir. Desidual lökositlerin %70'i natural killer (NK) hücreler, %20-25'i makrofajlar ve %1,7'si dendritik hücrelerden oluşmaktadır. Adaptif bağışıklık sisteminde B hücreleri yer almamakla birlikte T lenfositleri desidual bağışıklığın %3-10'unu oluşturmaktadır (2).

İlk trimesterde NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler desiduaya geçerek trofoblastların etrafında birirmektedir. Çalışmalarda NK hücrelerinin trofoblast invazyonunda kritik rol oynadığı ve NK hücrelerinin yokluğunda trofoblastların endometrial damarlara ulaşamayarak gebeliğin sonlanmasına yol açtığı görülmektedir. Benzer şekilde dendritik hücrelerin yokluğunda ise anjiyojenik yanıtın bozularak blastosist implantasyonunun ve desidual oluşumun gerçekleşmediği gösterilmiştir. Sonuç olarak plasentadaki bağışıklık hücrelerinin yabancı fetüse verilen bir yanıtla ilişkili olmadığı aksine implantasyonu kolaylaştırmak amaçlı olduğu görülmektedir.

Gebelik 3 farklı biyolojik fazda değerlendirilmektedir.

İmplantasyon, plasentasyon ve gebeliğin ilk ve erken ikinci trimesterini içeren ilk aşama güçlü bir inflamatuvar yanıt gerektirmektedir. Blastosistin implante olabilmesi için öncelikle endometriuma hasar vermesi gerekmektedir. Endometrial hasarı takiben plasental-fetal beslenmeyi sağlayabilmek amaçlı maternal kan damarlarının

endotel ve vasküler düz kasını trofoblast invazyonu takip etmektedir. Endometrium epitelinin onarımı ve hücrel yıkım ürünlerinin uzaklaştırılması amaçlı inflamatuvar bir ortam gerekmektedir. Bu nedenle gebeliğin ilk trimesteri proinflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir (2).

İkinci aşama fetusun büyüme ve gelişme dönemini içermektedir. Anne, fetus ve plasenta simbiyotiktir ve antiinflamatuvar süreç hakimdir.

Üçüncü aşama doğumu içermektedir. Doğum için gereken proinflamatuvar çevre için miyometriuma bağışıklık hücrelerinin akışı meydana gelir ve bu sayede kontraksiyonlar başlar. Çalışmalar incelendiğinde gebeliğin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçleri içerdiği görülmektedir (2).

Gebe bağışıklık sistemi hem aktivasyonun hem de immüsupresyonun işaretlerini taşımaktadır. Bununla birlikte seçici baskılama ve modülasyon görülebilmektedir (27). Bu nedenle gebelik sürecinde enfeksiyonlara karşı immün yanıtta değişiklikler görülebilmektedir. Bu duruma örnek olarak sıtmanın endemik olduğu bölgelerde, gebelerin birinci trimesterde enfeksiyona duyarlılığın daha yüksek olduğu ve ikinci trimesterle birlikte bu duyarlılığın azaldığı tespit edilmiştir (28)

8.2.1 Koronavirüs Hastalığı-19 ve Gebelik

Gebelik döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar maternal ve fetal komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Virüsler nadiren plasental bariyeri geçiyor olsa da fetüse ulaştığında mikrosefali, intrauterin gelişme geriliği gibi ciddi morbiditelere ve hatta fetal ölüme neden olabilmektedir. Virüsün plasenta ve desiduaaya ulaşması kan yoluyla veya alt genital sistemden asendan yolla olabilmektedir. Bunun yanı sıra plasentanın kan geçişine engel olmaktan çok düzenleyici olduğu ve maternal fetal çift yönlü geçiş olması nedeniyle transplasental olarak fetüsün etkilenebileceği görülmüştür (2). Plasenta ve desiduanın etkilenmesi ise virüsün hücreye girişini sağlayan dokuların hücrel reseptör yapısına ve maternal immün yanıtı bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu faktörler hücre tipi, gebelik yaşı, gebenin immün yanıtına göre değişiklik göstermesi nedeniyle virüs konak etkileşimi de değişiklik göstermektedir. Viral enfeksiyon doğrudan

fetüsü etkileyebildiği gibi plasental gelişimi etkileyerek de fetal sonuçları etkileyebilmektedir (3).

Yapılan çalışmalar gebeliğin SARS-CoV 2 enfeksiyonuna duyarlılığı arttırmadığını fakat aynı yaşta olup gebe olmayan kadınlara kıyasla klinik seyri kötüleştirdiğini göstermiştir (29,30).

Virüsler etkilerini hücre içine girerek göstermektedirler. SARS-CoV 2'nin hücreye içine girişi viral spike (S) proteinlerinin ACE-2 reseptörüne bağlanması ile meydana gelmektedir. Patojen hücreye giriş yaptıktan sonra Transmembrane Protease Serine 2 Precursor (TMPRSS2)'ü kullanarak S proteinini üretmektedir (31). Yapılan hayvan modellemelerinde SARS-CoV 2'nin ana hedefi olan ACE-2 reseptörünün ekspresyonunun ve aktivitesinin gebelik esnasında böbrek, uterus ve plasentada arttığı gözlemlenmiştir (32). Plasentada sinsityotrofoblast, sitotrofoblast ve villuslardan gelen endotel tabakasında bulunmaktadır. Gebeliğin ilerleyen haftalarında sayısında artış saptanan ACE-2 reseptörü nedeniyle dikey geçiş ile ilgili şüpheler oluşmakla birlikte yapılan çalışmalar yetersiz kalmaktadır. Covid-19 tespit edilmiş kadınlardan doğan 936 yenidoğanı içeren metaanalizde 27 yenidoğanda Covid-19 tespit edilmiştir (5). Çin'den gelen verilere göre ise Covid-19 enfeksiyonuna sahip gebelerin yenidoğanlarında immunglobulin M tespit edilmiştir (4). Bu veriler dikey geçiş konusunda endişeler uyandırmaktadır. Ayrıca SARS-CoV 2 enfeksiyonu ile enfekte olduğu tespit edilmiş olan gebelerin plasentalarında yapılan histolojik incelemelerde; vasküler malperfüzyon, fibrin birikimi ve kronik villit veya intervillusit gibi çeşitli patolojik durumları gösteren 6 kohort ve vaka serisi tanımlanmıştır. Shanes ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 16 plasentadan 12'sinde vasküler malperfüzyon ve periferik villöz enfarkt bulguları izlenmiştir. Maternal vasküler malperfüzyon oligohidroamnios, fetal büyüme kısıtlaması, erken doğum ve ölü doğum ile ilişkilendirilmiştir (5,6). Plasental malperfüzyona bağlı olarak semptomatik ve asemptomatik olarak Covid-19 enfeksiyonu geçiren gebelerde preeklampsi, hellp sıklığının arttığı gösterilmiştir (7).

8.3 Fetusun Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Rutin antenatal bakımın temel amaçlarından biri olumsuz sonuç riski taşıyan gebe ve fetusları belirlemektir. Doppler USG gebelikte fetüsü, uterusu ve

plasentadaki kan dolaşımını incelemek için ses dalgalarının kullanıldığı noninvaziv bir yöntemdir (8). Doppler USG gebelik sırasında ilk kez 1977 yılında Dublin’de Fitzgerald tarafından umblikal arter dalga biçimlerinin araştırılmasında kullanılmıştır (33). Dalga formları, umblikal arterdeki fetal kanın doppler sinyalindeki frekans değişimlerinden elde edilmiştir. Bu fetoplasental dolaşımdan gelen akış hızı dalgaları; fetal kalp kasılma kuvvetine, kanın yoğunluğuna, damar duvar elastikiyetine ve periferik akış direncine göre değişiklik göstermektedir.

İndeksler tepe sistolik hız, diyastol sonu tepe hızı ve ortalama hız arasındaki oranlar olarak hesaplanmaktadır. Klinik uygulamalarda pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI) yaygın olarak kullanılmaktadır.

$$PI = (\text{tepe sistolik hız} - \text{diyastol sonu tepe hızı}) / \text{ortalama hız}$$

$$RI = (\text{tepe sistolik hız} - \text{diyastol sonu tepe hızı}) / \text{tepe sistolik hız}$$

Doppler USG alanından yapılan ilk çalışmalar umblikal arter ve venlere odaklanmıştır. Çalışmalar normal plasental fonksiyon varlığında umblikal arter dalga formunun, kardiyak döngü boyunca düşük dirençli ve ileri kan akışının görüldüğü bir sistem olduğunu göstermiştir (34). Spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun fizyolojik süreci gebeliğin 6. ve 24. gebelik haftaları arasında gerçekleşmektedir. Uterustan plasentaya olan kan akışı bu süreç içinde artmaktadır. Doppler USG ile bu dirençteki düşüşü takip etmek mümkün olmaktadır. Anormal trofoblastik invazyonun takibinde doppler USG kullanılması mantık spiral arterlerin dönüşümünün gerçekleşmemesi, uterus içinde ve sonrasında uterus arterlerinde kan akışına karşı yüksek direnç oluşacağı gerçeğine dayanmaktadır (8). Plasental yetmezlik geliştiği durumda fetoplasental dolaşımdaki hemodinamik değişiklikler ilerleyici karakter göstermektedir. Plasental vasküler yapının %60’ında patoloji görülmeye başlandığında orta serebral arter empedansında azalma, aort kan akışındaki dirençte artış görülmektedir. Bu süreç beyin koruyucu etkinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Kan akışında gerçekleşen bu değişimler fetal beyin ve kalp gibi hayati organların oksijenlenmesini korumak amaçlı gerçekleşmektedir (35). Venöz dolaşımda görülen yüksek direnç, sağ kalp art yükünün yükselmesini ve miyokard hipoksemisinin neden olduğu yüksek intraventriküler basıncını yansıtmaktadır. Bu bulgular fetal asidozla korelasyon göstermektedir (36).

8.3.1 Umblikal Arter Doppler

Umblikal arterler düşük dirençli vasküler yapılardır. Gebelik yaşıyla birlikte direnç azalmakta bununla birlikte plasentaya giden kan akımı artmaktadır. Umblikal damarlar ve sinirlerde vazokonstrüksiyona cevap oluşmamaktadır (37).

Erken gebelik haftalarında diyastol sonu akımın olmayışı normal bir bulguyken gebeliğin 18. haftasından itibaren diyastol sonu akımın oluşması beklenmektedir. Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte oluşan tersiyer villus sayısı ve plasenta boyutu artmakta; buna bağlı olarak vasküler direnç azalmaktadır. Umblikal arter PI değerinin patolojik değerlere ulaşması için terminal arteriyel damarlarda %60-70 tıkanıklık görülmesi gerekmektedir. Bu tıkanıklık %80'lere ulaştığında PI değerinde aşırı bir artış izlenmektedir. Bu nedenle plasental vasküler bölgenin patolojilerini yansıtmakta umblikal arter doppler velosimetresi önemli olmaktadır. Anormal umblikal arter doppler sonuçları olan fetuslarda daha yüksek eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, endotel aşırı aktivasyonu, tromboza eğilim intravasküler inflamasyon bulguları saptanmıştır. Umblikal arter dalga formu anormallikleri daha çok plasental bir patolojiyi göstermektedir (37).

8.3.2 Orta Serebral Arter Doppler

Orta serebral arter (MCA) doppler, olumsuz perinatal sonuç riski taşıyan gebelerde umblikal arter dopplere ek olarak kullanılabilir. Fetal büyümeyi etkileyen plasental patolojilerde fetal beyine perfüzyonun artabilmesi için serebral arterlerde vazodilatasyon izlenmektedir. Buna bağlı olarak orta serebral arter dopplerinde PI azalması beyin koruyucu etki olarak yorumlanmaktadır (38).

8.3.3 Serebroplasental Oran

Serebroplasental oran (CPR); MCA PI'nın umblikal arter PI'ya oranıdır (38). Bu oran kalp hızına bağlı olmamakla birlikte hem fetal hem de plasental dolaşım hakkında bilgi sağlamaktadır. Normal gebeliklerde MCA PI her zaman umblikal arter PI'dan büyüktür. Bu nedenle CPR daima 1'den büyük izlenmektedir. Gebelik yaşının ilerlemesiyle bu oran 33. gebelik haftasında pik yapacak şekilde artar ve daha sonrasında tekrar azalmaktadır.

Düşük CPR plasental bir patolojiye cevap olarak fetüste adaptasyon sağlamak amaçlı serebral dolaşımın artmasının göstergesidir (37).

8.3.4 Duktus Venosus Doppler

Anatomik olarak duktus venosus (DV) doğrudan sağ atriyuma girmekte veya inferior vena cava yoluyla sağ atriyuma bağlanmaktadır. Yüksek oksijenli kan plasentadan fetal kalbe taşımaktadır. Duktus venosus akışının değerlendirilmesi fetal hemodinaminin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (39). Kardiyak atım boyunca DV dalgasında ileriye doğru akış ve trifazik patern bulunmaktadır. Bu dalgalar; sistol, erken diyastol ve atrial kontraksiyon sırasında kaydedilen “S”, ”D” ve “a” dalgalarıdır. Duktus venosus velosimetresinde anormallikler progresif kardiyak fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.

Duktus venosus; kalp döngüsü, hacim, basınç gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Kardiyak sistolik fonksiyonda düşüş genellikle DV spektrumunda PI’da artış, a dalga hızında azalma, ve kan akışının kaybolması veya tersine dönmesi olarak gözlenebilmektedir (40).

8.3.5 Uterin Arter Doppler

Uteroplasental dolaşımdaki kan akışına direnç PI ve RI olarak ölçülen artan uterin arter empedansı ile gösterilmektedir. Normal bir gebelikte trofoblastik invazyon sonucu gestasyonel yaş arttıkça uterin arter PI ve RI değerleri azalma görülmektedir. Anormal trofoblastik invazyon gebeliğin 24.-26. haftalarından sonraki bu fizyolojik düşüşü engelleyerek İUGR, plasenta dekolmanı, gebeliğin hipertansif hastalıkları gibi durumlara neden olmaktadır (41).

8.3.6 Fetal Kardiyak Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Kalbin asıl görevi organların perfüzyonunu sağlamaktır; bu nedenle kan akışının değerlendirilmesi fetal kalp fonksiyonun göstermede yaygın bir yaklaşımdır. Konvansiyonel doppler uygulaması sistol ve diyastol değerlendirilmesinin yanı sıra zaman aralıklarının değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Çıkış yolları boyunca akışın doppler ölçümü sistolik işlevi yansıtmaktadır. Bu ölçümü fetal kalp hızıyla birleştirmek kalp debisi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır. Kardiyak output kalp fonksiyonunu değerlendirmek açısından klasik

bir parametre olmasına karşılık adaptasyon mekanizmaları nedeniyle meydana gelen bozulmanın geç dönemlerinde bulgu vermektedir.

Diyastolik fonksiyonu gösteren doppler indeksleri erken transvalvüler akım hızı (E) / geç transvalvüler akım hızı (A) oranları ve prekordiyal ven pulsatilite indekslerinden oluşmaktadır. Ventrikülü dolduran kan doppler USG'de E ve A olarak adlandırılan iki fazlı paternde görülmekte E dalga hızı erken diyastolde pasif ventriküler dolun hızını, A dalga hızı ise geç diyastolde atriyal kontraksiyona bağlı ventriküler dolun hızını temsil etmektedir. Bu bifazik form gebeliğin 9. haftasından itibaren görülmektedir. Sağlıklı fetüslerde A dalgasının tepe hızı E dalgasından daha yüksek görülmektedir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetal kalbin kompliyansının ve kapasitesinin artması nedeniyle E ve A dalgaları artar fakat E dalgasındaki artış daha belirgindir. Diyastol sonrasında mitral ve triküspit kapaklardan geçen erken ve geç tepe akış hızındaki ilişki E/A oranı ile gösterilmektedir (42). Normal fetüslerde E/A oranı genellikle <1 olarak bulunmaktadır (43). Düşük şiddete diyastolik disfonksiyonlarda bozulan ventriküler gevşeme nedeniyle E dalga hızı azalmasına bağlı E/A oranı azalır. Ön yükte olan artışlarda ise E dalga hızı artarak E/A oranının artmasına neden olmaktadır. Şiddetli vakalarda ise azalmış sol ventrikül kompliyansı ve artan ventriküler dolun basıncı nedeniyle A dalga hızının düşmesine bağlı E/A oranında artış gözlenmektedir (44,45). Bu oran fetusun solunum ve vücut hareketlerinden etkilenmektedir.

Doppler; kan akışıyla birlikte zaman periyotlarının hesaplanmasında da kullanılmaktadır. Ölçülen parametreler içerisinde IRT, ICT ve ET yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle IRT ventriküler disfonksiyonun erken evrelerinde bozulmaya başlar ve gevşemek için gereken sürede uzama görülmektedir.

Normal kardiyak döngü beş basamaklıdır. İlk aşamalar kanın atriyumlardan ventriküle geçişini içeren diyastolik veya ventriküler dolun fazı, sonraki aşamalar ise kanın ventriküllerden pulmoner damarlar ve aorta geçişinin gerçekleştiği sistolik dönem olarak adlandırılmaktadır.

1. İzovolümetrik gevşeme zamanı (IRT): Diyastol, aort ve pulmoner kapaklar kapandıktan sonra başlamaktadır. Miyokard gevşemeye başlamakta ve intraventriküler basınç düşmektedir. Diyastolik değişikliklerden etkilenmektedir.

2.Erken diyastol: Ventrikül içi basınç düşmesine bağlı mitral ve triküspit kapakların açılmasıyla dolun fazı başlar ve atriumdan gelen kan ventrikülü pasif olarak doldurmaktadır.

3.Atriyal kasılma (geç diyastol) dönemi: Atriyumların kasılmasıyla ventriküler dolun tamamlanmaktadır.

4.İzovolümetrik kasılma zamanı (ICT): Sistol, intraventriküler basınç artışıyla gerilen kardiomyositlerin kasılmasıyla basınçtaki artışla aort ve pulmoner kapaklar açılmaktadır. Sistolik değişikliklerden etkilenmektedir.

5.Ejeksiyon periyodu (ET): Miyokardın aort ve pulmoner kapakların açılması için kasılarak basıncı arttırdığı dönemi kapsamaktadır (45).

Miyokardiyal performans indeksi (MPI), sağ ve sol ventrikül fonksiyonunu bütün olarak değerlendirmekte kullanılan non-invaziv doppler kaynaklı bir göstergedir. Miyokard performans indeksinin fetal kalp hızından, fetal kardiyak ventrikül boyutundan ve gebelik yaşından etkilenmediği kanıtlanmıştır (46).

Sistolik kalp yetmezliği durumunda izovolümetrik kasılma zamanının (ICT) artması ve sistolik disfonksiyonla birlikte gevşeme bozuklukları durumunda izovolümetrik gevşeme süresinin (IRT) artması esas alınarak Tei ve ark tarafından Tei indeksi (TI) olarak adlandırılan MPI oluşturulmuştur. Miyokard performans indeksi ICT ve IRT'nin toplamının ejeksiyon süresine (ET) bölünmesiyle bulunmaktadır. Kalbin diyastolik fonksiyonunda bozulma ile izovolümetrik süre uzayacak ve ET azalacak bu da MPI'yi arttıracaktır (9).

$$MPI = IRT + ICT / ET$$

Tei indeks ölçümünde net bir referans nokta olmaması nedeniyle 2005 yılında Hernandez-Andrade ve ark. tarafından, başlangıç ve bitiş noktaları aortik ve mitral kapakların açılma ve kapanma hareketinin doppler dalga formunda oluşturduğu spesifik görüntülerin baz alındığı modifiye Tei İndeksi (Mod-TI) tanımlanmıştır. Modifiye Tei indeksi ile birlikte ölçümlerin tekrarlanabilirliği artmıştır (47). Modifiye miyokardiyal performans indeksi intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, gestasyonel diyabet, ikizden ikize transfüzyon sendromu gibi patolojilerde kalbin işlevini araştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Çeşitli fetal hastalıklarda MPI'nin rolü Şekil 1'de gösterilmiştir.

<p>İkizden İkize Transfüzyon Sendromu (TTTS):</p> <p>-Quintero evre 1'deki alıcı ikizlerin %40'ında miyokardiyal disfonksiyon mevcuttu (48). Lazer koagülasyon tedavisi sırasında MPI'nın yükseldiği işlemden sonra yüksek kaldığı izlendi. İşlemden 48 saat sonra normale döndü, Stirnemann ve ark.(49), Papanna ve ark.(50).</p>	<p>Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu (FIRS):</p> <p>-Kardiyak tutulum görülen FIRS olgularında MPI anlamlı olarak daha yüksek bulundu, Letti ve ark.(51).</p>
<p>MPI'nin Çeşitli Fetal Hastalıklarda Kullanımı</p>	
<p>Maternal Diyabetes Mellitus:</p> <p>-30 diyabetik annenin fetüsünde özellikle üçüncü trimesterde tei indeksi kontrol grubundan daha yüksek bulundu, Tsutsumi ve ark. (52)</p> <p>-Diyabetik anne fetüslerinde MPI daha yüksekken mitral kapak E/A oranı daha düşük izlendi. MPI>0.52 olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkiliydi, Bhorat ve ark (53).</p> <p>-MPI diyabetik anne fetüslerinde normal fetüslere göre yüksek bulundu. insülin kullanımı ve polihidroamnios olanlarda oran daha yüksek bulundu, Figueroa ve ark. (54)</p>	<p>İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR):</p> <p>-Uterin arter dopplerde diyastol sonu ileri akım mevcutken MPI etkilenmiş olarak izlenmiştir, Benavides-Serralde ve ark. (55)</p> <p>-MPI IUGR fetüslerde anlamlı olarak daha yüksekti ve sağlıklı fetüslere göre perinatal sonuçları daha kötüydü, Nassr ve ark.(56)</p>

Şekil 1: MPI'nin çeşitli fetal hastalıklarda kullanımı

Miyokardiyal kontraktileteyi bozan durumlarda erken kardiyak disfonksiyonu ve erken değişiklikleri belirlemek için MPI güvenilir bir parametre olup artan MPI nadiren geçici olmaktadır. Komplike vakalarda yüksek kalmaktadır (42)

9. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif vaka kontrollü çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi etik kurulundan 2021 yılında alınan KAEK/2021.07.219 sayılı onay ile başlandı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonunda belirtilen prensiplere uyuldu.

Ağustos 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında gebe polikliniğine rutin gebelik kontrolü için başvuran gebeler dahil edildi.

Dahil etme kriterleri:

1. 20-37 gebelik haftasında olan 18-45 yaş aralığındaki kadın hastalar,
2. Gebelik sürecinde Covid-19 pozitif olduğu nazal ya da orofarigeal bölgelerden alınan sürüntüde revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile laboratuvarında doğrulanan hastalar
3. Çoğul gebeliği olmayan, intrauterin gelişme geriliği olmayan, gestasyonel ve pregestasyonel diabetes mellitus tanısı olmayan, gebeliğin hipertansif hastalığı olmayan, yapısal kardiyak anomalisi olmayan, Rh uyumsuzluğu olmayan ve fetal anemi bulgusu olmayan hastalar,
4. Kontrol grubu olarak benzer demografik özelliklere sahip 1:1 oranında gebeliği süresince Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş olan hastalar,
5. Aydınlatılmış onam formunu okuyarak araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar.

Hariç tutulma kriterleri:

1. Gebe olmayan kadınlar,
2. 18-45 yaş aralığı dışındaki yaş aralığında olan hastalar,
3. 20-37 gebelik haftası dışındaki gebeler,
4. Çoğul gebeliği olan hastalar

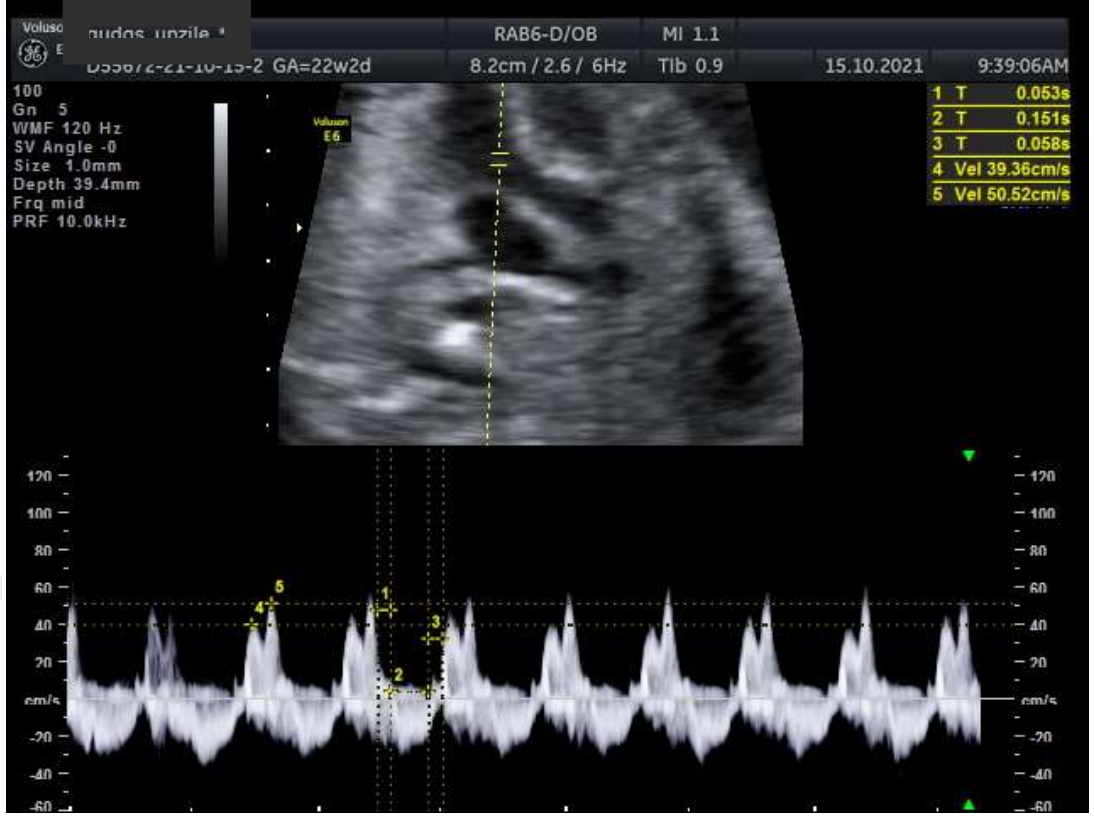
5. Fetusta yapısal kalp anomalisi tanısı olması,
6. İntrauterin gelişme geriliği tespit edilen fetuslar,
7. Gestasyonel ve pregestasyonel diabetes mellitus tanısı alan hastalar,
8. Rh uygunsuzluğu ve fetal anemi bulgusu olan hastalar,
9. Gebeliğin hipertansif hastalığı tanısı alan hastalar

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan aydınlatılmış gönüllülük onam belgesi alındı.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaşı, gravida sayısı ,parite sayısı, vücut kitle indeksi, ek hastalıklarının olup olmadığı, Covid-19 tanı aldıkları gün bilgisi, hastane yatış öyküsü, fetal ultrasonografi bulguları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve baş-popo mesafesi (CRL) ile gebelik haftası teyitlendi. Vaka grubunun RT-PCR sonuçları Halk Sağlığı Yönetim sisteminden teyitlendi.

Hastaların ultrasonografik değerlendirilmesi tek hekim tarafından yapıldı. Ultrasonografi cihazı olarak Voluson E6 (General Electrics Healthcare Austria Gmbh&CO OG, Zİpf, Austria, 2012) kullanıldı.

Sol kalp MPI hesaplaması yapılırken beş oda kesiti kullanıldı. Doppler imleci mitral kapağın iç yaprağı ile aort kapağını alacak şekilde yerleştirildi. Elde edilen veriler pulse doppler akım zaman grafiği üzerinden hesaplandı. Açık düzeltmesi 20 derece altında tutuldu. Ölçülen parametrelerden ICT mitral kapaklardaki akımın bitmesinden aorttan akımın başladığı zamana kadar olan süre, IRT aorttaki akımın bitmesinden mitral kapağın açılmasına kadar olan süre olarak alındı. ET ise aorttaki akımın başlangıcı ve bitişi arasındaki süre olarak alındı. ICT ve IRT'nin toplamı ET ye oranlanarak MPI hesaplandı. E ve A dalgaları mitral kapaktan hız-zaman imajı ile hesaplandı. İlk dalganın maksimum pik noktası E dalgası ikinci dalganın maksimum pik noktası A dalgası olarak hesaplandı. Kaydedilen E ve A dalgalarının E/A oranı hesaplandı. Yapılan ölçümler Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2: E, A, ICT, IRT, ET ölçümleri

(1:ICT, 2: ET, 3: IRT, 4: E dalgası, 5: A dalgası)

Ölçümler için 2-10 mHZ frekanslı probalar kullanıldı ve ölçümler gerçek zamanlı olarak yapıldı. Hatayı en aza indirmek amaçlı pulse imajını en geniş gösteren cihaz ayarında akış hızı 5 cm/s (sweep speed-5) olarak ayarlandı. Ölçümler yapılırken kapak açılma klikleri dikkate alınmadı. Her hasta için 3 farklı ölçüm yapılarak ortalama değer bulundu.

Umbilikal arter, uterin arter, orta serebral arter ve duktus venosus PI değerleri santral ve periferik doppler çalışması için kaydedildi.

Vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olup olmadığını göstermek için ortalama gebelik haftası, ICT, IRT, ET, sol kalp MPI, E, A, E/A, ortalama uterin arter PI, umbilikal arter PI, MCA PI, DV PI, CPR, VKİ karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz:

Uygulanacak istatistiksel yöntemlere karar vermek adına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testi uygulanmış ve gruplardan herhangi birinde dahi normal dağılım varsayımı sağlanmıyorsa parametrik olmayan test yöntemleri seçilmiştir. Bu kapsamda, ölçümle elde edilen değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması amacıyla Student's t testi ve/veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler bakımından ilişkilerin ya da gruplar arası farklılıkların incelemesinde Ki-kare ve Fisher'in exact testi uygulanmıştır. Çalışmaya dair diğer demografik veriler ve grup karşılaştırmaları sonuçları, nitel değişkenler için frekans dağılımları ve yüzdelerle, nicel değişkenler için ise, ortanca (minimum-maksimum) ile sunulmuştur. Çalışmanın istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

10.BULGULAR

Çalışmamıza 36 vaka grubu ve 36 kontrol grubu hastası dahil edildi. Hastaların klinik özelliklerine bakıldığında vaka grubunun yaş aralığı ortalama±standart sapma değeri 29.55±6.16, ortanca değer 29.0 (20.0-43.0); kontrol grubunun ortalama±standart sapma değeri 27.00±5.23, ortanca değeri 27.0 (19.0-44.0) olarak bulundu (Tablo 1).

Kontrol grubunun gravida ortalama±standart sapma değeri 2.11±1.19, ortanca değeri 2.0 (1.0-5.0); vaka grubunun ortalama±standart sapma değeri 2.47±1.13, ortanca değeri 2.0 (1.0-5.0) olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.146) (Tablo 1).

İki grubun pariteleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortalama±standart sapma değeri 2.11±1.19, ortanca değeri 1.0 (0.0-3.0); vaka grubunun ortalama±standart sapma değeri 1.30±1.09, ortanca değeri 1.0 (0.0-4.0) olarak hesaplandı. Vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.040) (Tablo 1).

İki grubun gebelik haftası karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortalama±standart sapma değeri 28.63±3.77, ortanca değeri 29.0 (21.0-36.0); vaka grubunun ortalama±standart sapma değeri 30.27±3.73, ortanca değeri 31.0 (23.0-36.0) olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.068) (Tablo 1).

Vücut kitle indeksi kontrol grubunun ortalama±standart sapma değeri 25.39±3.23, ortanca değeri 25.5 (20.7-35.10); vaka grubunun ortalama±standart sapma değeri 28.70±3.70, ortanca değeri 28.8 (21.1-35.2) olarak hesaplandı. Vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0.001) (Tablo 1).

Vaka grubunda Covid-19 tanı alma haftasının ortalama±standart sapma değeri 18.89±6.23, ortanca değeri 18.0 (7.0-33.0) olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ortalama± S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama± S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	
Yaş	27.00±5.23	27.0 (19.0-44.0)	29.55±6.16	29.0 (20.0-43.0)	
Gravida	2.11±1.19	2.0 (1.0-5.0)	2.47±1.13	2.0 (1.0-5.0)	0.146
Parite	0.80±0.89	1.0 (0.0-3.0)	1.30±1.09	1.0 (0.0-4.0)	0.040
Gebelik Haftası	28.63±3.77	29.0 (21.0-36.0)	30.27±3.73	31.0 (23.0-36.0)	0.068*
VKİ (kg/m²)	25.39±3.23	25.5 (20.7- 35.10)	28.70±3.70	28.8 (21.1-35.2)	<0.001*
Covid-19 Tanı Haftası	-	-	18.89±6.23	18.0 (7.0-33.0)	NA

*student's t test p değerlerini ifade eder. Tüm diğerleri Mann Whitney U testine aittir.

p<0.05 anlamlı kabul edildi. Anlamlı bulunan sonuçlar koyu renkle belirtildi.

VKİ: vücut kitle indeksi, S.S.: standart sapma, min:minimum, maks:maksimum

Çalışmamıza dahil ettiğimiz vaka grubundaki 36 hastanın Covid-19 seyrine baktığımızda 1(%2.8)'i semptomsuz, 30(%83.3)'u hafif seyirli, 5 (%13.9)'i orta seyirliydi. Şiddetli hastalık tablosu olan hasta yoktu (Tablo 2).

Tablo 2: Covid-19 seyrinin dağılımı

	n	%
Semptomsuz	1	2,8
Hafif	30	83,3
Orta	5	13,9
Total	36	100,0

Hastaların doppler verilerini karşılaştırdığımızda kontrol grubunda umbilikal arter PI ortalama±standart sapma değeri 1.03±0.19, ortanca değeri 1.07(0.57-1.45); vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 1.01±0.2, ortanca değer 1.02(0.57-1.4) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.617) (Tablo 3).

Umbilikal arter PI persantillerine bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 40.39±20.65, ortanca değer 39(5-80); vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 44.86±21,3, ortanca değer 47.5(8-92) olarak

bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.369$) (Tablo 3).

MCA PI'nın kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 1.85 ± 0.43 , ortanca değeri $1.84(1.26-3.21)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 1.85 ± 0.4 , ortanca değeri $1.84(1.19-2.9)$ olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.960$) (Tablo 3).

MCA PI persantillerine baktığımızda kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 38.42 ± 30.21 , ortanca değeri $34.5(2-99)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 38.25 ± 28.38 , ortanca değeri $30(1-99)$ olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.928$) (Tablo 3).

Serebroplasental oranın kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 1.76 ± 0.41 , ortanca değeri $1.77(1.09-2.84)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 1.76 ± 0.41 , ortanca değeri $1.77(1.09-2.84)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 1.9 ± 0.57 , ortanca değeri $1.77(1.08-3.16)$ olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.521$) (Tablo 3).

Duktus venozus PI kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.74 ± 0.62 ortanca değeri $0.63(0.16-4.06)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.58 ± 0.25 , ortanca değeri $0.58(0.13-1.19)$ olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.203$) (Tablo 3).

Duktus venozus PI persantilleri kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 58.42 ± 35.8 , ortanca değeri $63(1-99)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 52.72 ± 34.06 , ortanca değeri $55(1-99)$ olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.433$) (Tablo 3).

Ortalama uterin arter PI kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.77 ± 0.26 , ortanca değeri $0,73(0,43-1,58)$; vaka grubu ortalama±standart sapma değeri 0.91 ± 0.24 , ortanca değeri $0.87(0.39-1.34)$ olarak hesaplandı. Vaka grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0.011$) (Tablo 3).

Ortalama uterin arter PI persantili kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 36.25 ± 31.3 , ortanca değeri $31(1-99)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 63.83 ± 34.1 , ortanca değeri $78(0-99)$ olarak hesaplandı. Vaka grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3: Vaka grubu ve kontrol grubunda doppler verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu		Vaka grubu		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min -Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min -Maks)	
Umblikal Arter PI	1.03±0.19	1.07(0.57-1.45)	1.01±0.2	1.02(0.57-1.4)	0.617*
Umblikal Arter PI Persantil	40.39±20.65	39(5-80)	44.86±21,3	47.5(8-92)	0.369*
MCA PI	1.85±0.43	1.84(1.26-3.21)	1.85±0.4	1.84(1.19-2.9)	0.960
MCA PI Persantil	38.42±30.21	34.5(2-99)	38.25±28.38	30(1-99)	0.928
CPR	1.76±0.41	1.77(1.09-2.84)	1.9±0.57	1.77(1.08-3.16)	0.521
Ortalama Uterin Arter PI	0.77±0.26	0.73(0.43-1.58)	0.91±0.24	0,87(0.39-1.34)	0.011
Uterin Arter PI Persantil	36.25±31.31	31(1-99)	63.83±34.1	78(0-99)	0.001
DV PI	0.74±0.62	0.63(0.16-4.06)	0.58±0.25	0,58(0.13-1.19)	0.203
DV PI Persantil	58.42±35.8	63(1-99)	52.72±34.06	55(1-99)	0.433

*student's t test p değerlerini ifade eder. Tüm diğerleri Mann Whitney U testine aittir.

“*” ile gösterilen değişkenler ortalama ve standart sapmalarla yorumlanmalı iken diğerlerini yorumlarken ortanca ve yaygınlık ölçüsü olarak ise minimum ve maksimum kullanılmalıdır. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Anlamlı bulunan sonuçlar koyu renkle belirtildi.

MCA: Midcerebral arter, DV:duktus venozus, CPR: serebroplasental oran, PI: pulsatil indeks, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Erken transvalvüler akım hızına bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 34.07±8.7 cm/s, ortanca değeri 32.75(11-50.5) cm/s; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 35.84±11.18 cm/s, ortanca değeri 33.5(10.2-70.3) cm/s olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.455) (Tablo 4).

Geç transvalvüler akım hızlarına bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 43.41±12.43 cm/s, ortanca değeri 43.55(16-70.3) cm/s; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 45.66±13.28 cm/s, ortanca değeri 46.1(17-76.5) cm/s olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.461) (Tablo 4).

Erken transvalvüler akım hızının, geç transvalvüler akım hızına oranına (E/A) bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.81 ± 0.22 , ortanca değeri $0.76(0.61-1.68)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.79 ± 0.13 , ortanca değeri $0.8(0.59-1.16)$ olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.765$) (Tablo 4).

İzovolümetrik kasılma zamanına bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 42.22 ± 11.23 ms, ortanca değeri $40(23-80)$ ms ; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 42.67 ± 10.55 ms, ortanca değeri $42(23-62)$ ms olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.628$) (Tablo 4).

İzovolümetrik relaksasyon zamanına bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 59.44 ± 11.65 ms, ortanca değeri $60(36-93)$ ms; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 61.14 ± 10.9 ms, ortanca değeri $62(40-93)$ ms olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.636$) (Tablo 4).

Ejeksiyon zamanına bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 150.28 ± 15.62 ms, ortanca değeri $152(111-176)$ ms; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri $147(96-187)$ ms, ortanca değeri $147(96-187)$ ms olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.314$) (Tablo 4).

Miyokard performans indekslerine bakıldığında kontrol grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.69 ± 0.15 , ortanca değeri $0.65(0.46-1.12)$; vaka grubunda ortalama±standart sapma değeri 0.73 ± 0.15 , ortanca değeri $0.73(0.45-1.11)$ olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.089$) (Tablo 4).

Kardiyak fonksiyon parametrelerinin gruplara göre dağılımı şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Vaka ve kontrol grubunda kardiyak fonksiyon parametreleri

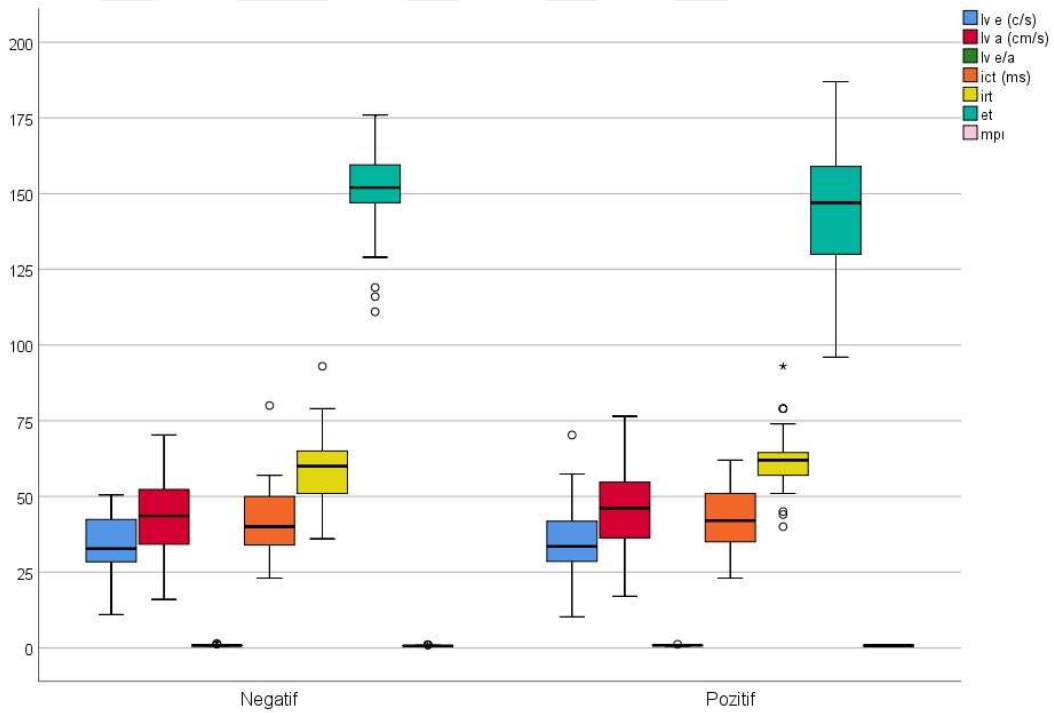
	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ortalama±S.S.	Ortanca (Min.- Maks.)	Ortalama±S.S.	Ortanca (Min.-Maks.)	
LV E	34.07±8.7	32.75(11-50.5)	35.84±11.18	33.5(10.2-70.3)	0.455*
LV A	43.41±12.43	43.55(16-70.3)	45.66±13.28	46.1(17-76.5)	0.461*
LV E/A	0.81±0.22	0.76(0.61-1.68)	0.79±0.13	0.8(0.59-1.16)	0.765
ICT	42.22±11.23	40(23-80)	42.67±10.55	42(23-62)	0.628
IRT	59.44±11.65	60(36-93)	61.14±10.9	62(40-93)	0.636
ET	150.28±15.62	152(111-176)	145.97±20.86	147(96-187)	0.314
MPI	0.69±0.15	0.65(0.46-1.12)	0.73±0.15	0.73(0.45-1.11)	0.089

*student's t test p değerlerini ifade eder. Tüm diğerleri Mann Whitney U testine aittir.

LV: Sol ventrikül , E: Erken transvalvüler akım hızı, A: geç transvalvüler akım hızı, ICT:

İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, IRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı,

MPI: Miyokard performans indeksi, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum



Şekil 3: Kardiyak Fonksiyon Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

11.TARTIŞMA

Çalışmamızda gebeliğinde Covid-19 geçirme öyküsü olan hastaların fetüslerinde miyokard performans indeksi araştırıldı. Elde edilen verilere göre Covid-19 geçiren gebelerin fetüsleri ile kontrol grubundaki gebelerin fetüslerinin MPI değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.089$) (Tablo 4).

Koronavirus-19 pandemisi Mart 2020'den günümüze ülkemizde ve tüm dünyada etkisini sürdürmektedir. Dünya genelinde 250 milyondan fazla onaylanmış vaka ve 5 milyondan fazla ölüm bildirilmiştir (10). Chen ve Ark yaptığı çalışmanın bulguları komorbiditesi olan hastaların Covid-19'dan etkilenme olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir (57). Gebelik sürecinde immun sistem, kardiyopulmoner sistemdeki fizyolojik değişimler gebeleri Covid-19 enfeksiyonu için riskli duruma getirmektedir (58). Yapılan çalışmalar gebeliğin Covid-19'a duyarlılığı arttırmadığını ama aynı yaşta gebe olmayan kadınlara göre klinik seyrin kötü olduğunu göstermiştir (29,30).

Gebelikte geçirilen viral enfeksiyonlar olumsuz gebelik sonuçları ve fetüslerde doğum kusurlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bazı virüsler direkt olarak fetüsü etkilerden bazıları ise plasentayı enfekte ederek etki gösterebilmektedir (3). Covid-19'un gebe ve fetüs üzerine etkileri net olarak bilinmemekle beraber spontan düşük, erken doğum, intrauterin gelişme geriliğine neden olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (32).

Virüsler etkilerini hücre içine girerek göstermektedir. SARS-CoV 2'nin hücreye giriş viral spike (S) proteininin ACE-2 reseptörüne bağlanmasıyla meydana gelmektedir. ACE-2 reseptörü bronşlar, akciğer parankimi, kalp, böbrek, gastrointestinal kanalda bulunmaktadır (59). Gebelik esnasında ise ACE-2 reseptörünün ekspresyon ve aktivitesinin gebelik esnasına böbrek, uterus ve plasentada bulunan sitotrofoblast, sinsityotrofoblast, villusların endotel tabakasında arttığı gözlemlenmiştir (31). Bu durum gebeden fetüse dikey geçiş konusunda şüphe uyandırmakla birlikte hala belirsizliğini korumaktadır.

Plasentaların histopatolojik değerlendirmesinde vasküler malperfüzyon, fibrin birikimi, kronik villit ve villöz infarktlar tespit edilmiştir (5). Yine gebelerde yapılan bir metaanalizde Covid-19 tanısı alan semptomatik veya asemptomatik seyir gösteren hastalarda preeklampsi ve hellp sıklığında anlamlı artışın saptanması plasental malperfüzyonu desteklemektedir (7). Çalışmamızda ortama uterin arter PI ve ortalama uterin arter PI persantili vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4). Bu bulgu Covid-19'da preeklampsi sıklığının arttığı yönündeki bulguları destekler niteliktedir.

Erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda Covid-19 da solunum bulgularının yanında virüsün doğrudan miyokarddaki hedeflerine bağlanarak miyokardiyal hasar, miyokardit, mikroanjyopati gibi durumlarla ilişkili olduğu yönünde bulgular saptanmıştır (22). Akkaya ve ark. erişkinler üzerinde yaptığı çalışmada Covid-19 geçirmiş olan hastaların 3 ay sonraki değerlendirmelerinde kontrol grubuna göre sağ ventrikül MPI değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (60). Fetüste kardiyak fonksiyonda etkilenmenin olup olmadığını araştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Miyokard performans indeksi (MPI), sağ ve sol ventrikül fonksiyonun bütün olarak değerlendirilebildiği, erken aşamada kardiyak disfonksiyon ve buna bağlı oluşan akım değişikliklerinin saptanmasında kullanılan non-invaziv doppler kaynaklı bir göstergedir. Fetal kalp hızından ve gebelik haftasından etkilenmediği gösterilmiştir (46). Sistolik kalp yetmezliğinde ICT artmaktadır. Sistolik disfonksiyona eşlik eden diyastolik disfonksiyon durumunda IRT artmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda Tei ve ark. tarafından MPI oluşturulmuştur (9). MPI, IRT ve ICT toplamının ET'ye bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Özellikle IRT ventriküler disfonksiyonun erken evrelerinde bozulmaya başlamaktadır. MPI'de değişim hastalığa erken adaptasyonu göstermektedir (61).

Fetüste MPI'nın kullanımı ilk bildiren Tsutsumi ve ark. olmuştur. Stirman ve ark. ve Papanna ve ark. yaptığı çalışmada TTTS evre 1 miyokardial disfonksiyon olan fetüslerde lazer koagülasyon sonrası MPI'nin normale döndüğü izlenmiştir (49,50). Letti ve ark. yaptığı çalışmada FIRS olgularında MPI anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (51). Maternal diabetes mellitusu olan hastalarda yapılan çalışmalarda

fetusta meydana gelen miyokardiyal hücre hasarı sebebiyle sistolik ve diyastolik fonksiyonda meydana gelen bozulma nedeniyle MPI yüksek saptanmış ve olumsuz fetal sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. (52–54). IUGR olgularında Benavides ve ark yaptığı çalışmada fetal hipoksiye ve afterload artışına bağlı olarak kardiyak disfonksiyon ve buna bağlı olarak MPI'nin etkilendiği tespit edilmiştir (55).

Çalışmamızda sol ventrikülde anatomik olarak mitral ve aort kapağın yakın olması ve tek doppler görüntüsü ile ölçüm alınabilmesi kolaylığı nedeniyle sol ventrikül MPI değerlendirmesini tercih ettik. Yaptığımız ölçümlerde kontrol ve vaka grubu arasında ICT, IRT, ET, MPI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4). Bu veriler doğrultusunda Covid-19'un sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonlarına etkisinin olmadığını göstermektedir.

Fetal kalpte E/A oranı atriyal fonksiyonu göstermekte; şiddetli asfiksi ve hipoksi durumlarında bozulma meydana gelmektedir. E/A oranı genellikle <1 olarak bulunmaktadır fakat düşük şiddette diyastolik disfonksiyonlarda bozulan ventrikül gevşemesi nedeni E dalga hızının azalmasına bağlı olarak oran azalmaktadır. Ön yük artışlarında ise E dalga hızının artmasına bağlı E/A oranı artmaktadır. Şiddetli kardiyak disfonksiyonlarda ise A dalga hızının düşmesine bağlı E/A oranında artış gözlemlenmektedir (44,55). Çalışmamızda kontrol ve vaka gruplarında E dalga hızı, A dalga hızı ve E/A oranları benzer bulundu (Tablo 4). Asfiksi ve hipoksi ile ilişkili olduğu bilinen E/A oranının Covid-19'a bağlı olarak değişmediği izlendi. Bu bulgular Covid-19'un hipoksi ve asfiksiye neden olmadığını göstermektedir.

Ayhan ve ark. yaptığı çalışmada gebeliğin Covid-19 geçiren hastaların aktif enfeksiyon sırasında fetal doppler parametreleri (uterin arter, umblikal arter, MPA, duktus venozus, CPR ve serebral-plasental-uterin oran) ölçülmüş olup, kontrol grubu ile aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (62). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda umblikal arter, duktus venozus, MCA, CPR bakılmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Bulgularımız Ayhan ve ark. çalışmasıyla uyumludur

Gebelikte Covid-19 geçirmek fetal sonuçları olumsuz etkilemesinin yanında bu etkilenmenin erken doğum ve şiddetli Covid-19 ile ilişkili olduğunu gösteren

çalışmalar mevcuttur. Urgancı ve ark. yaptığı çalışmada gebeliğinde Covid-19 geçirenlerde daha yüksek fetal ölüm, erken doğum, preeklampsi ve acil sezaryen doğum gösterilmiştir. 37 hafta sonrası doğan yenidoğanlarda ise Covid-19'a bağlı olumsuz neonatal sonuç olmadığı gösterilmiştir. Bu durum Covid-19'a bağlı neonatal olumsuz sonuçların preterm doğum ve şiddetli maternal Covid-19 ile ilişkili olduğunu göstermiştir (63). Çalışmamızda MPI'nin Covid-19'da etkilenmediğinin gösterilmiş olması olumsuz neonatal sonuçların Covid-19'un maternal etkilerine bağlı olduğunu desteklemektedir.

KISITLILIKLAR

Yüksek fetal kalp atım hızı, fetal hareketler ölçüm yapmayı zorlaştırmaktadır.

Çalışmadaki tüm veriler tek bir klinisyen ve tek merkezden elde edilmiştir.

Çalışma süremizin kısa olması nedeni ölçümlerimizle doğum sonrası sonuçlar karşılaştırılmamıştır.

36 kontrol ve 36 vaka grubu olmak üzere toplamda 72 kişilik kısıtlı bir popülasyon üzerinde çalışma yapılmıştır.

Çalışmamızda 2. ve 3. trimester olarak geniş bir gebelik aralığında değerlendirme yapılmıştır.

Çoğunluk hafif hasta grubu olmak üzere hastalığı asemptomatik, hafif ve orta klinik seyir gösteren hastalar üzerinde çalışma yapılabilmektedir. Şiddetli hasta grubunda çalışma yapılamamıştır. Klinik seyir bilgisi hastanın verdiği anamnez doğrultusunda kayda geçilmiştir.

12. SONUÇ

Yaptığımız çalışma gebelikte Covid-19'a maruz kalmanın fetal kardiyak performans indeksinde etkilenmeye yol açmadığını gösterdi. Bunun yanında daha

fazla hasta sayısı ve daha geniş klinik semptom aralığında seçilmiş hastalar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

13. KAYNAKLAR

1. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, vd. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm* [Internet]. 2021;18(3):754–71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33464914>
2. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425–33.
3. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1591–9.
4. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, vd. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1846–8.
5. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, vd. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;224(1):35-53.e3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32739398>
6. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23–32.
7. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;(January).
8. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9).
9. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Jamil Tajik A, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):658–64.
10. Organization, W.H. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021 [cited 2021 November 30]; Available from: <https://covid19.who.int/>.
11. Organization, W.H. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Turkey. 2021 [cited 2021 November 30]; Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>.
12. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79.
13. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, vd. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369(March):1–8.
14. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, vd. Temporal profiles of viral

- load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):565–74. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
15. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MMG, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A CC-19 DTAG. care or hospital outpatient settings has COVID-19 (Review). 2021;19.
 16. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, Lerner ZI, Knight HE, Erwin A, vd. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. Ekim 2021;35(3):269–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34511219>
 17. Mittal K, Kaushik P, Khanduja D. In Pr es s Pr es s. *Int J Manag Sci*. 2012;7(1):20–7.
 18. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072–7.
 19. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography* [Internet]. 2021;27(2):682–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>
 20. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. C. 2019, Nih. 2021. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
 22. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail* [Internet]. Haziran 2020;26(6):470–5. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916420303572>
 23. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, vd. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). C. 5, *JAMA Cardiology*. 2020. s. 811–8.
 24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020;395(10223):497–506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>
 25. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am*

- Med Assoc. 2020;323(11):1061–9.
26. Solunum sistemi hastalıklarının yaygın olduğu dönemde sağlık kuruluşlarında gebe takibi [Internet]. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Covid 19 (SARS-Cov-2 enfeksiyonu) 2021. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/41676/0/covid-19solunumsistemihastaliklarininyayginoldugudonemdesaglikkuruluslarindagebetakibipdf.pdf>
 27. Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, Waters TP, Mathew L, Chung EK, vd. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. Cytokine [Internet]. 2011;53(2):170–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2010.11.005>
 28. Okoko BJ, Enwere G, Ota MOC. The epidemiology and consequences of maternal malaria: A review of immunological basis. Acta Trop. 2003;87(2):193–205.
 29. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, vd. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370.
 30. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, vd. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obstet Gynecol. 2021;137(4):571–80.
 31. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, vd. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. Mod Pathol [Internet]. 2020;33(11):2092–103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32741970>
 32. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, vd. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021;31(5):1–16.
 33. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: A new method. Br Med J. 1977;2(6100):1450–1.
 34. Baschat AA, Gembruch U. Evaluation of the fetal coronary circulation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20(4):405–12.
 35. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(6).
 36. Weiner CP. The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1990;162(5):1198–202. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90016-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90016-Z)
 37. Fleischer AC, Toy EC, Wesley L, Maning FA, Romero R. Obstetrik ve Jinekolojide

- Sonografi: ilkeler ve uygulamalar. İçinde: Gotsch F, Cruciani L, Ghezzi F, Giovanna O, Yeo L, Romero JR, editörler. 7. baskı McGraw Hill; 2013. s. 257–308.
38. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, vd. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):313–22.
 39. Eraslan Sahin M, Sahin E, Col Madendag I, Madendag Y, Acmaz G, Ozdemir F, vd. Evaluation of midtrimester ductus venosus diameter and peak systolic velocity to predict late onset small for gestational age fetuses. *J Matern Neonatal Med [Internet].* 2020;0(0):1–7. Available at: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846175>
 40. Li TG, Xu XY, Nie F. Correlation between ductus venosus spectrum and right ventricular diastolic function in isolated single-umbilical-artery foetus and normal foetus in third trimester. *World J Clin Cases.* 2020;8(23):5866–75.
 41. Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(9):807–12.
 42. Peixoto AB, Bravo-Valenzuela NJ, Rocha LA, Araujo Júnior E. Spectral Doppler, tissue Doppler, and speckle-tracking echocardiography for the evaluation of fetal cardiac function: An update. *Radiol Bras.* 2021;54(2):99–106.
 43. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1–2):22–9.
 44. Dai Y, Zhao D, Chen CK, Yap CH. Echocardiographic assessment of fetal cardiac function in the uterine artery ligation rat model of IUGR. *Pediatr Res.* 2021;90(4):801–8.
 45. Crispi F, Gratacs E. Fetal cardiac function: Technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1–2):47–64.
 46. Nair A, Radhakrishnan S. Fetal left ventricular myocardial performance index: Defining normal values for Indian population and a review of literature. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016;9(2):132–6.
 47. Hernandez-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, vd. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(3):227–32.
 48. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 PART. 1):550–5.
 49. Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, vd. Profiling fetal

- cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):19–27.
50. Papanna R, Mann LK, Molina S, Johnson A, Moise KJ. Changes in the recipient fetal Tei index in the peri-operative period after laser photocoagulation of placental anastomoses for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* [Internet]. Şubat 2011;31(2):176–80. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7488>
 51. Müller ALL, De P, Kliemann LM, Valério EG, Gasnier R, De JA. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):26–31.
 52. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int.* 1999;41(6):722–7.
 53. Bhorat IE, Bagratee JS, Pillay M, Reddy T. Use of the myocardial performance index as a prognostic indicator of adverse fetal outcome in poorly controlled gestational diabetic pregnancies. *Prenat Diagn.* 2014;34(13):1301–6.
 54. Figueroa H, Silva MC, Kottmann C, Viguera S, Valenzuela I, Hernandez-Andrade E, vd. Fetal evaluation of the modified-myocardial performance index in pregnancies complicated by diabetes. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):943–8.
 55. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, vd. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: New fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(4):274–80.
 56. Nassr AA, Youssef AA, Zakherah MS, Ismail AM, Brost BC. Clinical application of fetal left modified myocardial performance index in the evaluation of fetal growth restriction. *J Perinat Med.* 2015;43(6):749–54.
 57. Nanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan Wei 1 , Jia'an Xia 1 , Ting Yu 1 , Xinxin Zhang 7 LZ. IKKE BRUG Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A DescriptNanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Li. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13.
 58. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet.* 2020;395(10226):760–2.
 59. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, vd. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [Internet]. 27 Kasım 2003;426(6965):450–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14647384>
 60. Akkaya F, Yenerçağ FNT, Kaya A, Şener YZ, Bağcı A. Long term effects of mild severity

COVID-19 on right ventricular functions. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021; Available at: <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02340-x>

61. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MMAL, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, vd. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):254.e1-254.e8.
62. Ayhan SG, Tanacan A, Atalay A, Sinaci S, Tokalioglu EO, Sahin D, vd. Assessment of fetal Doppler parameters in pregnant women with COVID-19 infection: A prospective case-control study. *J Perinat Med*. 2021;49(6):697–701.
63. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, vd. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;225(5):522.e1-522.e11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34023315>