

Gebelikte COVID-19 Enfeksiyonunda Enflamatuvar Yanıt ve Obstetrik Komplikasyonlar

Inflammatory Response to COVID-19 Infection During Pregnancy and Obstetrical Complications

 Hikmet Tunç TİMUR^a,  Emre BAYRAM^b,  Mehmet Eyüphan ÖZGÖZEN^b,  Erkan ÇAĞLIYAN^b

^aNiğde Çiftlik Devlet Hastanesi, Niğde, TÜRKİYE

^bDokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET

2019 yılının sonlarında tespit edilen COVID-19 (SARS-CoV-2 virüsü), 2020 yılının başında pandemi özelliği kazandı ve tüm dünyada milyonlarca kişinin enfekte olmasına sebep oldu. Hafif semptomlardan ölümcül çoklu organ yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede etki gösterebilen bu hastalık maalesef birçok gebe kadında da izlendi. Gebeliğin COVID-19 kliniğini nasıl etkilediğine dair ortak bir görüş henüz oluşmadı. Erken dönem verileri, enfekte kadınlarda preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonların daha sık görüldüğünü işaret ediyor. Hastalık hakkında daha çok bilgi birikimi oluştuğunda, tedavi seçeneklerinin de artmasıyla birlikte ileride olası komplikasyonların ve bunlara sebep olan ilişkilerin daha çok aydınlatılabileceği beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, gebelik sonucu, gebelik komplikasyonları

ABSTRACT

COVID-19 (SARS-CoV-2 Virus) was detected at the end of year 2019 and became a pandemic in early 2020. Millions of people were infected in the entire world. The clinical presentation varied from mild symptoms to multi organ failure and eventually death. The disease was unfortunately seen among many pregnant women. Pregnancy may be a risk factor for poor prognosis. Early data suggests that COVID-19 is associated with preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. Possible complications and associations that contribute to these complications are expected to be enlightened in the future as more studies will provide more information about the disease and make more treatment options available.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy outcome, pregnancy complications

Correspondence: Hikmet Tunç TİMUR
Niğde Çiftlik Devlet Hastanesi, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: tunc Timur@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 03 May 2021 **Accepted:** 09 Jul 2021 **Available online:** 16 Aug 2021

2587-0084 / Copyright © 2021 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Koronavirüsler, pozitif polariteli, zarflı, helikal RNA virüsleridir. Tam genom sekansı ve filojenik analizler sonucunda, 2019 yılında salgına sebep olan koronavirüsün betakoronavirüs alt türünden olduğu sonucuna varılmıştır.¹ Ağır akut solunum yolu yetmezliği sendromu (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) virüsü de aynı alt türde bulunmaktadır. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu, virüsün SARS koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmasını önermiştir (1). Orta Doğu solunum yetmezliği sendromu (*The Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) virüsü de bir başka betakoronavirüstür ama SARS virüsüne göre daha az benzerlik göstermektedir.^{2,3} SARS-CoV-2'nin RNA sekansına en çok benzeyen virüsler, yarasalarda görülen 2 koronavirüstür. Koronavirüs hastalığı 2019'a (COVID-19) sebep olan virüsün yarasalardan doğrudan bulaştığı ya da bir ara konak varlığı gibi başka bir mekanizma izlediği açıklığa kavuşmamıştır.⁴ Virüsün ana hedefi pulmoner dokulardır. Enfekte ettiği konaktaki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü vasıtasıyla dokuya bağlanır.⁵

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellenen verilere göre, Mart 2021 itibarıyla küresel olgu sayısı 110 milyonu geçmiştir. Tüm kıtalara yayılmış vaziyettedir. 2019 yılının sonunda, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletinde, Wuhan şehrinde ilk defa bildirilen hastalık izleyen dönemde dünya geneline hızla yayılmıştır. Neticesinde, DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de "Pandemi" ilan edilmesi gerekti.⁶ Ülkeler arasındaki tarama uygulamalarının farklı olması nedeniyle gerçek sayının çok daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.⁷

Hastalığın bulaşı konusundaki epidemiyolojik araştırmalar ilk başta Wuhan'da canlı hayvan satılan bir pazar yerini salgının başlangıç yeri olarak gösteriyordu. İlk olgular orada çalışan ya da alışveriş yapan kişilerdi (DSÖ durum raporu, 22.01.2020). Ancak, daha sonra insandan insana bulaş asıl yayılma yolu oldu. Doğrudan solunum yolu bulaşı, hastalığın primer bulaş yoludur. Daha çok 2 metreden yakın mesafede, hasta kişinin solunum yollarından öksürük, hapşırma veya konuşma sonucu etrafa saçılan damlacıkların başkası tarafından solunması ile hastalık bulaşır. Ayrıca virüsün muköz membranlara di-

rekt teması ile de bulaş olabilmektedir (Kontamine alana dokunma sonrası ağza, göze temas gibi).⁸ Kapalı ve iyi havalandırılmamış ortamlarda uzun süre kalındığında da bulaş riskinin arttığından söz edilebilir; ancak bu tür yayılmanın salgının yayılma hızını etkileyecek güçte olup olmadığı henüz belirsizdir.⁹ Kan, idrar, dışkı, tükürük gibi örneklerde de viral RNA izole edilmiştir, ancak bu tespitlerin solunum yolu dışı bulaş yolları olduğunu doğruladığı söylenemez.¹⁰

GEBELİKTE KLİNİK SEYİR VE ENFLAMATUVAR YANIT

Gebelikte solunumla ilgili birçok önemli fizyolojik değişiklik gerçekleşir. Bunlar arasında solunum yollarında salgıların artması, üst hava yollarında konjesyon, göğüs kafesinin çevresinin büyümesi ve diaphragmanın kraniale doğru yer değiştirmesi sayılabilir.¹¹ Bu değişikliklerin sonucunda rezidüel hacim azalır, tidal hacim artar, havayolu direnci kısmen azalır, karbondioksite kemosensitivite artar. Plazma hacminin %20-50 artması, kardiyak output artışı ve azalmış damar direnci gebelikte görülen hemodinamik değişikliklerden bazılarıdır.¹¹ Nihayetinde fizyolojik bir dispne hali, buna eşlik eden respiratuvar alkaloz ve solunum yolu patojenlerine karşı zaaf olur. Diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında görüldüğü gibi, COVID-19 enfeksiyonundaki erken bulguların gebelikteki fizyolojik dispne haline benzemesi olasıdır. Bu durum hastalığın geç teşhisine ve daha ağır klinik tablolara yol açabilir.¹²

Güncel çalışmalara göre gebe kadınlarda en sık görülen COVID-19 semptomları ateş yüksekliği ve öksürüktür.¹³ SARS-CoV-2 ile son 14 gün içerisinde temas varsa, öksürük veya ateş varsa, görüntüleme yöntemleri ile COVID-19 şüphesi yaratacak bulgular tespit edildiyse ve lenfosit sayısı normalden düşüğe özellikle endemik bölgelerde hastaların öncelikli olarak COVID-19 lehine değerlendirilmeleri en mantıklı karar olacaktır.¹⁴

SARS-CoV-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) üzerinden insanı enfekte eder. Bu enzim insan alveol epitelinde yüksek miktarda bulunmasının yanında maternal-fetal arayüzde ve fetal dokularda da bulunur.¹⁵ Viral proteinin ACE2 reseptörüne

bağlanmasıyla oluşan reaksiyon sonucunda interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), interlökin-1b (IL-1b) ve interlökin-10 (IL-10) miktarı yükselir ve pulmoner vasküler geçirgenlik artar. Eş zamanlı olarak enflamasyonu kontrol eden mekanizmalar da zayıflar ve enflamasyon şiddetlenir.^{15,16} COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardaki enflamatuvar sitokin düzeylerinin başka etiyojolojiye bağlı pnömoni olup yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.¹⁷

Koronavirüs enfeksiyonunun pro-enflamatuvar özelliği nedeniyle, uygun ortamda daha şiddetli yayılım göstermesi doğaldır. Gebeliğin özellikle birinci ve üçüncü trimesterlerinde kadınların enflamasyona daha yatkın oldukları düşünüldüğünde, hastalığın daha etkili olabileceği düşünülebilir.¹⁸ Birinci trimesterde implantasyon; üçüncü trimesterde doğum eylemini destekleyecek şekilde gebe proenflamatuvardır.¹² Doğal katil hücreler ve lenfosit sayısı hem gebelikte hem de COVID-19'da azalırken; NKG2A reseptörleri, ACE2 reseptörleri ve proenflamatuvar faktörler gebelikte ve COVID-19'da artmaktadır (18). Haliyle gebelerde, gebe olmayan kadınlara göre daha şiddetli klinik tablolar görülmesi beklenebilir. Başvuru anında belirtisi olmayan birçok gebe hastanın hızla klinik durumlarının bozulduğu izlenmiş; daha sonra hastaların COVID-19 oldukları tespit edilmiştir.¹⁹

2020 yılının Ağustos ayında yayınlanan bir derlemede, COVID-19 tedavisi süresince yoğun bakım ihtiyacı olan gebelerin oranının benzer yaştaki gebe olmayan kadınlara göre hafif yüksek olduğu görülmüştür.²⁰ Mortalite ise başka çalışmalarda gebeler ile gebe olmayanlar arasında benzer görülmüştür. Birleşik Krallık'ta COVID-19 ilişkili maternal mortalite oranı %1 (5/427 gebe kadın), Fransa'da ise %0,2 (1/627 gebe kadın) olarak saptanmıştır.^{21,22} Buna karşın Brezilya'da yapılan araştırmada gebelerde mortalite hızı (%12,7), genel popülasyondan (yaklaşık %5) belirgin olarak yüksek saptanmıştır.²³

PLASENTADAKİ DEĞİŞİKLİKLER VE VERTİKAL BULAŞ

Patolojik incelemelerde SARS-CoV-2'yi plasentada gösteren ilk çalışmada sinsityotrofoblastları istila

etmiş virionlar transmision elektron mikroskopisiyle tespit edildiler.²⁴ Mulvey ve ark.nın çalışmasında COVID-19 ile enfekte kadınlardan alınan 5 term plasentada viral RNA ve viral proteine yönelik boyamalarda virüs görülmezken fokal avasküler villuslar ve büyük fetal damarlarda trombüsler tespit edildi.²⁵ Bu bulgular COVID-19'un sistemik enflamatuvar etkisinin bir sonucu olarak yorumlandı. Bir başka çalışmada COVID-19'lu 101 hastanın plasentaları, kontrol grubundaki 121 plasenta ile karşılaştırılarak incelenmiş. Bu çalışmada yazarlar, fetal vasküler malperfüzyon (FVM) ve maternal vasküler malperfüzyon (MVM) oranı açısından, hasta grubunda anlamlı artış görülmediğini bildirmişler.²⁶ FVM ve MVM'nin nonspesifik bulgular olduğu ve gebelikte hipertansiyon, lupus antikoagülanı varlığı gibi sebeplere bağlı olabileceği de düşünüldüğünde çelişkili sonuçlar görülebileceği şeklinde bir yorum da mevcuttur.²⁷

Plasentada ACE2 reseptörleri mevcut olduğundan, teorik olarak vertikal bulaş mümkündür.²⁸ Ancak, SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi için ACE2 yanında görev yapan transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ise plasental dokularda ACE2 reseptörüne nadiren eşlik eder (1/10000 kadar).²⁹ Bu nedenle transplasental bulaş ihtimalinin düşük olduğu düşünülebilir. COVID-19 ile enfekte gebelerde yapılan bir çalışmada olguların yaklaşık %27'sinin plasenta örneklerinde virüs gösterilirken, etkilenen yenidoğanlarda virüs veya enfeksiyon bulgusu tespit edilmemiştir.³⁰ Başka çalışmaların incelendiği bir derlemede ise amniyon sıvısı, plasenta veya kord kanında virüs varlığının tespit edilmediği bildirilmiştir.³¹ Maalesef vertikal bulaşı gösteren bir olgu bildirimini daha sonra yayınlanmıştır. Gebelik yaşı 35 hafta olan bir hastanın doğumundan sonra plasental enflamasyon ve yenidoğanda viremi tespit edilmiş; ayrıca yenidoğanda serebral vaskülit gösteren nörolojik bulgular da izlenmiştir.³²

Salgının başlangıcından itibaren geçen süre ve vertikal bulaş ile ilgili vaka sayıları arttıkça konu ile ilgili bilgi artmaktadır. Wastnedge ve ark., vertikal bulaşlarla ilgili araştırmaları incelemişler ve yenidoğan bebeklerde COVID-19 testi yapılan 15 çalışmanın 5 tanesinde yenidoğanlarda pozitif vaka bildirildiğini saptamışlar.³³ İncelenen yayınlarda

SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan yenidoğanlara enfeksiyonun nasıl bulaştığı tam açıklığa kavuşmamıştır. Enfekte anneden veya asemptomatik tıbbi personelden bulaş olabileceği gibi, eğer anneden bulaş varsa da bunun transplasental mi yoksa doğum sırasında mı gerçekleştiği bu yayınlarda açıklanmamıştır. Çin'den yayınlanan bir olgu sunumunda ise doğumdan iki saat sonra fetüste immunglobulin M (IgM) antikorları gösterilmesi nedeniyle fetüse bulaşın intrauterin gerçekleştiği bildirilmiştir.³⁴ IgM'nin büyük moleküler yapısı nedeniyle anneden fetüse geçemeyeceği düşünülmektedir.

GEBELİĞİN SEYRİ VE OBSTETRİKKOMPLİKASYONLAR

SARS-CoV-2 ile ilgili elde edilen veriler hala sınırlı olduğundan, gebelik seyrinin nasıl etkilendiğine dair birçok soru henüz cevaplanabilmiş değildir. SARS-CoV-1 enfeksiyonunun intrauterin büyüme geriliği, erken doğumlar ve spontan abortuslar için yüksek riskle ilişkili olduğu yönünde yayınlar mevcuttur.³⁵ COVID-19 ile ilgili ilk çalışmalarda da sonuçlar benzer eğilimdedir.³⁶

Birinci trimester içinde gebeliğin nasıl etkilendiği ile ilgili henüz yayınlanmış anlamlı veri bulunmamaktadır. Influenza virüsünün abortus oranlarını arttırdığı bildirilmiştir.³⁷ Gebeliğin ilerleyen haftalarında ise diğer viral enfeksiyonlar ile ilgili çalışmalardan yola çıkılarak, perinatal mortaliteye varan komplikasyonlar COVID-19 varlığında beklenebilir.³³ Genel olarak gebelerde de hafif enfeksiyon geçiren olgular çoğunluktadır; %15 kadar oranda asemptomatik vaka bildirilmektedir. Radyolojik görüntüleme yapılan hastaların hemen hepsinde pnömoni bulguları mevcuttur. Özellikle erken doğum oranlarında artmış insidans bildirilmiştir. Ancak, artmış preeklampsi insidansı yönünde bir bulgu yoktur.³⁸

Enfekte hastaların sezaryen doğum yapma sıklığı artmıştır. Annenin genel durumunda bozulma, diğer obstetrik endikasyonlar ya da perinatal bulaş endişesi gibi birçok sebep bu artışa yol açmış olabilir; ancak hangisinin ağırlıklı olduğu bilinmemektedir.³⁹ Birleşik Devletler verilerine göre COVID-19 olan gebelerde sezaryen doğum oranı enfekte olmayan gebelerden yüksektir ve hastalık kliniği arttıkça sezaryen doğum oranı da artmaktadır.⁴⁰

Preterm doğum dünya genelinde neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir ve global prevalansın preterm doğumlar için %10,6 kadar olduğu düşünülmektedir.⁴¹ Ükelere göre farklılık gösteren preterm doğum oranları, Çin Halk Cumhuriyeti'nde %7,3; ABD'de %10 olarak bildirilmiştir.^{42,43} Birçok çalışmada preterm doğum sıklığının COVID-19 varlığında arttığına yönelik bulgular vardır. New York'ta yapılan bir çalışmada preterm doğum oranının enfekte kadınlarda %15 kadar olduğu bulunmuş; bu oran ABD'de 2019 ortalaması olan %10'dan belirgin yüksektir.⁴⁴ Bir başka çalışmada semptomatik hastalarda preterm doğum oranı %23 iken, asemptomatik olanlarda %8 kadar saptanmıştır.⁴⁵ İlginçtir ki preterm doğumu incelerken SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar ile enfekte olmayan kontrol grubu hastaları karşılaştırarak yapılan çalışmalarda, artmış preterm doğum oranı gösterilememiştir.^{46,47} Bu çalışmalara dahil edilmiş hasta sayıları daha düşüktür. Preterm doğum oranında artış bulmayan Flaherman ve ark.nın çalışmasında, doğumdan önceki son 14 gün içerisinde COVID-19 tanısı alan hastaların doğumdaki ortalama gestasyonel yaşı 37,5 haftayken; bu sürede enfeksiyon tanısı almayanlarda doğumda ortalama gestasyonel yaş 39 hafta olarak saptanmıştır.⁴⁷

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004'te yayınladığı kılavuza göre 2500 gramdan düşük doğum ağırlığı "düşük doğum ağırlığı" olarak nitelendirilmiştir. Qin ve ark.nın yayınladığı derlemede, düşük doğum ağırlığı ile doğumun COVID-19 ile enfekte gebelerde 1,89 kat daha sık görüldüğünü göstermiştir.⁴⁸ Şili'de gerçekleştirilen bir başka çalışmada da düşük doğum ağırlıklı doğumların oranının enfekte kadınlarda ülke ortalaması olan %6'dan daha yüksek bir oranda %17 düzeyinde görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁹ Düşük doğum ağırlığının yetişkin dönemde kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı; hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom ve akciğer hastalıklarına eğilime yol açtığı bilinmektedir.⁵⁰

SARS ile enfekte olmuş gebelerde abortus sıklığının arttığı bildirilmiştir.⁵¹ Başka viral enfeksiyonların da ölü doğum ve abortus riskini artırdığı bilinmektedir. Gebelik kayıplarına yol açan mekanizmalar ise hâlâ yeterince aydınlatılamamıştır.⁵²

Direkt viral etkiyle ya da maternal immünolojik değişikliklerle trofoblastik ve plasental lezyonların oluştuğu ve bu lezyon gelişiminin gebelik kaybının patofizyolojisinde rol oynadığı iddia edilmiştir.⁵³ 20. gebelik haftasından sonra gebelik kaybı olarak tanımlanan ölü doğum riskinin 6 çalışmanın dahil edildiği bir meta analize göre COVID-19'da 2,11 kat arttığı yakın dönemde yayınlanmıştır.⁴⁸ Sorunsuz bir gebelik için T-helper-1 (Th1) ve T-helper-2 (Th2) immüniteleri arasında bir denge olmalıdır. İmmünolojik açıdan bakıldığında, ağır COVID-19 kliniğinin bu dengeyi bozduğu düşünülürse, enfeksiyonun gebelik kaybı riskini artırabileceği ileri sürülebilir.⁵⁴

DOĞUM SONRASI UZUN VADELİ RİSKLER

SARS-CoV-2 ya da diğer korona virüslerle enfekte olmuş gebelerin dünyaya getirdiği çocukların değerlendirildiği gözlemsel bir çalışma bulunmamaktadır. COVID-19'un preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, gebelik kaybı gibi komplikasyonlara sebep olduğuna dair bulgulara bu metinde de yer verilmiştir. Diğer viral enfeksiyonların da benzer gebelik komplikasyonlarına yol açtığına dair bulgular mevcuttur. Örneğin Kanada'nın Yeni İskoçya eyaletinde yapılan bir çalışmada, gebeliği esnasında influenza nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya getirme riskinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür.⁵⁵ Birleşik Krallık'ta yapılan bir başka çalışmada ise gebelikte H1N1 influenza enfeksiyonu preterm doğum ve perinatal mortalite ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁶ Özellikle preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonların, doğan çocuklarda gelecekte sağlık sorunları yaratabildiği bilinmektedir (Barker'in hipotezi).⁵⁷

Yakın zamanda yayınlan bir meta-analizde 7 milyondan fazla hastanın verisi (135 yayım) incelenmiştir. Bu çalışmada doğum ağırlığı ile yetişkin hayatındaki kronik hastalıkların ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Düşük doğum ağırlığı olan katılımcıların (doğum ağırlığı <2500 gr), tip II diyabet olma riski %45 artmış bulunmuş. Bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden daha güçlü olduğu tespit edilmiş. Kardiyovasküler hastalık riskinde de düşük doğum ağırlıklı doğan kişilerde, doğum ağırlığı normal olanlara göre %30 risk artışı olduğu görülmüş. Aynı çalışmada hi-

pertansiyon riskinin de düşük doğum ağırlıklı kişilerde arttığına dikkat çekilmiştir.⁵⁸ COVID-19 pandemisi sırasında doğmuş nüfusta, ileride bu tür metabolik ve kardiyovasküler sorunların sıklığının artabileceği beklenebilir.

Genel olarak bakıldığında, virüslerin fetal gelişimde uzun vadeli zararlı etkileri olduğu bilinmektedir.³³ Viral enfeksiyona karşı gelişen maternal enflamasyonun şiddetli seyrettiği gebelerde, fetal beyin gelişimi olumsuz etkilenir ve çeşitli nörolojik sekeller ortaya çıkabilir.⁵⁴ Bu etkiler, virüsün fetal beyinde direkt olarak yarattığı hasardan ya da uyarılan fetal enflamatuvar yanıtın sinir sisteminde harabiyet yaratmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak astrositler ve mikroglia uyarılır, sitokin salınımı olur, apoptoz, büyüme yavaşlaması ve direkt hücre hasarı oluşur.⁵⁹ Gebeliğinde influenza geçiren annelerin bebeklerinde bipolar bozukluk ve şizofreni sıklığı artmıştır.⁶⁰⁻⁶² Proenflamatuvar sitokinlerin SARS-CoV-2 ile enfekte gebelerde arttığı düşünüldüğünde, COVID-19'un doğan çocuklarda psikotik bozukluk görülme riskini artırabileceği düşünülebilir.

Viral enfeksiyonların fetüse etkisinin, ileride gelişebilecek davranışsal ve nörolojik bozukluklara katkısı düşünüldüğünde otizm spektrumu bozuklukları da akla gelmektedir. Son yıllarda gebelikteki viral enfeksiyonlar ile otizm spektrumu bozuklukları arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. İsveç'te yapılmış büyük bir nüfus bazlı çalışmada, gebelikteki bir viral enfeksiyonun çocukta otizm görülme riskini 1,79 kat artırdığı tespit edilmiştir.⁶³ Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada ise birinci trimesterde viral enfeksiyondan etkilenen annelerin çocukları ile, ikinci trimesterde bakteriyel enfeksiyondan etkilenen annelerin çocuklarında otizm spektrumu bozukluğu riski artmış bulunmuştur.⁶⁴

SONUÇ

Türkiye'de ve dünyada COVID-19 pandemisi şiddetli bir şekilde devam etmektedir. Uzun yıllardır görülmemiş olgu sayıları ve can kaybının yarattığı korku ve panik ortamında gebelerin rutin izlemleri de maalesef aksayabilmektedir. Salgının birinci yılını tamamladığımız bu dönemde, enfeksiyonun gebelik seyrine ve fetal gelişime etkisi hakkındaki bilgileri-

miz hâlâ yeterli değildir. Geçmişteki viral enfeksiyon tecrübelerine göre bazı öngörülerde bulunmak mümkünse de bu tahminlerin COVID-19 için geçerli olup olmadığını gelecekteki çalışmalar gösterecektir. COVID-19 ile sıklığının arttığı belirtilen gebelik komplikasyonlarının bazılarının uzun dönemde de doğan çocuklarda sağlık sorunlarına yol açabileceği düşünülmektedir. Hastalığın gebe kadınlarda daha ağır seyrettiğine dair şüpheler de obstetrisyenler açısından korkutucudur. Hastalıktan etkilenen gebelerin tedavisinin başarısının artırılması ve gelişen komplikasyonlara karşı daha iyi önlem alınabilmesi için elde edilen bulguların uluslararası düzeyde değerlendirilmesi ve bu konudaki bilgi birikiminin artması gerekmektedir.

Source of Finance

During this study, no financial or spiritual support was received neither from any pharmaceutical company that has a direct connection with the research subject, nor from a company that provides or produces medical instruments and materials which may negatively affect the evaluation process of this study.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hikmet Tunç Timur, Emre Bayram; **Tasarım:** Hikmet Tunç Timur, Emre Bayram; **Denetleme/Danışmanlık:** Erkan Çağlıyan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hikmet Tunç Timur, Mehmet Eyüphan Özgözen; **Analiz ve/veya Yorum:** Erkan Çağlıyan, Mehmet Eyüphan Özgözen; **Kaynak Taraması:** Emre Bayram, Mehmet Eyüphan Özgözen; **Makalenin Yazımı:** Hikmet Tunç Timur, Emre Bayram, Mehmet Eyüphan Özgözen; **Eleştirel İnceleme:** Erkan Çağlıyan.

KAYNAKLAR

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44. [Crossref]
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. [Crossref]
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. [Crossref]
- Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(8):760-2. [Crossref]
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):1-9. [Crossref]
- Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19. *J Chinese Med Assoc.* 2020; 83(3): 217-20. [Crossref]
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. viruses Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.
- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 17. [Crossref]
- Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association;* 2020.p. 441-2. [Crossref]
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020. p. 1843-4. [Crossref]
- Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory Physiology in Pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011; 32(1):1-13. [Crossref]
- Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibiroga ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. Vol. 95, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2020. p.1750-65. [Crossref]
- Gao YJ, Ye L, Zhang JS, Yin YX, Liu M, Yu HB, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):564. [Crossref]
- Wu D, Fang D, Wang R, Deng D, Liao S. Management of Pregnancy during the COVID-19 Pandemic. *Glob Challenges.* 2021;5(2): 20000 52. [Crossref]
- Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. Understanding Angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension.* 2018;71(5):804-10. [Crossref]
- Jing Y, Li R-Q, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. The potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system.
- McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):812-21. [Crossref]
- Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:605-9. [Crossref]
- Breslin N, Baptiste C, Miller R, Fuchs K, Goffman D, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2):100111. [Crossref]
- Khalil A, Kalafat E, Benioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *Eclinical Medicine.* 2020;25: 100446. [Crossref]
- Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(7):101826. [Crossref]
- Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population based cohort study. *BMJ.* 2020;369. 2107. doi: 10.1136/bmj. m2 107. [Crossref]
- Takemoto MLS, Menezes M de O, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;151(1):154-6. [Crossref]
- Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275-8. [Crossref]
- Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. 2020;46:151530. [Crossref]

26. Zhang P, Heyman T, Greechan M, Dygulska B, Al Sayed F, Narula P, et al. Maternal, neonatal and placental characteristics of SARS-CoV-2 positive mothers. 2021;1-9. [\[Crossref\]](#)
27. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What do we know so far? *Diagnostics*. 2021;11(1): 94. [\[Crossref\]](#)
28. Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;(December 2020):291-8. [\[Crossref\]](#)
29. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for sars-cov-2? *Elife*. 2020;9:1-15. [\[Crossref\]](#)
30. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020; 2(3):100133. [\[Crossref\]](#)
31. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. 2020. [\[Crossref\]](#)
32. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-7. [\[Crossref\]](#)
33. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-18. [\[Crossref\]](#)
34. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from an Infected Mother to Her Newborn. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020.p. 1846-8. [\[Crossref\]](#)
35. Selim M, Mohamed S, Abdo M, Abdelhaffez A. Is COVID-19 Similar in Pregnant and Non-Pregnant Women? *Cureus*. 2020;12(6). [\[Crossref\]](#)
36. Huntley BJF, 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. Vol. 136, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 303-12. [\[Crossref\]](#)
37. Dorélien A. The Effects of In Utero Exposure to Influenza on Birth and Infant Outcomes in the US. *Popul Dev Rev*. 2019;45(3): 489-523. [\[Crossref\]](#)
38. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. 2020. [\[Crossref\]](#)
39. Joseph NT, Rasmussen SA, Jamieson DJ. The effects of COVID-19 on pregnancy and implications for reproductive medicine. *Fertil Steril*. 2020. [\[Crossref\]](#)
40. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2020; 127(12):1548-56. [\[Crossref\]](#)
41. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(1):e37-46. [\[Crossref\]](#)
42. Chen C, Zhang JW, Xia HW, Zhang HX, Betran AP, Zhang L, et al. Preterm birth in China between 2015 and 2016. *Am J Public Health*. 2019;109(11):1597-604. [\[Crossref\]](#)
43. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2018 Figure 1. Number and rate of triplet and higher-order multiple births: United States, 1980-2018. Vol. 68. 2019.
44. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, Stone J, Sutton DM, Simpson LL, et al. Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol*. 2020 Aug 1;136(2):273-82. [\[Crossref\]](#)
45. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, et al. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 -COVID-NET, 13 States, March 1*August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(38):1347-54. [\[Crossref\]](#)
46. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020.p. 1782-5. [\[Crossref\]](#)
47. Flaherman VJ, Afshar Y, Boscardin WJ, Keller RL, H Mardy A, Prah MK, et al. Infant Outcomes Following Maternal Infection With Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2 (SARS-CoV-2): First Report From the Pregnancy Coronavirus Outcomes Registry (PRIORITY) Study. *Clin Infect Dis*. 2020. [\[Crossref\]](#)
48. Qin S, Md W, Biledeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. 2021.
49. Haye MT, Cartes G, Gutiérrez J, Ahumada P, Krause B, Merialdi M, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with confirmed severe and mild COVID-19 at one large maternity hospital in Chile. *J Matern Neonatal Med*. 2021;1-6. [\[Crossref\]](#)
50. Crispi F, Croveto F, Larroya M, Camacho M, Tortajada M, Sibila O, et al. Low birth weight as a potential risk factor for severe COVID-19 in adults. *Sci Rep*. 2021;11(1). [\[Crossref\]](#)
51. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;2021(3):763-7. [\[Crossref\]](#)
52. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. Vol. 127, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2017. p. 1591-9. [\[Crossref\]](#)
53. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entican G, Howie SEM, Home AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-33. [\[Crossref\]](#)
54. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. Vol. 139, *Journal of Reproductive Immunology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. [\[Crossref\]](#)
55. McNeil SA, Dodds LA, Fell DB, Allen VM, Halperin BA, Steinhoff MC, et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. Vol. 204, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2011. [\[Crossref\]](#)
56. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: National cohort study. *BMJ*. 2011;342(7811). [\[Crossref\]](#)
57. Barker DJP, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: Findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol*. 2009;36(5):445-58. [\[Crossref\]](#)
58. Knop MR, Geng TT, Gorny AW, Ding R, Li C, Ley SH, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension in adults: A meta-analysis of 7 646 267 participants from 135 studies. Vol. 7, *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association Inc.; 2018. [\[Crossref\]](#)
59. al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, et al. The fetal origins of mental illness. Vol. 221, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2019.p. 549-62. [\[Crossref\]](#)
60. Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2014;171(5):557-63. [\[Crossref\]](#)
61. Machón RA, Mednick SA, Huttunen MO. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4):322-8. [\[Crossref\]](#)
62. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(2):189-92. [\[Crossref\]](#)
63. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, et al. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(6):594-602. [\[Crossref\]](#)
64. Atladóttir HÓ, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(12):1423-30. [\[Crossref\]](#)