

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenmiş ileri anne yaşına sahip kadınlarda maternal ve perinatal sonuçlar (Faz 2): WAPM (Dünya Perinatal Tıp Birliği) COVID-19 Çalışma Grubu

Francesco D'Antonio¹ , Cihat Şen² , Daniel Di Mascio³ , Alberto Galindo⁴ , Cecilia Villalain⁴ , Ignacio Herraiz⁴ ; WAPM (Dünya Perinatal Tıp Birliği) COVID-19 Çalışma Grubu*

¹Chieti Üniversitesi, Fetal Bakım ve Yüksek Riskli Gebelik Merkezi, Chieti, İtalya

²Perinatal Tıp Vakfı ve Memorial Babçelievler Hastanesi Perinatal Tıp Bölümü, İstanbul

³Roma Sapienza Üniversitesi, Anne ve Çocuk Sağlığı ve Üroloji Bilimleri Bölümü Dalı, Roma, İtalya

⁴12 de Octubre Üniversitesi Hastanesi, Anne ve Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Ağı, Fetal Tıp Birimi, Madrid, İspanya

Özet

Amaç: SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile komplike gebeliklerin sonucunu belirlemede ileri anne yaşının (İAY) rolüne ışık tutmak.

Yöntem: Çok ulusal kohort çalışmasına, 4 Nisan 2020 ile 28 Ekim 2020 tarihleri arasında Avrupa, ABD, Güney Amerika, Asya ve Avustralya'daki 27 farklı ülkede bulunan 76 merkezden laboratuvar teyitli SARS-CoV-2 enfeksiyonlu kadınlar dahil edildi. Primer sonuç, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış, mekanik ventilasyon kullanımı (entübasyon, sürekli pozitif hava yolu basıncı ihtiyacı, ekstra-korporeal membran oksijenizasyonu olarak tanımlanmıştır), şiddetli respiratuvar semptomlar (dispne ve nefes darlığı dahil) veya ölüm dahil maternal mortalite ve morbiditenin bileşik ölçümüydü.

Bulgular: Çalışmaya, nazal ve faringeal sürüntü örneklerinde RT-PCR (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) ile pozitif SARS-CoV-2 sonuçlarına sahip 887 gebe çalışmaya dahil edildi (ileri anne yaşına sahip olan 235 olgu ve ileri anne yaşına sahip olmayan 652 olgu). Bileşik advers maternal sonuç riski, 35 yaş altındaki gruba kıyasla 1.99 OR (olasılık oranı) ile (%95 CU 1.4-2.9; p=0.002) İAY grubunda daha yüksekti. Benzer şekilde 35 yaşından büyük kadınlarda da hastaneye yatış (OR: 1.88, %95 GA 1.4-2.5; p<0.001), şiddetli respiratuvar semptom varlığı (OR: 1.53, %95 GA 1.0-2.3; p=0.04) ve/veya YBÜ'ye yatış (OR: 2.00, %95 GA 1.1-3.7; p=0.003) riski daha yüksekti, ancak perinatal sonuç riski bakımından hiçbir fark bulunmadı.

Sonuç: İleri anne yaşı, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla komplike gebeliklerde advers maternal sonuç için bağımsız bir risk faktörüdür. Maternal sonucu iyileştirebilmek için, elektif hospitalizasyon ve/veya uzun süreli takip dahil kişiselleştirilmiş bir yönetimden faydalanabilecek kadınların alt kümesini tespit edebilmek amacıyla gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen kadınlarda doğru risk sınıflandırması gereklidir.

Anahtar sözcükler: SARS-CoV-2, COVID-19, Koronavirüs, enfeksiyon, gebelik.

Abstract: Maternal and perinatal outcomes in women with advanced maternal age affected by SARS-CoV-2 infection (Phase-2): The WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19

Objective: To elucidate the role of advanced maternal age (AMA) in determining the outcome of pregnancies complicated by SARS-CoV-2 infection.

Methods: Multinational cohort study included women with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection from 76 centers in 27 different countries in Europe, United States, South America, Asia and Australia from 04 April 2020 till 28 October 2020. The primary outcome was a composite measure of maternal mortality and morbidity including admission to intensive care unit (ICU), use of mechanical ventilation (defined as intubation, need for continuous positive airway pressure, extra-corporeal membrane oxygenation), severe respiratory symptoms (including dyspnea and shortness of breath) or death.

Results: Eight hundred and eighty seven pregnant women were included in the study who were positive SARS-CoV-2 results by RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) on their nasal and pharyngeal swab specimens (235 with and 652 with no AMA). The risk of composite adverse maternal outcome was higher in AMA group compared to that of under 35 years of age group, with an OR of 1.99 (95% CI 1.4-2.9; p=0.002). Likewise, women >35 years were also at higher risk of hospital admission (OR: 1.88, 95% CI 1.4-2.5; p<0.001), presence of severe respiratory symptoms (OR: 1.53, 95% CI 1.0-2.3; p=0.04) and/or admission to ICU (OR: 2.00, 95% CI 1.1-3.7; p=0.003); however, no difference was observed in terms of perinatal outcome risk.

Conclusion: Advanced maternal age is an independent risk factor for adverse maternal outcome in pregnancies complicated by SARS-CoV-2 infection. Accurate risk stratification of women presenting with suspected SARS-CoV-2 infection in pregnancy is warranted in order to identify a subset of women who may benefit from a personalized management, including elective hospitalization and/or prolonged surveillance in order to improve maternal outcome.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus, infection, pregnancy.

Yazışma adresi: Dr. Francesco D'Antonio, Chieti Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Yüksek Riskli Gebelik ve Fetal Bakım Merkezi, Chieti, İtalya. **e-posta:** dantoniofra@gmail.com / **Geliş tarihi:** 1 Şubat 2021; **Kabul tarihi:** 9 Mart 2021

Bu yazının atf künyesi: D'Antonio F, Şen C, Di Mascio D, Galindo A, Villalain C, Herraiz I, et al.; WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes in women with advanced maternal age affected by SARS-CoV-2 infection (Phase-2): The WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Perinatal Journal 2021;29(1):71-78. doi:10.2399/prn.21.0291011
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210291011

*Tam yazar listesi ve kurum bilgileri makalenin sonunda verilmiştir.

ORCID ID: F. D'Antonio 0000-0002-5178-3354; C. Şen 0000-0002-2822-6840; D. Di Mascio 0000-0002-6560-3393; A. Galindo 0000-0002-1308-1474; C. Villalain 0000-0002-9456-4100; I. Herraiz 0000-0001-6807-4944

Giriş

2019 sonlarında yayılmaya başlayan Şiddetli Akut Respiratuvar Sendrom Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu bugün hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yeni enfekte olgular, hospitalizasyon, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve ölü sayısını dünya çapında günlük olarak artmaktadır.^[1,2] Pandeminin başlangıcından itibaren, gebelik sırasında ortaya çıkan kendine özgü kardiyovasküler ve respiratuvar maternal adaptasyonlar nedeniyle gebeliğin, genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir maternal mortalite ve morbidite yükü ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.^[3,4]

Bugüne kadar maternal ve perinatal sonuçlar yönünden gebelikte SARS-CoV-2 seyrini değerlendiren çeşitli kohort çalışmaları ve sistematik derlemeler yayınlanmıştır.^[5-8] Gebelikte güven veren düşük maternal-perinatal mortalite ve dikey geçiş oranlarına karşın, aynı yaştaki gebe olmayan kadınlara kıyasla YBÜ'ye maternal yatış riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir.^[8-10]

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gebelikteki şiddetinin birçok risk faktörüyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu faktörler arasında anne yaşının, advers maternal sonuç için bağımsız bir ek risk olduğu bulunmuştur.^[9] Henüz bu enfeksiyon ile komplike gebeliklerde maternal yaş ile sonuç arasındaki ilişkiye yönelik veriler çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı, SARS-CoV-2 enfeksiyonu testi pozitif olan gebelerden oluşan çok uluslu bir kohortta ileri anne yaşına sahip gebelerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sonucunu bildirmektir.

Yöntem

Bu çalışma, 4 Nisan 2020 ve 28 Ekim 2020 tarihleri arasında laboratuvar teyitli SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı alan gebeleri içeren çok uluslu, prospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışma, Dünya Perinatal Tıp Birliği (WAPM) COVID-19 Çalışma Grubu tarafından 27 farklı ülkedeki (ABD, Almanya, Arjantin, Avustralya, Belçika, Brezilya, Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Ekvator Ginesi, Finlandiya, Hindistan, İspanya, İsrail, İtalya, Kolombiya, Kosova Cumhuriyeti, Kuzey Makedonya, Meksika, Peru, Portekiz, Romanya, Rusya, Sırbistan, Slovenya, Şili, Türkiye ve Yunanistan) 76 merkezde açık ve İnternet tabanlı veri tabanı çalışması olarak tasarlandı. Çalışma WAPM tarafından onaylandı. Etik onay Napoli Federico II Üniversitesi Etik Ku-

rulundan alındı (no: 145/2020). Çalışmanın 4 Nisan 2020 ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasındaki verilerini içeren ilk fazı daha önce yayınlandı.^[4] Daha sonra ek veriler (fetal ve neonatal sonuçlara ilişkin daha fazla bilgiler) ilave edilerek WAPM COVID-19 Çalışması Faz 2, yeni veri tabanı için katkı sağlayanlarca tekrar değerlendirildi. Değerlendirmeye sadece PCR ile doğrulanmış olgular dahil edildi. Pozitif PCR testi olmaksızın klinik tanı alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

SARS-CoV-2 tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) geçici kılavuzuna göre konuldu.^[11] Doğrulanmış SARS-CoV-2 olgusu, nazal ve faringeal sürüntü örneklerinden gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle alınan pozitif sonuç olarak tanımlandı.^[11,12]

Çalışmaya dahil edilen merkezlerde kadınlar, çoğunlukla semptomlara veya temas geçmişine sahip olmaları nedeniyle nazal ve faringeal sürüntüleri kullanılarak RT-PCR ile test edildi.

SARS-CoV-2 sonuçları pozitif olan annelerin bebekleri genellikle doğumdan sonraki 24 saat içinde oro-nazofaringeal sürüntü RT-PCR ile test edildi. Yakın zamanda temas geçmişi, klinik semptomlar veya belirtiler, laboratuvar bulguları ve maternal ve perinatal sonuçlara ilişkin veriler toplandı. Tüm tıbbi kayıtlar anonimleştirildi ve WAPM veri platformu aracılığıyla Napoli Federico II Üniversitesindeki (Napoli, İtalya) koordinatör merkeze gönderildi. Veriler bilgisayarlı veri tabanına girildi ve çapraz kontrolden geçirildi. Eksik veri olasılığına karşı aydınlatma talepleri her katılımcı merkezin koordinatörüne gönderildi.

Primer sonuç, maternal mortalite ve morbidite oranlarını (YBÜ'ye yatış, mekanik ventilasyon kullanımı [entübasyon, sürekli pozitif hava yolu basıncı ihtiyacı, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu], şiddetli respiratuvar semptomlar [dispne ve nefes darlığı dahil]) karşılaştırmaktı. Sekonder sonuçlar ise, düşük, intrauterin ölüm (İÜÖ), neonatal ölüm (NNÖ), perinatal ölüm (PNÖ) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış dahil advers perinatal sonucun bileşik ölçümü idi. Düşük, gebeliğin 22. haftasından önce gebelik kaybı olarak; intrauterin ölüm, gebeliğin 22. haftasında veya sonrasında fetal kayıp; neonatal ölüm, yaşamın ilk 28 günü içinde canlı doğan bebeğin ölümü olarak tanımlandı. Perinatal ölüm ise, intrauterin ölüm veya neonatal ölüm olarak tanımlandı.

YBÜ'ye maternal yatışa ve YYBÜ'ye neonatal yatışa yönelik kriterlere ilişkin ek bilgiler başka bir yayında daha kapsamlı şekilde açıklanmıştır.^[4]

İAY grubunun tüm sonuçları, İAY olmayan grubun sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Analiz amacıyla İAY>35 yaş olarak tanımlandı. 40 yaş üzeri kadınları dikkate alan alt grup analizi de yapıldı.

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) sürüm 19.0 (IBM Inc., Armonk, NY, ABD) ve Stata, sürüm 13.1 (Stata Corp., College Station, TX, ABD, 2014) paket programları kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) ile sunulurken, kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. İkili verilerin tek değişkenli karşılaştırmaları, süreklilik düzeltmesi ile Fisher kesin testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, parametrik veriler için eşit grup içi varyanslar varsayarak analiz yapmak amacıyla Student t testi ve parametrik olmayan

veriler için Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Primer sonucun potansiyel prediktörlerini değerlendirmek için çok değişkenli analiz yapıldı. Lojistik regresyon, %95 güven aralığı (GA) ile olasılık oranı (OR) veya düzeltilmiş OR (aOR) olarak bildirildi. <0.05 p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma dönemi boyunca, 27 farklı ülkedeki 76 merkezden nazofaringeal sürüntü RT-PCR ile SARS-CoV-2 testi pozitif olan 887 tekil viyabl gebelik dahil edildi. Bunların 652'si 35 yaşından küçük, 235'i 35 yaşından büyük ve 67'si 40 yaşından büyüktü. Çalışma popülasyonunun genel özellikleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

İAY grubu ve İAY olmayan grup arasında enfeksiyon tanısında ortalama gestasyonel yaş yönünden fark

Tablo 1. Gebelerin farklı özelliklerinin ileri yaşta olmayanlarla karşılaştırılması.

Özellik	<35 yaş (n=652)	≥35 yaş (n=235)	p değeri	≥40 yaş (n=67)	p değeri
Maternal ve gebelikle ilgili özellikler					
Enfeksiyon tanısı esnasında gestasyonel yaş (hafta)	25.41±8.1	26.35±8.9	0.134	30.78±8.9	<0.001
Nulliparite	30.5 (199)	44.7 (105)	0.001	43.3 (29)	0.039
Gebelik öncesi veya esnasında sigara içme alışkanlığı	4.6 (30)	0.9 (2)	0.007	1.5 (1)	0.349
Yüksek riskli gebelikler	17.3 (113)	(95)	<0.001	67.1 (45)	<0.001
Klinik, radyoloji ve laboratuvar bulguları					
Semptomatik enfeksiyon	56.1 (366)	64.3 (151)	0.039	58.2 (39)	0.797
Respiratuvar semptomlar	32.7 (213)	44.7 (105)	0.719	40.3 (27)	0.701
Non-respiratuvar semptomlar	30.7 (200)	34.0 (80)	0.368	31.3 (21)	0.601
Sadece non-respiratuvar semptomlar	22.5 (147)	19.6 (46)	0.358	17.9 (12)	0.442
Ateş	28.1 (183)	31.1 (73)	0.402	23.9 (16)	0.567
Öksürük	23.5 (153)	35.7 (84)	0.001	44.8 (30)	0.001
Miyalji	16.0 (104)	22.6 (53)	0.028	47.8 (32)	0.001
Anosmi	5.4 (35)	9.8 (23)	0.030	7.5 (5)	0.409
Gastrointestinal semptomlar	3.5 (23)	1.7 (4)	0.190	1.5 (1)	0.717
Lenfopeni	48.6 (317)	43.8 (103)	0.223	55.2 (37)	0.308
Trombositopeni	6.0 (39)	8.1 (19)	0.282	9.0 (6)	0.297
Artmış LDH seviyeleri	5.7 (37)	6.8 (16)	0.523	11.9 (8)	0.059
Farmakolojik tedaviler					
DMAH	17.5 (114)	29.4 (69)	<0.001	50.7 (34)	<0.001
Antibiyotikler	27.5 (179)	38.7 (91)	0.002	67.2 (45)	<0.001
Herhangi bir ilaç	20.6 (134)	31.9 (75)	0.001	58.2 (39)	<0.001
Hidroksiklorokin	15.5 (99)	29.4 (69)	<0.001	53.7 (36)	1.00

LDH: Laktat dehidrojenaz; DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

yoktu (sırasıyla 25.4±8.1'e karşı 26.4±8.9, p=0.134). Nulliparite insidansı (%44.7'ye karşı %30.5, p=0.001) ve yüksek riskli gebelikler (ör. gebelik komplikasyonlarına yol açan gebelik önce si ya da gestasyonel tıbbi durumlar) (%40.4'e karşı %17.3, p<0.0001) İAY grubunda, İAY olmayan gruptan daha yüksekti. Farklı klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularını kontrol ederken, İAY grubundaki kadınların semptomatik bir enfeksiyonu olması daha olasıyken (%64.3'e karşı %56.1, p=0.039), iki çalışma grubu arasında respiratuvar veya non-respiratuvar semptomlar, ateş, lenfopeni, trombotopeni veya artmış serum LDH seviyelerinin gelişmesi arasında bir fark yoktu (**Tablo 1**).

Bileşik advers maternal sonuç riski, 35 yaşından küçük olanlara kıyasla İAY grubundaki kadınlarda daha yüksekti (OR: 1.99, %95 GA 1.4–2.9; p<0.001) (**Tablo 2**). Benzer şekilde kadınlar, hastaneye yatış (OR: 1.88, %95 GA 1.4–2.5; p<0.001), şiddetli respiratuvar semptom varlığı (OR: 1.53, %95 GA 1.0–2.3; p=0.045) ve YBÜ'ye yatış (OR: 2.00, %95 GA 1.1–3.7; p=0.035) yönünden de daha büyük bir risk altındayken, iki grup arasında advers perinatal sonuç riski bakımından hiçbir fark bulunmadı.

Analiz 40 yaş üzeri kadınlara kısıtlandığında, bileşik advers maternal sonuç riski 40 yaş altı kadınlara kıyasla 40 yaş üzeri kadınlarda daha yüksekti (OR: 2.53, %95 GA 1.4–4.5; p=0.006). Benzer şekilde 40 yaş üzeri kadınlar, hastaneye yatış (OR: 1.89, %95 GA 1.1–3.1; p=0.016), şiddetli respiratuvar semptom gelişimi (OR: 2.28, %95

GA 1.2–4.2, p=0.012), YBÜ'ye yatış (OR: 3.26, %95 GA 1.4–7.5; p=0.010) ve/veya invazif ventilasyon ihtiyacı (OR: 4.18, %95 GA 1.6–11.2; p=0.009) yönünden daha yüksek riske sahipti. Lojistik regresyon analizinde, İA>35 (OR: 3.12, %95 GA 2.2–5.7; p=0.002), yüksek riskli gebelik varlığı (OR: 4.12, %95 GA 3.1–6.311; p=0.001) ve nulliparite (OR: 3.11, %95 GA 2.9–6.2; p=0.001), bağımsız olarak advers maternal sonuç ile ilişkiliydi.

Tartışma

Yetmiş altı farklı merkezden SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebelere yönelik WAPM'nin çok uluslu kohort çalışmasının bu ikinci analizi, bileşik advers maternal sonuç, şiddetli respiratuvar semptomları ve YBÜ'ye yatış risklerinin İAY grubundaki gebelerde daha genç kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, ileri anne yaşının SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla komplike olan gebeliklerin sonuçları üzerindeki rolünü kapsamlı şekilde değerlendiren ilk çalışmadır. WAPM çalışması, pandeminin başlangıcından itibaren toplanan verilerle, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebelere yönelik en büyük kohortlardan biri olmuştur. Sadece doğrulanmış SARS-CoV-2 olgularının dahil edilmesi, büyük örneklem boyutu, farklı birçok ülkeden tersiyer merkezlerin ve yerel hastanelerin dahil edilmesi ve incelenen sonuçların büyüklüğü çalışmanın güçlü yanlarıdır.

Tablo 2. Gebelerdeki farklı maternal ve fetal sonuçların ileri yaşta olmayanlarla karşılaştırılması.

	<35 yaş (n=652)	≥35 yaş (n=235)	p değeri	≥40 yaş (n=67)	p değeri
Bileşik advers maternal sonuç	14.4 (94)	25.1 (59)	<0.001	30.0 (20)	0.006
Hastanede yatışta	35.3 (230)	50.6 (119)	<0.001	50.7 (34)	0.016
Şiddetli respiratuvar semptomlar	12.1 (79)	17.4 (41)	0.045	23.9 (16)	0.012
Yoğun bakım ünitesinde yatış	4.0 (26)	7.7 (18)	0.035	11.9 (8)	0.010
İnvazif ventilasyon	2.3 (15)	4.3 (10)	0.165	9.0 (6)	0.009
Maternal ölüm	0.3 (2)	0.4 (1)	1.000	1.5 (1)	0.255
Bileşik advers fetal sonuç	11.2 (73)	13.2 (31)	0.410	14.9 (10)	0.420
Düşük	2.5 (16)	2.6 (6)	1.000	6.0 (4)	0.107
Intrauterin ölüm	0.5 (3)	0.9 (2)	0.612	0 (0)	1.000
Neonatal ölüm	0.8 (5)	1.3 (3)	0.443	0 (0)	1.000
Perinatal ölüm	1.2 (8)	2.1 (5)	0.346	0 (0)	1.000
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış	7.5 (49)	9.8 (23)	0.268	9.0 (6)	0.630
Dikey geçiş	0.6 (4)	2.1 (5)	0.061	4.5 (3)	0.021

Çalışmanın temel kısıtlılığı, çalışma popülasyonunun ağırlıklı olarak semptom ve temas nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesiyle başvuran ve dolayısıyla test edilen kadınlardan oluşması ve bu nedenle çalışma kohortunda sezgisel olarak daha düşük asemptomatik kadın yüzdesine sebep olmasıdır. Ayrıca, ülkelerin farklı gelir seviyeleri ve sağlık sistemleri ve hem annenin hem de fetüsün yönetimindeki heterojenlik, perinatal sonuçları bağımsız şekilde etkilemiş olabilir.

Doğumu geciktiren kadınlar, daha genç yaşta gebe kalmalara kıyasla düşük, fetal anomali, preeklampsi, gestasyonel diyabet ve sezaryen doğum dahil advers gebelik sonucu yönünden artmış riske sahiptir.^[13,14] Bu tür bir ilişkinin nedeni, potansiyel olarak ileri yaşta gebeliği etkileyen daha yüksek oranda kronik morbiditelere dayanabilir.

Bu çalışmada, pregestasyonel veya gestasyonel komorbiditelerden bağımsız olarak ileri anne yaşının SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla komplike gebeliklerde advers sonuçlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmekteyiz. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gebelikteki seyri, daha ciddi bir klinik seyre eğilimli olabilecek gebelikteki fizyolojik değişiklikler nedeniyle gebe olmayan akranlarına kıyasla daha yüksek maternal respiratuvar morbidite riski taşıdığı yaygın şekilde bildirilmiştir.^[3-9]

Bu konuda yakın bir tarihte yayınlanan en büyük sistematik derlemelerden birinde yazarlar, aynı üreme çağındaki gebe olmayan kadınlara kıyasla COVID-19'dan etkilenmiş gebelerin YBÜ'ye yatmaya ve invazif ventilasyona anlamlı şekilde daha fazla ihtiyaç duyabileceğini ve artmış anne yaşının, daha yüksek VKİ değerinin, kronik hipertansiyonun ve daha önceden var olan diyabetin tamamının gebelikte daha ciddi bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir.^[9]

İAY ve advers gebelik sonucu arasındaki bağımsız ilişkiye yönelik olası bir açıklama, bu kadınların daha önceki gebeliklerindeki maternal kronik rahatsızlıkların yüksek insidansına dayanabilir. Ancak İAY ve advers maternal sonuç arasındaki ilişki lojistik regresyon analizinde sürmüştür ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla komplike gebeliklerin sonucunu belirlemede İAY'nin bağımsız katkısına işaret etmektedir. Gebelik, respiratuvar ve kardiyovasküler sistemlerde anne ve fetüsün artmış metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için önemli olan belirgin değişikliklere neden olmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte respira-

tuvar fizyolojideki ilgili değişikliklerin, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilendiklerinde bu kadınları daha yüksek pulmoner komplikasyon geliştirme riskine yatkın hale getirebilmesi akla yatkındır.

Bu çalışmanın bulguları, maternal respiratuvar sonucu maksimize etmek amacıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla komplike gebeliklerin doğru risk sınıflandırmasını desteklemektedir. Komorbiditelere ve ileri yaşta sahip gebelikler, komplikasyon geliştirme konusunda daha yüksek risk altındadır.^[15] Hafif semptomlara sahip veya elektif hastane yatışlı kadınların uzun süreli takibi maternal sonucu geliştirmek için makul bir seçenek olabilir; ancak bu varsayım, randomize kontrollü çalışmalarla teyide ihtiyaç duymaktadır.

Sonuç

İleri anne yaşı, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla komplike gebeliklerde advers maternal sonuç için bağımsız bir risk faktörüdür. Maternal sonucu iyileştirebilmek için, uzun süreli takip veya elektif hospitalizasyon dahil kişiselleştirilmiş bir yönetimden faydalanabilecek kadınların alt kümesini tespit edebilmek amacıyla gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen kadınlarda doğru risk sınıflandırması gereklidir.

WAPM (Dünya Perinatal Tıp Birliği) COVID-19 Çalışma Grubu

Katılımcılar çalışmaya katılmalarına göre aşağıda sıralanmıştır:

Francesco D'Antonio¹, Cihat Şen^{2,3}, Daniele Di Mascio⁴, Alberto Galindo⁵, Cecilia Villalain⁵, Ignacio Herraiz⁵, Resul Arısoy³, Ali Ovayolu⁶, Hasan Eroğlu⁶, Manuel Guerra Canales⁷, Subhashini Ladella⁸, Liviu Cojocaru⁹, Özhan Turan⁹, Şifa Turan⁹, Eran Hadar¹⁰, Noa A. Brzezinski-Sinai¹⁰, Sarah Dollinger¹⁰, Ozlem Uyanıklar¹¹, Sakine Rahimli Ocakoğlu¹¹, Zeliha Atak¹¹, Tanja Premrursen¹², Lilijana Kornhauser-Cerar¹², Mirjam Drušković¹², Liana Ples¹³, Reyhan Gündüz¹⁴, Elif Ağaçayak¹⁴, Javier Alfonso Schvartzman¹⁵, Mercedes Negri Malbran¹⁵, Marco Liberati¹, Francesca Di Sebastiano¹, Ludovica Ortonzi¹, Chiara Cerra¹, Danilo Buca¹, Angelo Cagnacci¹⁶, Arianna Ramone¹⁶, Fabio Barra¹⁶, Andrea Carosso¹⁷, Chiara Benedetto¹⁷, Stefano Cosma¹⁷, Axelle Pintiaux¹⁸, Caroline Daelemans¹⁸, Elena Costa¹⁸, Ayşegül Özel¹⁹, Murat Muhçu¹⁹, Jesús S Jimenez Lopez²⁰, Clara Alvarado²¹, Anna Luengo Piqueras²², Dolores Esteban Oliva²², Giovanni Battista Luca Schera²³, Nicola Volpe²³, Tiziana Frusca²³,

Igor Samardjiski²⁴, Slagjana Simeonova²⁴, Irena Aleksioska Papestiev²⁴, Javier Hojman²⁵, Ilgın Türkçüoğlu²⁶, Antonella Cromi²⁷, Antonio Simone Laganà²⁷, Fabio Ghezzi²⁷, Angelo Sirico²⁸, Alessandra Familiari²⁸, Giovanni Scambia²⁸, Zulfiya Khodjaeva Gennady T. Sukhikh²⁹, Ksenia A. Gorina²⁹, Renato Augusto Moreira de Sa³⁰, Mariana Vaz³⁰, Otto Henrique May Feuerschuetze³¹, Anna Nunzia Della Gatta³², Aly Youssef³², Gaetana Di Donna³², Alicia Martinez-Varea³³, Gabriela Loscalzo³³, José Morales Roselló³³, Vedran Stefanovic³⁴, Irmeli Nupponen³⁴, Kaisa Nelskylä³⁴, Rodrigo Ayala³⁵, Rebeca Garrote Molpeceres³⁶, Asunción Pino Vázquez³⁶, Fabrizio Sandri³⁷, Ilaria Cataneo³⁷, Marinella Lenzi³⁷, Esra Tuştas Haberal³⁸, Erasmo Huertas³⁹, Amadeo Sanchez³⁹, Pedro Arango³⁹, Amanda Bermejo⁴⁰, María Monica Gonzalez Alcantara⁴¹, Gökhan Göynümer⁴², Erhan Okuyan⁴³, Ciuhodaru Madalina⁴⁴, Ana Concheiro Guisan⁴⁵, Alejandra Martínez Schulte⁴⁶, Valentina Esposito⁴⁷, Valentina De Robertis⁴⁸, Snezana Zdjelar⁴⁹, Milan Lackovic⁴⁹, Sladjana Mihajlovic⁴⁹, Nelly Jekova⁵⁰, Gabriele Saccone⁵¹, Mehmet Musa Aslan⁵², Maria Carmela Di Dedda⁵³, Maisuri Chalid⁵⁴, Jose Enrique Moros Canache⁵⁵, George Daskalakis⁵⁶, Panos Antsaklis⁵⁶, Enrique Criado Vega⁵⁷, Elisa Cueto⁵⁸, Chiara Taccaliti⁵⁹, Alicia Yeliz Aykanat⁶⁰, Şerife Özlem Genç⁶¹, Bernd Froessler⁶², Petya Angelova Radulova⁶³, Danila Morano⁶⁴, Beatrice Bianchi⁶⁴, Maria Giulia Lombana Marino⁶⁴, Gabriella Meccariello⁶⁵, Bindu Rohatgi⁶⁶, Antonio Schiattarella⁶⁷, Maddalena Morlando⁶⁷, Nicola Colacurci⁶⁷, Andrea Villasco⁶⁸, Nicoletta Biglia⁶⁸, Ana Luiza Santos Marques⁶⁹, Alessandra Gatti⁷⁰, Daniela Luvero⁷⁰, Roberto Angioli⁷⁰, Alejandro Pittaro⁷¹, Albert Lila⁷², Blanka Zlatohlávková⁷³

¹Centre for High-Risk Pregnancy and Fetal Care, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Chieti, Chieti, Italy

²Perinatal Medicine Foundation, Istanbul, Turkey

³Department of Perinatal Medicine, Memorial Hospital, Istanbul, Turkey

⁴Department of Maternal and Child Health and Urological Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

⁵Fetal Medicine Unit, Maternal and Child Health and Development Network, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital 12 de Octubre, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

⁶Cengiz Gökçek Women's and Children's Hospital, Gaziantep, Turkey

⁷Hospital Clinico San Jose, Santiago de Chile, Chile

⁸Community Medical Centers, UCSF Fresno, Fresno, CA, USA

⁹Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD, USA

¹⁰Helen Schneider Hospital for Women, Rabin Medical Center, Petach-Tikva and Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

¹¹Bursa City Hospital, Bursa, Turkey

¹²Department of Perinatology, University Medical Center, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

¹³Department of Obstetrics and Gynecology, Saint John Hospital, UMF Carol Davila Bucharest, Bucharest, Romania

¹⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Dicle University, Diyarbakır, Turkey

¹⁵Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Buenos Aires, Argentina

¹⁶Academic Unit of Obstetrics and Gynaecology, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy

¹⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Sant'Anna Hospital, University of Turin, Turin, Italy

¹⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Erasme, Cliniques Universitaires de Bruxelles, Brussels, Belgium

¹⁹Ümraniye Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey

²⁰Hospital Regional Universitario de Málaga, Malaga, Spain

²¹Clínica del Country, Bogotá, Colombia

²²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

²³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, Italy

²⁴University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Skopje, North Macedonia

²⁵División Obstetricia, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires, Argentina

²⁶Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, SANKO University, Gaziantep, Turkey

²⁷Department of Obstetrics and Gynecology, "Filippo Del Ponte" Hospital, University of Insubria, Varese, Italy

²⁸Department of Obstetrics and Gynaecology, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

²⁹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

³⁰Assistência Obstétrica do Grupo Perinatal, Rio de Janeiro, Brazil

³¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário Polydoro Ernani, Santiago, Brazil

³²Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bologna, Sant'Orsola Malpighi University Hospital, Bologna, Italy

³³Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

³⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology and Intensive Care, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland

³⁵ABC Medical Center, Mexico City, Mexico

³⁶University Clinic Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain

- ³⁷Unit of Obstetrics and Gynecology, Ospedale Maggiore, Bologna, Italy
- ³⁸Hisar Intercontinental Hospital, İstanbul, Turkey
- ³⁹Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Peru
- ⁴⁰Hospital Universitario de Móstoles, Mostoles, Spain
- ⁴¹Hospital Juan A. Fernandez, Buenos Aires, Argentina
- ⁴²Department of Perinatology, Faculty of Medicine, Düzce University, Düzce, Turkey
- ⁴³Batman Maternity and Child Health Hospital, Batman, Turkey
- ⁴⁴Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa Iași, Iași, Romania
- ⁴⁵Alvaro Cunqueiro University Hospital of Vigo, Vigo, Spain
- ⁴⁶Hospital Angeles Lomas, Mexico City, Mexico
- ⁴⁷University of Milan, Milan, Italy
- ⁴⁸Fetal Medicine Unit, Di Venere Hospital, Bari, Italy
- ⁴⁹KBC Dr Dragisa Misovic - Dedinje, Belgrade, Serbia
- ⁵⁰Department of Neonatology, Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Sofia, Bulgaria
- ⁵¹Department of Neuroscience, Reproductive Sciences and Dentistry, School of Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy
- ⁵²Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey
- ⁵³Department Gynecology and Obstetrics, Fornaroli Hospital, Magenta, Italy
- ⁵⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia
- ⁵⁵Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Medico La Paz de Bata, Bata, Ecuatorial Guinea
- ⁵⁶Alexandra Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
- ⁵⁷Division of Neonatology, Hospital Clínico "San Carlos", Madrid, Spain
- ⁵⁸Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Spain
- ⁵⁹Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Italy
- ⁶⁰Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul University-Cerrahpaşa Medical School, Istanbul, Turkey
- ⁶¹Karaman Public Hospital, Karaman, Turkey
- ⁶²Department of Anaesthesia, Lyell McEwin Hospital, Adelaide, Australia
- ⁶³University Hospital of Obstetrics and Gynecology, Sofia, Bulgaria
- ⁶⁴Department of Medical Sciences, Section of Obstetrics and Gynecology, Azienda Ospedaliera-Universitaria Sant' Anna, University of Ferrara, Ferrara, Italy
- ⁶⁵Ostetricia e Ginecologia Universitaria - Ospedale S. Anna e S. Sebastiano, Caserta, Italy
- ⁶⁶Sulochana Clinic, Kolkata, India
- ⁶⁷Department of Woman, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy
- ⁶⁸Academic Division of Obstetrics and Gynecology, Maurizio Umberto I Hospital, University of Turin, Turin, Italy

⁶⁹Instituto de MedFetal e Diagnóstico por Imagem do Amazonas, Manaus, Brazil

⁷⁰Campus Bio Medico, University of Rome, Rome, Italy

⁷¹Hospital Raul F. Larcade, Buenos Aires, Argentina

⁷²Regional Hospital Gjakova, Kosovo, Republic of Kosovo

⁷³Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Neonatology, General Hospital in Prague and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Perlman S. Another decade, another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020;382:760–2. [PubMed] [CrossRef]
2. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. [Internet]. Geneva: WHO. [cited 2020 October 26]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100107. [PubMed] [CrossRef]
4. 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;57:232–42. [PubMed] [CrossRef]
5. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med* 2020;48:950–8. [PubMed] [CrossRef]
6. Huntley B, 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. [PubMed] [CrossRef]
7. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;252:490–501. [PubMed] [CrossRef]
8. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56:15–27. [PubMed] [CrossRef]

9. 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. [PubMed] [CrossRef]
10. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al.; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966. [PubMed] [CrossRef]
11. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Geneva: WHO; 2020.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. [PubMed] [CrossRef]
13. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG* 2017;124:1097–106. [PubMed] [CrossRef]
14. Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG* 2017;124:1235–44. [PubMed] [CrossRef]
15. D'Antonio F, Sen C, D, Mascio D, Galindo A, Villalain C, Herraiz I, et al.; WAPM Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes in high vs low risk-pregnancies affected by SARS-COV-2 infection (Phase-2): The WAPM (World Association of Perinatal Medicine) working group on COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;100329. doi:10.1016/j.ajogmf.2021.100329 [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayıncının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.