



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME
CORONAVİRUS-2 (SARS-COV-2) REVERSE TRANSKRİPTAZ
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (RT-PCR) POZİTİF
GEBELERİN VE BU GEBELERDEN DOĞAN BEBEKLERİN
İZLEMİ**

Dr. Hatice Esranur KIRATLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Nazlın AKTUĞ DEMİR

KONYA-2023



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME
CORONAVİRUS-2 (SARS-COV-2) REVERSE TRANSKRİPTAZ
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (RT-PCR) POZİTİF
GEBELERİN VE BU GEBELERDEN DOĞAN BEBEKLERİN
İZLEMİ**

Dr. Hatice Esranur KIRATLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Danışman

**Prof. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR
KONYA-2023**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgi birikiminden ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında katkılarıyla

bana destek olan, her zaman örnek aldığım değerli tez hocam

Prof. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR’e,

Eğitimime büyük katkı sağlayan, her konuda yardımlarını esirgemeyen ve üzerimde emeği olan değerli hocalarım

Prof. Dr. Onur URAL ve Prof. Dr. Şua SÜMER’e,

Tez çalışmamdaki bebeklerin takiplerinde ve verilerimin istatistiksel analizinde değerli emekleri ile katkıda bulunan ve bu süreçte birçok şeyi öğreten Pediatri

Anabilim Dalı’nda görevli değerli hocam

Doç. Dr. Alaaddin YORULMAZ’a

Tezimin istatistiksel analizinde bilgi birikiminden ve değerli görüşünden faydalandığım değerli hocam

Doç. Dr. Lütfi Saltuk DEMİR’e

Uzmanlık eğitimim boyunca kendileri ile çalışmaktan her zaman keyif aldığım kıymetli asistan arkadaşlarıma, hemşire, yardımcı sağlık personeli ve sekreter arkadaşlara,

Tez sürecimde destekleri ve kıymetli katkıları ile yanımda olan arkadaşlarım Cennet SARI ve Şeyma İYİŞENYÜREK’e

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, eğitim hayatım boyunca her türlü desteği veren annem Elmas KIRATLI, babam Fatih KIRATLI ve kardeşim Zümra

Ebrar KIRATLI’ya

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Esranur KIRATLI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİK LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19.....	3
2.1.1 Etiyoloji.....	3
2.1.2 SARS-CoV-2 Virolojisi	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Klinik	5
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. Tedavi.....	9
2.1.7. Önleme	13
2.1.8. SARS-CoV-2 Varyantları	14
2.1.9. Özel Popülasyonlar	15
2.2 Gebelik.....	15
2.2.1. Gebelik ve İmmün Sistem.....	15
2.2.4 Gebelik ve COVID-19	21
2.2.5 COVID-19'un Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi ile Bu Anneden Doğan	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	98
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	117
7. KAYNAKLAR	118
8. ÖZET.....	126
9. SUMMARY	129
10.EKLER.....	132

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ACOG	Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji
ALT	Alanin aminotransferaz
APGAR	Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration
ARDS	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
aRR	Düzeltilmiş risk ratio
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
CDC	Hastalık kontrol ve önleme merkezi
CK	Kreatin fosfokinaz
CMV	Sitomegalovirüs
CoV	Koronavirüsler
COVID-19	Koronavirüs hastalığı 19
CRP	C reaktif protein
DAMP	Hasarla ilişkili moleküler paternler
DC	Dendritik hücre
DM	Diabetes mellitus
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EMR	Erken membran rüptürü
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
GA	Güven aralığı
G-CSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HHV-6	Human Herpes Virüs 6
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HMGB-1	High mobility group box 1
HSV	Herpes Simplex Virüs
HT	Hipertansiyon
IAV	İnfluenza A virüsü

IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IP10	IFN ile indüklenebilir protein 10
IUGR	İntrauterin gelişme geriliği
IVIG	İntravenöz immunoglobülin
iv	İntravenöz
JAK	Janus Kinaz
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
mAb	Monoklonal antikor
MAS	Makrofaj aktivasyon sendromu
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein 1
MERS	Ortadoğu Solunum Sendromu
MIP1- α	Makrofaj inflamatuvar protein 1- α
MOY	Multiorgan yetmezliği
MV	Mekanik ventilasyon
NAAT	Nükleik asit amplifikasyon testi
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NIMV	Non-invaziv mekanik ventilasyon
NK	Natural killer
nm	Nanometre
OR	Odds ratio
PaO ₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PCT	Prokalsitonin
pDC	Plazmasitoid dendritik hücre
PT	Protrombin zamanı
RR	Risk ratio
RT-PCR	Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SARS	Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
SpO ₂	Oksijen saturasyonu
STAT1	Signal Transducer and Activator of Transcription 1
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti

TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü β
T _H	T helper
TLR-4	Toll like reseptör 4
TMPRSS2	Transmembran proteaz serin 2
TNF	Tümör nekrozis faktör
T _{reg}	T regülatuar lenfositler
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VOC	Endişe verici varyant
VTE	Venöz tromboemboli
VZV	Varisella zoster virüs
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 4.1. COVID-19’lu gebelerin yıl ve aylara göre dağılımı.....	46
Şekil 4.2. COVID-19’lu gebelerde lökosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi	60
Şekil 4.3. COVID-19’lu gebelerde lökosit takibinin YBÜ’ye kabul ile olan ilişkisi	60
Şekil 4.4. COVID-19’lu gebelerde lenfosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi	61
Şekil 4.5. COVID-19’lu gebelerde trombosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi	62
Şekil 4.6. COVID-19’lu gebelerde LDH değerinin mortalite ile olan ilişkisi	62
Şekil 4.7. COVID-19’lu gebelerde ferritin değerinin mortalite ile olan ilişkisi	63
Şekil 4.8. COVID-19’lu gebelerde D-dimer değerinin mortalite ile olan ilişkisi.....	64
Şekil 4.9. COVID-19’lu gebelerde CRP değerinin mortalite ile olan ilişkisi.....	65
Şekil 4.10. COVID-19’lu gebelerde CRP değerinin gebelik trimesteri ile olan ilişkisi	65
Şekil 4.11. COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabulde WBC, lenfosit, LDH, ferritin, PCT, troponin ve CRP değeri ile ilişkisi.....	68
Şekil 4.12. COVID-19’lu gebelerde D-dimer sonucunun canlı doğum, IU fetal ölüm ve ölü doğum ile olan ilişkisi	84
Şekil 4.13. COVID-19’lu gebelerde başvuru anı, takip 3-5 ve 7-10.günlerdeki D-dimer seviyesi ile gebelik kaybının ilişkisi	85
Şekil 4.14. Gebelerde görülen COVID-19 hastalık şiddetine göre yenidoğan doğum haftasının karşılaştırılması	86
Şekil 4.15. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetine göre yenidoğan doğum kilosunun karşılaştırılması	89
Tablo 4.1. COVID-19’lu gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı	45
Tablo 4.2. Hastaların altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı	46
Tablo 4.3. Gebelerin SARS-CoV 2 virüs aşısı durumunun dağılımı	47
Tablo 4.4. COVID-19’lu gebelerin hastaneye başvuru sırasındaki semptom dağılımı	48
Tablo 4.5. Gebelerin hastaneye başvuru anındaki vital bulguları	49
Tablo 4.6. Gebelerin hastaneye başvuru anındaki oksijen saturasyon değerleri	49
Tablo 4.7. Gebelerin NIH skorlamasına göre hastalık şiddeti dağılımı	50
Tablo 4.8. Gebelerin hastaneye başvuru anı, takip 3-5 ve 7-10. günlerdeki laboratuvar sonuçlarının ortanca değerleri	50
Tablo 4.9. Gebelerin solunum desteği ihtiyacı dağılımı.....	52
Tablo 4.10. Gebelerin radyolojik görüntüleme durumunun dağılımı.....	52
Tablo 4.11. Hastaların antibiyotik kullanımının dağılımı	53
Tablo 4.12. Antiviral tedavi kullanımının dağılımı.....	54
Tablo 4.13. COVID-19’lu gebelerin steroid tedavisi kullanımının dağılımı	54
Tablo 4.14. COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile semptomların karşılaştırılması	55
Tablo 4.15. COVID-19’lu gebelerde semptom varlığı ile hastalık şiddeti ve YBÜ’ye kabulün karşılaştırılması	56
Tablo 4.16. COVID-19’lu gebelerde semptom durumunun gebelik trimesterine göre dağılımı	57
Tablo 4.17. Gebelerde hastalık şiddeti ile vital bulguların karşılaştırılması	57
Tablo 4.18. Gebelerde hastalık şiddeti ile hastaneye başvuru anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	59

Tablo 4.19. COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile YBÜ’ye kabulün karşılaştırılması	66
Tablo 4.20. COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabulde yaş, gebelik haftası, hastaneye başvuru süresi ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisinin median değerleri.....	66
Tablo 4.21. COVID-19’lu gebelerde oksijen desteği, radyolojik görüntülemeye tutulum derecesi, gestasyonel DM, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsisi varlığının YBÜ’ye kabul ile olan ilişkisi.....	68
Tablo 4.22. Gebelik trimesterinin gebelerin YBÜ’ye kabulü ile olan ilişkisi.....	69
Tablo 4.23. COVID-19’lu gebelerde konvelesan plazma kullanımıyla hastalık şiddeti, mortalite, entübasyon, oksijen desteği, radyolojik görüntülemeye tutulum düzeyi ve YBÜ’ye kabul varlığı ile karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.24. COVID-19’lu gebelerde steroid tedavisi kullanımıyla hastalık şiddeti, mortalite, entübasyon, oksijen desteği, radyolojik görüntülemeye tutulum düzeyi ve YBÜ’ye kabul varlığı ile karşılaştırılması	71
Tablo 4.25. COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddetini öngörmeye regresyon analiz sonuçları	72
Tablo 4.26. COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabulü öngörmeye regresyon analiz sonuçları	73
Tablo 4.27. COVID-19’lu gebelerde maternal mortaliteyi öngörmeye regresyon analiz sonuçları.....	73
Tablo 4.28. PCR pozitifliği tespit edildiğinde hastaların gebelik trimesterlerine göre dağılımı	74
Tablo 4.29. Gebelik ile ilişkili durumların dağılımı.....	75
Tablo 4.30. COVID-19’lu gebelerin doğum şeklinin dağılımı	75
Tablo 4.31. COVID-19’lu gebelerin gebelik sonuçlarının dağılımı.....	76
Tablo 4.32. COVID-19’lu gebelerden doğan bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımı	77
Tablo 4.33. COVID-19’lu anneden doğan bebeklerin doğum kilosu, boy ve baş çevresi ölçümleri	77
Tablo 4.34. Bebeklerin doğum kilosuna göre dağılımı	78
Tablo 4.35. Perinatal komplikasyonların dağılımı	78
Tablo 4.36. Bebeklerde görülen doğumsal anomalilerin dağılımı	80
Tablo 4.37. Gebelik trimesteri ile hastalık şiddetinin karşılaştırılması	82
Tablo 4.38. Gebelik trimesteri ile maternal mortalitenin karşılaştırılması.....	83
Tablo 4.39. Annenin enfekte olduğu gebelik trimesteri ile gebelik kaybının karşılaştırılması	83
Tablo 4.40. COVID-19’lu gebelerde entübasyon varlığı, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ’ye kabul ve doğumda annenin PCR pozitifliği arasında geçen sürenin yenidoğan doğum haftası ile olan ilişkisi.....	87
Tablo 4.41. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (hafif, ciddi) yenidoğan doğum haftası ile olan ilişkisi.....	87
Tablo 4.42. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (5 grup) yenidoğan doğum haftası ile olan ilişkisi.....	88
Tablo 4.43. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetine göre bu gebelerden doğan bebeklerde doğum haftası ve doğum kilosunun ortanca değerleri.....	88
Tablo 4.44. Gebeliği sırasında COVID-19 geçiren gebelerde entübasyon varlığı, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ’ye kabul ve doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen sürenin bebeğin doğum kilosu üzerine etkisi.....	90
Tablo 4.45. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddeti (hafif, ciddi) ile bu gebelerden doğan bebeklerin doğum kilosunun karşılaştırılması.....	90

Tablo 4.46. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddeti (5 grup) ile bu gebelerden doğan bebeklerin doğum kilosunun karşılaştırılması	91
Tablo 4.47. COVID-19'lu gebelerde maternal mortalite, entübasyon, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ'ye kabul ve gestasyonel DM varlığının yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile karşılaştırılması	92
Tablo 4.48. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (hafif, ciddi) yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile karşılaştırılması	92
Tablo 4.49. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (5 grup) yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile karşılaştırılması	93
Tablo 4.50. COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddeti ile bu gebelerden doğan bebeklerde solunum desteği ihtiyacının karşılaştırılması	93
Tablo 4.51. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddeti ile yenidoğan ölümünün karşılaştırılması	94
Tablo 4.52. COVID-19'lu gebelerde entübasyon öyküsünün doğumsal anomali ile olan ilişkisi	94
Tablo 4.53. COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabul ve gestasyonel DM durumunun bu gebelerden doğan bebeklerde kalp patolojisi ile olan ilişkisi.....	95
Tablo 4.54. Bebeklerin 3.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değeri	95
Tablo 4.55. Bebeklerin 6.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değeri	96
Tablo 4.56. Bebeklerin 12.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değeri	96

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk vakaların bildirilmesinden kısa süre sonra dünyada hızla yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmış ve 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir (1). Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiş olup vaka sayısında hızla artış görülmüştür. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun 24 Nisan 2022 tarihi itibarıyla 509 milyondan fazla bireyi enfekte ettiği ve 6,2 milyondan fazla ölüme neden olduğu küresel raporlarda bildirilmektedir (2).

COVID-19, asemptomatik hastalıktan ciddi viral pnömoni ve ölüme kadar değişen klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerin %81'inin asemptomatik veya hafif seyirli, %14'ünün şiddetli, %5'inin ise kritik evrede olduğu bulunmuştur (3). Her yaş grubunda görülmekle birlikte özellikle yaşlılar ve altta yatan ek komorbiditeleri olan bireyler daha yüksek risk altındadır (4). Yüksek ateş, öksürük ve nefes darlığı en yaygın görülen semptomlardır. Diğer semptomlar arasında kas ağrısı, boğaz ağrısı, ishal, bulantı, kusma, tat ve koku kaybı, baş ağrısı yer almaktadır.

Gebeler bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerdeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle viral solunum yolu enfeksiyonları ve şiddetli pnömoni gelişimi açısından yüksek risk altındadır (5). Gebelikte kalp hızı ve oksijen tüketiminde artma, diyafram elevasyonu, solunum mukozasında ödem varlığı gibi fizyolojik değişiklikler gebenin hipoksiye karşı toleransını azaltmaktadır. Mevcut verilere göre COVID-19'un gebelerde, gebe olmayanlara göre ciddi hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve gebelik Kasım 2020 tarihinde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC) tarafından COVID-19 için artan risk kategorisine dahil edilmiştir (6-8). Üreme çağındaki kadınlar arasında gebelerin COVID-19'a bağlı hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne kabul, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ve ölüm oranları gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (9). İleri anne yaşı, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) varlığı gebelikte şiddetli COVID-19 için risk faktörleridir (10). Yapılan çalışmalarda COVID-19'lu gebelerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, fetal distress, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi obstetrik komplikasyonlarda artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca COVID-19'lu

kadınlardan doğan yenidoğanların, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranının arttığı bildirilmektedir (10, 11). SARS-CoV-2'nin vertikal geçiş yaptığına dair veriler ise sınırlıdır (12).

Gebelik sırasında geçirilen viral enfeksiyonların anne ve yenidoğan üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bilinmektedir (13-15). Literatürde, obstetrik popülasyonda COVID-19'un maternal ve neonatal sonuçlarını araştıran çalışmalar bulunurken infantlar üzerindeki sonuçlarını araştıran takipli çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmada hastanemizde ayakta veya yatarak takip edilen SARS-CoV-2 Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan gebelerin sistematik olarak irdelenmesi ve gebeliğin herhangi bir döneminde COVID-19 geçiren anne bebeklerinin neonatal ve infant dönemindeki sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1 Etiyoloji

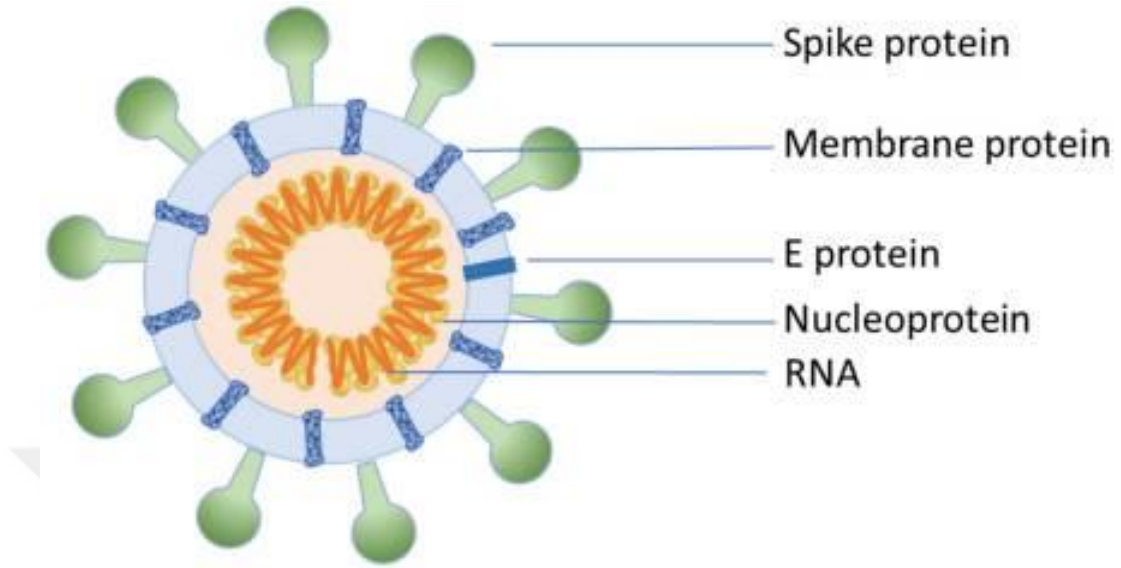
Koronavirüsler (CoV), *Nidovirales* takımına ait *Coronaviridea* ailesinin *Coronavirinae* alt ailesi içerisinde yer alan pozitif polariteli, tek sarmallı, zarflı RNA virüsleridir (16). Koronavirüsler, kendini sınırlayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ciddi enfeksiyon tablolarına yol açabilen ve nadiren ölümle sonuçlanabilen büyük bir virüs ailesidir. Betakoronavirüslerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını; Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS= Severe Acute Respiratory Syndrome) ve Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS= Middle East Respiratory Syndrome)'dur. SARS-CoV ilk olarak 2002 yılında Çin'de bildirilmiş ve dünya çapında yayılarak %9,6 mortalite oranına neden olmuştur. MERS-CoV ise ilk olarak 2012 yılında Suudi Arabistan'da görülmüş ve diğer ülkelere yayılarak %34,4 mortalite oranına ulaşmıştır (1).

SARS-CoV-2, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde bir dizi etyolojisi bilinmeyen ciddi pnömoni vakalarının alt solunum yollarından izole edilen yeni bir betakoronavirüstür (17). Bu virüsün yol açtığı hastalık DSÖ tarafından COVID-19 olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hızla 114 ülkeye yayılmış ve 11 Mart 2020 tarihinde 4 000'den fazla insanın ölümüne yol açması üzerine DSÖ tarafından resmi olarak pandemi ilan edilmiştir. Yapılan araştırmalarda SARS-CoV-2'nin mortalite oranı %1-5 ile SARS-CoV ve MERS-CoV'a göre daha düşük bulunmuştur. Ancak, SARS-CoV-2'nin küresel yayılımı sonucunda sağlık sistemleri ve ulusal ekonomiler üzerinde yıkıcı etkilere yol açması nedeniyle daha büyük önem taşımaktadır (1, 3, 18).

2.1.2 SARS-CoV-2 Virolojisi

SARS-CoV-2, *Betacoronavirus* cinsine ve *Sarbecovirus* alt cinsine ait yeni bir koronavirüstür. Bu virus 60-140 nm (nanometre) çapa ve 9-12 nm arasında değişen glikoprotein yapıda sivri uçlara sahiptir. SARS-CoV-2, yaklaşık 80 nm çapında, lümen içerisinde paketlenmiş ve 14 açık okuma çerçevesi içeren 29,8- 29,9 kilobaz uzunluğunda pozitif polariteli, tek sarmallı RNA genomu içerir. Genom, viral replikasyon ve transkripsiyonda yer alan 16 yapısal olmayan protein ile spike (S) yüzey glikoproteini, nükleokapsid (N) proteini, zarf (E) ve membran (M)

proteinleri gibi çeşitli yapısal proteinleri kodlar. SARS-CoV-2'nin viryon yapısı şekil 2.1'de gösterilmektedir (16).



Şekil 2.1. SARS-CoV-2'nin viryon yapısı

SARS-CoV-2'nin konak hücrelerindeki yaşam döngüsü, viral yapısal S proteininin hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmasıyla başlar ve bu süreç konak hücrede bulunan proteazlar (fürin, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), tripsin ve katepsin) tarafından desteklenir. Reseptör bağlanmasından sonra hücre membranı ile viral zarf füzyonu meydana gelir ve SARS-CoV-2 RNA'sını konak hücreye bırakır. Genom RNA translasyon sürecine girer ve viral proteinler (S, E, N ve M) üretilir. Daha sonrasında genom RNA ve viral proteinler, golgi ve endoplazmik retikulumda viryonlar halinde birleştirildikten sonra veziküller yoluyla taşınır ve hücreden dışarı salınır (19, 20). SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne bağlanması, bu reseptörün up-regülasyonuna neden olur. Buna bağlı olarak immün sistemde dengenin korunmasındaki normal işlevi bozulur ve akciğer hasarına neden olabilecek proinflamatuvar etkilere yol açar (21).

2.1.3. Epidemiyoloji

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, Çin'de Aralık 2019'da ilk COVID-19 vakasının bildirilmesinden bu yana küresel olarak yayılmıştır. Dünyada 10 Mart 2023 tarihi itibarıyla SARS-CoV-2'nin 676 milyondan fazla kişiyi enfekte ettiği ve 6,8

milyondan fazla bireyin ölümüne neden olduğu mevcut raporlarda bildirilmektedir. Ülkemizde ise ilk COVID-19 vakasının bildirildiği 10 Mart 2020 tarihinden 10 Mart 2023'e kadar toplamda 17 042 722 kişinin SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu ve COVID-19'a bağlı 101 492 kişinin ise öldüğü raporlanmıştır (22).

Her yaştan birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve buna bağlı ciddi hastalık riski altındadır. Erkek ve kadın cinsiyet arasındaki insidans genel olarak benzerken, erkek cinsiyet varlığında ciddi hastalık oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Altta yatan komorbidite varlığında hastaneye yatış oranları 6 kat, ölümler ise 12 kat daha yüksek saptanmıştır (23). Yapılan çalışmalarda HT, DM, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, malignite ve kronik karaciğer hastalığı varlığının ciddi hastalık ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24, 25).

SARS-CoV-2'nin bulaşı, damlacık ve temas yoluyla gerçekleşir. Bulaş başlıca üç yol ile meydana gelir; (1) virüs içeren partikül veya damlacıkların solunmasıyla, (2) virüs içeren partikül veya damlacıkların ağız, burun veya gözde açıkta kalan mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi ile ve (3) virüs içeren solunum sıvıları ile doğrudan veya kontamine yüzeylere dolaylı olarak dokunulduktan sonra kirli ellerin mukoza zarlarıyla temas etmesi ile olur. Ayrıca SARS-CoV-2 partiküllerinin ve küçük damlacıkların bir metreden daha uzaktaki insanlara hava yoluyla bulaşının olduğu gösterilse de bu bulaş şekli çok daha nadir görülmektedir. Özellikle havalandırması yetersiz olan bir alanda enfekte kişi ile 15 dakikadan daha uzun süre maruziyet varlığında bulaş riskinin arttığı kanıtlanmıştır (26, 27).

2.1.4. Klinik

COVID-19'un inkübasyon süresi 2-14 gün olup temastan sonra ortalama 4-5 gün içinde semptomlar ortaya çıkar (28). COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte semptomatik dönemden 1-3 gün önce başladığı, semptomların kaybolmasıyla bittiği düşünülmektedir (29). Semptom başlangıcından hastane başvurusuna kadar geçen medyan aralık 7 (3-9) gün olarak bulunmuştur (25). SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik, hafif veya orta solunumsal semptomlardan, şiddetli COVID-19 pnömonisine, çoklu organ yetmezliği ve Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'na kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (30). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) hastalığın şiddetini beş dereceye ayırmaktadır (Tablo 2.1.) (31).

Tablo 2.1. ABD NIH, COVID-19 hastalık şiddeti sınıflaması

Aseptomatik veya preseptomatik enfeksiyon	Virolojik bir test (nükleik asit amplifikasyon testi veya antijen testi) kullanarak SARS-CoV-2 pozitifliği tespit edilmesi ancak herhangi bir hastalık semptomu olmaması
Hafif hastalık	Nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülemesi olmaksızın herhangi bir belirti ve semptomun (örneğin ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) olması
Orta derecede hastalık	Klinik değerlendirme veya görüntüleme ile alt solunum yolu hastalığı kanıtı olması veya deniz seviyesinde oda havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) $\geq$ %94 olması
Ciddi (şiddetli) hastalık	Deniz seviyesinde oda havasında SpO_2 $<$ %94 olması, solunum hızı $>$ 30 nefes/dakika olması, arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2 / FiO_2) $<$ 300 mm Hg veya akciğer infiltrasyonlarının $>$ %50 olması
Kritik hastalık	Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olması

Çin Hastalık ve Kontrol Önleme Merkezi'nin laboratuvar onaylı 44 672 COVID-19 olgusunun hastalık şiddetini değerlendirdiği çalışmada, olguların %81'inde hafif seyirli klinik, %14'ünde şiddetli hastalık ve %5'inde kritik hastalık (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği varlığı) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada genel vaka ölüm oranı %2,3 olarak saptanmıştır. Kritik olgular arasında vaka ölüm oranı %49 olarak bulunmuştur (3).

COVID-19'da ateş (%90), öksürük (%60-86) ve nefes darlığı (%53-80) en yaygın görülen klinik belirtilerdir. Ek olarak halsizlik, bulantı, kusma, ishal, miyalji, boğaz ağrısı, iştahsızlık, baş ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Tat ve/veya koku alma bozuklukları, hastaların yaklaşık %64-80'inde bildirilmiştir ve hastaların %3'ünde tek başvuru semptomu olabilir (32).

Hastanede yatan COVID-19 hastalarının %17-35'inin solunum yetmezliğine bağlı YBÜ'de takibi gerekmektedir. Bununla birlikte YBÜ'ye yatan hastaların %29-

91'inin invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir (33-35). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında yaygın görülen komplikasyonlar arasında pnömoni (%75), ARDS (%15), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin değerlerinde yükseklik ile karakterize akut karaciğer hasarı (%19), akut kalp yetmezliği, troponin yüksekliği (%7-17), aritmiler ve miyokardit gibi kardiyak hasarlanmalar, venöz ve arteriyal tromboembolik olaylarla sonuçlanan protrombotik koagülopati (%10-25), akut böbrek hasarı (%9), bilinç bulanıklığı (%8), akut serebrovasküler hastalık (%3) gibi nörolojik belirtiler ve şok tablosu (%6) bulunmaktadır (36-40). Kritik COVID-19 hastalığı olanlarda sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) da görülebilir (32).

2.1.5. Tanı

Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

SARS-CoV-2, nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) veya antijen testi yöntemleri ile doğrudan veya antikor testi ile dolaylı yoldan tespit edilebilir.

Solunum örneklerinde (nazofarengeal sürüntü, bronkoalveolar lavaj, derin trakeal aspirat vs.) RT-PCR ile SARS-CoV-2 RNA'sının gösterilmesi, enfeksiyonun tanısının doğrulanmasında altın standart yöntemdir. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük, üst solunum yolu örneklerinden daha yüksek olması nedeniyle yüksek pozitiflik tespit edilmektedir, ancak numune toplama prosedürleri sırasında virüsün aerosol haline gelmesiyle ilgili endişeler nedeniyle tercih edilmez. Hasta materyalinin kalitesiz veya yetersiz olması, enfeksiyonun çok erken veya çok geç döneminde alınmış olması, virüs genomunun test tarafından değerlendirilen kısmında mutasyon gelişmesi gibi nedenlere bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar görülebilir (32). Antijen testleri ise PCR testine göre daha az duyarlıdır ancak benzer şekilde yüksek özgüllüğe sahiptir. Düşük maliyetli olması ve hızlı sonuçlanması (15-30 dakika) gibi avantajları olması nedeniyle toplu yaşam ortamlarında tanı ve tarama testi olarak tercih edilebilir (41).

Serolojik testler veya antikor testleri, yakın zamanda geçirilen veya önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Enfeksiyon geçirildikten belirli bir süre sonra antikor cevabı geliştiğinden hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. Ancak, NAAT ve antijen testlerinin negatif sonuçlandığı durumlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa akut

ve/veya konvelesan fazda alınan serum örneklerinde serolojik testlerin çalışılması tanıyı destekleyebilir (42).

Laboratuvar Tetkikleri

COVID-19 olan hastalarda sıklıkla hipoalbüminemi, lenfopeni, trombositopeni ile birlikte ALT, AST, total bilirubin, D-dimer, C reaktif protein (CRP), kardiyak troponinler, kreatinin, protrombin zamanı (PT), prokalsitonin (PCT) değerlerinde artışlar görülmekte olup enfeksiyonun şiddeti ve prognoz açısından takip edilmesi gereken belirteçler olarak öne çıkmaktadır (43, 44).

Pıhtılaşma parametrelerindeki bozukluk hiperkoagülabilité ve artmış venöz tromboemboli riski ile ilişkilendirilmiştir. D-dimer seviyesinin yüksekliği, PT uzaması ve trombositopeni varlığı COVID-19'da artan hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Fibrinojen bir akut faz proteinidir, COVID-19'da fibrinojen konsantrasyonları normalin üst sınırında veya artmış olarak bulunur. Ancak mortal seyreden bireylerde artmış D-dimer seviyeleri ile birlikte, 10-14. günlerde fibrinojende bir düşüş gözlenmiştir ve bu durum prognostik bir göstergedir (45).

Hem ciddi hem de fatal COVID-19 hastalarında kalp ve kas hasarını gösteren biyobelirteçler yükselmiştir. Mortal seyreden hastalarda önemli derecede yüksek kardiyak troponin seviyeleri görülmüştür, bu durumun miyokardit veya multi organ yetmezliğine (MOY) bağlı sekonder kardiyak hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kas hasarını gösteren AST, kreatin fosfokinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde de artış görülür (46).

Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer radyografisi, kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli bir yöntem olmasına rağmen hastaları taramada düşük duyarlılığa sahiptir. COVID-19'lu bireylerde akciğer radyografisinde sık rastlanan bulgular arasında bilateral, periferik tutulum gösteren, alt loblarda baskın infiltratlar görülmektedir. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), COVID-19 pnömonisinin değerlendirilmesinde kullanılan ana görüntüleme yöntemidir. COVID-19 tanısında duyarlılığı (%97) çok yüksek olmasına rağmen özgüllüğü (%25) düşüktür, bu nedenle referans testi olarak kullanılan RT-PCR testinin yerini alamaz. COVID-19 için tipik toraks BT görüntüleme bulguları olarak bilateral, çoklu odaklı ve periferik dağılım gösteren, alt loblarda baskın buzlu cam opasiteleri ve/veya konsolidasyonlar ile ters halo işareti

görülmektedir. Ayrıca toraks BT, COVID-19 pnömonisinin yaygınlık derecesini ve komplikasyon varlığını değerlendirmeye yardımcı olur. Hastalığın erken döneminde, hastaların yaklaşık %40'ında akciğer grafisi, yaklaşık %15'inde ise toraks BT bulguları normal olabilir (47).

2.1.6. Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonu 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için etkinliği ve güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi bulunamamıştır. COVID-19 tedavisi için değerlendirilmekte/geliştirilmekte olan ilaç grupları: antiviraller (klorokin/hidroksiklorokin, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, molnupiravir, ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir), antikorlar (monoklonal antikorlar, nekahat plazması, hiperimmün immunoglobülinler), anti-inflamatuar ajanlar (deksametazon), hedef immünomodülatör tedaviler (tocilizumab, sarilumab, anakinra, barisitinib, torasitinib) ve anti-koagülanlar (heparin)'dır.

Antiviral Tedavi

COVID-19 pandemisi başlarında klorokin/hidroksiklorokin, SARS-CoV-2'nin viral girişini ve endositozunu in vitro olarak inhibe etmesi ve in vivo yararlı immünomodülatör etkilere sahip olması nedeniyle, bir proteaz inhibitörü olan lopinavir-ritonavir ise diğer yeni koronavirüslere karşı in vitro aktivite göstermesi nedeniyle tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda COVID-19 tedavisinde etkili olmadıkları görülerek kullanımından vazgeçilmiştir (48-51).

SARS-CoV-2 replikasyonunu durduran RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri arasında favipiravir ve remdesivir bulunmaktadır. Favipiravir etkinliğini araştıran bir meta-analiz çalışmasında orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında standart bakım ile karşılaştırıldığında mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (52). Çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada hafif COVID-19 hastalarında favipiravir tedavisinin, tedaviye başlandıktan sonraki 15 gün içerisinde viral klirensi azaltmadığı bulunmuştur (53). Ancak yapılan bazı klinik araştırmalarda favipiravir tedavisinin hastaların semptom süresini azaltabileceği bildirildiğinden, ulusal rehberde hekimin uygun gördüğü bazı hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (54). Remdesivir, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanan tek ilaçtır. Hastanede yatmayan

yüksek riskli hastalarda hafif-orta şiddette COVID-19 tedavisinde ve hastanede yatan hastaların tedavisi için onay almıştır, intravenöz (iv) yoldan kullanılır. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada remdesivir'in COVID-19 ile hastaneye yatan ve alt solunum yolu enfeksiyon bulguları olan hastalarda iyileşme süresini kısaltmada plaseboya göre daha üstün olduğu saptanmıştır (55). Avrupa'da orta veya şiddetli COVID-19 ile hastanede yatan 857 kişinin dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada remdesivir tedavisinin, yedi günden uzun süredir semptomatik olan ve oksijen ihtiyacı bulunan hastalarda klinik bir yararı olmadığı sonucuna varılmıştır (56). Bununla birlikte, COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli'nde remdesivir ayaktan takip edilen veya hastaneye yatırılan hastaların tedavisinde halen önerilmektedir (57).

Molnupiravir, RNA virüslerine karşı geniş antiviral aktiviteye sahip bir ön ilaçtır ve oral yoldan kullanılmaktadır. FDA tarafından, semptomlarının ilk beş günü içinde olan, ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli grupta (solid organ nakli, primer immün yetmezlik vs.) yer alan hastalar, hastaneye yatırılmayan hastalar ve hafif ile orta şiddette COVID-19'lu yetişkin hastaların tedavisi için acil kullanım izni verilmiştir (58). Ülkemizde uygun kriterleri sağlayan hastalarda molnupiravir tedavisi kullanılmaktadır.

Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir (paxlovid), iki viral poliproteini parçalayarak viral replikasyonda önemli bir viral proteaz olan M^{PRO}'ya karşı aktif rol oynayan, oral yoldan kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. İnsanları enfekte ettiği bilinen tüm koronavirüslere karşı antiviral aktivite göstermektedir ve 22 Aralık 2021'de FDA'den acil kullanım onayı almıştır. Nirmatrelvir konsantrasyonlarının hedef terapötik aralığa yükseltilmesi için ritonavir ile birlikte uygulanması gerekmektedir. Beş gün içinde semptom başlangıcı olan, ciddi hastalığa ilerleme riski yüksek, ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg ağırlığındaki, hafif ile orta şiddette COVID-19'lu kişilerde kullanılmaktadır. Ritonavir bileşeni nedeniyle yüksek ilaç-ilâç etkileşimine sahiptir ve eş zamanlı kullanılan ilâçlara dikkat edilmelidir. EPIC-HR çalışmasında ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir tedavisinin hastalarda plaseboya kıyasla 28 gün boyunca hastaneye yatış ve ölüm riskini %89 oranında azalttığı bulunmuştur. Bu etkinlik remdesivir için %87 oranında benzer olarak bulunurken, molnupiravirin %30 oranında daha düşük etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (59). Aynı zamanda paxlovid tedavisinin Omicron varyantına karşı etkin olması beklenmektedir ancak klinik etkinliği hakkında veri eksikliği mevcuttur (60).

Antikor Tedavileri

Monoklonal antikorlar, bağışıklık sisteminin virüsü tanımasına ve daha etkili şekilde yanıt vermesine neden olur. Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları (mAb'lar) S proteinini hedefleyerek etki gösterir. COVID-19 tanısı doğrulanan kişilerde mümkün olan en kısa sürede ve semptom başlangıcından itibaren yedi gün içinde anti-SARS-CoV-2 mAb tedavisine başlanmalıdır. Günümüzde beş adet anti-SARS-CoV-2 mAb tedavisi FDA'den acil kullanım onayı almıştır. Bamlanivimab artı etesevimab, bebtelovimab, casirivimab artı imdevimab ve sotrovimab, ağır hastalığa ilerleme veya hastaneye yatış açısından yüksek risk altında olan, laboratuvar onaylı COVID-19 tanısı alan hastaneye yatırılmamış hafif ila orta şiddetteki hastaların tedavisi için onay almıştır. Ancak Omicron baskın varyant haline gelmesinden sonra ABD'de, COVID-19 tedavisi için bamlanivimab artı etesevimab, casirivimab artı imdevimab ve sotrovimab tedavilerinin Omicron'a karşı in vitro duyarlılıkları önemli ölçüde azaldığı için artık kullanılması önerilmemektedir. Bebtelovimab ise dolaşımda bulunan Omicron alt varyantlarına karşı in vitro aktiviteyi korumaktadır ancak ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir ve remdesivir bulunmadığında COVID-19 tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Son olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan, yakın zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir kişiyle temas öyküsü olmayan ve COVID-19 aşısına karşı yetersiz bağışıklık yanıtı riski altına olan veya COVID-19 aşısına veya bileşenlerinden birine karşı belgelenmiş ciddi advers reaksiyon öyküsüne sahip olan kişilerde temas öncesi profilakside kullanılmak üzere onay alınan uzun etkili anti-SARS-CoV-2 mAb tedavisi, tixagevimab artı cilgavimab kombinasyonudur (61).

COVID-19 geçiren donörlerden alınan plazma, viral replikasyonu baskılamaya yardımcı olabilecek SARS-CoV-2 antikorları içerdiği için hastanede yatan ağır COVID-19 klinik tablosuna ilerleyen kişilerde kullanılmıştır. Ancak sonradan yapılan randomize klinik çalışmalarda, hastanede yatan hastalarda COVID-19 konvelesan plazma tedavisinin herhangi bir faydasına rastlanmadığı bulunmuş ve bu uygulama terkedilmiştir (62, 63). İntravenöz immunoglobülin (IVIG) içerisinde yer alan kan bileşenlerinin immunomodülatör etkisi nedeniyle COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak klinik yanıt açısından mevcut veriler yetersizdir ve COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli'nde kullanımı önerilmemektedir (64).

İmmünomodülatörler

COVID-19’lu hastalarda inflamatuvar yanıtı modüle etmek, alternatif tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır. İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve interferon gama gibi temel inflamatuvar mediatörlere karşı yönlendirilen monoklonal antikorların tümü, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası oluşan abartılı immün yanıtı baskılamayı ve organ hasarı gelişimini önlemeyi amaçlar. IL-1 reseptör blokörü olan anakinra ile anti-IL-6 reseptör mAb’ları olan tosilizumab ve sarilumab en iyi bilinen immünomodülatörlerdendir. Tosilizumab, MAS gelişmiş olup glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan hastalar veya hızlı ilerleyen MAS bulguları gelişen ciddi-kritik COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tosilizumab mevcut olmadığında veya kullanılamadığında sarilumab alternatif seçenektir. RECOVERY ve REMAP-CAP isimli en büyük iki randomize kontrollü çalışmada inflamatuvar yanıtla ilişkili hızlı solunum dekompanzasyonu gelişen hastalarda tocilizumab tedavisinin tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı ve daha kısa taburculuk süresi ile ilişkili olduğu bulunurken (65, 66), REMDACTA çalışmasında tocilizumabın mortalite açısından faydası bulunamamıştır (67). Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri (barisitinib ve torasitinib), immün aktivasyona ve inflamasyona yol açan sinyal iletiminde yer alan anahtar proteinlerin fosforilasyonunu önleyebilmesi ve viral endositoz yoluyla doğrudan antiviral aktivite göstermesi nedeniyle COVID-19 tedavisi olarak önerilmektedir (68). Anti-sitokin tedavilerinin yetersiz olduğu MAS bulguları varlığında JAK kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği ulusal rehberde de yer almaktadır (69).

Yapılan birden çok randomize klinik çalışmada sistemik kortikosteroid tedavisinin, akciğer hasarına ve multisistemik organ disfonksiyonuna yol açabilen COVID-19’un neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtı hafiflettiği, bu nedenle oksijen ihtiyacı olan COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda kullanıldığında hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiği, mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı bulunmuştur. Bununla beraber, oksijen ihtiyacı olmayan hastanede yatan hastalarda kullanıldığında ek bir yarar sağlamamıştır (70). Bu sonuçlar doğrultusunda yatan COVID-19 hastalarında solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen ihtiyacı olması durumunda, 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metil prednizolon 10 gün boyunca kullanılabileceği ulusal rehberimizde de yer almaktadır. Ancak bu tedaviye rağmen 24 saat içerisinde oksijen

ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda pulse steroid (≥ 250 mg/gün metil prednizolon) tedavisi verilmesine risk faktörleri göz önüne alınarak vaka bazında karar verilebilir (69).

Antikoagülan Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda aşırı inflamasyon, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve staz nedeniyle COVID-19'lu hastalar hem venöz hem de arteriyel dolaşımda tromboza yatkın hale gelmektedir (71). COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli'nde, D-dimer seviyeleri normalin üst sınırının üzerinde olan, düşük akışlı oksijen ihtiyacı bulunan ve artmış kanama riski olmayan, hastanede yatan hastalarda tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılmasını tavsiye etmiş ve tedavinin 14 gün süreyle veya hastaneden taburcu olana kadar kullanılmasını önermiştir. Aynı zamanda, yüksek akışlı oksijen alan, YBÜ düzeyinde bakım gereken yetişkin hastalar için ise profilaktik dozda heparin kullanımı önerilmiştir. Hastanede yatmayan yetişkin hastalar için anti-koagülan kullanımı önerilmemektedir (72).

2.1.7. Önleme

SARS-CoV-2 enfeksiyonu esas olarak damlacık ve temas yoluyla bulaşmaktadır. Semptomatik hastaların dışında, asemptomatik hastaların da bulaştırıcılığı olması nedeniyle tüm bireylerin korunma önlemlerine uyması önem taşır. Ellerin sık sık yıkanması, öksürme ve hapsirme sırasında ağız ve burnun peçete veya dirseğin iç kısmı ile kapatılması ve diğer bireylerden en az 1 metrelik mesafenin korunması ile enfeksiyon riski azaltılabilir. Yeterli mesafe koymanın mümkün olmadığı durumlarda ise tıbbi maske kullanımı, SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerden diğerlerine bulaşıcı damlacıkların yayılmasını azaltır. Ayrıca CDC, toplu alanlarda sağlıklı kişilerin de maske takmasını önermektedir. Hasta bireylerin saptanması ve uygun koşullarda izole edilmesi, salgının kontrol altına alınmasında oldukça önemlidir (73).

Aşılar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemedeki en etkili yoldur. COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli, CDC'nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'ne göre uygun olan herkese, mümkün olan en kısa süre içerisinde COVID-19 aşısının uygulanmasını önermektedir (73). Üç farklı yöntemle üretilen ve erken dönemde faz 3 çalışmalarına başlayan beş adet aşı bulunmaktadır, bunlar; inaktif

virüs aşısı (Sinovac/CoronaVac), mRNA aşısı (Pfizer-BioNTech/BNT162b2, Moderna/mRNA-1273) ve viral vektör aşısı (AstraZeneca-Oxford/AZD1222, Sputnik-V)'dır. Pfizer-BioNTech aşısı, SARS-CoV-2 genomunun S proteinini kodlayan genetik kodun lipid nanopartiküller içerisinde insan vücuduna enjekte edilmesi yöntemi ile immün yanıt oluşturur. Pfizer-BioNTech aşısı, 11 Aralık 2020'de FDA onayı alan ilk COVID-19 aşısıdır. Aşı 21 gün arayla iki doz (0,3 ml) şeklinde ve intramüsküler olarak uygulanmaktadır. CDC, Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) ve Maternal-Fetal Tıp Derneği, gebe ve emziren kadınlarda mRNA aşılarının güvenle kullanılabileceğini ve öncelikli tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedir (73). Bununla birlikte ACOG klavuzu, aşı tipi veya gebelikte aşılama zamanlaması için bir öneride bulunmamaktadır (74). CoronaVac aşısı ise geleneksel aşı üretim yöntemi ile canlı SARS-CoV-2 virüsünün laboratuvar ortamında üretilip inaktif hale getirilmesi sonucu geliştirilmiştir. Aşı 14 gün arayla, iki doz (0,5 ml) şeklinde, intramüsküler yolla kullanılır (75). Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığının Pfizer-BioNTech/BNT162b2 ve CoronaVac aşıları için yayınladığı uygulama rehberinde bu aşılardan en az dört hafta arayla birer doz olmak üzere toplamda iki doz uygulanması önerilmektedir (76, 77). Her iki aşı da ülkemizde bulunmakta ve uygulanmaktadır.

Ülkemizde üretilen Turkovac aşısı da inaktif virüs aşısı olup 4 hafta ara ile 2 doz (3µg/ 0,5 ml) şeklinde uygulanmaktadır. Turkovac aşısının etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili yapılan faz 3 çalışmasının ara sonuçları Kasım 2022'de yayınlanmış olup CoronaVac aşısı ile karşılaştırıldığında, Turkovac'ın ikinci dozdan 14 gün sonra semptomatik COVID-19'u önlemede 18-55 yaş arası kişilerde %41,03'lük (%95 GA: 12,95-60,06) göreceli risk azalması ile CoronaVac'a benzer olduğu, güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (78). Henüz Turkovac aşısının gebeler üzerinde yapılmış bir çalışması bulunmamaktadır. Ancak inaktif bir aşı olan Turkovac aşısının gebelikte uygulanmasında teorik olarak bir sakınca yoktur. Maternal- Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği, Sağlık Bakanlığı önerileri doğrultusunda hatırlatma dozu olarak Turkovac, CoronaVac veya Biontech aşılardan birinin tercih edilebileceğini bildirmiştir (79).

2.1.8. SARS-CoV-2 Varyantları

SARS-CoV-2, diğer RNA virüsleri gibi rastgele mutasyonlar nedeniyle sürekli olarak gelişmektedir. Bu gelişen yeni mutasyonlar, potansiyel olarak bulaşıcılığı ve

virölansı arttırabilir/azaltabilir, aşuların etkinliğini azaltabilir ve reenfeksiyon riskini arttırabilir. Aynı zamanda, oluşan mutasyonlar sonucunda geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya aşı kaynaklı adaptif bağışıklık yanıtından kaçabilme yeteneği kazanabilir. DSÖ tarafından endişe verici varyant (VOC) olarak tanımlanan beş adet mutasyon vardır ve bunlar yunanca harflerle isimlendirilmiştir. İlk olarak Eylül 2020’de İngiltere’de görölen Alfa (B.1.1.7) varyantı oldukça bulaşıcıdır ve önceki varyantlara göre daha mortal seyretmiştir. Beta (B.1.351) varyantı ilk olarak Güney Afrika’da, Gamma (P.1) varyantı ise Brezilya Manaus’ta tespit edilmiştir. Delta (B.1.617.2) varyantı, ilk olarak Hindistan’da tanımlanmış ve Temmuz 2021’de baskın varyant haline gelmiştir. CDC’ye göre Delta varyantı, Alfa varyantına göre iki kat daha bulaşıcıdır. Ayrıca Delta varyantı ile enfekte olan COVID-19 hastaları, diğer VOC’lar (B.1.1.7, B.1.351, P.1) ve vahşi tip suşlar ile enfekte olan hastalara göre daha yüksek hastaneye yatış (%120), YBÜ’ye kabul (%287) ve mortalite oranına (%137) sahiptir (80). Son olarak Omicron (B.1.1.529) varyantı, Kasım 2021’de baskın varyant haline gelmiştir ve diğer varyantlara göre daha bulaşıcı olması ve bazı anti-SARS-CoV-2 mAb’larına karşı duyarlı olmaması nedeniyle oldukça önemlidir (81, 82).

2.1.9. Özel Popölasyonlar

COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli’nde çocuklar, gebelik, malignite varlığı, transplantasyon, HIV enfeksiyonu ve influenza ile COVID-19 birlikteliği özel popölasyonlar içerisinde ayrıntılı olarak incelenmiş ve önerilerde bulunulmuştur.

Tez alışmamızda SARS-CoV-2 PCR pozitif olan gebeler ve bu gebelerden doğan bebeklerin izleminin yapılması planlanmış olup bundan sonraki bölümde gebelikte COVID-19 ile COVID-19’lu anneden doğan yenidoğan ve infant yaş gruplarının özellikleri ayrıntılı olarak irdelenecektir.

2.2 Gebelik

2.2.1. Gebelik ve İmmün Sistem

Gebelik, fetüsü maternal reddinden koruyan, yeterli fetal gelişimi ve mikroorganizmalara karşı korumayı sağlayan benzersiz bir immünolojik durumdur. Maternal immün sistem, hem fetüs hem de plasenta tarafından üretilen paternal alloantijenlerle karşılaşır ancak anne bu allografta karşı klasik bir yanıt geliştirmmez.

Aynı zamanda, gebelik sırasında trofoblastik hücreler, çekirdekli eritrositler ve lökositler gibi fetal hücrelerin plasentayı geçerek anneyi fetal alloantijenlere maruz bıraktığı fetal mikrokimerizm meydana gelmektedir. Bu hücrelere doğumdan yıllar sonra kan dolaşımında ve maternal dokularda rastlanabilmektedir (83).

Maternal-fetal arayüz, fetüsün gelişimine, maternal bağışıklık sisteminin düzenlenmesine ve mikroorganizmalara karşı korunmasına katkıda bulunan çok sayıda hücre tiplerini içerir. Maternal taraf, uterus stroması, desidua, natural killer (NK) hücreleri, makrofajlar, dentritik hücreler (DC'ler) ve T regülatuar lenfositler (T_{reg}) dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerden oluşur. Fetal taraf ise fibroblastlar ve fetal makrofajlar (Hofbauer hücreleri) ile çevrili fetal kan damarlarını içeren plasental villustan, sitotrofoblastlardan ve doğrudan anne kanı ile temas eden sinsityotrofoblastlardan meydana gelir. Plasental villus, anne kanı ile doğrudan temas halindedir ve anne ile fetüs arasındaki gaz ve besin alışverişini sağlar. Ek olarak ekstravillöz sitotrofoblastlar, maternal immün hücreler, endotelial hücreler ve uterusda bulunan mikroorganizmalar dahil olmak üzere desidual hücreler ile doğrudan temas halindedir.

NK hücreleri, DC'ler ve makrofajlar dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık hücreleri ve maternal humoral yanıt, enfeksiyonun düzenlenmesinde, kontrol edilmesinde ve şiddetinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar. Doğuştan gelen hücreler, virüs komplekslerini fagosite eder ve enfekte olmuş hücreleri öldürebilir, antikolar ise viral klirensi kolaylaştırır. Gebelerde, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin işlevi, fetal/plasental birim tarafından etkilenir ve düzenlenir (84).

Başarılı bir gebeliğin gerçekleşmesi, annenin immün sisteminin spesifik gelişim evrelerine göre değişmesine ve uyum sağlama yeteneğine bağlıdır. İlk ve üçüncü trimesterin proinflatuvar, ikinci trimesterin ise antiinflatuvar bir dönem olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. İmplantasyon ve plasantasyon, fetal büyüme ve doğum süreçleri birbirlerinden farklı olup bu aşamaların her biri benzersiz bir immün ortama ihtiyaç duyar (85). Fetal gelişimin aşamalarına göre tanımlanan üç farklı immünolojik durum aşağıdaki gibidir;

İmplantasyon ve plasentasyon (1. Trimester, Proinflamatuvar aşama):

İmplantasyon sırasında blastosistin uterusun epitel yüzeyine tutunması ve sonrasında meydana gelen plasentasyon, invaziv trofektoderm tarafından desiduanın aktif olarak parçalanması ve yeniden yapılandırılması sonucu gerçekleşir. İmplantasyon bölgesinde oluşan inflamasyon, hem endometriyal stromal hücrelerden hem de infiltrate immün hücrelerden üretilen IL-6, IL-8, IL-15, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), CXC-kemokin ligand 1 (CXCL1), CC-kemokin ligandı 4 (CCL4; MIP1 β olarak da bilinmektedir), osteopontin ve tümör nekrozis faktörü (TNF)'nün varlığı ile karakterizedir. Bu aşamadaki inflamatuvar ortam; depolanmış adezyon moleküllerinin uterus lümenindeki epitel hücrelerinin yüzeyine transferi ve yeni adezyon moleküllerinin ekspresyonu, uterusun luminal yüzey epitelinde bulunan müsin tabakasının uzaklaştırılması (müsinler blastosist yapışmasını önler), blastosist ile ilk teması takiben L-selektin gibi uterus epiteli üzerindeki adezyon moleküllerinin artan afinitesi ve blastosistin bağlanmasını sağlamak için lümen epitelinin apikal yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin reorganizasyon süreçleri için oldukça önemlidir. Bu olaylar endometriyal tutunma ve başarılı implantasyon ve plasentasyon için gereklidir. Yapılan çalışmalarda, bunların immün infiltratlar tarafından oluşturulan inflamatuvar ortama sekonder olarak meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca, uterin DC'ler doku remodeling ve anjiyogenezi düzenleyerek uterusu tutunmayı kolaylaştırırken lenf nodlarına göç etmediği için paternal antijenlere toleransın artmasında da rol sahibidir (86).

Fetal büyüme (2. Trimester, Antiinflamatuvar aşama):

Hızlı fetal büyüme ve gelişmenin olduğu ikinci trimesterde anne, plasenta ve fetüsün simbiyotik bir ilişkisi vardır. Bu dönemde, T Helper (T_H) 2 tipi veya antiinflamatuvar ortam baskın olarak görülür. Gebeliğin en uzun dönemidir (13. haftadan 27. haftaya kadar sürer) ve bu dönemde proinflamatuvar sinyal varlığına neden olacak hasarlanmalarda gebelik düşük veya erken doğum ile sonuçlanabilir.

Makrofajlar, desidual NK hücreleri ve T_{reg} hücreleri dahil olmak üzere çeşitli immün hücre tipleri, gebeliğin ikinci trimesterinde anti-inflamatuvar mikro ortamın oluşturulmasını sağlar. Desidual makrofajlar, doku yenilenmesiyle ilişkili M2 benzeri fenotipe sahiptir ve daha sık olarak anti-inflamatuvar sitokinler salgırlar. Aynı zamanda bu hücreler trofoblast invazyonu ve plasenta büyümesi sırasında doku yenilenmesi için önemlidir. Yüksek fagositoz kapasiteleri sayesinde desidual

makrofajlar, ölmekte olan trofoblastları etkili bir şekilde uzaklaştırır, böylece fetüse karşı maternal immün yanıtı tetikleyebilecek paternal antijenlerin salınımını önler. Desidual NK hücreleri CD56^{bright} ve CD16-negatiftir, periferik kan NK hücrelerinden düşük sitotoksosite gösterdikleri için farklıdır. Bu hücrelerin CD14⁺ desidual makrofajlar ile etkileşime girdikleri ve T_{reg} hücrelerinin oluşumunu indükledikleri gösterilmiştir. T_{reg} hücreleri, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik kapasiteleri nedeniyle doku onarım sürecinde kilit hücrelerdir. Gebelik sırasında T_{reg} hücreleri, paternal antijenlere karşı efektör tipi immün yanıtı önleyerek anti-inflamatuvar ortamın korunmasında merkezi role sahiptir. Gebeliğin erken döneminde paternal antijenlere özgü T_{reg} hücrelerinin sistemik ekspansiyonu gözlenir, bu durum işlevlerinin paternal antijenleri eksprese eden fetal hücreleri maternal immün sistemin reddinden korumak olduğunu göstermektedir. Spontan abortun, sağlıklı gebeliklerde bulunandan daha düşük sayıda sistemik T_{reg} hücresi varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Uterusta T_H17 hücreleri de mevcuttur ve bu hücreler, CD4⁺CD25⁺ T_{reg} hücre popülasyonları kadar olmasa da gebelikte sayıları artar. Doğada genellikle proinflamatuvar olduklarından, T_H17 hücreleri maternal-fetal arayüzü mikrobiyal enfeksiyonlardan korumaya yardımcı olur. Aynı zamanda T_{reg} hücreleri, T_H17 hücre fonksiyonunu düzenler.

Doğum (3. Trimester, Proinflamatuvar aşama):

Fetüs gelişimini tamamladıktan sonra, proinflamatuvar bir ortama geçişin doğum için gerekli olduğu gösterilmiştir. Proinflamatuvar nükleer faktör- κ B (NF- κ B) sinyal yolunun doğumu başlattığı ve doğumun devam etmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir. İmmün hücrelerin miyometriyuma göçü, uterusun kontraksiyonu, bebeğin doğumu ve plasentanın ayrılmasını desteklemek için önemlidir. Bu nedenle NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonu geçici olarak kontrol edilmelidir. Gebeliğin sonuna doğru yüksek seviyelerde bulunan sürfaktan protein A (fetal akciğer tarafından salgılanan protein) gibi ligandlar ve HMGB-1 (high mobility group box 1) gibi endojen hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler) tarafından Toll like reseptör 4 (TLR4) aktivasyonunun bir sonucu olarak NF- κ B sinyal yolunun indüklendiği gösterilmiştir (85).

Sonuç olarak, maternal immün sistemdeki adaptasyonların gebelik sırasında enfeksiyonlara duyarlılık ve hastalık şiddetinde görülen değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.2.2. Gebelik ve Viral Enfeksiyonlar

Gebelik sırasında görülen viral enfeksiyonlar, olumsuz gebelik sonuçları ve fetüste doğum kusurları ile ilişkilendirilmiştir. Plasenta, anneden fetüse viral geçişi önlemek için fizyolojik ve immünolojik bir bariyer görevi görür. Virüsler bu bariyeri nadiren geçer ancak plasentayı geçerek fetüse ulaşabilen viral enfeksiyonlar gebeliği olumsuz etkileyerek fetüste mikrosefali, işitme kaybı ve katarakt gibi majör konjenital anomalilere hatta fetal ölüme neden olabilir. Maternal-fetal arayüzdeki hücrelerin viral enfeksiyonu plasenta fonksiyonunu etkileyebilmekte ve düşük, IUGR veya erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabilmektedir. Ayrıca, artan sayıda kanıtlar, desidua ve/veya plasentanın viral enfeksiyonunun, fetüse ulaşabilen ve fetal gelişimi etkileyebilecek soluble immün faktörlerin üretimine neden olabileceğini düşündürmektedir (84).

Sistemik olarak, normal gebelikte doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin ve efektör mekanizmaların up-regülasyonu vardır. Gebe olmayanlara kıyasla gebelerde kompleman aktivitesi artar ve ilerleyen gestasyonel yaş ile birlikte dolaşımdaki fagositlerde ve tip I interferon (IFN) üreten plazmasitoid DC'de artış görülür. Gebe kadınlardan alınan seri kan örnekleri değerlendirildiğinde, antiviral immüniteye aracılık eden doğuştan gelen sinyal yollarında spesifik bir artış olduğu gösterilmiştir. Viral enfeksiyonlarda kritik bir yanıt olan IFN- α ile indüklenen STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1) sinyali, NK hücrelerinde, monositlerde ve miyeloid DC'de gebelik boyunca artar. Bu durum hassas bir şekilde dengelenmelidir: aşırı aktivasyonu, akut viral enfeksiyona yanıt sırasında doku hasarı ve olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilirken, zayıflamış immün yanıt şiddetli enfeksiyona yatkınlık oluşturabilir (87).

Başta trofoblastlar olmak üzere plasental hücreler toll-like reseptörler (TLR'ler) eksprese eder ve bu ekspresyon gestasyonel yaşa ve bu hücrelerin farklılaşma aşamasına göre değişmektedir. Viral enfeksiyonlar, maternal-fetal arayüzdeki immün dengenin bozulmasına neden olabilir ve virüsler doğrudan fetüse ulaşmasa da fetal hasara yol açabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde trofoblastlar tarafından eksprese edilen TLR-3 hızlı antiviral yanıtı aracılık eder ve sitokinlerin,

tip I IFN ve tip III IFN'nin üretimini indükler. Bununla birlikte bu inflamatuvar yanıtlar preeklampsi ve/veya IUGR gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak, sağlıklı bir gebelik için sitokinler ve interferonlar, hücre fonksiyonu, proliferasyon ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bununla beraber düzensiz olduklarında fetal ve plasental gelişim yollarında kesintiye neden olabilirler (88).

Konjenital enfeksiyonlardan en sık sorumlu olan virüsler sitomegalovirüs (CMV), herpes simplex virüs 1-2 (HSV 1-2), human herpes virüs 6 (HHV-6), varisella zoster virüs (VZV), rubella virüsü olarak bilinmektedir. Aynı zamanda, hepatit B ve C virüsü, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), parvovirüs B19'da gebelik sırasında bulaştığında fetüsü ve yenidoğanı etkileyebilir (89).

Solunum yolu virüsleriyle enfekte olan gebelerde komplikasyon gelişme riski ve ölüm oranları, genel popülasyona kıyasla daha yüksektir. H1N1 pandemisinin görüldüğü 2009 yılında, toplam nüfusun yalnızca %1'i gebe olmasına rağmen, influenza A virüsü (IAV)'ne bağlı ölümlerin yaklaşık %5'inin gebelerden oluştuğu bulunmuştur. H1N1 saptanan toplam 3110 gebenin değerlendirildiği bir meta-analizde hastaneye yatış (%52,3), yoğun bakım gereksinimi (%23,3) ve ölüm oranlarının (%4,1) gebelikte önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Bununla birlikte şiddetli influenza açısından en yüksek riskin gebeliğin 3. trimesterinde olduğu saptanmıştır (90). İnfluenza enfeksiyonu, anne sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturmasının yanı sıra fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi olumsuz fetal sonuçlara da neden olabilir (87).

Gebelikte görülen solunum yolu virüs enfeksiyonlarına bağlı viral pnömoni önemli maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Ciddi viral pnömoni ile seyredabilen SARS-CoV ve MERS-CoV'un gebelikte spontan abortus, prematüre doğum ve IUGR yaptığına dair bilimsel yayınlar mevcuttur. Ancak bu koronavirüslerin fetusa vertikal geçiş yaptığına dair kanıta rastlanmamıştır. Bu sebeple oluşan komplikasyonların, anne üzerindeki sistemik etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dünya çapında 2003 yılında görülen SARS-CoV salgını sırasında yaklaşık 100 gebenin enfekte olduğu, yüksek ölüm ve düşük oranları görüldüğü belirtilmiş ancak yenidoğan enfeksiyonu bildirilmemiştir (83). Hong Kong'da doğrulanmış SARS-CoV enfeksiyonu olan 12 gebenin irdelendiği bir çalışmada %50'sinin hipoksi nedeniyle yoğun bakım desteği gerektiği, %33'üne mekanik ventilasyon uygulandığı ve %25'inin mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür (91).

MERS-CoV enfeksiyonlu 11 gebenin incelendiği çalışmada ise %54'ünün yoğun bakım takibi gerektiği ve %27'sinin öldüğü bulunmuştur. MERS-CoV'a bağlı vaka ölüm oranı genel popülasyon ile karşılaştırıldığında (%34,4) gebelerde daha düşük bulunmasına rağmen daha ağır seyrettiği belirtilmektedir. Bu çalışmada, MERS'in vertikal geçişi bildirilmemiştir. Mevcut sonuçlar gebelerin nüfusun geri kalanı ile kıyasla viral pnömoni riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu desteklemektedir (87).

2.2.3. Gebelik ve COVID-19

Epidemiyoloji

CDC verilerine göre 25 Temmuz 2022 tarihi itibarı ile ABD'de COVID-19'lu yaklaşık 225 656 gebe vakası bildirilmekte olup bunların 306'sının öldüğü raporlanmıştır (92). COVID-19'un gebelik üzerine etkisi hakkında bilinenler kısıtlıdır. Bu sebeple COVID-19'un implantasyon, fetal büyüme ve gelişme, doğum ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkilerini belirlemek için küresel çapta çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gebeler, gebe olmayan kadınlara göre genellikle hafif ila orta şiddette hastalığa sahip olsa da paradoksal olarak solunum desteği ve YBÜ'de takip gerektiren ciddi hastalık geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır. CDC tarafından 22 Ocak- 3 Ekim 2020 tarihleri arasında laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan üreme çağındaki (15-44 yaş) 1 300 938 kadının raporu değerlendirilmiştir. Bunlardan gebelik durumuna ilişkin verisi bulunan 461 825 kadından 409 462'sinin (%88,7) semptomatik olduğu, semptomatik olanlardan 23 434'ünün (%5,7) ise gebe olduğu bildirilmiştir. Yaş, etnik köken ve altta yatan komorbid durumlara göre ayarlama yapıldığında gebelerin gebe olmayan kadınlara göre; YBÜ'ye kabul edilme oranı (1000 vakada 10,5'e karşı 3,9; düzeltilmiş risk ratio (aRR)=3,0; %95 güven aralığı (GA)=2,6-3,4), invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı (1000 vakada 2,9'a karşı 1,1; aRR=2,9; %95 GA=2,2-3,8), ECMO (ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu) ihtiyacı (1000 vakada 0,7'ye karşı 0,3; aRR=2,4; %95 GA=1,5-4,0) ve mortalite oranları (1000 vakada 1,5'e karşı 1,2; aRR=1,7; %95 GA=1,2-2,4) önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (9). ABD'de 1 Ocak 2020'den 25 Aralık 2021 tarihine kadar rapor edilen 15-44 yaş arası üreme çağındaki kadınlar arasında gebelerin gebe olmayanlara göre YBÜ'ye kabul edilme

riskinin 5 kat fazla olduğu, invaziv ventilasyon veya ECMO ihtiyacı riskinin ise %76 oranında arttığı saptanmıştır (93).

SARS-CoV-2 virüsünde meydana gelen mutasyonlarla ortaya çıkan endişe verici varyantlar artan bulaşıcılık veya daha şiddetli hastalığı içerebilen spesifik özelliklere sahiptir. Delta varyantının daha şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu, Alfa varyantı ile hastaneye başvuran semptomatik kadınların 1/10'u YBÜ ihtiyacı duyarken Delta varyantı ile enfekte olan semptomatik kadınlarda bu oranın 1/7 olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte Delta varyantının aşılınmamış gebe popülasyonunda artan hastaneye yatış ve morbidite riski ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (94). Delta öncesi dönem (1 Ocak 2020- 26 Haziran 2021) ile Delta baskın dönemdeki (27 Haziran 2021-25 Aralık 2021) SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebe kadınlar karşılaştırıldığında, Delta baskın dönemde YBÜ'ye kabul edilme riski %41, invaziv ventilasyon veya ECMO ihtiyacı riski %83 oranında daha yüksek bulunmuştur. Delta baskın dönemde gebe kadınlar arasındaki ölüm riskinin, delta öncesi döneme göre 3,3 kat arttığı görülmüştür (93). Omicron varyantının ise daha bulaşıcı olduğu ve özellikle aşılınmamış gebelerde olumsuz maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (95).

İmmünoloji

SARS-CoV-2, virüs yüzeyinde bulunan S proteinlerinin hücresel ACE2 reseptörüne bağlanması ve bir membran serin proteaz olan TMPRSS2 tarafından S proteininin hazırlanması ile konakçı hücrelerine girer. Enfekte olanlar arasında, en çok etkilenen organ olan akciğerde, tip 2 alveoler hücreler ana hedeftir. ACE2 reseptörü ayrıca kalp, özefagus, böbrekler, barsak ve plasentada eksprese edilmektedir. Akciğerler kadar olmasa da plasental sinsityotrofoblast hücreleri de ACE2 reseptörünü eksprese eder ve bu reseptör gebeliğin ilk aylarında yüksek oranda eksprese edilir. Gebeliğin ilk trimesteri, erken ACE2 ekspresyonu nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişimi için en olası dönemdir (83).

Maternal serum proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin seviyeleri gebelik sırasında sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Gebelikte proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ) salınımından sorumlu olan T_H1 yanıtı zayıflarken anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β (transforme edici büyüme faktörü β)) salınımından sorumlu olan T_H2 yanıtı artar. Gebelik sırasında fizyolojik olarak T_H1'den T_H2 ortama kayma nedeniyle T_H1 hücresel

bağışıklık yanıtı baskılanır, böylece gebenin virüsler gibi hücre içi patojenlere karşı duyarlılığın artmasına neden olur (96).

SARS-CoV-2 virüsü, alveoler ve gastrointestinal epitel hücrelerindeki reseptörlere bağlanır, doğal ve adaptif immün sistemi aktive ederek IL-6 dahil olmak üzere çok sayıda sitokin salınmasına yol açar. T hücre ve monosit/makrofaj aktivasyonu ile gözlenen aşırı sitokin salınımının oluşturduğu inflamatuvar yanıt, vasküler permeabiliteyi arttırır, alveollerde eksüdatif sıvı birikimine yol açar ve solunum yetmezliğine neden olur. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde, hızlı klinik bozulma ve yüksek ölüm riskinin sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. COVID-19'da, YBÜ'ye kabul edilen hastalarda IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IFN ile indüklenebilir protein 10 (IP10), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein 1- α (MIP1- α) ve TNF- α sitokin düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve sitokin fırtınası sendromunun hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterinde görülen proinflamatuvar durumdan dolayı gebelerde sitokin fırtınasının çok daha şiddetli gelişebileceği düşünülmektedir.

Patofizyoloji

Gebelikte meydana gelen fizyolojik, mekanik ve immünolojik değişiklikler gebelik sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı ve ciddiyeti potansiyel olarak etkileyebilmektedir (98). Gebelikte kalp hızı ve oksijen tüketiminde artış olması, toraks transvers çapında artma ve diyaframın yükselmesi sonucu akciğer kapasitesindeki azalma gebenin hipoksiye karşı toleransını azaltmaktadır. Tidal volümde %30-40'luk bir artış görülmesine rağmen göğüs hacmindeki azalma fonksiyonel rezidüel kapasitede, ekspiryum sonu volümde ve gebeliğin erken döneminden kalan rezidüel volümlerde azalmaya neden olmaktadır. Akciğer volümlerindeki değişikliklere ve vazodilatasyona bağlı mukozal ödem ve solunum yollarında sekresyon artışı görülür. Solunum sisteminde gerçekleşen tüm bu değişiklikler sonucunda gebelerde pulmoner bir hadise geliştiğinde hızlı dekompanasyon ile sonuçlanabilmektedir (99). Bununla birlikte, hücresel immünitadaki değişiklikler de virüsler gibi intrasellüler organizmalarla enfeksiyona karşı duyarlılığı arttırmaktadır. SARS-CoV-2'nin immün klirensinin bozulmasında NK hücrelerinin, CD4 (+) T hücrelerinin TH1 fenotipinin ve plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDC) düzeylerinin azalması, nötrofil granülositlerin ve monositlerin

fagositik indeksinin azalması ve immünomodülatör özelliklere sahip bir steroid olan progesteronun gebelikte düzeyinin artması yer almaktadır. Bununla birlikte, daha büyük akciğer hasarı ve hastalık şiddeti ile ilişkili olan kompleman sisteminin aktivasyonunda artış olması, virüse bağlandığı bilinen TLR-1 ve TLR-7 düzeylerinin artması, gebelerde normal fizyolojide de yüksek düzeyde olan IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artması, hiperinflamatuvar durumlar yoluyla SARS-CoV-2 morbiditesini şiddetlendirebilecek faktörler arasında bulunmaktadır (100).

Hafif derecede hastalığa neden olan COVID-19'un fetüs ve gebelik üzerine etkisi belirsizdir (101). Ancak teorik olarak hipertermiye sekonder abortus ve konjenital anomali riski ortaya çıkabilmektedir. Viral pnömonisi olan gebelerde olmayanlara göre preterm doğum, fetal büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, beşinci dakika APGAR (activity, pulse, grimace, appearance, respiration) skorunun yedinin altında olması, fetal distrese bağlı artmış sezeryan doğum oranları daha sık görülmektedir (96).

Klinik Bulgular

Gebelerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu kazanma olasılığı genel popülasyonla benzerdir (95). Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran gebelerde veya yakın zamanda gebe kalan kadınlarda COVID-19 prevalansı yaklaşık olarak %10 bulunmuştur. Ancak örnekleme stratejisine göre bu oranın değiştiği; evrensel tarama stratejisinin bir parçası olarak test edilen kadınlarda COVID-19 prevalansı %7 iken semptomlar temelinde test edilen kadınlarda oranın %22'ye yükseldiği görülmüştür (10). Bununla birlikte çok uluslu INTERCOVID çalışması, DM, obezite ve insülin bağımlı gestasyonel DM'si olan gebelerin bu komorbiditeleri olmayan gebe kadınlara göre SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma olasılığının önemli ölçüde arttığını göstermiştir (102).

COVID-19 hastalığı olan gebelerin klinik özellikleri, gebe olmayanlarla benzerdir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan gebelerin çoğu asemptomatiktir, semptomatik olanlar ise sıklıkla hafif veya orta derecede grip/soğuk algınlığı benzeri semptom yaşarlar (95). Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran 11 945 gebenin irdelendiği bir metaanaliz çalışmasında, olguların %66 (54-77)'sının asemptomatik enfeksiyonu olduğu bulunurken (10), başka bir sistematik derlemede bu oranın %42,5 (31,6-53,8) olduğu bildirilmiştir (103). Gebelikte COVID-19'un en yaygın klinik belirtileri ateş (%36) ve öksürük (%36)'tür. Daha az görülen semptomlar ise

dispne (%19), miyalji (%17), tat alma duyusu kaybı (%9) ve diyare (%5)'dir. COVID-19'lu üreme çağındaki kadınlardan gebe olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında gebelerin ateş, dispne, ökrürük ve miyalji semptomlarını bildirme oranları daha düşük bulunmuştur (10). Başka bir çalışmada ise sık bildirilen semptomlar arasında öksürük (%51,5), ateş (%44,1), halsizlik/yorgunluk (%26,7), miyalji (%20,7), boğaz ağrısı (%18,1) ve baş ağrısı (%13,5) yer almaktadır (103).

Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme

Gebelerdeki laboratuvar ve görüntüleme bulguları genellikle gebe olmayan kişilerinkine benzerdir. COVID-19'lu gebelerde laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde yüksek CRP düzeyi (%51), yüksek PCT düzeyi (%32), lenfopeni (%33) ve lökositoz (%28) en yaygın görülen bulgulardır (10). Diğer laboratuvar anormallikleri arasında yüksek D-dimer seviyesi, LDH düzeyinde artış, trombositopeni, yüksek karaciğer fonksiyon testi düzeyi yer almaktadır (104).

Radyolojik olarak en sık görülen BT bulguları buzlu cam opasiteleri ve bilateral infiltrasyonlardır. COVID-19'lu 247 gebeyi kapsayan 42 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, asemptomatik veya hafif hastalığı olanlarda en yaygın görülen BT anormallikleri unilateral veya bilateral fokal buzlu cam opasiteleri olarak bulunurken, şiddetli hastalığı olan tüm hastalarda ise subplevral tutulum, plevral efüzyon ve yaygın bilateral buzlu cam opasiteleri saptanmıştır. Bu anormal bulguların hastaların %89'unda mevcut olduğu ve bu hastaların %8,7'sinin görüntüleme sırasında asemptomatik olduğu bildirilmiştir (105). Anormal akciğer röntgeni bulguları arasında bilateral pnömoni (%57,9), unilateral pnömoni (%20) ve multiple yamalı pulmoner infiltratlar (%22,7) yer almaktadır (106). Amerikan Radyoloji Derneği ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği'nden edinilen bilgilere göre tek bir akciğer röntgeni ile fetüse geçen radyasyon dozu 0.0005-0.01 mGy iken, standart pulmoner CT veya pulmoner CT anjiyografide 0,01-0,66 mGy'dir (107, 108). Bu dozda radyasyona maruziyet fetüs için tolere edilebilir düzeydedir ve artmış anomali yada fetal kayıpla ilişkilendirilmemiştir (108). Ulusal rehberimizde ise solunum sıkıntısı olan olgularda endikasyon varlığında, mutlaka öncesinde gebeden aydınlatılmış onam alınmak şartı ile imkan dahilinde bulunan radyolojik görüntüleme yöntemleri (gebenin karın bölgesinin kurşun önlükle korunarak direkt akciğer grafisi, düşük doz akciğer BT, toraks ultrasonografisi (USG), vb.)

kullanılmalıdır. Ayrıca BT çekiminde çok gerekmedikçe, iv kontrast madde kullanılması önerilmemektedir (96).

COVID-19’lu Gebe Yönetimi

Gebelikte COVID-19 yönetimi, multidisipliner ekip yaklaşımı ile bireyselleştirilerek yapılmalıdır. Klinik gereklilik durumuna göre oksijen tedavisi, antiviral tedavi, semptomatik tedavi, ampirik antibiyotik tedavisi, kortikosteroid tedavisi, 26-28. haftalardan itibaren fetal kalp atımı ve uterin kontraksiyon monitorizasyonu, progresif solunum yetmezliği durumunda mekanik ventilasyon ve bireysel doğum zamanlaması planlanmalıdır (109). Gebelerde ciddi hastalık gelişme riski gebe olmayanlara göre daha yüksek olması nedeniyle hastaneye yatırılmayan hastaların evde takipleri daha yakından yapılmalı ve ateşin düşmemesi, progresif öksürük veya nefes darlığı gelişmesi gibi durumlarda mutlaka en yakın sağlık kuruluşuna başvurması gerektiği hakkında bilgilendirilmelidir. Hafif ve komplike olmayan olgularda antiviral tedavi verilmeden izlenmesi önerilir. Gebelerde risk faktörü varlığı (komorbid durum, yaş vs.), obstetrik risk durumu olması, gebenin kendine yeteri kadar bakamayacak durumda olması veya ciddi seyir söz konusu olması halinde hastaneye yatırılarak yakın takip edilmesi önerilmektedir (96).

Hem SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma hem de COVID-19 nedeni ile hastaneye kabul ile ilişkili risk faktörleri arasında; aşısız olmak, siyahi, Asyalı veya diğer azınlık etnik kökenden olmak, 25 kg/m² ve üzeri VKİ’ye sahip olmak, DM veya kronik hipertansiyon gibi komorbiditelerin gebelik öncesinde var olması, ileri anne yaşı (35 yaş ve üzeri), sosyoekonomik düzeyi düşük bölgede veya hanede yaşamak (bu veri gebeliğe özgü değildir) yer almaktadır. Ayrıca bunlara ek olarak, SARS-CoV-2 ile enfekte olma riski, sağlık hizmetlerinde veya kamuya açık diğer mesleklerde çalışanlar gibi virüse daha fazla maruz kalan bireylerde daha yüksektir (95). Ulusal rehberimizde gebelerde hospitalizasyon kriterleri ise aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (110);

- Orta veya şiddetli hastalığı olanlar
- Hafif hastalığın yanında eşlik eden komorbid durumu olanlar (gestasyonel DM, pregestasyonel DM, obezite [VKİ >30 kg/m²], kronik HT, ileri maternal yaş [>35 yaş], yüksek venöz tromboemboli riski, diğer maternal tıbbi hastalıklar)
- Obstetrik risk nedeniyle yatış gereken bütün gebeler

- Erken membran rüptürü (EMR), preterm eylem, güven vermeyen fetal iyilik hali bulguları olması, fetal gelişme geriliği, gebelik kolestazi vs. olanlar

Hospitalize edilen gebelerde, vital bulgular ve oksijen satürasyonu yakın takip edilmelidir. Normal popülasyonda oksijen saturasyonunun >90 olması yeterli olurken gebelikte maternal oksijen saturasyonunun ≥ 95 olması sağlanmalıdır. Bu değerlerin altına düşmesi halinde arteriyel kan gazında PaO_2 (parsiyel arteriyel oksijen basıncı) bakılmalıdır. Anneden bebeğe yeterli oksijen gradiyentinin sağlanması ve bebekte gelişebilecek hipoksi tablosunun önlenmesi açısından $PaO_2 > 70$ mmHg olması gerekmektedir. Hipoksinin derecesine göre inhale oksijen tedavisinden, yüksek akım oksijenizasyona (high flow), entübasyon veya mekanik ventilasyon hatta ECMO'ya kadar tedavi ilerleyebilir. Bununla beraber maternal hipoksemi varlığında bebekte oluşturduğu etki, elektronik fetal monitörizasyon, biyofizik profili, USG veya doppler incelemeleri ile takip edilmelidir (96).

Komplike hale gelmemiş COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerde öncelikle tedavisiz izlem önerilmektedir. COVID-19 tedavisi için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır ve COVID-19 tedavisine yönelik yapılan klinik çalışmalarda gebe ve emzirenlere çok az yer verilmektedir. Bu sebeple gebelerde COVID-19 tedavisi için 'Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavi Rehberi'nde önerilen tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalı, hastanın klinik durumu ve ilacın gebelik kategorisi değerlendirilerek kar zarar oranına göre tedavi kararı verilmelidir (96).

Alta yatan risk faktörleri olan ve ciddi/kritik hastalığı bulunan gebelerde tedavi verilmesi önerilmektedir. Hidroksiklorokin tedavisi gebelik kategorisi C olmasına rağmen gebelikte kullanımının konjenital anomali riskinde artışa neden olmadığı bildirilmiş, maternal aritmi riski oluşturması nedeniyle QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılması önerilmiştir (111). Esas olarak HIV (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) tedavisinde kullanılan lopinavir/ritonavir'in SARS-CoV-2 tedavisinde de etkili olabileceği ön görülmüş ve gebelikte kullanımı güvenli olması nedeniyle pandeminin başlarında tercih edilmiştir. Ayrıca 23 Mart 2020 tarihinde çevrimiçi yayınlanan Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde gebelerde lopinavir 200 mg/ ritonavir 50 mg tablet tedavisi 2x2 peroral şeklinde, 10-14 gün süre ile kullanımı önerilmiştir. Ancak hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavir tedavileri ile yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda etkinlikleri

gösterilememesi nedeniyle artık kullanımları terk edilmiştir (54). Favipiravir tedavisi gebe ve emzirende kullanılmamaktadır. Molnupiravir'in hayvan çalışmalarında fetal toksisite bildirilmiş olup gebelerde kullanılmamalı, emziren annelerde ise kullanıldığı süre boyunca ve son dozdan sonra dört gün daha emzirmeye ara verilmelidir (58). Remdesivir tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında belirgin bir yararı saptanamamasına rağmen ciddi enfeksiyonlarda kullanımı önerilmektedir, bilinen teratojenik bir etkisi olmaması nedeniyle endikasyonu olan gebelerde verilebilir (112). Şiddetli COVID-19 ile hastaneye yatırılan remdesivir alan 86 gebe ve postpartum hastalar arasında tedavi düşük oranda ciddi yan etki ile iyi tolere edilmiştir (113).

Preterm fetüste fetal akciğer maturasyonu amacıyla kullanılan betametazon veya deksametazon tedavisinin endikasyonları ve zamanlaması ACOG'un COVID-19 dışı gebelerde önerdiği kullanım şekli ile aynıdır. Prematüreliliğin neonatal komplikasyonlarını azaltmak için, 7 gün içinde erken doğum riski taşıyan, 24 ile 33 hafta 6 gün arasındaki gebelere rutin dozda uygulanması önerilmektedir (114). Şiddetli COVID-19 klinik bulguları olan gebelerde yüksek doz steroid kullanılması gerekiyorsa, fetal akciğer matürasyonu indüksiyonuna yönelik betametazon/deksametazon uygulaması sonrasında prednizolon veya hidrokortizon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Ancak betametazon/ deksametazon plasentadan geçebilmesi nedeniyle sadece bebeğin akciğer matürasyonu amacıyla kullanılmalı, COVID-19'a bağlı artmış inflamatuvar yanıt tedavisinde tercih edilmemelidir (96). Ancak COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli'nde gebelikte deksametazon kullanımının anne ölümlerini azalttığı belirtilmektedir, bu nedenle düşük fetal yan etki riski oluşturması nedeniyle ek oksijen ihtiyacı olan ama mekanik ventilasyon uygulanmayan veya entübe edilen hastalarda deksametazon kullanımını önermektedir (70). Hamile ve emziren kadınları da içeren RECOVERY çalışmasında COVID-19'a bağlı solunum sıkıntısı nedeniyle ek oksijen ihtiyacı gelişen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda günde 6 mg deksametazon tedavisinin mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (115).

COVID-19 ilişkili MAS gelişen hastalarda glukokortikoid tedavilere yeterli yanıt alınamadığında anti-sitokin tedavi olarak kullanılan tosilizumab ve anakinra ilaçlarının gebelikte kullanımı ancak anne yaşamını tehdit eden klinik durum varlığında düşünülmelidir. ARDS tablosu gelişirse buna yönelik tedavi uygulanmalı ve anne hayatı öncelikli olarak düşünülmelidir (96).

COVID-19 enfeksiyonu artmış tromboemboli riski ile ilişkilendirilmiştir. Gebeliğin kendisi de hiperkoagülabiliteye yatkınlık oluşturan bir durumdur ve gebe veya postpartum dönemde olan kadınlar gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında tromboemboli riskinin 4-5 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Gebelik ve COVID-19 enfeksiyonunun tromboz riskine katkı sağlaması da olasıdır. Bu sebeple ACOG, şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan gebelerde venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi verilmesini tavsiye etmektedir (116). Maternal-fetal tıp derneği, kritik hastalığı olan veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan gebelerde profilaktik heparin veya DMAH kullanılmasını önermektedir (117). COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli'nde ise kontrendikasyon yoksa COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan gebelerde profilaktik dozda antikoagülasyon kullanılmasını önerirken, hastaneden taburculuk sonrası VTE profilaksisini rutin olarak önermemektedir. Gebe veya postpartum kadınlarda taburculuk sonrası VTE profilaksisine devam etme kararı eşlik eden risk faktörleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi tavsiye edilmiştir (72). T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde, kontrendikasyon bulunmadığı müddetçe, hastanede yatan tüm gebelere uygun dozda DMAH ile rutin VTE profilaksisi yapılması önerilmektedir. Hasta tedavi sonrası taburcu olduktan sonra da ek risk faktörü aranmaksızın profilaksiye 7-14 gün devam edilmelidir (96).

Gebelikte COVID-19'un klinik seyri ve sonuçları

Yapılan çalışmalarda gebeliğin COVID-19'a duyarlılığı arttırmadığı ancak aynı yaştaki gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında daha ağır klinik seyre yol açtığı bildirilmektedir (10). COVID-19'lu 637 gebenin değerlendirildiği bir metanalizde başvuru sırasında hastaların %76,5'nin hafif, %15,9'unun ciddi ve %7,7'sinin kritik hastalığı olduğu, hafif enfeksiyonu olanların yaklaşık %3'ünün takiplerinde ciddi veya kritik hastalık geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada, maternal mortalitenin %1,6 olduğu ve hastaların tamamının ciddi veya kritik hastalık nedeniyle YBÜ'ye kabul edildiği bulunmuştur. Bununla beraber, gebelik yaşının artması ile YBÜ'ye yatış oranının arttığı, gebelerin %90'dan fazlasının üçüncü trimesterde YBÜ ihtiyacı olduğu saptanmıştır (118). SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan 1291 gebenin %47'si asemptomatik, %27'si hafif, %14'ü orta dereceli, %8'i ciddi ve %4'ü kritik hastalığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Şiddetli hastalığı olanlarda en sık klinik bulgu takipne ve hipoksidir (119). Toplam 62 çalışmadan

31016 gebenin dahil edildiği büyük bir meta-analizde ise gebelerin yaklaşık %78'inin üçüncü trimesterde hastaneye başvurduğu, %16,4'ünde ciddi COVID-19 geliştiği, %7,2'sinin YBÜ ihtiyacı, %15,1'inin non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, %7,7'sinin mekanik ventilasyon ihtiyacı, %0,3'ünün ECMO ihtiyacı olduğu bulunmuştur. Gebelerin %10'unda ARDS tablosu geliştiği ve kadınların %2'sinde mortalite görüldüğü bildirilmiştir. Şiddetli COVID-19 riskinin, ileri anne yaşı, obezite, DM, kronik HT ve preeklampsi olan kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak şiddetli hastalığı olanlarda erken doğum riski 2,4 kat daha yüksektir (103). Benzer şekilde Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Anne-Fetal Tıp Birimleri Ağı'ndan alınan raporda artan anne yaşı, yüksek VKİ, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pregestasyonel DM, kronik HT veya DM gibi önceden var olan komorbiditelerin gebelikte şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda ciddi veya kritik hastalığı olanlarda hafif veya orta şiddette hastalığa göre VTE riskinin daha yüksek olduğu, hipertansif gebelik bozuklukları, prematüre doğum, sezeryan doğum, düşük doğum ağırlığı gibi perinatal komplikasyon riskinin arttığı saptanmıştır (119).

SARS-CoV-2 virüsünün endişe verici varyantları ile olan enfeksiyonun gebelik döneminde olumsuz maternal ve obstetrik sonuçlara neden olduğu bildirilmektedir. Bu konuda Birleşik Krallık'ta yayınlanan bir raporda, Alfa ve Delta varyantın baskın olduğu dönemler vahşi tipin baskın olduğu dönemle karşılaştırıldığında, COVID-19'un daha şiddetli maternal enfeksiyon ve daha kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, Delta ve Omikron varyantlarının gebelikte artan SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (120). Prospektif bir kohort çalışmasında, orta ve şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan semptomatik gebelerin oranının vahşi tipte %24, Alfa varyantında %36 olduğu, Delta varyantında ise bu oranın %45'e ulaştığı gösterilmiştir. Ayrıca, delta dalgası sırasında hastaneye yatırılan gebeler, alfa dalgası sırasında yatırılanlarla kıyaslandığında pnömoni riskinde artış olduğu saptanmıştır (94). Yapılan başka bir çalışmada, delta ve delta olmayan kohortlar arasında YBÜ'ye kabulle sonuçlanan şiddetli/ kritik hastalık oranının %8'den %29'a arttığı gözlemlenmiştir. Yine bu çalışmada, sezaryen ile doğum, preterm doğum ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) kabul gibi olumsuz obstetrik sonuçların delta kohortunda daha yüksek olduğu bulunmuştur (121).

Vertikal Geçiş

SARS-CoV-2 virüsünün hücreye giriş için bağlandığı ana reseptör olan ACE2 reseptörleri plasentada önemli ölçüde eksprese edildiğinden, teorik olarak COVID-19'da vertikal geçiş olabilmektedir (122). Vertikal geçiş, bulaşıcı patojenin antepartum ve intrapartum dönemlerde anneden fetüse geçmesi veya doğum sonrası dönemde uterusta plasenta yoluyla, doğum sırasında vücut sıvısı temasıyla veya emzirme döneminde doğrudan temas yoluyla yenidoğana geçmesi olarak tanımlanır (123). Literatürde vertikal geçiş olmadığını destekleyen çalışmalar olmakla birlikte nazofarengeal, amniyon mayi, plasental ve kord kanı örneklerinde pozitif sonuçlar tespit edilen çalışmalar da bulunmaktadır (12, 104). COVID-19'un aksine, vaka sayısı sınırlı olmasına rağmen benzer koronavirüslerden SARS ve MERS'te bilinen hiçbir vertikal geçiş durumu kaydedilmemiştir (123). Yapılan çalışmalarda COVID-19'da vertikal geçiş oranı %0-5 arasında değişmektedir (124). Toplam 836 yenidoğanın incelendiğı bir çalışmada SARS-CoV-2 PCR pozitifliğı %4,2 saptanırken (125), CDC kohortunda moleküler test sonucu bildirilen 610 yenidoğandan %2,6'sının test sonucu pozitif bulunmuştur. Pozitiflik yüzdesi doğumdan ≤14 gün önce COVID-19 enfeksiyonu tespit edilen kadınlardan doğan bebeklerde %4,3 iken doğumdan >14 gün önce tespit edilen kadınlardan doğan bebeklerde %0 olarak saptanmıştır (126). Kotlyar ve arkadaşları tarafından yürütölen 979 yenidoğanı içeren büyük bir meta-analiz çalışmasında üçüncü trimesterde enfekte olan hamile kadınlardan doğan bebeklerde nazofarengeal sürüntü örneğinde vertikal geçiş oranı %3,2 bulunmuştur. SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliğı yenidoğan kordon kanı örneklerinin %2,9'unda (1/34), plasenta örneklerinin %7,7'sinde (2/26), amniyon mayinin %0'ında (0/51), idrar örneklerinin %0'ında (0/17) ve gaita veya rektal sürüntü örneklerinin %9,7'sinde (3/31) mevcuttur. Yenidoğanlara serolojik değerlendirme yapıldığında, test edilen bebeklerin %3,7'sinde (3/82) IgM antikorları saptanmıştır. IgM antikorları plasentayı geçemediğı için bebekte tespit edilmesi, in utero COVID-19'a maruziyet olduğunu düşündürmektedir (123).

2.2.4. COVID-19'un Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi ile Bu Anneden Doğan Bebeklerdeki Neonatal ve İnfant Dönemi Sonuçları

COVID-19'un Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu rehberde, COVID-19 geçiren gebelerde erken doğum, preeklampsi, erken membran rüptürü (EMR) ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonların riskinde artış olduğu bildirilmektedir (96). Çok uluslu kohort çalışmasında, COVID-19 tanısı olan kadınlarda (n:569) olmayanlara göre (n:1500) maternal hipertansiyon, preeklampsi veya eklampsi gibi gebeliğin hipertansif bozuklukları (%15'e karşı %9,4; $p \leq 0,001$) ile gestasyonel DM (11,6'ya karşı %8,4; $p \leq 0,001$) oranları daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 tanısı olan kadınların bebeklerinde, olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı artmış fetal distress riski (%12,7'ye karşı %8,2; $p \leq 0,001$) saptanmıştır. Ancak bu kohortta farklı olarak EMR, COVID-19 olmayan kadınlarda daha yüksek oranda bulunmasına rağmen istatistiki bir fark elde edilmemiştir (127). Benzer şekilde başka bir meta-analiz çalışmasında, EMR %12,7'lik bir oranda görülmüş olup genel popülasyonda görülen oranlardan (%5-10) biraz daha yüksek bulunmuştur (104). UKOSS çalışmasında ise semptom durumu ile gestasyonel DM arasındaki ilişki değerlendirilmiş, hem semptomatik hem de asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kadınlarda gestasyonel DM oranı, karşılaştırma kohortuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (94).

Yapılan çalışmalarda semptomatik COVID-19'lu kadınlarda preterm doğum sıklığının, pandemi öncesi döneme göre 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PregCOV-19 sistematik derlemesinde preterm doğum riskinin yaklaşık %17 olduğu tahmin edilmiş ve bu doğumların büyük çoğunluğu (%94) iyatrojenik preterm doğum olarak gerçekleşmiştir (10). UKOSS çalışmasında doğumdaki medyan gebelik yaşı, 38. gebelik haftası (36-39. haftalar) olarak bulunmuştur. Doğumların %27'sinin preterm doğum olduğu, bunların da %47'sinin maternal kaygı nedeni ile, %15'inin ise fetal kaygılar nedeni ile iyatrojenik preterm doğum gerçekleştiği bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmanın güncellenen raporunda, COVID-19'lu kadınlarda preterm doğum riskinin daha yüksek olduğu, semptomatik COVID-19'lu kadınların %19'u ve asemptomatik COVID-19'lu kadınların ise %9'unun 37. gebelik haftasından önce doğum yaptığı raporlanmıştır (128). SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan gebe kadınlarla karşılaştırıldığında, semptomatik COVID-19'lu gebelerin 37. gebelik haftasından önce (düzeltilmiş OR 1,87; %95 GA 1,23-2,85) doğum

yapma olasılıkları daha yüksek bulunmuş ve buna ek olarak çok preterm doğum olarak tanımlanan 32. gebelik haftasından önce (düzeltilmiş odss ratio (OR) 3,98; %95 GA 1,48-10,70) doğum yapma olasılığının da arttığı saptanmıştır. Bununla beraber, asemptomatik COVID-19'lu gebelerde preterm doğum açısından artmış risk bildirilmemiştir (95). SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebelerde erken doğum için önde gelen nedenler arasında preeklampsi/eklampsi/HELLP sendromu (hemolysis, elevated liver enzmymes, low platelet) (%24,7) ve fetal distress (%13,2) yer almaktadır (11).

PregCOV-19 sistematik derlemesinde, COVID-19'lu gebeler, gebe olmayan ve yakın zamanda hastalığı olmayan gebelerle karşılaştırıldığında, COVID-19'lu gebelerde daha yüksek oranda ölü doğum (OR 1,8; %95 GA 1,3-2,3) olduğu bulunmuştur (10). CDC tarafından yayınlanan bir raporda, Mart 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında 249 634 doğum değerlendirilmiş. Genel olarak ölü doğumlar (%0,6) nadir bulunmakla birlikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebeler, olmayanlarla karşılaştırıldığında düzeltilmiş ölü doğum riskinde (düzeltilmiş RR 1,9; %95 GA 1,6-2,1) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Aynı çalışmada Delta öncesi dönem, Delta baskın dönem ile karşılaştırılmış ve her iki dönemde de ölü doğum oranlarında artış saptanmakla birlikte (Delta öncesi düzeltilmiş RR 1,47; %95 GA 1,2-1,7; Delta baskın dönem düzeltilmiş RR 4,04; %95 GA 3,2-4,9) Delta varyantının daha yüksek ölü doğum riskine neden olduğu belirtilmiştir (129). Ölü doğum riskindeki bu artışın neden kaynaklandığına dair net bir bilgi bulunmamakla birlikte COVID-19 enfeksiyonuna bağlı plasental fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur (130).

COVID-19 enfeksiyonunun birinci ve ikinci trimester gebelik kaybı üzerindeki etkisine ilişkin mevcut veriler kısıtlıdır. ABD'de yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı 20. gebelik haftası öncesindeki fetal kayıp riskinde artış olmadığı saptanmıştır (131).

Kırk iki çalışmanın sistematik incelemesinde, maternal COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili düşük doğum ağırlığı riskinin arttığı (OR 1,89; %95 GA 1,14-3,12) bildirilmiş (132) ve benzer şekilde INTERCOVID çok uluslu kohort çalışmasında COVID-19 enfeksiyonu olan gebeler arasında daha yüksek düşük doğum ağırlığı riskinin (risk ratio (RR) 1,58; %95 GA 1,29-1,94) olduğu bulunmuştur (11). Mevcut kanıtlar, maternal COVID-19 hastalığının fetal gelişme geriliğine neden olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla beraber maternal COVID-19 enfeksiyonu, artan sezaryen doğum oranı ile ilişkilidir. UKOSS çalışmasına göre, COVID-19'lu gebelerin %59'u sezaryenle doğum yapmış ve bunların yarısının maternal veya fetüse ilişkin kaygılar nedeniyle olduğu, geri kalanların ise obstetrik nedenlere (eski sezeryan öyküsü vb.) veya maternal isteğe bağlı (%6) olduğu bulunmuştur. Ayrıca, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan semptomatik kadınların sezaryen doğum oranı (%50), 2018 tarihli COVID-19 öncesi kontrol grubundan (%29) daha yüksek saptanmıştır (94). Benzer şekilde INTERCOVID çalışmasında, COVID-19 tanısı olan kadınların sezaryen doğum oranı %52,8 iken enfekte olmayanlarda bu oranın %38,5 olduğu ($p < 0,01$) görülmüştür (127).

COVID-19'lu Anneden Doğan Bebeklerin Neonatal Sonuçları

Gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalmak, önemli bir neonatal morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Yapılan INTERCOVID çok uluslu kohort çalışmasında, annede COVID-19 tanısı olması neonatal sonuçları büyük ölçüde etkilemekte, prematürite oranında artışla birlikte daha düşük doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümlerinde geriliğe neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, COVID-19 tanısı olan anne bebeklerinde YYBÜ'ye kabul ve solunum sıkıntısının daha yaygın olduğu görülmektedir (127). Bununla birlikte, mevcut verilere göre COVID-19'lu anneden doğan bebeklerde düşük APGAR skoru, IUGR veya doğum kusurlarında normal popülasyona kıyasla bir artış olmadığı bildirilmiştir (124).

Allotey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerin YYBÜ'ye kabul oranı %25 olarak bulunmuş, COVID-19'u olmayan annelerden doğan bebeklerle kıyaslandığında daha yüksek YYBÜ yatış riskine sahip olduğu görülmüştür (10). İsveç'te ulusal bir prospektif kohort çalışmasında, maternal SARS-CoV-2 testi pozitifliği, YYBÜ'ye kabul (%11,7'ye karşı %8,4; OR 1,47; %95 GA 1,26-1,7) ve solunum sıkıntısı sendromu (%1,2'ye karşı %0,5; OR 2,4; %95 GA 1,5-3,8), herhangi bir yenidoğan solunum bozukluğu (%2,8'e karşı %2; OR 1,42; %95 GA 1,07-1,9), hiperbilirubinemi (%3,6'ya karşı %2,5; OR 1,4; %95 GA 1,1-1,9) gibi yenidoğan morbiditeleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş, ancak yenidoğan mortalitesi ve hastanede kalış süresi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (133). On sekiz ülkeyi kapsayan çok uluslu bir kohort çalışmasında, intrauterin fetal ölüm, neonatal ölüm ve YYBÜ'de ≥ 7 gün kalış süresini de içeren ciddi perinatal morbidite ve mortalite ölçümlerinin 2 kat daha yüksek olduğu ve

COVID-19 enfeksiyonunun şiddetinin artması ile bu risklerde artış olduğu saptanmıştır (11). İngiltere’de yapılan ulusal bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonlu anneden doğan bebeklerde neonatal olumsuz sonuç riski ve YYBÜ’ye kabul önemli ölçüde yüksek bulunurken, yalnızca miadında doğan (≥ 37 hafta) bebekler analiz edildiğinde neonatal olumsuz sonuç, YYBÜ ihtiyacı ve doğumdan sonraki dört hafta içinde YYBÜ yeniden kabulünde anlamlı fark bulunmamıştır (134). Bu durum, COVID-19’lu anneden doğan bebeklerde neonatal morbidite raporlarının prematürite ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili doğumda düşük APGAR skoru ve konjenital anomali insidansında herhangi bir artış bildirilmemiştir (95, 124). APGAR skorunun değerlendirildiği dört çalışmanın meta-analizinde, COVID-19’lu anneden doğan bebeklerde 5. dakika APGAR skoru <7 olanların oranında değişiklik gözlenmemiştir (135).

COVID-19 olan Annelerden Doğan Bebeklerin İnfant Dönemi Sonuçları

COVID-19’lu anneden doğan bebekler için kısa dönemdeki sonuçlar genel olarak güven vericidir ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun uzun dönemdeki etkilerini saptamaya yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelikte anneden fetüse veya doğum sırasında anneden yenidoğana vertikal geçiş oranları düşük olsa da, intrauterin maruziyetin sonuçları tam olarak bilinmemektedir (136). Bu konuda yapılmış prospektif bir çalışmada, intrauterin veya perinatal dönemde SARS-CoV-2’ye maruz kalan 199 yenidoğanın kısa ve orta vadeli multidisipliner sonuçları değerlendirilmiş, takibe alınan tüm çocuklar maternal enfeksiyonun zamanlaması ve hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak normal bir oksolojik, nörolojik ve odyolojik takip gösterirken çocukların yaklaşık %15’inde anormal oftalmolojik sonuçlar elde edildiği bulunmuştur. Ayrıca bu kohorttaki annelerin %90’dan fazlasının enfeksiyonu üçüncü trimesterde edindiği tespit edilmiştir (137).

Maternal SARS-CoV-2 enfeksiyonunun 6 aylık bebeklerde (n:114) nörogelişimsel duruma etkisini araştıran başka bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan anne bebekleri (n:141) ve COVID-19 pandemi öncesinde doğan sağlıklı kontrollerle (n:62) karşılaştırılmış. Çalışmanın ön verilerinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zamanlaması ve ciddiyetinden bağımsız olarak virüse intrauterin maruziyet ile bebeklerin nörogelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı raporlanmıştır. İntrauterin dönemde SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalan bebeklerle

maruz kalmayanlar karşılaştırıldığında iletişim, kaba motor, problem çözme veya kişisel/sosyal alan puanlarında anlamlı bir fark saptanmazken enfeksiyona maruziyet durumuna bakılmaksızın pandemide doğan çocuklar, pandemiden önce değerlendirilen çocuklara kıyasla kaba motor, ince motor ve kişisel/sosyal alanlarda daha düşük puanlar aldığı görülmüştür (138). Yakın tarihli bir retrospektif kohort çalışmasında, gebelik sırasında SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan anneden doğan bebeklerin (n:222) doğum sonrası yaşamın ilk yılında nörogelişimsel gecikmeye veya bozulmaya neden olup olmadığı değerlendirilmiştir. Aynı dönemde doğan kontrol grubundaki bebeklerle (n:7550) kıyaslandığında, virüse üçüncü trimesterde maruz kalan bebeklerin motor fonksiyon, konuşma ve dil ile bağlantılı önemli nörogelişimsel anormallikler yaşadığı (OR 1,86) bulunmuştur. Bu nörogelişimsel anormalliklere erken doğumun mu yoksa SARS-CoV-2 virüsüne intrauterin maruziyetin mi neden olduğunu anlamak adına erken doğum için düzeltme yapıldığında bu oranların (OR 1,68) benzer şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (139).

COVID-19'un, gebelik sonuçları üzerine etkisi ve COVID-19'lu anneden doğan bebeklerin neonatal ve infant dönemi sonuçları üzerine etkisi ile ilgili yeterli klavuz bilgisi bulunmaması nedeni ile bu konu hakkında yapılmış meta-analiz ve kohort çalışmaları değerlendirilmiş ve yukarıda özetlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1.Çalışma kohortu ve veri seti

Bu çalışma, 1 Haziran 2020 - 31 Mart 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pandemi Polikliniği'ne veya Acil Servisi'ne başvuran, gebeliği sırasında alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu ile tanısı doğrulanan 285 gebeden çalışma kriterlerine uyan 268 gebe (şekil 1) ile bu gebelerden hastanemizde doğan 200 canlı doğum ve bu doğumlardan 3 aylık takibi olan 183 bebek, 6 aylık takibi olan 171 bebek, 1 yıllık takibi tamamlanan 110 bebek (şekil 2) üzerinde yapıldı.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (12.10.2021-2021/459) ve T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu'ndan (03.10.2021-2021-09-29T19_47_02) onay alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden annelerden bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma, Dünya Tabipler Birliği'nin Helsinki Bildirgesi'ne (2000) uygun olarak yapılmıştır.

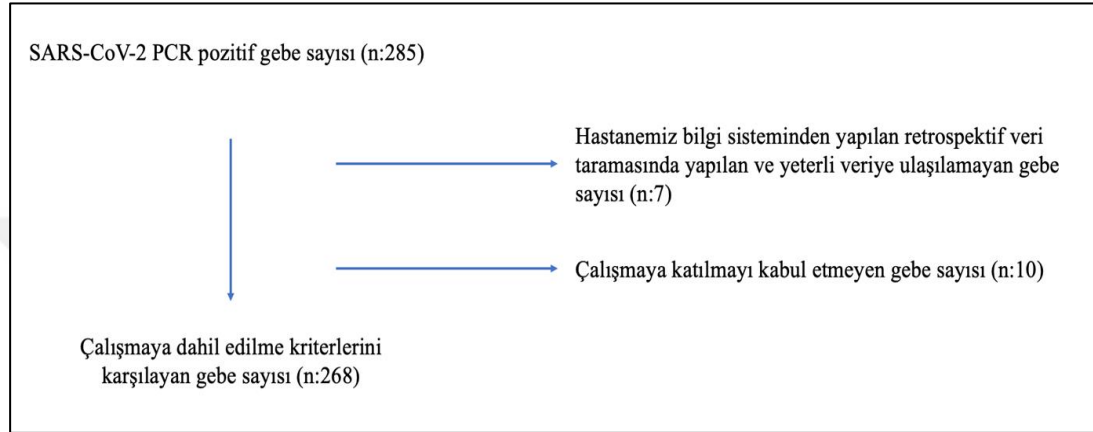
Etik kurul onayı alındıktan sonra araştırma prosedürü çerçevesinde veri toplanmaya başlandı. Çalışmamızın gebe kısmı kesitsel tipte bir çalışma olarak tasarlandı. Hastanemiz Pandemi Polikliniği'ne ve Acil Servisi'ne 1 Haziran 2020- 31 Mart 2022 tarihleri arasında başvuran gebelere hastanemiz veri tabanı üzerinden U07.3 ICD-10 tanı kodu ile tarandı. SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif olan 285 gebe tespit edildi. Tespit edilen bütün gebelere telefon ile ulaşıldı. Çalışmaya katılma istekleri sorgulandı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve hastanemiz bilgi sisteminden yapılan retrospektif veri taramasında yeterli veriye ulaşamayan toplam 17 gebe çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 268 gebe çalışmaya dahil edildi (şekil 3.1.).

Gebelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde gebe olmak
- Hastanemiz Pandemi Polikliniği'ne başvuran, ayaktan takibe alınan veya hastaneye yatırılan SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif gebe olmak
- Hastanemiz bilgi sisteminden yapılan retrospektif veri taraması ve hasta aranması neticesinde yeterli veriye ulaşmak
- Çalışmaya katılmayı kabul eden anne ve bebeği olmak
- Tekil gebeliği olmak

Gebelerin çalışmadan dışlanma kriterleri

- SARS-CoV-2 RT-PCR testi negatif sonuçlanan gebe olmak
- Hastanemiz bilgi sisteminden yapılan retrospektif veri taraması ve hasta aranması neticesinde yeterli veriye ulaşılamayan gebe olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen anne ve bebeği olmak
- Çoğul gebeliği olmak



Şekil 3.1. Çalışmamıza dâhil edilen gebelerin seçim algoritması

Çalışmamızın bebek kolu prospektif gözlemsel kohort çalışması olarak planlandı. Hastanemizde COVID-19’lu anneden doğan bebeklerin ilk 3 aylık takipleri Riskli Bebek Polikliniği’nde yapılması nedeniyle çalışmamızda bu bebeklerin bilgilerine ulaşıldı ve çalışmaya katılmayı kabul eden annelerin bebekleri 3, 6. aylar ve 1 yıllık takibe alındı.

Çalışmaya dahil edilen 268 gebeden hastanemizde doğan ve yenidoğan takibi yapılan bebekler çalışmaya dahil edildi. Yabancı uyruklu bir gebeden doğan bebeğin doğum bilgisine ulaşılamadı. Doğumların 5’i spontan abortus olması ve 5’i intrauterin fetal ölümle sonuçlanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Yabancı uyruklu anneler (Suriye, Afganistan, İran, Irak vs.) üniversite hastanesine acil durum kapsamında sevk ile gönderilmesi nedeniyle sadece hastanemizde doğum yapan kadınların doğum bilgisine ulaşıldı ve bu annelerden doğan bebekler (n:12) fizik muayene ve oksolojik takiplerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi. Ayrıca doğumu hastanemizde gerçekleşmeyen, hastanemizde yenidoğan takibi yapılmayan, il dışında olan veya yurt dışına dönen hastalardan doğan bebekler ile çalışmaya katılmak istemeyen anne bebekleri çalışmadan çıkarıldı. Toplam 200 bebek çalışmaya dahil edildi. Bebeklerden 8’i yenidoğan takipleri sırasında exitus

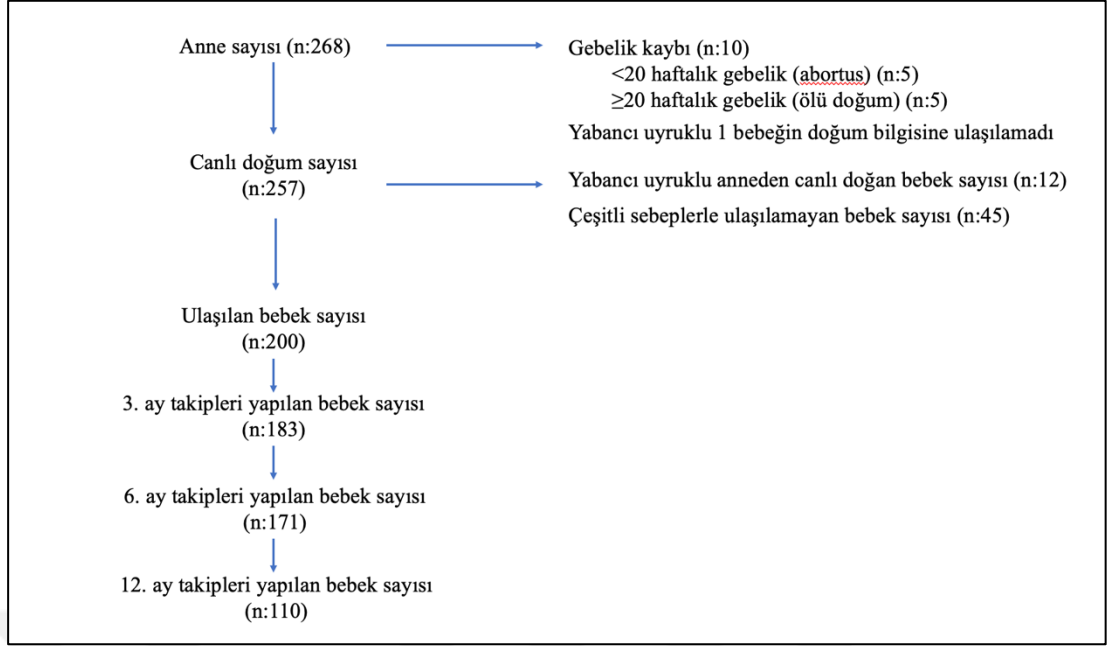
oldu. Çalışma sonlanım tarihinde bu bebeklerden 9'unun 3 aydan küçük, 21'inin 6 aydan küçük, 82'sinin 12 aydan küçük olması nedeniyle 3. ay takip verisi bulunan 183 bebek, 6. ay takip verisi bulunan 171 bebek ve 12 aylık takip verisi bulunan 110 bebek çalışmamıza dahil edildi (şekil 3.2.). Tezin sonlanım süresi nedeniyle 12 aylık verisi tam olan 110 bebek bulunmakla beraber 192 bebeğin takiplerine devam edilmektedir.

Bebeklerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

- SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif anneden doğmak ve hastanemiz genel pediatri polikliniğinde takipli bebek olmak
- Doğum verisi olmak ve oksolojik izlemlerinde 3, 6 ve 12. aylık takipleri tamamlanmış bebek olmak

Bebeklerin çalışmadan dışlanma kriterleri

- Doğumu hastanemizde gerçekleşmeyen bebek olmak
- Yenidoğan takibi hastanemizde yapılmayan bebek olmak
- T.C. uyruklu olmayan (Suriye, Irak, İran, Afganistan vs.) anneden doğan bebek olmak
- İl dışında yaşayan anne bebeği olmak
- Gebelik kaybı ile sonuçlanan (abortus, ölü doğum) bebek olmak
- Doğum verisi olmamak ve oksolojik izlemde 3, 6 ve 12. aylık takipleri tamamlanmayan bebek olmak



Şekil 3.2. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin seçim algoritması

Pandeminin başından beri hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif gebeleri multidisipliner yaklaşım ile takip etmesi nedeni ile Konya merkez ve ilçe hastanelerinde yatırılarak takip edilmesi gereken tüm gebeler hastanemize sevk edilmekteydi. Bu nedenle COVID-19’lu gebe takibinin daha standardize edilebilmesi için COVID-19’lu Gebe Yönetim Konseyi oluşturuldu ve her ay Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nden sorumlu bir öğretim üyesi ve bir asistan görevlendirildi. Hastanemize yatan tüm gebelerin ilk obstetrik değerlendirmesi ve fetal monitörizasyon takibi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından yapıldı. Acil sezaryen endikasyonu COVID-19’lu Gebe Yönetim Konseyi tarafından değerlendirilerek karar verildi.

Veri toplanması

1. Gebelerin verilerinin toplanması

Gebelerin veri tabanı aşağıdaki bilgiler eşliğinde oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaşı, COVID-19 tanısı ile takip edildiği ay ve yıl, altta yatan kronik hastalıkları, SARS-CoV-2 virüsü mutasyon varlığı, gebelerin COVID-19 aşı durumu, semptomları, tanı aldıkları gün laboratuvar (hemogram, üre, kreatinin, ALT, AST, LDH, CK, D-dimer, INR, fibrinojen, troponin, ferritin, CRP, PCT) ve vital

bulguları (ateş, nabız, kan basıncı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu), takibinin 3-5. gün ve 7-10. günlerindeki laboratuvar bulguları, hastalık şiddeti (asemptomatik hastalık, hafif, orta derecede, ciddi/şiddetli veya kritik hastalık), nasıl takip edildiği (ayaktan, servis, yoğun bakım ünitesi), hastanede yattığı gün sayısı, maternal YBÜ ihtiyacı ve varsa yoğun bakım yatış süresi, non-invaziv (high flow, CPAP) veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, varsa entübasyon süresi, mortalite oranı, antibiyotik, antiviral ve antikoagülan kullanımı, antikor ve immünomodülatör tedavi gereksinimi, gebelik sırasında kullanılan diğer ilaçları, radyolojik görüntüleme varlığı, görüntüleme yöntemi (PAAC, BT) seçimi ve bulguları, taburculukta oksijen konsantratör ihtiyacı, hastaların gravida ve parite sayıları, COVID-19 tanısı aldıkları gündeki gebelik haftası, maternal komplikasyonlar (preeklampsi, eklampsi, gestasyonel DM, HELLP vs.), acil sezaryen ihtiyacı ve varsa endikasyonu, doğum şekli, gebelik sonucu, gebelik kaybı varsa haftası kaydedildi.

Hastanemize başvuran gebelerde hastaneye yatış kararı Sağlık Bakanlığı'nın 'COVID-19 solunum sistemi hastalıklarının yaygın olduğu dönemde gebe takibi' rehberine göre alındı. Buna göre, orta veya şiddetli hastalığı olan gebeler, hafif hastalığı olmasına rağmen komorbid durumu (obezite, gestasyonel DM, pregestasyonel DM, HT, preeklampsi, ileri maternal yaş (>35 yaş), yüksek venöz tromboemboli riski, diğer maternal tıbbi hastalıklar) olanlar, obstetrik risk nedeniyle yatışı gereken bütün gebeler ile preterm eylem, EMR, güven vermeyen fetal iyilik hali bulguları varlığı, fetal gelişim geriliği, gebelik kolestazı vb. durumların varlığı değerlendirilerek yatış kararı verildi.

Çalışmada, hastaneye yatırılan COVID-19'lu gebeler hastaneye ilk başvurusunda ve takiplerinde hastalık şiddeti, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) belirlediği kriterler doğrultusunda asemptomatik enfeksiyon, hafif hastalık, orta derecede hastalık, ciddi/şiddetli hastalık ve kritik hastalık olarak sınıflandırıldı. Asemptomatik enfeksiyon, nazofarengeal örnekte SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliği saptanan ancak herhangi bir hastalık semptomu tariflemeyen hastalar olarak tanımlandı. Semptomatik olan (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı gibi) ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan hastalar hafif hastalık olarak belirtildi. Orta derecede hastalık, klinik değerlendirme ve görüntüleme ile alt solunum yolu hastalığı kanıtlanan ve oda havasında $SpO_2 \geq \%94$ olan hastalar olarak tanımlandı. Oda havasında $SpO_2 < \%94$ olması, solunum hızı >30 nefes/dakika olması, PaO_2/FiO_2

<300 mmHg veya akciğer görüntülemesinde >%50 infiltrasyon saptanması durumunda ciddi/şiddetli hastalık olarak belirtildi. Hastalarda solunum yetmezliği, septik şok, çoklu organ disfonksiyonu gelişmesi ise kritik hastalık olarak tanımlandı.

Çalışmamızda, radyolojik görüntüleme yapılan ve tutulum bulgusu saptanan gebeler T.C. Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda tutulum derecesi $\leq$ %50 veya >%50 olması şeklinde iki gruba ayrıldı.

Çalışmada gebelik haftası 1-13 arası 1. trimester, 14-26 arası 2. trimester, 27-41 hafta arası 3. trimester olarak tanımlandı.

Gebelik kayıpları değerlendirildiğinde, 20. gebelik haftasından önce embriyo veya fetusun uterustan atılması abortus olarak belirtildi. Ayrıca 20. gebelik haftasından sonraki gebelik kayıpları ise ölü doğum olarak adlandırıldı.

2. Bebeklerin verilerinin toplanması

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin veri tabanı aşağıdaki bilgiler eşliğinde oluşturuldu. Doğumdaki gebelik haftası, perinatal komplikasyonlar, doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen süre, yenidoğanın cinsiyeti, doğum kilosu, boy ve baş çevresi ölçümleri, tespit edilen doğumsal anomaliler, YYBÜ ihtiyacı ve varsa yattığı süre, solunum desteği gereksinimi, preterm olan ve YYBÜ'de yatan bebeklerde prematürite komplikasyonları, mortalite oranı, mortalite görülen bebeklerin ölüm haftası ve olası nedeni, topuk kanı tarama testi sonuçları, sarılık durumu ve fototerapi gereksinimi, üriner sistem enfeksiyonu geçirme öyküsü, allerji varlığı, işitme testi sonuçları, gelişimsel kalça displazisi varlığı, 3, 6 ve 12. ay takiplerindeki kilosu, boy ve baş çevresi ölçümleri, genel muayene ve nörolojik muayene sonuçları kaydedildi.

Bebeklerin preterm ve term verileri DSÖ önerileri doğrultusunda verildi. Erken doğum, DSÖ'ne göre gebeliğin 37. haftasından önce olan doğumlar olarak tanımlanmaktadır. Gebelik haftasına göre erken doğumun alt kategorileri değerlendirildiğinde; ≥ 34 - <37 haftalar arası geç preterm, ≥ 32 - <34 haftalar arası orta preterm, ≥ 28 - <32 haftalar arası çok preterm, 28. hafta öncesi doğumlar ise aşırı preterm doğum olarak sınıflandırıldı. Bununla beraber, 37-42 gebelik haftaları term doğum olarak tanımlandı, bu haftalardan ≥ 37 -<39. haftalar erken term doğum, ≥ 39 -42. haftalar ise tam term doğum olarak belirtildi.

Çalışmamızda rutinde önerilen doğum ağırlıkları sınıflamasına göre bebeklerin kiloları sınıflandırıldı. Sağlıklı term bebeklerin doğum ağırlıkları 2500

gram (g) ile 4000 g arasında değişebilir. Düşük doğum ağırlığı (DDA), 2500 g'nin altında gerçekleşen canlı doğum ağırlığı olarak tanımlanır. Düşük doğum ağırlığı, 3 kategoriye ayrılmaktadır; 1500-2499 g arasındaki bebekler düşük doğum ağırlıklı (LBW- Low Birth Weight), 1499 ve 1000 g arasındaki bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW- Very Low Birth Weight), 1000 g'den az ağırlıktaki bebekler için aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW- Extremely Low Birth Weight) kavramları kullanılmaktadır. Doğum ağırlığı 4000 g'den yüksek olan bebekler ise yüksek doğum ağırlıklı bebek olarak tanımlanır.

Bebeklerin 3-6-12. aylardaki kilo alımı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri yapıldı ve DSÖ büyüme eğrileri kullanılarak değerlendirildi. Bu bebekler genel pediatri kliniğinde; genel görünüm, baş-boyun, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve nörolojik açıdan aynı pediatri hekimi tarafından fizik muayeneleri yapılarak değerlendirildi. Yapılan genel fizik muayenede patoloji saptanan bebekler ilgili kliniklerle konsülte edildi. Konsülte edildikleri kliniklerin muayene bulguları ve istenen tetkik sonuçlarına hastanemiz bilgi sistemi üzerinden ulaşıldı (doğumda kalp kusurları olan ve fizik muayenesinde üfürüm duyulan hastalardan istenilen ekokardiyografi sonuçları gibi).

Sağlık Bakanlığı önerileri doğrultusunda hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında, rutinde nazofarengeal SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif saptanan hasta örneğinde mutasyon çalışılması tüm hastalara rutin olarak yapılmamaktadır. Mutasyonlar random örnekler üzerinden çalışılmaktadır. Sağlık Bakanlığı'ndan alınan verilere göre mutasyonlardan Alfa varyantının ülkemize 01.01.2021 tarihinde giriş yaptığı, 10.03.2021 tarihi itibari ile baskın varyant haline geldiği ve 31.03.2021 tarihli açıklamada ise ülkemizdeki vakaların %75'ini İngiltere varyantının oluşturduğu böylelikle klasik tip koronavirüsün yerini aldığı açıklandı. Sağlık bakanlığı verilerine göre Delta varyantı ülkemizde ilk olarak 28.04.2021 tarihinde saptanmış olup Haziran 2021'den sonra ülkemizde baskın varyant haline geldiği bildirildi. Omicron varyantı ise 25.12.2021 tarihinde yapılan basın açıklamasında kalabalık illerimizde vakaların %10'dan fazlasını oluşturduğu, 31.12.2021 tarihi itibari ile baskın varyant haline geldiği, 02.02.2022 tarihinde vakaların tamamına yakınının Omicron varyant ile enfekte olduğu yayınlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi ‘‘SPSS for Windows 22.0’’ paket programı kullanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov analizi ile yapıldı. Kategorik veriler n (%), sayısal veriler normal dağılım göstermediği için ortanca (min-max) ile gösterildi. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, iki gruptan oluşan sayısal verilerde Mann-Whitney U testi, üç ve üzeri gruplarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gebelerde başvuru anı, takip 3-5. gün ve 7-10. gün bakılan laboratuvar parametrelerinde ve bebeklerde doğum anı, takip 3, 6 ve 12. ay bakılan kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde etkili olabilecek faktörleri değerlendirmek üzere mixed ANOVA testi kullanıldı (tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi). Mortalite, YBÜ’ye kabul ve hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla univariate analizlerde anlamlı çıkan değişkenler ve literatürde ilişkili faktörlerden lojistik regresyon analizi ile model oluşturuldu. İstatistiki anlamlılıkta $p<0,05$ değeri kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışma, 1 Haziran 2020 - 31 Mart 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pandemi Polikliniği'ne veya Acil Servisi'ne başvuran, gebeliği sırasında alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu ile tanısı doğrulanan 285 gebeden, çalışma kriterlerine uyan 268 gebe ile bu gebelerden doğan 257 canlı doğumdan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 200 bebek, 3 aylık takibi tamamlanan 183 bebek, 6 aylık takibi tamamlanan 171 bebek ve 1 yıllık takibi tamamlanan 110 bebek üzerinde yapıldı.

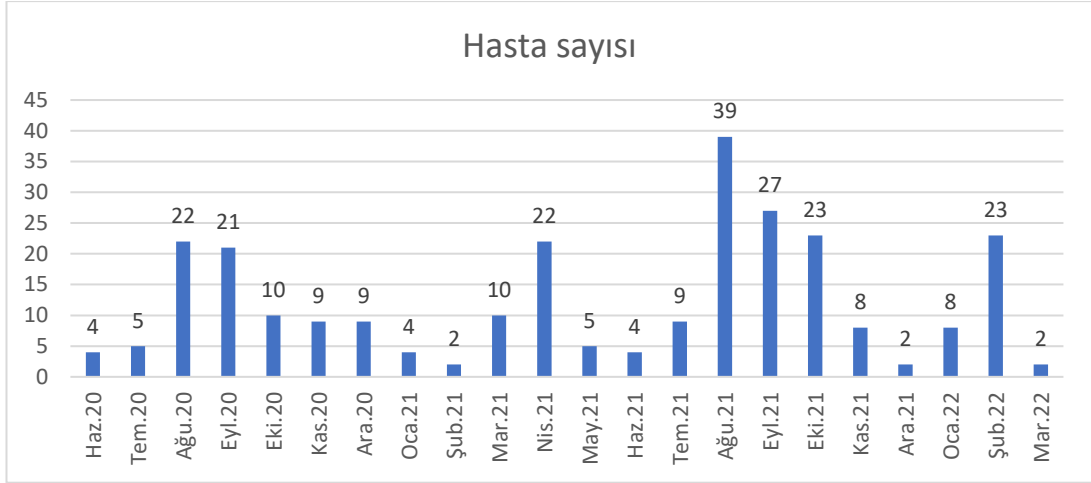
Gebelerin demografik verileri ve COVID-19 ile ilişkili bulguları

Gebelerin ortalama yaşı $29,39 \pm 5,53$ yıl olarak hesaplandı. Gebelerin çoğunluğunun 25-34 yaş arasında olduğu gözlemlendi. COVID-19'lu gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. COVID-19'lu gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş aralığı	n (268)	Yüzde (%)
18-24	57	21,3
25-34	161	60,0
35 ve üzeri	50	18,7

COVID-19'lu gebelerin yıl ve aylara göre dağılımına bakıldığında, en yüksek hasta sayısının Ağustos 2021 (n:39) ve Eylül 2021 (n:27) tarihleri arasında olduğu görüldü. Yıl ve aylara göre COVID-19'lu gebe sayılarının dağılımı şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. COVID-19’lu gebelerin yıl ve aylara göre dağılımı

Gebelerin PCR pozitif tespit edildiği zaman ile hastaneye başvurusu arasındaki süre incelendiğinde, ortalanca süre 3,00 gün (min- max: 1-17 gün) olarak hesaplandı. Gebelerin %90,7’si (n:243) PCR pozitifliği sonrası ilk hafta içerisinde hastanemize başvururken, %9,3’ünün (n:25) 7 günden daha uzun süre sonra başvurduğu görüldü.

Gebelerin %76,1’inde (n:204) ek hastalık saptanmazken %23,9’unda (n:64) altta yatan kronik hastalığı olduğu tespit edildi. Bazı gebelerde altta yatan birden fazla hastalık tanımlandı. Gebelerin altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı

Altta yatan hastalık türü	n (%)
Yok	204 (%76,1)
Var	64 (%23,9)
Astım/KOAH	13 (%4,9)
Diyabetes mellitus	4 (%1,5)
Hipertansiyon	2 (%0,7)
Kardiyovasküler hastalık	1 (%0,4)
Diğer	50 (%18,7)
Hipotiroidi	20 (%7,6)
Hematolojik hastalıklar (Talasemi, koagülasyon bozuklukları)	9 (%3,4)

Romatizmal hastalıklar (FMF, Behçet hastalığı, Ankilozan spondilit, RA)	7 (%2,7)
Hipertiroidi	5 (%1,9)
Nörolojik hastalıklar (epilepsi, Myastenia Gravis)	3 (%1,1)
İnsülin direnci	3 (%1,1)

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, RA: Romatoid artrit

Altmış dokuz gebede randomize yapılan SARS-CoV-2 virüsü mutasyon varlığı değerlendirildiğinde; %17,4 (n:12) gebede mutasyon olmadığı saptanırken %24,7 (n:17) gebenin Alfa mutasyonu, %57,9 (n:40) gebenin ise Delta mutasyonu olduğu tespit edildi.

Çalışmaya katılan hastaların aşılanma durumu incelendiğinde; 243 (%90,6) gebenin aşılanmadığı bulundu. Tam doz aşılanma yapılan gebe sayısının yalnızca 12 olduğu görüldü. Gebelerin SARS-CoV-2 virüs aşılanma durumunun dağılımı tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gebelerin SARS-CoV 2 virüs aşı durumunun dağılımı

Aşı durumu	n (268)	%
Aşı yok	243	90,6
Çift Doz Biontech	7	2,6
Tek Doz Biontech	9	3,4
Çift Doz Sinovac	4	1,5
Tek Doz Sinovac	4	1,5
Üç Doz Sinovac	1	0,4

COVID-19'lu gebelerde hastaneye başvuru anında olan semptom durumu incelendiğinde; hastaların %85,8'inin (n:230) semptomatik, %14,2'sinin (n:38) asemptomatik olduğu tespit edildi. Asemptomatik olan hastaların 18'inde COVID-19'lu bireyle temas sonrası verdiği test sonucu pozitif saptandı. Bu gebelerden 7'sinin (%38,9) başvuru sonrası takiplerinde semptom gelişirken 11'inin (%61,1) takiplerinde herhangi bir semptom gelişmediği görüldü. Asemptomatik olan 20 gebe, gebelikle ilgili nedenlerle hastaneye başvuru sonrası alınan rutin PCR testi

sonucunda 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:21) ve bebek hareketlerinde azalma/hissedememe (n:16) olarak saptandı. COVID-19’lu gebelerin hastaneye başvuru sırasındaki semptom dağılımı tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. COVID-19’lu gebelerin hastaneye başvuru sırasındaki semptom dağılımı

Semptomlar	n	%
Gebelerde COVID-19 semptom durumu		
Yok	38	14,2
Var	230	85,8
Öksürük	147	54,9
Nefes darlığı	95	35,4
Kas-eklem ağrısı	83	31
Ateş	53	19,8
Boğaz ağrısı	34	12,7
Baş ağrısı	20	7,5
Tat-koku kaybı	15	5,6
ÜSYE semptomları	10	3,7
İshal	1	0,4
COVID-19 dışı semptomlar	60	22,4

Çalışmamızda hastaneye başvuru anında gebelerin vital bulguları değerlendirildi. Hastaların vücut sıcaklığı incelendiğinde; %88,8’inde (n:238) vücut sıcaklığı 36-37,1°C normal sınırlarda iken %6,35’inde (n:17) 37,2-38°C, %4,85’inde (n:13) ise 38°C ve üzerinde olduğu görüldü. Hastaların kalp tepe atımı değerlerine bakıldığında; %62,9’unda (n:168) 60-100 atım/dk aralığında normal sınırlarda saptanırken, %37,5’inde (n:100) >100 atım/dk olduğu görüldü. Taşikardi saptanan hastaların %9’unda (n:24) nabız değerinin 120 atım/dk ve üzerinde olduğu tespit edildi. Kan basıncı ölçümlerine bakıldığında; sistolik kan basıncının 2 (%0,7) hastada ≥ 140 mmHg, 4 (%1,5) hastada 130-139 mmHg arasında ve 39 (%16,1) hastada 130-120 mmHg arasında olduğu; diyastolik kan basıncının ise 1 (%0,4) hastada ≥ 90 mmHg ve 27 (%10,1) hastada 85-80 mmHg arasında olduğu bulundu.

Gebelerin %83,3'ünde (n:223) sistolik kan basıncı <120 mmHg, %89,7'sinde (n:239) diyastolik kan basıncı <80 mmHg normal sınırlarda tespit edildi. Gebelerin solunum sayısı değerlendirildiğinde, %89,2'sinde (n:239) 12-20 solunum/dk, %10,8'inde (n:29) >20 solunum/dk olduğu bulundu.

Gebelerin hastaneye başvuru anında değerlendirilen vital bulguların ortalama ve ortanca değerleri tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gebelerin hastaneye başvuru anındaki vital bulguları

Vital Bulgular	Mean±SD	Median (min-max)
Ateş	36,77 ± 0,49	36,7 (36,1-39,5)
Nabız	96,1 ± 15,64	94 (55-150)
Sistolik tansiyon	111,2 ± 7,63	110 (90-170)
Diyastolik tansiyon	70,41 ± 4,97	70 (40-100)
Solunum sayısı	15,99 ± 4,41	14 (12-32)

Çalışmaya katılan gebelerin hastaneye başvuru anındaki oksijen saturasyonu incelendiğinde; ortanca değerinin 96 (min-max: 65-99) olduğu ve 191 (%71,2) gebede oksijen saturasyon değerinin 95-100 arasında olduğu görüldü. Çalışmaya katılan gebelerin oksijen saturasyon değerlerinin dağılımı tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gebelerin hastaneye başvuru anındaki oksijen saturasyon değerleri

Oksijen saturasyon Değeri	n	%
95-100 (normal)	191	71,2
91-94 (hafif hipoksi)	40	15,0
86-90 (orta derecede hipoksi)	22	8,1
85 ve altı (ağır hipoksi)	15	5,7

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) belirlediği kriterlere göre çalışmada yer alan gebelerin %36,2'sinde hastalık şiddetinin hafif hastalık olduğu görüldü. Gebelerin NIH skorlamasına göre hastalık şiddeti dağılımı tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Gebelerin NIH skorlamasına göre hastalık şiddeti dağılımı

Hastalık şiddeti	n	%
Aseptomatik hastalık	38	14,2
Hafif hastalık	97	36,2
Orta derecede hastalık	51	19
Ciddi/şiddetli hastalık	54	20,1
Kritik hastalık	28	10,5

Çalışmamızda SARS-CoV-2 PCR pozitif gebelerin hastaneye başvuru anındaki, takip 3-5 ve 7-10. günlerindeki laboratuvar sonuçlarının ortanca değerleri tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Gebelerin hastaneye başvuru anı, takip 3-5 ve 7-10. günlerdeki laboratuvar sonuçlarının ortanca değerleri

	Median (Min-max)		
	Başvuru anı	Takip 3-5. gün	Takip 7-10. gün
Lökosit değeri (3,5-10,5 K/uL)	7,3 (2,2-21,6)	7,5 (2,8-23,1)	8,8 (3,1-25,7)
Hemoglobin (12-15,5 g/dL)	11,9 (7,6-15,5)	11 (7,9-15,9)	10,75 (7,9-14,7)
Nötrofil değeri (1,7-7 K/uL)	5,6 (1,7-19,2)	5,6 (1,4-21,1)	6,6 (1,5-22,7)
Lenfosit değeri (0,9-2,9 K/uL)	1,0 (0,2-3,82)	1,2 (0,3-3,4)	1,5 (0,3-3,7)
Trombosit değeri (150-450 K/uL)	205 (83-527)	207 (80-771)	290 (98-869)
Üre (17-43 mg/dL)	13 (4-31)	16 (7-81)	21,5 (10-120)
Kreatinin (0,5-0,9 mg/dL)	0,5 (0-3)	0,4 (0,2-2,9)	0,4 (0,2-3,1)
ALT (0-35 U/L)	17 (4-1008)	21 (4-575)	37,5 (5-608)
AST (0-35 U/L)	26 (9-1504)	29 (10-706)	31 (11-997)
LDH (126-222 U/L)	215 (118-1780)	259,5 (118-764)	263 (141-1143)
CK (30-145 U/L)	47 (10-2231)	51 (8-10699)	43 (16-4136)

D-dimer (0-500 ng/mL)	779 (100-8877)	701 (57-8912)	929 (132-10131)
INR (0,8-1,2)	0,9 (0,7-1,7)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,7)
Fibrinojen			
(200-500 mg/dL)	468,5 (192-938)	425 (169-730)	370 (164-1063)
CK-MB (0-3,6 ng/mL)	0,9 (0,3-23,4)	0,9 (0,4-12,3)	0,9 (0,3-4,4)
Troponin (0-14 ng/L)	3 (2,3-114)	3,87 (2,3-43,8)	4,2 (2,3-19582)
Ferritin (13-150 ng/mL)	37,2 (4,6-2253)	69,2 (3-1785)	71,15 (5,6-7500)
Prokalsitonin			
(0-0,5 ug/L)	0,07 (0,02-100)	0,07 (0,02-43,5)	0,06 (0,02-6,5)
CRP (0-8 mg/L)	19,7 (1,2-312)	21,3 (1,1-204)	7,15 (1,1-405)

Bu çalışmada, SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan gebelerin %82,1'i (n:220) hastaneye yatırılarak takip edilirken, %17,9'u (n:48) hastaneye yatış kriterlerini karşılamaması üzerine ayaktan takip edildi. Hastaneye yatış kriterlerine uyan hastaların %4,09'u (n:9) şiddetli/kritik hastalık nedeni ile YBÜ'ye yatırıldı. Hastaların 9'unun hastaneye ilk başvuru anında, 19'unun ise servis takibi sırasında klinik kötüleşme sonrası YBÜ'ye ihtiyacı oldu ve toplamda 28 (%10,4) hasta YBÜ'ye kabul edildi.

COVID-19'lu gebelerin hastanede yatış sürelerinin ortalama değeri 6,0 gün (min-max: 2-63 gün) olarak hesaplandı. Bununla beraber, YBÜ yatışı olan hastalar servis takibinin ortalama 3. gününde (min-max: 0-8 gün) YBÜ'ye kabul edildi. Gebelerin YBÜ'de kalış süreleri ortalama 7 gün (min-max: 2-45 gün) olarak tespit edildi.

Çalışmamızda, hastaların %50,7'sinin (n:136) oksijen ihtiyacı oldu. Hastaların %14,2'sinde (n:38) non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) ihtiyacı olurken %5,6'sında (n:15) 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 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Gebelerin solunum desteği ihtiyacı dağılımı

	n	%
O₂ ihtiyacı		
Yok	132	49,3
Var	136	50,7
Nazal O₂ (2-4 lt/dk)	106	39,6
Nazal+Maske O₂ (8-10 lt/dk)	41	15,3
High flow	23	8,6
CPAP	15	5,6
Entübasyon	15	5,6

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

IMV: Entübasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar YBÜ takibinin ortanca 1. günde (min-max:0-7 gün) entübe edildiği gözlemlendi. Bu hastaların ortanca 9 gün (min-max: 1-30) entübe kaldığı, maternal mortalite oranının %2,6 (n:7) olduğu ve hastaların YBÜ takiplerinin >5 gün sonrasında mortalite görüldüğü tespit edildi.

Çalışmamızda, gebelere yapılan radyolojik görüntülemeler değerlendirildiğinde, hastaların %51,1'ine (n:137) radyolojik görüntüleme yapılmadığı tespit edildi. Hastaların radyolojik görüntüleme durumunun dağılımı tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Gebelerin radyolojik görüntüleme durumunun dağılımı

Radyolojik görüntüleme	n	%
Yok	137	51,1
Var	131	48,9
Akciğer röntgeni	112	41,8
Toraks BT	19	7,1

Radyolojik görüntüleme yapılan hastaların %18,3'ünde (n:24) radyolojik bulgu saptanmadı. Görüntüleme bulgusu saptanan hastaların (n:107) 67'sinde (%51,2) ≤%50 tutulum olduğu, 40'ında (%30,5) ise >%50 tutulum olduğu görüldü. Görüntüleme bulgularının özelliklerine bakıldığında; en sık görülen bulgular,

hastaların 65’inde (%60,7) buzlu cam infiltrasyonu ve 36’sında (%33,6) görülen buzlu cam infiltrasyonu+ konsolidasyon bulgusu idi. Diğer bulgular incelendiğinde; hastaların 4’ünde (%3,7) konsolidasyon, 1’inde (%0,9) bronkopnömoni/pnömoni ve 1’inde (%0,9) buzlu cam infiltrasyonu+ plevral effüzyon görüldü.

Çalışmamızda COVID-19’lu gebelerin antibiyotik kullanımları incelendiğinde hastaların %52,6’sının (n:141) herhangi bir antibiyotik kullanmadığı saptandı. Antibiyotik kullanan hastaların büyük bir çoğunluğunda seftriakson (%24,3; n:65) tercih edildiği, piperasilin-tazobaktam (%7,1; n:19) ve meropenem (%9; n:24) tedavilerinin ise bunu takip ettiği gözlemlendi. Gebelik kategorisi C ve D grubu olan ilaçlar gebeliği tamamlanan hastalarda kullanıldı. Hastaların antibiyotik kullanımının dağılımı Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların antibiyotik kullanımının dağılımı

	n	%
Antibiyotik kullanımı		
Yok	141	52,6
Var	127	47,4
Seftriakson	65	24,2
Piperasilin tazobaktam	19	7,1
Piperasilin tazobaktam+ klaritromisin	1	0,4
Piperasilin tazobaktam+ moksifloksasin	4	1,5
Meropenem	24	9
Meropenem+ klaritromisin	1	0,4
Azitromisin	2	0,7
Moksifloksasin	9	3,4
Kolistin+ tigesiklin	2	0,7

Çalışmamızda COVID-19 tedavisinde antiviral kullanımı incelendiğinde; hastaların %58,6’sına (n:157) antiviral tedavi verilmezken %33,2’si (n:89) lopinavir/ritonavir ve %1,1’i (n:3) hidroksiklorokin tedavisi kullandığı görüldü. Gebeliği tamamlanan hastaların 19’unun (%7,1) favipravir tedavisi kullandığı ve bu süreçte hastaların bebeklerini emzirmemesi gerektiği konusunda ayrıntılı olarak

bilgilendirildiği görüldü. Hastaların antiviral tedavi kullanımının dağılımı tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Antiviral tedavi kullanımının dağılımı

Antiviral tedavi	n	%
Yok	157	58,6
Lopinavir/ritonavir	89	33,2
Favipravir	19	7,1
Hidroksiklorokin	3	1,1

Bu çalışmada, COVID-19 tedavisinde antikor tedavileri incelendiğinde; 48 hastada (%17,9) şiddetli klinik tablo nedeni ile konvelesan plazma tedavisi verilirken 220 (%82,1) hastada bu tedavi kullanılmadı. Bununla birlikte, 4 hastaya IVIG tedavisi verildi.

Çalışmamızda immünomodulator tedaviler incelendiğinde; 2 (%0,7) hastaya tosilizumab, 2 (%0,7) hastaya anakinra tedavisi verildiği, 264 hastada ise antisitokin tedavisi kullanılmadığı görüldü. Ayrıca hastaların %32,8’inde (n:88) steroid tedavisi gerektiği, steroid tedavisi başlanan gebelerin %10,2’sinin (n:9) 40 mg prednol, %89,8’inin (n:79) 80 mg prednol tedavisi kullandığı görüldü. Preterm fetüste fetal akciğer maturasyonu amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından betametazon/deksametazon tedavisi önerilen 50 (%18,7) gebeye bu tedavi uygulandı. Hastaların steroid tedavisi kullanımının dağılımı tablo 4.13’te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. COVID-19’lu gebelerin steroid tedavisi kullanımının dağılımı

Steroid Tedavisi	n (268)	%
Yok	180	67,2
Var	88	32,8
Prednol 40 mg	9	10,2
Prednol 80 mg	79	89,8

Çalışmamızda antikoagulan tedavi kullanımı incelendiğinde; hastaların %92,9’una (n:249) DMAH verildiği görüldü.

Destek tedavilerine bakıldığında, YBÜ’de takip edilen 28 hastadan 9’unda vazopressör tedavi gerektiği, bir hastada hemodiyaliz ihtiyacı olduğu ve 4 hastada ise plazmaferez uygulandığı saptandı.

Çalışmada, 7 gebe exitus oldu. Taburcu olan 261 gebenin 5’inde taburculukta oksijen konsantratör ihtiyacı olduğu saptandı.

Çalışmamızda hastalık şiddetine göre semptom varlığı karşılaştırıldığında; öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı ve kas eklem ağrısı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. Orta derecede, ciddi/şiddetli ve kritik hastalıkta hafif hastalığa göre öksürük semptomunun daha sık görüldüğü tespit edildi ($p<0,001$). Kritik hastalığı olanların neredeyse tamamına yakınında (%92,9) nefes darlığı semptomu olduğu saptandı ($p<0,001$). Baş ağrısı ve kas eklem ağrısı olan gebelerin çoğunun hafif hastalığa sahip olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,011$; $p=0,013$). COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile semptomların karşılaştırılması tablo 4.14’te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile semptomların karşılaştırılması

Semptom		Hafif hastalık	Orta derecede hastalık	Ciddi/ şiddetli hastalık	Kritik hastalık	p
Ateş	Yok	74 (%41,8) ^a	40 (%22,6) ^a	45 (%25,4) ^a	18 (%10,2) ^a	0,277
	Var	23 (%43,4) ^a	11 (%20,8) ^a	9 (%17) ^a	10 (%18,9) ^a	
Öksürük	Yok	53 (%63,9) ^a	14 (%16,9) ^b	10 (%12) ^b	6 (%7,2) ^b	<0,001
	Var	44 (%29,9) ^a	37 (%25,2) ^b	44 (%29,9) ^b	22 (%15) ^b	
Nefes darlığı	Yok	96 (%71,1) ^a	17 (%12,6) ^{b,c}	20 (%14,8) ^c	2 (%1,5) ^b	<0,001
	Var	1 (%1,1) ^a	34 (%35,8) ^{b,c}	34 (%35,8) ^c	26 (%27,4) ^b	
Baş ağrısı	Yok	82 (%39) ^a	51 (%24,3) ^b	51 (%24,3) ^{a,b}	26 (%12,4) ^{a,b}	0,011
	Var	15 (%75) ^a	0 (0) ^b	3 (%15) ^{a,b}	2 (%10) ^{a,b}	
Boğaz ağrısı	Yok	75 (%38,3) ^a	44 (%22,4) ^a	50 (%25,5) ^a	27 (%13,8) ^a	0,352
	Var	22 (%64,7) ^a	7 (%20,6) ^a	4 (%11,8) ^a	1 (%2,9) ^a	
Kas eklem ağrısı	Yok	51 (%34,7) ^a	34 (%23,1) ^{a,b}	42 (%28,6) ^b	20 (%13,6) ^{a,b}	0,013
	Var	46 (%55,4) ^a	17 (%20,5) ^{a,b}	12 (%14,5) ^b	8 (%9,6) ^{a,b}	
Tat koku kaybı	Yok	87 (%40,5) ^a	46 (%21,4) ^a	54 (%25,1) ^a	28 (%13) ^a	0,031
İshal	Yok	10 (%66,7) ^a	5 (%33,3) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0,318
	Var	97 (%42,4) ^a	50 (%21,8) ^a	54 (%23,6) ^a	28 (%12,2) ^a	
	Var	0 (0) ^a	1 (100) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	

ÜSYE	Yok	89 (%40,5) ^a	50 (%22,7) ^a	54 (%24,6) ^a	27 (%12,2) ^a	0,049
semptomu	Var	8 (%80)	1 (%10)	0 (0)	1 (%10)	
COVID-19	Yok	79 (%41,4) ^a	41 (%21,5) ^a	46 (%24,1) ^a	25 (%13,1) ^a	0,710
dışı semptom	Var	18 (%46,2) ^a	10 (%25,6) ^a	8 (%20,5) ^a	3 (%7,7) ^a	

a- b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

COVID-19'lu gebeler değerlendirildiğinde semptom varlığına göre yaş, gebelik haftası, mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı.

Hastalık şiddetine iki grup halinde değerlendirildiğinde hafife göre ciddi hastalık geçiren gebelerin tamamında semptom olduğu tespit edildi ($p<0,001$). YBÜ'ye kabul edilen gebelerin tamamında semptom olduğu ancak semptomu olanların %12,2'sinin YBÜ'de yattığı bulundu ($p=0,047$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. COVID-19'lu gebelerde semptom varlığı ile hastalık şiddeti ve YBÜ'ye kabulün karşılaştırılması

		COVID-19 semptom varlığı		p
		Yok	Var	
Hastalık şiddeti**	Hafif	38 (%20,4)	148 (%79,6)	<0,001
	Ciddi	0	82 (%100)	
YBÜ'ye kabul*	Yok	38 (%100)	202 (%87,8)	0,047
	Var	0	28 (%12,2)	

*Dikey sütun değerlendirildi.

** Yatay sütun değerlendirildi.

Gebelik trimesterine göre değerlendirildiğinde 1. trimesterde COVID-19 semptom görülme oranının 2. ve 3. trimestere göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,007$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. COVID-19’lu gebelerde semptom durumunun gebelik trimesterine göre dağılımı

Gebelik trimesteri	COVID-19 semptom varlığı		p
	Yok	Var	
1.trimester	12 (%30)	28 (%70)	0,007
2.trimester	9 (%10,3)	78 (%89,7)	
3.trimester	17 (%12,1)	124 (%87,9)	

Hastalık şiddeti ile vital bulgular değerlendirildiğinde; ateş ve nabız değerlerinin kritik hastalıkta hafif, orta derecede ve ciddi-şiddetli hastalığa göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla ateş: $p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,028$; nabız: $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,003$). Sistolik ve diastolik tansiyonda hastalık grupları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Oksijen saturasyonu ve solunum sayısı değerinde hafif ile orta derecede hastalık arasında fark olmadığı, kritik hastalık ile hafif, orta derecede, ciddi şiddetli hastalık arasında (tümünde $p<0,001$, $p<0,001$) ve ciddi-şiddetli hastalık ile hafif, orta derecede hastalık arasında (tümünde $p<0,001$, $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Hastalık şiddeti arttıkça oksijen saturasyon değerinin düştüğü ve solunum sayısının arttığı gözlemlendi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Gebelerde hastalık şiddeti ile vital bulguların karşılaştırılması

	Hafif hastalık	Orta derecede hastalık	Ciddi/şiddetli hastalık	Kritik hastalık	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Ateş	36,72 ±0,45 ^a	36,73±0,29 ^a	36,82±0,57 ^a	37,08±0,77 ^b	0,01
Nabız	95,12 ± 15,24 ^a	94,88 ± 16,25 ^a	96,24 ± 16,33 ^a	107 ± 11,05 ^b	0,003
Sistolik TA	110,57 ± 8,16	110,78 ± 5,6	110,15 ± 5,65	113,54 ± 12,55	0,282
Diastolik TA	70,21 ± 4,73	69,8 ± 3,16	69,72 ± 5,78	71,25 ± 6,61	0,569
Saturasyon	97 ± 1,22 ^a	95,88 ± 1,48 ^a	92,11 ± 3,42 ^b	86,32 ± 7,84 ^c	<0,001
Solunum sayısı	13,84 ± 1,99 ^a	14,82 ± 1,97 ^a	18,24 ± 3,45 ^b	24,07 ± 6,22 ^c	<0,001

a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Gebelerde aşı yaptırma durumuyla hastalık şiddeti ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,883$; $p=0,981$).

COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddetine göre laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hastalık şiddeti arttıkça lökosit ve nötrofil değerinin arttığı, lenfosit değerinin azaldığı görüldü. Albümin düzeyi hastalık şiddeti arttıkça düşerken, ferritin, LDH, troponin, fibrinojen ve CRP değerlerinin hastalık şiddeti arttıkça anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi. Lökosit değerinin kritik hastalık grubunda hafif, orta şiddette ve ciddi-şiddetli hastalık gruplarına göre anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,008$; $p=0,023$). Nötrofil değerinde hafif ile orta derecede hastalık grupları arasında ve orta derecede hastalık ile hafif, ciddi-şiddetli hastalık grupları arasında fark olmadığı ancak kritik hastalık grubunda hafif, orta şiddette ve ciddi-şiddetli hastalık gruplarına göre anlamlı fark olduğu bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,005$). Lenfosit değerinin hafif ile orta derecede hastalık grupları arasında ve orta derecede hastalık ile ciddi-şiddetli hastalık grupları arasında anlamlı fark olmadığı, hafif hastalık ile ciddi-şiddetli hastalık arasında ($p=0,011$) ve kritik hastalık ile hafif ve orta derecede hastalık arasında (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. LDH değerinin hafif hastalık grubunda orta derecede, ciddi-şiddetli ve kritik hastalık grubunda göre anlamlı fark olduğu (sırasıyla $p=0,007$; $p<0,001$; $p<0,001$), orta derecede hastalık ile kritik hastalık arasında anlamlı fark olduğu ($p=0,008$) ancak ciddi-şiddetli ve kritik hastalık grupları arasında fark olmadığı saptandı. CK değerinin ciddi-şiddetli hastalık ile hafif ve orta derecede hastalık arasında anlamlı fark olduğu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,002$), ciddi şiddetli hastalık ile kritik hastalık arasında sınırda anlamlılık olduğu ($p=0,049$), orta derecede hastalık ile hafif ve kritik hastalık arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Albümin değerinde ciddi-şiddetli ile kritik hastalık arasında fark olmadığı, hafif ile orta derecede, ciddi-şiddetli ve kritik hastalık arasında (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$), orta derecede hastalık ile ciddi-şiddetli ve kritik hastalık arasında (sırasıyla $p=0,006$; $p<0,001$) anlamlı fark olduğu bulundu. Ferritin değerinin hafif ile ciddi-şiddetli, kritik hastalık arasında (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,001$) ve orta derecede hastalık ile ciddi-şiddetli, kritik hastalık arasında (sırasıyla $p=0,04$; $p=0,017$) anlamlı fark olduğu, hafif ile orta derecede hastalık ve ciddi-şiddetli ile kritik hastalık grupları arasında ise fark olmadığı saptandı. Troponin değerinde kritik hastalık ile hafif, orta derecede ve ciddi-şiddetli hastalık grupları arasında anlamlı fark olduğu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$), diğer gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Fibrinojen değerinin hafif hastalık ile ciddi-şiddetli ve kritik hastalık grupları arasında anlamlı fark olduğu (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,001$),

diğer gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi. CRP değerinin hafif ile orta derecede, ciddi-şiddetli, kritik hastalık grupları arasında (sırasıyla $p=0,017$; $p<0,001$; $p<0,001$), orta derecede hastalık ile ciddi-şiddetli, kritik hastalık arasında (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) ve ciddi şiddetli hastalık ile kritik hastalık arasında ($p<0,001$) anlamlı fark olduğu tespit edildi. Gebelerde hastalık şiddeti ile hastaneye başvuru anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular tablo 4.18’de gösterilmiştir.

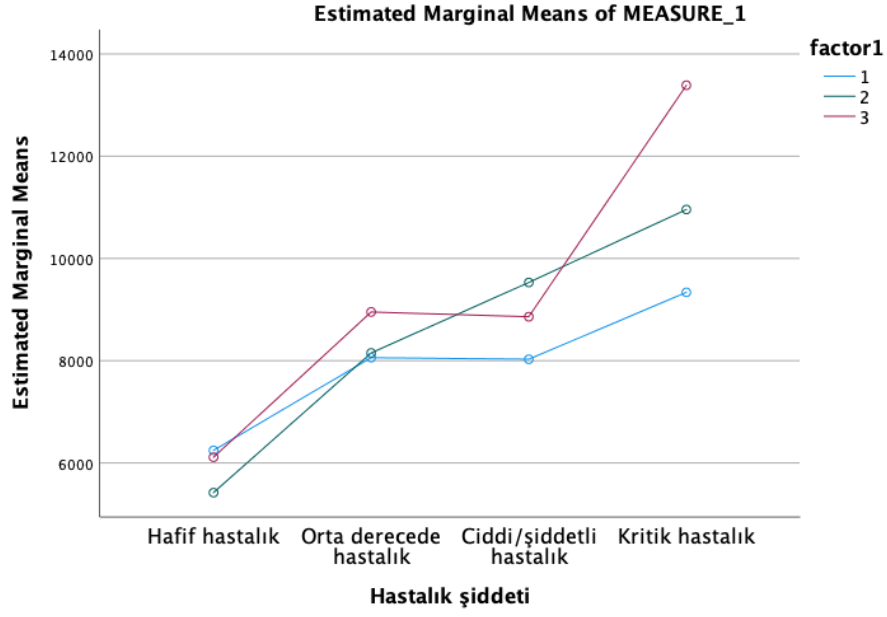
Tablo 4.18. Gebelerde hastalık şiddeti ile hastaneye başvuru anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Hafif hastalık	Orta derecede hastalık	Ciddi şiddetli hastalık	Kritik hastalık	p
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
Lökosit	7,0 (3,3-13,74) ^a	7,0 (3,7-21,6) ^a	7,6 (2,2-15,4) ^a	8,9 (4,3-16,4) ^b	<0,001
Hemoglobin	12 (7,6-14,3)	12 (8,7-15,5)	11,85 (7,8-14,8)	11,55 (9-14,5)	0,421
Nötrofil	5,1 (2,0-10,83) ^a	5,6 (2,2-19,2) ^{a,b}	6,05 (1,7-14,3) ^b	7,95 (3,6-15,4) ^c	<0,001
Lenfosit	1,2 (0,2-3,82) ^a	1,0 (0,3-2,6) ^{a,b}	0,9 (0,4-2,9) ^{b,c}	0,7 (0,3-1,6) ^c	0,001
Trombosit	205 (95-359)	205 (83-527)	197 (102-406)	199,5 (102-498)	0,886
Üre	15 (5-31) ^a	13 (5-30) ^{a,b}	10 (4-27) ^{b,c}	11,5 (7-24) ^{b,c}	0,012
Kreatinin	0,5 (0,3-3)	0,5 (0,3-1,2)	0,4 (0-0,8)	0,5 (0,2-0,7)	0,701
ALT	15,5 (4-312)	17 (5-1008)	20 (7-157)	24,5 (9-90)	0,122
AST	23,5 (9-265)	28 (13-1504)	34 (17-151)	46 (18-132)	0,161
LDH	194 (118-454) ^a	212 (130-1780) ^b	298 (135-482) ^{b,c}	332 (169-882) ^c	<0,001
CK	47 (14-186) ^a	42 (17-305) ^a	93 (10-2231) ^b	41 (23-379) ^{a,c}	0,002
Albümin	3,6 (3,1-4,7) ^a	3,3 (2,7-3,7) ^b	2,9 (2-3,5) ^c	2,85 (2,5-3,1) ^c	<0,001
Ferritin	15,6 (4,6-412) ^a	32 (4,6-1378) ^a	90 (7-2253) ^b	139 (25,6-596) ^b	<0,001
PCT	0,05 (0,02-0,3)	0,07 (0,05-0,7)	0,1 (0,04-31,4)	0,1 (0,04-100)	0,089
CK-MB	0,8 (0,3-23,4)	1,1 (0,3-4,4)	1,1 (0,3-5,9)	0,7 (0,3-9,3)	0,945
Troponin	2,45 (2,3-8,1) ^a	3 (2,3-20,5) ^a	3,85 (2,3-32,7) ^a	4,8 (3-114) ^b	0,001
D-dimer	769 (100-4987)	809 (297-8877)	1000,5 (147-3896)	827,5 (382-4603)	0,289
INR	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,02)	0,9 (0,8-1,1)	0,8 (0,7-1,7)	0,654
Fibrinojen	433 (287-938) ^a	468,5 (192-717) ^{a,b}	525 (324-780) ^b	533 (333-837) ^b	0,002
CRP	10,9 (1,3-113) ^a	22 (1,2-131) ^b	78,6 (7,5-254) ^c	100,35 (8,2-312) ^d	<0,001

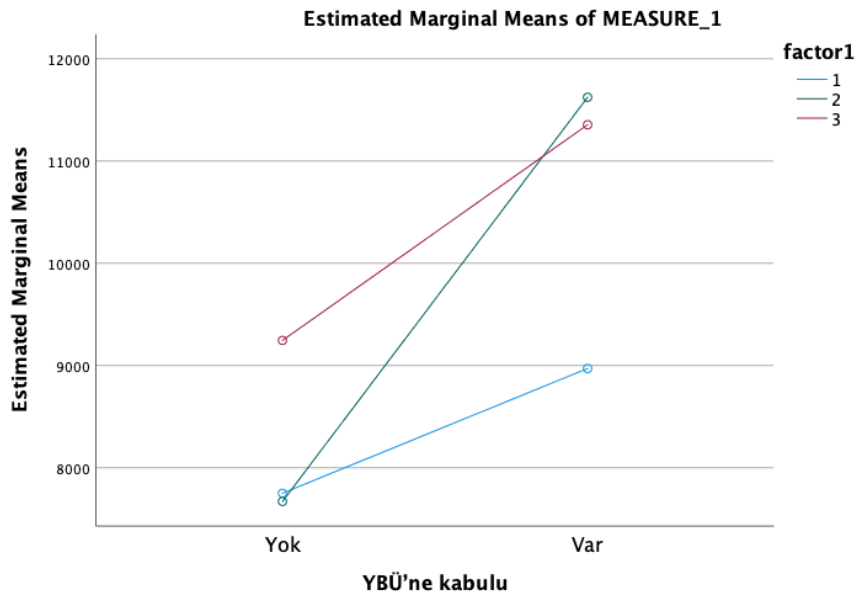
a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Laboratuvar parametreleri başvuru günü (1. ölçüm), takip 3-5. gün (2. ölçüm), 7-10. günlerde (3. ölçüm) yapılan ölçümler kendi arasında değerlendirildi. Lökosit değerinin takipte yükseldiği bulundu ($p<0,001$). Lökosit değerinin takipte mortalite ve gebelik trimesteri ile ilişki saptanmazken hastalık şiddeti ve YBÜ’ye

kabulde istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,012$). YBÜ'ye kabul edilenlerde lökosit değerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. COVID-19'lu gebelerde lökosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi şekil 4.2'de, YBÜ'ye kabul ile olan ilişkisi şekil 4.3'te gösterilmiştir.

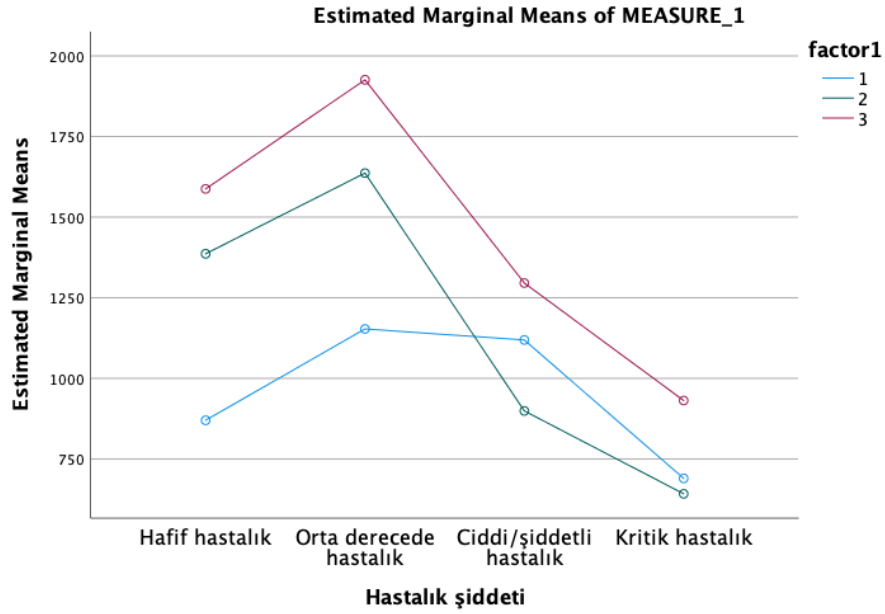


Şekil 4.2. COVID-19'lu gebelerde lökosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi



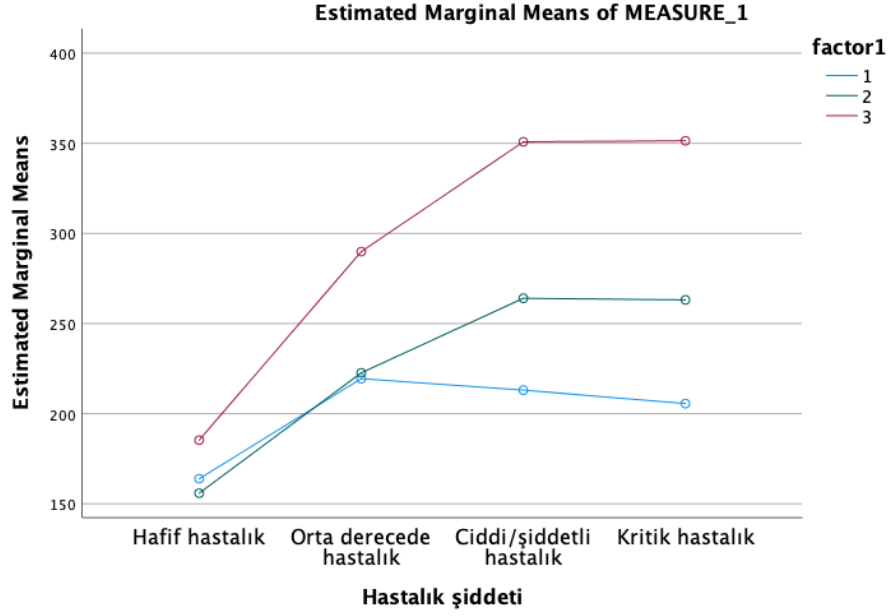
Şekil 4.3. COVID-19'lu gebelerde lökosit takibinin YBÜ'ye kabul ile olan ilişkisi

Lenfosit değerinin takipte anlamlı şekilde değiştiği ($p=0,013$), 3. ölçümün hem birinci hem de ikinci ölçümden daha yüksek olduğu birinci ve ikinci ölçüm arasında ise fark olmadığı tespit edildi ($p=0,001$). COVID-19'a bağlı kritik hastalığı olanlarda hafif hastalığı olanlara göre lenfositin daha düşük olduğu ($p=0,042$), ciddi ve kritik hastalığı olanlarda orta derecede hastalığı olanlara göre daha düşük olduğu ($p=0,001$) ve ciddi ile kritik hastalık arasında fark olmadığı saptandı. Lenfosit değeri YBÜ'ye kabul, mortalite ve gebelik trimesteri ile anlamlı ilişki saptanmadı. COVID-19'lu gebelerde lenfosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi şekil 4.4'te gösterilmiştir.



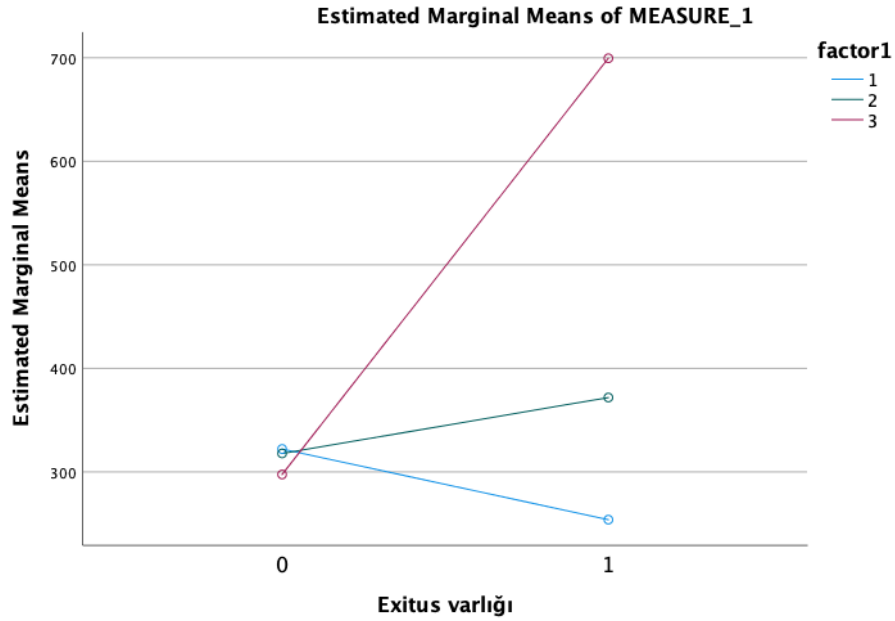
Şekil 4.4. COVID-19'lu gebelerde lenfosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi

Trombosit değeri birinci ölçümden üçüncü ölçüme doğru giderek arttığı ($p<0,001$), ikinci ölçümün birinci ölçümden yüksek ($p=0,015$), üçüncü ölçümün birinci ölçümden yüksek ($p=0,001$) ve üçüncü ölçümün ikinci ölçümden yüksek ($p=0,001$) olduğu tespit edildi. Hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde ciddi hastalığı olanlarda hafife göre daha yüksek olduğu ($p=0,023$) diğerleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Ayrıca YBÜ'ye kabul, mortalite ve gebelik trimesteri ile ilişki saptanmadı. Trombosit değeri hafif hastalarda yükselse de ciddi hastalardaki yükselmenin oldukça çarpıcı olduğu görüldü (Şekil 4.5).



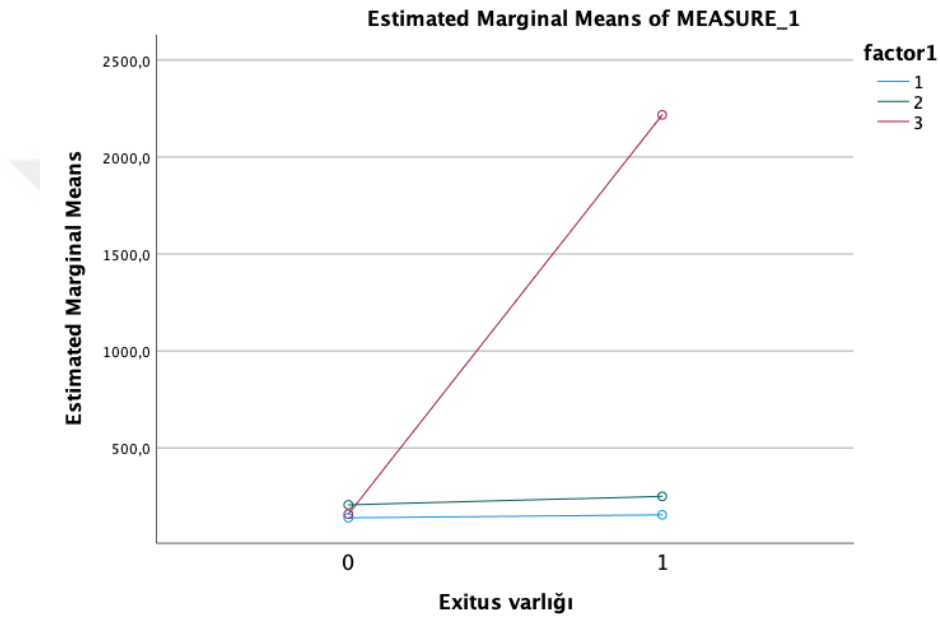
Şekil 4.5. COVID-19’lu gebelerde trombosit takibinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi

LDH değerine bakıldığında kendi içindeki değişimin anlamlı olmadığı, bununla birlikte hastalık şiddeti, YBÜ’ye kabul ve gebelik trimesteri ile ilişkili olmadığı saptandı. Bununla birlikte mortalitede LDH değerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ($p=0,009$). LDH değeri maternal mortalite izlenen gebelerde ilk ölçümlerde daha düşük görülmesine rağmen daha sonra bariz şekilde yükseldiği şekil 4.6’da izlenmektedir.



Şekil 4.6. COVID-19’lu gebelerde LDH değerinin mortalite ile olan ilişkisi

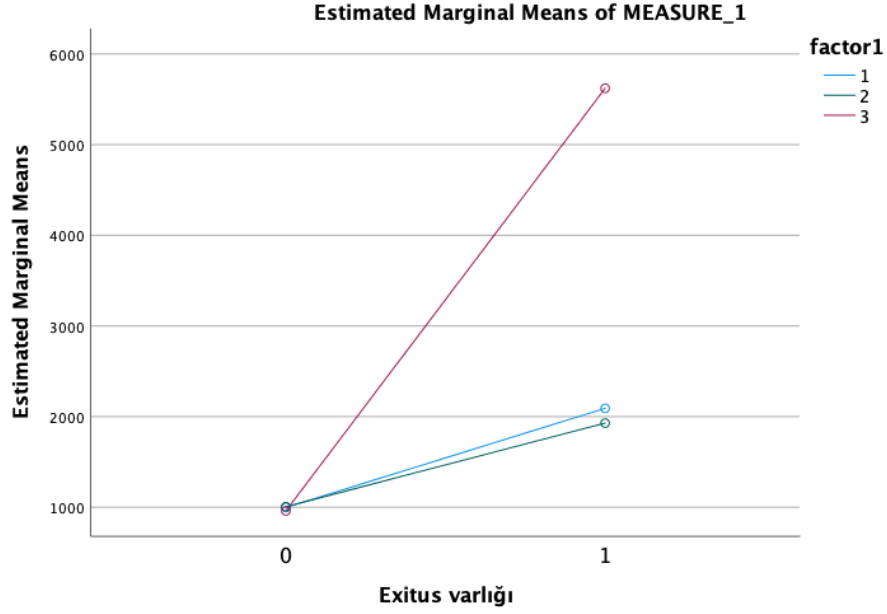
Ferritin değerinin ölçümler arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,001$), ikinci ölçümün birinci ölçümden daha yüksek ($p=0,002$), üçüncü ölçümün birinci ölçümden daha yüksek ($p=0,031$) olduğu diğer ölçümler arasında fark olmadığı bulundu. Hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul ve gebelik trimesterinde ferritin takibinin anlamlı olmadığı yalnızca mortalite ile ilişkili olduğu saptandı ($p<0,001$). COVID-19'lu gebelerde 7-10. günde ferritin değerinde görülen ani yükselme mortaliteyi öngörmede uyarıcı olabilir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. COVID-19'lu gebelerde ferritin değerinin mortalite ile olan ilişkisi

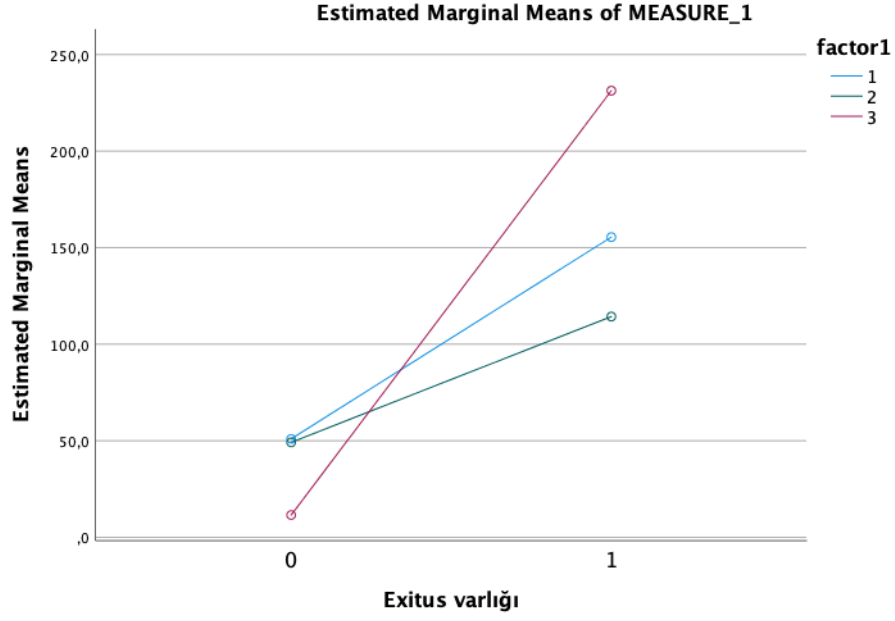
Troponin ve fibrinojen değerlerinin hem takip ölçümleri arasındaki değişim hemde hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul, mortalite ve gebelik trimesteri ile anlamlı ilişki saptanmadı.

D-dimer değerinin ölçümler arasında fark olduğu ($p<0,001$), üçüncü ölçümün ikinci ölçüme göre daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,043$). Hastalık şiddeti, YBÜ'ye kabul ve gebelik trimesteri ile ilişkisi saptanmazken mortalite gözlenen gebelerde takipteki 7-10. günde D-dimer seviyesinin bariz şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 4.8).

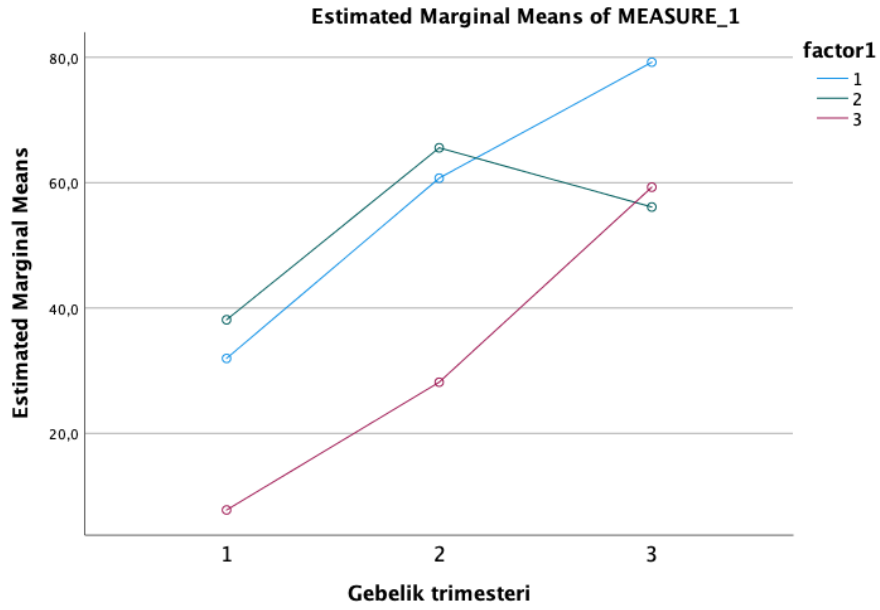


Şekil 4.8. COVID-19’lu gebelerde D-dimer değerinin mortalite ile olan ilişkisi

CRP değerinin ölçümler arasında anlamlı fark olduğu ($p < 0,001$), üçüncü ölçümün birinci ve ikinci ölçümden daha düşük ($p = 0,022$; $p = 0,025$), birinci ve ikinci ölçümler arasında fark olmadığı tespit edildi. CRP değerinin takibinde mortalite ve gebelik trimesterinde etkili faktörler olduğu saptandı (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,008$). Üçüncü trimesterde olan ve maternal mortalite gözlenen gebelerde CRP değerinin daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p = 0,005$; $p < 0,001$). COVID-19’lu gebelerde CRP değerinin mortalite ile olan ilişkisi şekil 4.9’da ve gebelik trimesteri ile olan ilişkisi şekil 4.10’da gösterilmiştir. Şekil 4.10’a bakıldığında üçüncü trimesterde olanlarda CRP’nin azalma trendinin kırıldığı hatta ikinci ölçüme göre arttığı görülmektedir.



Şekil 4.9. COVID-19’lu gebelerde CRP değerinin mortalite ile olan ilişkisi



Şekil 4.10. COVID-19’lu gebelerde CRP değerinin gebelik trimesteri ile olan ilişkisi

YBÜ’ye kabulle ilişkili faktörler değerlendirildiğinde; maternal yaş, aşı yaptırma durumu, mutasyon varlığı ile trombosit, CK ve D-dimerin ilişkili olmadığı saptandı.

Hastalık şiddetine göre bakıldığında kritik hastaların daha çok YBÜ ihtiyacı olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile YBÜ’ye kabulün karşılaştırılması

		YBÜ kabulü		
		Yok	Var	p
Hastalık şiddeti	Aseptomatik hastalık	38 (%100)	0	<0,001
	Hafif Hastalık	96 (%99)	1 (%1)	
	Orta derecede hastalık	51 (%100)	0	
	Ciddi-şiddetli hastalık	50 (%92,6)	4 (%7,4)	
	Kritik hastalık	5 (%17,9)	23 (%82,1)	

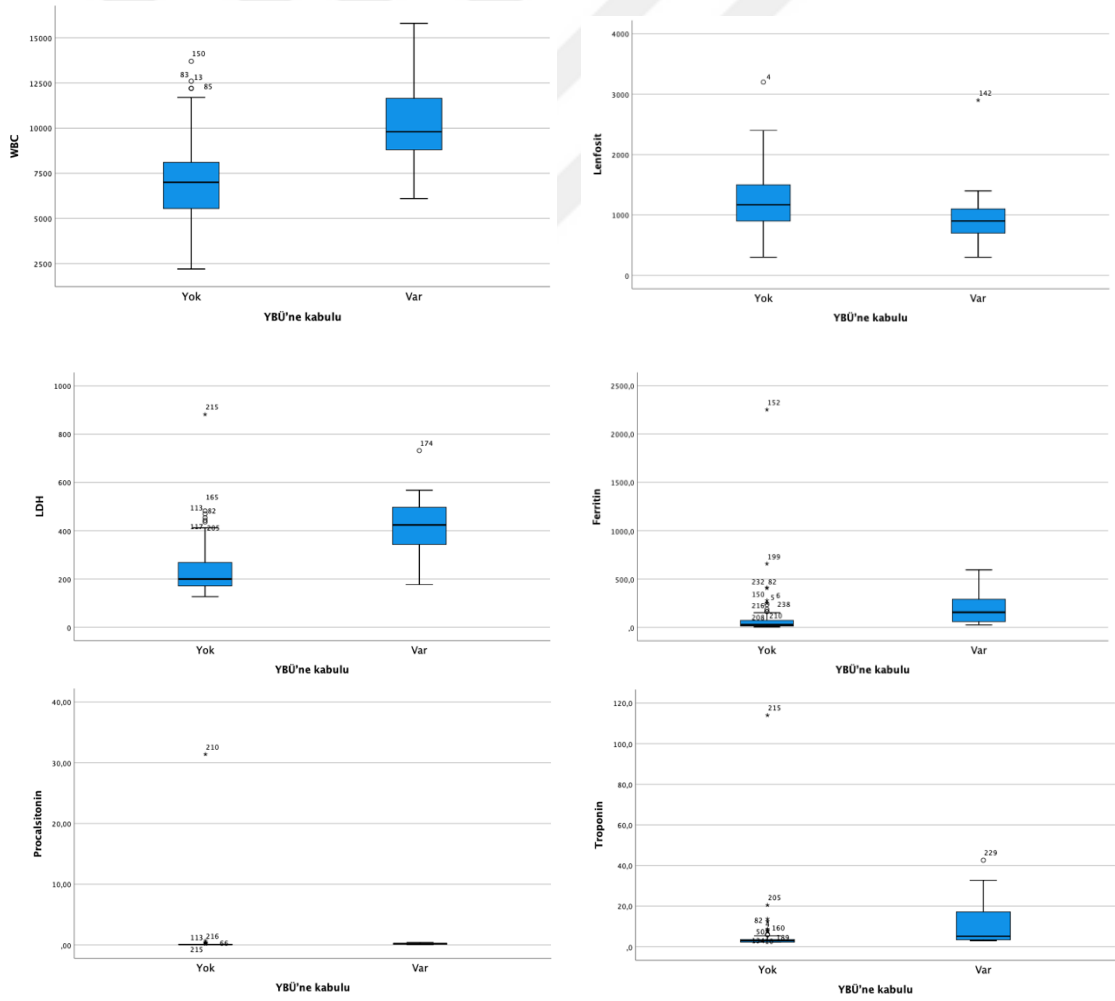
YBÜ’ye kabul ile laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; YBÜ kabulü olanlarda olmayanlara göre lökosit değerinin daha yüksek olduğu ($p<0,001$) ve lenfosit değerinin daha düşük olduğu ($p=0,004$) bulundu. Ayrıca YBÜ’ye kabul edilenlerde LDH, ferritin, PCT, troponin, fibrinojen ve CRP’nin kabul edilmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulundu (p değeri sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,045$; $p<0,001$) (Tablo 4.20).

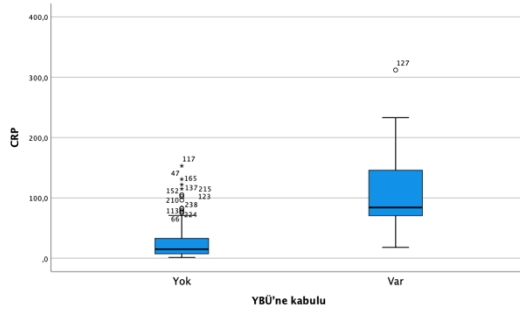
Tablo 4.20. COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabulde yaş, gebelik haftası, hastaneye başvuru süresi ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisinin median değerleri

YBÜ’ye kabul			
	Yok	Var	p
	Median (min-max)	Median (min-max)	
Yaş	29 (18-44)	30,5 (19-40)	0,418
Gebelik haftası	26 (5-39)	31 (21-40)	0,006
Hastaneye başvuru süresi (gün)	2 (0-17)	5 (1-9)	0,002
Lökosit	7,15 (2,2-21,6)	9,0 (4,3- 16,4)	<0,001
Lenfosit	1,09 (0,2-3,82)	0,75 (0,3-2,9)	0,004
Trombosit	206 (83-527)	199,5 (102-498)	0,325

LDH	212 (118-1780)	339 (169-737)	<0,001
CK	47 (10-515)	49 (23-2231)	0,549
Ferritin	34,2 (4,6-2253)	113,55 (14-596)	<0,001
PCT	0,07 (0,02-31,4)	0,1 (0,04-100)	<0,001
Troponin	3 (2,3-114)	5 (3-42,6)	<0,001
D-dimer	769 (100-8877)	1076 (378-4603)	0,146
Fibrinojen	464,5 (192-938)	533 (333-837)	0,045
CRP	18 (1,2-254)	100,35 (4,2-312)	<0,001

COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabulde WBC, lenfosit, LDH, ferritin, troponin, fibrinojen ve CRP değeri ile ilişkisi şekil 4.11'de gösterilmiştir.





Şekil 4.11. COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabulde WBC, lenfosit, LDH, ferritin, PCT, troponin ve CRP değeri ile ilişkisi

Takipte oksijen desteği ihtiyacı olanların ve akciğer görüntülemesinde ağır düzeyde tutulum olanların daha fazla YBÜ ihtiyacı olduğu bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Gestasyonel DM, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi olan gebelerde YBÜ’ye yatış oranlarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (p sırasıyla $p<0,001$; $p=0,024$; $p=0,001$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. COVID-19’lu gebelerde oksijen desteği, radyolojik görüntülemelerde tutulum derecesi, gestasyonel DM, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi varlığının YBÜ’ye kabul ile olan ilişkisi

		YBÜ kabul		
		Yok	Var	p
Oksijen desteği**	Almadı	131 (%99,2)	1 (%0,8)	<0,001
	Aldı	109 (%80,1)	27 (%19,9)	
Radyolojik görüntülemelerde tutulum derecesi**	Yok	24 (%100)	0	<0,001
	≤%50	64 (%95,5)	3 (%4,5)	
	>%50	16 (%40)	24 (%60)	
Gestasyonel DM**	Yok	232 (%91,3)	22 (%8,7)	<0,001
	Var	8 (%57,1)	6 (%42,9)	
Gebelik hipertansiyonu**	Yok	239 (%90,2)	26 (%9,8)	0,024
	Var	1 (%33,3)	2 (%66,7)	
Preeklampsi**	Yok	234 (%91,1)	23 (%8,9)	0,001
	Var	6 (%54,5)	5 (%45,5)	

**Yatay satır değerlendirildi.

COVID-19'lu gebelerin gebelik haftası ortancası değerlendirildiğinde YBÜ'ye kabul edilenlerde 31 (min-max:21-40), kabul edilmeyenlerde 26 (min-max:5-39) olarak bulundu. YBÜ'ye kabul edilen gebelerin kabul edilmeyenlere göre gebelik haftasının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,006$). YBÜ'ye kabul edilen COVID-19'lu gebelerin hastaneye başvuru süresinin ortanca değeri 5 gün (min-max:1-9) iken YBÜ'ye kabul edilmeyenlerde bu değerin 2 gün (min-max:0-17) olduğu tespit edildi. YBÜ'ye kabul edilen gebelerin hastaneye daha geç başvurdıkları saptandı ($p=0,002$). Gebelik trimesterine göre YBÜ ihtiyacı değerlendirildiğinde 3. trimesterde olan gebelerin YBÜ'ye kabul oranı daha yüksek olduğu, trimester arttıkça YBÜ ihtiyacı arttığı bulundu ($p=0,003$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Gebelik trimesterinin gebelerin YBÜ'ye kabulü ile olan ilişkisi

Gebelik trimesteri	YBÜ kabulü		p
	Yok	Var	
1.trimester	40	0	0,003
2.timester	82 (%94,3)	5 (%5,7)	
3.trimester	118 (%83,7)	23 (%16,3)	

Konvelesan plazma tedavisinin COVID-19'lu gebelerde kullanımı değerlendirildiğinde, hastalık şiddeti hafif-ciddi şeklinde 2 grup halinde incelendiğinde konvelesan plazma tedavisi alan gebelerin büyük çoğunluğunun (%89,6) ciddi hastalık grubunda olduğu tespit edildi ($p<0,001$). YBÜ'ye kabulü olan, entübe edilen ve mortalite gözlenen gebelerde konvelesan plazma tedavisi verilme oranı daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Konvelesan plazma tedavisi alan gebelerin tamamına yakınının 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, mortalite, entübasyon, oksijen desteği, radyolojik görüntüleme de tutulum düzeyi ve YBÜ'ye kabul varlığı ile karşılaştırılması tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. COVID-19’lu gebelerde konvelesan plazma kullanımıyla hastalık şiddeti, mortalite, entübasyon, oksijen desteği, radyolojik görüntülemelerde tutulum düzeyi ve YBÜ’ye kabul varlığı ile karşılaştırılması

		Konvelesan plazma tedavisi kullanımı		
		Yok	Var	p
Hastalık şiddeti*	Hafif	181 (%82,3)	5 (%10,4)	<0,001
	Ciddi	39 (%17,7)	43 (%89,6)	
Mortalite*	Yok	219 (%99,5)	42 (%87,5)	<0,001
	Var	1 (%0,5)	6 (%12,5)	
Entübasyon**	Yok	216 (%85,4)	37 (%14,6)	<0,001
	Var	4 (%26,7)	11 (%73,3)	
Oksijen desteği*	Almadı	131 (%59,5)	1 (%2,1)	<0,001
	Aldı	89 (%40,5)	47 (%97,9)	
Radyolojik görüntülemelerde tutulum düzeyi**	Yok	23 (%95,8)	1 (%4,2)	<0,001
	≤%50	51 (%76,2)	16 (%23,8)	
	>%50	9 (%22,5)	31 (%77,5)	
YBÜ’ye kabul**	Yok	210 (%87,5)	30 (%12,5)	<0,001
	Var	10 (%35,7)	18 (%64,3)	

*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 2 grup olarak incelendiğinde ciddi hastalığı olan gebelerin çoğuna steroid tedavisi verildiği görüldü ($p<0,001$). YBÜ’ye kabulü olan gebelerde steroid tedavisi kullanılma oranı daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Mortalite gözlenen ve entübe edilen gebelerin tamamının steroid tedavisi aldığı tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Steroid tedavisi alan gebelerin tamamının oksijen desteği ihtiyacı olduğu ve radyolojik görüntülemelerde ağır düzeyde tutulum görüldüğü saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). COVID-19’lu gebelerde steroid tedavisi kullanımıyla hastalık şiddeti, mortalite, entübasyon, oksijen desteği,

radyolojik görüntülemelerde tutulum düzeyi ve YBÜ'ye kabul varlığı ile karşılaştırılması tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24. COVID-19'lu gebelerde steroid tedavisi kullanımıyla hastalık şiddeti, mortalite, entübasyon, oksijen desteği, radyolojik görüntülemelerde tutulum düzeyi ve YBÜ'ye kabul varlığı ile karşılaştırılması

		Steroid tedavisi kullanımı		p
		Yok	Var	
Hastalık şiddeti**	Hafif	171 (%91,9)	15 (%8,1)	<0,001
	Ciddi	9 (%11)	73 (%89)	
Mortalite**	Yok	180 (%69)	81 (%31)	<0,001
	Var	0	7 (%100)	
Entübasyon**	Yok	180 (%71,1)	73 (%28,9)	<0,001
	Var	0	15 (%100)	
Oksijen desteği*	Almadı	132 (%73,3)	0	<0,001
	Aldı	48 (%26,7)	88 (%100)	
Radyolojik	Yok	24 (%100)	0	<0,001
görüntülemelerde	≤%50	18 (%26,8)	49 (%73,2)	
tutulum düzeyi**	>%50	1 (%2,5)	39 (%97,5)	
YBÜ'ye kabul**	Yok	179 (%74,6)	61 (%25,4)	<0,001
	Var	1 (%3,6)	27 (%96,4)	

*Dikey sütun değerlendirildi.

**Yatay satır değerlendirildi.

Antikoagülan kullanımının mortalite üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı (p=0,459).

COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddetini tahmin etme üzerine yapılan regresyon analizinde açıklayıcılık %78,2 olarak saptandı. Bu modelde gebelik trimesteri, lenfosit değeri, nötrofil değeri, trombosit değeri, albümin, INR, fibrinojen kullanıldı. Özellikle nötrofil değeri, INR ve fibrinojen yüksekliği ile albümin düşüklüğünün hastalık şiddeti ile ilişkili parametreler olduğu bulundu (p değeri sırasıyla p=0,024; p=0,028; p=0,003; p=0,001). Modelimizde fibrinojen sonucu ≥ 500 olanlarda hastalık şiddeti 23,6 kat daha ciddi olduğu tespit edildi. COVID-19'lu

gebelerde hastalık şiddetini öngörmeye regresyon analiz sonuçları tablo 4.25'te gösterilmiştir.

Tablo 4.25. COVID-19'lu gebelerde hastalık şiddetini öngörmeye regresyon analiz sonuçları

	Sig.	Exp (B)	%95 GA
Gebelik trimesteri	0,144	0,2	0,02-1,7
Lenfosit değeri	0,19	0,99	0,99-1,001
Nötrofil değeri	0,02	1,001	1,000-1,001
Trombosit değeri	0,39	0,99	0,97-1,009
INR	0,02	1,38	1,035-1,849
Fibrinojen	0,003	23,6	2,9-191,23
Albümin	0,001	0,001	0,001-0,034

COVID-19'lu gebelerin YBÜ'ye kabulünü öngörmek üzerine yapılan regresyon analizinde açıklayıcılık %53,9 olarak saptandı. Bu modelde gebelik trimesteri, PCT, fibrinojen (<500 , ≥ 500), öksürük, nefes darlığı, CRP, oksijen saturasyon değeri (≤ 90 ve >90) ve PCR pozitifliği ile hastaneye başvuru arasında geçen süre kullanıldı. Özellikle CRP artışı ve saturasyon değerinin düşüklüğü YBÜ'ye kabulde istatistiksel olarak anlamlı parametreler olarak bulundu (p değeri sırasıyla $p=0,018$; $p=0,003$). Bu modelde saturasyon değeri ≤ 90 olan gebelerde 9,58 kat daha fazla YBÜ ihtiyacı olduğu tespit edildi. COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabulü öngörmeye regresyon analiz sonuçları tablo 4.26'da gösterilmiştir.

Tablo 4.26. COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabulü öngörmede regresyon analiz sonuçları

	Sig.	Exp (B)	%95 GA
Gebelik trimesteri	0,99		
Fibrinojen	0,145	0,361	0,09-1,42
Öksürük	0,498	0,590	0,12-2,71
Nefes darlığı	0,07	4,23	0,89-20,18
PCR pozitifliği ile hastaneye başvuru arasında geçen süre	0,09	0,79	0,6-1,04
PCT	0,78	1,02	0,8-1,22
CRP	0,018	1,018	1,003-1,034
Saturasyon	0,003	9,58	2,1-43,4

COVID-19’lu gebelerde mortaliteyi öngörmek üzerine yapılan regresyon analizinde açıklayıcılık %43,9 olarak saptandı. Bu modelde yaş, ek komorbid durum, D-dimer, ferritin, CRP, LDH, oksijen saturasyon değeri (≤ 90 ve > 90) kullanıldı. Özellikle D-dimer ve CRP yüksekliği ile saturasyon değerinin düşüklüğü mortalite ile ilişkili parametreler olarak bulundu (p değeri sırasıyla $p=0,032$; $p=0,039$; $p=0,041$). COVID-19’lu gebelerde maternal mortaliteyi öngörmede regresyon analiz sonuçları tablo 4.27’de gösterilmiştir.

Tablo 4.27. COVID-19’lu gebelerde maternal mortaliteyi öngörmede regresyon analiz sonuçları

	Sig.	Exp (B)	%95 GA
Yaş	0,75	1,03	0,85-1,25
Ek komorbid durum	0,059	9,1	0,9-89,7
D-dimer	0,032	1,001	1,000-1,001
Ferritin	0,51	1,001	0,99-1,004
LDH	0,11	1,003	0,99-1,006
CRP	0,039	1,013	1,001-1,026
Saturasyon	0,041	0,85	0,74-0,99

Gebelerin obstetrik bulguları

Çalışmamızda, hastaların gebelik ve doğum sayıları değerlendirildi. Hastaların gestasyon sayısı incelendiğinde ortalama değeri 2,0 (min-max: 1-12) adet idi. Hastaların %26,1'i (n:70) primigravida, %73,9'u (n:198) ise multigravida idi. Gebelerin parite sayıları değerlendirildiğinde; hastaların %31,3'ü nullipar (n:84), %30,2'si (n:81) primipar, %38,5'i (n:103) multipar olduğu tespit edildi.

Çalışmada, hastaların tanı anında gebelik trimesterlerine göre dağılımı incelendiğinde; hastaların %14,9'u (n:40) birinci trimesterde, %32,5'i (n:87) ikinci trimesterde ve %52,9'u (n:141) ise üçüncü trimesterde idi. PCR pozitifliği tespit edildiğinde hastaların gebelik trimesterlerine göre dağılımı tablo 4.28'de gösterilmiştir.

Tablo 4.28. PCR pozitifliği tespit edildiğinde hastaların gebelik trimesterlerine göre dağılımı

Trimester Sayısı	n (268)	%
İlk trimester	40	14,9
İkinci trimester	87	32,5
Üçüncü trimester	141	52,6

Çalışmamızda yer alan hastaların gebelikle ilişkili durumları değerlendirildi ve hastaların %18,2'sinde (n:49) gebelikle ilişkili durum saptanırken %81,8'inde (n:219) herhangi bir durum tespit edilmedi. Bazı gebelerde birden fazla gebelikle ilişkili durum mevcuttu. Gebelikle ilişkili durumların dağılımı tablo 4.29'da gösterilmiştir.

Tablo 4.29. Gebelikle ilişkili durumların dağılımı

	n	%
Gestasyonel DM	14	5,2
Gebelik hipertansiyonu	3	1,1
Preeklampsi	11	4,1
Diğer durumlar	30	11,2
KCFT yüksekliği	20	7,4
Hipotiroidi	7	2,6
Eklampsi	2	0,7
Gebelik kolestazi	2	0,7
HELLP sendromu	1	0,4

Bu çalışmada, gebelerin acil sezaryen gerekliliği değerlendirildiğinde, hastaların %23,1'inde (n:62) acil sezaryen endikasyonu olduğu tespit edildi. Acil sezaryen gereken hastaların 22'sinde (%35,5) COVID-19'a bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile sezaryen endikasyonu gelişirken, 40 hasta (%65,5) COVID-19 dışı sebeplerle acil sezaryene alındığı saptandı.

Çalışmada, gebelerin %71,1'inde sezaryen doğum gerçekleşmiş olup en sık görülen doğum şekli olduğu saptandı (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. COVID-19'lu gebelerin doğum şeklinin dağılımı

	n	%
Vajinal doğum	71	26,6
Sezaryen doğum	190	71,1
Küretaj	6	2,3
Toplam	267	100

Bir hastanın doğum verisi eksiktir.

Çalışmada yer alan hastaların %22,4'ünün (n:60) taburculuk sırasında gebeliği sonlanmıştı. Hastaların %75'i (n:201) hastaneden taburculuğu sırasında gebeliği devam ederken, %2,6 (n:7) hasta exitus oldu.

Çalışmada, gebeliği sırasında COVID-19 geçiren annelerden doğan bebekler incelendiğinde 257'si (%96,2) canlı olarak doğarken, 5 bebek (%1,9) ölü olarak

doğdu. COVID-19'lu gebelerin gebelik sonuçlarının dağılımı tablo 4.31'de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. COVID-19'lu gebelerin gebelik sonuçlarının dağılımı

	n	%
Canlı doğum	257	96,2
Gebelik kaybı	10	3,8
<20 haftalık gebelik	5	1,9
≥20 haftalık gebelik (ölü doğum)	5	1,9
Toplam	267	100

Bir hastanın doğum verisi eksiktir.

Hastaların gebelik kaybının olduğu haftalar incelendiğinde; <20 hafta altında olan gebelik kayıpları 5 (%1,9) hastada, ≥20 hafta ve üzeri gebelik kayıpları 5 (%1,9) hastada olduğu saptandı (Tablo 4.31.). Trimesterlere göre gebelik kayıpları değerlendirildiğinde; 1. trimesterde olan gebelik kayıpları sayısı 4 (%1,5), 2. trimesterde olan gebelik kayıpları sayısı 5 (%1,9), 3. trimesterde olan gebelik kaybı sayısı 1 (%0,4) fetüs olduğu bulundu.

Bebeklerin doğum ve yenidoğan bulguları

Çalışmamızda yer alan COVID-19'lu gebelerden doğan 200 bebeğin doğum haftalarının ortanca değeri 38 hafta (min-max:23-42) olarak hesaplandı. Bebeklerin 144'ü term doğum, 56'sı ise preterm doğum olarak tespit edildi. COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımı tablo 4.32'de gösterilmiştir.

Tablo 4.32. COVID-19’lu gebelerden doğan bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımı

Doğum haftası	n	%
Term doğum (≥ 37-42. haftalar arası)	144	72
Erken term doğum (≥ 37 -<39 haftalar arası)	78	39
Tam term doğum (≥ 39 -42. haftalar arası)	66	33
Preterm doğum (<37 hafta)	56	28
Geç erken doğum (≥ 34 -<37 haftalar arası)	35	17,5
Orta erken doğum (≥ 32 -<34 hafta)	6	3
Çok erken doğum (≥ 28 -<32 haftalar arası)	13	6,5
Aşırı erken doğum (<28 haftalar arası)	2	1
Toplam	200	100

Annenin PCR pozitifliği ile doğum arasında geçen süre incelendiğinde; hastaların %24,5’inde (n:49) 14 günden daha kısa süre mevcutken %75,5’inde (n:151) 14 gün ve daha uzun süre geçtiği tespit edildi.

Canlı doğan bebeklerin cinsiyetleri değerlendirildiğinde, bebeklerin 102’si (%51) kız, 98’i (%49) erkek olduğu görüldü.

COVID-19’lu anneden doğan bebeklerin doğum kilosu, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 4.33’te verilmiştir.

Tablo 4.33. COVID-19’lu anneden doğan bebeklerin doğum kilosu, boy ve baş çevresi ölçümleri

	Ortalama $\pm$ SS	Median (min-max)
Doğum kilosu	2903,07 $\pm$ 735,36	3032,5 (540-4530)
Doğum boyu	48,71 $\pm$ 2,58	50 (30-55)
Doğumdaki baş çevresi	33,71 $\pm$ 2,58	34 (18-48)

Bebeklerin doğum kiloları değerlendirildiğinde; 51 (%25,5) bebeğin düşük doğum ağırlıklı, 6 (%3) bebeğin yüksek doğum ağırlıklı olduğu saptandı. Bebeklerin doğum kilosuna göre dağılımı tablo 4.34’te gösterilmiştir.

Tablo 4.34. Bebeklerin doğum kilosuna göre dağılımı

Doğum kilosı	n	%
Normal doğum ağırlıklı bebek (2500-4000 gram)	143	71,5
Düşük doğum ağırlıklı bebek (2499-1500 gram)	39	19,5
Çok düşük doğum ağırlıklı bebek (1499-1000 gram)	10	5
Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek (<1000 gram)	2	1
Yüksek doğum ağırlıklı bebek (>4001 gram)	6	3
Toplam	200	100

COVID-19’lu annelerden doğan bebeklerin 48’inde (%24) perinatal komplikasyon geliştiği bulundu. Bunlar içerisinde en sık görülenleri akut fetal distress ve anormal prezentasyon idi. Perinatal komplikasyonların dağılımı tablo 4.35’te gösterilmiştir.

Tablo 4.35. Perinatal komplikasyonların dağılımı

	n	%
Yok	152	76
Var	48	24
Akut fetal distress	15	7,5
Anormal prezentasyon	14	7
Amniyon sıvısı mekonyumlu	8	4
Eylemde mükerrer sectio	5	2,5
Anhidroamnioz/ oligohidroamnioz	3	1,5
Mekonyum aspirasyonu	2	1
Polihidroamnioz	1	0,5
Toplam	200	100

Toplam 192 bebek doğumsal anomaliler açısından değerlendirildiğinde; bebeklerin 35’inde (%18,3) doğumsal anomali saptanırken 157 (%81,7) bebekte herhangi bir anomali saptanmadı. Bebeklerde görülen doğumsal anomaliler irdelendiğinde iki bebekte çoklu anomaliler olduğu tespit edildi. Bir bebekte majör kardiyak anomali olarak situs inversus totalis, PDA, kalpte tek atrium, tek ventrikül

ve tek atrioventriküler kapak mevcut olup trunkus arteriozus ile birlikte aort koarktasyonu tespit edildi. Bu bebekte polidaktili, frontal bossing, burun kökü basıklığı ve yüksek damak mevcut olması nedeniyle sendrom yönünden araştırma önerildi. Ancak yapılan gen analizlerinden (kromozom analizi ve RAB23 gen analizi) sonuç alınamadı. Bebek yaşamının 6. haftasında exitus oldu. Diğer bebekte ise patent duktus arteriozus (PDA), ASD, multistikistik displastik böbrek, anal atrezi, inmemiş testis, mikrosefali, mikrognat, burun kökü basıklığı izlenmiş olup genetik araştırma sonucunda Di George Sendromu tanısı konuldu. Bebeklerde görülen diğer kardiyak anomaliler incelendiğinde; 9 bebekte PDA, 8 bebekte ASD, 1 bebekte VSD, 1 bebekte aort koarktasyonu ve 1 bebekte pulmoner stenoz olduğu tespit edildi (toplam 19 hastada kardiyak patoloji vardı). Genitoüriner sistem anomalileri incelendiğinde; 3 bebekte hidrosel, 1 bebekte ise intrauterin over torsiyonu saptandığı bulundu. Ayrıca bebeklerin 5 tanesinde umbilikal herni, 3 tanesinde ise inguinal herni olduğu tespit edildi. Diğer konjenital anomaliler değerlendirildiğinde; 2 bebekte dil bağı, 1 bebekte aksesuar kulak, 1 bebekte kulakta yarıklık, 1 bebekte laringomalazi, 2 bebekte nazolakrimal kanal oklüzyonu, 1 bebekte sakral gamze ve 1 bebekte ise yüksek damak, düşük kulak olduğu saptandı. Bebeklerde görülen doğumsal anomalilerin dağılımı tablo 4.36'da gösterilmiştir.

Tablo 4.36. Bebeklerde görülen doğumsal anomalilerin dağılımı

Doğumsal Anomali	
Bebek 1	Dil bağı
Bebek 2	Aksesuar kulak
Bebek 3	İnguinal herni
Bebek 4	Nazolakrimal kanal oklüzyonu
Bebek 5	Situs inversus totalis, PDA, kalpte tek atrium, tek ventrikül, tek atrioventriküler kapak, trunkus arteriozus, aort koarktasyonu, polidaktili, frontal bossing, burun kökü basıklığı, yüksek damak
Bebek 6	Umbilical herni
Bebek 7	PDA
Bebek 8	PDA, ASD
Bebek 9	Hidrosel
Bebek 10	PDA
Bebek 11	Nazolakrimal kanal oklüzyonu
Bebek 12	ASD
Bebek 13	PDA
Bebek 14	Hidrosel
Bebek 15	PDA
Bebek 16	VSD
Bebek 17	Kulakta yarıklık
Bebek 18	ASD
Bebek 19	Hidrosel, umbilical herni
Bebek 20	PDA, inguinal herni
Bebek 21	Aort koarktasyonu, PDA, ASD
Bebek 22	Yüksek damak, düşük kulak
Bebek 23	PDA, ASD, multikistik displastik böbrek, anal atrezi, inmemiş testis, mikrosefali, mikrognatı, burun kökü basıklığı
Bebek 24	ASD
Bebek 25	ASD, dil bağı
Bebek 26	Umbilical herni
Bebek 27	Umbilical herni
Bebek 28	PDA
Bebek 29	ASD
Bebek 30	Umbilical herni
Bebek 31	İntrauterin over torsiyonu, inguinal herni
Bebek 32	Laringomalazi, ASD
Bebek 33	Sakral gamze
Bebek 34	Pulmoner stenoz
Bebek 35	PDA

Çalışmamızda yer alan bebeklerin yenidoğan YBÜ ihtiyacı değerlendirildiğinde; bebeklerin 49'unda (%24,5) yenidoğan YBÜ ihtiyacı bulunurken 151'inde (%75,5) yoktu. Bebeklerin yenidoğan YBÜ'de yatış süreleri incelendiğinde ortalama değeri $16,41 \pm 17,78$ gün, ortanca değeri 10,00 gün (min-max:1-90 gün) olduğu tespit edildi.

Yenidoğan ölümü görülen bebeklerin tamamının (n:8; %16,3) yenidoğan YBÜ'de takip edildiği görüldü. Yenidoğanların ölüm nedenleri irdelendiğinde; altı bebekte prematürelliğe bağlı komplikasyonların (intrakraniyal kanama, solunum yetmezliği, sepsis, IUGR) neden olduğu, bir bebekte ciddi konjenital kalp anomalisine (situs inversus totalis, trunkus arteriozus, hipoplazik sağ ventrikül, geniş perimembranöz inlet ventriküler septal defekt (VSD), sağ atrioventriküler kapak atrezik, 2-3° tek AV kapak yetmezliği) bağlı olduğu, bir bebekte ise konjenital kalp anomali (aort koarktasyonu, PDA, sekundum tip ASD), nekrotizan enterokolit, pnömotoraks ve pulmoner hemorajiye bağlı olduğu tespit edildi. Yenidoğan ölümü gerçekleşen bebeklerin 4 tanesinde ilk 1 hafta içerisinde ölüm gerçekleştiği tespit edildi.

Yenidoğan YBÜ'de yatan bebeklerin solunum desteği ihtiyacı değerlendirildiğinde, bebeklerin 8'inde solunum desteği ihtiyacı olmadığı, 41 bebekte ise solunum desteği gerektiği saptandı. Solunum desteği ihtiyacı olan bebeklerin 11'inde (%26,8) nazal O₂ desteğinin yeterli olduğu bulunurken bebeklerin 17'sinde (%41,4) NIMV ihtiyacı olduğu, 13 (%31,7) bebeğin ise IMV ihtiyacı nedeniyle entübe edildiği tespit edildi. Ayrıca IMV desteği alan bebeklerin 7'sinde ise exitus görüldüğü saptandı.

Yenidoğan YBÜ'de solunum desteği alan bebekler değerlendirildiğinde bu bebeklerin 26'sında (%63,4) yenidoğanın geçici takipnesi olduğu, 12'sinde (%29,3) respiratuar distres sendromu (RDS) görüldüğü, 2 (%4,9) bebekte mekonyum aspirasyonu geliştiği, 1 (%2,4) bebekte ise bronkopulmoner displazi nedeniyle solunum desteği aldığı tespit edildi.

Yenidoğan YBÜ ihtiyacı olan bebeklerin doğum haftaları değerlendirildiğinde 16'sının (%32,6) term yenidoğan olduğu, 33'ünün (%67,3) ise prematüre olduğu tespit edildi. Prematüriteye bağlı komplikasyonlar açısından irdelendiğinde; bu bebeklerin sadece 1'inde nekrotizan enterokolit olduğu, 1'inde prematüre retinopatisi geliştiği, 2 bebekte ise intraventriküler kanama (grade 1

germinal matrix kanaması) görüldüğü tespit edildi. Ayrıca bu bebeklerin 6'sında yenidoğan sepsisi gelişti.

Yenidoğan YBÜ'de yatan prematüre bebekler (n:33) kardiyak problemler açısından değerlendirildiğinde; 14 bebekte herhangi bir kardiyak sorun saptanmazken 16 bebekte yapılan EKO'da kardiyak sorun tespit edildi. Üç prematüre bebek ise görüntüleme yapılamadan exitus olduğu için değerlendirilemedi. Kardiyak patolojiler değerlendirildiğinde; en sık patent foramen ovale (PFO) olduğu (n:10), bunu sırasıyla PDA (n:7), ASD (n:5), VSD'nin (n:1) takip ettiği görüldü. Bir bebekte aort koarktasyonu, 1 bebekte de pulmoner stenoz olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda, 192 bebeğin topuk kanı tarama testi sonuçları sorgulandığında bebeklerin 2'sinde (%1,04) patoloji saptandığı, birinin konjenital hipotiroidi, diğerinin kistik fibrozis tanısı aldığı görüldü.

Yenidoğan sarılığı açısından çalışmada yer alan bebekler değerlendirildiğinde 79'unda yenidoğan sarılığı görüldüğü ve bu bebeklerin 35'inde fototerapi ile tedavi gerektiği tespit edildi.

Gebelik trimesteri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ciddi-şiddetli ve kritik hastalık görülen gebelerin üçüncü trimesterde olma olasılığı birinci ve ikinci trimestere göre daha fazla olduğu bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Gebelik trimesteri ile hastalık şiddetinin karşılaştırılması

	Aseptomat ik hastalık	Hafif hastalık	Orta derecede hastalık	Ciddi/ Şiddetli hastalık	Kritik hastalık	p
1.trimester	12 (%30)	20 (%50)	3 (%7,5)	5 (%12,5)	0	
2.trimester	9 (%10,3)	33 (%37,9)	24 (%27,6)	17 (%19,5)	4 (%4,6)	<0,001
3.trimester	17 (%12,1)	44 (%31,2)	24 (%17)	32 (%22,7)	24 (%17)	

Gebelik trimesteri ile mortalite arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,452$) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Gebelik trimesteri ile maternal mortalitenin karşılaştırılması

Gebelik trimesteri	Mortalite durumu		p
	Yok	Var	
1.trimester	40 (%100) ^a	0 ^a	0,452
2.trimester	85 (%97,7) ^a	2 (%2,3) ^a	
3.trimester	136 (%96,5) ^a	5 (%3,5) ^a	

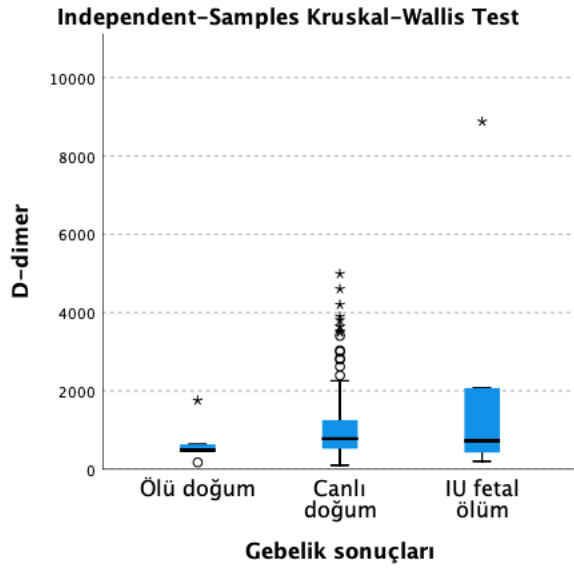
a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Gebenin COVID-19 hastalık şiddeti ve saturasyon düşüklüğü varlığı ile gebelik kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Gebelik kaybı varlığı gebelik trimesterine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0,001$), en yüksek gebelik kaybının birinci trimesterde enfekte olan gebelerde görüldüğü ve üçüncü trimesterde enfekte olan gebelerde gebelik kaybı olmadığı tespit edildi (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Annenin enfekte olduğu gebelik trimesteri ile gebelik kaybının karşılaştırılması

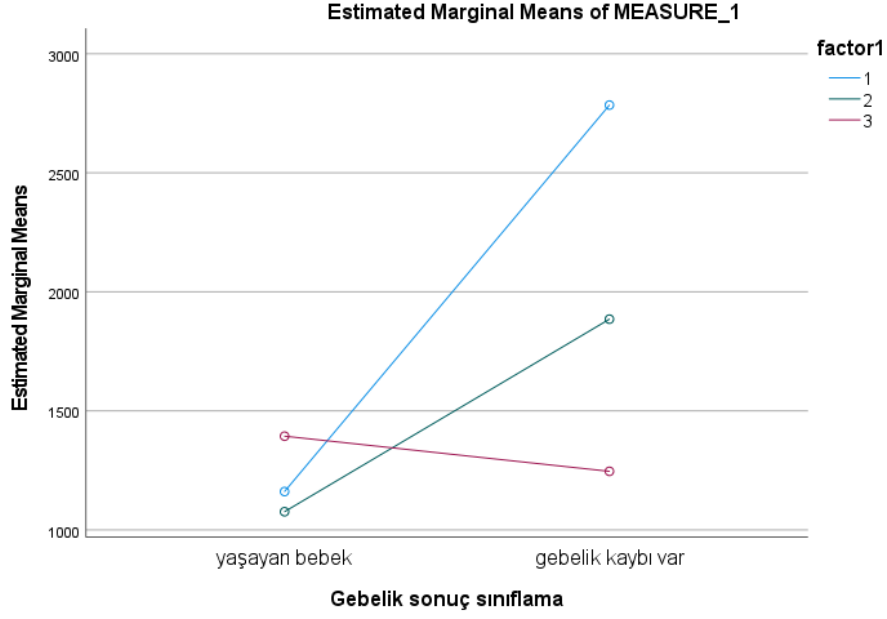
Gebelik trimesteri	Gebelik kaybı		p
	Yok	Var	
1.trimester	27 (%84,4)	5 (%15,6)	<0,001
2.trimester	68 (%93,2)	5 (%6,8)	
3.trimester	105 (%100)	0	

Gebelikte COVID-19 geçiren annelerin D-dimer seviyesinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (Şekil 4.12).



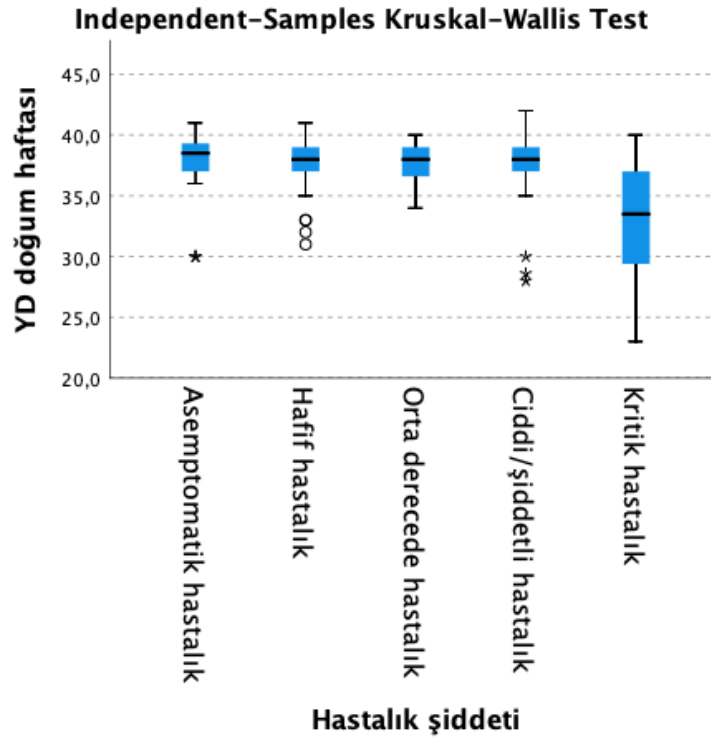
Şekil 4.12. COVID-19’lu gebelerde D-dimer sonucunun canlı doğum, IU fetal ölüm ve ölü doğum ile olan ilişkisi

COVID-19’lu gebelerde D-dimer seviyesinin hastaneye başvuru anı, takip 3-5 ve 7-10. günlerdeki ölçümler ile gebelik kaybı varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0,034$). Gebelik kaybı olanlarda 1. ve 2. ölçümlerde D-dimer seviyesinin gebelik kaybı olmayanlara göre oldukça yüksek olduğu şekil 4.13’te görülmektedir.



Şekil 4.13. COVID-19’lu gebelerde başvuru anı, takip 3-5 ve 7-10.günlerdeki D-dimer seviyesi ile gebelik kaybının ilişkisi

Hastalık şiddeti ile doğum haftası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$). Hastalık grupları kendi içinde değerlendirildiğinde kritik hastalık ile asemptomatik, hafif, orta şiddette, ciddi-şiddetli hastalık arasında yenidoğan doğum haftasında anlamlı ilişki olduğu (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,001$) ve gebelikte COVID-19’a bağlı kritik hastalık geçiren anne bebeklerinin doğum haftasının hepsinden daha düşük olduğu tespit edildi. Gebelerde görülen COVID-19 hastalık şiddetine göre yenidoğan doğum haftasının karşılaştırılması şekil 4.14’te gösterilmiştir.



Şekil 4.14. Gebelerde görülen COVID-19 hastalık şiddetine göre yenidoğan doğum haftasının karşılaştırılması

Preterm doğum ile mortalite, mutasyon varlığı, pnömoni varlığı, asemptomatik- semptomatik hasta grubu, ek komorbid durum, gestasyonel DM, preeklampsi, gebelik trimesteri arasında fark saptanmadı.

Gebeliği sırasında entübe edilen anne bebeklerinde preterm doğum oranı daha fazla bulundu ($p=0,002$). Preterm doğum oranı oksijen desteği ihtiyacı olan annelerden doğan bebeklerde daha fazla bulundu ($p=0,006$). COVID-19 nedeniyle YBÜ kabulü olan annelerin bebeklerinde preterm doğum daha fazla oranda görüldü ($p=0,001$). Doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen süre ≥ 14 gün fazla ise term doğum oranı daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). COVID-19'lu gebede entübasyon varlığı, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ'ye kabul ve doğumda annenin PCR pozitifliği arasında geçen sürenin yenidoğan doğum haftası ile olan ilişkisi tablo 4.40'ta gösterilmiştir.

Tablo 4.40. COVID-19’lu gebede entübasyon varlığı, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ’ye kabul ve doğumda annenin PCR pozitifliği arasında geçen sürenin yenidoğan doğum haftası ile olan ilişkisi

		Yenidoğan doğum haftası		p
		<37 hafta	≥37 hafta	
Entübasyon**	Yok	48 (%25,4)	141 (%74,6)	0,002
	Var	8 (%72,7)	3 (%27,3)	
Oksijen desteği*	Almadı	20 (%35,7)	84 (%58,3)	0,006
	Aldı	36 (%64,3)	60 (%41,7)	
YBÜ kabulü**	Yok	42 (%23,3)	138 (%76,7)	0,001
	Var	14 (%70)	6 (%30)	
Doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen süre**	<14 gün	24 (%49)	25 (%51)	<0,001
	≥14 gün	32 (%21,2)	119 (%78,8)	

*Dikey sütun değerlendirildi.

** Yatay satır değerlendirildi.

Hastalık şiddeti 2 grup olarak (hafif-ciddi) değerlendirildiğinde hafif hastalık grubunda term doğum oranı daha fazla bulundu (p=0,012) (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (hafif, ciddi) yenidoğan doğum haftası ile olan ilişkisi

		Yenidoğan doğum haftası		p
Hastalık şiddeti		<37 hafta	≥37 hafta	
Hafif		33	112 (%77,8)	0,012
Ciddi		23	32 (%22,2)	

Hafif=Asemptomatik, hafif, orta derecede hastalık

Ciddi=Ciddi-şiddetli ve kritik hastalık

COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti 5 grup olarak bakıldığında, preterm doğum oranının kritik hastalık grubunda daha fazla olduğu görüldü (p=0,001) (Tablo 4.42).

Tablo 4.42. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (5 grup) yenidoğan doğum haftası ile olan ilişkisi

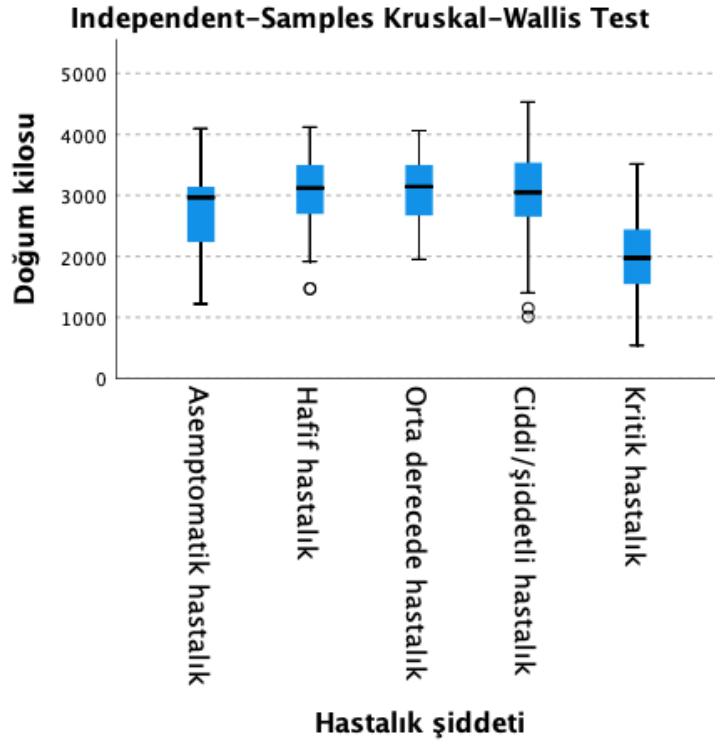
Hastalık şiddeti	Doğum haftası		p
	<37 hafta	≥37 hafta	
Aseptomatik hastalık	6 (%23,1)	20 (%76,9)	0,001
Hafif Hastalık	17 (%21)	64 (%79)	
Orta derecede hastalık	10 (%26,3)	28 (%73,7)	
Ciddi-şiddetli hastalık	8 (%23,5)	26 (%76,5)	
Kritik hastalık	15 (%71,4)	6 (%28,6)	

Hastalık şiddeti ile doğum kilosu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hastalık grupları değerlendirildiğinde kritik hastalık gelişen anne bebeklerinde asemptomatik hastalık, hafif hastalık, orta şiddette hastalık ve ciddi-şiddetli hastalık görülen anne bebeklerine göre daha düşük doğum kilosu olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Gebede COVID-19 hastalık şiddetine göre bu gebelerden doğan bebeklerde doğum haftası ve doğum kilosunun ortanca değerleri tablo 4.43'te gösterilmiştir.

Tablo 4.43. Gebede COVID-19 hastalık şiddetine göre bu gebelerden doğan bebeklerde doğum haftası ve doğum kilosunun ortanca değerleri

Gebede COVID-19 hastalık şiddeti (bebek sayısı)	Yenidoğan doğum haftası Median (min-max)	Yenidoğan doğum kilosu Median (min-max)
Aseptomatik hastalık (n:26)	38,5 (30-41)	2967,5 (1220-4095)
Hafif hastalık (n:81)	38 (31-41)	3120 (1470-4120)
Orta derecede hastalık (n:38)	38 (34-40)	3145 (1950-4060)
Ciddi-şiddetli hastalık (n:34)	38 (28-42)	3050 (1010-4530)
Kritik hastalık (n:21)	33,5 (23-40)	1975 (540-3515)

Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetine göre yenidoğan doğum kilosunun karşılaştırılması şekil 4.15’te gösterilmiştir.



Şekil 4.15. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetine göre yenidoğan doğum kilosunun karşılaştırılması

Düşük doğum ağırlıklı bebek ile maternal mortalite, pnömoni varlığı, asemptomatik- semptomatik hasta grubu, ek komorbidite varlığı, gestasyonel DM, preeklampsi, hangi gebelik trimesterinde maternal enfeksiyon görüldüğü ile arasında ilişki saptanmadı.

Entübe olan anne bebeklerinde DDA bebek olma oranı daha yüksekti ($p=0,012$). DDA bebeklerin annelerinin oksijen tedavisi alma oranı daha fazlaydı ($p=0,001$). DDA bebeklerin anneleri daha çok Delta varyantı ile enfekte olduğu saptandı ($p=0,009$). DDA bebeklerin anneleri daha fazla YBÜ’de kabul oranı vardı ve YBÜ kabul edilen annelerin bebeklerinde DDA bebek oranı daha fazlaydı ($p<0,001$). Doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen süre ≥ 14 günden fazla ise normal doğum ağırlıklı bebeklerin oranının daha fazla olduğu görüldü ($p=0,004$). Gebeliği sırasında COVID-19 geçiren gebelerde entübasyon varlığı, oksijen desteği

ihtiyacı, YBÜ'ye kabul ve doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen sürenin bebeğin doğum kilosu üzerine etkisi tablo 4.44'te gösterilmiştir.

Tablo 4.44. Gebeliği sırasında COVID-19 geçiren gebelerde entübasyon varlığı, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ'ye kabul ve doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen sürenin bebeğin doğum kilosu üzerine etkisi

		Bebeğin doğum kilosu		p
		<2500 g	≥2500 g	
Entübasyon**	Yok	46 (%24,3)	143 (%75,7)	0,012
	Var	7 (%63,6)	4 (%36,4)	
Oksijen desteği*	Almadı	17 (%32,1)	87 (%59,2)	0,001
	Aldı	36 (%67,9)	60 (%40,8)	
YBÜ kabulü**	Yok	40 (%22,2)	140 (%77,8)	<0,001
	Var	13 (%65)	7 (%35)	
Doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen süre**	<14 gün	21 (%42,9)	28 (%57,1)	0,004
	≥14 gün	32 (%21,2)	119 (%78,8)	

*Dikey sütun değerlendirildi.

**Yatay satır değerlendirildi.

Hastalık şiddeti 2 grup olarak (hafif-ciddi) değerlendirildiğinde hafif hastalığı olan gebelerden doğan bebeklerde doğum kilosunun normal olma oranı daha fazla bulundu (p=0,001) (Tablo 4.45).

Tablo 4.45. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddeti (hafif, ciddi) ile bu gebelerden doğan bebeklerin doğum kilosunun karşılaştırılması

Bebğin doğum kilosu			
Hastalık şiddeti	DDA bebek (<2500 gr)	Normal ağırlıklı bebek	p
Hafif	29	116 (%78,9)	0,001
Ciddi	24	31 (%21,1)	

Kritik hastalık grubunda daha fazla DDA bebek görüldüğü, DDA bebeklerin annelerinde kritik hastalık varlığının daha fazla olduğu bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.46).

Tablo 4.46. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddeti (5 grup) ile bu gebelerden doğan bebeklerin doğum kilosunun karşılaştırılması

Hastalık şiddeti	Bebeklerin doğum kilosuna		p
	DDA bebek (<2500 gr)	Normal ağırlıklı bebek	
Aseptomatik hastalık	7 (%26,9)	19 (%73,1)	0,001
Hafif Hastalık	13 (%16)	68 (%84)	
Orta derecede hastalık	9 (%23,7)	29 (%76,3)	
Ciddi-şiddetli hastalık	8 (%23,5)	26 (%76,5)	
Kritik hastalık	16 (%76,2)	5 (%23,8)	

Yenidoğan YBÜ kabul ile asemptomatik- semptomatik hastalık varlığı, ek komorbidite, preeklampsi, gebelik trimesteri, PCR pozitifliği ile doğum arasında geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Maternal mortalite gözlenen annelerin bebeklerinde yenidoğan YBÜ ihtiyacının daha fazla olduğu bulundu ($p=0,046$). Entübe edilen annelerin bebeklerinde yenidoğan YBÜ kabul oranı daha fazlaydı ($p=0,005$). Yenidoğan YBÜ ihtiyacı olan bebeklerin annelerinde oksijen desteği ihtiyacının daha fazla oranda olduğu saptandı ($p=0,005$). Yenidoğan YBÜ ihtiyacı olan bebeklerin annelerinde akciğer tutulum derecesi ağır olma oranı daha fazlaydı ($p=0,028$). YBÜ kabulü olan anne bebeklerinin yenidoğan YBÜ'ye kabulü daha fazlaydı ($p=0,002$). Yenidoğan YBÜ ihtiyacı olmayan bebeklere bakıldığında annede gestasyonel DM olmama oranı daha fazla bulundu ($p=0,01$). COVID-19'lu gebelerde maternal mortalite, entübasyon, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ'ye kabul ve gestasyonel DM varlığının yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile karşılaştırılması tablo 4.47'de gösterilmiştir.

Tablo 4.47. COVID-19’lu gebelerde maternal mortalite, entübasyon, oksijen desteği ihtiyacı, YBÜ’ye kabul ve gestasyonel DM varlığının yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile karşılaştırılması

		Yenidoğan YBÜ ihtiyacı		p
		Yok	Var	
Maternal mortalite**	Yok	150 (%76,5)	46 (%23,5)	0,046
	Var	1 (%25)	3 (%75)	
Entübasyon**	Yok	147 (%77,8)	42 (%22,2)	0,005
	Var	4 (%36,4)	7 (%63,6)	
Oksijen desteği*	Almadı	87 (%57,6)	17 (%34,7)	0,005
	Aldı	64 (%42,4)	32 (%65,3)	
YBÜ kabulü**	Yok	142 (%78,9)	38 (%21,1)	0,002
	Var	9 (%45)	11 (%55)	
Gestasyonel DM*	Yok	146 (%96,7)	42 (%85,7)	0,01
	Var	5 (%3,3)	7 (%14,3)	

*Dikey sütun değerlendirildi.

**Yatay satır değerlendirildi.

Hastalık şiddeti 2 grup olarak (hafif-ciddi) değerlendirildiğinde hafif hastalığı olan annelerin bebeklerinde yenidoğan YBÜ ihtiyacının daha az olduğu saptandı (p=0,006) (Tablo 4.48).

Tablo 4.48. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (hafif, ciddi) yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile karşılaştırılması

		Yenidoğan YBÜ ihtiyacı		p
Hastalık şiddeti		Yok	Var	
Hafif		117 (%80,7)	28 (%19,3)	0,006
Ciddi		34 (%61,8)	21 (%38,2)	

Kritik hastalığı olan annelerin bebeklerinde yenidoğan YBÜ ihtiyacı daha fazla bulundu (p=0,003). Gebelerde COVID-19 hastalık şiddeti 5 grup halinde

değerlendirildiğinde yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile olan ilişkisi tablo 4.49’da gösterilmiştir.

Tablo 4.49. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddetinin (5 grup) yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile karşılaştırılması

Hastalık şiddeti	Yenidoğan YBÜ ihtiyacı		p
	Yok	Var	
Aseptomatik hastalık	20 (%76,9)	6 (%23,1)	0,003
Hafif Hastalık	65 (%80,2)	16 (%19,8)	
Orta derecede hastalık	32 (%84,2)	6 (%15,8)	
Ciddi-şiddetli hastalık	26 (%76,5)	8 (%23,5)	
Kritik hastalık	8 (%38,1)	13 (%61,9)	

Yenidoğan YBÜ’de takip edilen 49 bebek değerlendirildiğinde, annenin SARS-CoV-2 PCR pozitifliği ile doğum arasında geçen süre ile bu gebelerden doğan bebeklerin İMV ihtiyacı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gebelerde COVID-19 hastalık şiddeti 2 grup halinde (hafif, ciddi) değerlendirildiğinde ciddi hastalığı olan gebelerin bebeklerinde İMV ihtiyacının daha fazla olduğu bulundu ($p=0,003$) (Tablo 4.50).

Tablo 4.50. COVID-19’lu gebelerde hastalık şiddeti ile bu gebelerden doğan bebeklerde solunum desteği ihtiyacının karşılaştırılması

Hastalık şiddeti	Yenidoğanın solunum desteği ihtiyacı				p
	Yok	Nazal	NIMV	IMV	
Hafif	7 (%25)	8 (%28,6)	11 (%39,3)	2 (%7,1)	0,003
Ciddi	1 (%4,8)	3 (%14,3)	6 (%28,6)	11 (%52,4)	

Annenin enfekte olduğu gebelik trimesteri ve SARS-CoV-2 PCR pozitifliği ile doğum arasında geçen süre ile yenidoğan ölümü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık şiddeti 2 grup halinde (hafif, ciddi) değerlendirildiğinde, ciddi hastalığı olan gebelerin bebeklerinde yenidoğan ölümünün daha fazla olduğu bulundu ($p=0,011$) (Tablo 4.51).

Tablo 4.51. Gebede COVID-19 hastalık şiddeti ile yenidoğan ölümünün karşılaştırılması

Hastalık şiddeti	Yenidoğan ölümü		p
	Yok	Var	
Hafif	133 (%98,5)	2 (%1,5)	0,011
Ciddi	49 (%89,1)	6 (%10,9)	

Doğumsal anomali ile COVID-19 hastalık şiddeti, maternal mortalite görülmesi, gebenin O₂ desteği alması, akciğer tutulum derecesi, YBÜ kabul varlığı, asemptomatik-septomatik olması, ek komorbidite varlığı, gestasyonel DM veya preeklampsi varlığı, gebelik trimesteri, doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen süre ve antiviral kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Doğumsal anomali görülen bebeklerin annelerinde entübasyon oranı anomali olmayan bebeklere göre daha yüksek bulundu (p=0,034) (Tablo 4.52).

Tablo 4.52. COVID-19’lu gebelerde entübasyon öyküsünün doğumsal anomali ile olan ilişkisi

Entübasyon öyküsü	Doğumsal Anomali		p
	Yok	Var	
Yok	151 (%96,1)	30 (%85,7)	0,034
Var	6 (%3,9)	5 (%14,3)	

Doğumsal kalp hastalığı ile hastalık şiddeti, maternal mortalite, entübasyon varlığı, mutasyon varlığı, oksijen desteği ihtiyacı, pnömoni varlığı, asemptomatik-septomatik olması, ek komorbidite, preeklampsi, annenin hangi gebelik trimesterinde enfekte olduğu, antiviral kullanımı ve doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen süre ile ilişki saptanmadı.

Kardiyak patoloji saptanan bebeklerin annelerinde YBÜ’ye alınma oranı olmayanlardan daha yüksekti (p=0,025). Kardiyak patolojisi olan bebeklerin annelerinde gestasyonel DM bulunma oranı daha yüksek bulundu ancak bu sonuçta sınırda anlamsızlık vardı (p=0,052). COVID-19’lu gebelerde YBÜ’ye kabul ve

gestasyonel DM durumunun bu gebelerden doğan bebeklerde kalp patolojisi ile olan ilişkisi tablo 4.53'te gösterilmiştir.

Tablo 4.53. COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabul ve gestasyonel DM durumunun bu gebelerden doğan bebeklerde kalp patolojisi ile olan ilişkisi

		Kalp patolojisi varlığı		p
		Yok	Var	
YBÜ'ye kabul	Yok	157 (%94)	10 (%6)	0,025
	Var	12 (%75)	4 (%25)	
Gestasyonel DM	Yok	160 (%93,6)	11 (%6,4)	0,052
	Var	9 (%75)	3 (%25)	

Bebeklerin 3. ay takip bulguları

Bebeklerin 3.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 4.54'te gösterilmiştir.

Tablo 4.54. Bebeklerin 3.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değeri

	Ortalama±SS	Mean (min-max)
Kilo (gr)	5989,11 ± 877,35	6000 (3710-7900)
Boy (cm)	60,65 ± 3,37	61 (50-69)
Baş çevresi (cm)	39,38 ± 1,74	39 (33-46)

Bebeklerin muayeneleri yapıldığında 2 bebekte sendromik görünüm mevcuttu. Bu bebeklerin birinde inmemiş testis, mikrosefali, burun kökü basıklığı, mikrognați ve üfürüm vardı. Diğer bebekte ise yüksek damak, düşük kulak ve motor gelişim geriliği mevcuttu. Üç bebekte ciltte hemanjiom (dudak, skapula ve batında) tespit edildi. Bebeklerin birinde Pektus ekskavatum, ikisinde dil bağı, birinde sakral gamze vardı.

Çalışmada yer alan bebeklerin 14'ünün genel sistemik muayenesinde üfürüm duyuldu. Bu hastalara yapılan EKO sonuçları değerlendirildiğinde; hastaların 6'sında

ASD, 4'ünde PDA ile birlikte PFO, 2'sinde PDA ile birlikte ASD, 1'inde VSD ile birlikte PFO ve 1'inde pulmoner stenoz ile birlikte PFO olduğu saptandı.

Bebeklerin 6. ay takip bulguları

Bebeklerin 6.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 4.55'te gösterilmiştir.

Tablo 4.55. Bebeklerin 6.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değeri

	Ortalama±SS	Mean (min-max)
Kilo	7713,74 ± 937,03	7600 (5400-10400)
Boy	67,71 ± 3,39	68 (50-75)
Baş çevresi	42,51 ± 1,53	42,5 (39-47)

Çalışmamızda 6. ay takip muayenesinde gelişimsel kalça displazisi sıklığı değerlendirildiğinde 3 (%1,75) bebekte olduğu tespit edildi. Ayrıca bebeklere yapılan işitme testleri sonuçları sorgulandığında 2 (%1,1) bebeğin işitme testinden geçemediği bulundu.

Bu çalışmada değerlendirilen bebeklerin (n:171) 25'inde (%14,6) üriner sistem enfeksiyonu geçirme öyküsü olduğu saptandı.

Bebeklerin 12. ay takip bulguları

Bebeklerin 12.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 4.56'da gösterilmiştir.

Tablo 4.56. Bebeklerin 12.ay kilo, boy ve baş çevresi ölçümlerinin ortalama ve ortanca değeri

	Ortalama±SS	Mean (min-max)
Kilo	9389,08 ± 1107,86	9275 (6400-12350)
Boy	75,67 ± 3,3	75 (66,5-84)
Baş çevresi	45,65 ± 1,78	46 (41,5-55)

Çalışmamızda bebeklerin alerji durumu sorgulandığında; 110 bebekten 87'sinde (%79) herhangi bir alerjik durum saptanmadı. Alerji saptanan 23 bebek incelendiğinde; 11 bebekte besin alerjisi, 4 bebekte mevsimsel allerji, 4 bebekte laktoz intoleransı ve 4 bebekte ise diğer alerjik durumlar (kedi tüyü, polen, ilaç vs.) olduğu saptandı.

Bebekler nörolojik açıdan değerlendirildiğinde 7 bebekte (%3,8) nörolojik açıdan patoloji olduğu tespit edildi. Nörolojik problemler irdelendiğinde, 2 bebekte hipotoni saptandı. Bu bebeklerin birinde başı dik tutamama varken diğer bebekte baş tutamama, destekli ve desteksiz oturmada gecikme, kollarda salıklaşma bulguları mevcuttu. Diğer 2 bebekte motor gelişim geriliği, 1 bebekte serebral palsi ve motor gelişim geriliği (desteksiz oturmada gecikme), 1 bebekte epilepsi ve motor gelişim geriliği, 1 bebekte ise status epilepticus olduğu tespit edildi.

Cilt problemleri ve alerjik durumlar açısından irdelendiğinde 7 bebekte atopik dermatit ve 1 bebekte kontakt dermatit saptandı. Ayrıca 1 bebekte alerjik rinit, 1 bebekte ise ürtiker ile birlikte tırnaklarda kırılma ve saç güçsüzlüğü vardı.

5. TARTIŞMA

Aralık 2019’da ilk COVID-19 vakasının bildirilmesinden bu yana COVID-19 pandemisi dünya çapında yıkıcı etkilere neden olmuştur. COVID-19, çok sayıda kişiyi etkilemiştir ve bunlar arasında gebeler önemli popülasyonlardan birini oluşturmaktadır (10). Yapılan bir çalışmada, COVID-19’lu gebelerin yaş ortalaması 28,3 olarak hesaplanmış, 35 yaş ve üzeri gebelerin oranı %17,5 bulunmuştur (140). Birleşik Krallık’ta yapılan bir kohort çalışmasında 35 yaş ve üzeri gebelerin oranı %36 olarak saptanmıştır (128). Smith ve arkadaşlarının yaptığı prospektif meta-analiz çalışmasında, ileri maternal yaşın YBÜ’ye kabul, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve pnömoni görülme riskinde artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda 35 yaş ve üzeri gebeler %18,7 oranı ile literatüre benzer bulundu. Yapılan çalışmalardan farklı olarak maternal yaşın YBÜ’ye kabul ile ilişkisi saptanmadı. Bu durum YBÜ’ye kabulde maternal yaş dışında birçok faktörün etkili olması ile ilişkilendirildi.

Astım, DM, kronik HT, obezite gibi tıbbi komorbidite öyküsü olan gebelerin COVID-19’a yakalanma riskinin komorbiditesi olmayan gebelere kıyasla daha yüksek olduğu ve artan COVID-19 ciddiyeti ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir. Smith ve arkadaşlarının yaptığı prospektif meta-analiz çalışmasında, DM, HT ve kardiyovasküler hastalığı olan gebelerin olmayanlara göre COVID-19 şiddeti ve olumsuz gebelik sonuçları açısından daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır (141). Şiddetli veya kritik COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan gebelerin irdelendiği retrospektif bir başka çalışmada, gebelerin %25’inde kronik akciğer hastalığı, %17’sinde ise kalp hastalığı olduğu tespit edilmiştir (142). Karimi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada COVID-19’a bağlı ölen 136 gebenin %31,1’inde DM, %14,1’inde kardiyovasküler hastalık (kronik HT, gestasyonel HT, preeklampsi, HELLP sendromu ve kalp problemleri) ve %9,1’inde astım saptanmıştır (5). Bizim çalışmamızda ise gebelerin %23,9’unda altta yatan bir veya daha fazla hastalık olduğu tespit edildi ancak gebelerde altta yatan hastalık varlığının hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkisi karşılaştırıldığında anlamlı bir bulgu saptanmadı. Bu durumun hastalık şiddeti ile ilişkili bulunan HT, DM ve kardiyovasküler hastalık oranlarının gebelerimizde oldukça düşük olması ve gebelerin yaşlarının daha genç olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Delta varyantı ile enfekte olan aşılammış gebelerde hastaneye yatış, ek oksijen ihtiyacı, YBÜ’ye kabul ve mortalite riskinde artış olduğu, bununla birlikte

olumsuz gebelik sonuçlarına yol açtığı bildirilmektedir. Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, SARS-CoV-2 virüsü varyantlarının tümünün vahşi tip virüse kıyasla hastaneye yatış, YBÜ'ye kabul ve ölüm riskinde farklı derecelerde artışa sahip olduğu ancak en yüksek artışa Delta varyantın neden olduğu tespit edilmiştir (143). Delta öncesi dönem ile Delta baskın dönemin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 29 Ağustos 2021 ile 4 Eylül 2021 tarihleri arasında COVID-19 ile takipli gebelerde, hem vaka sayısı hem de ciddi/şiddetli veya kritik hastalık nedeniyle hastaneye yatış oranının %25'ten fazla arttığı saptanmıştır ($p<0,001$) (144). Amerika'da yapılan bir çalışmada, YBÜ kabulü ile sonuçlanan ciddi ile kritik hastalık oranının Delta baskın dönemde arttığı, ayrıca sezaryen doğum, preterm doğum ve yenidoğan YBÜ'ye kabul gibi olumsuz gebelik sonuçlarının da daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (145). Ülkemizde Haziran 2021'den sonra Delta varyantı baskın varyant haline gelmiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Delta öncesi dönemle karşılaştırıldığında Delta baskın dönemde ciddi-kritik hastalık görülme oranının %13'ten %17,7'ye, YBÜ'ye kabul oranının %4,1'den %11,5'e, maternal mortalite oranının %1,2'den %7'ye yükseldiği görülmüştür (146). Çalışmamızda Ağustos 2021- Ekim 2021 tarihleri arasında vakaların %33 arttığı görüldü. Ayrıca YBÜ kabulü olan 28 gebeden 22'sinin (%78,5), IMV ihtiyacı olan 15 gebeden 12'sinin (%80), mortalite gözlenen 7 gebeden 6'sının (%85,7) Delta baskın dönemde görüldüğü saptanırken istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Ayrıca Delta mutasyonu varlığı ile preterm doğum, yenidoğan YBÜ'ye kabul, doğumsal anomali arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. Bu durum hastanemizde random örnekler üzerinden mutasyon varlığı çalışılması nedeniyle 40 gebede Delta mutasyonu tanımlanmış olup karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememesi ile ilişkilendirildi. Çalışmamızda Delta mutasyonu görülen gebelerden doğan bebeklerin düşük doğum ağırlıklı olma oranının daha yüksek olduğu bulundu. COVID-19'lu gebelerde plasentanın histopatolojik incelemesinde inflamasyon ve vasküler malperfüzyonun varlığı gösterilmiş, özellikle Delta varyantın ciddi plasentit ve daha fazla fetal ölüm ile fetal distresse neden olduğu raporlanmıştır (147). Delta mutasyonu görülen gebelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlıklı olma oranının daha yüksek olması bu durumla ilişkilendirildi.

COVID-19 aşılı, gebelerde SARS-CoV-2 virüsü varyantları dahil olmak üzere COVID-19'a bağlı enfeksiyon gelişmesi, ciddi hastalık ve ölümü önlemede

etkilidir ve uluslararası tüm rehberler gebelikte COVID-19 aşılarını önermektedir (74). Sekiz entegre sağlık kuruluşunun yer aldığı, 14 Aralık 2020- 8 Mayıs 2021 tarihleri arasında ABD’de yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında ≥ 1 doz COVID-19 aşısı (Pfizer-Biontech, Moderna, Janssen) yaptıran gebelerin oranı %16,3 olarak bulunmuştur (148). Amerika’da yapılan sistematik bir derlemede, gebelerde COVID-19 aşı kabul oranının %3- 58,3 arasında değiştiği belirtilmiştir (149). Çalışmamızda gebelerde tam doz aşılama oranı %4,5 olarak bulunmuş olup gebelerin %90,6’sının aşılanmadığı görülmüştür. Bunun en temel sebebi, gebelerin yaklaşık üçte birinin COVID-19 aşı uygulamalarının başlamadığı dönemde enfekte olmasından kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak aşılama oranlarının düşük olmasının, gebelikte COVID-19 aşısının etkinliği, güvenliği, çocuklar üzerinde bilinmeyen uzun vadeli etkileri hakkındaki endişeler ile gebelik kaybına veya doğum kusurlarına neden olma korkusuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda, gebelerin aşılama oranları düşük olduğu için gebelikte aşılama durumunun hastalık şiddeti ve mortalite üzerine etkisi değerlendirilemedi.

COVID-19’lu gebelerde genel popülasyona benzer klinik bulgular gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda COVID-19’lu gebelerde asemptomatik enfeksiyon oranı %8-32,6 arasında değişmektedir (104, 128). COVID-19’lu gebelerde en sık görülen semptomların ateş (%32,8-78), öksürük (%34-70), dispne (%7,3-35,6) ve miyalji (%6-24,4) olduğu bulunmuştur (10, 104). Ülkemizden 533 COVID-19’lu gebeyi içeren prospektif kohort çalışmasında öksürük (%33,4) ve miyalji (%31,5) önde gelen semptomlar olarak bildirilmiştir (150). Bununla birlikte semptomatik COVID-19’lu gebeler asemptomatik olanlarla karşılaştırıldığında YBÜ’ye kabul oranı ve hastalık şiddetinde artış olduğu ancak maternal, fetal, neonatal morbidite- mortalite ve doğumla ilgili olumsuz sonuçların gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur (141). Çalışmamızda asemptomatik gebelerin oranının %14,2 olduğu, semptomatik olanlarda ise en sık görülen semptomların öksürük (%54,9), dispne (%35,4), kas- eklem ağrısı (%31) ve ateş (%19,8) olduğu tespit edildi. Çalışmamızda literatürle benzer olarak ciddi hastalığı olan ve YBÜ’ye kabul edilen gebelerin tamamında COVID-19 semptomu olduğu, ancak yaş, gebelik haftası, maternal mortalite, IMV ihtiyacı ile semptom durumu arasında herhangi bir ilişki olmadığı tespit edildi. Gebelerde ateş oranlarının diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmasının; çalışmalar arasındaki zamansal farklar, mutant suşların ortaya

çıkması, hastaların bu konuda yeterli bilince sahip olmaması ve kontrolsüz parasetamol kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü.

Gebelikte kalp hızı ve oksijen tüketiminde artış, diyaframın yükselmesi, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, artmış ventilasyon gibi fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Djusad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19'lu gebelerde vital bulgulardan nabız, solunum sayısı ve oksijen saturasyon değerlerinde asemptomatik/hafif/orta derecede hastalık ile şiddetli/kritik hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (151). Çalışmamızda bu araştırmaya benzer şekilde, nabız ve vücut sıcaklığının kritik hastalık grubunda diğerlerinden farklı olduğu, solunum sayısı ve oksijen saturasyonunda hafif/orta derecede hastalık, ciddi/şiddetli hastalık ve kritik hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Bu durum hastalık şiddeti arttıkça akciğerlerde görülen inflamasyonun artması, alveollerde oksijen değişiminin bozulması ve kompanzasyon için solunum sayısının artması ile ilişkilendirildi. Ayrıca yapılan regresyon analizlerinde oksijen saturasyon değerinin COVID-19'lu gebelerde hem maternal mortaliteyi hem de YBÜ'ye kabulü öngörmede ilişkili parametre olduğu bulundu.

Gebelik sırasında laboratuvar değerlerindeki fizyolojik değişiklikler, COVID-19'lu gebelerde laboratuvar değerlerinin yorumlanmasını etkileyebilir. Bununla birlikte, COVID-19'lu gebelerde en sık görülen bulgular nötrofili, lenfopeni ve CRP yüksekliğidir. Allotey ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, COVID-19'lu gebelerde en yaygın görülen laboratuvar bulguları CRP yüksekliği (%51), PCT yüksekliği (%32), lenfopeni (%33) ve lökositoz (%28) olarak bulunmuştur (10). Sistematik başka bir derlemede, COVID-19'lu gebeler üzerinde yapılan yüksek kaliteli çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, bu hasta grubunda lenfopeni %29-68,2, trombositopeni %2,7-8,4, CRP yüksekliği %40,8-70,3 ve yüksek KCFT düzeyi %8-27,3 olarak saptanmıştır (104). COVID-19'lu gebelerde laboratuvar bulguları ile hastalık şiddetini değerlendiren bir çalışmada, laboratuvar parametrelerinden üre, ALT, AST, LDH, albümin, ferritin, D-dimer, CRP ve PCT'de asemptomatik/hafif/orta şiddette hastalıkta ciddi/kritik hastalık grubuna göre fark saptanmıştır. Ancak gebelerde COVID-19 ciddiyetini en çok etkileyen laboratuvar parametreleri AST, albümin ve D-dimer olarak bulunmuştur (151). Lombardi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19'lu gebelerde CRP'nin hastalık şiddetini değerlendirmek ve hastalığın seyrini takip etmek için önemli bir biyobelirteç olduğu

vurgulanmıştır (152). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, ferritin ve AST seviyelerinin şiddetli COVID-19 vakalarında hafif/orta derecede hastalıktan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış, özellikle CRP ve ferritin kombinasyonunun hastalık şiddetini tahmin etmede faydalı olabileceği vurgulanmıştır (153). Çalışmamızda ise lökosit, nötrofil, lenfosit, üre, LDH, CK, ferritin, troponin, fibrinojen ve CRP değerlerinin hastalık şiddeti ile anlamlı ilişkisi olduğu ve tüm gruplar arasında en anlamlı farkın CRP’de olduğu bulundu. Yapılan regresyon analizlerinde nötrofil, INR, fibrinojen ve albümin değerinin hastalık şiddetini, CRP’nin YBÜ’ye kabulü, D-dimer ve CRP’nin maternal mortaliteyi öngörmeye ilişkili parametreler olduğu tespit edildi. Normal popülasyonda lökosit sayısı, CRP, PCT, LDH, ferritin ve D-dimer gibi bazı inflamatuvar biyobelirteçler COVID-19’un ciddiyeti ile ilişkilendirilmiş olup (154) çalışmamızda gebelerde de bu parametrelerin benzer şekilde hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu saptandı.

Gebe olmayanlara kıyasla gebelerde ciddi hastalık riskinin arttığı CDC tarafından raporlanmıştır. Bu raporda, COVID-19’lu gebelerin %31,5’inin hastaneye yatırıldığı, aynı yaşta gebe olmayan kadınlarda bu oranın %5,8 olduğu bildirilmiştir (7). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerin %55,7’si hastaneye yatırılmış ve hastanede kalış süresi ortalama $4,43 \pm 3,5$ gün bulunmuştur (150). Çalışmamızda ise SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan gebelerin %82,1’inin hastaneye yatırıldığı, hastanede yatış süresinin ortalama $8,0 \pm 7,15$ gün olduğu tespit edildi. Bu durumun, üçüncü basamak sağlık kuruluşu ve refere merkez olmamız nedeniyle hastanemizde daha ağır klinikte hastaların takip edilmesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Şiddetli COVID-19’lu gebelerde olumsuz anne ve yenidoğan sonuçlarının literatürde daha sık olduğu belirtilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda asemptomatik hastalık ve hafif hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında şiddetli- kritik COVID-19 olan gebelerde YBÜ’ye kabul, mekanik ventilasyon ihtiyacı, preeklampsi, gestasyonel DM, sezaryen doğum ve preterm doğum oranlarında belirgin artış olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak şiddetli- kritik anne hastalığı, yenidoğan YBÜ’ye kabul ve düşük doğum ağırlığı ile de ilişkilendirilmiştir (119, 132). Başka bir çalışmada şiddetli COVID-19’u olan gebelerde preterm doğum riskinin 2,4 kat arttığı saptanmıştır (103). Çalışmamızda kritik hastalığı olan gebelerde YBÜ’ye kabul, preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, yenidoğan YBÜ’ye kabul oranlarının arttığı literatürle benzer olarak bulundu. Bebeklerde IMV

ihtiyacı ve yenidoğan ölümünün ciddi/şiddetli ve kritik hastalık grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi. Kritik COVID-19'lu gebelerde artmış sistemik inflamatuvar yanıtın fetal distrese yol açması, preeklampsi oranlarında artış olması ve acil sezaryen doğum sıklığının daha yüksek olması sonucunda preterm doğum oranlarının artması ile ilişkilendirildi. Buna ek olarak düşük doğum ağırlıklı bebek olma olasılığının artması, COVID-19'a bağlı plasental fetal vasküler malperfüzyon gelişmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca yenidoğan YBÜ'ye kabul ve yenidoğanın artmış IMV ihtiyacı preterm doğum oranlarının artması ile ilişkilendirildi.

COVID-19'lu gebelerin, gebe olmayan kadınlara kıyasla YBÜ'ye kabul, IMV ihtiyacı ve mortalite riski daha yüksektir. Vergara Merino ve arkadaşlarının yaptığı 52 çalışmanın sistematik derlemesinde, maternal mortalite oranı %0 ile 11,1 arasında, YBÜ'ye kabul oranı %2,1 ile 28,5 arasında değiştiği raporlanmıştır (155). PregCOV-19 sistematik derlemesinde, COVID-19'lu gebe kadınların %4'ünde (%3-5; 119 çalışma, 176 686 gebe) YBÜ ihtiyacı olduğu, %2'sinde (%1-3; 72 çalışma, 168 378 kadın) IMV gerektiği ve %0,2'sinde (123 çalışma, 179 981 kadın) maternal mortalite görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca gebe olmayanlarla kıyaslandığında, gebelerde YBÜ'ye kabul edilme (OR:2,61) ve IMV ihtiyacının (OR:2,41) daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Başka bir sistematik derlemede, YBÜ'ye kabul oranlarının %3 ile 10, IMV ihtiyacının %1,4 ile 5,5 arasında değiştiği, maternal mortalite oranlarının %2'nin altında olduğu ve en büyük örneklemede bu oranın %0,6 (73/11580) olduğu bildirilmiştir (104). Çalışmamızda ise YBÜ kabul edilme %10,4, IMV ihtiyacı %5,6 ve maternal mortalite %2,6 olarak daha yüksek oranda bulundu. Bu durumun, üçüncü basamak sağlık kuruluşu olmamız nedeniyle hastanemize daha ağır klinikte hastaların başvurusunun olması, aynı zamanda ciddi/şiddetli veya kritik hastalığı olan ve hastanede yatırılarak takip edilmesi gereken gebelerin merkez ve ilçe hastanelerinden hastanemize sevk edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

COVID-19'lu gebelerde artan maternal yaş, yüksek VKİ, önceden var olan herhangi bir komorbidite, preeklampsi ve gestasyonel DM'nin COVID-19'a bağlı şiddetli hastalık gelişmesi ve YBÜ'ye kabul ile ilişkili risk faktörleri olduğu tanımlanmıştır (10). Çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında YBÜ'ye kabul ile ilişkili iki farklı model geliştirilmiş, ilkinde anne yaşı, VKİ ve gebeliğin üçüncü trimesterinde tanı alma değişkenleri (açıklayıcılık %73), ikincisinde VKİ, alt solunum yolu semptomları, nötrofil-lenfosit oranı ve CRP değişkenleri dahil

edilmiştir (açıklayıcılık %85). Her iki modelde de yüksek riskli sınıflandırma, daha kısa tanı ile YBÜ'ye yatış aralığı, daha yüksek anne ölümü ve preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir (156). Çalışmamızda COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabul ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde COVID-19'a bağlı kritik hastalık, ileri gebelik haftası, uzun hastaneye başvuru süresi, yüksek lökosit değeri, düşük lenfosit değeri, LDH, ferritin, PCT, CRP değerlerinin yüksekliği, gestasyonel DM, gebelik HT'si ve preeklampsi varlığının ilişkili olduğu, maternal yaş, aşı durumu ve SARS-CoV-2 mutasyon varlığının ilişkili olmadığı tespit edildi. COVID-19'lu gebelerde YBÜ'ye kabulü öngörmede yapılan regresyon analizinde açıklayıcılık %53,9 olarak saptandı. Bu analizde oksijen saturasyon değerinin düşüklüğü ve CRP yüksekliği YBÜ'ye kabul ile ilişkili faktörler olarak bulundu. Özellikle saturasyon değerinin $\leq$ %90 olması gebelerde YBÜ ihtiyacını 9,58 kat arttırdığı tespit edildi.

COVID-19'lu gebeler, gebe olmayanlara kıyasla benzer radyolojik görüntüleme bulguları gösterir. Jafari ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, COVID-19'lu gebeler ve gebe olmayanların akciğer röntgeni ve toraks BT bulguları değerlendirilmiş, COVID-19'lu gebelerin (n:3361) %89'unda anormal radyolojik bulgular olduğu saptanmıştır. Gebelerde en yaygın görülen radyolojik bulgular %68'inde bilateral tutulum, %57'sinde buzlu cam opasiteleri ve %41'inde konsolidasyon bulguları olduğu tespit edilmiştir. Bu meta-analizde gebelerde buzlu cam opasiteleri görülme sıklığı konsolidasyondan daha yaygın bulunmuştur (157). De Medeiros ve arkadaşlarının meta-analizinde ise COVID-19'lu 1071 gebeye toraks BT çekilmiş, gebelerin %65'inde bilateral veya tek taraflı pnömoniye rastlanmış ve en sık görülen bulgu buzlu cam opasitesi (%31) olarak bulunmuştur (158). Çalışmamızda radyolojik görüntüleme yapılan hastaların %81,7'sinde anormal radyolojik bulgu saptandı. En sık görülen radyolojik bulgular gebelerin %60,7'sinde görülen buzlu cam opasiteleri ve %33,6'sında görülen buzlu cam opasiteleri+ konsolidasyon bulgusu olup literatürle benzer bulundu.

Gebelerde, COVID-19 tedavisi için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Toplam 62 çalışmadan 31 016 gebenin dahil edildiği bir meta-analizde, gebelerin %45,8'inde antibiyotik kullanımı, %41,3'ünde hidroklorokin ve %33,4'ünde antiviral kullanımı olduğu raporlanmıştır (103). Di Toro ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, gebelerin %34'ünde (n:623) antiviral tedavi, %77'sinde (n:168) antibiyotik tedavisi kullanıldığı tespit edilmiştir (159). Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada (n:533), gebelerin %48,9'u COVID-19 tedavisi

almış olup %10,3'ü hidroksiklorokin, %6,2'si lopinavir/ritonavir, %1,1'inde favipiravir kullanılmıştır (150). Çalışmamızda gebelerin %41,4'ünde T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı tedavi rehberi doğrultusunda antiviral tedavi kullanıldı. Antiviraller arasında en sık lopinavir/ritonavir en az hidroksiklorokin tercih edildi. Antiviral kullanım oranımızın yüksek olmasının komplike COVID-19'lu gebe sayımızın fazla olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda antibiyotik kullanım oranı %47,4 ile mevcut çalışmalara nispeten düşük oranda saptandı. Bu durum SARS-CoV-2 enfeksiyonunun viral bir enfeksiyon olması, klinisyenlerin gebelerde antibiyotik kullanımında daha titiz davranması ve daha kısıtlı endikasyon dahilinde uygun antibiyotiklerin tercih edilmesi ile ilişkilendirildi.

COVID-19 tedavi yönergeleri kılavuzunda, anne ölümlerini azaltmada potansiyel yararı göz önüne alındığında, ek oksijen ihtiyacı olan veya mekanik ventilatöre bağlanan COVID-19'lu gebelerde deksametazon kullanılması önerilmiştir. Ancak deksametazon plasentadan geçebildiği için klinisyenler gebelerde prednizolon/ metilprednizolon tercih edilmesini vurgulamışlardır. Antisitokin tedavileri (tosilizumab, anakinra) ve konvelesan plazmanın gebelikteki rolü net değildir. Bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (160). Lassi ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, gebelerin %22,5'inde (4 çalışma) konvelesan plazma, %16,2'sinde (6 çalışma) immunoterapi ve %14,7'sinde (8 çalışma) kortikosteroid tedavilerinin kullanıldığı saptanmıştır. Ayrıca gebelerin %20,6'sının oksijen tedavisi aldığı görülmüştür (103). Ocak-Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19'u olan 336 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, gebelerin %36,1'inde sistemik steroid tedavisi kullanıldığı ve bu gebelere en sık deksametazon (%90,1) uygulandığı tespit edilmiştir (161). Ülkemizden prospektif bir kohort çalışmasında, gebelerin %3,7'sine sistemik kortikosteroid ve %0,5'ine konvelesan plazma tedavisi verilmiştir (150). Erol ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kohort çalışmasında 12'si hafif, 24'ü orta-ağır şiddette COVID-19'u olan toplam 36 gebeye konvelesan plazma verilmiş, sonuca ilişkin veriler sınırlı olmakla beraber hafif ve orta şiddetli COVID-19'lu gebelerde erken konvelesan plazma kullanılmasının laboratuvar ve ventilasyon parametrelerinde iyileşmelerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (162). Yayımlanan literatür verilerinin analizi sonucunda, şiddetli COVID-19'lu gebelerde uygulanan konvelesan plazmanın faydalı maternal ve fetal etkilerini destekler bulgular olduğu görülmüştür (163). Çalışmamızda gebelerin %50,7'sinde ek oksijen ihtiyacı oldu. Bu hastalardan %32,8'ine steroid tedavisi verildi ve rehber önerileri doğrultusunda

metilprednizolon tercih edildi. Toplam 88 gebede kortikosteroid ve 48 gebede konvelesan plazma tedavisi kullanıldı. Yapılan literatür araştırmasında, gebelerde konvelesan plazmanın kullanıldığı en büyük örneklemin bizim çalışmamızda olduğu görüldü. Çalışmamızda mortalite gözlenen gebelerde kortikosteroid tedavisi verilme oranının daha yüksek olduğu bulundu. Bu çalışmada, konvelesan plazma ve steroid tedavilerinin mortalite üzerine olumlu etkisi saptanmadı.

Hem COVID-19'un tromboembolik olay riskinde artışı neden olması, hem de gebeliğin kendisi hiperkoagülabilitateye yatkınlık oluşturmaması nedeniyle hastanede yatan tüm gebelere VTE profilaksisi kullanılması önerilmektedir. Lassi ve arkadaşları, gebelerin %50,6'sında antikoagülan kullanımı olduğunu saptamıştır (103). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kohort çalışmasında gebelerin %41,3'ünde DMAH kullanılmıştır (150). Çalışmamızda ise antikoagülan kullanım oranı %92,9 bulundu. Bu oranın yüksek olmasının, çalışmamızda hastanede yatan gebe sayısının fazla olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

COVID-19 geçiren gebelerin çoğunluğunun üçüncü trimesterde enfekte olduğu saptanmıştır. Amerika'da 22 farklı eyaletten elde edilen SET-NET çalışmasında, analize dahil edilen 35 200 gebeden %50,8'inin üçüncü trimesterde, %30,8'inin ikinci trimesterde ve %18,3'ünün birinci trimesterde enfeksiyon geçirdiği bildirilmiştir (164). Ülkemizden Şahin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kohort çalışmasında, 533 gebe takip edilmiş, bunların %44,7'si üçüncü trimesterde, %30,9'u ikinci trimesterde, %24,4'ü birinci trimesterde COVID-19 tanısı almıştır (150). Bununla birlikte birden çok çalışmada, SARS-CoV-2 virüsü ile üçüncü trimesterde enfekte olan gebelerin kritik hastalık, YBÜ'ye kabul, maternal mortalite açısından birinci ve ikinci trimester enfeksiyonuna göre daha yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir (105, 118). Çalışmamızda hastaların %14,9'u birinci trimesterde, %32,5'i ikinci trimesterde ve %52,9'u üçüncü trimesterde SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş olup diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda birinci trimesterde COVID-19 semptom görülme oranının ikinci ve üçüncü trimesterde olan gebelere göre daha düşük olduğu saptandı. Bununla birlikte üçüncü trimesterde olan gebelerde ciddi-şiddetli, kritik hastalık görülme ile YBÜ'ye kabul oranlarının birinci ve ikinci trimestere göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak maternal mortalite ile gebelik trimesteri arasında ilişki saptanmadı. Bu durum maternal mortalite gözlenen gebe sayımızın az olması ile ilişkilendirildi.

COVID-19'lu gebeler incelendiğinde COVID-19 olmayanlara göre daha yüksek oranda gebelikle ilişkili komplikasyonlar tanımlanmıştır. INTERCOVID çok uluslu kohort çalışmasında, COVID-19 olan gebelerde olmayanlara kıyasla gestasyonel DM (%11,6'ya kıyasla 8,4), maternal HT, preeklampsi veya eklampsi (%15'e kıyasla %9,4) varlığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p \leq 0,001$) (127). Jering ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında COVID-19'lu gebelerde preeklampsi %8,8, eklampsi %0,1, HELLP sendromu %0,5 oranında bulunmuş ve COVID-19 varlığı daha yüksek preeklampsi olasılığı (düzeltilmiş odds ratio (aOR)= 1,21; $p < 0,001$) ile ilişkilendirilmiştir (140). UKOSS ulusal kohort çalışmasında COVID-19'lu gebelerde preeklampsi görülme oranı %2 olarak diğer çalışmalara kıyasla daha düşük oranda bulunmuştur (128). Çalışmamızda gestasyonel DM %5,2 ve gebeliğin hipertansif bozuklukları (gebelik HT, preeklampsi, eklampsi) %5,9 olarak mevcut literatüre benzer oranda bulunmuştur.

COVID-19 tanısı olan gebelerde sezaryen doğum oranının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (%52,8'e karşı %38,5; $p < 0,01$) (127). Pappapanou ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, sezaryen doğum oranının %52,3-94 arasında değiştiği ve bu oranın en büyük örnekleme sahip çalışmada (n:1060) %54,8 olduğu belirtilmiştir (104). Vousden ve arkadaşlarının yaptığı ulusal kohort çalışmasında semptom durumundan bağımsız olarak COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışın artmış sezaryen doğum ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (128). Başka bir çalışmada ise COVID-19 hastalık şiddeti ciddi-kritik olan gebeler asemptomatik olanlara kıyasla artmış sezaryen doğum riski (%59,6 ya kıyasla %34; aRR: 1,57) ile ilişkilendirilmiştir (119). Ülkemizden yapılan çalışmalara bakıldığında; COVID-19'lu gebelerde bildirilen sezaryen doğum oranı çok merkezli bir çalışmada (165) %71,2 iken, prospektif bir kohort çalışmasında (150) %66,4 olarak bulunmuştur. Pandemi öncesi bildirilen 2019 sağlık istatistikleri raporunda Türkiye'de sezaryen doğum oranının %54,4 olduğu saptanmıştır (166). Türkiye, DSÖ'nün yayınladığı 2015 verilerine göre dünyada en fazla sezaryen doğum oranlarına ulaşan ilk 5 ülke arasına girmiştir. Bu nedenle diğer ülkelerde pandemi ile sezaryen doğum oranlarında bildirilen artış ülkemiz için genellenemeyebilir. Çalışmamızda, COVID-19'lu gebelerin %71,1'inde (n:190) gerçekleşen doğum şekli sezaryen doğum idi. Bununla birlikte, 62 gebede acil sezaryen endikasyonu olduğu, bunlardan 22'sinin COVID-19'a bağlı solunum

sıkıntısı nedeniyle geliştiği saptandı. Çalışmamızda sezaryen doğum oranları ülkemizden yapılan çalışmalarla benzer oranda bulundu.

COVID-19, olumsuz gebelik sonuçları ve yenidoğan komplikasyonları için artan risk ile ilişkilidir. PregCOV-19 sistematik derlemesinde farklı olarak COVID-19 olmayan gebelerle karşılaştırıldığında COVID-19'lu gebelerde ölü doğum ve neonatal ölüm riskinin arttığı saptanmıştır (10). Yapılan bir çalışmada, COVID-19'lu gebelerde ölü doğum oranı %0,6-2,4 (en büyük örneklem %0,6; 18/2837), abortus oranı $\leq$ %2 saptanmış, yenidoğan ölüm oranının %2,4 olduğu (en büyük örneklemde %0,3) bulunmuştur (104). Sistematik bir derlemede, COVID-19'lu gebelerde ölü doğum (%1,9) ve neonatal ölüm (%3) nadir görülmesine rağmen karşılaştırmalı analizlerde COVID-19'un ölü doğum (OR:2,36) ve neonatal ölüm (OR:3,35) riskini önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur (167). Başka bir çalışmada COVID-19'lu gebelerin %0,5'inde (193/35 767) gebelik kaybı görülmüştür (164). Ayrıca güncel CDC raporunda gebelerde COVID-19 ilişkili rölatif ölü doğum riskinin Delta varyant baskın dönemde önemli ölçüde arttığı, Delta öncesi dönemde 1,47 olan düzeltilmiş rölatif riskin delta baskın dönemde 4,04'e yükseldiği bulunmuştur (129). Çalışmamızda abortus oranı %1,9, ölü doğum oranı %1,9, neonatal ölüm oranı %4 olarak saptandı. Abortus ve ölü doğum oranları literatürle benzer bulunurken neonatal ölüm oranının literatürde yer alan çalışmalardan yüksek olması, Haziran 2020-Mart 2022 tarihleri arasında Delta baskın varyantın da görüldüğü uzun bir dönemde çalışmanın gerçekleştirilmesi ve preterm doğum oranlarının yüksek olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olan preterm doğumun COVID-19'lu gebelerde görülme oranı daha yüksektir. INTERCOVID çok uluslu kohort çalışmasında, COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum haftası $37,9 \pm 3,3$ olarak bulunmuş ve COVID-19'lu gebelerde COVID-19 olmayanlara göre erken doğum (23,2'ye kıyasla 13,4) oranlarında anlamlı artış saptanmıştır ($p \leq 0,001$) (127). Pappapanou ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, erken doğum oranının %20,6-63,8 (en büyük örneklem %20,6; n:386) arasında değiştiği tespit edilmiştir (104). Ayrıca CDC raporuna göre 3 912 bebek arasında %12,9'unda preterm doğum olduğu ve 2019'da genel Amerika popülasyonunda bildirilenden (%10,2) daha yüksek oranda saptandığı raporlanmıştır. Preterm doğumlardan %9,1'i geç preterm, %1,3'ü orta preterm, %1,8'i çok preterm, %0,8'i aşırı preterm doğum olarak bulunmuştur (126). Lassi ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada dahil edilen 31 016 gebeden %23,4'ünde preterm doğum, %18,2'sinde çok preterm (<32 hafta) doğum olduğu bulunmuştur (103). Ülkemizdeki COVID-19 öncesi erken doğum sıklığı çeşitli merkezlerden yapılan çalışmalarda %10-15 arasında değişmekte, ülke genelinde yaklaşık %12 olduğu bildirilmektedir (168). Çalışmamızda COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum haftasının $37,14 \pm 3,05$ olduğu ve yenidoğanların %28'inde preterm doğum görüldüğü bulundu. Preterm doğumların %17,5'i geç preterm, %3'ü orta preterm, %6,5'i çok preterm, %1'i aşırı preterm doğum olduğu saptandı. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Ancak COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerde bulduğumuz preterm doğum oranının, hem ülkemizde pandemi öncesinde yapılmış çalışmalara göre daha yüksek, hem de CDC raporunda bildirilen preterm doğum oranından daha yüksek olduğu saptandı. Bu durum çalışmanın Delta varyant dönemini kapsayan geniş bir zaman aralığında gerçekleştirilmesi ve ciddi COVID-19 ile takip edilen gebelerin sayısının fazla olması ile ilişkilendirildi.

COVID-19 semptom durumuna göre preterm doğum riski değerlendirildiğinde, UKOSS ulusal kohort çalışmasında semptomatik COVID-19'lu gebelerde, asemptomatik gebelere göre erken doğum riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (%19'a kıyasla %9; aOR:1,88; %95 GA:1,2-2,9) (128). Bu çalışmadan farklı olarak CDC raporunda, preterm doğum sıklığının annenin semptom durumuna göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p=0,62$) (126). Gözlemsel bir kohort çalışmasında hastalık şiddetine göre erken doğum riski değerlendirildiğinde, ciddi-kritik COVID-19'u olan gebelerde asemptomatik olanlara kıyasla erken doğum riskinde artış olduğu rapor edilmiştir (%41,8'e kıyasla %11,9; aRR 3,53). Ancak hafif ve orta şiddette COVID-19 ile asemptomatik gebeler kıyaslandığında olumsuz perinatal sonuçlar açısından bir ilişki saptanmamıştır (119). Lassi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şiddetli COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerde preterm ($RR=4,91$) ve çok preterm doğum riskinin ($RR=8,47$) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (103). Çalışmamızda semptom durumu ile preterm doğum sıklığı arasında ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamızda asemptomatik gebe sayısının az olması ile ilişkilendirildi. Bununla birlikte çalışmalarla benzer olarak COVID-19'a bağlı hastalık şiddeti arttıkça doğum haftalarının azaldığı ve kritik hastalık grubunda ortalama doğum haftasının 33,5 (min-max: 23-40) olduğu tespit edildi.

Preterm doğum sıklığının enfekte olunan gebelik trimesteri ile olan ilişkisine bakıldığında, CDC'nin yayınladığı raporda üçüncü trimester enfeksiyonunun birinci ve ikinci trimester enfeksiyonuna kıyasla daha yüksek preterm doğum sıklığı (%17,8'e karşı %11,8; aPR 1,44 %95 GA: 1,35–1,54) ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (164). Çalışmamızda farklı olarak CDC raporunda bildirilen enfekte olunan gebelik trimesteri ile preterm doğum sıklığı arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda üçüncü trimester enfeksiyonu olan gebelerden doğan bebeklerde preterm doğum sıklığı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Bu durum enfekte olunan gebelik trimesterlerinin eşit dağılmaması ile ilişkilendirildi.

Preterm doğum ile ilişkili diğer faktörlere bakıldığında, ek oksijen ve IMV ihtiyacı, YBÜ'ye kabul, doğum ile annenin PCR pozitifliği arasında geçen süre ile preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Bu durum annede olan ciddi hastalığın fetal distresse neden olarak preterm doğum riskini arttırması ile ilişkilendirildi. Ancak ek komorbid durum varlığı ve maternal mortalite arasında ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamızda yer alan gebelerde ek komorbid durum ve maternal mortalite sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı daha fazla görülmekte, yapılan çalışmalarda özellikle ciddi/şiddetli ve kritik maternal hastalığın düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. INTERCOVID çok uluslu kohort çalışmasında, COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde ortalama doğum ağırlığı $2,96 \pm 0,7$ kg iken düşük doğum ağırlığı oranı %20,5 (n:145) olarak saptanmış, bu bebeklerin doğum ağırlığı ($p \leq 0,001$), uzunluğu ve baş çevresi ölçümlerinde normal popülasyondan daha düşük değerlere sahip olduğu raporlanmıştır (127). Pappapanou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı %7,8- 47,4 (en büyük örnekleme %7,8) olarak bulunmuştur (104). Lassi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerin %16,6'sında düşük doğum ağırlığı olduğu ve ortalama doğum ağırlıklarının 2937,88 g saptandığı bildirilmiştir. Prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında maternal COVID-19 maruziyeti olan bebeklerin ortanca doğum kilosu 3242,5 (2950-3550), boy 50 cm, baş çevresi 34 cm olarak bulunmuştur (137). Çalışmamızda COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum kilosu $2903,07 \pm 735,36$ g, boyu $48,71 \pm 2,58$ cm, baş çevresi $33,71 \pm 2,58$ cm olarak bulundu. Ayrıca bebeklerin %25,5'inin düşük doğum ağırlıklı

olduğu, bunlardan %5'inin çok düşük doğum ağırlıklı ve %1'inin aşırı düşük doğum ağırlıklı olduğu saptandı. Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı literatürdeki diğer çalışmalarla benzer oranda tespit edildi. Çalışmalarda COVID-19'lu gebelerde yapılan plasental histopatolojik incelemeler sonucunda maternal vasküler malperfüzyon, perivillöz fibrin artışı ve intervillöz tromboz varlığı gösterilmiştir. Bu bilgiler maternal COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı görülme oranının yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Doğum ağırlığı ile hastalık şiddetinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında Metz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doğum ağırlığı ortalaması ciddi-kritik grupta $2,841 \pm 726,1$ kg, hafif-orta şiddette hastalık varlığında $3,174 \pm 600,1$ kg ve asemptomatik enfeksiyonda $3,205 \pm 603,9$ kg olarak hesaplanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ek olarak şiddetli COVID-19'lu anneden doğan bebeklerde ortalama doğum ağırlığının daha düşük ($-802,79$) olduğu raporlanmış ve şiddetli-kritik maternal hastalık düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (103). Çalışmamızda literatürle benzer olarak kritik COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlıklı bebek olma oranının daha yüksek olduğu ve bu grupta ortalama doğum kilosunun 1975 g (min-max: $540-3515$) olarak bulunduğu görüldü. Çalışmamızda kritik hasta grubunda ortalama doğum kilosunun düşük olması plasental inflamasyon ve maternal vasküler malperfüzyonun varlığı ile ilişkili olabileceği gibi preterm doğum oranının yüksek olması ile de ilişkili olabilir.

Literatürde düşük doğum ağırlıklı bebek ve çoklu risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamakla birlikte, çalışmamızda COVID-19'lu gebelerde ek oksijen ve IMV ihtiyacı olması, YBÜ'de yatışı, Delta mutasyonu ile enfekte olması, doğumda annenin PCR pozitifliği üzerinden geçen sürenin kısa olması durumlarında düşük doğum ağırlıklı bebek olma oranı daha yüksek bulundu. Bu durum maternal şiddetli hastalığın bir sonucu olarak bebeklerde düşük doğum ağırlığına neden olması ile ilişkilendirildi.

Yapılan çalışmalarda COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde yenidoğan YBÜ ihtiyacı oranı daha yüksek bulunmuş ve üçüncü trimesterde SARS-CoV-2 ile enfekte olan gebelerden doğan bebeklerde diğer trimester enfeksiyonlarına göre yenidoğan YBÜ ihtiyacı oranında artış gözlenmiştir. PregCOV-19 sistematik derlemesinde, COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerin %25'inin yenidoğan YBÜ'ye kabul edildiği ve COVID-19 olmayan gebelerden doğan bebeklere göre

yenidoğan YBÜ'ye kabul riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). UKOSS ulusal kohort çalışmasında erken doğan bebeklerin çoğunun yenidoğan YBÜ ihtiyacı (n:98, %63) olduğu saptanmış (128), başka bir çalışmada ise term bebeklerde yenidoğan YBÜ ihtiyacının %5,6 oranında olup bu oranın üçüncü trimester enfeksiyonu olan gebelerden doğan bebeklerde daha yüksek (%6,7) olduğu tespit edilmiştir (164). Ayrıca CDC'nin yayınladığı raporda yenidoğan YBÜ'ye kabul %10,9 oranında bulunmuş, bu oran birinci ve ikinci trimesterde enfekte olan gebelerden doğan bebeklerde %10,2 iken üçüncü trimesterde enfekte olanlarda %11,6 olarak tespit edilmiştir (164). Ülkemizden 125 yenidoğanın değerlendirildiği çok merkezli prospektif kohort çalışmasında yenidoğan YBÜ'ye kabul oranı %86,4 olarak oldukça yüksek oranda saptanmıştır (165). Çalışmamızda COVID-19'lu anneden doğan bebeklerde yenidoğan YBÜ'ye kabul oranının %24,5 olduğu, bu bebeklerin %8'inin term, %16,5'inin ise preterm olduğu tespit edildi. Bununla beraber preterm doğan bebeklerin %58,9'unun yenidoğan YBÜ ihtiyacı olduğu görüldü. Çalışmamızda yenidoğan YBÜ'ye kabul oranlarının diğer çalışmalardan daha yüksek olması ağır maternal hastalık görülen gebelerin sayısının fazla olması ve buna bağlı preterm doğum riskinin daha yüksek olması ile ilişkilendirildi. Ancak yenidoğan YBÜ'ye kabul ile gebelik trimesteri arasında ilişki saptanmadı. Bu durum enfekte olunan gebelik trimesterlerinin eşit dağılmaması ile ilişkilendirildi.

Semptomatik COVID-19'lu anne bebeklerinde yenidoğan YBÜ'ye kabul, asemptomatik COVID-19'lu anne bebeklerine göre 2 kat daha fazla bulunmuştur (128). Metz ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında, maternal hastalık şiddeti ile yenidoğan YBÜ'ye kabul arasında anlamlı ilişki olduğu ($p<0,001$), yenidoğan YBÜ'ye kabul oranlarının maternal ciddi-kritik hastalıkta %50,4, hafif-orta şiddette hastalıkta %19,2 ve asemptomatik enfeksiyonda %16 olduğu bulunmuştur (119). Çalışmamızda literatürden farklı olarak semptom durumu ile yenidoğan YBÜ'ye kabul arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu durumun asemptomatik hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda literatürle benzer olarak kritik COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerde yenidoğan YBÜ'ye kabul oranının daha fazla olduğu bulundu. Bu durum şiddetli maternal hastalığın olumsuz gebelik sonuçlarına yol açması ile ilişkilendirildi.

Literatürde yenidoğan YBÜ ihtiyacı ile ilgili çoklu risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda gebelerde ek oksijen ve IMV ihtiyacı, YBÜ'ye kabul, maternal mortalite ve gestasyonel DM'nin

yenidoğan YBÜ'ye kabul ile ilişkili olduğu tespit edildi. Bu durum ciddi maternal hastalığı olan gebelerden doğan bebeklerin düşük doğum ağırlıklı ve preterm doğum oranlarının yüksek olması, gestasyonel DM'li gebelerde preeklampsinin daha yüksek olması, makrozomi, neonatal solunum sıkıntısı, doğumsal anomali gibi olumsuz sonuçların olması ile ilişkilendirildi.

Mevcut çalışmalara göre SARS-CoV-2 pozitif gebelerden doğan bebeklerde doğum kusurlarının olumsuz sonuçlarında artışa dair bulguya rastlanmamıştır (124). Ulusal tahminlere göre enfeksiyonun zamanlamasından bağımsız, COVID-19'lu anneden doğan bebekler arasında doğum kusurlarının arttığına dair bir durum raporlanmamıştır. Konjenital anomaliler tüm canlı doğumların yaklaşık %3'ünü etkiler (169, 170). COVID-19 lu anne bebeklerinde bu oranın arttığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Güncel CDC raporunda COVID-19'lu anneden doğan bebeklerde doğum kusurlarının prevalansı 10 000 canlı doğumda 553,4 olarak bulunmuş ve enfeksiyon geçirilen trimestere göre fark saptanmamıştır. (164). Gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren gebelerden doğan bebeklerde, 10 000 canlı doğumda görülen doğum kusurlarının genel prevalanslarına bakıldığında; merkezi sinir sistemi için 20,9 (%95 GA; 11,9-30,0), kardiyovasküler sistem için 136,3 (%95 GA; 115,6-157,0), göz için 2,1 (%95 GA; 0-4,3), kulak için 26,5 (%95 GA 16,6-36,3), orofasiyal kusurlar için 15,0 (%95 GA; 7,8-22,3), yarık damak olan veya olmayan yarık dudak için 11,7 (%95 GA; 5,8-17,6), gastrointestinal sistem için 60,0 (%95 GA; 45,7-74,5), genitoüriner sistem için 86,1 (%95 GA; 70,9-101,3), kas-iskelet sistemi için 70,6 (%95 GA; 55,1-86,2), polidaktili için 13,3 (%95 GA; 6,2-20,5), kromozomal anomali için 15,3 (%95 GA; 7,6-23,1) olarak saptanmıştır (164). Ülkemizde ise ulusal konjenital anomaliler sürveyans sistemi bulunmaması nedeniyle konjenital anomalilerden etkilenen doğum sayısının gerçek büyüklüğü bilinmemektedir (171). Çalışmamızda 35 bebekte doğum kusuru olduğu saptandı. Bu doğum kusurlarının kardiyovasküler anomaliler hariç normal popülasyona göre benzer olduğu bulundu.

Normal popülasyonda konjenital kalp hastalıkları en sık rastlanan doğumsal yapısal bozukluk olup, 1000 canlı doğumda 8-10 bebekte görülmektedir (172). Bu oran prematüre bebeklerde (%2, PDA hariç) daha yüksektir (173). Güncel CDC raporunda gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren gebelerden doğan bebeklerde, 10 000 canlı doğumda görülen doğum kusurlarının genel prevalanslarına bakıldığında; kardiyovasküler sistem için 136,3 (%95 GA; 115,6-157,0), kritik

doğuştan kalp hastalığı için 13,5 (%95 GA 7,4-19,6), ASD için 58,3 (%95 GA 45,5-71,2), pulmoner kapak atrezisi ve stenozu için 3,4 (%95 GA; 0,8-6,1), VSD için 43,1 (%95 GA; 30,8-55,3) olarak saptanmıştır (164). Çalışmamızda 2 bebekte majör kardiyovasküler konjenital anomali (Bebek 5: trunkus arteriozus, tek atrium, tek ventrikül; Bebek 21: aort koarktasyonu) tespit edildi. Prematüre bebeklerde görülen PDA çıkarıldığında bebeklerin 13'ünde kardiyovasküler sistem kusuru mevcuttu ve 9'unda ASD tespit edildi. Genel prevalansa göre değerlendirildiğinde çalışmamızda doğumsal kardiyovasküler sistem kusurlarının (%6,7) ve ASD'nin (%4,5) CDC raporunda belirtilen sıklığa göre daha yüksek oranda olduğu saptandı. Doğumsal kardiyolojik kusur ile ilişkili çoklu faktörlerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda doğumsal kardiyak patoloji ile ilişkili olabilecek birçok faktör değerlendirildiğinde sadece annelerin YBÜ'de yatış varlığının bebeklerde doğumsal kardiyolojik kusur ile ilişkili olduğu saptandı. Bununla birlikte kardiyak patolojisi olan bebeklerin annelerinde gestasyonel DM'nin daha yüksek oranda bulunduğu saptandı ancak bu sonuçta sınırda anlamsızlık vardı. Bu durum gestasyonel DM'si olan gebe sayımızın az olması ile ilişkilendirildi.

In utero veya yaşamın ilk saatlerinde SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalan yenidoğanların uzun vadeli sonuçları halen bilinmemektedir. Maternal SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, fetal büyüme ve nörogelişimi ile potansiyel ilişkisi henüz anlaşılamamıştır. Bu virüsün fetüs implantasyonu, fetal büyüme ve gelişme, doğum ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkilerini belirleyebilmek için prospektif yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir. İtalya'da yapılan prospektif gözlemsel kohort çalışmasına, 198 anne ve 199 yenidoğan dahil edilmiş olup 1 aylık 120 bebek, 3 aylık 82 bebek, 6 aylık 40 bebek ve 9 aylık 20 bebek değerlendirilmiş, izlemde tüm çocukların oksolojik ve nörolojik gelişimleri normal bulunmuştur (137). Edlow ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmasında, COVID-19 pandemi döneminde dünyaya gelen 7550 bebekle, gebeliği sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren anneden doğan 222 bebek, 12 aylık nörogelişimsel sonuçlar açısından değerlendirilmiş. Gebeliği sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren anneden doğan bebeklerde düzeltilmemiş modellerin (OR=2,17; %95 GA=1,24-3,79) yanı sıra, ırk, etnik köken, maternal yaş, yenidoğanın cinsiyeti, preterm durum için düzeltme yapıldığında (OR=1,86; %95 GA=1,03-3,36) bile daha yüksek oranda nörogelişimsel tanı ile ilişkili olduğu (p=0,04) ve üçüncü trimesterde maternal enfeksiyonun daha büyük etkilere sahip olduğu (aOR=2,34; %95 GA=1,23-4,44;

p=0,01) bulunmuştur (174). Bu çalışmadan farklı olarak Shuffrey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, maternal SARS-CoV-2 enfeksiyonuna in utero maruziyetin, enfeksiyonun zamanlaması ve ciddiyetinden bağımsız olarak ilk 6 aylık dönemde nörogelişimsel bozuklukla ilişkili olmadığı raporlanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada salgın öncesi dönemle kıyaslandığında salgın döneminde doğan bebeklerin kaba motor, ince motor ve kişisel-sosyal alanlarda daha düşük puanlar aldığı saptanmıştır (138). Çalışmamızda ise Buonsenso ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olarak bebeklerin 3, 6 ve 12. aydaki oksolojik takipleri normal bulundu. Nörolojik açıdan patoloji saptanan bebeklerin oranı %3,8 saptandı ve çoğunlukla motor gelişim bozukluğu olduğu görüldü. COVID-19'un nörogelişimsel patolojiyi arttırdığına dair bir bulgu saptanmadı.

Çevresel mikrobiyal türlere ve zararlı olmayan kommensal mikroplara maruziyetin en önemli zamanının gebelik, doğum ve bebekliğin ilk ayları olduğu bulunmuştur. Doğum şekli, beslenme ve yaşam tarzı, yaşanılan ortam gibi çok sayıda faktör çocuklarda mikrobiyotanın bileşimini ve çeşitliliğini etkiler. Ayrıca gebelik sırasında antibiyotik kullanımı preterm bebeklerde barsak mikrobiyotasının anormal oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, COVID-19 salgınının neden olduğu yaşam tarzı değişiklikleri ve antimikrobiyal kullanımı mikrobiyotayı değiştirebilir. Sonuç olarak özellikle yenidoğan bebeklerde ve çocuklarda alerjik ve otoimmün bozukluklar gibi hastalıkların görülme sıklığını arttırabilir (175). Literatürde COVID-19'lu anneden doğan bebeklerde alerjik bozukluklarla ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 23 bebekte alerjik durum saptanmış olup en sık besin alerjisi olduğu görüldü. Üç yaş altı çocukların yaklaşık %6-8'inde besin alerjisi görüldüğü bildirilmekte olup çalışmamızda COVID-19'lu anneden doğan bebeklerde besin alerjisi sıklığında bir artış saptanmadı. Ayrıca 7 bebekte atopik dermatit görüldü. Literatürde atopik dermatitlerin en önemli nedeni besin alerjisidir ancak 7 atopik dermatitli bebeğimizin 6'sında deri prick testlerinde besin alerjisi saptanmadı. Normal popülasyonda atopik dermatit görülme sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte ülkemizdeki verilere bakıldığında, çocukluk çağında anket yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda yaşam boyu atopik dermatit sıklığı %10-20, doktor tanılı atopik dermatit ve fizik muayenede saptanan atopik dermatit sıklığının %5'ten az olduğu, dermatoloji kliniklerinde yapılan atopik dermatit sıklık çalışmaları sonucunun ise %5-20 arasında değiştiği bildirilmektedir (176). Ülkemizde okul öncesi dönemde yapılan toplum tabanlı prevalans çalışması

bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen sonucu yorumlamak güç olmakla birlikte doktor tanılı atopik dermatit oranından daha yüksek olduğu bulunmuştur (%6,36). Bu durum COVID-19'un uzun vadeli sonuçlarından biri olabileceği gibi bu bebeklerin takibinin daha sık yapılması nedeniyle tanı konma olasılığının göreceli olarak artmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışma verilerimiz sonucunda COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde atopik dermatit açısından daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları COVID-19'lu gebelerden doğan bebeklerde SARS-CoV-2 RT-PCR testinin rutinde yapılmaması nedeni ile dikey geçiş açısından değerlendirme yapılamadı. Yenidoğanlarda SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu bilinmediği için yenidoğan YBÜ'ye kabul ve solunum desteği ihtiyacının bebeklerde COVID-19 durumu ile olan ilişkisi değerlendirilemedi. Ayrıca yenidoğan YBÜ'ye kabulün COVID-19 ilişkili olup olmadığı net olarak bildirilmedi. Çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeni intrauterin ve perinatal dönemde SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalan bebeklerdeki oksolojik değerler, doğumsal anomali ve nörogelişimsel patolojiler normal gelişim parametrelerine göre değerlendirildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebeler, DSÖ tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yüksek riskli bir popölasyon olarak kabul edilmektedir. SARS-CoV-2 virüsü plasentayı nadiren geçmekle birlikte maternal COVID-19 varlığının fetüs ve yenidoğan üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak intrauterin veya perinatal dönemde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalan yenidoğanların uzun vadeli sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma, COVID-19'lu gebeler ve bu gebelerden doğan bebeklerin doğum anı, 3- 6. aylar ve 1 yıllık kısa- orta dönem takiplerini içeren ülkemizden ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu beklerin takibine devam edilecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020;63:119-24.
2. Hopkins J. COVID-19 Dashboard by the Center for Science and Engineering 2021 [cited 2022 24.04.2022]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Wu Z, McGoogan JM. 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. *Jama* 2020;323:1239-42.
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11.
5. Karimi L, Makvandi S, Vahedian-Azimi A, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pregnancy* 2021;2021:8870129.
6. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19—COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020;69:1347.
7. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–June 7, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020;69:769.
8. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2020;99:819-22.
9. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, 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. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020;69:1641.
10. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2020;370.
11. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA pediatrics* 2021;175:817-26.
12. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatrics* 2021;175:157-67.
13. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *Jama* 2010;303:1517-25.
14. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:439-42.
15. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2020;25:39.
16. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2020;26:39.
17. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine* 2020;382:727-33.
18. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
20. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* 2021;49:199-213.
21. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Febs j* 2020;287:3633-50.
22. Hopkins J. COVID-19 Dashboard by the Center for Science and Engineering 2022 [cited 2023 20.08.2023]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
23. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2020;69:759-65.

24. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama* 2020;323:2052-9.
25. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458-64.
26. Li Y, Qian H, Hang J, et al. Probable airborne transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *Build Environ* 2021;196:107788.
27. Prevention CfDca. Scientific brief: SARS-CoV-2 transmission 2021 [updated 07.05.2021; cited 2022 06.05.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>. .
28. Memikoğlu O, Genç, V. COVID-19. E kitap: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020.
29. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:411-5.
30. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* 2021;9:622-42.
31. Panel C-TG. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines: National Institutes of Health; 2022 [updated 19.10.2021; cited 2022 05.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. .
32. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782-93.
33. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with Covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *Bmj* 2020;369:m1985.
34. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-81.
35. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine* 2020;8:475-81.
36. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:667-78.
37. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38:1504-7.
38. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
39. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1995-2002.
40. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, Wu IW, Hung MJ, Chen YC. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:346.
41. Prevention. CfDca. Guidance for antigen testing for SARS-CoV-2 for healthcare providers testing individuals in the community. 2022 [updated 04.04.2022; cited 2022 08.05.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>. .
42. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249-51.
43. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease* 2020;34:101623-.
44. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021;76:428-55.
45. Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol* 2021;43 Suppl 1:36-42.
46. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1021-8.
47. Farias LPG, Fonseca E, Strabelli DG, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e2027.

48. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Bmj* 2020;369:m1849.
49. Arabi YM, Gordon AC, Derde LPG, et al. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2021;47:867-86.
50. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, et al. An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN- β -1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021;27:1826-37.
51. Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2020;396:1345-52.
52. Özlüsen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2021;40:2575-83.
53. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28:602-8.
54. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü BDKÇ. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi 2022 [updated 12.04.2022; cited 2022 10.05.2022]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>.
55. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England journal of medicine* 2020;383:1813-26.
56. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22:209-21.
57. Guidelines C-T. Clinical Management Summary 2022 [updated 08.04.2022; cited 2022 10.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/>.
58. Guidelines C-T. Molnupiravir 2022 [updated 24.02.2022; cited 2022 10.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/>.
59. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2022;386:1397-408.
60. Guidelines C-T. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) 2022 [updated 24.02.2022; cited 2022 11.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/>.
61. Guidelines C-T. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies 2022 [updated 29.04.2022; cited 2022 11.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>.
62. Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;326:1690-702.
63. Bégin P, Callum J, Jamula E, et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med* 2021;27:2012-24.
64. Guidelines C-T. Immunoglobulins: Non-SARS-CoV-2 Specific 2022 [updated 17.07.2020; cited 2022 11.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/ivig---non-sars-cov-2/>.
65. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397:1637-45.
66. Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;384:1491-502.
67. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine* 2021;384:1503-16.
68. Guidelines C-T. Kinase Inhibitors: Janus Kinase Inhibitors and Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors 2022 [updated 16.12.2021; cited 2022 11.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/kinase-inhibitors/>.

69. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü BDKÇ. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Antisitokin- Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi 2022 [updated 7.11.2020; cited 2022 11.05.2022]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>.
70. Guidelines C-T. Corticosteroids 2022 [updated 16.12.2021; cited 2022 12.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>.
71. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75:2950-73.
72. Guidelines C-T. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19 2022 [updated 24.02.2022; cited 2022 12.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>.
73. Guidelines C-T. Prevention of SARS-CoV-2 Infection 2022 [updated 29.04.2022; cited 2022 13.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/>.
74. Gynecologists ACoOa. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care 2020 [updated 03.06.2022; cited 2022 29.06.2022]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>.
75. Yavuz E. COVID-19 aşılı. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2020;24:223-34.
76. Bakanlık TCS. COVID-19 mRNA Aşısı (BNT162b2) Uygulama Kuralları 2021 [cited 2022 28.06.2022]. Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/Eklenti/40481/0/covid-19mrnaasisibnt162b2uygulamakurallarikitapcikpdf.pdf? tag1=B347DC836E3A35A539CBAB6C69257C628F05B52A>.
77. Bakanlık TCS. İnaktif Pandemik COVID-19 Aşısı Uygulama Kuralları 2021 [cited 2022 28.06.2022]. Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/Eklenti/40459/0/inaktifpandemikcovid-19asisiuygulamakurallaribrosura4pdf.pdf? tag1=5DDCEFF1AD3425FA16CABD11E387C8E820B92BFE>.
78. Tanriover MD, Aydin OA, Guner R, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Two-Dose Schedules of TURKOVAC versus CoronaVac in Healthy Subjects: A Randomized, Observer-Blinded, Non-Inferiority Phase III Trial. *Vaccines* 2022;10:1865.
79. Derneği M-FTvP. Gebelerde COVID-19 Aşıları ve Hatırlatma Dozu Hakkında Bilgilendirme 2022 [09.11.2022]. Available from: <https://www.tmftp.org/files/covidbilgilendirme/Covid19-23temmuz2022/gebelerde-covid-hatirlatma-asilari-23temmuz.pdf>.
80. Tian D, Sun Y, Zhou J, Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol* 2021;12:751778.
81. Guidelines C-T. Overview of COVID-19 2022 [updated 29.04.2022; cited 2022 13.05.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/overview-of-covid-19/>.
82. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
83. Alberca RW, Pereira NZ, Oliveira LMDS, Gozzi-Silva SC, Sato MN. Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. *Frontiers in immunology* 2020;11:1672-.
84. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of clinical investigation* 2017;127:1591-9.
85. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology* 2017;17:469-82.
86. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1221:80-7.
87. Cornish EF, Filipovic I, Åsenius F, Williams DJ, McDonnell T. Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy. *Frontiers in immunology* 2020;11:572567-.
88. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity* 2018;49:397-412.
89. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-

- CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 2021;1867:166198-.
90. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:10-8.
91. Lam CM, Wong SF, Leung TN, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *Bjog* 2004;111:771-4.
92. Prevention CfDCA. Data on COVID-19 during Pregnancy: Severity of Maternal Illness 2022 [cited 2023 20.08.2023]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-population>.
93. Strid P, Zapata LB, Tong VT, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity Among Women of Reproductive Age With Symptomatic Laboratory-Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Pregnancy Status—United States, 1 January 2020–25 December 2021 *Clinical Infectious Diseases* 2022;75:S317-S25.
94. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, et al. Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *MedRxiv* 2021.
95. Gynecologists RCoOa. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy 2022 [updated 07.03.2022]. version 15:[Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/xsubnsma/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf>].
96. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü BDKÇ. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Solunum Sistemi Enfeksiyonlarının Yaygın Olduğu Dönemde Sağlık Kuruluşlarında Gebe Takibi 2022 [updated 11.10.2021; cited 2022 09.06.2022]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/41676/0/covid-19solunumsistemihastaliklarininyayginoldugudonemdesaglikkuruluslarindagebetakibipdf.pdf>.
97. Ak G, Bayar, M.K. COVID-19: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2021.
98. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:177-86.
99. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* 2021;101:303-18.
100. Rangchaikul P, Venketaraman V. SARS-CoV-2 and the Immune Response in Pregnancy with Delta Variant Considerations. *Infect Dis Rep* 2021;13:993-1008.
101. Abu-Amara J, Szpecht D, Al-Saad SR, Karbowski LM. Contracting COVID-19 in the first and second trimester of pregnancy: what we know - a concise qualitative systematic review. *Arch Med Sci* 2021;17:1548-57.
102. Eskenazi B, Rauch S, Iurlaro E, et al. Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulin-dependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:74.e1-.e16.
103. Lassi ZS, Ana A, Das JK, et al. A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19: Clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity. *J Glob Health* 2021;11:05018.
104. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, et al. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18.
105. Boushra MN, Koyfman A, Long B. COVID-19 in pregnancy and the puerperium: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2021;40:193-8.
106. Hammad WAB, Al Beloushi M, Ahmed B, Konje JC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 infection (COVID-19) in pregnancy - An overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;263:106-16.
107. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e210-e6.
108. Tremblay E, Thérasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012;32:897-911.
109. Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği. Gebelikte Coronavirüs Enfeksiyonu (COVID-19) Hakkında Görüş 2020 [03.11.2022]. Available from: <https://www.tmftp.org/files/Duyurular/1.bilgilendirme.pdf>.
110. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü BDKÇ. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Solunum Sistemi Hastalıklarının Yaygın Olduğu Dönemde Sağlık Kuruluşlarında Gebe Takibi: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2021 [updated 11.10.2021]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/41676/0/covid-19solunumsistemihastaliklarininyayginoldugudonemdesaglikkuruluslarindagebetakibipdf.pdf>.

111. Tırmıkçıoğlu Z. COVID-19 Enfeksiyonu Olan Gebelerde İlaç Kullanımı. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*;25:51-8.
112. Guidelines C-T. Remdesivir 2022 [updated 08.08.2022;07.11.2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/>.
113. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3996-e4004.
114. Gynecologists TACoOa. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation 2017. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/antenatal-corticosteroid-therapy-for-fetal-maturation>.
115. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
116. Gynecologists ACoOa. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics 2022 [05.11.2022]. Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>.
117. Medicine SfM-F. Management considerations for pregnant patients with COVID-19 2021 [05.11.2022]. Available from: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf).
118. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151:7-16.
119. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021;137:571-80.
120. Samara A, Khalil A, O'Brien P, Herlenius E. The effect of the delta SARS-CoV-2 variant on maternal infection and pregnancy. *iScience* 2022;25:104295.
121. Seasey AR, Blanchard CT, Arora N, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta (B.1.617.2) Variant. *Obstet Gynecol* 2021;138:842-4.
122. Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152:291-8.
123. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:35-53.e3.
124. Overton EE, Goffman D, Friedman AM. The Epidemiology of COVID-19 in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2022;65:110-22.
125. Kyle MH, Glassman ME, Khan A, et al. A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic. *Semin Perinatol* 2020;44:151286.
126. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1635-40.
127. Giuliani F, Oros D, Gunier RB, et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:488.e1-.e17.
128. Vousden N, Bunch K, Morris E, 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). *PLoS One* 2021;16:e0251123.
129. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, et al. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery hospitalization—United States, March 2020–September 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2021;70:1640.
130. Dubucs C, Groussolles M, Ousselin J, et al. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol* 2022;121:46-55.
131. Jacoby VL, Murtha A, Afshar Y, et al. Risk of pregnancy loss before 20 weeks' gestation in study participants with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:456-7.
132. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj* 2021;193:E540-e8.
133. Norman M, Navér L, Söderling J, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *Jama* 2021;325:2076-86.
134. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, et al. 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* 2021;225:522.e1-.e11.

135. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2021;9:e759-e72.
136. Twanow JE, McCabe C, Ream MA. The COVID-19 Pandemic and Pregnancy: Impact on Mothers and Newborns. *Semin Pediatr Neurol* 2022;42:100977.
137. Buonsenso D, Costa S, Giordano L, et al. Short- and mid-term multidisciplinary outcomes of newborns exposed to SARS-CoV-2 in utero or during the perinatal period: preliminary findings. *Eur J Pediatr* 2022;181:1507-20.
138. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle MH, et al. Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatrics* 2022;176:e215563-e.
139. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Network Open* 2022;5:e2215787-e.
140. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181:714-7.
141. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228:161-77.
142. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100134.
143. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health* 2021;9:775224.
144. Adhikari EH, SoRelle JA, McIntire DD, Spong CY. Increasing severity of COVID-19 in pregnancy with Delta (B.1.617.2) variant surge. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:149-51.
145. Seasey AR, Blanchard CT, Arora N, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta (B.1.617.2) Variant. *Obstetrics & Gynecology* 2021;138:842-4.
146. Tekin AB, Yassa M, Birol İlter P, et al. COVID-19 related maternal mortality cases in associated with Delta and Omicron waves and the role of lung ultrasound. *Turk J Obstet Gynecol* 2022;19:88-97.
147. Kumar D, Verma S, Mysorekar IU. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes; mechanisms, and vaccine efficacy. *Transl Res* 2023;251:84-95.
148. Razzaghi H, Meghani M, Pingali C, et al. COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-May 8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:895-9.
149. Rawal S, Tackett RL, Stone RH, Young HN. COVID-19 vaccination among pregnant people in the United States: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4:100616.
150. Sahin D, Tanacan A, Erol SA, et al. Updated experience of a tertiary pandemic center on 533 pregnant women with COVID-19 infection: A prospective cohort study from Turkey. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152:328-34.
151. Djusad S, Irwinda R, Harzif AK, et al. Determining laboratory parameters in pregnant women with severe COVID-19. *SAGE Open Med* 2022;10:20503121221132168.
152. Lombardi A, Duiella S, Li Piani L, et al. Inflammatory biomarkers in pregnant women with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2021;11:13350.
153. Sahin O, Aktoz F, Bagci H, Vurgun E. The role of laboratory parameters in predicting severity of COVID-19 disease in pregnant patients. *J Obstet Gynaecol* 2022;42:1917-21.
154. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021;31:1-10.
155. Vergara-Merino L, Meza N, Couve-Pérez C, et al. Maternal and perinatal outcomes related to COVID-19 and pregnancy: An overview of systematic reviews. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100:1200-18.
156. Kalafat E, Prasad S, Birol P, et al. An internally validated prediction model for critical COVID-19 infection and intensive care unit admission in symptomatic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:403.e1-.e13.
157. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. 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;31:1-16.

158. De Medeiros KS, Sarmento ACA, Costa APF, et al. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2022;156:394-405.
159. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:36-46.
160. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:195-203.
161. Sekkarie A, Woodruff R, Whitaker M, et al. Characteristics and treatment of hospitalized pregnant women with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4:100715.
162. Erol SA, Tanaçan A, Apaydın H, et al. An evaluation of the results of convalescent plasma therapy applied to pregnant women diagnosed as COVID-19- positive in a pandemic center: A prospective cohort study. *Turk J Med Sci* 2022;52:554-64.
163. Franchini M, Prefumo F, Grisolia G, et al. Convalescent Plasma for Pregnant Women with COVID-19: A Systematic Literature Review. *Viruses* 2021;13.
164. Neelam V, Reeves EL, Woodworth KR, et al. Pregnancy and infant outcomes by trimester of SARS-CoV-2 infection in pregnancy-SET-NET, 22 jurisdictions, January 25, 2020-December 31, 2020. *Birth Defects Res* 2022.
165. Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu MK, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr* 2021;180:733-42.
166. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019 Haber Bülteni 2019. Available from: <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/39024/0/haber-bulteni-2019pdf.pdf>.
167. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Glob Rep* 2022;2:100049.
168. Perinatoloji Uzmanları Derneği. Preterm Eylem ve Doğum Klavuzu 2020 [cited 2023 16.01.2023]. Available from: <http://puder.org.tr/wp-content/uploads/2020/11/PUDER-Preterm-Eylem-ve-Dogum-Kilavuzu.pdf>.
169. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *Bmj* 2017;357:j2249.
170. Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1-5.
171. Türkbay D, Canpolat FE, Derme T, Altuğ N, Yılmaz Y. Özel olarak seçilmiş majör konjenital anomalilerin doğumdaki yaygınlığı: Üçüncü basamak bir doğum hastanesinde altı yıllık deneyim. *Türk Pediatri Arşivi* 2020;55:393-400.
172. Başak Tezel ŞA. Sağlık Bakanlığının Kuruluşunun 100. Yılında Türkiye’de Bebek Ölümleri Durum Raporu Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2021. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/yayinlar/Kitaplar/Saglik_Bakanliginin_Kurulusunun_100_Yilinda_Turkiyede_Bebek_Olumleri_Durum_Raporu.pdf.
173. Binboğa F, Ömeroğlu RE. Doğumsal Kalp Hastalıklarında Risk Faktörleri ve Prenatal Tanıda Duyarlılık. 2011.
174. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2215787.
175. Ebrahimi S, Khatami S, Mesdaghi M. The Effect of COVID-19 Pandemic on the Infants' Microbiota and the Probability of Development of Allergic and Autoimmune Diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2022;183:435-42.
176. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, et al. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım. *Astım Allerji Immunoloji* 2018.

8. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SARS-CoV-2 RT-PCR Pozitif Gebelerin ve Bu Gebelerden Doğan Bebeklerin İzlemi

Hazırlayan: Hatice Esranur Kıratlı
Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ/KONYA-2023

Gebelik sırasında geçirilen viral enfeksiyonların anne ve yenidoğan üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bilinmektedir. Literatürde, obstetrik popülasyonda COVID-19'un maternal ve neonatal sonuçlarını araştıran çalışmalar bulunurken infantlar üzerindeki sonuçlarını araştıran takipli çalışmalar kısıtlıdır. Bu tez çalışmasında hastanemizde ayaktan veya yatarak takip edilen SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan gebelerin ve bu gebelerden doğan bebeklerin neonatal ve infant dönemindeki sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışma, 1 Haziran 2020- 31 Mart 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu pozitif saptanan ve çalışma kriterlerine uyan gebeler ile bu gebelerden doğan bebekler üzerinde gerçekleştirildi. Aynı zamanda bu doğumlardan 3 aylık takibi olan 183 bebek, 6 aylık takibi olan 171 bebek ve 1 yıllık takibi tamamlanan 110 bebek çalışmamıza dahil edildi. Gebelerin verileri retrospektif olarak toplanırken çalışmamızın bebek kolu prospektif gözlemsel kohort çalışması olarak planlandı. Bebeklerin doğum anı, 3, 6 ve 12. ay takiplerindeki kilo, boy ve baş çevresi ölçümleri ile genel ve nörolojik muayene sonuçları kaydedildi.

Gebelerin ortalama yaşı $29,39 \pm 5,53$ yıl olarak hesaplandı. Gebelerin %76,1'inde (n:204) ek hastalık saptanmazken %23,9'unda (n:64) altta yatan kronik hastalığı olduğu tespit edildi. Gebelerin %90,6'sının COVID-19 için aşılanmadığı görüldü. Toplam 28 gebenin YBÜ'de takip edildiği, 38 gebede NIMV ve 15 gebede IMV uygulandığı, 7 gebenin exitus olduğu tespit edildi. COVID-19'lu gebelerde

hastalık şiddetini tahmin etme üzerine yapılan regresyon analizinde açıklayıcılık %78,2 olarak saptandı. Modelimizde fibrinojen sonucu ≥ 500 olanlarda hastalık şiddeti 23,6 kat daha ciddi olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda birinci trimesterde olan 40 gebe, ikinci trimesterde olan 87 gebe ve üçüncü trimesterde olan 141 gebe vardı. Birinci trimesterde enfekte olan gebelerde semptom görülme oranının daha düşük olduğu ($p=0,007$), üçüncü trimesterde olan gebelerin YBÜ'ye kabul oranının daha yüksek olduğu ($p=0,003$) bulundu. Sezaryen doğum oranı %71,1 olup tüm doğumların %96,2'si canlı doğum ve %3,8'i ölü doğum idi. Canlı doğan 200 bebeğin doğum haftalarının ortalaması 38 hafta (min-max:23-42) iken bu bebeklerin 144'ü term doğum, 56'sı preterm doğum olarak tespit edildi. Bebeklerin doğum kilosunun ortanca değeri 3032,5 g (min-max: 540-4530) olup 51 (%25,5) bebeğin düşük doğum ağırlıklı olduğu görüldü. Ayrıca 49 bebeğin yenidoğan YBÜ'süne kabul edildiği, 13 bebeğin IMV ihtiyacı olduğu bulunurken 8 bebekte yenidoğan ölümü saptandı.

Gebelikte COVID-19'a bağlı kritik hastalık geçiren anne bebeklerinin doğum haftası (median 33,5) ve doğum kilosunun (median 1975 g) daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). YBÜ'ye kabul ve IMV ihtiyacı olan gebelerden doğan bebeklerde preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranı daha yüksekti. Delta varyant ile enfekte olan annelerin bebeklerinin düşük doğum ağırlıklı olma oranı daha yüksekti. COVID-19'a bağlı kritik hastalık, mortalite, YBÜ'ye kabul, IMV ihtiyacı, gestasyonel DM varlığı olan anne bebeklerinin yenidoğan YBÜ'ye kabul oranları daha yüksek bulundu. Ciddi COVID-19'u olan anne bebeklerinde, IMV ihtiyacı ve yenidoğan ölümü daha fazla oranda saptandı.

COVID-19'lu gebeden doğan 35 (%18,3) bebekte doğumsal anomali tespit edildi. Doğumsal anomalilerden en çok saptanan doğumsal kardiyovasküler kusur (19 bebekte) idi. Çalışmamızda doğumsal kardiyovasküler anomaliler normal popülasyondan daha yüksek tespit edilirken diğer doğum kusurlarının normal popülasyona göre benzer olduğu bulundu. Ayrıca doğumsal anomali görülen bebeklerin annelerinde entübasyon oranı, anomali olmayan bebeklere göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,034$). Kardiyak patolojisi olan bebeklerin annelerinde gestasyonel DM bulunma oranı daha yüksekti ancak bu sonuçta sınırda anlamsızlık vardı ($p=0,052$).

Bebeklerin 3, 6 ve 12. aylarda kilo, boy, baş çevresi ölçümleri yapıldı. Sonuçlar normal olarak değerlendirildi. Çalışmamızda takip edilen 110 bebekten

23'ünde alerjik durum mevcuttu. Bu alerjik durumlar incelendiğinde 11 bebekte besin alerjisi, 4 bebekte mevsimsel alerji, 4 bebekte laktoz intoleransı ve 4 bebekte ise diğer alerjik durumlar (kedi tüyü, polen, ilaç vs.) olduğu saptandı. Bununla birlikte 7 bebekte atopik dermatit, 1 bebekte kontakt dermatit, 1 bebekte alerjik rinit ve 1 bebekte ürtiker ile birlikte tırnaklarda kırılma ve saç güçsüzlüğü tespit edildi. Normal popülasyona kıyasla bu durumların görülme sıklığı benzer bulunurken atopik dermatitin COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde görülme sıklığı daha fazla saptandı.

Bebekler nörolojik açıdan değerlendirildiğinde 7 bebekte (%3,8) patoloji olduğu tespit edildi. İki bebekte hipotoni, 2 bebekte motor gelişim geriliği, 1 bebekte serebral palsi ve motor gelişim geriliği (desteksiz oturmada gecikme), 1 bebekte epilepsi ve motor gelişim geriliği, 1 bebekte ise status epilepticus olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; gebeler, DSÖ tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yüksek riskli bir popülasyon olarak kabul edilmektedir. SARS-CoV-2 virüsü plasentayı nadiren geçmekle birlikte maternal COVID-19 varlığının fetüs ve yenidoğan üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak intrauterin veya perinatal dönemde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalan yenidoğanların uzun vadeli sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma, COVID-19'lu gebeler ve bu gebelerden doğan bebeklerin doğum anı, 3- 6. aylar ve 1 yıllık kısa-orta dönem takiplerini içeren ülkemizden ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışma verileri, COVID-19'lu annelerden doğan bebeklerde kardiyovasküler patolojiler ve atopik dermatit açısından daha dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, neonatal ve infant dönem sonuçları, obstetrik sonuçlar, oksolojik değerlendirme

9. SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

Follow-up of SARS-CoV-2 RT-PCR Positive Pregnants and Their Babies

Author: Hatice Esranur Kiratli

Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology

THESIS OF MEDICAL SPECIALTY/KONYA-2023

It is known that viral infections during pregnancy can have negative effects on the mother and newborn. While there are studies in the literature investigating maternal and neonatal outcomes of COVID-19 in the obstetric population, follow-up studies investigating its consequences on infants are limited. In this thesis study, we aimed to evaluate the neonatal and infancy results of pregnant women with positive SARS-CoV-2 RT-PCR test who were followed up in our hospital as an outpatient or inpatient, and the babies born to these pregnant women.

This study was carried out on pregnant women who applied to Selçuk University Medical Faculty Hospital between June 1, 2020 and March 31, 2022, who were found to be positive for SARS-CoV-2 RT-PCR and met the study criteria, and babies born from these pregnant women. At the same time, 183 infants with 3-month follow-up, 171 infants with 6-month follow-up and 110 infants with 1-year follow-up were included in our study. While the data of the pregnant women were collected retrospectively, the infant arm of our study was planned as a prospective observational cohort study. Weight, height and head circumference measurements, general and neurological examination results were recorded at the time of birth and at the 3rd, 6th and 12th months of follow-up.

The mean age of the pregnant women was calculated as 29.39 ± 5.53 years. While no additional disease was found in 76.1% (n: 204) of the pregnant women, it was found that there was an underlying chronic disease in 23.9% (n: 64). It was observed that 90.6% of the pregnant women were not vaccinated for COVID-19. It was determined that a total of 28 pregnant women were followed up in the ICU, 38 pregnant women were treated with NIMV and 15 pregnant women were treated with

IMV, and 7 pregnant women died. In the regression analysis performed on estimating the severity of the disease in pregnant women with COVID-19, the explanatory power was found to be 78.2%. In our model, the severity of the disease was found to be 23.6 times more severe in those with a fibrinogen result of ≥ 500 .

In our study, there were 40 pregnant women in the first trimester, 87 pregnant women in the second trimester, and 141 pregnant women in the third trimester. It was found that the rate of symptom incidence was lower in pregnant women who were infected in the first trimester ($p=0.007$), and that the rate of admission to the ICU was higher in pregnant women who were in the third trimester ($p=0.003$). Cesarean section rate was 71.1% and 96.2% of all deliveries were live births and 3.8% were stillbirths. While the average of the birth weeks of 200 live-born babies was 38 weeks (min-max: 23-42), 144 of these babies were determined as term birth and 56 as preterm birth. The median birth weight of the babies was 3032.5 g (min-max: 540-4530), and 51 (25.5%) babies were found to have low birth weight. In addition, 49 infants were admitted to the neonatal ICU, 13 infants needed IMV, and 8 infants were found to have neonatal death.

It was found that the birth week (median 33.5) and birth weight (median 1975 g) of mothers who had a critical illness due to COVID-19 during pregnancy were lower ($p<0.001$; $p<0.001$, respectively). The rate of preterm birth and low birth weight infants was higher in babies born to pregnant women who were admitted to the ICU and needed IMV. Babies of mothers infected with the delta variant had a higher rate of low birth weight. The rates of admission to the neonatal ICU were found to be higher in babies of mothers with critical illness due to COVID-19, mortality, admission to ICU, need for IMV, presence of gestational DM. IMV need and neonatal death were found to be higher in infants of mothers with severe COVID-19.

Congenital anomaly was detected in 35 (18.3%) babies born to a pregnant woman with COVID-19. Among the congenital anomalies, the most detected congenital cardiovascular defect was (19 infants). In our study, while congenital cardiovascular anomalies were found to be higher than the normal population, other birth defects were found to be similar compared to the normal population. In addition, intubation rate was found to be higher in mothers of babies with congenital anomalies compared to babies without anomalies ($p=0.034$). The rate of gestational

DM was higher in mothers of babies with cardiac pathology, but this result was borderline insignificant ($p=0.052$).

Weight, height and head circumference were measured at 3, 6 and 12 months. The results were considered normal. Allergic condition was present in 23 of 110 infants followed in our study. When these allergic conditions were examined, it was determined that 11 infants had food allergy, 4 infants had seasonal allergies, 4 infants had lactose intolerance, and 4 infants had other allergic conditions (cat dander, pollen, medication, etc.). However, atopic dermatitis in 7 infants, contact dermatitis in 1 infant, allergic rhinitis in 1 infant, and urticaria in 1 infant were found to be accompanied by nail breakage and hair weakness. While the incidence of these conditions was similar compared to the normal population, the incidence of atopic dermatitis was found to be higher in babies born to mothers with COVID-19.

When the babies were evaluated neurologically, pathology was found in 7 (3.8%) babies. It was found that hypotonia in two infants, motor developmental delay in 2 infants, cerebral palsy and motor developmental delay in 1 infant (delayed sitting without support), epilepsy and motor developmental delay in 1 infant, and status epilepticus in 1 infant.

In conclusion; Pregnant women are recognized by WHO as a high-risk population for SARS-CoV-2 infection. Although the SARS-CoV-2 virus rarely crosses the placenta, it is known that the presence of maternal COVID-19 has adverse effects on the fetus and newborn. However, there are insufficient data on the long-term outcomes of newborns exposed to SARS-CoV-2 infection in the intrauterine or perinatal period. This study is important because it is the first study from our country that includes pregnant women with COVID-19 and their babies born at the time of birth, 3-6 months and 1-year short-medium term follow-up. These study data suggest that more attention should be paid to cardiovascular pathologies and atopic dermatitis in infants born to mothers with COVID-19.

Keywords: COVID-19, neonatal and infant outcomes, obstetric outcomes, neurological evaluation

10.EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 13.10.2021-E.155915



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2021/18

Toplantı Tarihi :12.10.2021

Karar Sayısı 2021/459 S.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR'in "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Pozitif Gebelerin Ve Bu Gebelerden Doğan Bebeklerin İzlemi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 29.09.2021 tarihli dilekçesi ve ekleri görüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR'in "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Pozitif Gebelerin Ve Bu Gebelerden Doğan Bebeklerin İzlemi" başlıklı araştırmasının kabulüne oy çokluğu ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Hatice Eranur KIRATLI, Şua SÜMER, Onur URAL, Alaaddin YORULMAZ, Özlem SEÇİLMİŞ, Uğur ARSLAN.

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.