

Yoğun Bakıma Yatan COVID-19 Enfekte Gebelerin Klinik Seyrini Etkileyen Faktörler Nelerdir?

What are The Factors Affecting The Clinical Course of COVID-19 Infected Pregnants Admitted to Intensive Care?

 Arzu Yavuz,  Erdem Gürkan,  Gökçe Naz Küçükbaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli, Türkiye.

ÖZ

Giriş: Gebelikte koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) yönetimi normal popülasyondan farklıdır. Bu nedenle gebelikte geçirilen COVID-19 enfeksiyonunun klinik seyrini etkileyebilecek prognostik faktörleri ve inflamatuvar belirteçleri değerlendirmek son derece önemlidir. Bizim bu çalışmadaki amacımız yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı olan COVID-19 enfekte gebelerin klinik süreçlerine etki edebilecek prokalsitonin, ferritin, D-Dimer ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçleri incelemektir.

Yöntem: Çalışmamıza COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle takip ve tedavi edilen gebelerden akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ ihtiyacı olan 53 gebe dahil edilmiştir. YBÜ’nde takip olan gebe hastalar entübe olup olmamalarına göre iki ayrı gruba ayrılmıştır. Bu iki hasta grubunun tanımlayıcı özellikleri ile kan tahlillerindeki lenfosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), D-Dimer, ferritin, fibrinojen ve prokalsitonin değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Entübe edilen grubun CRP sonuçları daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). İki grubun lenfosit değerleri karşılaştırıldığında entübe edilen grubun sonuçları daha düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,002$; $p<0,01$). Entübe edilen ve edilmeyen grubun prokalsitonin değerleri arasında ($p=0,001$; $p<0,01$) ve ferritin değerleri arasında ($p=0,033$; $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Her iki laboratuvar parametresi de entübe edilen grupta daha yüksektir. Fibrinojen sonuçlarına baktığımızda ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da ($p=0,081$; $p>0,05$); entübasyon yapılan grubun fibrinojen değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak gebe hastalarda kan tahlillerindeki inflamatuvar parametreler; COVID-19 hastalığının şiddetini bir dereceye kadar yansıtabilir. Bu nedenle hastalığın klinik yönetiminde bu belirteçler dikkate alınarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, gebelik, inflamatuvar belirteçler, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Objective: The management of coronavirus 2019 (COVID-19) infection in pregnancy is different from the normal population. Therefore, it is important to evaluate prognostic factors and inflammatory markers that may affect the clinical course of COVID-19 infection during pregnancy. Our aim in this study is to investigate inflammatory markers such as procalcitonin, ferritin, D-Dimer and fibrinogen that may affect the clinical outcomes of COVID-19 infected pregnant women who need intensive care unit (ICU).

Method: 53 pregnant women who needed ICU due to acute respiratory failure because of COVID-19 infection were included in our study. Pregnant patients followed up in the ICU were divided into two groups according to whether they were intubated or not. These two patient groups were compared according to lymphocyte count, C-reactive protein (CRP), D-Dimer, ferritin, fibrinogen, procalcitonin values and descriptive features.

Results: The CRP results of the intubated group were higher ($p=0.001$; $p<0.01$). Lymphocyte count of the two groups were compared, the results of the intubated group were lower and this difference was statistically significant ($p=0.002$; $p<0.01$). A statistically significant difference was found between procalcitonin values ($p=0.001$; $p<0.01$) and ferritin values ($p=0.033$; $p<0.05$) in the intubated and non-intubated groups. Both laboratory parameters were higher in the intubated group. Fibrinogen results were high in intubated group but this was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.081$; $p>0.05$).

Conclusion: In conclusion, inflammatory parameters in pregnant patients may reflect the severity of the COVID-19 infection to some extent. Therefore, these markers can be used in the clinical management of the disease.

Keywords: COVID-19, pregnancy, inflammatory markers, intensive care unit

Gönderim Tarihi: 13.05.2023 **Kabul Tarihi:** 04.07.2023

Correspondence: Uzm. Dr. Arzu Yavuz, Kocaeli Şehir Hastanesi, Tavşantepe Mah. Akif Sok. No: 63 İzmit / Kocaeli. **E-mail:** drarzuavuz@gmail.com

Atıf/ Cite as: Yavuz A., Gürkan E., Kucukbas GN. What are the Factors Affecting the Clinical Course of COVID-19 Infected Pregnants Admitted to Intensive Care? Kocaeli Med J 2023; 12 (2) 240-245. doi: 10.5505/kt.2023.73658

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

GİRİŞ

Dünyada ilk kez ortaya çıktığı Kasım 2019 tarihinden bu yana korona virüs hastalığı 2019'un (COVID-19) neden olduğu ciddi akut solunum yolu sendromu korona virüs 2 (SARS-CoV-2) küresel bir pandemi haline gelmiştir. Her ne kadar mevcut salgın bütün dünyada etkisini kaybetmiş olsa da yeni mutant tipler ortaya çıkmaya devam etmekte ve özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan hasta gruplarında hala ciddi hastalığa yol açabilmektedir. Aynı zamanda bu hastalıkla ilgili verilerin ortaya konulması ileride ortaya çıkabilecek ve salgın oluşturabilecek diğer solunum yolu virüslerine karşı mücadelede önem arz etmektedir.

Gebelerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu insidansının, genel popülasyona göre 3,02 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (1). Gebelik durumu bağışıklık sistemini ve onun viral enfeksiyonlara yanıtını olumsuz olarak değiştirmekte ve özellikle üçüncü trimesterde daha şiddetli semptomlara yol açabilmektedir (2). Gebeliğe özgü anatomik ve fizyolojik değişiklikler (örneğin; diyaframın yükselmesi, azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite, artan oksijen tüketimi ve hava yolu ödemi) solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırmakta ve hipoksiye karşı toleransı azaltmaktadır. Wang PH ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; COVID-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin daha yüksek mortalite riski olan ciddi klinik bulgular geliştirmeye daha yatkın olduklarına dikkat çekmişlerdir (3). Aynı yaşta gebelerle kadınlarla karşılaştırıldıklarında COVID-19 enfekte gebe ve post-partum dönemdeki kadınların yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınma oranları dört ila beş kat fazla bulunmuştur (4).

Gebelikte COVID-19 enfeksiyonu yönetimi normal popülasyondan farklıdır. Gebelerde hem anne hem fetüsün hayati fonksiyonlarını dikkate almak, bunun yanı sıra gebelikte değişen fizyolojiyi de değerlendirerek bu hasta grubunun takip ve tedavi sürecini yönetmek gerekir. Bu nedenle gebelikte geçirilen COVID-19 enfeksiyonunun klinik seyrini etkileyebilecek prognostik faktörleri ve kan tahlillerindeki inflamatuvar belirteçleri değerlendirmek son derece önemlidir. Literatüre baktığımızda gebe olmayan hasta gruplarında bu konuyla alakalı farklı araştırmalar yapılmıştır. Fakat gebelikteki COVID-19 enfeksiyonunun, inflamatuvar parametrelerle olan ilişkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bizim bu çalışmadaki birincil amacımız YBÜ ihtiyacı olan COVID-19 enfekte gebelerin klinik süreçlerine etki edebilecek prokalsitonin, ferritin, D-Dimer ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçleri incelemektir. Bunun yanı sıra bu gebelerin takip ve doğum sürecindeki perinatal sonuçlarını da ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, COVID-19 enfekte gebe servisine, Kasım 2020 ile Nisan 2022 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak takip ve tedavi edilen gebelerden, akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ ihtiyacı olan gebe hastalar dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde 23.06.2022 tarihinde Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (2022-70) alındı. Çalışmamız epidemiyolojik açıdan kesitsel olarak tanımlayıcı nitelikte, retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Hastaların bilgileri arşivden hasta dosyası taranması ve elektronik veri kayıt sistemi Karmed üzerinden bulundu.

Hastanemize COVID-19 hastalığı semptomları ile başvuran gebe hastalardan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneği alınmıştır. Alınan örnekler hastanemiz laboratuvarında, Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle incelenmiş ve SARS-CoV-2 varlığı tespit edilen hastalardan yatış endikasyonu olanlar, hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniği, COVID-19 enfekte gebe servisine yatırılarak takip ve tedavi edilmiştir. Takipleri sırasında akut solunum yetersizliği nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olanlar çalışma grubuna dahil edilmiştir. Hastaların YBÜ'ne alınmamasına hastanın klinik ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek o günkü görevli Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanı tarafından karar verilmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz, YBÜ'nde takip olan gebe hastalar takipleri sırasında entübe olup olmamalarına göre iki ayrı gruba ayrılmıştır. Bu iki hasta grubuna ait; YBÜ'ne gittikleri gün alınan kan tahlillerindeki lenfosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), D-Dimer, ferritin, fibrinojen, prokalsitonin değerleri elektronik veri kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından yararlanılarak toplanmış ve karşılaştırılmıştır. Ayrıca iki hasta grubu yaş, gravida, parite gibi demografik veriler ile gebelik haftası, doğum haftası, doğum şekli, PCR pozitifliğinin kaçınıcı gününde YBÜ ihtiyacı olduğu, YBÜ'deki toplam yatış süreleri, aşılanma durumları ve mortalite durumlarına göre de karşılaştırılmıştır. Çalışmaya, RT-PCR sonucu negatif veya yetersiz olanlar, laboratuvar ve diğer verilerinde eksik bilgileri olanlar, 18 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük hastalar ile laboratuvar sonuçlarını etkileyecek kronik romatolojik, nefrolojik veya hematolojik hastalığı olanlardahil edilmemiştir.

İstatistik çalışmaları yapmak için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Ortaya çıkan sonuçların değerlendirilmesi sırasında tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Niceliksel değerlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile ortaya konuldu. Bu niceliksel verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher Freeman Halton Testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza hastanemiz COVID-19 enfekte gebe servisine yatırılarak takip ve tedavi edilen toplam 1200 hastadan, akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ ihtiyacı olan 53 gebe hasta dahil edilmiştir. Yaptığımız çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin YBÜ ihtiyacı %4.31 olarak bulunmuştur.

Tablo 1'de görüldüğü gibi hastaların tanımlayıcı özelliklerine baktığımızda; yaşları 18 ile 38 arasında değişmektedir ve ortalama yaş $29,92 \pm 4,59$ yıldır. Gebelik haftaları 6 ile 39 hafta arasında olup, ortalama 26 hafta+2 gündür. Doğum haftaları 6 ile 40 hafta+1 gün arasında değişmekte olup, ortalama 32 hafta+2 gündür. Olguların %77,4'ü (n=41) sezaryenle doğum yaparken, %18,9'u (n=10) normal doğum yapmış; %3,8'i (n=2) ise abortus ile sonuçlanmıştır. Hastaların PCR testinin pozitif çıkmasından sonra YBÜ'ne yatana kadar geçen süre 2 ile 14 gün arasında değişmekte olup, ortalama $7,19 \pm 2,70$ gündür. YBÜ'deki yatış süreleri ise 1 ile 146 gün arasında olup, ortalama $17,00 \pm 25,79$ gündür. Entübe edilen

olgu oranı %54,7 (n=29) iken, olguların %45,3'ü (n=24) entübe edilmemiştir. Yoğun bakımda takip edilen hastaların %9,4 (n=5) exitus ile sonuçlanmıştır. Kliniğimizde yatarak takip ve tedavi ettiğimiz COVID-19 enfeksiyonlu gebelerdeki toplam mortalite oranı ise %0.41 olarak bulunmuştur. Olguların sadece %1,9'u (n=1) COVID-19 aşısı olmuştur.

Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	18-38 (31)
	Ort±Ss	29,92±4,59
Gravida (n)	Min-Mak (Medyan)	1-6 (3)
	Ort±Ss	2,70±1,29
	1 kez	10 (18,9)
	2 kez	15 (28,3)
	3 kez	16 (30,2)
	≥4 kez	12 (22,6)
Parite (n)	Min-Mak (Medyan)	0-4 (1)
	Ort±Ss	1,34±0,96
	Yok	10 (18,9)
	1 kez	22 (41,5)
	2 kez	15 (28,3)
	≥3 kez	6 (11,3)
Gebelik haftası (hafta+gün)	Min-Mak (Medyan)	6-39 (28+6)
	Ort±Ss	26+2±6+6
Doğum haftası (hafta+gün)	Min-Mak (Medyan)	6-40+1 (34+2)
	Ort±Ss	32+2 ± 7+1
Doğum şekli	Sezaryen doğum	41 (77,4)
	Normal doğum	10 (18,9)
	Abortus	2 (3,8)
PCR pozitifliğinin günü	Min-Mak (Medyan)	2-14 (7)
	Ort±Ss	7,19±2,70
Aşı olma durumu	Var	1 (1,9)
	Yok	52 (98,1)
Entübasyon durumu	Var	29 (54,7)
	Yok	24 (45,3)
Yatış süresi (gün)	Min-Mak (Medyan)	1-146 (8)
	Ort±Ss	17,00±25,79
Mortalite	Ex	5 (9,4)
	Sağ	48 (90,6)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Tablo 2'deki laboratuvar sonuçlarının dağılımına baktığımızda CRP ölçümleri 4 ile 143 mg/L arasında değişmekte olup, ortalama 77,19±34,24 mg/L'dir. Lenfosit sayıları 0,3 ile 1,210³/μL arasında değişmekte olup, ortalama 0,74±0,2210³/μL'dir. Prokalsitonin ölçümleri 0 ile 1 ng/ml arasındadır ve ortalama değer 0,31±0,33ng/ml'dir. Ferritin ölçümleri 25 ile 459 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama 126,75±94,64ng/ml'dir. D-Dimer ölçümleri 0,2 ile 4,3 mg/L arasında olup ortalama ortalaması 1,33±0,96 mg/L'dir. Fibrinojen ölçümleri 124 ile 591 mg/dl arasında olup, ortalaması 425,38±89,67 mg/dl'dir.

	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
CRP (mg/L)	4-143 (74)	77,19±34,24
Lenfosit (10 ³ /μL)	0,3-1,2 (0,8)	0,74±0,22
Prokalsitonin (ng/ml)	0-1 (0,1)	0,31±0,33
Ferritin (ng/ml)	25-459 (106)	126,75±94,64
D-Dimer (mg/L)	0,2-4,3 (1)	1,33±0,96
Fibrinojen (mg/dl)	124-591 (444)	425,38±89,67

CRP: C Reaktif Protein

Entübe edilen ve entübe edilmeyen olguların tanımlayıcı özelliklerini Tablo 3'te karşılaştırdık. Grupların yaş ortalamaları, gravida, parite ve gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Grupların doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Entübe edilen grupta doğum haftası daha erkendir. Doğum şekli ile entübasyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p=0,093; p>0,05); ancak entübe edilen grupta sezaryen doğum oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (%82,8 vs %70,8). PCR testi pozitifliğinin kaçınıcı günü YBÜ ihtiyacı olduğuna baktığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır (p=0,035; p<0,05). Entübe edilen gruptaki hastaların yoğun bakıma geçiş sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Entübe edilen ve entübe edilmeyen olguların YBÜ'ndeki yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,005; p<0,01). Beklenildiği gibi entübe edilen grubun yatış süresi daha uzun bulunmuştur. Mortalite oranlarına baktığımızda entübasyon durumu ve exitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmasa da (p=0,056; p>0,05); exitus ile sonuçlanan 5 hastanın da entübasyon yapılan grupta olduğunu görmekteyiz.

Tablo 3. Tanımlayıcı Özellikler ile Entübasyon Durumunun İlişkisi				
		Entübasyon var (n=29)	Entübasyon yok (n=24)	p
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	20-38 (31)	18-38 (31)	*0,379
	Ort±Ss	29,41±4,13	30,54±5,12	
Gravida (n)	1 kez	7 (24,1)	3 (12,5)	*0,722
	2 kez	7 (24,1)	8 (33,3)	
	3 kez	9 (31,0)	7 (29,2)	
	≥4 kez	6 (20,7)	6 (25,0)	
Parite (n)	Yok	7 (24,1)	3 (12,5)	*0,156
	1 kez	11 (37,9)	11 (45,8)	
	2 kez	10 (34,5)	5 (20,8)	
	≥3 kez	1 (3,4)	5 (20,8)	
Gebelik haftası (hafta+gün)	Min-Mak (Medyan)	6 - 36+6 (26+1)	18 - 38 (29)	*0,186
	Ort±Ss	27+1 ± 7+1	29+4 ± 6+3	
Doğum haftası (hafta+gün)	Min-Mak (Medyan)	6 - 30 (29+2)	25 - 40 (37+3)	*0,001*
	Ort±Ss	29+1 ± 7+6	35+6 ± 3+5	
Doğum şekli	Sezaryen doğum	24 (82,8)	17 (70,8)	*0,093
	Normal doğum	3 (10,3)	7 (29,2)	
	Abortus	2 (6,9)	0 (0)	
PCR pozitifliğinin günü	Min-Mak (Medyan)	3-14 (8)	2-12 (6,5)	*0,035*
	Ort±Ss	7,90±2,53	6,33±2,71	
Aşı olma durumu	Var	0 (0)	1 (4,2)	*0,453
	Yok	29 (100)	23 (95,8)	
Yatış süresi (gün)	Min-Mak (Medyan)	1-146 (12)	1-37 (6)	*0,005*
	Ort±Ss	23,90±32,67	8,67±8,47	
Mortalite	Ex	5 (17,2)	0 (0)	*0,056
	Sağ	24 (82,8)	24 (100)	

^aStudent t Test ^bMann Whitney U Test ^cFisher Freeman Halton Test
^dFisher's Exact Test *p<0,05 **p<0,01
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Tablo 4'te entübe edilen ve entübe edilmeyen olguların laboratuvar sonuçlarındaki inflamatuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Entübasyon durumuna göre CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Entübe edilen grubun CRP sonuçları daha yüksektir. İki grubun lenfosit değerleri karşılaştırıldığında, entübe edilen grubun sonuçları daha düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,002; p<0,01). Entübe edilen ve edilmeyen grubun prokalsitonin değerleri arasında (p=0,001; p<0,01) ve ferritin değerleri arasında (p=0,033; p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Her iki laboratuvar parametresi de entübe edilen grupta daha yüksektir. Entübasyon durumuna göre D-Dimer ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,313; p>0,05). Fibrinojen sonuçlarına baktığımızda ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da (p=0,081; p>0,05); entübasyon yapılan grubun fibrinojen değerlerinin daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Tablo 4. Laboratuvar Sonuçları ile Entübasyon Durumunun İlişkisi				
		Entübasyon var (n=29)	Entübasyon yok (n=24)	p
CRP (mg/L)	Min-Mak (Medyan)	50-143 (95)	4-119 (54,5)	*0,001**
	Ort±Ss	93,17±25,74	57,88±33,66	
Lenfosit (10 ³ /μL)	Min-Mak (Medyan)	0,3-1 (0,6)	0,4-1,2 (0,8)	*0,002**
	Ort±Ss	0,66±0,21	0,85±0,20	
Prokalsitonin (ng/ml)	Min-Mak (Medyan)	0,1-1 (0,3)	0-0,9 (0,1)	*0,001**
	Ort±Ss	0,43±0,36	0,15±0,23	
Ferritin (ng/ml)	Min-Mak (Medyan)	41-386 (107)	25-459 (66,5)	*0,033*
	Ort±Ss	148,21±95,53	100,83±88,65	
D-Dimer (mg/L)	Min-Mak (Medyan)	0,4-4,3 (1)	0,2-2,2 (0,9)	*0,313
	Ort±Ss	1,55±1,16	1,06±0,56	
Fibrinojen (mg/dl)	Min-Mak (Medyan)	124-591 (463)	249-499 (400,5)	*0,081
	Ort±Ss	442,97±100,75	404,13±70,41	

^bMannWhitney U Test *p<0,05 **p<0,01
CRP: C Reaktif Protein

TARTIŞMA

2019 yılından bu yana COVID-19 hastalığının anne ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak YBÜ ihtiyacı olan COVID-19 enfekte gebeler üzerinde yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Yaptığımız çalışmada COVID-19 enfekte gebelerin YBÜ ihtiyacını %4,31, mortalite oranını ise %0,41 bulduk. 2022 yılında yapılan ve 8 çalışmayı içeren bir meta-analizde bu oranlar sırasıyla %4,31 ve %0,90 olarak bulunmuştur (5). Yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hastaların ortalama yaşı 29, gebelik haftaları ise 6 hafta ile 39 hafta arasında değişmekte olup ortalama gebelik haftası 26 hafta 2 gün idi.

Yoğun bakım ünitesinde entübe edilerek takip edilen hastaların oranı %54,7 (n=29) iken, hastaların %45,3'ü (n=24) entübe edilmemiştir. İki grup karşılaştırıldığında anne yaşları, gravida ve pariterleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ortalama doğum haftası entübe edilen grupta 29 hafta iken, entübe edilmeyen grupta 35 hafta olarak bulunmuştur (p=0,001). Bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürde de birçok çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun preterm doğum riskini artırdığı gösterilmiştir (6,7). Adhikari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise COVID-19 enfeksiyonu geçiren gebelerde erken doğum riskinin artmadığı ancak ciddi hastalığı olan olgularda ise erken doğum oranlarının daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (8). Sertel ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada; COVID-19 enfeksiyonunun spontan erken doğumu artırmadığı ancak maternal klinik bulguların kötüleşmesi nedeniyle doğum kararı verilmesinin iyatrojenik erken doğumu artırdığını göstermişlerdir (9).

Çalışmamızda doğum şekli ile entübasyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir ilişki tespit edilmemiştir. Fakat sezaryen oranları entübe olan grupta %82,8, entübe olmayan grupta ise %70,8 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Literatüre baktığımızda ise yapılan iki çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun doğum şeklini etkilemediği ve

sezaryen oranlarını artırmadığı gösterilmiştir (10,11). Bizim çalışmamızdaki sezaryen oranlarının yüksek olmasının sebebini; hastanemizdeki aktif enfeksiyonu olan hastalarda normal doğumun gerçekleştirileceği negatif basınçlı normal doğum odalarının olmaması ve annenin klinik durumunun kötüleşmesi nedeniyle sezaryen kararının alınması olarak açıklayabiliriz.

Hastaların PCR testi pozitifliğinden kaç gün sonra YBÜ ihtiyacı olduğuna baktığımızda ise; entübe olan grupta ortalama 7,9 gün iken diğer grupta 6,3 gün tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Hastalık klinik olarak daha ağır seyrettiği için; toplam YBÜ'ndeki yatış süreleri entübe edilen grupta 23,9 gün, entübe olmayan grupta 8,6 gün olarak bulunmuştur.

COVID-19 enfeksiyonu immun sistemi bozarak kontrolsüz bir bağışıklık cevabına neden olur. Bu hastalarda lenfopeni, lenfosit aktivasyonu ve disfonksiyonu, granülosit ve monosit anormallikleri görülmekte, ayrıca yüksek sitokin ve immünooglobülin seviyeleri tespit edilmektedir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar başvuru sırasında düşük lenfosit değerlerine sahiptir ve lenfopeni ciddi hastalığın habercisi olmaktadır (12,13). Bizim çalışmamızda da hastalığın daha ağır seyrettiği entübe edilen gebe hastalarda lenfosit sayılarının anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Aydın ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer şekilde lökositoz, lenfopeni ve artmış nötrofil sayısının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (14).

Çalışmamızda entübasyon durumuna göre CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Entübe olan grupta CRP değerleri daha yüksek idi. Aydın ve arkadaşları genel YBÜ'nde yatan COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmede inflamasyon indekslerinin önemini araştırdıkları 89 hastayı içeren çalışmalarında, mortalitesi olan grupta CRP değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (14).

Entübe edilen ve edilmeyen grubun prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Prokalsitonin değerleri entübe edilen grupta daha yüksektir. Çin'de COVID-19 tanısı almış 1099 hastayla yapılmış bir çalışmada, klinik seyri hafif olan 596 hastada prokalsitonin seviyelerinin 0,5µg/L'nin altında olduğu sonucuna varılmıştır (15). Yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde prokalsitonin seviyesi 0,5µg/L'nin üzerinde olan COVID-19 hastalarının, prokalsitonin seviyesi daha düşük olanlara göre ciddi enfeksiyon riskinin 5 kat fazla olduğu belirtilmiştir (16).

Yapılan çalışmalarda kliniği ağır seyreden COVID-19 vakalarında ferritin seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (17). Klinik seyri ağır olan, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında ferritin yüksekliğinin sebebi olarak sitokin fırtınası sonucu gelişen hiperinflamasyon ve buna bağlı çoklu organ yetmezliğiyle seyreden hiperferritinemik sendrom olduğu ileri sürülmüştür (18). Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde klinik seyri ağır olan hastalarda ve ölüm vakalarında, bir veya daha fazla ek hastalığı olan hastalarda, yoğun bakım ünitesi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta popülasyonunda ferritin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır (19). COVID-19 olan gebelerde ferritin düzeyleriyle ilgili çalışmalar ise sınırlıdır. Biz de çalışmamızda entübasyon ihtiyacı olan grupta; literatür ile uyumlu olarak ferritin

düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk.

Fibrinojen sonuçlarına baktığımızda ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte entübasyon yapılan grubun fibrinojen değerlerinin yüksek olması dikkat çekicidir. Enfeksiyöz hastalıklarda vücudun bağışıklık yanıtının ilk aşamasında, pıhtılaşma sistemi aktifleşerek dokuda kan akımının yavaşlamasına yol açmaktadır. Sonraki aşamasında ise yavaşlamış kan akımı nedeniyle damardan dışarı çıkarak dokuya göç eden nötrofiller, lenfositler ve lokal makrofajlar devreye girmektedir (20). Yani inflamatuvar yolaklar ile hemostatik mekanizmalar birlikte çalışmaktadır (21). Bi ve arkadaşlarının yaptıkları COVID-19 enfeksiyonu olan 113 hastanın retrospektif analizine dayanan çalışmada da bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde klinik seyri ağır olan grupta; fibrinojen seviyelerinin hafif seyreden gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (22). Güvey ve arkadaşları da COVID-19 enfeksiyonu olan 125 gebe ve sağlıklı 40 gebe hastayı dahil ettikleri çalışmalarında; COVID-19 pozitif hastalarda ve bu hastalardan da klinik seyri ağır olan grupta fibrinojen seviyelerini yüksek bulmuşlardır (23).

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanları; tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Ancak literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak; YBÜ'nde yatan COVID-19 enfekte gebelerde hastalığın ağırlığına göre ferritin, fibrinojen ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin COVID-19 enfeksiyonunun klinik seyrine olan etkisini inceledik. Bu bakımdan literatüre katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz.

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle YBÜ'nde takip edilen gebelerden entübe olan grupta, ortalama doğum haftasının daha erken ve YBÜ'nde kalış süresinin daha uzun olduğunu gördük. Entübe olan grupta CRP değerlerinin daha yüksek, lenfosit sayısının daha düşük, prokalsitonin ve ferritin değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koyduk. Fibrinojen değerlerini ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da entübe olan hastalarda daha yüksek tespit ettik. Sonuç olarak; bu veriler göstermektedir ki kan tahlillerindeki inflamatuvar parametreler hastalığın şiddetini bir dereceye kadar yansıtabilir. Bu nedenle hastalığın prognozunu öngörmede ve klinik yönetiminde bu belirteçler dikkate alınarak kullanılabilir.

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Tarih: 23.06.2022 Etik Kurul Dosya No:2022-70)

Araştırmacıların Katkı Oranı: Tüm yazarlar makalenin tüm aşamalarına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Hasta onamı: Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Frolova NI, Surina MN. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec; 35(25):5427-5430.
2. Antonakou A. The latest update on the effects of COVID-19 infection in pregnancy. *Eur J Midwifery.* 2020 Apr 28; 4:12.
3. Wang PH, Lee WL, Yang ST, Tsui KH, Chang CC, Lee FK. The impact of COVID-19 in pregnancy: part I. Clinical presentations and untoward outcomes of pregnant women with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2021 Sep 1; 84(9):813-820.
4. Collin J, Bystrom E, Carnahan A, Ahrne M. PublicHealth Agency of Sweden's brief report: pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul; 99(7):819-822.
5. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, Liang Q, Liang M, Ding X, Lowe S, Bentley R, Sun Y. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022 Jun;56:188-195.
6. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021 Apr 19; 193(16)
7. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370:m3320.
8. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Netw Open.* 2020; 3:e2029256.
9. Sertel E, Demir M. Evaluation of the effects of COVID-19 disease and the trimester in which the disease is diagnosed on obstetric and neonatal outcomes: A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Feb; 49(2):614-624.
10. Hekimoğlu B, Aktürk AF. Effects of COVID-19 pandemic period on neonatal mortality and morbidity. *Pediatr Neonatol.* 2022; 63:78-83
11. Taghavi SA, Heidari S, Jahanfar S, Amirjani S, Ajramkani A, Azizi-Kutenaee M, et al. Obstetric, maternal and neonatal outcomes in COVID-19 compared to healthy pregnant women in Iran: a retrospective, case-control study. *Middle East Fertil Soc J.* 2021; 26:17.
12. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *Med Rxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.17.20024166.
13. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1131-1134.
14. Aydın C, Alpsoy Ş, Yıldırım İ, Gültekin A, Arar MC, Engin M, Amaç B. Predictive Values of Inflammation Indexes in Predicting Mortality in Patients with COVID 19 Hospitalized in General Intensive Care Unit. *Online Turkish Journal of Health Sciences* 2022; 7(1):32-39.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Apr 30; 382(18):1708-1720.
16. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 505:190-191.
17. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J* 2020 Aug; 22(8):494-500.
18. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* 2020; 19:102573.
19. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020;34: e23618
20. Minasyan H, Flachsbar F. Blood coagulation: a powerful bactericidal mechanism of human innate immunity. *Int Rev Immunol.* 2019; 38(1):3-17.
21. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: Can we view them separately? *Blood* 2009; 114(12):2367-2374.
22. 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.* 2020 Jul 3; 31(5):674-679.
23. Güvey H, Çalışkan CS, Çelik S, Yılmaz M, Yılmaz Z. Ferritin, Fibrinojen ve Prokalsitonin Düzeyleri Gebelerde COVID-19 Klinik Seyrini Nasıl Etkiler? *Sakarya Tıp Dergisi* 2021; 11(4):940-946.