

SARS-COV-2 Tanılı Gebelerde Epidemiyolojik ve Prognostik Faktörler

Epidemiological and Prognostic Factors in Pregnancy Diagnosis of SARS-CoV-2

Ali Gümüş¹, Süleyman Serkan Karaşin², Merve Sefa Sayar¹, Sibel Yorulmaz Gökteaş¹, Ali Asan¹, Mustafa Özgür Akça¹, Çınar Öztürk¹¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bursa² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Bursa

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Gümüş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bursa

T: +90 555 638 35 77

E-mail: draligumus@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 04.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Ali GÜMÜŞ <https://orcid.org/0000-0002-1131-4780>, draligumus@yahoo.comSüleyman Serkan KARAŞIN <https://orcid.org/0000-0002-4837-5114>, sskarasin@gmail.comMerve Sefa SAYAR <https://orcid.org/0000-0002-0436-4122>, drmerveysayar@yahoo.comSibel YORULMAZ GÖKTAŞ <https://orcid.org/0000-0003-1168-7453> sibelyorulmaz@yahoo.comAli ASAN <https://orcid.org/0000-0002-8856-7356>, E-mail: draasan@yahoo.comMustafa Özgür AKÇA ORCHID ID: 0000-0001-7988-0095, ozgurakca_64@yahoo.comÇınar ÖZTÜRK ORCHID ID: 0000-0001-7968-9725 cinarozdr@yahoo.com

Cite this article/Atf: Gümüş A, Karaşin SS, Sayar MS, Gökteaş Yorulmaz S, Asan A, Akça MÖ, Öztürk Ç. SARS-COV-2 Tanılı Gebelerde Epidemiyolojik ve Prognostik Faktörler, Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 703-711 DOI: DOI:10.31832/smj.1156358

Öz

Amaç	Bu çalışmadaki amaç; şiddetli solunum yolu enfeksiyonu ile seyreden SARS-CoV-2 virüsünün gebelerdeki risk faktörlerini, prognostik faktörlerini ve mortalite faktörlerini belirlemektir.
Gereç Yöntem	2021 yılı içerisinde Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yatarak tedavi alan, 18 yaş üstü, SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ile pozitif saptanan gebe hastaları içeren kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Hastaların yatışındaki klinik özellikleri, vital bulguları, semptomları, laboratuvar bulguları not edildi. Mortaliteye etki eden faktörlerin istatistiksel analizi yapıldı.
Bulgular	Çalışmaya dahil ettiğimiz 200 gebenin 74'ü hastalık esnasında doğum yaparken, 14'ünde anne ölümü gerçekleşti. Anne ölümüyle sonuçlananlarda ortalama saturasyon değeri %88 idi ve diğer gruba göre düşüktü. Ayrıca anne ölümü gelişen grubun, C-Reaktif Protein (CRP) ortalaması 68 mg/L olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Anne ölümüyle sonuçlanan ve yaşayanların univariate testlerle karşılaştırılmasında, 37.8 ve üzerinde ateşin olmasının mortaliteyi artırdığı, öksürük ve nefes darlığı olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksek olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve Hindistan (Delta) varyantında da ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. 37.8 ve üzerinde ateş ile başvuran gebelerde mortalitenin 4.9 kat, Delta varyantı ile enfekte olanların mortalitesinin 3.5 kat arttığı görüldü. Saturasyonun ise her 1 birimlik yüksekliğinde mortalitenin 1.33 kat azaldığı sonucuna ulaşıldı.
Tartışma	SARS-CoV-2 enfekte gebelerde klinik izlem parametreleri ve laboratuvar bulgularının derinleşmesi hastalığın prognozu ve maternal mortalite olasılığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu sonuçların kullanılabilirliği açısından da çok sayıda literatür çalışmasının derlenmesi ve meta analizine ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	Gebelik; Sars-CoV-2; Pnömoni; Enfeksiyon

Abstract

Aim	The aim of this study; is to determine the risk factors, prognostic factors and mortality factors of SARS-CoV-2 virus, which progresses with severe respiratory tract infection, in pregnant women.
Material and Method	It is cross-sectional descriptive study that includes pregnant patients over the age of 18 who received inpatient treatment in the Gynecology and Obstetrics Clinic in 2021 and were found to be positive by SARS-CoV-2 PCR test. The clinical features, vital signs, symptoms and laboratory findings of the patients were noted. Statistical analysis of factors affecting mortality was performed.
Results	While 74 of the 200 pregnant women included in the study gave birth during the disease, maternal death occurred in 14 of them. The mean saturation value was 88% in those who resulted in maternal death, and it was lower than the other group. In addition, the mean C-Reactive Protein (CRP) of the group with maternal death was significantly higher as 68 mg/L. Comparing maternal death and survivors with univariate tests, it was found that fever of 37.8 and above increased mortality, those with cough and shortness of breath had a significantly higher mortality rate, those with high liver function tests (LFT) had a significantly higher mortality rate, and India (Delta) variant mortality rate was also found to be significantly higher. It was observed that the mortality rate increased 4.9 times in pregnant women who presented with fever of 37.8°C and above, and 3.5 times increased in those infected with Delta variant. It was concluded that the mortality decreased 1.33 times for each 1 unit height of saturation.
Discussion	The clinical follow-up parameters and the deepening of laboratory findings in SARS-CoV-2 infected pregnant women are directly related to the prognosis of the disease and the possibility of maternal mortality. In terms of the usability of these results, there is a need for compilation and meta-analysis of many literature studies.
Keywords	Pregnancy; Sars-CoV-2; Pneumonia; Infection



GİRİŞ

Dünya üzerinde 470 milyondan fazla enfekte olan hasta sayısı, 6 milyondan fazla ölümle devam eden SARS-CoV-2 pandemisi, aşılama oranlarının düşük olduğu ülkelerde daha fazla olmak üzere vaka ve ölüm sayıları artışı ile devam etmektedir. Hastalık asemptomatik, hafif üst solunum yolu benzeri hastalıktan şiddetli ve bilateral yaygın pnömoni tablosuna kadar uzanan geniş spektruma sahiptir. Hastalığın %85'i hafif seyirli, %10 civarında orta şiddetle, %5 kadarı ağır geçirmekte olup ortalama ölüm oranı %3-4 civarında seyretmektedir.¹

Ateş, öksürük, nefes darlığı ve diğer sistem bulguları ile karşımıza gelen ve viral pnömoni yaparak daha ağır seyreden bu hastalıkta risk faktörü olan gruplar belirlenmiş olup bunlardan biri olan gebeler ise son dönemde mortallite ve yoğun bakım oranlarıyla dikkati çekmektedir. Tıpkı Severe Akut Respiratory Sendrom (SARS), Mediterrian Eastern Respiratory Sendrom (MERS), İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinde olduğu gibi SARS-CoV-2'de de gebe kadınların normal popülasyondan daha riskli olduğu belirtilmektedir.²⁻⁴

Gebelik süresince solunumsal ve immun sistemde meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucunda gebelerin pnömoniye yakalanma ve ciddi komplikasyonlar geliştirme riskini arttırmaktadır.⁵ Gebeliğin ilk ve üçüncü trimesterlerinde immün sistem aktivitesi artmış iken, ikinci trimesterde immün sistem yanıtı genel olarak azalmıştır.⁶ SARS-CoV-2 virüsünün plasenta, böbrek ve akciğerde yoğun şekilde bulunan Anjiotensin Converting Enzime-2 (ACE-2)'ye bağlandığı gösterilmiş olup gebelerdeki patofizyoloji prognoz ile ilişkilendirilmiştir.⁷ Özellikle ileri anne yaşı, preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipotiroidi, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi alta yatan risk faktörleri olan hastalarda mortalitenin arttığı gözlenmiştir. İnfluenza, SARS, MERS'te olduğu gibi SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren gebelerde de anne ölümü, preeklampsi ve erken doğum riskinin geçirmeyenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸ Yine SARS-CoV-2 enfeksiyonu

geçiren gebelerin bebeklerini erken doğurma riski sağlıklı gebelere oranla yaklaşık 2-3 kat kadar fazla olduğu tahmin edilmektedir. Alfa ve Delta varyantlarının da gebelerde daha ağır sonuçlara sebep olduğu bildirilmektedir.⁹ Aynı zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren gebeler, yapılan çalışmalara göre, sağlıklı gebelere oranla daha fazla yoğun bakıma ve daha fazla mekanik ventilatöre ihtiyaç duymuştur.¹⁰ Diğer bir endişe de bu enfeksiyonun perinatal dönemde fetüse veya yeni doğana vertikal geçişidir. Yapılan çalışmalarda vertikal geçiş riski net olarak belirgin olmasa da yeni doğan bebeklerde SARS-CoV-2 nazofarengeal sürüntü oranı kabaca %1,5 olarak bulunmuştur.¹¹ Bu çalışmamızda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren ve hastaneye yatırılan gebelerin epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ve mortaliteyi arttıran faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 2021 yılı içerisinde Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yatarak tedavi alan SARS-CoV-2 PCR testi pozitif gebeleri içermektedir. Kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya 18 yaş üstü, bilinen gebeliği olan, SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan hastaları dahil ettik. Çalışmaya klinik ve laboratuvar olarak SARS-CoV-2 enfeksiyon bulgusu olan ancak PCR negatif olan ya da PCR pozitif olduğu sırada gebeliğin sağlıklı olmadığı kanıtlanan hastalar dahil edilmedi. Gebelik takibi ve komplikasyonları nedeniyle ya da SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak takip edilen hastalar takiplerinin sonuna kadar izlendi. Hastanın başvurusundaki vital bulguları, semptomları, gebelik haftası, laboratuvar bulguları, tedavi durumu ve nasıl sonuçlandığı not edildi. Eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ateş kategorize edildi, 37,2 °C-37,8 °C arası subfebril, 37,8°C ve üzeri febril ateş olarak değerlendirildi. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği (KCFT) >40 U/L olarak alındı.

İstatistik Analiz

Uygun istatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS 23.0

istatistiksel analiz programı (SPSS Inc., ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için değişkenler analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde değişkenler ortalama \pm standart sapma ($X \pm (SS)$), gruplar arasındaki ortalama fark, %95 güven aralığı (%95 GA), ortanca (minimum-maksimum (min-maks)), frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Anne ölümü üzerine etkili faktörleri belirlemek amacıyla birinci adımda univariate testler (Fisher-Freeman-Halton exact test, Pearson chi-square test, Mann-Whitney U testi) kullanıldı. İkinci adımda, univariate testler yardımıyla anne ölümünü anlamlı düzeyde etkilediği ($p < 0.05$) ve anne ölümünü etkileyip etkilemediği şüpheli olan ($p < 0.15$) olan özellikler multivariate logistic regresyon modeline alındı ve Backward LR değişken eleme yöntemi ile anlamlı olmayanlar modelden çıkarıldı. Bu modelde risk faktörlerinin düzeltilmiş etkileri belirlenmiş oldu. Univariate testlerde istatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak ve multivariate modelde $p < 0,10$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplamda 204 PCR pozitif gebe hastanın takip edildiği bu çalışmada, 4 hastanın verileri eksik olduğundan çalışmaya alınmadı. Analizlere dahil ettiğimiz 200 hastanın 104'ünde gebelik devam etti, 52 hasta C/S ile sonuçlanırken, 22 hastada normal spontan doğum gerçekleşti. 14 hastada anne ölümü gerçekleşti, 5 hastada gebelik abortus ile sonuçlanırken, 3 gebede intrauterin fetal ölüm gerçekleşti. Ölen ($n=14$) ve yaşayan ($n=186$) annelerin analizinin yapıldığı çalışmamızda sayısal tipteki özelliklerine ait tanımlayıcı değerler univariate testlerle karşılaştırıldı, sonuçları Tablo 1' de verildi. Anne ölümü grubundaki gebelerin yaş ortalaması 31.1 ± 4.6 iken, diğer grubun yaş ortalaması 29.6 ± 6 olarak bulundu. Anne ölümü grubu ve ölüm gerçekleşmeyen hasta grupları arasında oksijen saturasyonu ve serum CRP değerleri açısından anlamlı derecede farklılık vardı (p değerleri sırasıyla; 0.001 ve 0.001). İki grup arasında laboratuvar verilerine ait analizin tamamı Tablo-1'de gösterilmektedir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz gebelerin sadece 12'sinde (%6) kronik bir hastalık eşlik etmekteydi. Anne ölümü olan olguların ise sadece 1 tanesinin kronik hastalığı vardı ve bu komorbiditeler açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p:0.852$). Ateş yükseldikçe anlamlı düzeyde ölenlerin oranının arttığı, öksürük ve nefes darlığı olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, KCFT yüksek olanlarda ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmektedir ($p < 0.05$). Bununla birlikte Delta varyantında da ölüm oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p:0.007$). Anne ölümü gördüğümüz grubun diğer gruba göre semptomatik veya laboratuvar bulgularının geri kalan analizi Tablo-2'de yer almaktadır.

Önceki analizlerde anlamlı farklılık saptadığımız veriler multivariate modele alınarak birlikte incelendi ve anne ölümü prediksyonunda etki değeri en yüksek parametre analiz edildi. Toplam ölen anne sayısı 14 olduğu için denek sayısının azlığı bu model için bir dezavantaj oluşturmaktaydı. Modele alınan değişkenler Backward LR eleme yöntemi ile değerlendirildi. Buna göre düşük saturasyon değerleri, febril ateş grupları ve varyant varlığı anne ölümünü anlamlı düzeyde etkiliyordu. Saturasyondaki her birim artışın ölüm riskini 1.3 kat azalttığı görüldü. Febril ateş olanlarda ölüm riskinin vücut ısısı normal seyredenlere göre 4.9 kat yüksek olduğu görüldü. Ayrıca Delta varyantı olan annelerdeki ölüm oranının varyant olmayan gruba göre 3.5 kat daha risk altında olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Ölen ve yaşayan annelerin sayısal tipteki özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

	Anne Durumu	N	Mean	SD	25	Median	75	P*
Yaş	Anne yaşıyor	186	29,66	6,07	25,00	29,00	34,00	0,355
	Anne ölümü	14	31,14	4,61	26,75	32,00	34,25	
Gebelik haftası	Anne yaşıyor	186	32,24	6,82	28,90	33,60	38,00	0,439
	Anne ölümü	14	31,74	5,71	27,38	31,80	36,33	
Trimester	Anne yaşıyor	186	2,76	,47	3,0	3,0	3,0	0,576
	Anne ölümü	14	2,71	,47	2,0	3,0	3,0	
Ateş**	Anne yaşıyor	186	36,6	,6	36,0	36,4	36,8	0,070
	Anne ölümü	14	37,2	1,1	36,1	37,0	38,0	
Saturasyon**	Anne yaşıyor	186	96,4	2,5	96,0	97,0	98,0	0,001
	Anne ölümü	14	88,6	8,8	84,2	90,0	97,0	
CRP**	Anne yaşıyor	186	34,31	33,29	9,77	21,90	49,33	0,001
	Anne ölümü	14	68,84	36,49	38,30	73,00	96,32	
Lenfosit sayısı**	Anne yaşıyor	186	1248,33	557,96	820,00	1135,00	1540,00	0,150
	Anne ölümü	14	1016,43	329,33	830,00	920,00	1282,50	
D-dimer	Anne yaşıyor	186	3,05	4,47	1,18	1,75	3,21	0,556
	Anne ölümü	14	5,03	12,13	1,12	1,63	2,39	
Fibrinojen	Anne yaşıyor	186	505,59	114,63	438,00	497,00	574,00	0,971
	Anne ölümü	14	496,43	117,88	422,50	497,00	618,75	

*: Mann-Whitney U testi; **: Multivariate binary logistic regression modeline alınan risk faktörleri

Tablo 2. Ölen ve yaşayan annelerin kategorik tipteki özelliklerine ait tanımlayıcı değerler						
		Anne yaşıyor		Anne ölümü		P
		n	%	n	%	
Kronik hastalık varlığı	Yok	175	93,1	13	6,9	0,852
	Var	11	91,7	1	8,3	
Kronik hastalık çeşitleri	Yok	175	93,1	13	6,9	0,404
	Guatr	6	100,0	0	0,0	
	Astım	2	100,0	0	0,0	
	Dm	2	66,7	1	33,3	
	Karaciğer yetmezliği	1	100,0	0	0,0	
Altta yatan obstetrik patoloji	Yok	159	93,0	12	7,0	0,317
	GDM	8	100,0	0	0,0	
	EDT	8	100,0	0	0,0	
	Plasenta previa	2	66,7	1	33,3	
	İkiz gebelik	2	66,7	1	33,3	
	Preeklampsi	3	100,0	0	0,0	
	Oligohidroamnios	2	100,0	0	0,0	
	Polihidroamnios	2	100,0	0	0,0	
Ateş kategorisi**	Normal	157	95,7	7	4,3	0,002
	Subfebril	16	88,9	2	11,1	
	Febril	13	72,2	5	27,8	
Öksürük**	Yok	75	97,4	2	2,6	0,050
	Var	111	90,2	12	9,8	
Nefes darlığı**	Yok	126	97,7	3	2,3	0,001
	Var	60	84,5	11	15,5	
Myalji**	Yok	120	90,9	12	9,1	0,106
	Var	66	97,1	2	2,9	
Gastrointestinal sistem şikayetleri	Yok	134	92,4	11	7,6	0,598
	Var	52	94,5	3	5,5	
KCFT**	Normal	167	94,9	9	5,1	0,005
	Yüksek	19	79,2	5	20,8	
Antiviral tedavi	Yok	83	95,4	4	4,6	0,524
	Kaletra	76	90,5	8	9,5	
	Favipiravir	10	90,9	1	9,1	
	Plaquenil	17	94,4	1	5,6	
Antibiyotik tedavisi	Yok	100	95,2	5	4,8	0,192
	Beta-laktam grubu	86	90,5	9	9,5	
Varyant	Normal	118	96,7	4	3,3	0,007
	Alfa (İngiltere)	25	96,2	1	3,8	
	Delta (Hindistan)	43	82,7	9	17,3	

*: Fisher-Freeman-Halton exact test veya Pearson chi-square testi; **: Multivariate binary logistic regression modeline alınan risk faktörleri

Tablo 3. Backward değişken eleme yöntemiyle kurulan multivariate binary logistic regression model sonuçları

Risk vs Referans		B	Wald.	P	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
Saturasyon		-,286	,079	,001	,751	,643	,877
Ateş	Subfebril vs Normal	-,692	1,357	,610	,500	,035	7,158
	Febril vs Normal	1,604	,786	,041	4,975	1,066	23,221
Varyant	İngiliz vs Normal	-,269	1,232	,828	,764	,068	8,559
		1,256	,746	,080	3,511	,814	15,141

CI: güven aralığı; OR: olasılık oranı. Wald: test istatistik değeri. Bağımlı değişken 2 gruptan oluştuğu için binominal lojistik regresyon kullanıldı. Bir önceki analizde anlamlı olan saturasyon, ateş ve varyant parametreleri regresyona dahil edildi. Binary analizde Backward LR yöntemi kullanıldı. Hosmer ve Lemeshow testi p>0.05 idi ve modeller verilerle iyi uyum sağladı.

TARTIŞMA

Toplamda 204 PCR pozitif gebe hastanın takip edildiği bu çalışmada, 4 hastanın verileri eksik olduğundan çalışmaya alınmadı. 200 hastada, 186 (93%) anne yaşarken, tüm nedenlere bağlı anne ölümü 14 (7%) olarak gerçekleşti, bu oran Jafari M. ve arkadaşlarında %11,3 idi.¹² İleri anne yaşının gebelikte risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ancak mortalite gelişen grupta yaş daha ileri idi. Mortalite grubunda yaş ortalaması yaşayan anne grubu yaş ortalamasından daha fazlaydı.

Kronik hastalıklar ve altta yatan obstetrik patoloji ayrı ayrı incelendi. Her iki grupta da altta yatan kronik hastalıklar benzerdi ve mortalitede istatistiksel anlamlı fark bulunmadı, aynı zamanda altta yatan obstetrik patoloji açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hem yaş hem kronik hastalıklar hem de altta yatan obstetrik patoloji açısından benzer grupların olması çalışmamızın diğer prognostik faktörleri açıklaması açısından önemliydi. Anne ölümü olan 14 hastanın 12'sinde obstetrik patoloji yok iken, 1 hastada plasenta previa, 1 hastada ikiz gebelik mevcuttu. Toplamda 10 hastada diyabet tanısı vardı (8 Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), 2 non-gestasyonel Diyabetes Mellitus (DM)) ve ardından hipotiroidi gelmekteydi, Jafari M. ve arkadaşlarının meta analizinde de benzer komorbidite oranı olarak ilk sırada diyabet gelmekteydi.¹²

Hem yaşayanlarda hem de mortalite gelişenlerde gebelik haftası ve gebelik trimesteri benzerdi, yaşayanlarda annelerde median hafta 33+6 iken, anne ölümü olanlarda median 32+1 gebelik haftası mevcuttu. Her iki grupta da hasta yoğunluğu 3. trimesterdeydi ve bu oran %78 idi, literatür verileri ve Wuhan'da yapılan bir çalışmada da bu oran %64 ile bulgularımızı destekler nitelikteydi.¹³ Başvurusu sırasında 1. trimesterde olan hasta oranı %2 idi ve çalışmamız sonuçlarına göre gebe hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu daha çok 2.ve 3. trimester hastalarının sağlık sorunuydu.

Hastaların başvuru anında bakılan vücut ısısının derece (°C) olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da mortalite gelişenlerde ortalama vücut ısısı 37,2 °C iken, yaşayan grupta 36,6°C idi. Ancak vücut ısısı kategorik olarak karşılaştırıldığında febril ateşin mortalitede istatistiksel anlamlı farklı bulunduğu ve bunun nedeninin de bu hastalarda sitokin salınımının ve inflamatuvar yanıtın güçlü olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Benzer şekilde çok merkezli bir çalışmada çıkan sonuçlarda da febril ateşin olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Çalışmamızda hastaların başlangıç oksijen saturasyonları karşılaştırılmış olup, mortalite kolunda ortalama 88 iken, mortalite gelişmeyen kolda ortalama 96 oksijen saturasyonu mevcuttu ve bu sonuç istatistiksel olarak ileri derecede

anlamlıydı. Hipoksinin doku hasarını arttırdığı, laktik asidoza sebep olduğu ve bu süreci takip eden birçok kaskat sonucunda organ hasarları ile mortalitenin arttığı sonucuna ulaşılabilir ki benzer şekilde hipoksi bulgularından biri olan karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği de çalışmamızda hipokseminin ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Nitekim KCFT yüksekliği ile başvuran gebelerin %20,8'inde mortalite geliştiği de istatistiksel anlamlı olarak çalışmamızda bulundu.

Semptomlara bakıldığında en sık semptom %61,5 ile öksürük iken, bunu %35,5 ile nefes darlığı takip etmekteydi ve literatür ile uyumluydu. En az semptom gastrointestinal şikayetler olarak raporlandı (27,5%). Asemptomatik gebe oranı %19 olarak bulundu, bu oran Pettrissio ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde %42,5 olarak bulunmuş¹⁵

Stephanie A. ve arkadaşlarının 175 gebede yaptığı çalışmada kritik hastalarda CRP median değerini 76 mg/L olarak bulmuş ve istatistiksel anlamlı fark görülmüş, bizim çalışmamızda bu değer 73 mg/L idi ve anne ölümünde istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.001$). Yine aynı çalışmada kritik hastalarda d-dimer değeri 0.689 ng/mL ve istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken; bizim çalışmamızda 1.63 ng/mL civarındaydı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.¹⁶ Çalışmamızda mortalite gelişen kolda lenfosit sayısı median 920 olarak bulundu, mortalite gelişmeyen kolda ise 1135 idi ve istatistiksel anlamlı fark yoktu, Çin'de yapılan ve klinik laboratuvar göstergelerin incelendiği bir çalışmada ise lenfopenisi olan hasta sayısı %40 civarlarında bulunmuştur.¹⁷ Fibrinojen seviyeleri ise her iki kolda da benzer bulunmuş olup, Metha P. ve arkadaşlarının sitokin fırtınasını içeren çalışmasında fibrinojen seviyeleri düşük düzeyde bulunmuştur.¹⁸

Çalışmamız döneminde varyant olmayan SARS-CoV-2, Alfa varyantı (İngiltere) ve Delta varyantı (Hindistan) mevcuttu. Delta varyantı ile enfekte olan gebelerde mortalite istatistiksel anlamlı saptandı. Toronto'da yapılan varyant çalışmasında da benzer şekilde Delta varyantı ile en-

enfekte olmanın mortaliteyi %133 arttırdığı görülmüştür.¹⁹ Destek tedavisine ek antiviral kullanımı ve antiviral tedavi olmadan destek tedavisi ile izlemde (oksijen desteği, düşük molekül ağırlıklı heparin ve antipiretik tedavi) mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark görülmüdü. Literatür verilerini destekler biçimde perinatal dönemde favipiravir, hidrosiklorokin, lopinavir-ritonavir bizim çalışmamızda da etkili bulunmadı. Antiviral tedavide sadece doğum kararı alınmış 11 hastada favipiravir kullanıldığı görüldü, 84 hastada lopinavir-ritonavir, 18 hastada hidrosiklorokin kullanıldığı görüldü. Yine %47,5 oranında hastalara ampirik antibiyotik tedavisinin başlandığı görüldü ve mortaliteyi azaltmadığı gözlemlendi. Ampirik antibiyotik tedavisinin hemen hepsi Beta-laktam grubu antibiyotiklerdi. 95 hastanın sadece 5'inde antibiyotik başlama endikasyonu mevcuttu. Bu nedenle de bakteriyel enfeksiyon şüphesi olmadan başlanan ampirik antibiyotik tedavisinin endikasyonları sorgulanmalıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımı hem maliyet hem de direnç problemi nedeniyle endikasyonu yok ise kısa sürede kesilmelidir.

Sonuç olarak; bu çalışmada febril ateş ile başvuran ve delta varyantlığı pozitif SARS-CoV-2 tanılı gebelerde ve saturasyonu düşük başvuranlarda morbidite ve mortalite oranlarında ciddi bir risk artışı söz konusudur. Bu gebelerin laboratuvar parametrelerinin ve klinikte özellikle saturasyon takiplerinin daha sık ve dikkatli yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Literatürde daha fazla sayıda gebe ile yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; tek merkezli olması, hasta sayısı azlığı ve ayaktan hastaların takip edilmemesi olarak sıralanabilir.

Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Yazar Katkıları

Araştırmamızda fikir ve tasarım; AG, SSK, MSS, SYG, Denetleme; AA, MÖA, ÇÖ, Malzeme, Veri toplanması ve İşleme; AG, MSS, SSK, Analiz ve Verilerin Yorumlanması; AA, MÖA, SYG, Makale bölümleri AG, SSK tarafından yapılmıştır.

Finansman

Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman yoktur.

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-46. Geneva: WHO; 2020.
2. 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. *American journal of obstetrics & gynecology MFM.* 2020; 2:2-100107.
3. Centers for Disease Control and Prevention. "Data on COVID-19 during pregnancy: birth and infant outcomes." (2022).
4. Huntley BJE, 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-CoV-2) infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;136:303–12.
5. Goodnight, William H. MD; Soper, David E. MD. Pneumonia in pregnancy. *Critical Care Medicine.* 2005; 33(10):390-397.
6. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-482.
7. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295(6):1953-61.
8. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin, A et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-826
9. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):522.e1-522.e11.
10. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-775.
11. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 150: 47-52.
12. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-16.
13. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, 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):559-564.
14. WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):232-241.
15. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(5):640-659.
16. Fisher SA, Goldstein JA, Mithal LB, Isaia AL, Shanes ED, Otero S, et al. Laboratory analysis of symptomatic and asymptomatic pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100458.
17. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(2):337-345.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
19. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ.* 2021;193(42):1619-1625.