



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TRABZON TIP FAKÜLTESİ
KANUNİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GEBELİKTE GEÇİRİLEN COVID-19 HASTALIĞININ
TERMDE DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin Aydemir

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TRABZON/2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TRABZON TIP FAKÜLTESİ
KANUNİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

GEBELİKTE GEÇİRİLEN COVID-19 HASTALIĞININ
TERMDE DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin Aydemir

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Yeşim BAYOĞLU TEKİN
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TRABZON/2022

TEŞEKKÜR

Yaşamımın her döneminde maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, gölgesini hep üstümde hissettiğim, mutlu bir yuvayı bana sağlayan sevgili anne ve babama,

Birlikte yaşıyarak ve öğrenek büyüdüğüm kardeşıme, ablama ve yeğenlerim Zeynep ve Burak'a

Çalışma sürecinde sağladığı imkanlardan, verdiği emeklerden, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan, her türlü desteği veren değerli hocam Prof. Dr. Yeşim BAYOğLU TEKİN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Şenol ARDIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Özgen GÖNENÇ ÇEKİÇ, Uzm. Dr. Volkan ATASOY, Uzm. Dr. Ceyhun YURTSEVER, Uzm. Dr. Burcu AYKANAT YURTSEVER'e

Her daim yanımda hissettiğim ve desteklerini uzakta da olsalar gördüğüm başta Muhammet Samet Emre DAŐTAN ve Muhammed Yusuf BOZCAN olmak üzere tüm Cerrahpaőa Tıp Fakóltesi'nden arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecini birbirimiz için kolaylaőtırdığımız ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 COVID-19.....	3
2.1.1 Koronavirüsler ve COVID-19	3
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Patogenez.....	7
2.1.4 Klinik	8
2.1.5 Teşhis	13
2.2 GEBELİK.....	15
2.2.1 Gebelerin Fizyolojik Değişiklikleri ve Adaptasyonları	15
2.2.2 Gebelikte Geçirilen İntrauterin Enfeksiyonlar ve Sonuçları	18
2.3 YENİDOĞANLARIN DOĞUM AĞIRLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	24
2.3.1 SGA Bebekler.....	25
2.3.2 LGA Bebekler	25
2.3.3 İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR).....	26
3. MATERYAL-METOD	28
3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ	28
3.2. ARAŞTIRMANIN AMACI	28
3.3. ARAŞTIRMANIN İZİNİ.....	28
3.4. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN.....	28
3.5. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	28
3.6. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	29
3.7. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	29
3.8. VERİ TOPLAMA ARACI VE YÖNTEMLERİ	30

3.9. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	31
4. BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	40
6.KISITLILIKLAR	46
7.SONUÇ	47
8.KAYNAKLAR	48



KISALTMALAR

2019-nCoV: 2019 yeni koronavirüsü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AC: Karın çevresi

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

AGA: Appropriate for gestational age/gebelik yaşına göre uygun

AKS: Akut koroner sendrom

ALT: Alanin aminotransferaz

aPTT: Kısmi tromboplastin zamanı

ARDS: Akut respiratuar distres sendromunun

AST: Aspartat aminotransferaz

B19V: Parvovirüs B19 serotipi

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BPD: Başın her iki yanında bulunan parietal kemiklerin arasındaki mesafe

BT: Bilgisayarlı tomografi

CÇG: Koronavirüs çalışma grubu

CDC: Centers for Disease Control and Prevention/ Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi

CMV: Sitomegalovirüs

CO: Kardiyak output

COVID-19: Coronavirus Disease 2019/Koronavirüs hastalığı 2019

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin ven trombozu

FDA: U.S. Food and Drug Administration/Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FL: Femur uzunluğu

GBS: Guillain-Barré sendromu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

HBV: Hepatit B virüsü

HC: Kafa çevresi

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

HSV: Herpes simpleks virüsü

IFN- γ : İnterferon gama

IL: İnterlökin

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

LDH: Laktat dehidrojenaz

LGA: Large for gestational age/ Gestasyonel yaşa göre büyük

MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome-Coronavirus/ Orta Doğu solunum sendromu Koronavirüsü

MI: Miyokard infarktüsü

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri

NIV: Non-invaziv ventilasyon

PaO₂/FiO₂: Arteriyel oksijen kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı

PCR: Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PDA: Patent duktus arteriozus

PE: Pulmoner emboli

PEEP: Pozitif ekspiratuar sonu basıncı

PT: Pulmoner tromboemboli

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RBC: Kırmızı kon hücresi

RBD: Reseptör bağlama alanını

RNA: Ribonükleik asit

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome/ Şiddetli akut solunum yolu sendromu

SARS-CoV: Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus/ Şiddetli akut solunum yolu sendromu Koronavirüsü

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2/ Şiddetli akut solunum yolu sendromu Koronavirüsü-2

SGA: Small for gestational age/Gestasyonel yaşa göre küçük

SPO₂: Oksijen saturasyonu

TLR: Toll-Like Reseptöre

TMPRSS2: Transmembran serin proteaz 2

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

VOCs: EndiŖe verici varyantlar

VSD: Ventriküler septal defekt

VZV: Varisella zoster virüsü

WBC: Beyaz kan hücresi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1: Gebelerin vaka ve kontrol grubuna göre doğum haftası ortalaması, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı ve doğum ağırlığı ortalamasına göre karşılaştırılması

Tablo 4.2: Persentil değerlerine, düşük doğum ağırlığına ve yüksek doğum ağırlığına göre tüm grubun incelenmesi

Tablo: 4.3: Düşük doğum ağırlığının tüm gruplarda cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı açısından karşılaştırılması

Tablo: 4.4: Yüksek doğum ağırlığının tüm gruplarda cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı açısından karşılaştırılması

Tablo 4.5: Vaka grubundaki düşük doğum ağırlığı olanların trimester, cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşına göre incelenmesi

Tablo 4.6: Vaka grubundaki yüksek doğum ağırlığı olanların trimester, cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşına göre incelenmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Nidovirales ailesi

Şekil 2.2: Coronavirinae ailesi alt cinsleri

Şekil 4.1: Vaka grubu, kontrol grubu ve toplam gebelerin haftalara göre dağılımı



ÖZET

GEBELİKTE GEÇİRİLEN COVID-19 HASTALIĞININ TERMDE DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ: COVID-19 son yıllarda gerek ekonomik, sosyal, kültürel ve daha birçok alanda yaşamımız üzerine etki etmiştir. Bunun yanında insan bedeninde de nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, üriner, hematolojik, endokrin vb. birçok sistem üzerinde uzun ve kısa dönemde etkileri olmuştur. Bu sistemlerden biri olarak gebelik fizyolojisi üzerinde etki edebileceği düşünüldüğünde bu alan araştırmaya açıktır. Özellikle gebelerdeki mekanik, fizyolojik ve immünolojik değişiklikler gebelik sırasında COVID-19'un duyarlılığını ve ciddiyetini etkilemektedir. Çalışmamızda COVID-19'un maternal ve fetal etkilerini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde 01.05.2020 ile 30.04.2022 tarihleri arasında doğum yapan gebeler üzerinde yürütülen retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Gebelik sürecinde COVID 19 geçiren ve 37. gebelik haftası ve üzerinde doğum yapan gebelerin yenidoğanlarının doğum ağırlıkları kaydedildi. İntrauterin gelişme geriliğine neden olabilecek kronik hastalıklara sahip gebeler çalışma dışı bırakıldı. Benzer yaş ve gebelik haftasına sahip COVID-19 geçirmemiş gebe kadınlar kontrol kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışma grubumuz 239 COVID-19 geçiren gebe kadından ve 239 kontrol grubunda oluşmaktadır. Gruplar karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlığına sahip (10 persentilden küçük) yenidoğan sayısı çalışma grubunda 14 (%5,9), kontrol grubunda ise 2 (%0,9) olarak saptanmıştır ($p=0,002$). Ortalama doğum ağırlığı; tüm grupta $3392,5\pm 386,6$ gr iken, çalışma grubunda $3329,4\pm 409,3$ gr, kontrol grubunda ise $3455,7\pm 352,0$ gr olarak belirlenmiştir. ($p<0,001$).

Çalışma grubunu doğum şekline göre incelediğimizde; 29 (%12,1) primipar normal doğum, 66 (%27,6) multipar normal doğum, 49 (%20,5) primipar sezaryen, 95 (%39,7) multipar sezaryen doğum mevcut iken kontrol grubunda; 44 (%18,4) primipar normal doğum, 91 (%38,1) multipar normal doğum, 39 (%16,3) primipar sezaryen, 65 (%27,2) multipar sezaryen vardır. Toplam grupta; 73 (%15,3) primipar normal doğum, 157 (%32,8) multipar normal doğum, 88 (%18,4) primipar sezaryen, 160 (%33,5) multipar sezaryen vardır. (p=0,003).

Tüm grupta 90 persentil üstünde doğum ağırlığı ile doğan yenidoğanların ortalama anne yaşı $33,2\pm 4,9$ iken; 90 persentil altında doğum ağırlığı olan yenidoğanların ortalama anne yaşının $29,5\pm 5,1$ olduğunu saptanmıştır. (p=0,001).

SONUÇ: Çalışmamızda COVID-19'u geçiren ve termde doğum yapan gebelerin yenidoğanlarının; COVID-19'u geçirmeyen benzer özelliklere sahip gebelerden doğanlara kıyasla daha düşük doğum ağırlığı ile dünyaya geldiği tespit edilmiştir.

Gebelerin COVID-19'u geçirdiği trimesterin, doğum ağırlığı üzerinde etkisinin önemsiz olduğu belirlenmiştir

COVID-19'un sezaryenle doğumda artışa neden olduğu görülmüştür.

İleri anne yaşının herhangi bir riskten bağımsız olarak bebeklerin doğum ağırlığını arttırdığı saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: COVID-19, gebelik, doğum ağırlığı, pandemi, persentil

ABSTRACT

COVID-19 DISEASE IN PREGNANCY EVALUATION OF THE EFFECT ON BIRTH WEIGHT AT THE TERM

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: COVID-19 is in more of our living space in terms of economic, social, life. In addition, it has not been used in humans, gastrointestinal, urinary, hematological, endocrine and so on. There have been long- and short-term effects on the system. Considering this system, its impact on physiology is considered as one of these areas. In the future and scientific education process, especially in pregnant women, to improve the future and thinking of COVID-19. In our study, we aimed to evaluate the maternal and fetal evaluation of COVID-19.

MATERIAL AND METHODS: Our study is a retrospective cohort study conducted on pregnant women who gave birth between 01.05.2020 and 30.04.2022 in the Department of Obstetrics and Gynecology of the University of Health Sciences Trabzon Kanuni Training and Research Hospital. The birth weights of the newborns of the pregnant women who had COVID 19 during pregnancy and gave birth at 37 weeks of gestation and above were recorded. Pregnant women with chronic diseases that may cause intrauterine growth retardation were excluded from the study. Pregnant women of similar age and gestational age who did not have COVID-19 were determined as the control group. Study and control groups were compared.

RESULTS: Our study group consists of 239 pregnant women with COVID-19 and 239 control groups. When the groups were compared, the number of newborns with low birth weight (less than the 10th percentile) was 14 (5.9%) in the study group and 2 (0.9%) in the control group ($p=0.002$). Average birth weight;

While it was 3392.5 ± 386.6 g in the whole group, it was determined as 3329.4 ± 409.3 g in the study group and 3455.7 ± 352.0 g in the control group. ($p < 0.001$).

When we examine the study group according to the type of birth; While there were 29 (12.1%) primipar normal deliveries, 66 (27.6%) multiparous normal deliveries, 49 (20.5%) primipar cesarean sections, and 95 (39.7%) multipar cesarean deliveries, in the control group; There were 44 (18.4%) primiparous normal deliveries, 91 (38.1%) multiparous normal deliveries, 39 (16.3%) primiparous cesarean sections, and 65 (27.2%) multiparous cesarean sections. In the total group; There were 73 (15.3%) primiparous normal deliveries, 157 (32.8%) multiparous normal deliveries, 88 (18.4%) primiparous cesarean sections, and 160 (33.5%) multiparous cesarean sections. ($p = 0.003$).

In the whole group, the mean maternal age of newborns born with a birth weight above the 90th percentile was 33.2 ± 4.9 ; It was determined that the mean maternal age of newborns with a birth weight below the 90th percentile was 29.5 ± 5.1 . ($p = 0.001$).

CONCLUSION: In our study, newborns of pregnant women who had COVID-19 and delivered at term; It has been determined that she was born with a lower birth weight compared to those born to pregnant women with similar characteristics who did not have COVID-19.

It was determined that the effect of the trimester in which the pregnant women had COVID-19 on birth weight was insignificant.

COVID-19 has been shown to cause an increase in cesarean delivery.

It has been determined that advanced maternal age increases the birth weight of babies independently of any risk.

KEYWORDS: COVID-19, pregnancy, birth weight, pandemic, percentile

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), etkileri ve vücuda bıraktığı uzun dönem sonuçları ile halen araştırılmakta olan bir virüstür. Tüm dünyada ekonomik, sosyal, psikolojik ve daha sayamadığımız birçok alanda çoğunlukla kötü yönde sonuçlar doğurmuştur. İnsan bedeninde de nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, üriner, hematolojik, endokrin başta olmak üzere birçok sistem üzerinde uzun ve kısa dönemde etkileri olmuştur (1–5).

Doğum eylemi için hastaneye başvuran gebe kadınlarda Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu prevalansını değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde bu oranın %3-20 gibi geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir (6,7).

Gebelerdeki mekanik, fizyolojik ve immünolojik değişiklikler gebelik sırasında COVID-19'un duyarlılığını ve ciddiyetini etkileyebilir. Gebe kadınlarda COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalma risklerindeki değişkenlikler, kişilerin enfeksiyona duyarlılıklarındaki farklılıklar gibi etkenler nedeniyle mevcut veriler tam bir karşılaştırmaya imkân vermemektedir. Bundan dolayı gebeliğin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı artırıp artırmadığını belirlemek için yeterince bilgi bulunmamaktadır. Ancak gebelerin yoğun bakım ünitesine kabul edilme oranlarının daha yüksek olması, invaziv ventilasyon gerekliliğinde artış, ekstrakorporeal membran oksijenasyonundaki artan ihtiyaç ve gebelerde, üreme çağındaki gebe olmayan kadınlara göre daha fazla ölümlerin bildirilmesi gebe kadınları, COVID-19 ile ilişkili ciddi hastalık için bir risk faktörü olarak desteklemektedir (8,9).

Yeni bir virüs ortaya çıktığında gebeler açısından akla ilk gelen soru, virüsün plasentayı geçip fetüs üzerinde diğer patojenlerde (örn., Zika, sitomegalovirüs, kızamıkçık) olduğu gibi fetüs üzerinde doğrudan olumsuz sonuçlara neden olup olmayacağıdır. Enfeksiyon bulaşı gebelik sırasında ve doğumun başlamasından önce (intrauterin) meydana gelebilir. Ayrıca doğum sırasında (intrapartum), doğumdan sonra ya da emzirme yoluyla fetal etkilenmeler mevcuttur (10,11).

SARS-CoV-2'nin, intrauterin geçişi belgelenmiş olmasına rağmen nadir görünmektedir (12). Maternal vertikal geçişin seyrek görülmesinin düşük SARS-CoV-2 viremi seviyeleri ile ilişkili olabileceğine dair görüşler mevcuttur (12). Gebelik sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, özellikle ciddi COVID-19 hastalığı olan gebe kişilerde erken doğum, preeklampsi ve ölü doğum dahil olmak üzere bir dizi olumsuz gebelik sonucu ile ilişkili olduğuna dair meta-analizlerin yer alması gebelik komplikasyonlarına yönelik daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (13).

Bu çalışmada gebelikte geçirilen COVID-19'un fetus üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık. Gebeliğin herhangi bir döneminde COVID-19'u geçiren kadınlardan doğan bebeklerin doğum ağırlıkları değerlendirildi. Gebelik komplikasyonlarına bağlı olarak iatrojenik erken doğumun yenidoğan ağırlığı üzerine olumsuz etkisini önlemek amacıyla çalışmamız sadece term gebeliklerden doğan ve herhangi bir obstetrik, jinekolojik ve fetal riske maruz kalmamış gebelikleri içermektedir.

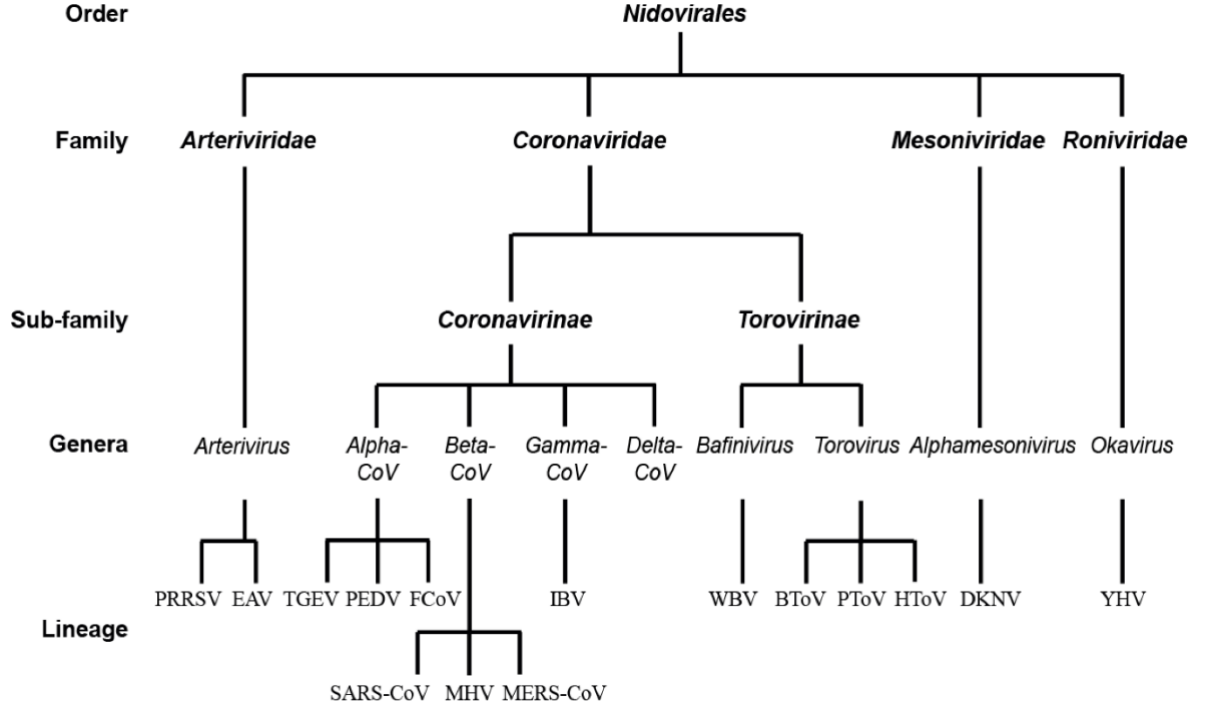
2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 Koronavirüsler ve COVID-19

Koronavirüsler ilk kez 1960’larda keşfedilmiş ve Koronavirüs tanımı 1968’de ortaya atılmıştır. Elektron mikroskopunda incelenen virüsün taç benzeri görüntüsü açığa çıkarılmıştır. Bu görüntüden dolayı Latin dilinde “Corona” Türkçe karşılığı “Taç” olacak şekilde taksonomisi yapılmıştır (14).

Sonrasında detaylı şekilde araştırılan virüsün yıllar içinde Nidovirales takımı içindeki Coronaviridae ailesinde bulunan Coronavirinae alt ailesi içinde yer aldığı ortaya koyulmuştur. Coronavirinae ailesi dört cins ve bu cinslerin altında çeşitli sayıda alt cinsler olacak şekilde tanımlamalar olmuştur. Bu tanımlamalar Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gamacoronavirus ve Deltacoronavirus cinsleridir (14).



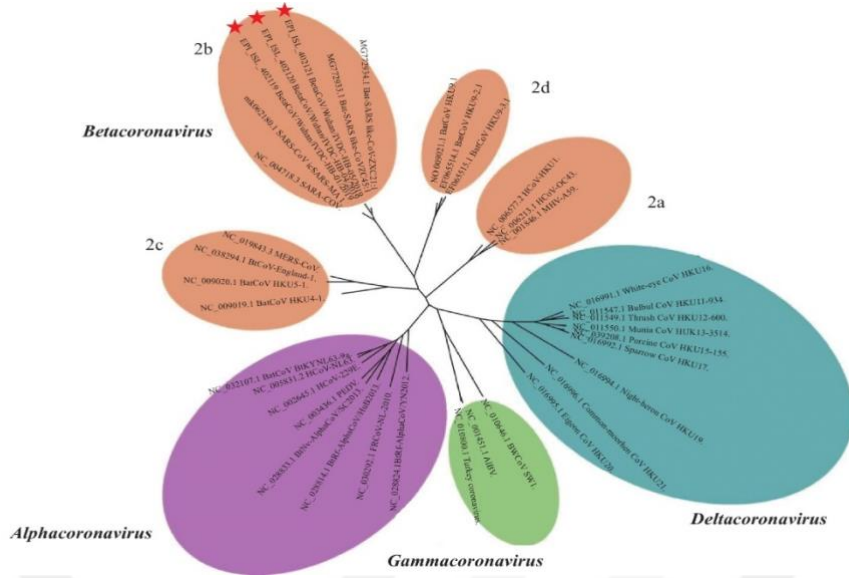
Şekil 2.1: Nidovirales ailesi (15)

Çeşitli sekanslama yöntemleri ile bronkoalveoler lavaj sıvısı izolatlarında yeni cins koronavirüslerin ilk tam genomu tespit edilmiştir.

Bu virüs Coronavirus ailesinin tipik özellikleri olan tek zincirli olma, pozitif polarite gösterme, zarflı RNA virüsü olma özelliklerine sahip olmanın yanında Betacoronavirus 2b soyunda yer almaktadır. Bu suşların ve Betacoronavirus'ların genomlarının, yarasa SARS (Severe acute respiratory syndrome-Şiddetli akut solunum yolu sendromu) benzeri Coronavirus izolatu Bat-SL-CoVZC45 ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

COVID-19'dan sorumlu etken, SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus/ Şiddetli akut solunum yolu sendromu Koronavirüsü) ve MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-Coronavirus/ Orta Doğu solunum sendromu Koronavirüsü)'un da içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus alt cinsi altında bulunmaktadır.

Virüslerin sınıflandırılmasını ve Coronaviridae familyasının takson isimlendirmesini geliştirmekten sorumlu olan Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae Çalışma Grubu (CÇG), virüsün geçici olarak 2019-nCoV (2019 yeni koronavirüsü) olarak adlandırılmasını önerdi. Sonrasında çalışma grubu bu virüsü filogenik, taksonomik ve klinik olarak inceledi ve SARS-CoV'ler türünün kardeş kanadını oluşturduğunu kabul ettiler. Bundan dolayı da virüsün yeni adlandırmasının SARS-CoV-2 olması yönünde bildiride bulunmuşlardır (17).



Şekil 2.2: Coronavirinae ailesi alt cinsleri (16)

Tüm RNA virüslerinde olduğu gibi, SARS-CoV-2 de insan konağına adapte olurken, zaman içinde mutasyonlar gelişmiştir. Böylelikle mutant varyantlar hasil olmuştur. Salgın esnasında SARS-CoV-2'nin farklı varyantları tanımlanmıştır. Bunlardan birkaçı, DSÖ tarafından endişe verici varyantlar (VOCs) olarak kabul edilmiştir. DSÖ'nün 11 Aralık 2021 tarihli güncellemesine göre, pandeminin başlangıcından bu yana beş tane SARS-CoV-2'ye ait VOCs tespit edilmiştir. Bunlar:

- a) **Alfa (B.1.1.7):** Birleşik Krallık'ta (İngiltere) Aralık 2020
- b) **Beta (B.1.351):** Güney Afrika Aralık 2020
- c) **Gamma (P.1):** Brezilya Ocak 2021
- d) **Delta (B.1.617.2):** Hindistan Aralık 2020
- e) **Omicron (B.1.1.529):** Güney Afrika Kasım 2021(18)

2.1.2 Epidemiyoloji

2019 yılının aralık ayında, Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan kentinde yeni bir koronavirüsün etken olduğu atipik bir pnömoni salgınının varlığı bildirilmiştir (19).

Bu hastalığa sebep olarak yeni bir tip Koronavirüs olmasından dolayı 7 Ocak 2020'de Çinli araştırmacılar etkeni "2019-nCoV" olarak tanımladılar (20).

Dünya Sağlık Örgütü yeni gelişen bu hastalığı 30 Ocak'ta "Uluslararası Acil Sağlık Durumu" olarak ilan etti. 11 Şubat'ta önceki SARS virüsüne benzerliği açısından etkeni, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ve hastalığı da Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırmıştır (21). Sonrasında 11 Mart 2020'de DSÖ COVID-19'u pandemi olarak ilan etmiştir (22).

Son yirmi sene içerisinde DSÖ çeşitli salgınlar tariflemiştir. 2002-2003 arasında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), 2009'da H1N1 influenza virüsü ve 2012'de Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) gibi etkenlerin neden olduğu çeşitli salgınlar dünyada görülmüştür (18).

DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilen SARS-CoV-2, Mart 2022 itibariyle dünya çapında 472 milyondan fazla kişide ve 6 milyondan fazla vefat ile 223 ülkeye yayıldı. DSÖ tarafından yapılan son epidemiyolojik güncellemede, dünya çapında 200'den fazla ülkenin de mutasyonların etkisi altında olduğu konusunda endişe duyduğunu bildirmiştir (18).

Omicron, Kasım 2021'de ilk kez bildirilmesinden bu yana 76 ülke tarafından vaka bildirimi yapılmış. ABD, en fazla SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 ile ilişkili ölüm yaşanan yer olmuştur. ABD'yi Brezilya ve Hindistan takip etmektedir (18).

COVID-19, 2020 senesinde yaklaşık 375.000 vefatla kalp hastalıkları ve kanserden sonra ABD'de üçüncü ölüm nedeni olarak bildirildi (23). DSÖ'nün COVID-19 için dünya geneli vaka ölüm oranına ilişkin tahmini %2,2'dir. Buna ek olarak vaka ölüm oranını, yaş, kişinin var olan kendi hastalıkları ve hastalığın klinik progresyonu gibi faktörler etkilemektedir. Bu etkenler de ülkeler arasında farklılık göstermektedir (18).

Her yaş grubundaki bireyler COVID-19'a yakalanma ve hastalığı ağır geçirme riski altındadır. Ancak özellikle 60 yaş ve üstü kişiler ve altta yatan komorbiditeleri (obezite, kardiyovasküler risk, kronik böbrek hastalığı, diyabet,

kronik akciğer hastalığı, sigara, kanser, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli hastaları) olan hastalarda COVID-19'u ağır geçirme riski altındırlar. Stokes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre, 22 Ocak- 30 Mayıs 2020 arasında CDC (Centers for Disease Control and Prevention/Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)'ye bildirilen teyit edilmiş COVID-19 vakalarında önceden var olan tıbbi bir komorbiditesi olanlarda olmayanlara göre hastaneye yatış gerektirme oranı altı kat daha fazla bulunmuştur (%45,4'e karşı %7,6) (24).

COVID-19'daki cinsiyet açısından farklılıklar incelendiğinde, erkek hastaların kadın hastalara göre COVID-19'u daha ağır geçirdiği ve mortalite oranlarının da daha fazla olduğu görülmüştür (1,25). ABD'de bulunan 209 hastanenin 1 Mart ile 21 Kasım 2020 tarihleri arasındaki verileri geriye dönük bir kohort çalışması şeklinde araştırıldı. Elde edilen sonuçlarda COVID-19'a bağlı ölümleri içeren 42 604 vakada erkek hastalarda (%12.5), kadın hastalara (%9.6) kıyasla daha fazla ölüm görülmüştür (26).

2.1.3 Patogenez

Yapısal ve filogenetik olarak SARS-CoV-2, diğer kardeşleri olan SARS-CoV ve MERS-CoV'de olduğu gibi dört ana yapısal proteinden oluşur. Bunlar: spike (S), envelope yani zarf glikoprotein(E), nükleokapsid (N), membran (M) proteininden oluşur. Ayrıca 16 yapısal olmayan protein ve 5-8 yardımcı protein yapıyı tamamlar (27).

Taç şeklinde olan yüzey spike (S) glikoproteini, virionun dış kısmında bulunur ve virüsün konakçıya girmesini kolaylaştırır. Bu S birimi iki alt yapıdan oluşur. S1 olarak adlandırılan amino (N) terminal kısımda virüs bölünmeye uğrar. S2 olarak adlandırılan ve füzyon peptidi, transmembran alanı ve sitoplazmik alan içeren bir karboksil (C) terminal virüsün hücreye füzyonundan sorumludur (28). S1 alt birimi amino(N) terminal kısmı haricinde konakçı hücreye viral füzyonu kolaylaştıran, antikör veya aşılara yanıt olarak nötralizasyon için potansiyel bir hedef olarak hizmet eden bir reseptör bağlama alanını (RBD) içermektedir (29). RBD,

insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri için bir bağlanma bölgesini temsil ettiği için enfeksiyon patogeneğinde temel bir peptid alanıdır.

SARS-CoV-2, spike veya S proteinini (S1) vasıtasıyla ACE2 reseptörünün fazla bulunduğu solunum yollarındaki tip II alveolar hücrelere bağlanarak konakçının hücrelerine giriş kazanır. Solunum sisteminin yanı sıra, ACE2 reseptörleri proksimal özofagus, ileumda, miyokardiyal hücreler, böbrek proksimal tubulus ve mesanede ürotelyal hücreleri gibi diğer organlarda da bulunur (30). Viral bağlanma sürecini, hücre girişini kolaylaştıran konakçı transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından spike protein S2 alt biriminin hazırlanması ve ardından viryonların bir araya gelmesiyle viral replikasyon endositozu takip eder (19).

Özetle RBD, akciğerlerde ve diğer dokularda ACE2 reseptörüne bağlanmaya izin verir. Bir amino asit bölgesinin (polibazik site) spike proteini, bunun insan enzimi furin (proteaz) tarafından işlevsel olarak işlenmesine izin verir. Bu işlem, füzyon dizilerinin açığa çıkarılmasını ve dolayısıyla virüsün hücreye girmesi için gerekli bir geçiş olan viral ve hücre zarlarının füzyonunu sağlar.

2.1.4 Klinik

Çalışmalar ve vakaların incelenmesi sonucu COVID-19 bulaşının damlacık yoluyla olduğu görülmüştür. İlk kaynak halen şüpheli olmanın yanında insandan insana bulaşlar asıl vakaları oluşturmaktadır. Maskesiz kapalı ortamda, iki metreden yakın karşılıklı duran insanların bulaştırıcılığı daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Mesafe, maske ve ortamın faktörlerine (nem, sıcaklık, hava akımı vs.) göre bulaş mesafesi ve miktarı değişmektedir. Ayrıca virüsten etkilenen bireylerin öksürme, hapşırma vasıtasıyla ortama saçtıkları damlacıklarla virüsten etkilenmemiş kişiler ellerini kontamine ederse bu onlar için risk teşkil eder. Özellikle bu kontamine uzuvlarla virüsü ağız, burun, göz mukozasına taşınmaları sonucunda hastalık bulaşı oluşur. Herhangi bir semptom göstermeyen kişilerin solunum yolu salgılarında da etken olabileceğinden bulaştırıcı olabilmektedirler (31).

COVID-19'un kliniği asemptomatik hastalık şeklinde olabileceği gibi mekanik ventilasyon ihtiyacı, septik şok ve hatta ve hatta çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen akut solunum yetmezliği tabloları ile karşımıza çıkmaktadır.

Enfekte olanların %17,9 ila %33,3'ünün asemptomatik olarak hastalığı atlattığı bildirilmiştir (32,33).

Semptom gösteren hastalarda genellikle ateş, öksürük ve nefes darlığı ön planda olmakla birlikte daha az sıklıkla boğaz ağrısı, iştahsızlık, tat almada bozukluk, bulantı, halsizlik, miyalji ve ishal ile hastanelere başvurur. ABD'de yapılan bir çalışmada 373 883 semptomatik COVID-19 vakasının %70'inin ateş, öksürük, nefes darlığı yaşadığını göstermiştir. Ayrıca %36'sının kas ağrısı ve %34'ünün de baş ağrısı yaşadığı bildirilmiştir (24).

Çin'de yapılan 8 697 hastanın dahil edildi bir meta analizde, lenfopeni (%47.6), yüksek C-reaktif protein (CRP) (%65.9), yüksek kardiyak enzimler (%49.4) ve anormal karaciğer fonksiyon testleri (%26,4) bildirilmiştir (34). Bunların yanında diğer laboratuvar parametrelerinde lökopeni (%23.5), D-dimer yüksekliği (%20.4), eritrosit sedimentasyon hızında artış (%20.4), lökositoz (%9.9), prokalsitonin değerinde artış (%16.7) ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk (%10.9) görülmüştür (35).

Hastaların klinik şikayetleri, laboratuvar bulguları ve radyografik anormallikleri hastalığın ciddiyeti açısından bize bilgi vermektedir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), COVID-19'u bu açıdan inceleyerek hastalığın şiddetine göre beş farklı sınıflandırma yayınlamıştır.

a) Asemptomatik enfeksiyon: COVID-19'la alakalı klinik semptomu veya belirtisi olmayan sadece SARS-CoV-2 testi pozitif kişiler.

b) Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, mide bulantısı, kusma, ishal, tat veya koku alma bozukluğu gibi COVID-19

semptomları olan ancak nefes darlığı veya radyolojik bir göğüs görüntülemesi olmayan kişiler.

c) Orta derecede hastalık: Alt solunum yolu hastalığına ait klinik semptomları veya radyolojik bulguları olan ayrıca oda havasında oksijen saturasyonu (SpO₂) ≥ %94 olan kişiler.

d) Ağır hastalık: Oda havasında oksijen saturasyonu (SpO₂) ≤ %94 olan kişilerden; arteriyel oksijen kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) <300 olan, solunum sayısı >30 nefes/dk olan belirgin takipnesi olanlar veya akciğerde >%50 fazla pnömonik infiltrasyonu olanlar.

e) Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya oluşabilecek olan akut respiratuar distres sendromunun (ARDS) gelişmesiyle kritik derecede hasta olabilirler.

ARDS, önceden tanımlanan respiratuar durumun kötüleşmesi ve yeni başlayan ciddi bir solunum yetmezliği olarak karakterize edilir. Tanı koymada göğüs grafisi, BT incelemeler veya bilateral opasiteler (akciğerin > %50 den fazlasını kapsayan infiltrasyon) gösteren akciğer ultrasonu dahil olmak üzere göğüs görüntüleme yöntemleri kullanılır. Ayrıca klinik ve ventilatör parametreler kullanılır. Pulmoner ödem, kalp yetmezliği veya yüklenme bulguları gibi diğer nedenlerin klinik ve radyolojik bulguları varsa ARDS ile ayırıcı tanıya girmeli ve bunlar tedavi edilmelidir.

Bu semptomların çoğu akciğer ile ilişkili bulgulardan kaynaklanırken virüsün çoklu organ yetmezliği tablosuna yol açmasından dolayı COVID-19'un sistemik etkilerinin manifestasyonlarını da incelemek gerekir.

1)Nefrolojik bulgular: COVID-19'u ağır geçirip hastaneye yatırılan olgularda en yaygın nefrolojik bulgu akut böbrek hasarıdır. Çeşitli etkilere olduğu düşünülen bu bulgunun özellikle virüsün doğrudan yaptığı sitotoksisteden kaynaklandığı belirtilmiştir. Akut böbrek hasarı, COVID-19'un en sık karşılaşılan akciğer dışı bulgusudur ve artmış mortalite ile ilişkilidir (36). Diğer klinik ve laboratuvar bulgular arasında proteinüri, hematüri, hiperkalemi, hiponatremi gibi elektrolit anormallikleri ve metabolik asidoz gibi asit-baz dengesi bozuklukları yer alır (1,2,4).

2)Kardiyak bulgular: COVID-19 hastalarında miyokardiyal iskemi/enfarktüs ve miyokardit olarak kendini gösteren miyokard hasarı iyi bilinen bir kardiyak bulgudur. Bunlara ek olarak sık karşılaşılan bulgular arasında; aritmiler, kardiyomiyopati ve kardiyojenik şok bulunur. Tek merkezli ve 187 hastanın bulunduğu retrospektif bir çalışmada vakaların %27,8'inin yüksek troponin seviyeleri ile miyokard hasarı arasında ilişki olduğu gösterildi. Çalışmada ayrıca, yüksek troponin düzeyleri olan hastalarda, normal olanlara göre daha sık malign aritmilere sahip olduğunu kaydedilmiştir (2).

3)Hematolojik bulgular: COVID-19'lu hastaların büyük çoğunluğunda en yaygın laboratuvar anormalliği lenfopenidir. Diğer yaygın karşılaşılan laboratuvar anormallikleri arasında trombositopeni, lökopeni, eritrosit sedimentasyon hızında artış, CRP yüksekliği, laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği ve lökositozu mevcuttur. COVID-19 ayrıca pulmoner embolizm (PE), derin ven trombozu (DVT), miyokardiyal iskemi (MI), iskemik inme ve arteriyel trombozlar gibi venöz ve tromboembolik olayların sıklıkla görüldüğü hiper koagülopati ile ilişkilidir. COVID-19, arteriyel ve venöz tromboz geliştirme riski taşıyan hastalarda belirgin şekilde yükselmiş D-dimer, fibrinojen seviyeleri, uzamış protrombin zamanı (PT) ve kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) ile ilişkilidir (2,4).

4)Gastrointestinal bulgular: 78 çalışma ve 12 797 hastayı içeren bir meta analizin sonuçlarına göre, COVID-19 geçiren beş hastanın 1'inde ishal, bulantı ve/veya kusma, anoreksi ve karın ağrısı gibi semptomları görülmektedir. Hastalarda ishal %12.4, bulantı ve/veya kusma %9, iştah kaybı %22.3 ve karın ağrısı %6.2 oranında görüldü. Çalışma ayrıca gastrointestinal semptomları olan hastalardaki mortalitenin genel ölüm oranına benzer olduğunu bildirdi (37). Hematolojik bulgularla ortak olması nedeniyle akut mezenterik iskemi ve portal ven trombozu vakaları da tanımlanmıştır (3).

5)Hepatobiliyer bulgular: Karaciğer fonksiyon testlerinden olan aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazda (ALT) artış görülmesi COVID-19'u olan hastaların %14 ila %53'ünde rapor edilmiştir (38). Hastalığın ağırlığına göre karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk daha sık görülmektedir.

6)Endokrinolojik bulgular: Virüse yakalanan kişilerin diabetes mellitus gibi önceden tanısı mevcut endokrinolojik bozuklukları varsa, ciddi hastalık geliştirme riski yüksektir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda anormal kan şekeri düzeyleri ve diyabetik ketoasidoz gibi klinik bulgular rapor edilmiştir (2).

7)Nörolojik bulgular: Anosmi ve aguzinin yanında baş ağrısı, serebrovasküler hadise, bilinç bozukluğu gibi bulgular diğer nörolojik bulgulardır. Ayrıca Kuzey İtalya'dan bir vaka serinde beş hastada Guillain-Barré sendromu (GBS) geliştiği gösterilmiştir (5,39).

8)Kutanöz bulgular: COVID-19'lu 996 hastayı içeren 34 çalışmanın meta-analizinde en sık görülen kutanöz belirti Psödo chilblains'e benzeyen akral lezyonlar (%40,4) şeklinde olmuştur. Bunun yanında eritematöz makülopapüler döküntü (%21,3), veziküler döküntüler (%13) ve ürtiker döküntüler (%10,9)

tanımlanmıştır. Bildirilen diğer yaygın olmayan döküntüler, özellikle yaşlı hastalarda livedo veya purpuraya benzeyen vasküler döküntüler (%4) ve çoğunlukla çocuklarda eritema multiforme benzeri döküntüler (%3.7) şeklinde rapor edilmiştir (40).

2.1.5 Teşhis

Semptomların başlangıç süresi, seyahat geçmişi, COVID-19'u olan kişilerle temas, kronik hastalıklar ve kullanılan ilaçları da içerecek şekilde ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, tat veya koku kaybı, halsizlik ve kas ağrısı gibi COVID-19'dan şüphelenilen tipik klinik belirtileri olan hastalar derhal SARS-CoV-2 için tetkik edilmelidir. Semptomatik hastaların yanı sıra, atipik COVID-19 semptomları olan veya SARS-CoV-2'ye yüksek riskli maruziyeti olduğu bilinen kişiler de semptomu olmasa bile SARS-CoV-2 enfeksiyonu için tetkik edilmelidir. COVID-19 tanısında kullanılan laboratuvar teknikleri:

a) Moleküler test: Nazofaringeal swab yardımıyla alınan sürüntü örneğinin gerçek zamanlı PCR (Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi ile SARS-CoV-2 nükleik asitinin incelenmesine dayanan bir yöntemdir. Örnekler ön/orta nazal konka, nazofaringeal aspiratlar, bronkoalveolar lavaj (BAL) veya tükürük örneğinden alınabilir. Alt solunum yolu numuneleri daha uzun süre pozitif kaldığı görülmüştür. BAL numunelerinin toplanması teknik açıdan zor olduğu için çoğunlukla mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yapılması önerilmektedir. Bu PCR testlerinin duyarlılığı, alınan numunenin miktarının yeterli olması, alım tekniği, hastanın etkene maruz kalma süresini ve diğer birçok parametreden etkilenmektedir (41). Buna rağmen kontaminasyon olmaması koşuluyla, çoğu FDA (U.S. Food and Drug Administration-Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi), onaylı ticari preparatlarda SARS-CoV-2 PCR testinin özgüllüğü yaklaşık %100'ü bulmaktadır.

b) Serolojik testler: Antikor testleri enfeksiyon sonucu oluşan antikorların varlığını değerlendirir. Bu testler COVID-19'un klinik olarak incelenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı antikorların varlığını değerlendirmek için ticari olarak üretilmiş birçok antikor test kiti mevcuttur. Bugüne kadar çok sayıda antikor testi olmasına rağmen, serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılıkta sınırlamaları vardır. Ayrıca farklı kitlerden elde edilen sonuçlar farkı değerler vermektedir. Bununla birlikte, CDC tarafından son zamanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tanımlayabilen özgüllüğü %99'dan yüksek ve duyarlılığı %96 olan bir antikor testi geliştirilmiştir. Antikor testleri, COVID-19'un incelenmesinde enfeksiyon veya aşılamaadan sağlanan bağışıklığı incelemede araç olabilir. Oluşabilecek SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunma ile ilgili olarak antikorların nicel ve nitel yönlerini belirlemek için şu anda devam eden araştırmalar bulunmaktadır.

COVID-19 tanısında kullanılan görüntüleme teknikleri: COVID-19 kendini çoğunlukla pnömoni olarak gösterdiğinden, radyolojik görüntülemenin tanı sürecinde, hastalık yönetiminde ve takibinde önemli bir rolü vardır. Bu teknikler göğüs röntgeni, akciğer ultrasonu veya göğüs bilgisayarlı tomografisini (BT) şeklinde olabilir. COVID-19 hastalarında pulmoner görüntüleme tekniklerinin zamanlaması ve seçimi ile ilgili herhangi bir kılavuz mevcut değildir. Çoğunlukla hastanın kliniğine göre hekimi tarafından seçilmektedir.

a) Göğüs röntgeni: Standart göğüs röntgeni (X-ray) akciğerin erken değişkenlerini belirlemede düşük duyarlılığa sahiptir. Hatta hastalığın ilk aşamalarında tamamen normal olabilir. Enfeksiyonun ileri evrelerinde, multifokal alveolar opasiteler ve plevral efüzyonlar hakkında bilgi verebilir.

b) Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT): Yüksek duyarlılığından dolayı göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), özellikle yüksek çözünürlüklü BT (HRCT), hastalığın ilerleyişi hakkında bilgi vermesinden dolayı COVID-19 pnömonisini

değerlendirmede tercih edilen tanı yöntemidir. COVID-19'daki en yaygın BT bulguları, ağırlıklı olarak periferik/subplevral olmak üzere yamalı dağılıma sahip konsolidasyon alanları ve posterior bölgenin alt loblarının daha fazla tutan bilateral "buzlu cam" dansitelerinin olmasıdır.

c) Akciğer ultrasonu: Noninvaziv doğası ve sıfır radyasyon riski göz önüne alındığında, hasta takibi için yararlı bir tanı yöntemidir.

2.2 GEBELİK

2.2.1 Gebelerin Fizyolojik Değişiklikleri ve Adaptasyonları

Gebe kadınların vücudundaki organlar ve bunlara bağlı sistemler çeşitli adaptasyonlar gösterir. Bu adaptasyonlar gebe kadını ve onun geliştirmekte olan fetüsünü desteklemek için meydana gelirken, bazı adaptasyonlar gebelikteki hormonal değişikliklere ikincil olarak gelişir (42).

a) Kardiyovasküler değişiklikler: Gebelikte, kardiyovasküler sisteminde önemli anatomik ve fizyolojik değişiklikler olur. Ventriküler duvar kütlesi, miyokardiyal kontraktilite ve kardiyak kompliyans artar (43). Gebelikte hem kalp hızı hem de atım hacmi artışı, maternal kardiyak outputta (CO) %30-50'lik bir artışa yol açar. Bu değişiklikler öncelikle gebeliğin erken döneminde meydana gelir ve artışın %75'i ilk üç aylık dönemin sonunda meydana gelmektedir. Kardiyak output, 28 ve 32. gebelik haftaları arasında plato yapar ve daha sonra doğuma kadar önemli ölçüde değişmez (44). Kardiyak output artması, gebe kadınlarda sistemik ve pulmoner vasküler dirençlerde önemli bir düşüş sağlar. Progesteron, nitrik oksit ve prostaglandinlerin vazodilatör etkilerinden dolayı sistemik vasküler direnç ve kan basıncı gebeliğin erken döneminde azalır ve 20-24. haftalarda en düşük noktaya ulaşır. Bu durum gebelerde fizyolojik hipotansiyona yol açar. Ardından vasküler dirençler ve ikincil olarak kan basıncı yeniden yükselmeye başladığından ve termde

gebelik öncesi değerlere yaklaşır (45). Bu, özellikle önceden hipertansiyonu olan ve antihipertansif ilaçlar kullanan hastalarda önemlidir.

Gebeliğin 6-8. haftasında başlayan ve 32. haftada zirveye ulaşan anne kan hacmi, gebe olmayan kadınlara nazaran %40-50 üzerinde artar (46). Gebeliğe bağlı bu hipervoleminin, gebe kadınlara hayatta kalma avantajı sağladığı ve doğum sırasındaki kan kaybıyla onu hemodinamik dengesizlikten koruduğu düşünülmektedir (47).

b) Solunum sistemindeki değişiklikler: Gebelikte östrojen konsantrasyonlarındaki artıştan dolayı, solunum sistemi değişikliğe uğrayarak üst solunum mukozasının damarlanmasında ve ödeminde artış meydana gelir (48).

Gebeliğin ilk trimesterında tidal hacimde %30-50 artış meydana gelir. Solunum hızı gebe olmayan kadınlara göre farklı olmasa da, dakika ventilasyonu (solunum hızı ve tidal hacmin ürünü) benzer şekilde %30-50 oranında artar. Bu değişiklikler esas olarak gebelikte progesteron konsantrasyonlarındaki artıştan kaynaklanmaktadır (49). Bunun yanında, büyüyen uterusun artan karın içi basınç nedeniyle diyafram 4-5 cm eleve olur. Bu durum alveolar kollapsa, baziler ateletaziye ve hem fonksiyonel rezidüel kapasitede hem de toplam akciğer kapasitesinde %10-20 azalmaya yol açar. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma, genel anestezi esnasında gebe hastayı hipoksemiye yatkın hale getirebilir. Azalan ekspiratuar rezerv hacimlerine artan inspiratuar rezerv hacimleri eşlik ettiği için vital kapasite değişmeden kalır (50,51).

c) Üriner sistemindeki değişiklikler: Progesteronun düz kaslar üzerindeki gevşetici etkisi, üriner sistemde de görülür ve üriner toplayıcı sistemin genişlemesine bunun sonucunda üriner staz oluşmasına neden olur. Bu durum gebe kadınları idrar yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirir (52).

Renal kan akışı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR), gebeliğin 14. haftasında %50 oranında artar. GFR'deki bu artış, serum kreatinin konsantrasyonlarının

azalmasına yol açar. Böylece gebelik sırasında serum kreatinin konsantrasyonu 0,8 mg/dL'nin üzerinde olduğunda, altta yatan bir böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığı araştırılmalıdır (42).

d) Gastrointestinal sistemindeki değişiklikler: Gebelikte progesterondaki artış, gastrik boşalmanın gecikmesine ve ince bağırsak geçiş süresinin %30-50 oranında artmasına neden olur. Gecikmiş boşalmanın neden olduğu artan gastrik basınç, alt özofagus sfinkterinin azalmış istirahat kas tonusuna gebe uterusundan gelen kompresyon da eklenince gebelik sırasında gastroözofageal reflü için zemin artar (53).

e) Hematopoetik sistemindeki değişiklikler: Gebelik sırasında beyaz (WBC) ve kırmızı kan hücresi (RBC) sayıları artar. Bunun öncelikle kemik iliğindeki granülopoezisine sekonder olduğu düşünülmektedir. RBC kütleindeki (250-450 mL) %30'luk artış esas olarak eritropoetin üretimindeki artıştan kaynaklanmaktadır (42). RBC kütleindeki artışa rağmen plazma hacmi nispeten daha fazla artar (~%45). Bu durum da gebeliğin “fizyolojik anemisine” yol açar. Anemi genellikle üçüncü trimesterde (30-32 hafta) zirve yapar ve gebeliğin başlangıcında zaten anemik (demir eksikliği, talasemi, vb.) olan hastalarda klinik olarak anlamlı hale gelebilir (54). Bu fizyolojik hemodilüsyon, kanın viskozitesinde azalma sağlar. Uterus perfüzyonunun iyileştiği için fetüse oksijen taşınması daha iyi olmaktadır. Aynı zamanda gebelik ve doğum sırasında kaybedilen kanın daha seyreltik olduğundan kadınlara kaybettikleri kana rağmen hayatta kalma avantajı sağlamaktadır (42).

Gebelik, pıhtılaşma faktörlerinin (VII, VIII, IX, X, XII), fibrinojen ve von Willebrand faktörünün artan plazma seviyeleri gibi pıhtılaşma ve fibrinolitik yoldaki değişikliklerin yanı sıra kan stazına ikincil hiper pıhtılaşma durumudur (42). Bu durum, doğumdan sonra kan kaybını en aza indirerek hayatta kalma avantajı sunabilir. Ancak aynı zamanda gebe kadınları tromboembolizm için daha riskli hale getirir (55).

2.2.2 Gebelikte Geçirilen İntrauterin Enfeksiyonlar ve Sonuçları

İntrauterin enfeksiyonlar gebelik sürecinde hem anne sağlığı hem de fetal iyilik haline oluşturduğu risklerden dolayı tüm dünya genelinde önlenmeye çalışılan büyük bir sağlık problemidir. Önleme açısından gerek tarama programları gerek eğitimler ile kontrol altına alınmaya çalışılsa da fetal sonuçları itibari ile Dünya Sağlık Örgütü'nün öncelik verdiği politikalardandır.

İntrauterin enfeksiyon etkenlerinden bazıları annede ciddi bulgulara yol açar. Bazıları da annede semptom göstermese dahi abortus, intrauterin kayıp, fetusta konjenital malformasyon, yenidoğan döneminde gerçekleşen enfeksiyona neden olur. Yenidoğan döneminde enfeksiyonlar ve anomaliler olabileceği gibi, semptom göstermeyen bebeklerde ileri yaşlarda belirti ve bulgu ortaya çıkabilir (56,57).

Maternal enfeksiyöz ajan; fetusa transplasental geçebileceği gibi yenidoğana vajinal salgılarla ve kanla perinatal ya da anne sütüyle postnatal geçebilir (57). Bu durum gestasyonel haftaya ve etkenin çeşidine göre yenidoğanda enfeksiyon bulgularından konjenital malformasyona uzanan farklı durumlar oluşturur (58). Gebelikte sık görülen intrauterin enfeksiyonlar ve fatal etkileri:

a) Toksoplazmozis: Toksoplazmozis, mutlak intraselüler parazit olan Toksoplazma gondinin etken olduğu bir enfeksiyondur (59). Etken parazit bulunan hayvanların dokularındaki kistlerin, dışkılarındaki sporokistleri içeren az pişmiş veya çiğ etlerin, ookistler ile kontamine olmuş su ve besinlerin oral yolla alınmasıyla insanlara bulaşır (56).

Gebelik sırasında akut toksoplazmozis insidansının tüm dünyada 0,6/1000 ile 12/1000 arasındaki oranlarla değiştiği bildirilmektedir (57). Enfekte gebeden fetüse transplasental yolla geçer; ölü ve erken doğumlara, spontan düşüklere, konjenital enfeksiyona ve malformasyonlara yol açabilir. Toksoplazmozis olgularının %90'ı semptom göstermeden seyreder (56).

Gebe kadınlarda yüksek ateş, yorgunluk, lenfadenopati, ışık hassasiyeti ve ağrılı servikal lenfadenopati semptomları olan akut enfeksiyonda üç haftalık periyotta parazitemi olur; bu dönemde öncelikle plasenta enfekte olur. 6-8 haftalık plasental inkübasyon döneminin sonunda parazit fetusa geçer (57). Konjenital toksoplazmozis, yalnızca gebelik sırasında değil, öncesindeki 6-8 haftalık süreçte semptomatik veya asemptomatik akut enfeksiyon geçiren kadınların çocuklarında da ortaya çıkar (56,60). Konjenital enfeksiyonun görülme insidansı maternal enfeksiyonun geçirildiği gebelik dönemine göre değişmektedir. İlk trimesterde %10-25, ikinci trimesterde %30-54, son trimesterde ise %60-65 oranında görülür (60). Erken trimesterlardaki geçişlerde fetustaki klinik daha ağırdır. Geç dönemlerde fetusa geçme riski daha fazla olmakla beraber, fetustaki etkisi daha azdır (61).

Konjenital toksoplazmozisin klinik olarak yenidoğanda ortaya çıkan bulgularından en önemlisi klasik triad olan hidrosefali, korioretinit ve serebral kalsifikasyon şeklindedir. Katarakt, körlük, sağırılık, hidrosefali, ensefalit, mikrosefali, mikrooftalmi, mental retardasyon, hepatit, pnömoni, myokardit, ateş, hipotermi, kusma, anemi, sarılık, döküntü, trombositopeniye bağlı peteşiler, lenfadenopati ve hepatosplenomegali diğer belirti ve bulgulardır. Gebeler uygun şekilde ve zamanında tedavi edilirse konjenital enfeksiyon ve bağlı risklerin gelişme ihtimali %60 oranında azaldığı belirtilmektedir (56,57,62).

b) Rubella: Rubella etkeni, togavirus ailesinden bir RNA virüsüdür. İnsandan insana solunum yolu ile bulaşır. Virüs, erişkinlerde ve çocuklarda hafif seyirli bir enfeksiyona yol açar. Hastaların %20-50'si asemptomatiktir (57).

Rubella en teratojenik virüslerden biridir (58). Virüsün fetusa geçişi transplasental şekilde olmaktadır. Gebelik sürecinde geçirilen akut enfeksiyon; abortus, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), fetal enfeksiyon ve konjenital Rubella sendromuna yol açtığı için önem kazanmaktadır (56,57,60).

Gebelikte hasta olan annelerin Rubella enfeksiyonu esnasında intrauterin etkilenme yüzdeleri, gebeliğin ilk iki ayında %40-60, üçüncü ayda %30-35 olduğu

belirtilmektedir (56,60) Gestasyonel hafta ilerledikçe fetusta oluşabilecek malformasyon ihtimali azalmaktadır. 16. gestasyonel haftadan sonra malformasyon gelişme riski normal popülasyonla hemen hemen aynı olduğu belirtilmiştir (57).

Konjenital Rubella enfeksiyonunda; vücutta tüm yapıları etkileyen bulgular görülür. Greg'in tanımlamış olduğu triadda katarakt, sağırılık ve patent duktus arteriosus (PDA) yer alır (63). Sıklıkla görülen ve tipik bulguları; düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, mental retardasyon, miyopi, retinopati, mikroftalmi, katarakt, sağırılık, glokom, kalp defektleri (PDA, pulmoner stenoz, VSD), osteit ve hepatosplenomegali yer alır (56–58,60).

c) Sitomegalovirus: Sitomegalovirus (CMV), Herpesvirüs gurubundan çift sarmal yapıda DNA virüsüdür. Etken virüs, seropozitif erişkinlerden idrar, tükürük, göz yaşı, anne sütü ve endoservikal mukus gibi vücut salgıları ile bulaşmaktadır. Ayrıca solunum, cinsel ilişki ve kan yolu ile de bulaşır. Primer enfeksiyon sonrasında virüs konakta latent olarak kalmakta ve kanda antikorların varlığına rağmen aralıklı reaktivasyon ve viral yayılımı yapmaktadır (57).

Konjenital CMV yenidoğan bebeklerin %0,5-2,5'inde görülmektedir (63). Gebelerdeki primer enfeksiyonların %40 kadarında intrauterin enfeksiyon olur ve %10-15 kadar yenidoğan bebekte doğumda belirtiler vardır (57,63,64). Gestasyonel haftanın her döneminde intrauterin etkilenme olmakla birlikte, ilk 12 haftalık süreçte hasarın daha fazla olduğu görülmektedir. Bu dönemde olan etkilenmeler en sık santral sinir sistemi üzerine sekel bırakmaktadır (65).

Yenidoğan bebeklerin %5-10'unda görülen konjenital CMV enfeksiyonunda peteşi, sarılık, hepatosplenomegali, sağırılık, mikrosefali, korioretinit, labirintit, nöbetler, serebral kalsifikasyon, letarji, motor gecikme ve birden fazla organ tutulumu olabilir (60). Prematürite, periventriküler intrakranial kalsifikasyonlar, düşük doğum ağırlığı, intrahepatik kalsifikasyonlar, trombositopeni, ventrikülomegali de hastalığa eşlik edebilir. Prognoz kötüdür ve olguların %90'ında uzun dönemde nörolojik sekeller gelişmektedir (57,63).

d) Herpes simpleks virüs: Herpes simpleks virüsü (HSV), herpes ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. İnsanlarda oral mukozada, deri ve genital bölgede hastalığa etken olan iki çeşidi bulunur. HSV1 oral hastalığa ve HSV2 de genital bölgede hastalığa yol açar (57,63). Aktif bulgusu olan hastaların lezyonlarıyla direk temas ya da virüsü taşıyan asemptomatiklerle cinsel ilişki enfeksiyonun oluşumuna neden olur.

Gebelerin %1'i HSV virüsünden etkilenmektedir. Yenidoğanlarda herpes enfeksiyonu bazı kaynaklara göre tüm dünyada 1/1700-1/12500 canlı doğumda görülür (58). Doğum esnasında virüsle karşılaşan yenidoğanların %25'inde de enfeksiyon dissemine seyretmektedir. Ölüm oranı %40'tır (63).

Etkenin fetusa bulaşması, bebeğin doğum kanalından geçerken virüs ile direkt temas etmesi sonucu oluşur. Geçiş oranının; primer semptomatik enfeksiyonda %40-50, asemptomatik primer enfeksiyonda %33 olduğu görülmüştür. HSV enfeksiyonunun düşük veya erken doğumu arttırmadığı saptanmıştır (57).

Yenidoğanda herpes enfeksiyonu; ilk 28 günde ortaya çıkan enfeksiyon olarak tanımlanır. Virüs %90'ında doğum kanalından perinatal şekilde bulaşır. Bu esnada alınan enfeksiyon; %70 dissemine olur. Bu kısımdaki hastaların %45'inde lokalize ağız, deri ve göz lezyonları, %30'unda merkezi sinir sistemine ait bulgular (ensefalit veya menenjit), %25'inde de çoklu organ tutulumu ortaya çıkabilmektedir. Dissemine hastalıkta pnömoni, hepatit veya ensefalit görülebilir. Bazı bebeklerde solunum sıkıntısı, ateş, beslenme güçlüğü ve letarji ile seyreden klinik bulgular görülebilir; sepsis ve septik şoka kadar da ilerleyebilir (58).

e) Parvovirüs B19: Parvovirüsler tek sarmal DNA içerirler. B19 serotipi (B19V) insanlarda enfeksiyon etkenidir. Solunum yolu ile bulaşır. B19V, beşinci hastalık olarak bilinen eritema enfeksiyozumun etkenidir. B19V enfeksiyonu yetişkinlerde eklem ağrısı, ateş ve grip benzeri şikayetlere neden olabilir. Gebelerde

enfeksiyonun görülme sıklığı %1-5'tir. Enfeksiyonlu gebelerin 1/3'ünde semptom yoktur (57).

Gebede lökopeni, anemi, LDH ve transaminaz yüksekliği görülebilir (58). Enfeksiyonun fetusa transplasental geçiş ihtimali %33'tür. Enfekte olan fetusların %25-33'ünde hastalık açısından sorun gelişmez. Gebelikte bulaş olunca abortus, fetusta anemi, miyokardit, hidrops fetalis veya intrauterin ölüm görülür (57,58). İkinci trimesterde, özellikle virüs 13-16 gestasyonel haftada alınır, %1-3 oranında hidrops gelişme riski vardır. Fetal kayıplar her trimesterde olabilir (58).

f) Varisella-Zoster virüs: Varisella zoster virüsü (VZV), herpes grubunda bulunan latent kalma özelliği gösteren bir DNA virüsüdür. Enfekte kişilerle temasla veya solunum yolu ile bulaşır. Virüs, çocuklardaki suçiçeğine etkenidir. Gebelerde akut enfeksiyon oranı 10 000'de 1-7 arasında olduğu bildirilmektedir (57,58). Hastalığın gebede ağır seyretmesi sonucu anne ölüm oranı %40'a kadar çıkabilmektedir (57). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde olan enfeksiyonlarda konjenital enfeksiyon ihtimali artmaktadır. Doğum öncesi 5 gün ve doğum sonrası ilk 2 günde gerçekleşen enfeksiyonda %60'a varan yenidoğana bulaşma riski mevcuttur (57,58,66). Bu dönemde geçirilen enfeksiyon dolayısıyla %20-30 yenidoğan ölümü görülmüştür (57,58).

Konjenital varisella sendromu; mental retardasyon, mikrosefali, nörolojik bozukluklar, gelişme geriliği, ciltte skar dokusu, ekstremitte hipoplazileri, düşük doğum ağırlığı ve gastrointestinal, üriner sistem malformasyonları görülebilen bir tablodur (57,58,66).

g) Enterovirüs: Echovirüse ve Cocksackie virüse bağlı düşük, nöro-gelişim geriliği, miyokardit ve kortikal nekroz vakaları bildirilmiştir. Cocksackie virüsün üçüncü trimesterdeki etkisinden dolayı bilişsel bozukluk ve solunum yetmezliği olgusu da vardır (58).

h) İnfluenza: Grip etkeni, Orthomyxoviridae familyasından iki RNA virüsü olan İnfluenza A ve İnfluenza B'dir (67). İnfluenza; gebelerde yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (58,67). Altta yatan tıbbi bir patolojinin varlığı, ileri anne yaşına ait gebelik ve etkenle üçüncü trimesterde temas olması riski daha da arttırır (67). Yeryüzünde geçmişte görülen pandemilerde enfekte gebelerde mortalitenin %50'lerde olduğu bilinmektedir (58).

ı) HIV enfeksiyonu: Konjenital HIV enfeksiyonu, dünyada bebeklerde ve çocuklarda mortalite ve morbiditeye yol açan başlıca nedenlerdendir (57,58). Virüs, anneden bebeğe peripartum, in utero veya anne sütü ile geçer. Peripartum geçişin %50-80 olduğu görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde gebelikte zidovudin kullanılması ile perinatal geçişlerde azalma olduğu belirtilmektedir (57). Tedavide kullanılan antiretrovirallerin uzun dönemde fetusa etkilerinin ne olacağı henüz bilinmemektedir.

j) Hepatit B ve C virüsü: HBV, bir DNA virüsüdür. Viral hepatite yol açar. Gebelikte akut enfeksiyon %0,1 oranında görülür. Fetusa bulaşın akut düzeyde annede bulunan enfeksiyonla veya HbsAg pozitif anneden doğumda esnasında geçiş ile oluşur. Akut enfeksiyonu anneden fetusa geçişin ilk trimesterde %2-10, ikinci trimesterde %7-25, üçüncü trimesterde %60-80 olduğu bildirilmiştir. Hepatit B enfeksiyonuyla fetal malformasyon riskinin artmadığı bildirilmiştir. Yenidoğan bebekler için sorunun hepatosellüler karsinom ve kronik hepatit gelişme riski olduğu belirtilmektedir (57,68).

HCV, kan transfüzyonuyla geçen hepatit nedenlerinde önde gelen etkidir. Enfekte kişilerin %50 kadarında kronik karaciğer hastalığı oluşmaktadır. Gebelerde görülme sıklığı ABD için %0,6 civarındadır. Fetusa prenatal yolla geçişin %4-32 olduğu bildirilmiştir (57). HCV-RNA pozitif ve üçüncü trimesterde aktif enfeksiyon bulgusu varsa fetusa geçişin arttığı görülmektedir. Anti-HCV pozitif, HCV-RNA negatifse geçişin beklenmediği belirtilmektedir. Hepatiti C fetusta malformasyona neden olmamaktadır (66).

k) Sifiliz: Sifiliz, etken olarak *Treponema pallidum*'un neden olduğu kronik bir enfeksiyondur. Gebe kadınlarda sıklığının 10000 doğumda 2-5 oranında olduğu bildirilmektedir. Fetusa doğumda kanla, transplasental yolla veya enfekte lezyonlarla temasla bulaşır. Fetusta oluşabilecek hasar gebelik haftasına ve annedeki enfeksiyonun evresine bağlıdır. Fetusta; fetal hidrops, hepatomegali ve plasentada kalınlaşma görülebilir (57).

l) Zika virüs: Zika virüs *Aedes* cinsi sivrisineklerle bulaşan ve *Flaviviridae* familyasında bulunan RNA virüsüdür (69). Zika virüs ile enfekte kişilerin %80'inde hastalık semptom göstermemektedir. Semptomatik enfeksiyonsa genellikle hafiftir düzeydedir. Akut başlayan ateş, artralji, makülopapüler döküntü veya nonpürülan konjunktivitle kendini gösterir (70). Gebelikte geçirilen enfeksiyonlarla olası ilişkili mikrosefali vakaları sebebiyle Zika virüs son zamanlarda daha ayrıntılı araştırılmıştır. Zika virüs ile hastalık ve anomaliler arasındaki etkileşim henüz net bir şekilde bilinmiyor olsa da, gebeliği sırasında Zika virüsle enfekte olan annenin bebeğinde mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonlar mevcutsa, bebeğin Zika virüs enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (71).

2.3 YENİDOĞANLARIN DOĞUM AĞIRLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Doğum ağırlığı; yenidoğan veya fetüsün doğumdan hemen sonra ölçülen ilk ağırlığıdır. Sağlıklı miad gebeliklerden doğan bebeklerin doğum ağırlıkları, gestasyonel haftaya ve cinsiyete bağlı olarak 10. ve 90. persentil arasında olması gerekmektedir. Bu bebeklere AGA (appropriate for gestational age, gebelik yaşına göre uygun) bebekler denilmektedir. SGA (small for gestational age, gestasyonel yaşa göre küçük) bebekler <10 persentil doğum ağırlığına sahip bebeklerken LGA (large for gestational age, gestasyonel yaşa göre büyük) bebekler >90 persentil doğum ağırlığına sahip bebeklerdir (72).

2.3.1 SGA Bebekler

SGA, <10 persentil doğum ağırlığına sahip bebeklere denilmektedir. SGA bebeklerin olmasında maternal sebeplere baktığımızda; hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kontrolsüz diyabet, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar, yetersiz beslenme, anemi, enfeksiyonlar, madde kullanımı (alkol, uyuşturucu) ve sigara kullanımı şeklinde sıralanır. Rahim ve plasentaya ait faktörler; rahim ve plasentanın kan akışında azalma, plasenta previa, ablasyo plasenta şeklindedir. Fetüse ait nedenlere baktığımızda; çoğul gebelik, fetal enfeksiyonlar ve kromozomal anomaliler şeklinde sıralanır.

Bu çocuklarda morbidite ve mortalite sıklığı fazladır. Nörolojik hastalıklar, izlem veya hastaneye yatış ihtiyacı oluşturan morbiditeler SGA bebeklerde gestasyonel haftasına göre normal ağırlıktaki bebeklerden (AGA) 5-10 kat daha fazladır. SGA bebeklerde, annenin aktif ya da pasif olarak gebelik esnasında sigara içmesinin ciddi solunum problemleri oluşmasına neden olmaktadır. SGA bebeklerin yetişkinliklerinde gelişimsel ve nörolojik sorunlar, aşırı kısa boy gibi problemlerin görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus ve sendrom X gibi yetişkin dönemde ortaya çıkan hastalıklarla SGA'nın birlikteliği tanımlanmıştır (73).

2.3.2 LGA Bebekler

LGA, >90 persentil doğum ağırlığına sahip bebeklere denilmektedir. LGA bebeklerin olmasında; genetik faktörler, ırk ve etnik köken, maternal diyabet, annenin gebelik öncesi kilosu, gebelikte aşırı anne kilo alımı, multiparite, ileri anne yaşı, erkek bebek, önceki gebelikte LGA bebek doğum öyküsü şeklinde sıralanır (74).

Bu şekilde doğan bebeklerde; doğum yaralanması, solunum sıkıntısı, erken doğum, hiperinsülinemi, hipoglisemi, polisitemi, konjenital anomalilerin insidansında artış mevcuttur (75–77).

2.3.3 İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), genetik veya çevresel faktörlerden dolayı beklenen intrauterin büyüme potansiyeline ulaşamayan fetüsü ifade eder. Tahmini fetal ağırlık <10 persentil olarak tanımlanır. Klinik olarak IUGR olan bebeklerin çoğu, gestasyonel haftaya göre 10. persentilin altında bir doğum ağırlığındadır. Bu nedenle SGA olarak doğdukları kabul edilir. Eğer 3 ila 10. persentilde doğum ağırlığına sahip olurlarsa orta IUGR, <3. persentilde olurlarsa şiddetli IUGR olarak tanımlanır. IUGR ikiye ayrılır:

a) Simetrik IUGR: Vakalarının yüzde 20 ila 30'u oluşturur. Vücut, kafa ve boy başta olmak üzere orantılı şekilde tüm organ sistemlerinde azalma mevcuttur. Simetrik IUGR, gebeliğin erken döneminde başlar ve genellikle konjenital enfeksiyonlar veya kromozomal anormallikler gibi faktörlerden kaynaklanır. Bununla birlikte, gelişimin erken döneminde yetersiz beslenme, tüm organların büyümesini kısıtlayabilir.

b) Asimetrik IUGR: Vakalarının yüzde 70 ila 80'ini oluşturur. Baş çevresinin korunduğu, uzunluğun etkilendiği ve ağırlığın daha büyük ölçüde etkilendiği orantısız büyüme geriliğine sahiptir. Anormal büyüme tipik olarak ikinci veya üçüncü trimesterde başlar. Glikojen ve yağ depolamasını sınırlayan, ancak beyin büyümesinin devam etmesine izin veren fetal besinlerdeki azalmadan kaynaklanır.

SGA ve IUGR arasındaki farka baktığımızda; SGA, normal büyüme potansiyeline ulaşan yapısal olarak küçük fetüsü ifade eder. Doğum ağırlığı beklenenden düşük olan intrauterin büyüme kısıtlaması olan benzer küçük bebeklerden ayırt edemez. Ayrıca IUGR için önemli olan SGA'nın kullanımı doğum ağırlığı 10. persentilden daha büyük olan IUGR'lı bebekleri kaçıracaktır. Sonuç olarak, normalden küçük olan SGA bebekleri IUGR'lı olanlardan ayırt etmeye

yardımcı olmak için yapısal faktörlere dayalı özelleştirilmiş formüller bulunmaktadır (78,79). Özellikle ABD'nin geliştirdiği Hadlock formülü, gestasyonel haftaya göre tahmini doğum ağırlığını vermesi açısından çok değerlidir. Gebeliğin takibinde fetal etkilenme açısından fikir sahibi olmamızı sağlar. Formülde sonografik olarak fetüsün kafa çevresi (HC), başın her iki yanında bulunan parietal kemiklerin arasındaki mesafe (BPD), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) değerleri istenmektedir. Verileri girilerek sunduğu tahmini doğum ağırlığını, gestasyonel hafta ile kıyaslayıp gebelik süreci açısından fetüste SGA ya da IUGR açısından bilgi sahibi olunabilir (80).



3. MATERYAL-METOD

3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma, tek merkezli, retrospektif, kontrollü bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Gebeliği sürecinde COVID-19'u geçiren gebelerden doğan çocukların doğum kilosunda maternal COVID-19 etkisini saptamak.

3.3. ARAŞTIRMANIN İZİNİ

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (17.01.2022 tarihli ve 2022/09 nolu karar ile) onay alınmıştır.

3.4. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde 01.05.2020 ile 30.04.2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.5. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmanın evreni vaka grubu için 01.05.2020 ile 30.04.2022 arasında COVID-19 öyküsü olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde doğum yapan gebelerdir. Kontrol grubu da aynı zaman diliminde, aynı hastanede doğum yapan gebelerdir. Örneklem büyüklüğü openEpi versiyon 3 kullanılarak belirlenmiştir. Örneklem büyüklüğü kontrol grubunun olduğu COVID-19'u geçirmeyen annelerin çocuklarında, normal popülasyonda olduğu gibi literatür bilgisine göre %10 SGA'dır. Vaka grubu olan COVID-19'u geçiren annelerin çocuklarında ise %30 SGA beklenmektedir. Buna

göre %95 güven aralığında %95 güçle minimum 111 vaka ve 111 kontrol grubu şeklinde belirlenmiştir.

3.6. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Vaka grubu için; gebeliği sürecinde herhangi bir dönemde COVID-19'u PCR veya BT pozitif şekilde geçirmiş anneler, gebelik takiplerinde çocuğun kilosunu etkileyecek maternal veya fetal risklere maruz kalmamış olmak, doğum şeklinden bağımsız (C/S veya NSVD) miadında doğum yapmış olmak, doğumunu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde yapmış olmak şeklindedir.

Kontrol grubu için; gebeliği sürecinde herhangi bir dönemde COVID-19'u PCR veya BT pozitif şekilde geçirmemiş anneler, gebelik takiplerinde çocuğun kilosunu etkileyecek maternal veya fetal risklere maruz kalmamış olmak, doğum şeklinden bağımsız (C/S veya NSVD) miadında doğum yapmış olmak, doğumunu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde yapmış olmak şeklindedir.

3.7. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Vaka grubu için; kendi isteğiyle araştırmaya katılmak istemeyen anneler, term olmayan gebeler, IUGR a neden olacak faktörlere maruz kalanlar, kronik hipertansiyon, çoğul gebelik, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, tip 1 ve tip 2 diyabet, fetusta bilinen konjenital veya kromozomal anomali varlığı, erken membran rüptürü, sigara ya da alkol kullanımı, böbrek ve kalp hastalığı, bilinen kronik karaciğer hastalığı varlığında hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Kontrol grubu için; hayatının herhangi bir döneminde COVID-19'u PCR veya BT pozitif şekilde geçirmiş olmak, kendi isteğiyle araştırmaya katılmak istemeyen anneler, term olmayan gebeler, IUGR'a neden olacak faktörlere maruz kalanlar, kronik hipertansiyon, çoğul gebelik, preeklampsi, gestasyonel

hipertansiyon, gestasyonel diyabet , tip 1 ve tip 2 diyabet, fetusta bilinen konjenital veya kromozomal anomali varlığı, erken membran rüptürü, sigara ya da alkol kullanımı, böbrek ve kalp hastalığı, bilinen kronik karaciğer hastalığı varlığında hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.8. VERİ TOPLAMA ARACI VE YÖNTEMLERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde doğum yapmış, gebeliği boyunca herhangi bir zamanda COVID-19'u geçiren, maternal veya fetal IUGR sebeplerine maruz kalmamış ve termde doğum yapan gebelerin kayıtları İl Sağlık Müdürlüğü ve Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayına istinaden alındı.

Gebeliğinde COVID-19 geçirdiği Halk Sağlığı biriminin verilerine göre tespit edilmiş kadınların hastane verileri, laboratuvar sonuçları ve klinik gözlemler incelenerek çalışma protokolüne uygun olanlar seçildi. Yenidoğanların doğum kiloları Olsen Fetal Büyüme Eğrisinde (72) fetüslerin cinsiyetlerine göre belirlenen persentillere uygun olarak kaydedildi.

Kontrol grubu yine Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde doğum yapmış ancak gebeliği boyunca IUGR gelişimi için maternal veya fetal risk faktörü olmayan ve COVID-19'u geçirmeyen gebelerden seçildi. Yenidoğanların doğum kiloları yine Olsen Fetal Büyüme Eğrisi kullanılarak cinsiyetlerine göre persentillere ayrılarak değerlendirildi. Veriler %10'dan küçük, %10-25 arası, %25-50 arası, %50-75 arası, %75-90 arası ve %90 üstü şeklinde altı gruba ayrıldı. Yenidoğan ağırlıkları cinsiyetlerine göre persentillere ayrıldığında %10 persentil altında kalanlar düşük doğum ağırlıklı, %90 persentilin üzerinde kalanlar ise yüksek doğum ağırlıklı olarak kabul edilmiştir. Veriler karşılaştırılırken iki grup değeri arasındaki ilişkinin anlamlılık derecesi karşılaştırılmıştır.

Çalışma planlanırken örneklem büyüklüğünü belirlemek için openEpi versiyon 3 kullanılmış ve verilerin anlamlılığı için vaka ve kontrol grubunda

minimum 111'er kişiden oluşması belirlenmiştir. Ancak 01.05.2020 ile 30.04.2022 tarihleri arasında sürdürülen çalışmada COVID-19 geçiren gebe sayısının beklenenin üzerinde olduğu tespit edilmiş ve buna göre 239 kişilik vaka grubu ve kontrol grubu da benzer olarak 239 sayısına ulaşılmıştır.

3.9. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

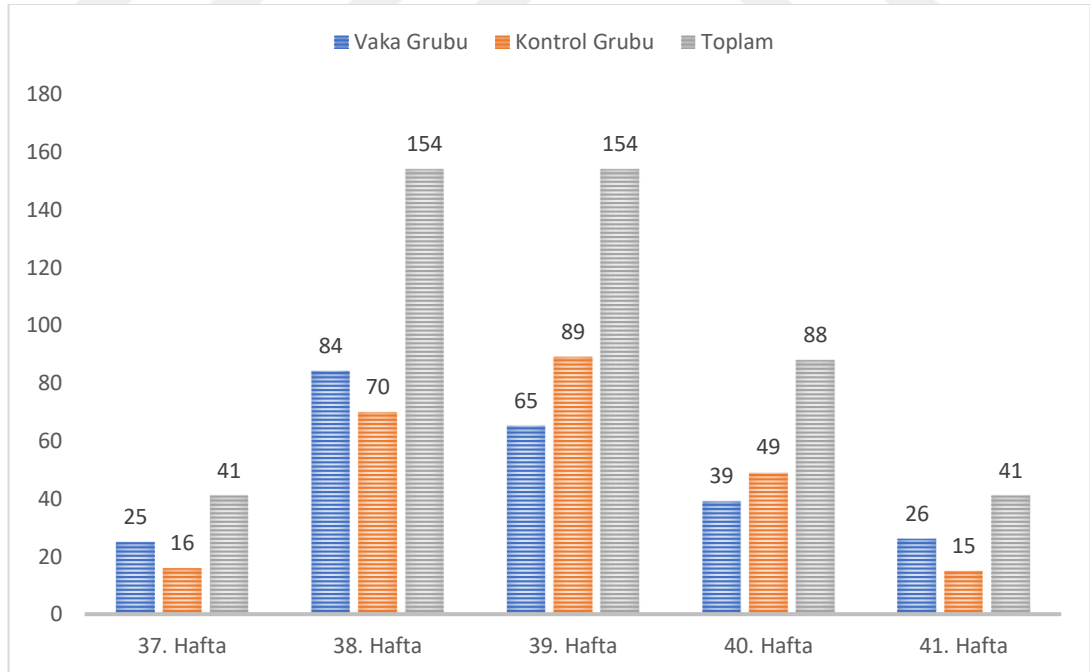
Araştırma kapsamında belirlenen ölçeklerin katılımcılara uygulanması ile elde edilen verilerin analizi, istatistik yazılımı olan SPSS 23.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Düşük doğum ağırlığını etkileyebilecek risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Numerik veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ve hariç etme kriterlerini karşılayan 239 COVID-19 geçiren gebe ve 239 kontrol grubundan oluşmaktadır.

Doğum haftalarına göre çalışma ve kontrol grubunu değerlendirdiğimizde vaka grubunda; 25 kadın 37.haftada (%10,5), 84 kadın 38.haftada (%35,1), 65 kadın 39.haftada (%27,2), 39 kadın 40.haftada (%16,3), 26 kadın 41.haftada (%10,9) doğum yapmıştır.

Kontrol grubun da ise; 16 kadın 37.haftada (%6,7), 70 kadın 38.haftada (%29,3), 89 kadın 39.haftada (%37,2), 49 kadın 40.haftada (%20,5), 15 kadın ise 41.haftada (%6,3) doğum yapmıştır. Tüm grupların dağılımına baktığımızda; 37.haftada doğum yapan gebeler 41 (%8,6), 38.haftada doğum yapanlar 154 (%32,2), 39.haftada doğum yapanlar 154 (%32,2), 40.haftada doğum yapanlar 88 (%18,4), 41.haftada doğum yapanlar 41 (%8,6) şeklinde olmuştur. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: Vaka grubu, kontrol grubu ve toplam gebelerin haftalara göre dağılımı

Çalışmamıza katılan gebeleri ortalama doğum haftası, cinsiyet, doğum şekli, ortalama anne yaşı ve ortalama doğum ağırlığına göre incelediğimizde; vaka grubunda ortalama doğum haftası $38,8 \pm 1,2$, kontrol grubunda $38,9 \pm 1,0$ ve toplam grupta $38,9 \pm 1,1$ şeklindedir ($p=0,399$).

Vaka grubunda 123 (%51,5) kız, 116 (%48,5) erkek mevcuttur. Kontrol grubunda 127 (%53,1) kız, 112 (%46,9) erkek mevcuttur. Toplam grupta 250 (%52,3) kız, 228 (%47,7) erkek bulunmaktadır ($p=0,714$).

Vaka grubunu doğum şekline göre incelediğimizde; 29 (%12,1) primipar normal doğum, 66 (%27,6) multipar normal doğum, 49 (%20,5) primipar sezaryen, 95 (%39,7) multipar sezaryen vardır. Kontrol grubunda; 44 (%18,4) primipar normal doğum, 91 (%38,1) multipar normal doğum, 39 (%16,3) primipar sezaryen, 65 (%27,2) multipar sezaryen vardır. Toplam grupta; 73 (%15,3) primipar normal doğum, 157 (%32,8) multipar normal doğum, 88 (%18,4) primipar sezaryen, 160 (%33,5) multipar sezaryen vardır ($p=0,003$).

Ortalama anne yaşına baktığımızda; vaka grubunda $29,9 \pm 5,5$, kontrol grubunda $29,3 \pm 4,8$ ve toplam grupta $29,6 \pm 5,2$ şeklindedir ($p=0,187$). Ortalama doğum ağırlığına göre incelediğimizde; vaka grubunda $3329,4 \pm 409,3$ g, kontrol grubunda $3455,7 \pm 352,0$ g ve tüm grupta $3392,5 \pm 386,6$ g şeklindedir ($p<0,001$). Bu veriler ışığında çalışmamıza dahil edilen gebelerin arasında doğum şekli ve yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı arasında anlamlı düzeyde fark görülmüştür. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Gebelerin vaka ve kontrol grubuna göre doğum haftası ortalaması, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı ve doğum ağırlığı ortalamasına göre karşılaştırılması

	Vaka grubu	Kontrol grubu	Toplam	p
Doğum haftası	38,8±1,2*	38,9±1,0*	38,9±1,1*	0,399
Cinsiyet				0,714
Kız	123 (51,5)	127 (53,1)	250 (52,3)	
Erkek	116 (48,5)	112 (46,9)	228 (47,7)	
Doğum şekli				0,003
Primipar normal doğum	29 (12,1)	44 (18,4)	73 (15,3)	
Multipar normal doğum	66 (27,6)	91 (38,1)	157 (32,8)	
Primipar sezaryen	49 (20,5)	39 (16,3)	88 (18,4)	
Multipar sezaryen	95 (39,7)	65 (27,2)	160 (33,5)	
Anne yaşı	29,9±5,5*	29,3±4,8*	29,6±5,2*	0,187
Doğum ağırlığı	3329,4±409,3*	3455,7±352,0*	3392,5±386,6*	<0,001

* Ort. ± SS.

Tüm grubu percentil değeri, düşük doğum ağırlığı (10 percentilden küçük) ve yüksek doğum ağırlığı (90 percentilden büyük) yönünden incelendiğinde; vaka grubunda 10 percentilden küçük 14 (%5,9), 10-25 percentil arası 39 (%16,3), 25-50 percentil arası 65 (%27,2), 50-75 percentil arası 65 (%27,2), 75-90 percentil arası 28 (%11,7) ve 90 percentil üstü 11 (%4,6) yenidoğan şeklinde dağılım mevcuttur. Kontrol grubunda; 10 percentilden küçük 2 (%0,8), 10-25 percentil arası 14 (%5,9), 25-50 percentil arası 80 (%33,5), 50-75 percentil arası 94 (%39,3), 75-90 percentil arası 39 (%16,3) ve 90 percentil üstü 10 (%4,2) yenidoğan şeklinde dağılım mevcuttur. Tüm gruplarda percentil dağılımı arasındaki ilişkiye baktığımızda percentiller arasında anlamlı bir fark bulduk ($p<0,001$). (Tablo 4.2)

Düşük doğum ağırlığını (10 percentilden küçük) iki grup arasında kıyasladığımızda; vaka grubunda 239 yenidoğan arasından 14 (%5,9)'u, kontrol grubunda da 239 yenidoğan arasından 2 (%0,9)'u düşük doğum ağırlıklı olarak saptanmıştır ($p=0,002$). (Tablo 4.2)

Yüksek doğum ağırlığını (90 persentil üstü) iki grup arasında kıyasladığımızda; vaka grubunda 239 kişi arasından 11 (%4,6)'sı, kontrol grubunda da 239 kişi arasından 10 (%4,2)'si yüksek doğum ağırlıklı olarak saptanmıştır (p=0,823). (Tablo 4.2)

Bu verilerden anlaşılacağı üzere persentil değerlerinde ve düşük doğum ağırlığında gruplar arasında anlamlı bir fark mevcuttur.

Tablo 4.2: Persentil değerlerine, düşük doğum ağırlığına ve yüksek doğum ağırlığına göre tüm grubun incelenmesi

	Vaka grubu	Kontrol grubu	Total	p
Persentil değeri				<0,001
10 persentilden küçük	14 (5,9)	2 (0,8)	16 (3,3)	
10-25 persentil arası	39 (16,3)	14 (5,9)	53 (11,1)	
25-50 persentil arası	65 (27,2)	80 (33,5)	145 (30,3)	
50-75 persentil arası	82 (34,3)	94 (39,3)	176 (36,8)	
75-90 persentil arası	28 (11,7)	39 (16,3)	67 (14,0)	
90 persentil üstü	11 (4,6)	10 (4,2)	21 (4,4)	
Düşük doğum ağırlığı				0,002
Var (10 persentilden küçük)	14 (5,9)	2 (0,9)	16 (3,3)	
Yok (10 persentilden büyük)	225 (94,1)	237 (99,2)	462 (96,7)	
Yüksek doğum ağırlığı				0,823
Var (90 persentil üstü)	11 (4,6)	10 (4,2)	21 (4,4)	
Yok (90 persentil altı)	228 (95,4)	229 (95,8)	457 (95,6)	

İki grup arasında anlamlı fark oluşturan düşük doğum ağırlığını; çalışmada bulunan tüm yenidoğanlarda cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı açısından değerlendirdiğimizde anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 4.3)

Tablo: 4.3 Düşük doğum ağırlığının tüm gruplarda cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı açısından karşılaştırılması

	Düşük doğum ağırlığı (10 persentil altı)	Diğer (10 persentil üstü)	p
Cinsiyet			0,748
Erkek	7 (43,8)	221 (47,8)	
Kadın	9 (56,3)	241 (52,2)	
Doğum şekli			0,209
Primipar normal doğum	5 (31,3)	68 (14,7)	
Multipar normal doğum	4 (25,0)	153 (33,1)	
Primipar sezaryen	4 (25,0)	84 (18,2)	
Multipar sezaryen	3 (18,8)	157 (34,0)	
Anne yaşı	29,7±5,0*	29,6±5,2*	0,953

* Ort. ± SS.

Yüksek doğum ağırlığını, çalışmada bulunan tüm kişilerde; cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı açısından değerlendirdiğimizde ortalama anne yaşında anlamlı bir ilişki mevcuttur (p=0,001).

Tablo: 4.4: Yüksek doğum ağırlığının tüm gruplarda cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı açısından karşılaştırılması

	Yüksek doğum ağırlığı (90 persentil üstü)	Diğer (90 persentil altı)	p
Cinsiyet			0,660
Erkek	11 (52,4)	217 (47,5)	
Kadın	10 (47,6)	240 (52,5)	
Doğum şekli			0,379
Primipar normal doğum	1 (4,8)	72 (158)	
Multipar normal doğum	6 (28,6)	151 (33,0)	
Primipar sezaryen	6 (28,6)	82 (17,9)	
Multipar sezaryen	8 (38,1)	152 (33,3)	
Anne yaşı	33,2±4,9*	29,5±5,1*	0,001

* Ort. ± SS.

Vaka grubunun bulunduğu 239 yenidoğan grubunda mevcut 14 (%5,9) tane düşük doğum ağırlığını etkileyebilecek faktörleri için yaptığımız alt gruplarda; COVID-19'un geçirildiği trimester, cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı değerlendirilmiş ancak gruplar ve faktörler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Vaka grubundaki düşük doğum ağırlığı olanların trimester, cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşına göre incelenmesi

	Düşük doğum ağırlığı (10 persentil altı)	Diğer (10 persentil üstü)	p
Trimester			0,335
1.trimester	1 (7,1)	22 (9,8)	
2.trimester	1 (7,1)	51 (22,7)	
3.trimester	12 (85,7)	152 (67,6)	
Cinsiyet			0,661
Erkek	6 (42,9)	110 (48,9)	
Kadın	8 (57,1)	115 (51,1)	
Doğum şekli			0,102
Primipar normal doğum	4 (28,6)	25 (11,1)	
Multipar normal doğum	4 (28,6)	62 (27,6)	
Primipar sezaryen	4 (28,6)	45 (20,0)	
Multipar sezaryen	2 (14,3)	93 (41,3)	
Anne yaşı	29,7±5,4*	29,9±5,5*	0,883

* Ort. ± SS.

Vaka grubunun bulunduğu 239 yenidoğan grubunda mevcut 11 (%4,6) tane yüksek doğum ağırlığını etkileyebilecek faktörleri için yaptığımız alt gruplarda; COVID-19'un geçirildiği trimester, cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşı incelenmiş ancak sadece ortalama anne yaşı ile yüksek doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,002). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Vaka grubundaki yüksek doğum ağırlığı olanların trimester, cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşına göre incelenmesi

	Yüksek doğum ağırlığı (90 persentil üstü)	Diğer (90 persentil altı)	p
Trimester			0,247
1.trimester	0 (0,0)	23 (10,1)	
2.trimester	1 (9,1)	51 (22,4)	
3.trimester	10 (90,9)	154 (67,5)	
Cinsiyet			0,305
Erkek	7 (63,6)	109 (47,8)	
Kadın	4 (36,4)	119 (52,2)	
Doğum şekli			0,326
Primipar normal doğum	0 (0,0)	29 (12,7)	
Multipar normal doğum	2 (18,2)	64 (28,1)	
Primipar sezaryen	2 (18,2)	47 (20,6)	
Multipar sezaryen	7 (63,6)	88 (38,6)	
Anne yaşı	35,0±5,0*	29,7±5,4*	0,002

* Ort. ± SS.

Düşük doğum ağırlığını etkileyebilecek risk faktörlerini değerlendirmek için yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda COVID-19'u geçirme durumu, düşük doğum ağırlığı için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. (OR 7.37, 95% CI 1.66-32.81)

5.TARTIŞMA

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi, küresel bir halk sağlığı acil durumu haline gelmiştir. Mevcut salgın bir plato aşamasına ulaşmış olsa da, dünya çapında daha büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturan yeni mutant suşlar ortaya çıkmaya devam etmektedir. Bu arada yaşlı bireylerin, bağışıklığı baskılanmışların ve kronik hastalıkları olanların enfeksiyona karşı savunmasız olduğu bilinen bir gerçektir (81). Gebe kadınların da yüksek risk altında olabileceği öne süren çalışmalar mevcut olmakla birlikte (82,83) COVID-19'un klinik seyri, semptom özellikleri ve ciddiyetinin gebe ve gebe olmayan kadınlarda benzer olduğuna dair çelişkili veriler bulunmaktadır (84,85).

Gebeliğin bağışıklık sistemini değiştirdiği ve teorik olarak koronavirüs enfeksiyonu gibi viral hastalıklara özellikle üçüncü trimesterde daha şiddetli semptomlara yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (86). Artymuk ve arkadaşlarının 2021'de yaptığı çalışmada, gebe kadınlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu insidansının genel popülasyondakinden 3,02 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (87). Peng-hui Wang ve arkadaşları, COVID-19'lu gebe kadınların yüksek ölüm oranına sahip ağır koşullar geliştirmeye daha yatkın olduğuna dikkat çekmiştir (88). Önceki çalışmalar, SARS-CoV veya MERS ile enfekte olan gebe kadınların olumsuz komplikasyonlar geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. SARS-CoV ile enfekte gebe kadınlar arasında %25 ve MERS ile enfekte olmuş gebe kadınlar arasında %40 gibi yüksek bir ölüm oranı bildirilmiştir (89–91). SARS-CoV-2 ile SARS-CoV RNA dizini olarak %79,6 oranında benzerdir (92). Bu durum bize COVID-19'lu gebe kadınlar için ciddi olumsuz sonuçların olasılığına karşı dikkat etmemiz gerektiğini bildirmektedir.

Ancak literatürde COVID-19'lu gebelerin klinik sonuçlara ilişkin pek çok tutarsız veri yer almaktadır. Örneğin Blitz ile Rios Silva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda COVID-19'lu gebe kadınların gebe olmayan kadınlara kıyasla yoğun bakım ünitesine kabul veya ölüm riskinde artış olmadığını göstermiştir (93,94) Buna karşılık İsveç'te Collin ve arkadaşlarının yaptığı araştırma, COVID-19'lu gebe

kadınların, aynı yaştaki gebe olmayan kadınlara göre yoğun bakım ünitesine kabul edilme riskinin dört ila beş kat daha yüksek olabileceğini göstermiştir (95). Bu nedenle, COVID-19'lu gebe kadınların hastalık açısından sonuçları halen araştırılan bir alandır.

Gebelik sırasında meydana gelen fizyolojik ve immünolojik değişikliklerin bazı enfeksiyonların riskini veya şiddetini artırabileceği yönünde bulgular mevcuttur (96). Bu durum gebelikten kaynaklanan T hücrelerdeki aktivitenin inhibe olması sonucu oluşan immünsüpresyon ile ilişkili bulunmaktadır. Oluşan bu immünsüprese durum gebeleri viral enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirmektedir (97,98). Gebeler, özellikle solunum yolunda enfeksiyöz virüsler ile karşılaştığında var olan immünsüprese durum savunma mekanizmasını bozabilir. Diğer fizyolojik ve anatomik değişiklikler ile birlikte klinik sonuçları kötüleşmesine neden olarak özellikle üçüncü trimesterde enfeksiyonun şiddetinin artmasına yol açar (99–102). Ayrıca gebeliğin erken veya geç döneminde oluşabilen sitokin fırtınası anne ve fetus üzerinde zararlı etkiler oluşturmaktadır (103).

Chen ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı çalışmada normal popülasyonda preterm doğumların oranı % 6,7 olduğu gösterilmiştir (104). COVID-19 geçiren kadınlarda yapılan Smith ve arkadaşlarının derlemesinde ise preterm doğumların oranı %46,15 bulunmuştur (105). Benzer olarak preterm doğumların oranı, SARS-CoV-2 ile genomik benzerliğe sahip MERS'te %13 ile %25 arasında değişirken SARS enfeksiyonunda bu oran %0 ile %27 arasında belirlenmiştir. Bu veriler ışığında şiddetli viral pnömonilerde yüksek preterm doğum oranlarının görülmesinin nedeninin viremiden kaynakladığı sonucuna varılmıştır (106).

Bebeklerin doğum ağırlıklarına yönelik yapılan prevelans araştırmalarında 2500 gr altı olarak adlandırılan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oranı normal popülasyonda %5,4 ile 6,1 arasında değiştiği belirlenmiştir. Ancak COVID-19 geçiren gebelerde düşük doğum ağırlığını oranına yönelik Smith ve arkadaşlarının yaptığı derlemede bu oran %42,8 olarak bildirilmiştir (105). Normal popülasyonda olan preterm doğumlarda, rastlanılan düşük doğum ağırlığı oranı %61,6 ile %65,3 değişmekteyken (107,108); Smith V. ve arkadaşlarının derlemesinde COVID-19'lu

gebelerden preterm doğan bebeklerin %88,9'unda düşük doğum ağırlığı olduğunu bildirmiştir (105). Bu veriler bize preterm doğum ile düşük doğum ağırlığı arasında bir ilişki olduğunu gösterse de SARS ve şiddetli pnömonilerde de benzer sonuçların olması, hastalık-düşük doğum ağırlığı ilişkisi güçlendirmektedir (109,110).

Düşük doğum ağırlığı mekanizmasının, pnömoniye bağlı annenin solunum sıkıntısının ve hipoksisinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Solunum sıkıntısının sonucu olarak plasental hipoksi, endotelial disfonksiyonu, son organ hasarını ve plasental yetmezliği teşvik eden bir dizi antianjiyojenik ve proinflamatuvar aktiviteyi tetikleyerek düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (111,112).

Wei S.ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken doğum, ölü doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca şiddetli COVID-19'un erken doğum ve diğer olumsuz perinatal sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (113). Başka bir çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu, erken doğum patogenezinde yer alan; abartılı sistemik inflamatuvar yanıt, plasental fetal vasküler malperfüzyon gibi durumlar fetal büyüme ve gelişme için optimal olmayan bir ortama neden olabileceği bildirilmiştir (114). Ancak bu çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ve erken doğum aynı çerçevede değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, tüm dünya genelinde maternal ve fetal etkileri henüz tam bilinmeyen COVID-19 enfeksiyonunun yenidoğanların doğum ağırlığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Özellikle term gebelikler çalışmaya dahil edilerek preterm doğumdan kaynaklanacak maternal ya da fetal olumsuz etkilerin dışlanması ile çalışma, literatürdeki benzer olabilecek çalışmalardan ayrılmaktadır. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırarak yerel etkilerin minimize edilmesi sağlanmış ve bu özellikleri ile çalışmamız literatürde bulunan eksiklikleri aydınlatma açısından değerli bilgiler sunmaktadır.

Çalışmamızda term gebelik olarak adlandırılan 37. gestasyonel hafta ve üzerindeki gebelerden doğan bebeklerin doğum ağırlıkları, doğum haftasına göre

persentillere ayrılarak incelenmiş ve bu minvalde COVID-19'un düşük doğum ağırlığı (10 persentil altı) için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (p=0,002).

Ayrıca doğum ağırlıkları, persentillere göre karşılaştırıldığında COVID-19 geçiren gebelerde anlamlı şekilde düşük doğum ağırlığı olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Di Toro ve arkadaşları gebelik döneminin başında COVID-19 enfeksiyonu geçiren gebelerde intrauterin büyüme geriliği riskinin arttığı ancak enfeksiyonun doğuma yakın bir zamanda geçirilmesinin doğum ağırlığını değiştirmedğini öne sürmüşlerdir (115). Jafari ve arkadaşları COVID-19 geçiren gebeler üzerinde yaptıkları ve bebeklerin doğum ağırlıklarını gram üzerinden değerlendirdikleri meta-analizde düşük doğum ağırlığını (<2500 g) %25 (%95 GA 16-37, p<0,001) oranında saptanmışlardır (116).

Di Toro ve arkadaşları yaptığı meta-analizde; COVID-19'un gebelerde yüksek miktarda erken doğuma neden olduğu sonucuna ulaşmıştır. Hem Di Toro hem de Jafari ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizlerde preterm doğumların alınması nedeniyle çalışmamızdan farklılık göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda hem preterm bebekler çalışma dışı bırakılmış hem de doğum haftalarına göre doğum ağırlıkları persentiller kullanıp hesaplanarak sonuçların standardize edilmesi sağlanmıştır.

Çalışmamızda COVID-19'un doğum şekline etkisine bakıldığında özellikle sezaryen oranlarında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (p=0,003). Benzer olarak Juan ve arkadaşları yaptığı meta-analizde de sezaryen oranının arttığını göstermiştir. Ancak meta-analizde preterm doğumlar da olduğu için çalışmamızdan ayrılmaktadır (117). Çalışmamızda Juan ve arkadaşlarının çalışmasına göre sezaryen oranı daha düşük olmasına karşın doğum şeklinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark mevcuttur. Bu da COVID-19'un doğum şeklini her ne kadar termde incelemekle etkileyebileceği yönünde bilgi vermektedir.

COVID-19 ile yüksek doğum ağırlığı (90 persentil üstü) arasındaki ilişkiye bakıldığında vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir

($p=0,823$). Ancak yüksek doğum ağırlığının ortalama anne yaşı ile olan ilişkisine baktığımızda anne yaşı ile yüksek doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Buna karşın yüksek doğum ağırlığının cinsiyet ve doğum şekliyle bir ilişkisinin olmadığını gösterilmiştir. (Sırasıyla $p=0,660$ ve $p=0,379$) Kontrol grubunda da benzer şekilde anne yaşı ile yüksek doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmiş ($p=0,002$); yüksek doğum ağırlığının trimester, cinsiyet ve doğum şekliyle bir ilişkisinin olmadığını saptanmıştır. (Sırasıyla $p=0,247$, $p=0,305$ ve $p=0,326$)

Benzer olarak Çöl Madendağ ve arkadaşlarının Kayseri Şehir Hastanesi'nde 4286 bebeği değerlendirdiği çalışmada yüksek doğum ağırlıklı olarak adlandırdığı ve 90 persentil üstü olan bebeklerin oranını 234 (%5,4) olarak saptamışlardır. Bu bebeklerin annelerinin yaş ortalaması kontrol grubuna kıyaslandığında sırasıyla 26.7 ± 4.8 , 25.1 ± 4.9 olarak bulunmuş ve aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0,001$) (118). Çalışmamıza benzer şekilde çıkan sonuçları ele aldığımızda anne yaşı arttıkça doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varmaktayız. Bunun nedeni olarak term olmayan gebeler, IUGR a neden olacak faktörlere maruz kalanlar, kronik hipertansiyon, çoğul gebelik, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, tip 1 ve tip 2 diyabet, fetusta bilinen konjenital veya kromozomal anomali varlığı, erken membran rüptürü, sigara ya da alkol kullanımı, böbrek ve kalp hastalığı, bilinen kronik karaciğer hastalığı olanları dışlamamıza rağmen yaşa bağlı oluşan doğum ağırlığı farkına neyin neden olduğunu ortaya koymak araştırmaya açık bir alandır.

Çalışmamızda düşük doğum ağırlığının (10 persentil altı) tüm gruplarda; cinsiyet, doğum şekli ve ortalama anne yaşına göre etyolojisini incelediğimizde anlamlı bir ilişki olmadığını (Sırasıyla $p=0,748$, $p=0,209$ ve $p=0,953$) ve gruplar arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edildi. Cinsiyet için $p=0,661$, doğum şekli için $p=0,102$ ve ortalama anne yaşı için $p=0,883$.

Vaka grubu için COVID-19'u geçirme zamanı açısından 1.,2. ve 3. trimestera göre ayrı ayrı incelediğimizde; hastalığın geçirildiği trimesterin düşük doğum ağırlığı ile anlamlı bir ilişki olmadığını gösterildi ($p=0,335$). Ancak bulgularımız aksine Di

toro ve arkadaşları gebelik döneminin başında COVID-19 enfeksiyonunun intrauterin büyüme geriliği riskini artırdığını saptamışlardır (115). COVID-19 geçiren ve düşük doğum ağırlığına sahip hasta grubu sayısının az olması trimesterlar arası fark saptayamamış olmamızda etkili olabilir. Daha geniş olgu gruplarına sahip serilerle yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.



6.KISITLILIKLAR

Çalışmamız özellikle tek merkezli olması nedeniyle tüm Türkiye ya da dünyaya atfedilememektedir. Çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarla veriler geliştirilebilir.

İkinci kısıtlılık olarak COVID-19 pandemisinin her ne kadar süreç içinde bıraktığı etkiler anlamlandırılmış olsa da dünya üzerinde gebeler ve fetal etkilenmeler hakkında net ifadeler kullanılamamaktadır.

Ayrıca çalışmamız retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Veriler geçmişe yönelik hasta kayıtlarından alınmaktadır. Hasta kayıtlarında tutulan eksik ve yanlış ifadeler çalışmanın verilerinde değişiklik oluşturabilmektedir.

7.SONUÇ

Çalışmamızda gebeliğinde obstetrik, jinekolojik ve fetal riskler çıkarıldığında sadece COVID-19'u geçiren ve termde doğum yapan gebelerin bebekleri; COVID-19'u geçirmeyen gebelerden doğan aynı özellikteki bebeklere göre doğum ağırlığının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Gebelerin COVID-19'u geçirdiği trimesterin, doğum ağırlığı üzerinde etkisinin önemsiz olduğu belirlenmiştir.

COVID-19'un sezaryenle doğum oranlarında artışa neden olduğu görülmüştür.

İleri anne yaşının herhangi bir riskten bağımsız bebeklerin doğum ağırlığını arttırdığı belirlenmiştir.

8.KAYNAKLAR

1. Carbajo-Lozoya J, Yang JK, Liu S, J-m J, X-f L, D-m H, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality 2020;8:152.
2. Gupta A, Madhavan M v., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–32.
3. Azouz E, Yang S, Monnier-Cholley L, Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1464–5.
4. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2021;49(4):598–622.
5. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574–6.
6. Vintzileos WS, Muscat J, Hoffmann E, John NS, Vertichio R, Vintzileos AM, et al. Screening all pregnant women admitted to labor and delivery for the virus responsible for coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):284–6.
7. Lacourse SM, Kachikis A, Blain M, Simmons LVE, Mays JA, Pattison AD, et al. Low Prevalence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Pregnant and Postpartum Patients With Universal Screening in Seattle, Washington. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):869–72.
8. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641–7.
9. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177.
10. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):565–8.
11. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):769–72.
12. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1).
13. 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(16):E540–8.
14. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A v, Bukelo MM, Rao JS, Faria Abrahao-Machado L, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019. *Postgrad Med J.* 2020;96(1142):753-758
15. Cong Y, Verlhac P, Reggiori F. The Interaction between Nidovirales and Autophagy Components. *Viruses.* 2017;9:182.

16. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly*. 2020, Vol 2, Issue 4, Pages: 61-62. 2020;2(4):61–2.
17. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-544
18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2022
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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(2):271-280.
20. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020 ;395(10226):809–15.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
22. Confirmed COVID-19 Cases Globally. CDC. 2020
23. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Morbidity and Mortality Weekly Report Provisional Mortality Data-United States, 2020. *Morbidity and mortality Weekly Report*. 2021;70(14):519-522
24. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El S, et al. *MMWR - Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020*. 2020;69(24):759-765
25. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Springer Nature*. 2020;11(1):29
26. Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA*. 2021;4(4):e216556
27. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). *Trends Immunol*. 2020 ;41(6):545.
28. Ashkenazi, A., Wexler-Cohen, Y., & Shai, Y. (2011). Multifaceted action of Fuzeon as virus-cell membrane fusion inhibitor. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011;1808(10):2352–2358.
29. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018;14(8):e1007236
30. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. ARTICLE High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Nature*. 2020;12(1):8
31. Türken M, Hastanesi ŞKTE ve A, 2020 undefined. Covid-19 bulaş yolları ve önleme. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi*. 2020;30(2):36-42
32. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).

33. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94:154–5.
34. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–8.
35. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health.* 2020;8(2).
36. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla XNA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1454–62.
37. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1632–48.
38. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004.
39. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–27.
40. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):627–39.
41. 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(8):782–93.
42. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;5:65.
43. Rubler S, Damani PM, Pinto ER. Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol.* 1977;40(4):534–40.
44. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol.* 1989;256(4 Pt 2).
45. Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1439–42.
46. Hytten FE, Paintin DB. Increase in plasma volume during normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1963;70(3):402–7.
47. Carbillion L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(9):574–81.
48. Taylor M. An experimental study of the influence of the endocrine system on the nasal respiratory mucosa. *J Laryngol Otol.* 1961;75(11):972–7.
49. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory Physiology in Pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32(1):1–13.

50. Tsai CH, de Leeuw NKM. Changes in 2,3-diphosphoglycerate during pregnancy and puerperium in normal women and in beta-thalassemia heterozygous women. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(5):520–3.
51. Baldwin GR, Moorthi DS, Whelton and MacDonnell JAKF. New lung functions and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127(3):235–9.
52. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988;27(3):249–59.
53. Cappell MS, Garcia A. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998;27(1):169–95.
54. Peck TM, Arias F. Hematologic changes associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1979;22(4):785–98.
55. Hellgren M. Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis.* 1996;26(4):244–7.
56. A.Çopur Çiçek, F.Duygu, İ.H.İnakçı, N.Boyar, İ.H.Boyar. Şanlıurfa ilinde doğurganlık çağındaki kadınlarda ELISA ile *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması: Üç yıllık değerlendirme. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi.* 2012;(1):343–54.
57. Sağol S. Fetal Enfeksiyonların Prenatal Tanısı. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2002;12(5):419–30.
58. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. VIRAL INFECTIONS DURING PREGNANCY. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(3):199.
59. Durdu B, Mutlu M. The seroprevalence of toxoplasma in healthy pregnant and evaluation of IgG avidity values. *Medical Journal of Bakirkoy.* 2017;13(3):140–4.
60. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van Yöresindeki Gebelerde Sitomegalovirüs, Rubella ve Toksoplazma Antikorlarının Seroprevalansı. *Van Tıp Dergisi.* 2009;16(1):6-9
61. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. [Management of congenital toxoplasmosis in France: current data]. *Presse Med.* 2009;39(5):530–8.
62. Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(3):251–7.
63. Cengiz Dr SD, KAYA DrC. TORCH Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik - Özel Konular.* 2008;1(5):1–10.
64. Ak F. Family Medicine and Infections in Pregnancy LGBTQI Health Issues for Primary Care in Turkey View project. 2014;5(5):81-94
65. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(11):736–43.
66. Kirkham C, Harris S, Grzybowski S. Evidence-Based Prenatal Care: Part II. Third-Trimester Care and Prevention of Infectious Diseases. *Am Fam Physician.* 2005;71(8):1555–60.
67. Laibl VR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol.* 2005;32(3):727–38.
68. Zeliha ÖNER S, Kalıpci İ, Okur A. Evaluation of HBsAg and Anti-HCV Seroprevalence and Hepatitis B Immunity in Pregnant Women: A Descriptive Study. *Med J West Black Sea.* 2021;5(2):156–61.

69. GW D, SF K, AJ H. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46(5):509–20.
70. Ioos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44(7):302–7.
71. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2016;65(3):63–7.
72. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* . 2010;125(2).
73. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. *Curr Opin Pediatr.* 1999;11(4):340–7.
74. Homko CJ, Sivan E, Nyirjesy P, Reece EA. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. *Diabetes Care* . 1995;18(11):1442–5.
75. Lapunzina P, Camelo JSL, Rittler M, Castilla EE. Risks of congenital anomalies in large for gestational age infants. *J Pediatr.* 2002;140(2):200–4.
76. van Zijl MD, Oudijk MA, Ravelli ACJ, Mol BWJ, Pajkrt E, Kazemier BM. Large-for-gestational-age fetuses have an increased risk for spontaneous preterm birth. *J Perinatol* . 2019;39(8):1050–6.
77. Gillean JR, Coonrod D v., Russ R, Bay RC, Goodwin TM, Parer J, et al. Big infants in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1948–53.
78. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804–10.
79. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1253–61.
80. Prenatal assessment of gestational age, date of delivery, and fetal weight- UpToDate
81. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, et al. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* . 2022;56:188.
82. Elsaddig M, Khalil A. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* . 2021;73:125–36.
83. Wenling Y, Junchao Q, Zhirong X, Shi O. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:1–9.
84. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2).
85. 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(13):1239–42.

86. Antonakou A. The latest update on the effects of COVID-19 infection in pregnancy. *Eur J Midwifery*. 2020;4:12
87. Artymuk N v., Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Frolova NI, Surina MN. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;1-4
88. Wang PH, Lee WL, Yang ST, Tsui KH, Chang CC, Lee FK. The impact of COVID-19 in pregnancy: Part I. Clinical presentations and untoward outcomes of pregnant women with COVID-19. *J Chin Med Assoc* . 2021;84(9):813–20.
89. Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
90. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):501–3.
91. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292–7.
92. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
93. Ríos-Silva M, Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Trujillo X, Huerta M. COVID-19 mortality among pregnant women in Mexico: A retrospective cohort study. *J Glob Health*. 2020;10(2).
94. Blitz MJ, Grünebaum A, Tekbali A, Bornstein E, Rochelson B, Nimaroff M, et al. Intensive care unit admissions for pregnant and nonpregnant women with coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):290–1.
95. Collin J, Byström E, Carnahan AS, 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 Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819–22.
96. Mathad JS, Gupta A. Pulmonary Infections in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(2):174–84.
97. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res*. 2012;54(1–3):254–61.
98. Longman RE, Johnson TRB. Viral respiratory disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(2):120–5.
99. Schwartz DA. The Effects of Pregnancy on Women With COVID-19: Maternal and Infant Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2042–4.
100. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2020;95:376–83.
101. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415–26.
102. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:752852.

103. Malinowski AK, Noureldin A, Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations. *Reprod Biol.* 2020;20(4):568–72.
104. Chen C, Zhang J, Xia H, Zhang H, Betran AP, Zhang L, et al. Epidemiology of preterm birth in China in 2015 and 2016: a nationwide survey. *The Lancet.* 2018;392:S73.
105. Smith V, Seo D, Warty R, Payne O, Salih M, Chin KL, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. *PLoS One* . 2020;15(6).
106. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(2):41–56.
107. Chen Y, Li G, Ruan Y, Zou L, Wang X, Zhang W. An epidemiological survey on low birth weight infants in China and analysis of outcomes of full-term low birth weight infants. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:242.
108. Tang W, Mu Y, Li X, Wang Y, Liu Z, Li Q, et al. Low birthweight in China: evidence from 441 health facilities between 2012 and 2014. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(16):1997–2002.
109. Yost NP, Bloom SL, Richey SD, Ramin SM, Cunningham FG. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):131–5.
110. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):586–92.
111. Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int J Pediatr.* 2010;2010:1–9.
112. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. *Thorax.* 2001;56(5):398–405.
113. 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(16):E540–8.
114. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahanian SA, Akerman M, Hernandez A, et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):382.e1-382.e18.
115. di Toro F, Gjoka M, di Lorenzo G, de Santo D, de Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(1):36.
116. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, 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(5):1–16.
117. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2020;56(1):15.
118. Çöl Madendağ İ. Doğum Kliniği K. Gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı bulunan komplike olmayan term gebelerde doğum ağırlığı persentillerinin perinatal sonuçlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal.* 2020;45(1):195–9.