



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

COVID-19 ENFEKSİYONUNA BAĞLI HAFİF VE ŞİDDETLİ SEMPTOMLARI OLAN GEBELERDE MATERNAL VE NEONATAL SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burcu Gülşah Balcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

COVID-19 ENFEKSİYONUNA BAĞLI HAFİF VE ŞİDDETLİ SEMPTOMLARI OLAN GEBELERDE MATERNAL VE NEONATAL SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burcu Gülşah Balcı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli Mihmanlı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……iii

KISALTMALAR…….....iv

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ……...vi

ÖZET……...vii

ABSTRACT…….....ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….....1

2.GENEL BİLGİLER……...2

2.1. COVID-19 Tanım ve Epidemiyoloji……..2

2.2. Viral Patogenez……...2

2.3. Kaynak, Bulaş, İnkübasyon ve Viral Yük……...3

2.3.1. Gebe ve Fetus Arasındaki SARS CoV-2 Geçişi…….....4

2.4. Kesin Tanı……...……4

2.5. Klinik Bulgular……..….5

2.6. Laboratuvar Bulguları…….....6

2.7. COVID-19 Enfeksiyonunun Gebelik ve Neonatal Sonuçları……10

2.8. Hastaneye Yatış Endikasyonları……11

2.9. COVID-19 Gebelerin Yönetimi……....12

2.9.1. COVID-19 Gebelerde Doğum Süreci……..12

3.GEREÇ ve YÖNTEM……...13

3.1. İstatistiksel Yöntem……...14

4.BULGULAR 15

5.TARTIŞMA..... 27

5.1.Klinik……..27

5.2. Laboratuvar……34

6. SONUÇ ……...42

7. KAYNAKLAR ……...44

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer sevgili hocam Prof. Dr. Veli Mihmanlı'ya;

Mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan, mesleki eğitimime katkıları dışında, ihtiyaç duyduğum her anda desteğini esirgemeyen saygıdeğer sevgili hocam Prof. Dr. Özgür Akbayır'a;

Mesleki anlamda gelişmeme katkıda bulunan ve kendilerinden önemli tecrübeler edindiğim hocalarım Doç, Dr. Simten Genç, Doç. Dr. Miraç Özalp, Doç. Dr. Murat Akbaş'a ve tüm uzmanlarıma;

Kliniğimizden uzmanlığını almış sevgili kıdemlim Murat İbrahim Toplu'ya;

Her zaman her konuda bana destek olan ve olacağını hissettiğim değerli dostlarım, eşkıdemlerim Ali Atasoy, Melike Eren ve Çağdaş Emeklioğlu başta olmak üzere; bu kliniğin bana kazandırdığı değerli dostlarım Rabia Erkoç, Emine Aydın, Enes Saraç, Burak Deniz Aydoğdu, Tuğba Salman, Mümine Eda Çelik, Elif Akkoç, Tuvana Tüdeş, Volkan Aktemur, Sinan Sürücü ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Mesleki disiplinin önemini, sevgiyi, saygıyı ve iyi bir insan olmayı aşılayarak emek emek beni bugünlere getiren; sevgisini ve desteğini kalpten hissettiren; canım anneme, babama ve abime;

Hayatıma girdikleri andan itibaren, her türlü zorlukta yanımda olan, her zaman beni destekleyen can dostlarım; Sezen Çavdaroğlu, Efe Can ve Ali Egemen Dönger ve İdil Yapıcı'ya;

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu Gülşah Balcı

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: American Collage of Obstetricians and Gynecologists

APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

COVID-19: Coronavirus 2019 Disease (Koronavirüs 2019 Hastalığı)

CRP: C-reaktif protein

C/S: Cesarean section, C-section

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

DK: Dakika

G-CSF: Granulosit Koloni Stimulatör Faktör

GGT: Gama Glutamil Transferaz

Ig: İmmünglobulin

IL:İnterlökin

IFN:İnterferon

INR: International Normalized Ratio

IUGR: Intrauterine Growth Restriction

LDH: Laktat Dehidrogenaz

NLR: Neutrophill / Lymphocyte ratio (Nötrofil/Lenfosit Oranı)

pH : Potansiyel Hidrojen

PCR: Polymerase Chain Reaction

PLR: Platelet / Lymphocyte ratio

RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction

RNA: Ribonükleik asid

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2

USG: Ultrasonografi

WHO: World Health Organization

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TGF: Transforming Growth Faktör

TH: T Yardımcı Hücreler (T Helper Hücreler)

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

YD: Yenidoğan

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo1.Çeşitli çalışmalarda verilen COVID-19 semptomlarının sıklığı…….....6
Tablo 2. COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerin klinik sonuçlarının karşılaştırılması……...14
Tablo 3. COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerin laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması……...17
Tablo 4. COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerin yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması……...20
Şekil 1. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması……..……....22
Şekil 2. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması……..22
Şekil 3. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması……...23
Şekil 4. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması……...23
Şekil 5. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun CRP, GGT, D-dimer değerlerinin karşılaştırılması…….……..24
Şekil 6. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun LDH değerlerinin karşılaştırılması…….....24

ÖZET

Giriş: Tüm dünyaya hızla yayılan, yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olmuş COVID-19 hastalığının semptomatik şiddetinin artması, gebelerde ve bu gebelerden doğan bebeklerin yenidoğan döneminde bir takım olumsuz klinik ve laboratuvar sonuçlarına yol açabilmektedir.

Amaç: COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerde hastalığın şiddetinin maternal ve neonatal etkilerini incelemektir. Bir diğer amacımız; COVID-19 RT- PCR pozitif doğum yapan gebelerde bir takım laboratuvar parametrelerini incelemek, bu tetkiklerin hastalığın klinik şiddetiyle ilişkisini karşılaştırmak, maternal ve neonatal sonuçların hastalığın klinik şiddeti ile ilişkisinde yararlı olup olmadığını, kullanılabilirliğini ve yol göstericiliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örnekleriyle teyitli COVID-19 RT-PCR testi pozitif doğum yapan 59 gebe ve bu gebeliklerden doğan yenidoğanlar (doğum sonrası 0-28 gün) incelendi. Hafif-orta semptomu olan 30 gebe hasta ve şiddetli-kritik semptomu olan 29 gebe hasta olarak 2 grup oluşturuldu. Bu gebelerden doğan 59 yenidoğan da kendi arasında hafif-orta semptomlu gebelerden ve şiddetli-kritik semptomlu gebelerden doğan yenidoğanlar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan kadınlara ait bilgiler retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Her iki gebe grubun yaş, gravida, parite ve doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Şiddetli-kritik seyirli gebe grubunda preterm doğum oranı, COVID-19 endikasyonu ile yapılan C/S oranı,
maternal YBÜ, yüksek akımlı oksijen tedavisi ve entübasyon ihtiyacı, hastanede yatış şüresi hafif-orta semptomlu gruba göre anlamlı derecede yüksektir. Laboratuvar parametrelerinden nötrofil, NLR, CRP, prokalsitonin, GGT, LDH, D-dimer değerleri şiddetli-kritik seyirli grupta hafif-orta semptomlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Her iki grup arasında hemogram, hematokrit, monosit, lenfosit, platelet, INR, fibrinojen, AST, ALT, üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Şiddetli-kritik semptomlu gebelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı, izolasyona sekonder komorbid nedenlerden dolayı yoğun bakım ünitesine sevk oranları, yenidoğan solunum sıkıntısı semptomu oranları, oksijen desteği ihtiyacı hafif-orta semptomlu gebelerden doğan yenidoğan bebeklere göre anlamlı derecede yüksektir. Yenidoğanlarda cinsiyet, canlı doğum oranı, yenidoğan YBÜ sevk oranı, kord kan gazı pH değerleri, 1. ve 5. dk APGAR skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. PCR testi yapılan 15 bebekte, pozitif sonuç saptanmadı.

Sonuç: Annede hastalığın şiddetinin artması; COVID-19 endikasyonu ile yapılan C/S oranını, maternal YBÜ, entübasyon ve yüksek akımlı oksijen tedavisi ihtiyacını, hastanede kalış süresini, hastalık nedeniyle uygulanan antiviral tedavi, yapılan sezaryenlerde genel anestezi uygulanma oranlarını arttırır. Semptomların şiddetlenmesi doğumdaki gestasyonel yaşı düşürmektedir. Semptomların şiddetlenmesi annede; kandaki NLR, nötrofil, CRP, prokalsitonin, D-dimer, GGT, LDH değerlerini anlamlı derecede yükseltir. Şiddetli semptomlu gebelerin yenidoğanlarında düşük doğum ağırlığı, oksijen desteği ihtiyacı, solunum sıkıntısı varlığı daha yüksektir. PCR testi yapılan bebeklerde anneden bebeğe vertikal geçiş saptanmamıştır.

ABSTRACT

Introduction: The increase in the symptomatic severity of the COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which started in China and spread rapidly all over the world, causing high morbidity and mortality all over the world, may lead to some negative clinical and laboratory results in pregnant women and newborn babies born from these pregnancies.

Aim: To examine the maternal and neonatal effects of the severity of the disease in pregnant women who gave birth with COVID-19 RT-PCR positive. Another aim of ours; To examine some laboratory parameters in pregnant women who gave birth with COVID-19 RT-PCR positive, to compare the relationship of these tests with the clinical severity of the disease, to evaluate whether maternal and neonatal outcomes are useful in the relationship with the clinical severity of the disease, its usability and guidance.

Materials and Methods: 59 pregnant women who gave birth with positive COVID-19 RT-PCR test with nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples and newborns born from these pregnancies (0-28 days postpartum) were examined. Two groups were formed as 30 pregnant patients with mild-moderate symptoms and 29 pregnant patients with severe-critical symptoms. 59 newborns born to these pregnant women were divided into two groups as newborns with mild-moderate symptoms and newborns with severe-critical symptoms. Information about the women participating in the study was obtained retrospectively from hospital records.

Results: There was no statistically significant difference between age, gravida, parity and delivery type of both pregnant groups. Preterm birth rate, C/S ratio due to COVID-19, maternal ICU, high flow oxygen therapy and intubation need, and length of hospital stay in the severe-critical pregnant group were significantly higher than the mild-moderate group. Of the laboratory parameters, neutrophils, NLR, CRP, procalcitonin, GGT, LDH, D-dimer were statistically significantly higher in the severe-critical group. There was no significant difference in hemogram, hematocrit,

monocytes, lymphocyte, platelet, INR, fibrinogen, AST, ALT, urea and creatinine values between the two groups. Low birth weight, rates of referral to the intensive care unit due to comorbid reasons secondary to isolation, rates of neonatal respiratory distress, and need for oxygen support were found to be significantly higher in babies born to pregnant women with severe critical symptoms. No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of gender, live birth rate, referral rate to the neonatal intensive care unit, cord blood gas pH values, and 1st and 5th minute APGAR scores in newborns. No positive result was found in 15 infants who underwent PCR test.

Conclusion: Increased severity of symptoms in the mother; It increases the C/S ratios performed with the indication of COVID-19, the need for maternal ICU, maternal intubation and high-flow oxygen therapy, the length of stay in the hospital, the antiviral treatment applied due to the disease, and the rate of general anesthesia in cesarean sections. The exacerbation of symptoms decreases the gestational age at birth. At the same time, the exacerbation of symptoms in the mother; It significantly increases the NLR, neutrophil, CRP, procalcitonin, D-dimer, GGT, LDH values in the blood. Low birth weight, need for oxygen support, and respiratory distress were found to be higher in newborns of mothers with severe symptoms. Vertical transmission from mother to infant was not detected in infants who underwent PCR test.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tarihte birçok salgına rastlanmıştır. Avrupa'da ciddi mortaliteye neden olan veba, çiçek ve kolera salgınları bunlardan birkaçıdır. Günümüzde ise insanlar tekrardan küresel salgın ile karşı karşıya kalmıştır (3).

Dünya Sağlık Örgütü'ne 31 Aralık 2019'da Çin'de etyolojisi bilinmeyen 27 pnömoni vakası bildirilmiştir. Pnömoninin etkeni, Ocak 2020'de, insanlarda önceden tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs türü (2019-nCoV) olarak tanımlanıp hastalığın adı DSÖ tarafından 'Koronavirüs 2019 Hastalığı' (''Coronavirus 2019 Disease''-COVID-19) olarak adlandırılmıştır. Yeni virüs ''SARS-CoV-2'' olarak adlandırılıp ''COVID-19'' adlı yeni bir solunum sistemi sendromunun etkeni olarak tanımlanmıştır (5).

Tüm dünyaya hızla yayılması ve halk sağlığını büyük oranda tehdit etmesinden dolayı 30.01.2020'den itibaren DSÖ COVID-19'u 'Uluslararası Kamu Sağlığı Acil durumu' olarak, Mart 2020'de de ''COVID-19 Pandemisi'ni'' ilan etmiştir. Salgın ülkemizde Mart 2020'den itibaren etkisini göstermeye başlamıştır (15).

Tüm dünyada sağlık sistemleri üzerine eşi benzerine az rastlanılan bir yük getiren halk sağlığını ve sosyoekonomik yaşamı önemli ölçüde etkileyen COVID-19 enfeksiyonunun gebelerde maternal ve neonatal sonuçlarına ait elimizde yeterince kanıt bulunmamaktadır. Küresel bir salgın, üzerinden ancak belirli bir zaman geçtikten sonra daha sağlıklı sonuçlar verebilecektir. Kaynaklar, pandeminin erken döneminde ilgili tüm sonuçları yakalayamayabilir. Bu nedenle salgının ileri evrelerinde salgına ilişkin maternal ve neonatal sağlık sorunlarının açığa çıkarılmasına ihtiyaç vardır.

Amacımız COVID-19 PCR pozitif doğum yapan gebelerde bazı klinik sonuçlar ve laboratuvar parametrelerinin hastalığın şiddetiyle ilişkisini karşılaştırmak; gebelerde laboratuvar parametrelerinin hastalığın klinik şiddeti ile ilişkisinde yararı, kullanılabililiği hastalığın şiddeti hakkında yol göstericiliğini değerlendirmektir. Bir diğer amacımız; gebelerde hastalığın şiddetinin yenidoğan bebeklerdeki etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Koronavirüsler; insanları ve bazı hayvanları enfekte edebilen; solunum, enterik, hepatik sistemlerde hastalık oluşturabilen 'coronaviridae' ailesine ait zarflı RNA virüsüdür. Soğuk algınlığı, gastroenterit gibi hafif enfeksiyon tablolarından ''Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS)'' gibi şiddetli enfeksiyon tablolarına ve ölümlere neden olabilmektedir (9).

DSÖ'ye 31.12.2019'da Çin'in Hubei Eyaletinde bulunan Wuhan kentinde etyolojisi bilinmeyen 27 pnömoni vakası bildirilmiştir. Etken Ocak 2020'de, daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs türü (2019-nCoV) olarak tanımlanıp hastalığın adı DSÖ tarafından 'Koronavirüs 2019 Hastalığı' (''Coronavirus 2019 Disease''- COVID-19) olarak adlandırılmıştır. Virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırılıp ''COVID-19'' isminde yeni bir solunum sendromunun etkeni olarak tanımlanmıştır (5).

Dünyaya hızla yayılarak halk sağlığı üzerinde büyük tehdit oluşturması nedeniyle Mart 2020'den itibaren DSÖ, COVID-19 enfeksiyonunu ''Uluslararası Kamu Sağlığı Acil durumu'' olarak ilan edip ardından Mart 2020'de ''COVID-19 Pandemisi''ni ilan etmiştir (3). Hastalık Türkiye'de Mart 2020'den itibaren etkisini göstermeye başlamıştır (16).

2.2. VİRAL PATOGENEZ

Koronavirüsler; pozitif polariteli, tek zincirli, 120-160 nm çaplı, zarflı RNA virüsüdür. Pozitif polariteli olduklarından RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermez ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Zarf üzerinde spike glikoprotein denilen uzantılar vardır. Bu uzantılar taca benzetilerek Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılmış ve bu virüslere ''Coronavirus (taçlı virüs)'' adı verilmiştir. Koronavirüs ailesinin ''alfa, beta, gamma ve delta'' olmak üzere dört alt

grubu vardır. Virion; nükleokapsid (N), transmembran (M), zarf (E) ve sivri uç (S) proteini olmak üzere 4 temel yapısal protein içerir ve bazı koronavirüslerde eksiksiz, bulaşıcı bir virion oluşumu için yapısal proteinlerin tam grubu gerekli değildir. Viral genom sekansı SARS-CoV-2 ile %79, yarasalardan izole edilen ‘’RaTG12 virüsü’’ ile %91 oranında benzerlik gösterir (7). M proteini morfogenez sırasında temel viral bileşenleri yeni virionlara aktarma açısından önemlidir. M proteininin, bu görevini yapması için N proteini, viral genomla birleşir. E proteini, virüs membranında iyon kanalı oluşturarak viral birleşmeye katılır. S proteini, hedef hücreye bağlanıp konak hücre zarı ile birleşmeyi başlattığı için viral giriş için gereklidir. S proteini, reseptör olarak konakçı anjiotensin dönüştürücü enzimi(ACE-2) kullanır ve konakçı hücre ile birleşmeye yol açar. ACE-2 reseptörü, Tip II alveolar epitel hücrelere benzer solunum epitelinde fazlaca bulunmaktadır. Solunum epiteli dışında üst özofagus, enterositler, miyokardiyal hücreler, böbreğin proksimal tübüler hücreleri ve mesanenin ürotelyal hücreleri gibi vücudun diğer kısımlarında da bulunmaktadır. Özetle bu virüs ACE-2 yardımı ile başta Tip II alveolar hücreler olmak üzere özellikle konakçının solunum sistemini ve birçok sistemi enfekte edebilmektedir (8,9).

COVID-19 hastalığında; pnömositlerdeki enfeksiyon lokal enflamatuar cevabı tetikler ve ‘’TNF-alfa, TGF-beta, IL-1, IL-6’’ gibi sitokinler salınır. Hastalığın daha şiddetli formlarında salınım daha da artar ve sitokin fırtınası görülür. Sitokin fırtınasının ARDS ve akciğer dışı organ hasarının temeli olduğu düşünülmektedir (126,127).

2.3.KAYNAK, BULAŞ, İNKÜBASYON VE VİRAL YÜK

Virüsün ilk kaynağının Wuhan’daki vahşi ıslak hayvan pazarları ve deniz ürünleri olduğu düşünülmektedir. Hayvan kaynaklı olduğu düşünülen virüsün insandan insana bulaş özelliği kazanmasıyla bu hastalıkta günümüzde bulaştaki en temel kaynak COVID-19 pozitif kişiler olmuştur. Virüs insanlar arasında temas ve damlacık yoluyla bulaşır. Aynı zamanda aerosol, fekal-oral ve konjoktival bulaş olabileceği düşünülmektedir (10).

İnkubasyon süresi 2-14 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 5-6 gün olarak hesaplanmıştır. Viral yükle orantılı olan bulaştırıcılık semptom başlangıcından 1-2 gün önce başlar, semptomların ortaya çıkış döneminde bulaştırıcılık ve viral yük yükselir ve ilk yedi gün içerisinde hızla düşmekle birlikte ikinci haftanın ötesine kadar da uzayabilmektedir (3,16).

Koronavirüslerin dış ortama dayanıklılığı düşüktür. Dayanıklılığı sıcaklık, nem, kontamine ettiği yüzey dokusu gibi etkenlerle değişmektedir. Cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde etkisini yitirdiği kabul edilmektedir (6)

2.3.1. Gebe ve Fetus Arasındaki SARS-CoV-2 Geçişi

Plasentada da virüsün bağlandığı ‘’ACE-2 reseptörleri’’ bulunduğundan plasentanın enfekte olmasıyla virüsün fetusta enfeksiyon oluşturma olasılığı teorik olarak vardır (16). Amniyon sıvısı, kord kanı, anne sütü ve nazofarengeal sürüntü örnekleri RT-PCR ile SARS-CoV-2 varlığı açısından birçok araştırmada çalışılmış fakat vertikal geçişle ilgili kesin bir yargıya varılamamıştır. Nadir vakalarda kordon kanı ve plasentada viral genomun saptanması ve kordon kanı ve anne sütünde anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikorlarının varlığının gösterilmesi vertikal geçiş ihtimalinin de göz ardı edilmemesi yönünde uyarıcıdır (12). Özellikle vajinal doğum sırasında maternal vücut sekresyonları ve gaita ile temas olabilme ihtimali nedeniyle yenidoğanların risk altında olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (11). Sonuç olarak gebeden fetüse vertikal geçiş konusunda daha çok veriye ihtiyaç olsa da literatürler genel olarak fetüse vertikal geçiş olmadığı kanısına varmaktadır (13,14,16).

2.4. KESİN TANI

Tanıda kullanılan en yaygın moleküler yöntem, ‘’ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)’’dur. RT-PCR; nükleik asit amplifikasyon testidir ve virüs RNA’sının özgül dizilerinin saptanması ve nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanır. PCR, virüsün RNA hedefine karşı oldukça duyarlıdır. Pandemi başlangıcında tüm dünyadaki laboratuvarlarda öncelikle RT-PCR testi kullanılmıştır. Klinikte COVID-19 enfeksiyonu tanısı için RT-PCR moleküler tanı yöntemi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. PCR,

virüsü tespit etmek için altın standart olarak kabul edilir (20). Antikorların tespit edilmesine dayanan serolojik testler de mevcuttur. ‘’IgM ve IgG’’ serolojik tanı için en sık kullanılan biyobelirteçlerdir. Şu anda veya daha önce enfekte olmuş kişileri tespit etmek için kullanılan çeşitli tanı testleri kan testinde IgM ve IgG antikorları varlığına göre geliştirilmiştir. IgM erken evre enfeksiyonun bir göstergesiyken, IgG mevcut veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir (2). Serolojik testler; şüpheli bir vakanın negatif PCR sonucu çıkmasına rağmen semptomların devam ettiği durumlarda büyük önem taşımaktadır (21).

2.5.KLİNİK BULGULAR

Morbidite ve mortalitesi büyük ölçüde viral pnömoniye bağlı akut solunum yetmezliği sendromundan kaynaklanan bu hastalık, asemptomatik olabileceği gibi hafif üst solunum yolu infeksiyonundan ciddi pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve tromboembolik komplikasyonlara kadar değişen farklı klinik tablolara neden olabilir. Hastalığa bağlı mortalite %2 civarında olmakla birlikte; özellikle riskli ve hastanede yatış gerektiren ağır seyirli hastalarda bu oran %40’lara, YBÜ’de mekanik ventilasyona bağlı izlenen kritik hasta grubunda da %80’lere kadar çıkmaktadır (23,24).

Klinik sınıflandırma hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere dörde ayrılır. Hafif semptomlu olgularda semptomlar halsizlik, myalji gibi ılımlı olup görüntülemede bulgu yoktur. Orta düzeydeki olgularda ateş ve solunum yolu infeksiyonu semptomları, görüntülemede de pnömoni bulgusu gözlenebilmekteir. Ağır yani şiddetli seyirli hastalar öksürük ve dispnesi olan, solunum sayısı 24-30/dk, oda havasında SpO_2<%94 olan ve oksijen desteği gerektiren hastalar; kritik hastalar ise solunum sayısı>30/dk, oda havasında SpO_2<%90 olan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, sepsis tablosunda olan, organ yetmezliği gelişmiş olan hastalar olarak kabul edilmektedir (25,26). Hastalığın başlangıcındaki semptomlar değişkenlik göstermekle birlikte baskın semptomlar ateş ve öksürüktür, daha az sıklıkta gastrointestinal semptomlar da görülebilir. Ortalama 5. günde dispne gelişebileceği, baskın semptomlara ek olarak hastalarda baş ağrısı, konjunktival hiperemi, nazal konjesyon, boğaz ağrısı, sekresyon artışı, balgam, halsizlik, hemoptizi, bulantı-kusma, diyare, karın ağrısı, miyalji, döküntü, tat ve koku duyusu bozukluğu semptomları da

gözlenebilmektedir (23,28). Tablo 1'de bir derlemede semptomların sıklığı verilmiştir. Asemptomatik kişiler rutin olarak test edilmediğinden, asemptomatik ve pre-semptomatik enfeksiyonun prevalansı henüz net olmasa da 210 kadından sürüntü örneği alınan New York'ta bir doğum kliniğinde,taranan kadınlar arasında 33 kişi PCR pozitif bulunurken bunların 29 asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada, bir yolcu gemisinde taranan 531 vakanın yaklaşık yarısının test sırasında asemptomatik olduğu bildirilmiştir (29,30)

Tablo 1. Çeşitli çalışmalarda verilen COVID-19 semptomlarının sıklığı (23,28,30)

Semptom	Tümü	Hafif-Orta	Şiddetli-Kritik
Ateş	**%43.8-98.6**	**%43-98**	**%48-100**
Öksürük	**%59-79**	**%59-8-82**	**%58.3-85**
Balgam	**%23-33.7**	**%21-33.4**	**%22.2-38**
Boğaz ağrısı	**%7-17.4**	**%14-28.4**	**%13.3-33.3**
Nefes darlığı	**%7-55**	**%15.1-37**	**%37.6-92**
Hemoptizi	**%0.9-5**	**%0.6-4**	**%0.3-8**
Baş ağrısı	**%6.5-13.6**	**%5.9-13.4**	**%0-15**
Halsizlik	**%7-69.6**	**%21-65.7**	**%28-80.6**
İştahsızlık	**%39.9**	**%30.4**	**%66.7**
Diyare	**%3.8-10.1**	**%3.5-7.8**	**%0-16.7**
Bulantı-Kusma	**%5.4-10.1**	**%3-7.8**	**%6-16.7**
Döküntü	**%11.5**	**%10.8**	**%15**
Miyalji/Artralji	**%14.9-44**	**%14.5-39**	**%15-54**
Konjunktival Konjesyon	**%0.8**	**%0,5**	**%2.3**

2.6. LABORATUVAR BULGULARI

Yapılan bazı çalışmalara göre periferik kan analizlerinde şiddetli semptomlu vakalarda, hafif semptomlu vakalara kıyasla daha belirgin laboratuvar farklılıkları görüldüğü ve bu periferik kan parametrelerinin hastalığın şiddeti hakkında prognostik öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Ucuz olması, kısa sürede ve kolay çalışılmasından dolayı bu parametrelerin yatarak veya ayaktan tedavi görme açısından, hastalığın şiddetinin habercisi olmada yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Periferik kan analizindeki hemogram parametreleri incelendiğinde en sık lenfopeni ve trombositopeni saptanmıştır. Şiddetli semptomlu vakalarda, hafif semptomlu vakalara kıyasla daha belirgin trombositopeni ve lenfopeni olduğu

görülmüştür (23).

Hastalıkla ilgili periferik kandaki lökosit sayısı farklı çalışmalarda farklı şekillerde bildirilmiştir Bazılarında lökositoz ağırlıktayken (100,118,119) bir takım çalışmada da lökopeni gözlenmiştir (120,121). Gebelik boyunca lökosit sayısı gebe olunmayan dönemden daha yüksektir. Doğum eylemi sırasında lökosit sayısı belirgin bir şekilde yükselerek 25000 µl'e yakın bir değere veya daha üst düzeylere ulaşabilir. Ancak ortalama değerler; sağlıklı bir gebede 14,000-16,000 µl arasındadır (77). Normal gebelik süreci trombositlerde de değişikliğe yol açar. Term gebelerde yapılan 7000 kadını içeren bir çalışmada trombosit sayısının gebe olmayan kadınlarda 250000/µl, term gebelerde ortalama 213000/ µl olduğu saptanmış ve term gebelerde 116000/ µl altı trombositopeni olarak tanımlanmıştır (75). Azalmış trombosit konsantrasyonları, artmış hemodilüsyona bağlı gelişir. Buna karşılık dolaşımda daha genç ve daha büyük trombositlerin oranında artışa yol açan artmış trombosit tüketimi de gözlenir (76). Çalışmalar hastalarda trombositopeni ve lökosit sayısında değişikliklere neden olduğunu gösterse de gebeliğin getirdiği fizyolojik değerler göz önünde bulundurularak COVID-19'un gebelerde trombositopeni ve lökosit parametrelerinde değişikliğe neden olduğunu göstermek için daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Nötrofiller doku hasarına neden olabilen sitokinler üretmek için diğer hücrelerle etkileşime girebilir, ardından TNF-alfa ve lenfositler tarafından üretilen IL-6 gibi inflamatuvar faktörler tarafından indüklenebilir ve enfeksiyonun şiddetinin artması ile nötrofil sayıları daha da artış gösterebilmektedir (80-83).

Hastalığın seyrinde hematolojik parametrelerden en sık görülen laboratuvar bulgusu lenfopenidir. Virüse karşı bağışıklık tepkisi lenfosit fonksiyonuna bağlıdır. Lenfopeninin sık görüldüğü COVID-19 hastalığının şiddetinin artmasıyla lenfosit sayısı daha da düşmektedir (58,59). Sistemik inflamasyonda azalan CD4 lenfosit sayısı sonucu hücresel bağışıklık baskılanr ve şiddetli-kritik vakalarda baskılanmış immun sistem bakteriyel enfeksiyonların daha kolay bulunmasına yol açabilmektedir (23).

Nötrofil/Lenfosit oranı(NLR) tam kan analizine dayanan ucuz ve kolay elde edilebilir bir yöntemdir. Sistemik inflamatuar yanıtın bir göstergesi olan NLR'nin inflamatuar

hastalıklarda sağ kalımı değerlendirmede tek başına nötrofil veya lenfosit sayısından daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (43). Bu oran inflamatuar hastalıkta hastalığın ilerlemesi ile artar. Nötrofili ve/ veya lenfopeniye bağlı olan NLR'nin artışı COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli seyredeceğinin erken sinyali olarak gösterilmektedir (54,55).

Monositler vücutta doğal bağışıklık görevi olan hücrelerdir. Enflamasyon tepkimeleri, fagositoz, antijen sunumu ve birçok bağışıklık işlevi bulunur. Deri örtüsünün altındaki dokularda bulunan monositlerin yanında, dolaşımda bulunan mo nositler enflamasyon sırasında damar dışına çıkarak çevre dokulara geçebilir ve T hücrelere antijen sunmak üzere makrofajlara veya dendritik hücrelere dönüşebilir. Bu nedenle bazı çalışmalara göre hastalığın monosit düşüklüğünün nedeni olup hastalığın seyri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (84,85).

COVID-19 hastalarında anemik hastaların hemoglobin değerinin hastalığın ilerleyişinin erken tespiti için gösterge olabileceği anemi derinliğinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceği saptansa da hastalardaki hemoglobin ve hematokrit değerlerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisinin belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (90).

Ağır enfeksiyonların tromboembolik komplikasyonlara neden olabildiği sıkça gösterilmiştir. COVID-19'da da enfeksiyona bağlı koagülopati, bunun sonucu tromboz, çoklu organ yetmezliği ve ölüm görülmektedir (86). Yüksek d- dimer düzeyleri, aşırı trombin oluşumu ve fibrinoliz hatta tromboemboli varlığına işaret etmektedir. COVID-19'da d-dimer yüksekliği kötü prognoz ile ilişklidir (48, 52, 53). Bazı çalışmalar ışığında d-dimer için 0,4 μg/mL değeri kötü prognoz için eşik değer olarak belirlenmiştir. Başka bir çalışmada araştırmacılar PT ve INR değerini yine ilk başvuru anından itibaren yüksek olarak saptamış ve hiperkoagülopatiyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir ve mortalite riski ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür (10,87).

Fibrinojen akut faz reaktanlarından biri olup IL-1 ve IL-6 salınımına cevap olarak karaciğerde üretilir. Pıhtılaşma yolağında son basamak olan fibrin oluşumda görevlidir. ''Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)'' tanısında skorlama parametrelerinden biri olarak fibrinojen seviyerinin de kullanıldığı gösterilmiştir (46). COVID-19 ve DIC'in yakın ilişkisi nedeniyle pandemi döneminde araştırma konusu olmuştur. Birçok çalışmaya göre COVID-19'da fibrinojen seviyelerinin hastalığın

şiddeti ile arttığı düşünülmektedir (88, 89).

LDH sitoplazmik bir enzimdir ve hücre dışında görülmesi hücre hasarını göstermektedir. İskemi, aşırı sıcak ve soğuk, dehidratasyon, kimyasal zehirlenme ve enfeksiyöz toksinlere bağlı olarak periferik kanda yükselir (122,123). COVID-19 enfeksiyonlu hasta grubunda prognozu belirlemede sıkça kullanılan testlerden biri LDH artışıdır (48,49).

COVID-19 enfeksiyonunda karaciğer enzimlerinde artış görülebilir. Bu değişikliklerin patogenezi ile ilgili farklı hipotezler vardır. Karaciğer hücreleri ve safra epiteli ACE-2 reseptörü içerdiğinden dolayı direk hücre hasarı gelişebilir. Bunun dışında, hepatotoksik ilaçlara, sistemik enflamatuar yanıta, hipoksiye bağlı ikincil karaciğer hasarı da gelişebilir. Yükselmiş AST, ALT, GGT karaciğer enzimleri kötü prognoz ve şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmaktadır (61,117).

CRP; IL-6 aracılığıyla karaciğerde sentezlenen akut faz proteinidir. Enflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında artar. Normal şartlarda 1 mg/dl altındadır. CRP hastalığın şiddetinin belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve mortalitenin öngörülmesinde de kullanılan önemli bir biyobelirteçtir (62-65).

Prokalsitonin kalsitonin öncüsü olarak tiroid parafolliküler-C hücrelerinde sentezlenip ve buradan dolaşıma salınan bir peptittir. Normalde dolaşımda düşük seviyede bulunur (≤0.1 ng/mL). Bakteriyel enfeksiyonda sitokinler ve endotoksinlerin etkisiyle birçok ekstratiroid dokudan salınıp yüksek konsantrasyonlara ulaşır (66). Ancak bakteriyel enfeksiyonun olmadığı durumlarda tiroid dışı dokulardan sentez lenme baskılanır. Viral enfeksiyonda salgılanan IFN-gama gibi sitokinler prokalsitonin düzeylerini baskılar. Bu nedenle prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyonların diğer viral ve non-enfeksiyöz nedenlerden ayırımının yapılmasında oldukça faydalıdır (67). COVID-19 hastalığı sırasında yüksek prokalsitonin değerleri genellikle bakteriyel koenfeksiyon ya da şiddetli hastalık göstergesidir (68,69,71).

Bazı yayınlara göre COVID-19 enfeksiyonunun akut böbrek hasarı yaptığı üre ve kreatinin değerlerinde artışa sebep olduğu düşünülmektedir(73,74).

2.7. COVID-19 GEBELİK VE NEONATAL SONUÇLARI

Gebeliğin başında proinflamatuar bir immün sistem baskınken 2. trimesterde antiinflamatuar süreç, 3. trimesterde ise doğumun başlaması için tekrar proinflamatuar süreç baskındır (36). 1. ve 3. trimesterda görülen proinflamatuar süreç nedeniyle gebelerde sitokin fırtınasının çok daha şiddetli gelişebileceği, sitokin fırtınasının da fetusta olumsuz sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir (37,38).

Gebelikte boyutları artan uterusun diyafragmayı yükseltmesi ve buna bağlı akciğer kapasitesinde düşüş, toraks transvers çapında artış, artmış oksijen ihtiyacı, progesterona bağlı nazal mukozanın ödemli olması gibi adaptif değişiklikler hipoksi durumunu kolaylaştırabilmektedir. İmmun baskılanma ile beraber solunum yolu patojenleri pnömoniye eğilimi arttırmaktadır (36). Bu nedenlerle viral pnömoniler gebelerde risk faktörüdür. Gebelikte görülen viral pnömoniler; erken membran rüptürü, preterm eylem, intrauterin fetal ölüm, IUGR ve neonatal ölüm gibi çeşitli kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olabilir ancak Sağlık Bakanlığı Kılavuzundan yararlanılan bilgilere göre gebelik COVID-19'un seyrini ağırlaştırmamakta, ek risk yaratmamaktadır. Fetusta oluşan komplikasyonların annedeki sistemik etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir (11,16,37).

Literatürdeki farklı yayınlarda COVID-19 enfeksiyonunun gebelerde preeklampsi, gestasyonel diyabet, IUGR gibi komplikasyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan mekanik ventilasyon desteği yanında hastaların büyük çoğunluğunun sezaryen ile ile doğum yaptığına ulaşılmıştır. COVID-19'un bağımsız bir sezaryen endikasyonu olarak alındığı dikkat çekmiştir (96).

ACOG ve Sağlık Bakanlığı önerilerine göre; hastalığın şiddeti, annenin genel durumu, komorbiditeler (preeklampsi, diyabet vb), gestasyonel hafta ve fetal iyilik hali dikkate alınarak hasta bazında doğum zamanına karar verilmeli, tek başına COVID-19 tanısı doğumun erken gerçekleştirilmesi için endikasyon olmamalı, yenidoğana doğum sonrası bulaş olmaması için endikasyon olmadığı takdirde doğumun izolasyon süresi tamamlandıktan sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Doğum şekli obstetrik endikasyonlar ve klinik duruma göre belirlenmelidir. Sezaryen ile doğum annenin klinik durumunda hızlı bozulma, akut organ yetmezliği, septik

şok, gebe uterusa bağlı mekanik ventilasyonda zorluk ve fetal distres gelişmesi halinde uygun olmalıdır ve suda doğum yapılmamalıdır (16,96).

2.8.HASTANEYE YATIŞ ENDİKASYONLARI

Obstetrik nedenler haricinde orta ve şiddetli seyirli hastalığı olanlar; hafif seyirli hastalığı yanında komorbiditesi olanlar (gestasyonel diyabet, pregestasyonel DM, obezite, kronik HT, preeklampsi, ileri maternal yaş, yüksek venöz tromboemboli riski vb.) hastaneye yatırılarak takip edilmelidir (16,96).

2.9. COVID-19 GEBELERİN YÖNETİMİ

Gebelikte COVID-19 için etkinliği kanıtlanmış bir antiviral tedavi seçeneği yoktur. Nonkomplike gebelerin antiviral tedavi verilmeden izlenmesi önerilmektedir. Antiviral tedavi hastanın durumu, ilacın gebelik kategorisi, kar-zarar durumu göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirin kombinasyonunun gebelerde kullanımı güvenli bulunmakta, favipiravir önerilmemektedir. Viral solunum sistemi enfeksiyonu olan gebelerde; istirahat, beslenme desteği, hidrasyon ve sıvı-elektrolit balansı mutlaka sağlanmalıdır (15).

Klinik seyre göre hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, arteryal kan gazı takibi yapılmalıdır. Gebelikte maternal oksijen satürasyonu ≥%95 olmalıdır, satürasyon %95'in altına düşerse arteryel kan gazı alınarak PaO2 bakılmalıdır. Fetuse yeterli oksijen sağlanabilmesi için PaO2 >70 mmHg olmalıdır. Hipokseminin derecesine göre inhale oksijen, yüksek akım oksijenizasyon, entübasyon veya mekanik ventilasyon kullanılmalıdır. Maternal hipoksemi durumuna karşı fetal iyilik hali değerlendirmesinde elektronik fetal monitorizasyon, USG ve/veya doppler, biyofizik profili incelemeleri yapılmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu tromboemboli riskini arttırdığı ve gebeliğin de tromboza yatkınlık oluşturduğu düşünüldüğünde kontrendikasyon yoksa, hastanede yatan tüm gebelere uygun dozlarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile rutin farmakolojik venöz tromboemboli profilaksisi önerilmektedir. Taburcu edilirken ek risk faktörü aranmaksızın profilaksiye bir veya iki hafta devam edilmesi önerilmektedir. Analjezik olarak asetominofen tercih edilirken, düşük doz aspirin kullanım endikasyonu olan gebelerde ilaç kullanımına hasta özelinde karar verilmelidir. Hastalığa bağlı artmış

inflamatuvar yanıt nedeniyle glukokortikoid verilmesi gerektiğinde, plasentadan geçebildiği için deksametazon ve betametazon kullanılmamalı, prednizolon ya da metilprednizolon tercih edilmelidir. Deksametazon ve betametazon yalnızca bebeğin akciğer maturasyonu amacıyla verilmelidir. Antisitokin tedavi olarak anakinra ve tocilizumab ilaçlarının tedavide kullanılması maternal hayatı tehdit eden kritik tabloda düşünülmelidir. ARDS durumunda buna yönelik gerekli tedavi uygulanmalı ve öncelikle anne hayatı göz önünde bulundurulmalıdır (15,16).

2.9.1. COVID-19 Gebelerde Doğum Süreci

Alandaki tüm sağlık personelleri koruyucu ekipman giymelidir. Şüpheli gebelerin doğumu, izolasyon ve koruyucu ekipmanlar sağlanmış doğumhane veya ameliyathanelerde gerçekleştirilmelidir. Geç klempleme önerilmemektedir. Doğum esnasında hem sağlık personeli hem de bebeğe bulaş olabileceğinden gebenin maske kullanımına özen gösterilmeli, göğüs hizasından itibaren bir örtü kullanılarak direk temas mümkün olduğunca engellenmelidir (12,15). DSÖ, anne ve bebeğin beraber kalması ve doğumdan sonra ten tene temas uygulamasının sağlanmasını önermektedir. ABD Hastalık ve Kontrol Merkezi, anne kesin tanılı veya şüpheli ise bebekle hastanede beraber kalması planlanıyorsa bulaşa yönelik sıkı önlemler alınmasını önermektedir. Annede semptom varsa bebek ayrılır, yenidoğan mümkünse negatif basınçlı izolasyon odasında izlenmeli ve PCR testi yapılmalıdır (36,96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz etik kurulundan 21/03/2022 tarihli 48670771-514.99 sayılı onay alındı. Hastanemiz Tıpta Uzmanlık Etik Kurulundan 30.03.2022 tarihli 68 nolu toplantıda Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu (TUEK) onayı alındı.

Ocak 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gebelik sırasında nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örnekleriyle COVID-19 RT-PCR testi pozitif olup bu şekilde doğum yapmış 68 gebe hasta ve bu gebeliklerden doğan yenidoğanlar (doğum sonrası 0-28 gün) incelendi. Hastalardan 9'u dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı ve toplamda 59 hasta ve 59 yenidoğan bebek çalışmaya dahil edildi.

Hastalara ait veriler hasta dosyalarının ve hastane elektronik bilgi sisteminin retrospektif olarak taranması ile elde edildi. Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi'ne başvuran, 18-35 yaş arası, nazofarengeal ve oronfarengeal PCR sürüntü örneği ile COVID-19 tanısı almış, başka bir enflamatuar hastalığı, komorbiditesi ve obstetrik riski (çoğul gebelik, gebelik kolestazı, gestasyonel diyabet vb.) olmayan gebe hastalar ve bu gebelerden doğan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Yalnızca görüntüleme veya klinik bulgular ile COVID-19 tanısı alarak doğum yapan gebeler, başka bir enflamatuar hastalığı, komorbiditesi ve obstetrik riski olan gebeler, 18 yaş altı ve 35 yaş üstü gebeler, çoğul gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların semptomları hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak 4'e ayrılarak ve hafif-orta semptomlu ve şiddetli-kritik semptomlu olarak iki grup oluşturuldu. Hafif semptomlar; halsizlik, myalji gibi ılımlı ve hastaneye yatış gerektirmeyen semptomlar olarak belirlendi. Öksürük, dispne, ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan ancak oda havasındaki oksijen saturasyonu 95 ve üzeri olan, taşipneik olmayan ve oksijen desteği gerektirmeyen; hastaneye yatışı hasta düzeyinde karar verilebilecek hastalar orta şiddetli olarak belirlenmiştir. Orta düzeydeki semptomlara ek olarak solunum sayısı 24-30/dk, oksijen saturasyonu oda havasında SpO_2<%94 ve oksijen desteği gerektiren hastalar şiddetli seyirli; solunum sayısı>30/dk, oda havasında SpO_2<%90, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, sepsis tablosunda, organ yetmezliği gelişmiş olan hastalar ise kritik seyirli olarak kabul edildi (25,26). Hafif-orta semptomu olan PCR testi pozitif doğum yapan gebeler ve şiddetli-kritik semptomu olan PCR testi pozitif doğum yapan gebeler olarak iki grup oluşturuldu. Her gebe için yaş, gravida, parite, hastaneye yatış endikasyonu, doğum şekli, doğum haftası, sezaryen doğum ise anestezi şekli (rejyonel veya genel anestezi) ve C/S endikasyonu, maternal yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı, maternal yüksek akımlı oksijen tedavisi

ihtiyacı olup olmadığı, COVID-19'a yönelik antiviral tedavi alıp almadığı, hastanede yatış süresi, tanı anından doğum zamanına kadar geçen süre semptomların şiddeti ile karşılaştırılarak incelendi. Gestasyonel yaş 34 hafta öncesi erken preterm, 34-36 6/7 hafta geç preterm, 37-41 6/7 term olarak kabul edildi. Gebenin hastaneye yatış endikasyonu COVID-19 endikasyonu ve obstetrik nedenler olarak ikiye ayrılarak incelendi. C/S endikasyonu COVID-19, hem obstetrik endikasyon hem COVID-19 ve non-COVID-19 obstetrik nedenler olarak 3'e ayrılarak incelendi. Gebelerin kan tetkiklerinden; hastalık sırasında doğum yapmadan hemen önceki hemogram, hematokrit, platelet, lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, monosit, CRP, prokalsitonin, AST, ALT, GGT, LDH, üre, kreatinin, D-dimer, fibrinojen, INR değerleri incelendi. İncelenen parametreler kontrol grubu olmaksızın her iki grup arasında karşılaştırıldı. Doğum sonrası 0-28 gün yenidoğan dönemi olarak kaydedildi. Yenidoğanlar; hafif-orta şiddette olan PCR pozitif gebelerden doğan yenidoğanlar ve şiddetli-kritik seyirli olan gebelerden doğan yenidoğanlar olarak iki gruba ayrıldı. Yenidoğan bebeklerin; canlı veya ölü doğum durumu, cinsiyet, düşük doğum ağırlığı olup olmadığı, yenidoğan YBÜ ihtiyacı olup olmadığı, yenidoğan YBÜ ihtiyacı olan bebeklerin YBÜ'ye yatış endikasyonunun yalnızca COVID-19 anne bebeği olması nedeniyle izolasyon veya izolasyon dışı ek sebepler olup olmadığı, kord kanındaki pH değerleri, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skoru değerleri, oksijen desteği ihtiyacı, entübasyon ihtiyacı, yenidoğan solunum sıkıntısı (YDSS) semptomu olup olmadığı ve COVID-19 RT-PCR testi yapılıp yapılmadığı, test yapılmış ise sonuçları kayıt altına alındı ve iki grup biribiri ile karşılaştırıldı. 2500 gram altı düşük doğum ağırlığı olarak kabul edildi, kord kan gazı pH değeri 7.2 ve altı, 7.2'nin üstü olarak karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 2. COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerin klinik sonuçlarının karşılaştırılması

		Hafif –Orta Seyirli Olgular		Şiddetli-Kritik Seyirli Olgular		p
Yaş	**Ort±SS**	30,5±8,15		30,14±4,61		0,835*
Gravida	**Ort±SS**	3,1±1,56		2,66±1,47		
	Median (IQR)	3 (2-4)		2 (1-4)		0,328*
Parite	**Ort±SS**	1,63±1,27		1,17±1,23		
	Median (IQR)	2 (0,75-2)		1 (0-2)		0,106‡
Yatış Endikasyonu	**Non-COVID, Obstetrik**	27	90,00%	0	0,00%	
	COVID-19	3	10,00%	29	100,00%	**0,0001+**
Doğumda Gestasyonel Yaş	**Erken Preterm**	2	6,67%	11	37,93%	
	Geç Preterm	6	20,00%	13	44,83%	
	Term	22	73,33%	5	17,24%	**0,0001+**
Doğumda Gestasyonel Yaş	**Ort±SS**	37,33±2,45		33,69±3,82		**0,0001***
Doğumda PCR Kaçıncı Gün	**Ort±SS**	3,23±3,42		5,07±3,95		
	Median (IQR)	2 (1-4)		4 (1,5-7,5)		**0,034**
Doğum Şekli	**NSD**	5	16,67%	2	6,90%	
	C/S	25	83,33%	27	93,10%	0,246+
C/S Endikasyon	**Obstetrik**	21	70,00%	5	17,24%	
	Obstetrik ve COVID-19	6	20,00%	11	37,93%	
	Yalnızca COVID-19	3	10,00%	13	44,83%	**0,0001+**
Anestezi Şekli	**Rejyonel Anestezi**	28	93,33%	15	51,72%	
	Genel Anestezi	2	6,67%	14	48,28%	**0,0001+**
Maternal YBÜ İhtiyacı	**Yok**	30	100,00%	17	58,62%	
	Var	0	0,00%	12	41,38%	**0,0001+**
Maternal Entübasyon İhtiyacı	**Yok**	30	100,00%	20	68,97%	
	Var	0	0,00%	9	31,03%	**0,001+**
Maternal High Flow İhtiyacı	**Yok**	30	100,00%	17	58,62%	
	Var	0	0,00%	12	41,38%	**0,0001+**
Hastaneye Yatış Günü	**Ort±SS**	5,37±3,32		12,55±6,88		
	Median (IQR)	4 (3-7,25)		11 (7,5-15,5)		**0,0001‡**
Antiviral Tedavi	**Antiviral tedavi almış**	21	70,00%	2	6,90%	
	Antiviral tedavi almamış	9	30,00%	27	93,10%	**0,0001+**

***Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi**

Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli kritik seyirli olguların yaş, gravida, parite ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,835, p=0,328, p=0,106). Her iki grubun yaş ortalaması yaklaşık 30 olarak saptandı.

Şiddetli-kritik grupta yatış endikasyonunun COVID-19 nedeniyle olması hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi (p=0,0001). Hafif- orta seyirli grubun %90'ı non-COVID-19, obstetrik nedenlerle hastaneye yatırılırken, şiddetli-kritik seyirli grupta hastaneye yatış endikasyonunun tamamı COVID-19 enfeksiyonuna bağlı saptandı.

Şiddetli-kritik seyirli COVID-19 doğum yapan gebelerde erken ve geç preterm doğum oranları hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, doğumda gestasyonel yaş ortalaması anlamlı derecede düşük izlendi (p=0,0001, p=0,0001). Şiddetli-kritik seyirli grubun %37.93'ü erken preterm, %44,83'ü geç preterm %17,24 ü term dönemde doğum yapmışken; hafif-orta seyirli grubun %6.67'si erken preterm, %20'si geç preterm ve %73.33'ünün term dönemde doğum yaptığı saptandı. Hafif-orta seyirli grupta doğum sırasında gestasyonel yaş ort±ss 37,33±2,45 hafta iken şiddetli-kritik seyirli grupta doğum sırasındaki gestasyonel yaş ort±ss 33,69±3,82 hafta olarak saptandı.
Şiddetli-kritik seyirli COVID-19 olgularının doğumda RT-PCR pozitifliğinin kaçıncı gününde olduğu incelendiğinde şiddetli-kritik olguların RT-PCR pozitif saptanmasından doğuma kadar geçen gün süre ort±ss 5,07±3,95 gün iken hafif- orta seyirli gruptan ort±ss 3,23±3,42 gün olarak hesaplanmış şiddetli-kritik grubun PCR ile doğum zamanı arasındaki gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,034).

Hafif-orta seyirli ve şiddetli-kritik seyirli grupların doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedş (p=0,246). Her iki grupta da C/S ile doğum oranı yüksek bulundu. Şiddetli-kritik seyirli grubun %93,10'u hafif-orta seyirli grubun %83,33'ü sezaryen ile doğum yaptığı gözlemlendi.

Şiddetli-kritik seyirli grupta; COVID-19 endikasyonu ile yapılan sezaryen oranları hafif-orta seyirli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Hafif-orta seyirli grubun sezaryen endikasyonları incelendiğinde; %70'i obstetrik nedenlerle, %20'si hem obstetrik nedenler hem de COVID-19 endikasyonu ile, % 10'u da yalnızca COVID-19 endikasyonu ile sezaryene alındığı saptandı. Şiddetli-kritik seyirli grupta; %44,83'ü yalnızca COVID-19 endikasyonu ile, %37,93'ü hem COVID-19 hem

de obstetrik endikasyonlar ile, %17.24'ü ise obstetrik nedenlerle sezaryen olduğu gözlemlendi.

C/S olan hastalarda anestezi yöntemi incelendiğinde şiddetli-kritik seyirli grupta genel anestezi oranları rejyonel anesteziye oranla hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,0001). Şiddetli-kritik seyirli gruba % 48,28'i genel anestezi %51,72'si rejyonel anestezi altında C/S yapılmışken hafif-orta seyirli gruba %93.33'ü rejyonel anestezi altında C/S operasyonu yapıldığı izlendi.
Şiddetli-kritik seyirli grupta maternal YBÜ ihtiyacı, maternal yüksek akımlı oksijen tedavisi ihtiyacı ve maternal entübasyon ihtiyacı hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001, p=0,0001, p=0,001). Hafif-orta seyirli grupta bunların hiçbiri görülmediği izlendi.

Şiddetli-kritik seyirli COVID-19 doğum yapan gebelerin hastanede yatış gün sayısı hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Şiddetli-kritik seyirli grup ort±ss 12,55±6,88 gün hastanede yatmışken hafif-orta seyirli grup ort±ss 5,37±3,32 gün hastanede yattığı saptandı.

Şiddetli-kritik seyirli grupta antiviral tedavi alma oranı hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Şiddetli-kritik seyirli grubun %93.1'inin hafif-orta seyirli grubun %30'unun antiviral tedavi aldığı saptandı.

Tablo 3. COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerin laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Tetkik		Hafif –Orta Seyirli Olgular	Şiddetli-Kritik Seyirli Olgular	p
Hemoglobin (g/L)	**Ort±SS**	11,62±1,75	11,01±1,77	0,188*
Hematokrit (%)	**Ort±SS**	34,24±4,36	32,66±4,79	0,188*
Lökosit (10³/uL)	**Ort±SS**	8581,67±2808,52	9818,97±3402,03	0,133*
Platelet (10³/uL)	**Ort±SS**	207,4±73,63	225,79±73,51	0,341*
Nötrofil (10³/uL)	**Ort±SS**	6,40±2,40	8,35±3,25	**0,011***
Nötrofil (%)	**Ort±SS**	75,87±14,24	82,28±6,88	**0,033***
	Ort±SS	1,28±0,67	1,06±0,43	
Lenfosit (10³/uL)	**Median (IQR)**	1,17 (0,79-1,78)	0,98 (0,775-1,42)	0,205‡
	Ort±SS	14,98±6,92	11,92±6,04	
Lenfosit (%)	**Median (IQR)**	15 (9,15-20)	11 (7,7-14,5)	0,063‡
	Ort±SS	6,98±6,33	9,52±6,29	
NLR	**Median (IQR)**	4,5 (3,3-7,15)	7,74 (5,3-11,395)	**0,013‡**
	Ort±SS	0,48±0,26	0,46±0,25	
Monosit # (10³/uL)	**Median (IQR)**	0,48 (0,29-0,57)	0,43 (0,21-0,62)	0,762‡
	Ort±SS	5,46±1,73	4,81±2,22	
Monosit (%)	**Median (IQR)**	5,55 (4,08-6,23)	4,8 (2,95-6,15)	0,156‡
	Ort±SS	19,53±27,9	60,76±53,48	
CRP (mg/L)	**Median (IQR)**	8,5 (3,98-22,25)	37 (18-103)	**0,0001‡**
	Ort±SS	0,11±0,08	7,04±20,55	
Prokalsitonin (µg/L)	**Median (IQR)**	0,09 (0,05-0,12)	0,20 (0,12-0,845)	**0,0001‡**
	Ort±SS	23,47±14,4	54,62±103,03	
AST (U/L)	**Median (IQR)**	20 (17-26,25)	28 (14-43)	0,194‡
	Ort±SS	14,67±6,76	48,38±81,24	
ALT (U/L)	**Median (IQR)**	13,5 (9-17,25)	18 (10-39,5)	0,081‡
	Ort±SS	12,57±10,92	36,24±42,96	
GGT (U/L)	**Median (IQR)**	9 (6-16,5)	19 (13-43)	**0,0001‡**
	Ort±SS	242,93±80,04	338,86±184,76	
LDH (U/L)	**Median (IQR)**	219,5 (199-264,75)	307 (206-432,5)	**0,017‡**
Üre (mg/dL)	**Ort±SS**	15,87±6,26	15,28±6,45	0,722*
Kreatinin (mg/dL)	**Ort±SS**	0,53±0,11	0,53±0,13	0,889*
	Ort±SS	198,3±698,46	598,06±1101,38	
D-dimer (mcg/ml)	**Median (IQR)**	1,29 (0,96-1,59)	2,75 (1,16-663)	**0,034‡**
Fibrinojen (GR/L)	**Ort±SS**	4,84±0,78	5,08±0,89	0,277*
INR	**Ort±SS**	0,95±0,09	0,95±0,09	0,934*

***Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi**

Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli kritik seyirli olguların hemoglobin ve hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,188, p=0,188). Hafif-orta seyirli grupta hemoglobin ort±ss 11,62±1,75 g/L hematokrit ort±ss

% 34,24±4,36 iken şiddetli-kritik seyirli grupta hemoglobin ort±ss 11,01±1,77 g/L, hematokrit ort±ss % 32,66±4,79 olarak saptandı.

Hafif-orta seyirli grupta lökosit ort±ss 8581,67±2808,52 10^3/uL, şiddetli-kritik seyirli grupta lökosit ort±ss 9818,97±3402,03 10^3/uL olarak saptandı. Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmediği izlendi (p=0,133).

Hafif-orta seyirli grupta platelet ort±ss 207,4±73,6310^3/uL iken şiddetli-kritik seyirli grupta platelet ort±ss 225,79±73,51 10^3/uL olarak saptandı. Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların platelet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,341).

Şiddetli-kritik seyirli hasta grubunda nötrofil düzeyleri (ort±ss 8,35±3,25 10^3/uL) hafif-orta düzeydeki hasta grubundan (ort±ss 6,40±2,40 10^3/uL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,011). Şiddetli-kritik seyirli hasta grubunda % nötrofil ortalamaları (%82,28±6,88) hafif-orta semptomlu hasta grubundan (% 75,87±14,24) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,033)

Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların lenfosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,205). Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların lenfosit % değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,063). Hafif-orta semptomlu olgu grubunda lenfosit; ort±ss 1,28±0,67 10^3/uL ve ort±ss % 14,98±6,92 iken şiddetli-kritik seyirli grupta ort±ss 0,98 (0,775-1,42) 10^3/uL ve ort±ss % 11,92±6,04 olarak saptandı.

Şiddetli-kritik seyirli COVID-19 PCR pozitif doğum yapan grubun nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları (ort±ss 9,52±6,29) hafif-orta seyirli gruptan (ort±ss 6,98±6,33) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi (p=0,013).

Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların monosit ve % monosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,762, p=0,156).

Şiddetli –kritik seyirli grubun CRP değeri ort±ss 60,76±53,48 mg/Lve prokalsitonin değeri ort±ss 7,04±20,55 µg/L iken hafif-orta seyirli grupta CRP ort±ss 19,53±27,9 mg/L ve prokalsitonin ort±ss 0,11±0,08 µg/L olarak saptandı. Şiddetli-kritik seyirli grubun CRP ve prokalsitonin ortalamaları hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001, p=0,0001).

Hafif-orta seyirli olguların AST değeri ort±ss 23,47±14,4 U/L iken şiddetli-kritik seyirli grupta ort±ss 54,62±103,03 U/L olarak hesaplandı (p=0,194). Hafif-orta seyirli olguların ALT değeri ort±ss 14,67±6,76 U/L iken şiddetli-kritik seyirli grupta ALT değeri ort±ss 48,38±81,24 U/L olarak hesaplandı. Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların AST ve ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,081).

Hafif-orta seyirli olguların GGT değeri ort±ss 12,57±10,92 U/L, LDH ort±ss 242,93±80,04 U/L iken şiddetli-kritik seyirli grupta GGT ort±ss 36,24±42,96 U/L LDH ort±ss 338,86±184,76 U/L olarak hesaplandı. Şiddetli-kritik seyirli grupta GGT ve LDH ortalaması hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0,0001, p=0,017).

Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların üre ve kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,722, p=0,889).

Hafif-orta seyirli olguların d-dimer ort±ss 198,3±698,46 ng/ml iken şiddetli-kritik seyirli grupta ort±ss 598,06±1101,38 ng/ml olarak hesaplandı. Şiddetli-kritik seyirli grubun d-dimer ortalamaları hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi (p=0,034).

Hafif-orta seyirli olgularla şiddetli-kritik seyirli olguların fibrinojen (gr/L) ve INR değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,277, p=0,934).

Tablo 4. COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerin yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

		Hafif –Orta Seyirli Olgulardan Doğan Yenidoğan		Şiddetli-Kritik Seyirli Olgulardan Doğan Yenidoğan		P
Doğum	**Canlı**	29	96,67%	27	93,10%	0,533+
	Ölü	1	3,33%	2	6,90%	
Cinsiyet	**Kız**	18	60,00%	13	44,83%	0,243+
	Erkek	12	40,00%	16	55,17%	
Doğum Ağırlığı	**<2500 gr**	6	20,00%	15	51,72%	**0,011+**
	≥2500 gr	24	80,00%	14	48,28%	
YBÜ İhtiyacı	**Yok**	2	6,67%	1	3,45%	0,574+
	Var	28	93,33%	28	96,55%	
YBÜ Endikasyonu	**Sadece İzolasyon**	18	60,00%	11	39,29%	0,115+
	Ek Sebebler	12	40,00%	17	60,71%	
Kord Kan gazı pH	**<7,20**	5	16,67%	10	34,48%	0,116+
	≥7,20	25	83,33%	19	65,52%	
Oksijen Desteği İhtiyacı	**Yok**	19	63,33%	10	35,71%	**0,036+**
	Var	11	36,67%	18	64,29%	
Entübasyon İhtiyacı	**Yok**	27	90,00%	21	75,00%	0,131+
	Var	3	10,00%	7	25,00%	
1.Dakika APGAR	**Ort±SS**	7,23±1,7		6,36±2,38		0,110*
5.Dakika APGAR	**Ort±SS**	8,47±1,72		7,55±2,68		0,123*
YD Solunum Sıkıntısı Semptomu	**Yok**	18	60,00%	10	34,48%	**0,048+**
	Var	12	40,00%	19	65,52%	
PCR testi	**Negatif**	8	26,67%	7	24,14%	0,824+
	Bilinmiyor	22	73,33%	22	75,86%	
PCR testi	**Pozitif**	0	0	0	0	

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Hafif-orta seyirli COVID pozitif doğum yapan gebelerden doğan yenidoğanlar ile şiddetli-kritik seyirli COVID pozitif doğum yapan gebelerden doğan yenidoğan gruplarının canlı/ölü doğum dağılımları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmediği izlendi (sırasıyla p=0,533, p=0,243).

Şiddetli-kritik seyirli gebelerin yenidoğan grubunda diğer gruba kıyasla düşük doğum ağırlığı görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,011). Şiddetli-kritik seyirli gruptaki yenidoğanların %51'i, diğer gruptaki yenidoğanların % 20 'sinin düşük doğum ağırlığına sahip olduğu saptandı.

Hafif-orta seyirli gebelerin yenidoğan grubu ile şiddetli-kritik seyirli gebelerin yenidoğan grupları arasında yenidoğan YBÜ ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,574). Hafif- orta seyirli grupta yenidoğanlarda YBÜ'ye sevk %93,33 oranında görülürken şiddetli kritik semptomu olan grubun %96,55'inin yenidoğan YBÜ'ye sevk edildiği izlendi.

Hafif-orta seyirli gebelerden doğan yenidoğan grubu ile şiddetli-kritik seyirli gebelerden doğan yenidoğan grubunun YBÜ'ye sevk endikasyonları karşılaştırıldı, izolasyon sebebi dışındaki endikasyonlarla yenidoğan YBÜ'ye sevk dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmediği izlendi (p=0,115). Hafif-orta seyirli gebelerden doğan yenidoğanların %60'ı sadece izolasyon, %40'ı ise izolasyona ek sebepler nedeniyle YBÜ'ye sevk edilmişken; şiddetli-kritik seyirli gruptaki gebelerden doğan yenidoğanların %39.39'unun sadece izolasyon amaçlı, %60.71'sinin ise izolasyona ek sebepler nedeniyle YBÜ'ye sevk edildiği izlendi.

Hafif-orta seyirli olgulardan doğan yenidoğanlar ile şiddetli kritik seyirli gebelerden doğan yenidoğanların kord kan gazı pH dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,115).

Şiddetli-kritik seyirli olgulardan doğan yenidoğan grubunda oksijen desteği ihtiyacı dağılımları (%64,29) hafif-orta seyirli gebelerden doğan yenidoğan grubundan (%36,67) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,036).

Hafif-orta seyirli gebelerden doğan yenidoğanlar ve şiddetli-kritik seyirli olguların yenidoğan grubunun doğum sonrası entübasyon ihtiyacı dağılımları arasında istatistiksel

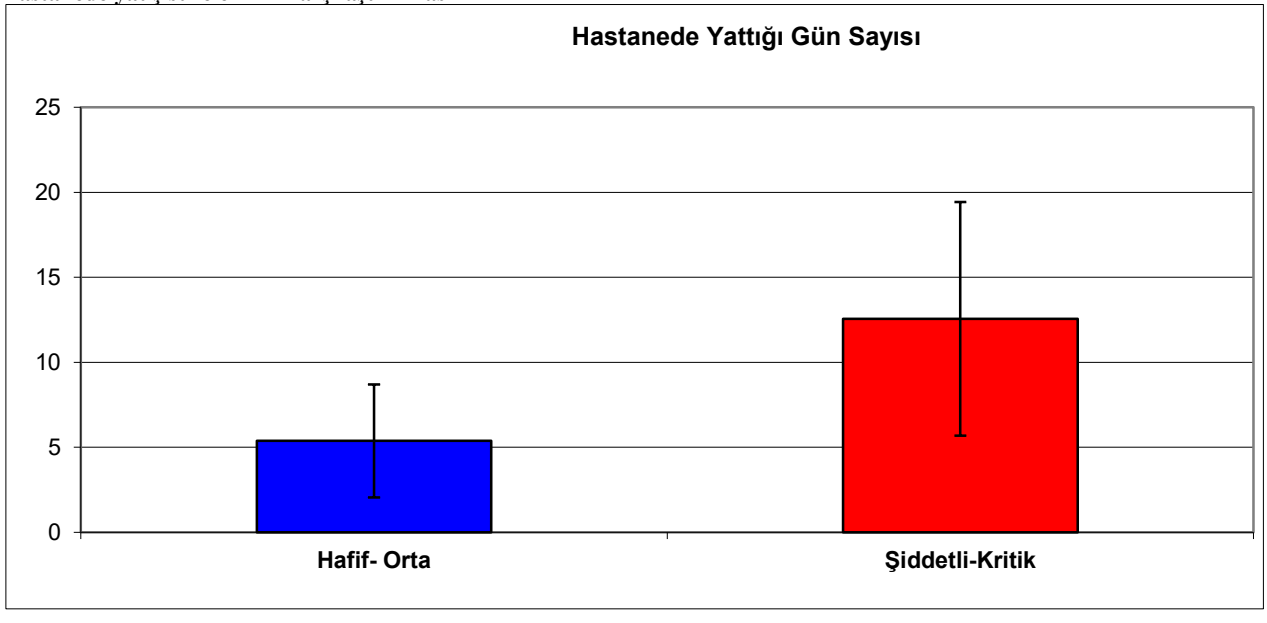
olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,115). Hafif-orta seyirli grubun yenidoğanlarının %10'unda, şiddetli-kritik seyirli grubun yenidoğanlarının ise %25'inde entübasyon ihtiyacı saptandı.

Hafif-orta seyirli gebelerden doğan yenidoğanlar ve şiddetli-kritik seyirli gebelerden doğan yenidoğanların 1 ve 5. dakika APGAR skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,115, p=0,123).

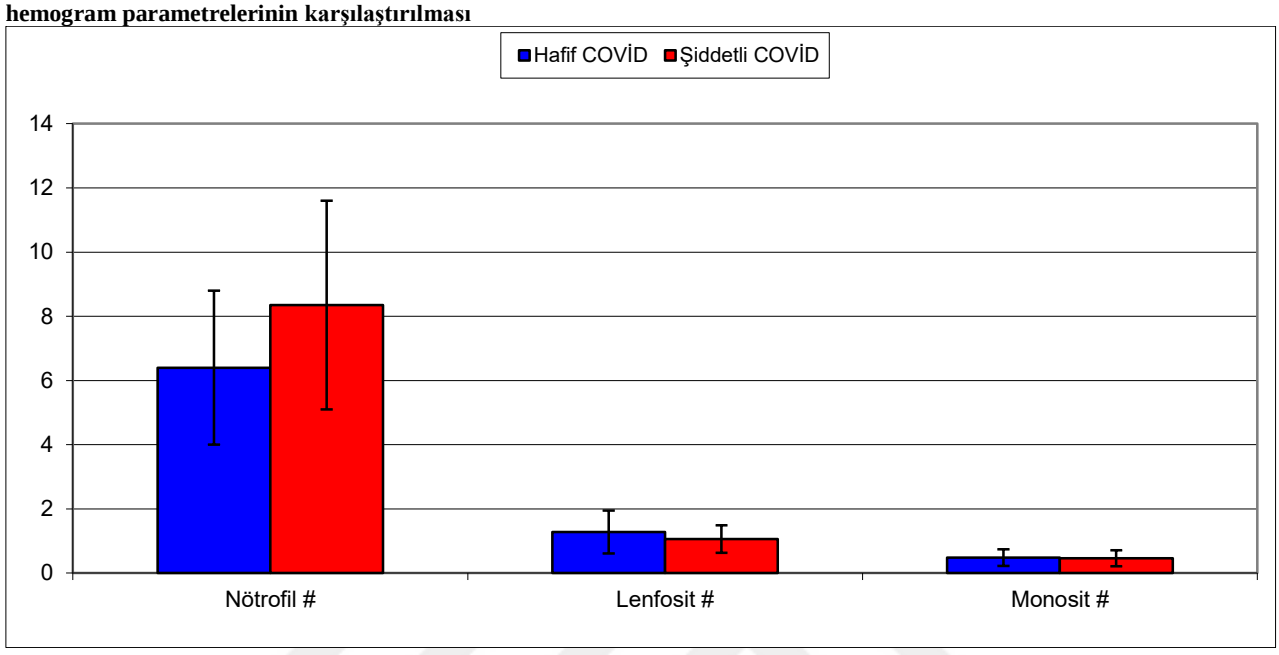
Şiddetli-kritik seyirli olgulardan doğan yenidoğan grubunda yenidoğan solunum sıkıntısı varlığı (%65,52) dağılımları hafif-orta seyirli olgulardan doğan yenidoğan (%40) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,048).

Hafif-orta seyirli doğum yapan gebelerden doğan yenidoğanlar şiddetli kritik seyirli seyirli olgulardan doğan yenidoğanların PCR sonuç dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,824). İncelenen 59 yenidoğanın 15'ine COVID-19 RT-PCR testi yapılmış ve tamamı negatif geldi. Geriye kalan 44 yenidoğana RT-PCR testi yapılmadığı saptandı.

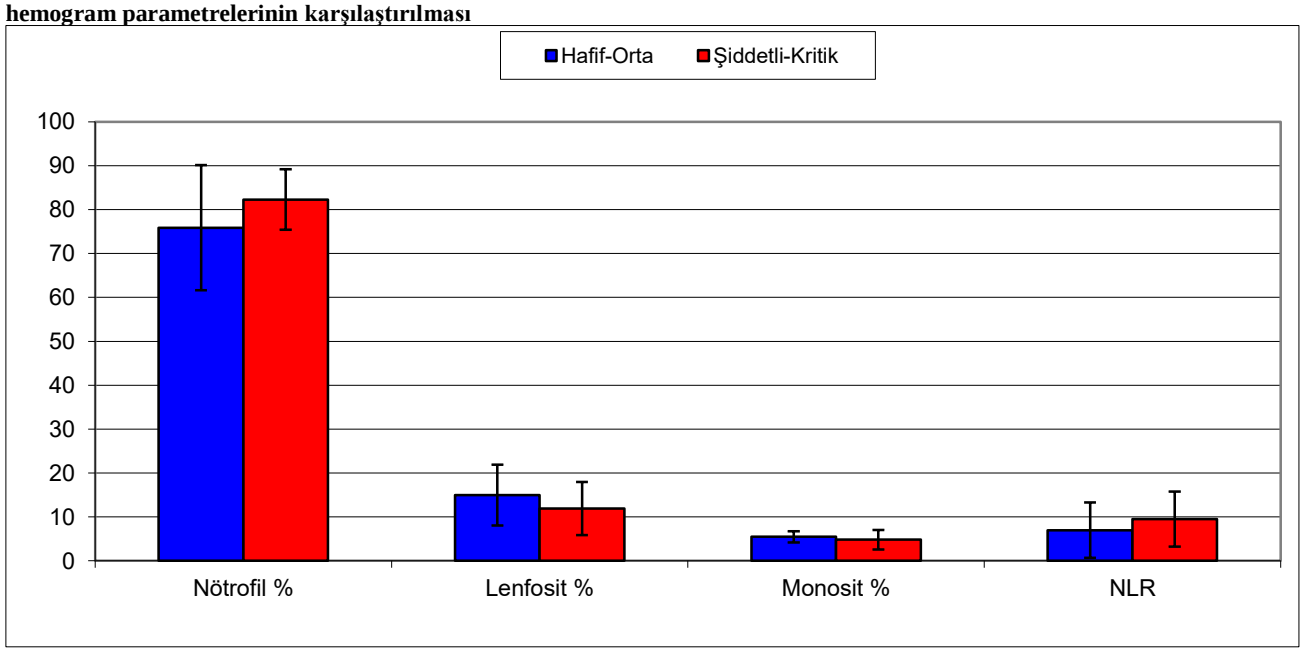
Şekil 1. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması



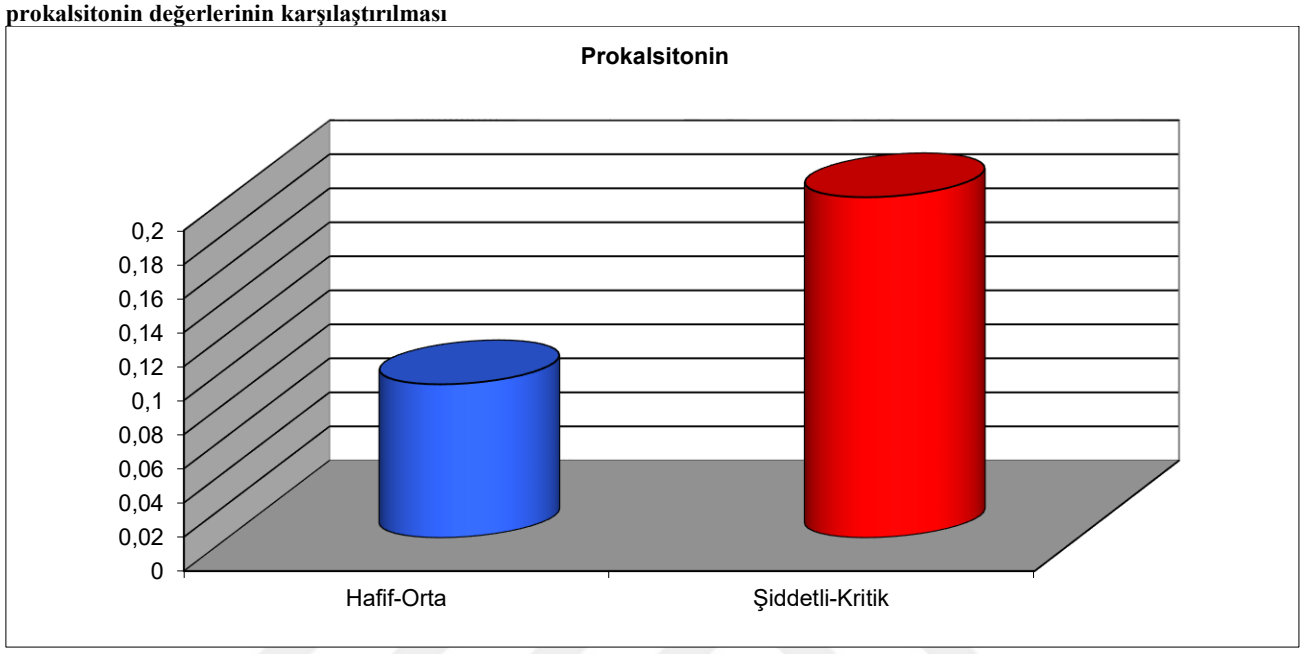
Şekil 2. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması



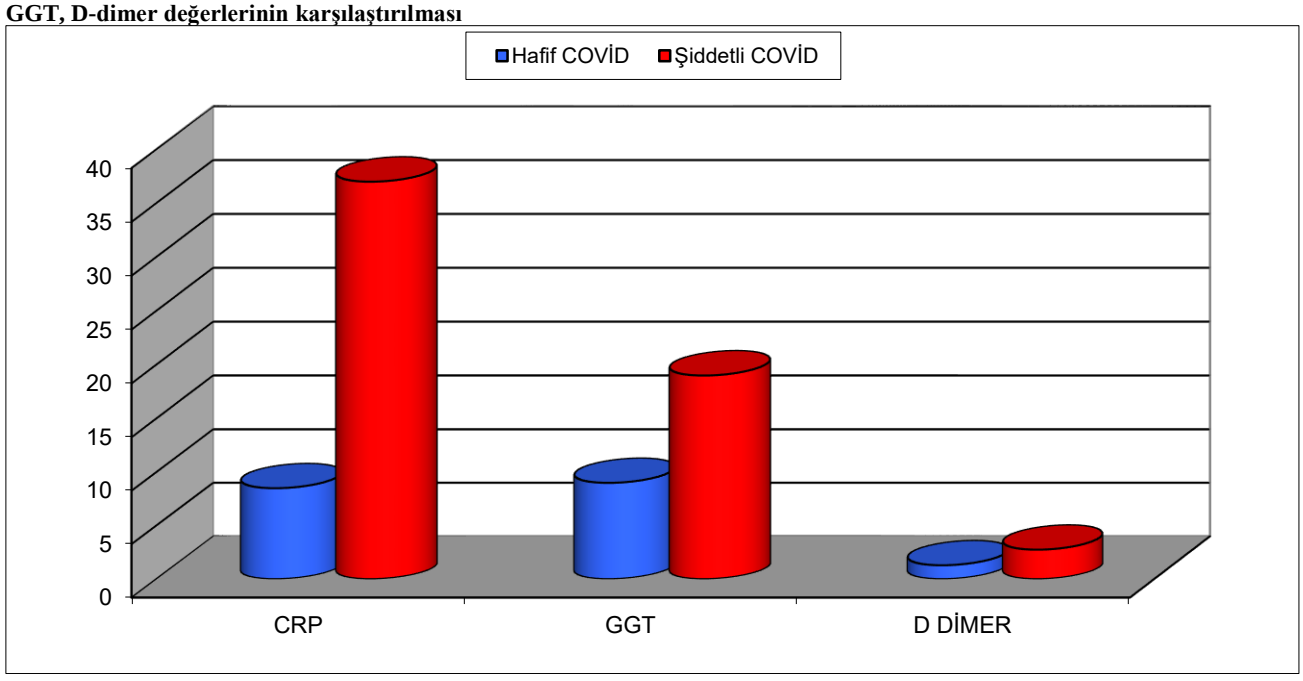
Şekil 3. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması



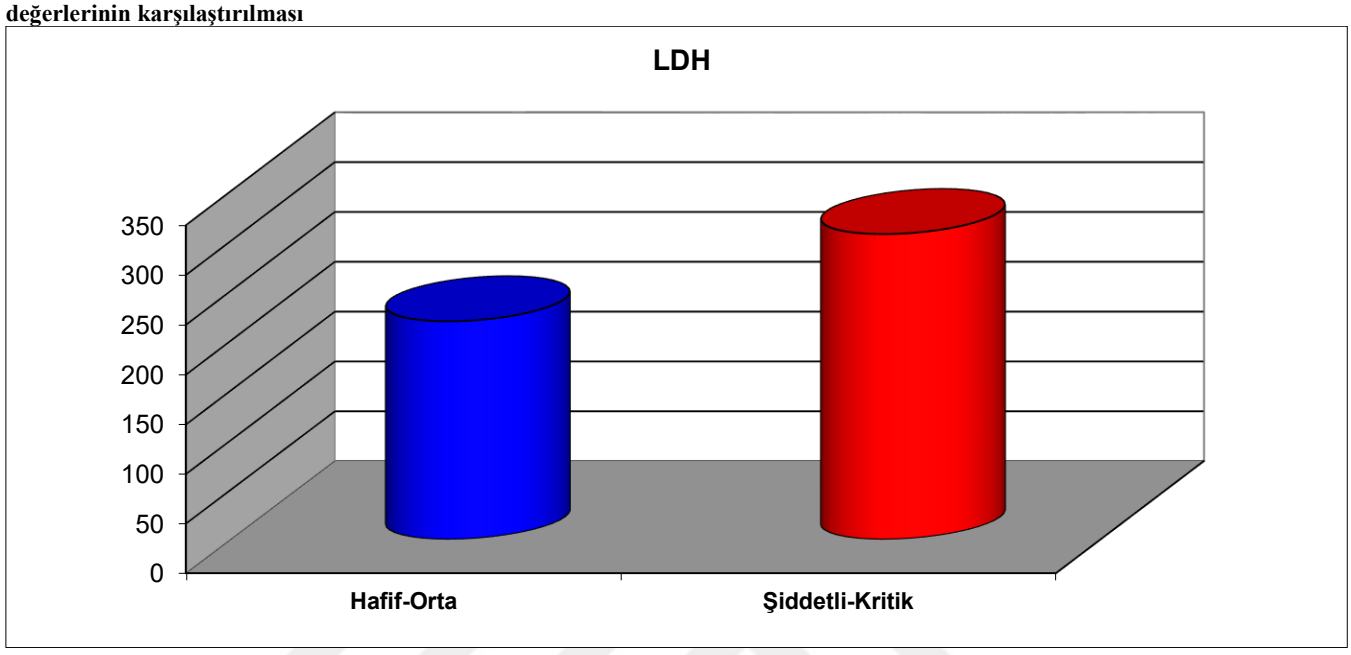
Şekil 4. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan grubun CRP, GGT, D-dimer değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 6. Hafif-orta semptomlu grup ile şiddetli kritik semptomlu COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan LDH değerlerinin karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı dünyada önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Salgının ilk dönemlerinde hastalığın sıklığına ve etkilerine yönelik yapılan çalışmalara zamanla gebelik ve doğum ile ilgili çalışmalar da eklenmiştir. Elimizdeki veriler doğrultusunda hastalık ile ilgili bilgi birikimimiz başlangıca göre artmıştır. Çok sayıda kurum ve kuruluş hastalıkla ilgili rehberlerini yayınlamıştır ve yayınlanan yorum ve rehberler yeni kanıtlarla birlikte kendini güncellemeye devam etmektedir. Yayınlanan yorum ve rehberlerin ortak fikri enfeksiyonunun şiddetinin; hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarını değiştirebileceği, aynı zamanda gebelerde maternal ve neonatal bir takım klinik ve laboratuvar sonuçları da olumsuz yönde etkileyebileceği yönündedir. Ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmış salgın sürecinde COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerin ve bu gebelerin doğumunda dünyaya gelen yenidoğan bebeklerin durumu halen getirebileceği sonuçlar açısından korkulan ve tartışılan bir konudur. Türkiye'de gebelik döneminde çok sayıda COVID-19 olgusu bildirilmiş olsa da, gebelik sırasında COVID-19 enfeksiyonu beraberliğinde doğum yapan gebelerle ilgili maternal veya neonatal sonuçlar bakımından hala çok az sayıda çalışma mevcuttur.

5.1 . KLİNİK

Çalışmamızda hafif-orta şiddetli ve şiddetli-kritik şiddette semptomu olan nazofaringeal ve orofarinfeal sürüntü örnekleriyle alınan COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan 59 gebe ve bu gebelerden doğan 59 yenidoğan bebek incelenmiştir. Bir takım klinik ve laboratuvar sonuçlarının semptomların şiddeti ile beraber değişebileceğini; bu durumun materal ve neonatal bir takım sonuçlar hakkında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın semptomatik şiddetinin; hastaneye yatış endikasyonunu ve hastanede yatış süresini, doğum sırasındaki gestasyonel yaşı, doğum şeklini ve C/S ile doğum yapılmışsa sezaryen sırasında anestezi şeklini, maternal yoğun bakım ünitesi ihtiyacını, maternal entübasyon ihtiyacını, maternal yüksek akımlı oksijen tedavisi ihtiyacını, gebelerde COVID-19'a yönelik antiviral tedavi uygulanma

sıklığını, tanı anından doğuma kadar geçen süreyi, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını, yenidoğan solunum sıkıntısı semptomunun varlığını, yenidoğan oksijen desteği ihtiyacını, 1 ve 5. Dk APGAR skorlarını, doğum ağırlığına etkisini, anneden fetüse bulaş olup olmadığı gibi klinik sonuçları etkileyip etkilemediği ile ilişkisi hafif-orta seyirli ve şiddetli-kritik seyirli iki grup ve bunlardan doğum yapan iki yenidoğan grubu arasında karşılaştırılmıştır.

Gebedeki semptomların şiddetinin bazı hemogram, bazı biyokimyasal parametreler ve koagülasyon parametrelerinin düzeyinde değişiklik yapıp yapmadığı incelenmiş ve istatistiksel sonuçlara ulaşılıp, laboratuvar sonuçlarının hastalığın klinik seyri ile alakalı bize yön verebileceği düşünülmüştür. Ek bir obstetrik riski (gebelik kolestezı, EMR, çoğul gebelik gibi), ek hastalığı ve enfeksiyonu bulunmayan ve 18-35 yaş aralığındaki hastaların seçildiği çalışmada her iki grubun yaş, gravida, parite ortalamaları benzer saptanmıştır.

Sağlık Bakanlığı Kılavuzu'ndan edinilen önerilerde hastaneye yatış endikasyonları incelendiğinde; obstetrik nedenler dışında hastalığı en az orta ve şiddetli düzeydeki gebelerin, hastalığın hafif seyirli olmasına ek olarak komorbiditesi olan hastaların (obezite, gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansif hastalık, ileri maternal yaş, tromboz riski yüksekliği, diğer maternal tıbbi hastalıklar gibi), obstetrik risk nedeniyle yatışı gereken tüm gebelerin (gebelik kolestazı, EMR, güven vermeyen fetal iyilik hali bulguları, IUGR vb.) hastaneye yatırılarak takip edilmesi gerektiği önerilmektedir (16). Çalışmamıza dahil edilen gebelerde hafif-orta semptomlu grubun %90'ının yatış endikasyonu yalnızca obstetrik sebeplere bağlı iken, şiddetli-kritik semptomlu grubun hastaneye yatış endikasyonunun tamamının COVID-19 semptom ve bulgularına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Yine çalışmamıza göre hastaların hastanede yatış süreleri karşılaştırıldığında obstetrik nedenden bağımsız COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışı olan gebelerde yatış süreleri incelendiğinde şiddetli-kritik semptomu olan gebelerin hastanede yatış süresi hafif-orta semptomlu gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmamıza göre hastalığın şiddetli seyri, hastaneye yatış süresini arttırmaktadır.

Gebelikte bu hastalığa spesifik bir antiviral ilaç yoktur. Çalışmaların çoğunda gebeler teratojenite ya da yan etkiye yönelik endişelerden dolayı çalışma dışı kalmıştır (115).

Sağlık Bakanlığı Kılavuzu önerilerine göre, salgının ilk günlerinden itibaren şiddetli semptomları olan gebe hastalarda hidroksiklorokin ve/veya lopinavir/ritonavir, azitromisin ve gebelikte tromboza yatkınlık ve COVID-19'un tromboemboliyi arttırması ihtimali nedeniyle düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmalıdır. Komplike olmayan gebelere antiviral tedavi önerilmemektedir. COVID-19 hastalığına yönelik uygulanacak tedavi hastanın klinik seyrine, hastanede yatış süresine, ilaç gebelik kategorisine, risk kar-zarar oranına göre karar verilmelidir (16,116). Çalışmamızda iki grup arasında antiviral tedavi uygulanma düzeyi karşılaştırılmış; hafif-orta semptomlu grupta COVID-19 enfeksiyonuna yönelik antiviral tedavi gören grup şiddetli-kritik semptomlu gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,0001). Çalışmamızda kılavuz önerilerine paralel bir şekilde, antiviral tedavi uygulanma oranı hastalığın şiddetinin artmasıyla artmıştır.

Yapılan bazı çalışmalara göre COVID-19'da %0.1-0.8 düzeylerinde anne ölüm oranı bildirilmiş olup bu oran enfekte olmayan gebelere göre daha yüksek bulunmuştur (112-114). Çalışmamıza dahil olan şiddetli-kritik seyirli gruptaki 29 hastadan 2'sinde anne ölümü gerçekleşmiştir; her iki anne ölümünün sebebi de ARDS olarak tespit edilmiştir. Maternal YBÜ ihtiyacı; şiddetli-kritik semptomlu grupta 29 hastanın 12'sinde tespit edilirken, bu 12 hastanın tamamında YBÜ'ye yatış başlangıcında high-flow oksijen desteği ihtiyacı tespit edilmiştir ve yüksek akımlı oksijen desteği alan bu 12 hastanın 9'unun durumu maternal entübasyon ihtiyacı doğuracak şekilde kötüleşmiştir. Bir çalışmada 34 haftalık ARDS ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyen kritik seyirli bir gebede intrauterin ölüm bildirilmiştir (1). Liu ve arkadaşları, ARDS ve çoklu organ yetmezliği sonrası acil C/S'ye alınan bir hastada intrauterin ölüm bildirmiştir (108). Çalışmamızda hastalığın şiddetli ile canlı ve ölü doğum oranları karşılaştırıldığında yenidoğan canlı doğum oranı her iki grupta da yüksek bulunmuş; hafif-orta seyirle giden gruptan doğan 1 yenidoğan, şiddetli-kritik semptomlu gruptan doğan 2 yenidoğan bebek ölü doğum olarak kaydedilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak canlı doğum oranlarında anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim sonuçlarımız doğrultusunda COVID-19 semptomunun şiddetinin artması ölü doğum oranını etkilememektedir, hastalığın şiddetinin artması ile maternal yüksek akımlı oksijen tedavisi ihtiyacı,

maternal entübasyon ve yoğun bakıma sevk ihtiyacı artmaktadır.

İlk yayınlanan çalışmalarda sezaryen doğum oranı yüksekliğinin maternal komplikasyonlarla olan ilişkisi, yüksek C/S oranının sebebi maternal semptomlar akut iken fetus üzerindeki olumsuz etkilerinin bilinmemesi gibi belirsizlikler olup ilk çalışmalarda 3. trimesterde COVID-19 tanısını ardından beklemeden sezaryen ile doğum yaptırılmıştır (91,128). Bu çalışmada ise COVID-19 PCR pozitifliği ile tanı aldıktan sonra doğuma kadar geçen süre şiddetli-kritik semptomlu grupta hafif-orta seyirli gruptan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

COVID-19 hastalığının yüksek sezaryen oranı ile ilişkisinin incelendiği bir araştırmada doğum sırasında aktif hastalığı olan kadınlarda %81'e varan C/S oranı olduğu belirtilmektedir (97). Birçok ülkeyi içeren PCR pozitif hastalarda C/S oranlarının değerlendirildiği sistematik bir derlemede doğumların ABD'de %44,4'ünün, Çin'de %92,2'sinin ve İtalya'da %42,9'unun C/S ile gerçekleştiği görülmekle birlikte özellikle Çin'de yapılan çalışmalarda diğer C/S endikasyonlarından bağımsız COVID-19'un bir sezaryen endikasyonu olarak alındığı dikkatimizi çekmektedir (92). Yapılan çalışmalara göre sezaryen oranlarındaki yüksekliğin olası nedenleri: özellikle ilk zamanlarında gebeliğin hastalığa yakalanma riskini artıracağı, hastalığın gebelerde daha ağır geçeceği ve annenin genel durumunu ağırlaştıracağı düşüncesi; gebelik yükünü azaltarak hastalığın kritik aşamalara ilerlemesinin önlenmesi; hastalık seyri sırasında maternal sistemik inflamatuar cevap ve sitokin fırtınasına bağlı olarak gelişebileceği düşünülen hipotetik fetal distres ve fetal ölüm riskini azaltma düşüncesi; enfeksiyonun vertikal geçiş fetal/neonatal bulaş riskinin azaltılması amacıyla hızlıca doğurtma düşüncesi; serviko-vajinal sekresyonların yenidoğan tarafından yutulması endişesi, sağlık çalışanlarına olası bulaşı azaltma düşüncesi olarak sıralanabilir. 108 gebeden oluşan bir çalışmada doğumların %92'si C/S ile gerçekleşmiş ve C/S endikasyonu en sık fetal distres olarak gösterilmiştir (17). Çalışmamızın sonucuna göre; her iki grupta da sezaryen oranı vajinal doğuma göre yüksek saptanmıştır. Semptomun şiddetine göre doğum şeklinin değişip değişmediği karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sezaryen ile doğumun bahsedilen riskleri azaltmadaki rolü hala tam olarak kanıtlanmış değildir. Bir gebenin tanıyı takiben yalnızca COVID-19 enfeksiyonu endikasyonu ile sezaryen ile doğurtulmasının, en geniş kohortlardan biri olan WAPM (World Association of Perinatal Medicine) kohortunda, birçok küçük kohortta ve çokça vaka serisinde gösterildiği gibi endikasyonsuz preterm doğum ihtimalini arttırarak yenidoğan komplikasyonları riskini arttıracağı düşünülmektedir (93,34). COVID-19 ile enfekte gebelerin vajinal doğumu güvenli bir şekilde gerçekleştirilebileceği, özellikle asemptomatik ve hafif semptom ile seyreden hastalarda maternal ve perinatal sonucu çok fazla olumsuz etkilenmedi düşünülmektedir (97). ACOG, tek başına COVID-19 tanısı almış olmanın doğumun erken gerçekleştirilmesi için endikasyon olmadığını belirtmektedir (96). Sağlık Bakanlığı Gebe Kılavuzu önerilerine göre doğum zamanlamasına hastalığın şiddeti, maternal genel durum, komorbiditeler (preeklampsi, diyabet vb), gestasyonel yaş ve fetal iyilik hali dikkate alınarak multidisipliner yaklaşımla hasta bazında karar verilmelidir. Tek başına COVID-19 tanısı, doğum endikasyonu değildir ve obstetrik veya maternal endikasyon olmadığı takdirde doğumun mümkünse izolasyon süresi tamamlandıktan sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Doğum şekline, obstetrik endikasyonlara ve klinik aciliyet durumuna göre karar verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Sezaryen ile doğum, maternal klinik durumda hızlı bozulma, septik şok, akut organ yetmezliği, gebe uterusa bağlı mekanik ventilasyonda zorluk ve fetal distres gelişmesi halinde önerilmektedir. Birçok kaynakla beraber Sağlık Bakanlığı Rehberi tarafından da suda doğum önerilmemektedir (16,96). Çalışmamızda yapılan sezaryen endikasyonları COVID-19, obstetrik nedenler ve her ikisi de olarak 3'e ayrılmıştır. Hafif-orta seyirli grubun sezaryen endikasyonları incelendiğinde; %70'i obstetrik nedenlerle, %20'si hem obstetrik nedenlerle hem de COVID-19 endikasyonu ile, % 10'u da yalnızca COVID-19 endikasyonu ile sezaryene alınmıştır. Bu durum şiddetli-kritik seyirli grupta tam tersi; %44,83'ü yalnızca COVID-19 endikasyonu ile, %37,93'ü hem COVID-19 hem de obstetrik endikasyonlar ile, %17.24'ü ise obstetrik nedenlerle sezaryen olmuştur. Şiddetli-kritik seyirli grupta; COVID-19 endikasyonu ile yapılan sezaryen oranları, hafif-orta seyirli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Genel anestezi sırasındaki aerosol yaratan uygulamalar kontaminasyon riskini arttırırken rejyonel anestezi ile bu risklerin daha az olması pandemi sürecinde rejyonel anesteziyi avantajlı duruma getirmiştir (98,99). C/S olan gebeler karşılaştırıldığında; hastalığın klinik durumuna göre hem rejyonel hem de genel anestezi uygulanabileceği saptanmıştır. Rejyonel anesteziyi COVID-19 hastalığında genel anesteziye üstün kılan bazı özellikleri vurgulamak gerekirse; aerosolün azaltılması ile sağlık personeline bulaş riskinin indirgenmesi, maternal pulmoner komplikasyonların azaltılması, post-operatif daha etkin analjezi kontrolü sayılabilir (95). Çalışmamızda şiddetli-kritik semptomlarla seyreden gebelerde genel anestezi ile sezaryen oranı, hafif-orta seyirli gruba uygulanan genel anestezi oranına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak; hastalığın şiddetinin artması ile maternal YBÜ ihtiyacının artmış olması, maternal hipoksi ve buna bağlı ARDS düşünülebilir (95,98,99). Sağlık Bakanlığı önerilerine göre mümkün olduğunca genel anesteziden kaçınılmalıdır (16).

Çalışmamızda ek olarak; hastalığın vertikal geçişi olup olmadığı hakkında da yol gösterici olması açısından; çalışmaya alınan yenidoğan bebeklerden COVID-19 sürüntüsü alınan yenidoğanlar değerlendirildi. İntrauterin dönemde vertikal geçişi destekleyen nadir olgular olmakla birlikte literatürdeki pek çok çalışma vertikal geçişin olmadığını desteklemektedir. Bazı çalışmalarda olguların amniyon sıvısı, kord kanı, anne sütü ve nazofarengeal sürüntü örnekleri RT-PCTR ile SARS-CoV-2 RNA varlığı açısından çalışılmış fakat vertikal geçişle ilgili kesin bir yargıya varılamamıştır. Nadir vakalarda kordon kanı ve plasentada viral genomun saptanması ve kordon kanı ve anne sütünde anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikorlarının varlığının gösterilmesi vertikal geçiş ihtimalinin de göz ardı edilmemesi yönünde uyarıcıdır (12). Özellikle vajinal doğum sırasında annenin vücut sekresyonları ve gaitası ile temas olasılığının yüksek olması sebebiyle yenidoğanların risk altında olabileceği unutulmamalıdır (11). Ülkemizde yapılan bir olgu sunumunda, COVID-19 pozitif anneden doğan 2330 gr 32 hafta 5 günlük bebekte COVID-19 RT-PCR nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örneği pozitif bulunmuştur (18). Literatürdeki çalışmalar çoğunlukla anneden fetüse vertikal geçiş olmadığı kanısına varmaktadır (14). Çalışmamızda hafif-orta semptomlu

grup ve şiddetli-kritik semptomlu gruplarının COVID- PCR sonuç dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. İncelenen 59 yenidoğandan hafif semptomlu gruptan doğan 8 yenidoğan ile şiddetli-kritik semptomlu gruptan doğan 7 yenidoğandan COVID-19 RT-PCR alınmış, toplam 15 yenidoğanın tamamının PCR sonucu negatif gelmiştir. Çalışmamız da Sağlık Bakanlığı ve çoğu literatürün desteklediği gibi, COVID-19 da anneden bebeğe vertikal geçiş olmadığını desteklemektedir.

Doğumda gestasyonel yaş incelendiğinde birçok çalışmaya göre hastalığa bağlı preterm doğum oranlarında artış izlenmiştir. Hastalığın şiddeti ile preterm doğum oranında artış saptanmıştır. Çeşitli araştırmalar incelendiğinde bir çalışmada preterm doğum oranı % 25,6 olarak, başka bir çalışmada %44,4, başka bir çalışmada da %47 oranında belirlenmiştir (19,100,101). Bizim çalışmamızı doğrular nitelikte; Mascio ve arkadaşlarının hazırladığı bir çalışmada, hastalığın gebelikte en sık olumsuz sonucu erken doğum oranı artışı olarak raporlanmıştır (102). Çalışma sonucumuza göre de; semptomların şiddetinin artması ile doğumda gestasyonel yaş oranının düştüğünü preterm doğumların anlamlı düzeyde arttığını görmekteyiz. Bunun sebepleri arasında; maternal hipoksi, ARDS, maternal entübasyon ihtiyacı, hastalığın ilk dönemlerinde gebelikte COVID-19 enfeksiyonun şiddetinin maternal ve neonatal etkisi ile ilgili bilgiler sınırlı olduğundan iyatrojenik olarak gebeliğin erken sonlandırılması, şiddetli klinik tabloya bağlı anne sağlığı göz önünde bulundurularak maternal yükü azaltmak için gebeliğin sonlandırılması, maternal hipoksinin fetusta yarattığı olumsuz etkiler ön planda düşünülebilir (27,100,101).

Çalışmamıza göre; şiddetli-kritik seyreden gebelerin yenidoğanlarında düşük doğum ağırlığı (<2500 gr), yenidoğan oksijen desteği ihtiyacı, doğum sonrası yenidoğan solunum sıkıntısı semptomu oranları hafif -orta seyirli grupta olan gebelerden doğan yenidoğanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. COVID-19 ile enfekte gebeler ve normal sağlıklı doğum yapan gebeler karşılaştırıldığında APGAR skorunun değerlendirildiği birkaç araştırmada değerlerin normal aralıkta olduğu saptanmıştır (100,107-111). Çalışmamızda hafif-orta seyirli grup ve şiddetli-kritik seyirli gruplardan

doğan yenidoğan bebeklerin APGAR skorları karşılaştırıldığında 1. dk APGAR ortalamaları arasında ve 5. dk APGAR skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Aynı zamanda yenidoğan kord kan gazı pH değeri, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve yenidoğan entübasyon ihtiyacı her iki grup arasında karşılaştırılmış ve gebelerde hastalığın şiddetinin artmasının bu neonatal sonuçlar ile arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur. Çalışmamıza göre her iki grupta da yenidoğan YBÜ'ye gidiş oranları oldukça yüksek seyretmiştir. Ancak hafif –orta seyirli gebelerden doğan yenidoğan 30 bebekten 18'inin (%60) yenidoğan YBÜ'ye yatış sebebi sadece izolasyon olarak kaydedilmişken, şiddetli-kritik semptomlu gebelerden doğan 29 yenidoğandan 11 i sadece izolasyon (%39.29); 18'i izolasyona ek sebeplerin olması nedeniyle yenidoğan YBÜ'ye sevk edilmiştir. Bazı çalışmalara göre yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olmayanların stabilizasyon sonrasında anneleri ile birlikte serviste izole edilebileceği belirtilmektedir (103-105). Zhu ve ark. yaptığı çalışmada 1 neonatal ölüm ve 6 tane yenidoğan YBÜ takibi gerektiren hasta rapor edilmiş ve yenidoğan YBÜ takibinin öncelikle preterm doğuma bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile olduğu belirtilmiştir (107). ACOG'a göre doğum sırasında tanılı hastalardan doğan bebekler şüpheli yenidoğan olarak kabul edilmelidir. Bu sebeple COVID-19 şüpheli yenidoğanlar diğer bebeklerden izole edilmelidir (106). Çalışmamızda yenidoğan bebeklerin tamamının yenidoğan YBÜ'ye sevk edildiği görülmüş, çalışmamız bu açıdan ACOG önerilerine paralel sonuçlar vermektedir. Yine yenidoğan YBÜ ihtiyacı her iki grupta da benzer iken, izolasyona ek olarak endikasyonlar nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine sevk ihtiyacının, yenidoğan oksijen desteği ve solunum sıkıntısı semptomunun, gebelerdeki hastalığın şiddetinin artması ile beraber anlamlı düzeyde arttığını çalışmamızdan çıkarmaktayız.

5.2. LABORATUVAR

COVID-19'da laboratuvar parametrelerinin değerlendirildiği birçok yayın vardır. Bazı çalışmalara göre periferik kan analizinde şiddetli semptomlu vakalarda, hafif semptomlu vakalara göre daha belirgin laboratuvar anormallikleri görüldüğü ve parametrelerin hastalığın şiddeti hakkında prognostik değere sahip olduğu düşünülmektedir. Ucuz

olması, kısa sürede ve kolay çalışılması nedeniyle bu parametrelerin hastaların tedavi şekline karar vermede, hastalığın şiddetinin habercisi olmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (23).

Guan W-J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemogram parametrelerinden sık lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni saptanmış, şiddetli semptomlu vakalarda daha belirgin lökopeni, trombositopeni ve lenfopeni olduğu görülmüştür (23). 41 hastada yapılan bir çalışmada başvuru sırasındaki kan sayımında hastaların %25'inde lökopeni, %63'ünde lenfopeni ve %5'inde ise trombositopeni saptanmıştır (78).

COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili periferik kandaki lökosit sayısı genellikle farklı çalışmalarda farklı değerlerde bildirilmiş, bazılarında lökositoz baskın iken (100,118,119) bir takım çalışmada da lökopeni gözlenmiştir (120,121). Gebelik boyunca lökosit sayısı gebe olunmayan dönemden daha yüksektir ve ortalama değerler sağlıklı bir gebede 14,000-16,000 µl arasındadır (77). Normal gebelik süreci trombositlerde de değişikliğe yol açar. Term gebelerde yapılan 7000 kadından oluşan bir çalışmada trombosit sayısının gebe olmayan kadınlarda 250000/µl term gebelerde ortalama 213000/ µl olduğu saptanmış ve term gebelerde 116000/ µl altı trombositopeni olarak tanımlanmıştır (75). Azalmış trombosit konsantrasyonları, artmış hemodilüsyona bağlı gelişir. Buna karşılık dolaşımda daha genç ve daha büyük trombositlerin oranında artışa yol açan artmış trombosit tüketimi de gözlenir (76). Çalışmamızda hafif-orta semptomlu grubun ortalama lökosit değeri 8581,67±2808,52 µl olarak saptanmışken, şiddetli-kritik grupta ort±ss 9818,97±3402,03 µl olarak saptanmıştır. Trombosit değerleri ise, hafif-orta seyirli grupta ort±ss 207,4±73,63$10^3$/uL şiddetli-kritik seyirli grupta ort±ss 225,79±73,51 10^3/uL olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre; COVID-19 enfeksiyonu, doğum sırasında gebelerdeki fizyolojik değerler göz önünde bulundurularak lökosit düşüklüğüne sebebiyet vermiş olabilir. Çalışmamıza göre hafif-orta semptomlu grup ve şiddetli-kritik semptomlu grupların lökosit ve trombosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamıza göre lökosit ve trombosit düşüşünün COVID-19 enfeksiyonu ile doğum yapan gebelerde hastalığın şiddeti ile ilerleme göstermediği bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda nötrofili ve lenfopeninin rol oynadığı bu hastalıkta nötrofil ve lenfosit sayısının hastalığın şiddetinin seyri ile bağlantılı olduğu görülmüştür (52). Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre; nötrofilinin, virüsün neden olduğu sitokin fırtınası sonucu artan inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (31).

Nötrofiller, TNF-alfa ve lenfositler tarafından üretilen IL-6 gibi inflamatuvar faktörler tarafından indüklenebilir (81). 155 hastada yapılan bir çalışmada semptom şiddetinin artması ile olgularda daha yüksek nötrofil seviyeleri olduğu tespit edilmiştir (82). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre kritik hastalardaki nötrofil sayısının diğer COVID-19 hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (83). Çalışmamıza göre de şiddetli-kritik seyirli grubun nötrofil düzeyleri hafif-orta seyirli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamız, nötrofil sayısının hastalığın şiddeti ile artabileceğini desteklemektedir.

COVID-19 enfeksiyonunda hematolojik parametrelerden en sık görülen laboratuvar bulgusu lenfopenidir. Virüse karşı bağışıklık tepkisi, lenfosit fonksiyonuna bağlıdır. Sistemik inflamasyonda azalan CD4+ lenfosit sayısı sonucu hücresel bağışıklık baskılanabilir. Düşük lenfosit sayıları bağışıklık sisteminin bozulmasına neden olarak ağır COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyonların daha kolay ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (23). Birçok çalışmada lenfopeni oranları %35−75 arasında tanımlanmıştır (15,79). Başka bir çalışmada hafif-orta semptomlu olgularda %50 oranında, şiddetli olgularda %83 oranında lenfopeni olduğu görülmüştür (58). Wu ve arkadaşları; lenfopeni ve ARDS'yi ilişkilendirmiş, ayrıca artan nötrofili ile ARDS ve ölüm riskinin de arttığını göstermişlerdir (59). Başka bir çalışmada da hastalardaki lenfopeninin hastalığı şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiştir (56). Çin'de 1099 hasta ile yapılan bir araştırmada lenfopeninin hafif seyirli hastalara göre şiddetli seyirli hastalarda daha belirgin olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamıza göre her iki grupta lenfopeni olduğu saptanmış olup lenfosit sayıları hafif-orta seyirli grupta 1280±670 10^3/uL iken şiddetli seyirli grupta ortalama 1060±430 10^3/uL olarak saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmese de şiddetli-kritik seyirli grupta ortalama lenfosit sayısı daha düşük olarak saptanmıştır.

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), hemogram tetkikinden bakılan basit, ucuz kolay elde edilebilen, sistemik enflamatuar yanıtın bir göstergesidir (43). Güncel araştırmalar NLR'nin inflamatuar hastalıklarda sağ kalımı değerlendirmede tek başına nötrofil veya lenfosit sayısından daha güvenilir olduğunu göstermektedir. COVID-19 ile ilgili nötrofil/lenfosit oranının karşılaştırıldığı 32'si ağır olan 63 hastayı içeren bir çalışmada yüksek NLR, hastalığın daha şiddetli seyredeceğinin erken sinyali olarak gösterilmektedir (54). Başka bir bir araştırmada hastaların yüksek NLR değerlerinin hastane içi mortalite prediktörü olduğu ayrıca yüksek riskli hastaları belirlediği görülmüştür (55). Çalışmamızda hafif-orta seyirli gruba göre şiddetli kritik seyirli gruptaki NLR istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda COVID-19 pozitif doğum yapan gebelerdeki yüksek NLR değerleri, hastalığın daha şiddetli geçeceğinin habercisi olarak görülmektedir ve hastalığın seyri hakkında önemli bir biyobelirteçtir.

Monositler doğal bağışıklık dizgesi hücreleridir. İnflamasyon tepkimeleri, fagositoz, antijen sunumu ve başka birçok bağışıklık sürecinde yer alır. Deri örtüsünün altındaki doku larda bulunan monositler yanında, dolaşımda bulunan monositler, enfeksiyona bağlı olan ve olmayan enflamasyon sırasında damar dışına çıkarak çevre dokulara da geçebilir ve T hücrelere antijen sunmak üzere makrofajlara veya dendritik hücrelere dönüşebilmektedirler. Bazı çalışmalarda COVID-19 hastalığının monosit düşüklüğü ile seyredebileceği ve hastalığın seyri ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (84,85). Çalışmamıza göre hafif-orta semptomlu vakalarla şiddetli-kritik semptomlarla giden vakalarda monosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, monosit hastalığın şiddeti hakkında bize yol gösterici olmamıştır.

Ülkemizdeki bir çalışmada COVID-19 hastalarında anemik hastaların hemoglobin düzeyleri hastalığın ilerleyişinin erken tespiti için belirteç olabileceği, anemi derinliğinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (90). Çalışmamıza göre hafif-orta seyirli gebeler ve şiddetli-kritik seyirle giden gebelerin hemogram ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hafif veya şiddetli seyirle giden gebe hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin hastalığın şiddeti ile

ilişkisinin belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Birçok ağır enfeksiyonun tromboembolik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. COVID-19'da da enfeksiyona bağlı koagülopati, artmış tromboz riski, çoklu organ yetmezliği ve ölüm görülmektedir. Bu durumun hastalığın klinik seyrini ağırlaştırdığı ve mortaliteye neden olduğu açıktır (86). Artmış d- dimer, aşırı trombin oluşumu ve fibrinoliz hatta hiperfibrinoliz tablosunun oluşmasına neden olur. Birçok çalışmaya göre COVID-19'da d-dimer yüksekliği kötü prognoz ve mortalitede artış ile ilişklidir (48, 52, 53). Sigaroodi ve arkadaşlarının yaptığı derlemeden elde edilen veriler ışığında d- dimer için 0,4 μg/mL kötü prognoz için eşik değer olarak saptanmıştır (10,87). Başka bir çalışmada araştırmacılar PT ve INR değerini ilk başvuru anından itibaren yüksek saptamış ve bu durumu hiperkoagülopatiyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiş ve mortalitede artış ile ilişkilendirilebileceğini düşünmüştür. Ülkemizde COVID-19 semptomları ile hastaneye başvuran ve COVID-19 RT-PCR testi yapılan gebelerin incelendiği bir çalışmada fibrinojen seviyeleripozitif hastalarda daha yüksek olarak saptanmış, ayrıca hastalığın ağırlığı arttıkça fibrinojen seviyelerinin de arttığını görülmüştür (88). PCR pozitif 113 hastanın retrospektif analizine dayanan bir araştırmada klinik seyri şiddetli olan grupta fibrinojen seviyeleri şiddetli olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda ise; hafif-orta seyirli ve şiddetli-kritik seyirli gebeler arasında fibrinojen ve INR seviyelerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda şiddetli-kritik semptomlarla COVID-19 hastalığı sırasında doğum yapan gebe grubunda d-dimer ortalamaları hafif-orta seyirli gebe grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı sırasında doğum yapan gebelerde fibrinojen ve INR seviyeleri hastaığın şiddeti hakkında yol gösterici olarak bulunmamıştır ancak d-dimer seviyelerinin hastalığın şiddeti hakkında bize yol gösterici olabileceği saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalara göre INR ve fibrinojen değerleri gebelerde COVID-19 klinik durumu ağırlığı ile ilgili bir gösterge olsa dahi bu bulguyu güçlendirmek için daha büyük örnekleme sahip daha çok araştırma gerekmektedir.

Sitoplazmik bir enzim olan LDH'ın hücre dışında bulunması hücre hasarı ve ölümünü göstermektedir. LDH iskemi, dehidratasyon, aşırı sıcak ve soğuk, kimyasal zehirlenme

ve enfeksiyöz toksinlere bağlı kanda yükselir (122,123). 274 hastanın dahil olduğu retrospektif bir çalışmada şiddetli seyreden hasta grubunda LDH artışı anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (48). Chaomin-Wu ve arkadaşlarının COVID-19 enfeksiyonu olan 201 hastada yaptığı araştırmada LDH, ARDS gelişen grupta ARDS gelişmeyen hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (79). Bir başka çalışmada; hastalar, hastalığı hafif seyreden (görüntüleme bulgusu ve pnömonisi olmayan) ve ciddi seyreden olarak iki gruba ayrılmış ve LDH seviyesi ciddi seyreden grupta anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (49). Çalışmamızda şiddetli-kritik seyirli grupta LDH değerleri hafif-orta seyirli gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, LDH artışının hastalığın şiddetli seyri hakkında yol gösterici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Bir meta-analizde COVID-19 hastalarında %19.4 oranında ALT, %21.6 oranında da AST yüksekliği saptanmıştır (60). Bu değişikliklerin patogenezi ile alakalı farklı hipotezler bulunmaktadır. Karaciğer ve safra epitel hücreleri ACE-2 reseptörü içerdiği için hücre hasarı gelişebilmektedir. Bunun dışında hepatotoksik ilaçlara, sistemik enflamatuar yanıta, hipoksiye bağlı ikincil karaciğer hasarı gelişmiş olabilir. Ciaccio M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yükselmiş GGT, ALT, AST gibi karaciğer enzimleri kötü prognoz ve şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmaktadır (61). Huang ve arkadaşları şiddetli-kritik seyirli COVID-19 hastalarında diğer gruba göre AST ve ALT'nin belirgin olarak yükseldiğini göstermişlerdir(sırasıyla %62 ve %25) (117). Çalışmamıza göre hafif-orta seyirli gebe grubu ile şiddetli-kritik seyirli gebe grubunda AST, ALT, GGT değerleri kıyaslandığında AST ve ALT'de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemişken; GGT değeri şiddetli-kritik grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza göre GGT artışı COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerde hastalığın şiddetli seyri için önemli bir biyobelirteçtir.

CRP; IL-6 aracılığıyla karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinidir. Enfeksiyon, enflamasyon ve doku hasarı durumlarında değerleri yükselir. Normal şartlarda 1 mg/dl altındadır. Ağır inflamatuar durumda 1000 kata kadar artış görülebilmektedir (62). Gong J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre CRP COVID-19 enfeksiyonunun şiddetinin

belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve mortalitenin öngörülmesinde de kullanılan bir biyobelirteçtir (63). 1000 hastanın retrospektif incelendiği çalışmada YBÜ'ye sevki gereken hastalarda CRP değerinin serviste takip edilen hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (64). Çok merkezli retrospektif bir çalışmada incelenen 476 hastada klinik tablo ağırlaştıkça CRP düzeyinin arttığı ve anlamlı farklılığa yol açtığı bildirilmiştir (65). Bizim çalışmamıza göre şiddetli-kritik seyirli gebelerde CRP değeri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamıza göre hastalığın şiddetlenmesi ile COVID-19 doğum yapan gebelerde de CRP değerlerinin arttığı, hastalığın şiddetinin tanı ve takibinde CRP yüksekliğinin bize yol gösterici bir biyobelirteç olduğu görülmektedir.

Prokalsitonin kalsitonin öncülü olarak tiroid parafolli küler-C hücrelerinden sentezlenerek dolaşıma salınan, normal şartlarda dolaşımda çok düşük seviyelerde bulunan (≤0.1 ng/mL) bir peptittir. Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyon olması durumunda sitokinler ve endotoksinlerin etkisiyle birçok ekstratiroid dokudan salınarak yüksek konsantrasyonlara ulaşır (66). Ancak bakteriyel enfeksiyonun olmadığı durumlarda tiroid dışı dokulardan sentez lenme baskılanmaktadır. Viral enfeksiyonlar sonucu salgılanan IFN-gama gibi sitokinler prokalsitonin düzeylerinin azalmasına yol açar. Bu nedenlerle prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyonların diğer viral ve non enfeksiyöz nedenlerden ayırımının yapılmasında oldukça faydalıdır (67). COVID-19 hastalığı sırasında yüksek prokalsitonin (>0.7 ng/ml) değerleri genellikle bakteriyel ko-enfeksiyon ya da şiddetli hastalık göstergesidir (68,69). Çin'de 95 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastalar hastalık şiddetine göre 3 gruba ayrılarak incelenmiş ve prokalsitonin düzeyleri orta grupta (n=62) 0.05±0.05 ng/mL, ağır grupta (n=21) 0.23±0.26 ng/mL ve kritik grupta (n=12) 0,44±0,55 ng/mL olarak saptanmıştır (70). Nazerian ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastalarda prokalsitonin ≥0.5 ng/mL olması durumunda hastane yatışın, YBÜ ihtiyacı ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (71). Çalışmamıza göre COVID-19 enfeksiyonu ile doğum yapan gebelerden şiddetli-kritik seyirli grupta prokalsitonin düzeyi hafif-orta seyirli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Prokalsitonin seviyelerinin takibi hastalığın kötüleşmesinin belirlenmesinde ve prognozun tahmin edilmesinde faydalı bir biyoberliteç olarak

kullanılabileceği saptanmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili kapsamlı bir kohort çalışmasında hastanede kaldıkları süre boyunca olguların %40'ında bozulmuş böbrek fonksiyonları, %13'ün üzerinde serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) değerlerinde yükselme, %5,1 akut böbrek hasarı saptanmış ve böbrek hastalığının varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (72). Cheng ve ark. yayınladığı bir çalışmada hastanede yatan COVID-19 hastalarından akut böbrek hasarı olanlar incelenmiş, kreatinin düzeyi yüksek olan hastalarda mortalite oranı düşük hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (73). Başka bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan, yatışı sırasındaki kreatinin düzeyi yüksek olan hastalardaki COVID-19 nedeni ile ölüm oranı %33,7 iken, kreatinin düzeyi normal olan hastalarda ölüm oranının %13,2 olduğu raporlanmıştır (74). Guangchang Pei ve ark. çalışmasında COVID-19 pnömonisi olan 333 hasta orta, şiddetli ve kritik olarak 3 gruba ayrılmış; tüm gruplar serum kreatinin, BUN, proteinüri, hematüri, akut böbrek hasarı ve ölüm oranları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında serum üre, kreatinin düzeylerinin hastalığın şiddeti ile arttığı bildirilmiştir (74). Bizim araştırmamıza göre hafif-orta seyirli doğum yapan COVID-19 PCR pozitif gebeler ile en az şiddetli semptomlarla doğum yapan COVID-19 PCR pozitif gebeler arasında kan üre azotu ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Serum üre ve kreatinin değerleri gebelerde hastalık şiddetinin belirlenmesinde yol gösterici olarak saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Türkiye'de gebelik sırasında çok sayıda COVID-19 olgusu bildirilmiş olsa da, gebelik sırasında COVID-19 hastalığının şiddetli seyrinin hakkında yol gösterici parametreler, hastalığın şiddetinin maternal ve neonatal sonuçları ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur.

Sonuçlarımıza göre hastalığın seyrinin şiddeti gebeleri ve bu gebelerin bazı neonatal sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Hastalığın maternal olarak şiddetlenmesi ile beraber COVID-19 hastalığı endikasyonu ile yapılan sezaryen oranları, maternal entübasyon ve maternal yüksek akımlı oksijen tedavisi ihtiyacı, maternal YBÜ ihtiyacı, hastalık nedeniyle uygulanan antiviral tedavi ihtiyacı, tanı anından doğum zamanına kadar geçen süre ve hastaların hastanede yatış süreleri artmaktadır ve doğumdaki gestasyonel yaş azalmaktadır. Aynı zamanda COVID-19 RT- PCR pozitif gebelerdeki enfeksiyonun şiddeti, yenidoğanlarda; preterm doğum oranını, düşük doğum ağırlığı oranını, yenidoğan solunum sıkıntısının görülme oranlarını ve neonatal oksijen desteği ihtiyacını, izolasyona ek olarak yenidoğandaki komorbid durumlar nedeniyle yenidoğan YBÜ'ye sevk ihtiyacını arttırmaktadır.

Çalışmamıza göre hastalığın şiddetinden bağımsız, COVID-19 enfeksiyonunun anneden bebeğe vertikal geçişi yoktur ve doğum sırasında viral bulaş saptanmamıştır.

Sonuçlarımıza göre tam kan analizinde nötrofil değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı hastalığın şiddetlenmesi ile artmaktadır ve hastalığın gebedeki şiddeti hakkında bize yol gösterici parametrelerdir. COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebe hastalarda hemoglobin, hematokrit, monosit, trombosit, lenfosit değerlerinde hastalığın şiddetinin artışı ile anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Biyokimyasal parametreler ve koagülasyon parametrelerinden CRP, prokalsitonin, LDH, GGT ve d-dimer düzeylerinde hastalığın şiddetinin artması ile birlikte anlamlı düzeyde artış görülmekteyken, hafif-orta seyirli gebeler ve şiddetli-kritik seyirli gebeler arasında AST, ALT, üre, kreatinin, fibrinojen ve INR değerleri hastalığın şiddetlenmesi ile anlamlı bir fark yaratmamıştır.

COVID-19 RT-PCR pozitif doğum yapan gebelerde nötrofil, NLR, LDH, CRP, prokalsitonin, GGT ve d- dimer değerleri hastalığın klinik şiddetini ve prognozunu öngörebilmemiz açısından önemlidir. Semptomların şiddetlenmesi ile artan klinik durumlar ve laboratuvar parametreleri neonatal dönemdeki sonuçlar hakkında yol göstericidir.

7. KAYNAKLAR

1. Gatta D, Rizzo R, Pilu G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020.

2. Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. Cells, 10(2), 1–29.

3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report -74. Updated March 20, 2020.

4. COVID-19 tanısı alan hastalarda yatarak tedavi görmeyi öngörmede 3 prediktör: yaş, laktat dehidrogenaz ve nötrofil/lenfosit oranı Year 2021, Volume 14, Issue 1, 57 - 62, 04.01.2021.

5. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. J Med Virol 2020;92: 401-402.

6. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf

7. Zhou P, Yang XL, Wang XG,Hu B, Zhang L,Zhang W et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. BioRxiv. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

8. 3 predictors of hospitalization patients with coronavirus (Covid-19): old age, lactate dehydrogenase and neutrophil/lymphocyte ratio Hazar Harbalıoğlu, Ömer Genç, Abdullah Yıldırım

9. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol 2016;24:490-502.

10. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H et al. An overview of COVID-19. J Zhejiang Univ Sci B. 2020;21(5):343-60.

11. Ovalı F. Yenidoğanlarda COVID-19 enfeksiyonları. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi 2020; (25) (EkSayı 1):23-45.

12. Erdeve Ö, Çetinkaya M, Baş AY, et al. The Turkish Neonatal Society proposal for the management of COVID-19 in the neonatal intensive care unit. Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 86-92.

13. Schopper D, Ravinetto R, Schwartz L, Kamaara E, Sheel S, Segelid MJ, et al. Research ethics governance in times of Ebola. Public Health Ethics. 2017;10(1):49–61.

14. Gao W, Deng Z, Zeng L, Yang Y, Gong H, Liu J, et al. A newborn with normal IgM and elevated IgG antibodies born to an asymptomatic infection mother with COVID-19. Aging (Albany NY). 2020;12(17):16672–4.

15. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberleri [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı [erişim 13 Haziran 2020].

16.https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/41676/0/covid19solunumsistemihastaliklarininyayginoldugudonemdesaglikkuruluslarindagebetakibipdf.pdf

17. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A sys-tematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020; 99(7): 823-29.

18. Pediatr Pract Res 2021; 9(3): 144-146 DOI: 10.21765/pprjournal.933565

19. Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu M, Tayman C, Coskun S, Narter F, Neo-Covid Study Group, A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. Eur J Pediatr 2020;1-10.

20. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 47 (2) 295-308, 2021

21. Eurasian Journal of Health Technology Assessment: EHTA 2020; 4(2); 10-35 Araştırma Makalesi (Research Article)
22. Diken ÖE. SARS-CoV, MERS-CoV Neler Öğrendik? SARS-CoV2 ile Farklılıkları. ASYOD Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi Kitapları. Ed:Karadağ M, et al. Dünya Tıp Kitapevi. Ankara. 2021; 35-43.
23. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-20.
24. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med. 2020;14:126-35.
25. Cai H, Chen Y, Chen Z, et al. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 1st ed. Liang T, editor. China: The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020. p. 1-84
26. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [İnternet]. Infectious Diseas-es Society of America (IDSA). [erişim 04 Ekim 2021].
27. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al, Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). Front Pediatr 2020;8:104.
28. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2020.
29. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. New England Journal of Medicine. 2020.
30. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020;395:1054-62.
31. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061-9.
32. Journal of Izmir Chest Hospital 2022;36(1):7–13
33. (Suastika NKW, Suega K. Diagnosticvalue of neutrophil to lymphocyte ratio for assessing the disease severity in Covid-19 patients. East J Med 2021;26:199–203)
34. (Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med 2020;18:206.)
35. YIU Saglik Bil Derg 2020;1:73−77 P-ISSN: 2717-8439 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University SARS-CoV-2 (COVID-19) Enfeksiyonunun Gebelik ve Fetus Üzerine Etkileri Maternal and Fetal Effects of SARS-CoV-2 (COVID-19) Polat DURSUN
36. Liu H , Zhao LWS , Kwak-Kim J , Mor M , Liao AH. Why Are Pregnant Women Susceptible to COVID-19? An Immunological Viewpoint. J Reprod Immunol. 2020 Jun;139:103122.
37.Wong S.F.Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. A m.J. Obstet. Gynecol.191,292–297.
38.Mor G.The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nat.Rev.Immunol.17,4
39.Choi,G.B .The maternal interleukin-17 a pathway in mice promotes autism like phenotypes in offspring.Science 2016;351,933–939.
40.Yockey LJ, Iwasaki,A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development.Immunity 201849,397–412.
41.Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies .Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Apr 7:10.1111/aogs.13867. doi: 10.1111/aogs.13867. Online

ahead of print.
42.Kocaeli Med J;10;Özel sayı 1;61-71
43.Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. Ann Lab Med. 2019 Jul;39(4):345-357.
44.Azab B, Shah N, Akerman M, Mcgınn J. T. 2012. Value of platelet/lympho- cyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 34: 326–334.
45.Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. 2018. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a sys- tem review. Translational Stroke Research 10(2):137–145.
46. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2009;145(1):24–33.
47. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections : for or against Clin Chem Lab Med 2018;56(8):1193–1195.
48. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019:retrospective study. BMJ 2020;368:1091.
49.Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. J Med Virol 2020;92:797-806.
50.Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and deathin patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020;e200994.
51.Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immu- nopathol 2017;39:529-539.
52.He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. Int J Infect Dis 2005;9:323-330
53.Al Tawfiq JA, Hinedi K, Abbasi S, Babiker M, Sunji A, Eltigani M. Hematologic, hepatic, and renal functi- on changes in hospitalized patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus. Int J Lab Hematol 2017;39:272-278. 54.Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio Is an early Warning signal of severe COVID-19. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2020;40:333-336. 55.Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ra-tio as an independent risk factor for mortality in hospi- talized patients with COVID-19. J Infect 2020;81:6-1256.Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;248.
57.Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE,Tab GB et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol.
58. Ghweil A,Hassan MH, Khodeary A, Mohamed AO, Mohammed HG, Abdelazez AA et al. Characteristics, Outcomes and Indicators of Severity for COVID-19 Among Sample of ESNA Quarantine Hospital's Patients, Egypt: A Retrospective Study. Infection and Drug Resistance. 2020;13:2375–83.
59. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-43.
60. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, MaQ, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol. 2020; 1-7.
61. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Diagnosis. 2020; 7(4): 365–72.
62. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. (March 26, 2021. In: Stat- Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Pub- lishing; June 5, 2020
63. Gong J, Dong H, Xia QS, et al. Correlation analysis between disease severity and in- flammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2020;20(1):963.
64. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. BMJ. 2020;369:m1996.
65. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with Dif- ferent Severities: A Multicenter Study of Clini- cal Features. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1380-8
66. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diag- nosing and monitoring bacterial infections: for or against. Clin Chem Lab Med. 2018;56:1193-5.
67. Delevaux I, Andre M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differenti- ating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? Ann Rheum Dis. 2003;62(4):337-40.
68. Kotula JJ 3rd, Moore WS 2nd, Chopra A, Cies JJ. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients With Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018;23(6):466-72.
69. An PJ, Zhu YZ, Yang LP. Biochemical indica- tors of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications. Pharmacol Res. 2020;159:104946.
70. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalci- tonin levels in COVID-19 patients. Int J An- timicrob Agents. 2020;56(2):106051.
71. Nazerian P, Gagliano M, Fanelli A, Grifoni S. Prognostic Role of Procalcitonin in Patients with Fever and Respiratory Complains During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2021 Mar 23]. SN Compr Clin Med. 2021;1-2.
72. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int. 2020; 97: 824-8.
73. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M, et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 15(10):1394-1402.
74. 2. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J Am Soc Nephrol 2020; 31(6): 1157-65.
75. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al: Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. Obstet Gynecol 95:29,2000
76. Valera MC, Parant O, Vayssiere C et al: Physiological and pathologicchanges of plateletes in pregnancy. Plateletes 21(8):587,2010
77. Taylor DJ, Phillipis P, Lind T: Puerperal haematological indices. Br J Obstet Gynecol 88:601, 1981
78. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.
79. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020; 55(5): 105955.
80. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compart- ments for circulating vascular endothelial growth factor. Angiogenesis

2003;6:283–7.
81. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. Oncology (Williston Park) 2002;16:217–232.
82. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al Y. Clinical characte-ristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Clin InfectDis 2021;73:e4208–13
83. Journal of Izmır Chest Hospital, 2022 ;36 (1):7-13 **10.14**
84. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumo- nia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507-13.
85. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Cur- rent State of the Science. Immunity. 2020;52(6):910-41.
86. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. Hear Lung. 2021;50(2):357–60.
87. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. Clin Chim Acta.2020;510:475–82.
88. Ferritin, Fibrinojen ve Prokalsitonin Düzeyleri Gebelerde COVID-19 Klinik Seyrini Nasıl Etkiler? How Do Levels of Ferritin, Fibrinogen and Procalcitonin Affect the Clinical Course of COVID-19 in Pregnant Women? Huri Güvey1, Canan Soyer Çalışkan2, Samettin Çelik2, Merve Yılmaz3, Zehra Yılmaz4. (Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(4):940-946)
89. 13. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. Platelets [Internet] 2020;31(5):674–679.
90. To cite this article: Tezcan B, Ciftci HE. Which anemia is associated with mortality in COVID-19? Mild, moderate or severe. Turk J Clin Lab 2021; 2: 166-170.
91. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G,Buca D, liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS,COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(2):100107.
92. Huntley BJ, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection. Obstet Gynecol. 2020;Publish Ah(00):1-10.
93. Api O, Sen C, Debska M, Saccone G, D'Antonio F, Volpe N, et al. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. J Perinat Med.
94. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, li J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(1): 111.e1-111.e14
95. Considerations for Obstetric Anesthesia Care Related to COVID-19
96. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics 2021
97. Sharma JB, Sharma E, Sharma S, Singh J. Recommendations for prenatal, intrapartum, and postpartum care during
COVID-19 pandemic in India. American Journal of Reproductive Immunology. 2020;84(5):e13336.
98. vonUngern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. Lancet. 2010;376:773-83.

99. . Warren J, Sundaram K, Anis H, et al. Spinal anesthesia is associated with decreased complications after total knee and hip arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2020;28:213-21.
100. 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. Lancet 2020;395(10226):809-815.
101. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E, Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. Ultrasound Obstet Gynecol 2020(e-pub ahead of print).
102. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al, Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2020;2(2):100107.
103. Puopolo KM, Hudak ML, Kimberlin DW, Cummings J. Initial Guidance: Management of Infants Born to Mothers with COVID-19. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, and Committee on Infectious Diseases. 2020.
104. Government of Western Australia Department of Health, COVID-19 Guidance for Neonatal Services. 2020. Available from: https://www. healthywa.wa.gov.au/-/media/Files/Corporate/general-documents/ Infectious-diseases/PDF/Coronavirus/COVID-19-Guidlines-forNeonatal-Services.ashx.
105. Chawla D, Chirla D, Dalwai S, et al. Perinatal-Neonatal Management of COVID-19 Infection - Guidelines of the Federation of Obstetric and Gynecological Societies of India (FOGSI), National Neonatology Forum of India (NNF), and Indian Academy of Pediatrics (IAP). Indian Pediatr 2020; 57:536-548.
106. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics 2021 [Available from: https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics.
107. Zhu, H., et al., Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr, 2020. 9(1): p. 51-60.
108. Liu, D., et al., Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. AJR Am J Roentgenol, 2020. 215(1): p. 127-132.
109. Yu, N., et al., Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis, 2020. 20(5): p. 559-564.
110. Chen, S., et al., Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. J Med Virol, 2020. 92(9): p. 1556-1561.
111. Li, N., et al., Maternal and Neonatal Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: A Case-Control Study. Clin Infect Dis, 2020. 71(16): p. 2035-2041.
112. Chinn, J., et al., Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. JAMA Netw Open, 2021. 4(8): p. e2120456.
113. Metz, T.D., et al., Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obstet Gynecol, 2021. 137(4): p. 571-580.
114: Mullins, E., et al., Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. 57(4): p. 573-581.
115. Kraus TA, Engel SM, Sperling RS, Kellerman L, Lo Y, Wallenstein S, et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. J Clin Immunol 2012;32:300–11.
116. Sahin D, Tanacan A, Erol SA, Anuk AT, Eyi EGY, OzguErdinc AS, et al. A pandemic center's experience

of managing pregnant women with COVID-19 infection in Turkey: a prospective cohort study. Int J Gynaecol Obstet 202;151:74– 82.

117. 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. Lancet. 2020;395(10223):497-506.

118. Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.

119. Chen, N., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 2020.**395**(10223): p. 507-513.

120. Yang, W., et al., Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. 2020. **80**(4): p. 388-393.

121. Zhang, G., et al., Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. 2020. **127**: p. 104364.

122. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, Dieijen Visser MV. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. Eur Respir J 1996;9:1736-1742.

123. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd edition. Philadelphia, Saunders Company, 1986;735-896.

124. Hytten FE, Lind T: Diagnostic Indices in Pregnancy. Summit, CIBA-GEIGY Corporation,1975

125. Larsson A, Palm M, Hansson L-O, et al: Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. BJOG 115:874,2008

126. Razzaque MS, Taguchi T. Pulmonary fibrosis: cellular and molecular events. Pathol Int. 2003;53(3):133-45.

127. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.

128. COVID-19 in Pregnancy and the Pandemia Process in Gynecology
and Obstetrics Clinic; Veli Mihmanlı University of Health Sciences Turkey, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, İstanbul, Turkey