

TC  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



PRENATAL MATERNAL COVID-19 AŞISININ GEBELİK SONUÇLARI  
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve AVCI ŞENOL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent DEMİR

Çanakkale/2023

TC  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PRENATAL MATERNAL COVID-19 AŞISININ GEBELİK SONUÇLARI  
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve AVCI ŞENOL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent DEMİR

Çanakkale/2023

## TEŐEKKÜRLER

Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesindeki Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan, ilk günden son güne kadar desteğini esirgemeyen, hem mesleki hem hayata dair tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Bülent DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire ve ebe arkadaşlarıma teşekkür ederim. Asistanlığımın ilk iki yılını geçirdiğim Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma da teşekkürü borç bilirim.

Eğitime başladığım günden bugünlere kadar en büyük destekçim olan, beni yetiştiren, bu sürecin mimarları olan çok kıymetli annem ve babam başta olmak üzere bana yoldaşlık eden kardeşime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık sürecimde hayatıma giren, tüm çabası ve sevgisiyle hayatımı güzelleştiren değerli eşim Ahmet ŞENOL'a ve asistanlığımın son aylarında hayatımıza girmesini beklediğimiz, tez sürecimde motivasyon kaynağım olan yavrumuza varlıkları için çok teşekkür ederim.

Dr. Merve AVCI ŞENOL

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Covid-19, 2019 yılında ortaya çıkan ve kısa sürede dünya çapında büyük sağlık sorunlarına yol açan bulaşıcı bir hastalıktır. Asemptomatik hastalıktan septik şok ve multiorgan yetmezliğine gidebilecek klinik tablolarla seyretmektedir. Toplum sağlığı açısından bu hastalıkla başa çıkmak önem arz etmektedir. Tedavi ve hastalığın önlenmesi ile ilgili deneyimler gün geçtikte artmaktadır. Çok sayıda geliştirilen aşular ile hastalığın önlenmesi hedeflenmektedir. Gebelerin de anne ve bebek sağlığı açısından Covid-19'dan korunmaları gerekmektedir. Etik kurallar dahilinde gebelerin aşı çalışmalarına dahil olmaları uygun görülmemektedir. Bu nedenle gebelerde Covid-19 aşularının güvenliliği ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde doğum yapan prenatal Covid-19 aşısı olan kadınlarla olmayan kadınların gebelik sonuçların karşılaştırmak ve elde edilen verilerin istatistiksel analizlerini literatüre sunmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapmış 954 kadın dahil edilmiştir. Ağustos 2021-Ocak 2023 tarihleri arasında kliniğimizde doğum yapmış olan gebelerin verileri retrospektif olarak taranmış ve Covid-19 aşısı olanlarla olmayanların gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Gebelik sürecinde Covid-19 hastalığı geçirenler, 18 yaş altı gebeler ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmadaki iki grupta anne yaşı, gravida, doğum şekli ve haftası, bebeğin doğum kilosu, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, APGAR skorlaması, pH değerleri, bebeğin prezentasyon şekli, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, mekonyum varlığı, ablasyo plasenta varlığı, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon görülme oranları karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, United States) paket programı kullanıldı ve tüm testlerde istatistiki anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Aşı olan ve olmayan annelerin yaşları karşılaştırılmıştır. İki grubun yaş ortalaması bakımından benzer değerlerde olduğu gözlenmiştir ( $p=0,187$ ). İki grupta da gebeliklerinin 2. gebelik olduğu ve gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir ( $p=0,187$ ). Doğum haftaları ve doğum kiloları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Aşı olan ve olmayan anneler yenidoğan kan gazı pH değerleri bakımından karşılaştırılmıştır. İki grupta yenidoğanların kan gazı pH değerleri bakımından fark gözlenmemiştir ( $p=0,611$ ). Annelerin aşı olma durumları ile düşük sayıları ve parite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ). Aşı olan ve olmayan annelerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ). Aşı olan ve olmayan kadınlarda, doğum şekilleri, bebeğin prezentasyon şekilleri, SGA varlığı, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, mekonyum, ablasyo plasenta, preterm doğum, gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon görülme sıklıkları karşılaştırılmış ve iki grupta da benzer sıklıklarda gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Aşı olmamış annelerde ablasyo plasenta gözlenme sıklığının (%2,8), aşı olmuş annelerde ablasyo plasenta gözlenme sıklığından (%0,7) anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,036$ ).

**Sonuç:** Yaptığımız çalışma neticesinde elde ettiğimiz veriler gebelikte maternal Covid-19 aşısı uygulanmasının prenatal olumsuz sonuçlar ile ilgili olmadığını göstermiştir. Yalnızca ablasyo plasenta oranının aşısız grupta daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Covid-19, Aşı

## ABSTRACT

**Aim:** Covid-19 is an infectious disease that emerged in 2019 and caused major health problems worldwide in a short time. It progresses with clinical pictures that can go from asymptomatic disease to septic shock and multiorgan failure. It is important to cope with this disease in terms of public health. The experience of treatment and prevention of disease is increasing day by day. It is aimed to prevent the disease with a large number of developed vaccines. Pregnant women should also be protected from Covid-19 in terms of maternal and infant health. It is not considered appropriate for pregnant women to participate in vaccination studies within ethical rules. For this reason, data on the safety of Covid-19 vaccines in pregnant women is limited.

The aim of this study is to compare the pregnancy results of women who gave birth in our clinic with prenatal Covid-19 vaccine and women who did not, and to present the statistical analyzes of the obtained data to the literature.

**Methods:** Our study included 954 women who gave birth in Çanakkale 18 Mart University Health Practice and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic. The data of pregnant women who gave birth in our clinic between August 2021 and January 2023 were scanned retrospectively and the pregnancy results of those who had the Covid-19 vaccine and those who did not were compared. Those who had Covid-19 disease during pregnancy, pregnant women under the age of 18 and multiple pregnancies were not included in the study.

In the two groups in the study, maternal age, number of gravida, type and week of delivery, baby's birth weight, low birth weight, preterm birth, APGAR scoring, pH values, infant presentation type, oligohydramnios, polyhydramnios, meconium presence, ablatio placenta presence, gestational diabetes, and gestational hypertension rates have been compared.

SPSS Windows version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, United States) package program was used for statistical analysis and the statistical significance level was accepted as 0.05 in all tests.

**Results:** Ages of vaccinated and unvaccinated mothers were compared. It was observed that the two groups were similar in terms of mean age ( $p=0.187$ ). Pregnancy in the two groups was the second pregnancy and there was no difference between the groups ( $p=0.187$ ). When the weeks of birth and birth weights were compared, it was found that there was no significant difference between the groups ( $p>0.05$ ). There was no difference in blood gas pH values of newborns in the two groups ( $p=0.611$ ). There was no statistically significant difference between the vaccination status of the mothers and the number of miscarriages and parity numbers ( $p>0.05$ ). There was no statistically significant difference between the 1st and 5th minute APGAR scores of the mothers who were and were not vaccinated ( $p>0.05$ ). The rates of delivery, delivery patterns, presence of SGA, oligohydramnios, polyhydramnios, meconium, ablatio placenta, preterm birth, gestational diabetes and gestational hypertension were compared in women with and without vaccination, and they were observed at similar frequencies in the two groups ( $p>0.05$ ). The incidence of ablatio placentae in unvaccinated mothers (2.8%) was found to be significantly higher than the incidence of ablatio placentae in vaccinated mothers (0.7%) ( $p=0.036$ ).

**Conclusion:** The data we obtained as a result of our study showed that the administration of maternal Covid-19 vaccine during pregnancy is not related to negative prenatal outcomes. It was determined that only ablatio placenta ratio was seen more frequently in the unvaccinated group.

**Key Words:** Pregnancy, Covid-19, Vaccine

## İÇİNDEKİLER

İç kapak	i
Teşekkür	ii
Özet	iii
Abstract	v
İçindekiler dizini	vii
Kısaltmalar ve simgeler dizini	ix
Tablolar dizini	x
1. Giriş	1
2. Genel bilgiler	3
2.1. Sars-CoV-2	3
2.1.1. Viroloji	3
2.1.2. Hücreye Giriş ve Patogenez	3
2.1.3. Bulaşma	4
2.1.4. Epidemiyoloji	4
2.2. Klinik Bulgular	5
2.3. Tanı ve Tedavi	6
2.4. Covid-19 Aşıları	7
2.4.1. mRNA Aşıları	8
2.4.2. Vektör Aşıları	9
2.4.3. İnaktif Virüs Aşıları	10
2.4.4. DNA Aşıları	10
2.4.5. Protein Subunit Aşıları	10
2.4.6. Virüs Benzeri Partikül Aşıları	10
2.4.7. Canlı Attenuated Virüs Aşıları	10
2.5. Gebelik ve Covid-19	11
2.6. Gebelik ve Covid-19 Aşısı	12
3. Gereç ve Yöntem	16
4. Bulgular	18



5. Tartışma	26
6. Sonuç	30
7. Kaynaklar	32



## KISALTMALAR VE SİMGELER

- ACE 2:** Angiotensin Converting Enzyme 2
- ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)
- ALT:** Alanin Aminotransferaz
- APGAR:** Apperance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration
- AST:** Aspartat Aminotransferaz
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CDC:** Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)
- CK:** Kreatinin Kinaz
- COVID-19:** Coronavirus Disease 2019
- CRP:** C-Reaktif Protein
- DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit
- E PROTEİN:** Envelope Protein
- FDA:** Food and Drug Administration
- KCFT:** Karaciğer Fonksiyon Testleri
- LDH:** Laktat Dehidrogenenaz
- M PROTEİN:** Membrane Protein
- mRNA:** Messenger Ribonükleik Asit
- N PROTEİN:** Nucleocapsid Protein
- RCOG:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
- RT-PCR:** Real Time Polymerase Chain Reaction (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu)
- SARS:** Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Sendromu)
- SGA:** Small for gestasyonel age (Düşük doğum ağırlığı)
- S PROTEİN:** Spike Protein
- TMPRSS:** Transmembrane protease, serine 2
- WHO:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

## Tablolar Dizini

<b>Tablo 4.1.</b> Kadınların genel demografik ve klinik özellikleri	18
<b>Tablo 4.2.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların yaş ortalamalarının karşılaştırılması	19
<b>Tablo 4.3.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların gebelik sayılarının karşılaştırılması	20
<b>Tablo 4.4.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların parite ve abortus sayılarının karşılaştırılması	20
<b>Tablo 4.5.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların doğum şekli açısından karşılaştırılması	21
<b>Tablo 4.6.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların doğum haftası ve doğum kilolarının karşılaştırılması	21
<b>Tablo 4.7.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların SGA varlığı ve preterm doğum oranlarının karşılaştırılması	22
<b>Tablo 4.8.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların yenidoğan kord kangazı pH değerlerinin karşılaştırılması	22
<b>Tablo 4.9.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların 1. ve 5. dk APGAR skorlarının karşılaştırılması	23
<b>Tablo 4.10.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların bebeğin prezentasyon şekli, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, mekonyum, ablasyon plasenta varlığı dağılımlarının karşılaştırılması	24
<b>Tablo 4.11.</b> Aşı olan ve olmayan kadınların gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon varlığı dağılımlarının karşılaştırılması	25

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs 2019 (Covid-19) yılının son ayında Çin'in Wuhan eyaletinde ilk kez görülmüş olup, kısa sürede küresel salgın haline dönüşmüştür ve bu durum 2020 Martta Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilmiştir (1). Covid-19 enfeksiyonu oluşumuna sebebiyet veren bu virüs başlarda 2019-nCoV olarak adlandırılırken daha sonrasında SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome) adını almıştır (2).

Covid-19 asemptomatik hastalardan septik şoka ve multiorgan disfonksiyonuna kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla kendini gösterir. Sıklıkla görülen semptomlar arasında öksürük, ateş, yorgunluk, bulantı, ishal bulunmaktadır (3).

Covid-19 enfeksiyonunun klinik özelliklerine ilişkin son çalışmalar ve incelemeler, erkeklerin semptomlarının daha yüksek şiddette ve ölümcül olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (4). Ancak bu durumun kadınlar üzerinde de psikolojik, ekonomik ve sosyal olarak son derece olumsuz etkilerinin olduğu aşıkardır. Ayrıca kadınlarda gebelik durumunun Covid-19 enfeksiyonuna yatkınlık oluşturup oluşturmadığı veya daha ağır klinik semptomlara neden olup olmadığı ile ilgili sorular vardır. Gebelik kadın vücudunda bir seri değişikliklerle karakterize bir durum olup, annenin bağışıklığını aşağı regüle edilmiş bir duruma sokar ve sonuç olarak gebe kadınlar genellikle bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasız kabul edilir (5).

Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen veriler, Covid-19'a bağlı ciddi hastalık için gebeliği bir risk faktörü olarak desteklemektedir. Doğurganlık çağındaki gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında gebelerin yoğun bakım ihtiyacı, invaziv ventilasyon ihtiyacı, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektirme ve ölüm oranlarının yüksek olduğu bulunmuştur (6).

Tüm dünya üzerinde son derece olumsuz etkilere sahip bu hastalık için önlemler alınması kaçınılmaz olmuştur. Sosyal mesafe, yüz maskesi ve kişisel hijyen en etkili önlemlerdir ancak bu önlemlerin sürdürülmesi uzun vadede mümkün değildir. Sonuç olarak aşılama ile toplum bağışıklığı, geçmişteki diğer

viral salgın hastalıklarda olduğu gibi en etkili eradikasyon yöntemi haline gelmiştir (7).

Dünya çapında geliştirilen bazı aşilar için WHO tarafından acil kullanım izni verilmiştir ancak gebe kadınların erken aşı çalışmalarından hariç tutulması, kanıta dayalı önerilerde bulunmak için yetersiz veriye yol açarak gebe kadınları aşı uygulama planlarının dışında bırakmıştır (8).

Küresel hale gelmiş bu salgın ile mücadelede bağışıklığın sağlanması hastalığın eradike edilebilmesi için şarttır ancak bu hastalığa ve aşının etkilerine dair yeterli kanıt elde edilebilmesi için uzun zamana ihtiyaç vardır. Anne ve bebek sağlığı açısından gebelerin aşılması ile ilgili sonuçların da elde edilmesi gerekmektedir. Toplumsal özelliklere göre hastalığa veya aşılarla karşı verilen tepkiler farklı olabilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında gebeliği sürecinde aşı olmuş anne adaylarının gebelik sonuçlarının değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışmanın yapılmasına dayanak sağlanmıştır. Çalışmada gebeliklerinin herhangi bir evresinde mRNA Covid-19 aşısı olan kadınların maternal ve fetal/yenidoğan sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Retrospektif inceleme ile aşı olan ve olmayan kadınların demografik özellikleri ile birlikte gebelik sonuçları incelenerek aşının güvenilirliğine dair kanıtlar saptanması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. SARS-COV-2

Koronavirüsler tek sarmallı, zarflı, pozitif RNA virüsleridir (9). Filogenik analiz ve tam genom dizilimi, Covid-19'a neden olan koronavirüs türünün, SARS olarak adlandırılan virüsle aynı alt cinste olmasına rağmen farklı sınıfta yer alan bir betakoronavirüs olduğunu ortaya çıkardı. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi, bu virüsün SARS-CoV-2 olarak adlandırılmasını önermiştir (10). Koronavirüsler başlıca memeliler ve kuşlar arasında yaygın olmakla birlikte yarasalar üzerinde en büyük genotip çeşitliliğine sahiptir (11). Temel olarak dört türde sınıflandırılırlar: Alfa-, Beta-, Delta- ve Gama koronavirüsler. Yedi serotip insanlarda hastalıkla ilişkili bulunmuştur.

#### 2.1.1 Viroloji

Koronavirüs genomu, yapısında bulunan 4 protein tarafından kodlanmaktadır: Spike proteini (S), membrane proteini (M), envelope proteini (E) ve nucleocapsid (N) protein. Zarf ile ilişkili S proteini virüs ile konak reseptörünün bağlanmasına ve hücre içine girişine aracılık eder (10). Spike proteini (S), reseptör bağlanmasından sorumlu S1 alanı ve membran füzyonuna aracılık eden S2 alanı ile viral enfeksiyonun erken basamaklarında önemli rol oynar. Viral zarfın şeklini belirleyen ve en fazla bulunan yapısal protein M proteindir (12). Yapısal proteinlerin en küçüğü ise E proteindir. Enfekte hücrelerde fazla miktarda salgınır fakat viral zarfın yapısına katılan az bir kısmıdır. Virüsün paketlenmesinde ve tomurcuklanmasında görevlidir (13).

#### 2.1.2. Hücreye Giriş ve Patogenez

Spike proteininin, konak hücrede var olan ACE2 (Angiotensin Converting Enzim 2) reseptörüne bağlanarak oluşturduğu bu yapı, konaktaki tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS-2) enziminin aracılığı ile proteoliz

basamaklarına uğrayarak, patojenin hücre içine girişini sağladığı düşünülmektedir (14). SARS-CoV-2'nin insanlarda hücresel giriş reseptörü olarak kabul edilen ACE2 özellikle tip 2 alveollerin epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir (15). ACE2 reseptör ekspresyonu akciğerlerde, kalpte, ileumda, böbreklerde ve mesanede yüksektir (16). SARS-CoV-2 bu hücrelere saldırır ve olgun virionlar yeni hedef hücreleri etkilemek üzere salgılanırlar (17).

### **2.1.3. Bulaşma**

Covid-19 vakalarının çoğunda insandan insana bulaş olduğu bilinmektedir (18). Enfeksiyon tipik olarak damlacık ile bulaşı gösteren solunum semptomları ile karakterize edilir (19). Bununla birlikte, birkaç vaka çalışmasında gastrointestinal semptomlar ve/veya SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bazı hastaların dışkısında da viral RNA veya canlı enfeksiyöz virüs bulunduğu dair kanıtlar bildirilmiştir, bu da başka bir olası yolun fekal-oral bulaşma olabileceğini düşündürmektedir (20). Enfekte kişilere yakın temas Covid-19 enfeksiyonunun en sık görülen bulaş yoludur. Ayrıca nadiren enfekte kişilerin kontaminasyonu nedeni ile yüzeylerden bulaş da mümkündür. Yapılan çalışmalar nadiren anneden fetüse dikey geçiş olabileceğini gösterse de bu durumun önlenmesi amacıyla doğum şeklinin değiştirilmesine, geç kordon klemplenmesine, emzirmenin engellenmesine, ten tene temasın önlenmesine ve anne ve bebeğin ayrı ortamlarda bulunmasına gerek olmadığını göstermiştir (21).

### **2.1.4 Epidemiyoloji**

2019 yılının son günlerinde Çin'deki Wuhan kentinde deniz ürünlerinin toptancılığı ile ilgili sektörde çalışan bazı hastalarda görülen ve etiyolojisi belirsiz pnömoni olguları saptanmıştır (22). Bu durum WHO'nun Çin Ofisi tarafından bildirilmiştir. Bu hastalık, insandan insana bulaş sebebiyle hızla yayılmıştır. Vakaların klinik bulgularında nefes darlığı, ateş, öksürük ve radyolojik görüntülemelerinde akciğerlerde sıklıkla bilateral görülen pnömonik

infiltrasyonlar saptanmıştır (23). Ölümle sonuçlanan vakalar genellikle ileri yaşta olan ve beraberinde sistemik hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, malignite varlığı gibi benzer immünsupresif tablolar) olan kişilerdir (24).

İlk vakalardan elde edilen verilere göre, enfeksiyonun başlangıcı ile semptomların oluşmaya başlamasına kadar geçen kuluçka süresinin, en fazla 12,5 gün olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu sürenin 14 güne kadar çıkabileceği bildirilmiştir (25). Yapılan çalışmalarda hastalığın bulaşıcılığının klinik semptomların ortaya çıkmasından iki üç gün önce başladığını, semptomların başlaması ile yedinci güne kadar olan sürede pik yaptığı ve yedi günden sonra azaldığı bildirilmiştir (26).

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından 10 Ocak 2020 tarihinde Covid-19 Bilim Kurulu ekibi kurulmuş, ülke çapında alınan tedbirler ile Türkiye için ilk olan Covid-19 hastası 11 Mart 2020 tarihinde tanı almıştır (27).

## **2.2. Klinik Bulgular**

Hastalığın klinik spektrumu ele alındığında asemptomatik formdan, invaziv ventilasyon ihtiyacı oluşturan solunum yetmezliği, septik şok, sepsis, multiorgan yetmezliğine gidebilen durumlar görülebilmektedir (28). Covid-19'un yaygın belirtileri ateş ve solunum sistemi semptomlarıdır. Ek olarak kas ve eklem ağrıları, göğüste ağrı, nazal konjesyon, koku ve tat bozuklukları, rinore, baş ağrısı, kırgınlık, boğaz ağrısı, karın ağrısı, ishal ve kusma görülebilir (29). Ciddi seyreden olgularda yüksek ateş, takipne, solunum sıkıntısı ve hipoksi gelişebilir. Ateş bazı durumlarda şiddetli hastalık durumunda dahi olmayabilir, hastaların klinik bulgularının tespiti ve radyolojik değerlendirmesi dikkatli yapılmalıdır.

- Hafif seyirli hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni) %81

-Şiddetli seyirli hastalık (nefes darlığı, hipoksi veya radyolojik görüntüleme> %50 akciğer tutulumu) %14



- Kritik seyirli hastalık (respiratuar yetmezlik, şok veya çoklu organ yetmezliği)  
%5

-Genel vaka mortalite oranı %2.3; kritik seyirli olmayan vakalarda ölüm bildirilmemiştir (30).

Hastalığın şiddetli seyri, yaştan bağımsız olarak sağlık sorunu olmayan kişilerde ortaya çıkabilmektedir ancak çoğunlukla ileri yaşa sahip veya altında yatan belirli tıbbi komorbiditeleri (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet) olan yetişkinlerde görülür (31). Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir.

Laboratuvar değerlendirmelerinde hemogram parametreleri, karaciğer ve böbreğe ait fonksiyon testleri, kardiyak enzimler, elektrolit değerleri, akut faz reaktanları (C-Reaktif Protein-CRP), koagülasyona ait parametreler, prokalsitonin, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz değerleri ölçülmektedir (32). Hastaların çoğu yüksek CRP değerlerine sahip olurken, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), D-Dimer ve Kreatinin Kinaz (CK) yüksekliği hastalığın ilk başlarında daha az görülür. Şiddetli seyre sahip olan vakalar, ciddi özellikleri olmayan vakalarla kıyaslandığında daha bariz laboratuvar tetkik anormallikleri görülmektedir (33). Prokalsitonin düzeyleri pnömoni enfeksiyonu olan hastalarda başlangıçta normalken, yoğun bakım gerektiren hastalarda yükseldiği belirtilmiştir (34). Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT) yüksekliği, lenfosit sayısında azalma, Laktat Dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, akut faz reaktanlarında artış, D-dimer, protrombin zamanı uzaması, kardiyak enzimlerde yükseklik, kreatinin fosfokinaz değerlerinde artış, akut böbrek yetmezliğine ait bulgular gibi bazı laboratuvar bulgularının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (35).

### **2.3. Tanı ve Tedavi**

İçinde bulunduğumuz pandemi koşullarında yeni başlayan ateşi ve/veya solunum semptomları olan herkeste Covid-19 olasılığı düşünülmelidir. Öksürük ve nefes darlığı, Covid-19'un klasik solunum özellikleri olarak kabul edilse de

boğaz ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi diğer solunum semptomları da hastalarda sıklıkla görülür ve çoğunlukla Covid-19'un tek ortaya çıkan semptomlarıdır. Diğer yaygın klinik belirtiler arasında koku veya tat alma bozuklukları, miyaljiler ve diyare bulunur. Ayrıca nedeni tespit edilememiş şiddetli alt solunum yolu hastalığı olan kişilerde de Covid-19 düşünülmelidir. Mümkünse, enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastalar testten geçmelidir; mikrobiyolojik testler yapılmadan tanı kesin olarak konulamaz.

Günümüzde Covid-19 tanısı koyulabilmesi için kullanılan en sık moleküler metod, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonudur (36). Covid-19 enfeksiyonuna ve patolojik duruma tanı koymak için Real Time Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) yanı sıra radyolojik görüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi-BT) yöntemleri kullanılmaktadır (37). Ayrıca, serolojik testler de hastalığa ait antikorları tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 serolojik tanısı için sıklıkla kullanılan biyobelirteçler immünoglobulinlerdir (38). Enfeksiyon oluştuktan sonra ilk birkaç haftada serumda IgM antikorları saptanabilir seviyeye gelir ve sonrasında IgG'ye dönüşüm olur. Bu sebeple diğer hastalıklarda da olduğu gibi, erken dönem enfeksiyonunu IgM gösterirken, mevcut olan veya geçirilmiş enfeksiyonu IgG gösterir (39).

Covid-19 pandemisinin başlangıç döneminde hastalıkla ilgili yeterli veri yoktu ve terapötik yaklaşım da kısıtlıydı. Yeni ortaya çıkan bu hastalıkla mücadele için deneysel tedaviler ve eldeki mevcut ilaçların yeniden kullanılması ile ilgili aciliyet oluşturan bir durum vardı. Tüm dünyayı etkisi altına alan bu salgın ile alakalı çalışmalar yoğun olarak sürdürülmüş, hastalık daha iyi tanınmış, yeni terapötik ajanlar ve aşı çalışmaları geliştirilerek kısa zamanda çok önemli ilerleme kaydedilmiştir.

Covid-19 enfeksiyonuna yönelik, antiviral ilaçlar (örn. molnupiravir, paxlovid, remdesivir), anti-inflamatuar ilaçlar (örn. , deksametazon), anti-SARS CoV-2 monoklonal antikorlar, immünomodülatör ajanların (örn., baricitinib®, tocilizumab®) WHO tarafından yayınlanan Acil Kullanım İzni (EUA) mevcuttur (40).

## 2.4. Covid-19 Aşıları

Yeni keşfedilen bir virüsün etmeni olduğu bu Covid-19 salgını, içinde bulunduğumuz yüzyılın oldukça önem arz eden sorunu haline gelmiştir. Hastalığın insandan insana kolayca bulaşabilmesi, hastalığın seyrini iyileştiren tedavilerin elimizde mevcut olmaması, tüm dünyada sağlık sistemlerine olumsuz etkileri olması nedeni ile bu hastalıkla mücadele önem teşkil etmektedir. Tüm bu sebeplerden Covid-19'a karşı etkinliği ve güvenilirliği yüksek aşı geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır. Yalnızca bir günde yol açtığı yüzlerce ölüm nedeniyle ve kimi zaman hayatı ekonomik ve sosyal açılarından durma noktasına getiren salgın sebebiyle ülkelerin yüksek miktarlarda bütçe ve insan kaynağı ayırması aşı çalışmalarının hızlanmasına neden olmuştur (39).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk olarak mevcut olan Moderna ve Pfizer-Biontech mRNA aşılarıdır. Ayrıca adenovirüs vektörlerinin (insan veya primat) kullanılmasıyla yapılan aşılar mevcuttur. Bunlar Amerika'da Janssen-Johnson & Johnson, Amerika dışında Sputnik-V, AstraZeneca ve Casino aşılarıdır. Amerika dışında var olan bir diğer aşı ise inaktif virüs SARS-CoV-2 aşısıdır. Bunlar Sinovac ve Bharat-Biotech aşılarıdır. Bahsedilen aşılarından hiçbirisi canlı aşı özelliği taşımamaktadır.

Covid-19 enfeksiyonunun patogeneğinde virüs, spike proteini aracılığıyla konak hücrenin ACE2 reseptörüne bağlanır böylece hücre içine giriş sağlar. Virüsün hücre dışına çıkmasıyla antijen sunan hücrelerce (APC) fagositozu sağlanır ve T helper hücrelerine sunumu gerçekleşir. Covid-19'un aşı çalışmalarında da virüs spike proteinlerini hedef alan antikorların geliştirilmesi hedeflenmiştir (41). Covid-19 için aşı üretilirken kullanılan aşı türleri şunlardır: Nükleik asit temelli aşılar (mRNA ve DNA aşıları), inaktif virüs aşıları, protein temelli aşılar, vektör aşılar ve virüs benzeri partikül aşıları, canlı attenue virüs aşılarıdır (42).

### 2.4.1. mRNA Aşıları

Virüsün genomundaki s-proteini kodlanan bölümün mRNA molekülü aracılığıyla lipid partiküller içerisine yerleştirilmesi sağlanır. Böylece insan vücuduna verildiğinde mRNA molekülleri hücre içine girer ve s-proteininin üretilmesine sebep olurlar. Üretilmiş olan antijenik yapılar da antijen sunan hücrelerin aracılığı ile immün sisteme sunulur ve böylece s-proteinlerine karşı mücadele sağlayacak antikor gelişimine sebep olurlar. Bu yöntemle geliştirilmiş olan aşılarından Pfizer/BioNTech ve Moderna aşılarının kullanım onayı mevcuttur (42).

- **Pfizer/BioNTech Aşısı:** Amerika ve Almanya'ya ait şirketlerin ortak çalışmalarıyla geliştirilmiştir. Plasebo grupları ve üç hafta arayla iki doz aşı yapılan gruplar karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda etkinliği %95 olarak bulunmuştur. Yan etkilere bakıldığında çoğu hafif-orta derecede olmak üzere %84 lokal yan etki saptanmıştır. Sistemik yan etkilerden en sık görülenler halsizlik, baş ağrısı ve ateş olmuştur. Bu aşının 16 yaş veya üzerindeki bireyler için kullanım onayı mevcuttur. Aşı 5 gün boyunca +4 °C de ve buzdolabında muhafaza edilebilmektedir (43).

- **Moderna Aşısı:** Amerika kökenli şirket tarafından geliştirilmiştir. Plasebo grupları ve dört hafta arayla iki doz aşı yapılan gruplar karşılaştırılmıştır. Etkinliği %94.1 olarak bulunmuştur. Aşıya bağlı hafif-orta düzeyde lokal yan etkiler bulunmuştur. Sistemik yan etki olarak baş ağrısı, halsizlik, artralji, miyalji saptanmıştır (44).

### 2.4.2. Vektör Aşıları

Bir vektör aracılığı ile virüsün s-protein genlerinin konak hücreye verilmesi esasına dayanır (42).

- **Oxford/Astra Zeneca Aşısı:** Replike olmayan şempanze adenovirüsüne Covid-19 virüsüne ait s-proteinlerini kodlayan genlerin aktarılması ile üretilen aşıdır. Dört hafta ara ile yapılan iki doz aşı grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında aşının etkinliği %62.1 bulunmuştur (45).

- **Sputnik V:** Rusya'da geliştirilen bir aşıdır. Adenovirüs tip 26 ve 5 vektör olarak kullanılmıştır. Aşı grubuna üç hafta arayla iki doz aşı uygulaması yapılmış ve etkinliği %91.6 bulunmuştur. Ciddi yan etki görülmemiş olup hafif veya orta düzeyde lokal yan etkiler tespit edilmiştir (46, 47).

- **Johnson&Johnson:** Tip 26 adenovirüs vektör olarak kullanılmıştır. Çalışmaya katılanlara bir doz aşı yapılmış ve dört hafta sonrasında aşının şiddetli hastalığı önlemede %85 etkinliğinden bahsedilmiştir. Hafif-orta şiddetli lokal yan etkiler görülmüştür. Sistemik yan etki olarak ise baş ağrısı, myalji, halsizlik saptanmıştır (48).

### 2.4.3. İnaktif Virüs Aşıları

Virüslerin betapropionilakton ile inaktive edilmeleri ile elde edilir (42).

-**CoronaVac (Sinovac):** Çin'de geliştirilmiş inaktif virüs aşısıdır. 3 µg dozunda ve dört hafta arayla iki doz aşının yapılacağı bildirilmiştir (49). Hafif-orta şiddette yan etkiler görülmüş ve tümü 48 saat içerisinde düzelmiştir.

### 2.4.4. DNA Aşıları

S-proteini kodlayan genlerin plazmid DNA'sına yerleştirilmesi esaslı ile elde edilir. DNA konak hücrelerine girerek mRNA oluşumu sağlanır ve s-proteinleri üretilip salındıktan sonra antijen sunan hücrelerce tanınır ve antikor üretimi sağlanmış olur (42).

### 2.4.5. Protein Subunit Aşıları

Virüsün sahip olduğu tüm proteinlerinin konağa verilerek bağışıklık sisteminin uyarılması esasına dayanarak üzerinde çalışılan aşılardır (50).

#### **2.4.6. Virüs Benzeri Partikül Aşıları**

Virüse ait proteinleri barındırıp genetik materyal barındırmayan virüs benzeri partiküller kullanılarak elde edilir (42).

#### **2.4.7. Canlı Attenué Virüs Aşıları**

SARS-CoV-2'nin in vitro koşullarda hastalık oluşturma yeteneğinin azaltılmasıyla elde edilen virüslerle geliştirilmiş aşılardır (42).

### **2.5. Gebelik ve Covid-19**

Gebelik sürecindeki kadınların bağışıklık sistemlerindeki kısmi zayıflık nedeni ile viral enfeksiyonlara daha yatkın hale geldikleri bilinmektedir (41). Kış aylarındaki mevsimsel enfeksiyonlar dahi gebelerde morbidite oranını artırmaktadır (51). Bu sebeple Covid-19 salgını da gebelerde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Salgının hızla yayılması ve hastalık süreci ile ilgili deneyimin az olması gebelik hakkında endişeleri artırmaktadır. Gebelerdeki enfeksiyonun önlenmesi ve hastalık sürecinin kontrolü önem arz etmektedir. Bu konularda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebeliğin fizyolojisine bağlı olarak immünsupresif bir durum olduğundan ve kardiyopulmoner sistemde meydana gelen değişiklikler nedeni ile gebeler özellikle solunum yolu patojenlerine ve ağır pnömonilere yatkın hale gelmektedir. Yapılan çalışmalar gebeliğin Covid-19 enfeksiyonuna yakalanma riskini artırmadığı fakat aynı yaşta gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında klinik belirtileri kötüleştirdiği saptanmıştır (52). Daha önce görülmüş olan Ortadoğu Solunum Sendromu ve Şiddetli Akut Solunum Sistemi Sendromu gibi diğer koronavirüs enfeksiyonlarında gebelerin gebe olmayanlara oranla mortalite oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (53).

Covid-19 enfeksiyonu ile bulaşın ortaya çıkardığı solunum yolu semptomlarına ek olarak hastalar bazen bulantı, kusma, ishal şikayetleri ile de başvurabilmektedir. Yaşlı hastalar ve gebeler gibi bağışıklığı baskılanmış kişiler

atipik şikayetlerle de başvurabilirler. Bazen de gebeliğin fizyolojisine bağlı olarak ortaya çıkan ateş, dispne, yorgunluk gibi semptomlar Covid-19 enfeksiyonu ile karıştırılabilir (33, 54).

Covid-19 enfeksiyonunun gebeler üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra yenidoğan ve fetüs üzerine etkileri de endişe oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada altı gebeye ait amniyon sıvısı, kordon kanı, yenidoğandan alınan boğaz sürüntü örnekleri ve anne sütü örneklerinde SARS-CoV-2 negatif olarak saptamıştır (55). Gebeliğinin son dönemlerinde Covid-19 enfeksiyonu geçiren üçer gebeye yapılmış olan iki ayrı çalışmada, yenidoğana anneden intrauterin enfeksiyon geçişi olduğuna yönelik ispat bulunamamıştır (56).

Covid-19 enfeksiyonu olan gebelerin doğum şekline yönelik belirtilen açıklamada obstetrik endikasyonlara ve kadının tercih ettiği seçeneğe göre değişebileceği belirtilmiştir (57). WHO, ancak tıbben gereklilik arz eden bir endikasyon varsa sezaryen ameliyatı ile doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir. Acil doğumun gerçekleştirilmesi ve gebeliğin sonlandırılması kararlarını almak klinisyen için zorlayıcıdır ve anne ile fetüsün özelliklerine ilişkin olarak birçok faktöre bağlı olarak karar verilmektedir. Erken doğum kararında anne ve bebek için kar zarar oranı göz önüne alınarak karar verilmelidir (58). Enfeksiyon sürecinde ve doğum planlaması yapılırken perinatoloji, yoğun bakım ve yenidoğan uzman ekibinden oluşan multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Covid-19 enfeksiyonu olan gebelerin vajinal doğumunun gerçekleştirilmesi sırasında, yenidoğan ve sağlık personelleri açısından bulaş riski olabileceği için gerekli önlemler alınmalıdır. Bebeğin anneye ait sekresyonlara ve gaitasına maruziyeti sonucu bulaş olabileceği belirtilmektedir (59). Sağlık çalışanlarına da anneye yakın teması nedeniyle veya damlacık yolu ile bulaş gerçekleşebilir.

Emzirmenin anneden bebeğe enfeksiyon bulaştırdığına dair kanıt yoktur (60). Emzirme sırasında yakın temas ve damlacık yolu ile bulaş olabileceği göz önüne alınıp gerekli önlemler alınmalıdır. Ancak bu riske dayanıp bebeği anne sütünden mahrum bırakmak Covid-19 ve diğer birçok hastalığa karşı bebeği savunmasız bırakmak anlamına gelecektir (61). WHO, Covid-19 enfeksiyonu olan annenin bebeğini emzirebileceğini belirtmektedir.

## 2.6. Gebelik ve Covid-19 Aşısı

Etik kurallar çerçevesinde gebe kadınların aşı ve ilaç araştırmalarındaki klinik faz basamaklarına dahil olmaları uygun bulunmamaktadır (62). Buradaki çekince fetüsü kısa ve uzun dönemde etkilenip etkilemeyeceği veya gebeliğin devamının ne olacağıdır. Ancak son yıllarda gebelerin de gönüllülük temeline dayalı olarak klinik araştırmalara katılımcı olabileceğiyle ilgili çeşitli görüşler dillendirilmektedir (63). Covid-19 aşılarının geliştirilmesi sürecinde faz 3 klinik basamağında ve acil kullanım onayının alınması sonrasında dahil olan tüm dünya çapında sayısı oldukça fazla olan sağlık personeli gebeler vardır.

Pandemiyi kontrol altına almak ve sosyal hayata dönüş yapabilmek için tüm dünyada aşı üretme ve kullanım onayı almak için yapılan çalışmalar hız kesmeden sürdürülmektedir. Pandemi sürecinde uzun süreler devam eden aşı geliştirme basamaklarından bazıları hızla atlanmak durumunda kalmış ve 2020 Aralık'ta birkaç aşının kullanımı için Food and Drug Administration (FDA) kullanım onayı vermiştir. Daha sonraki aylarda WHO tarafından onay verilen aşılar da olmuştur.

mRNA teknolojisi kullanılan Covid-19 aşılarının her ikisine ait klinik çalışmalarda gebeler dışlanmıştır. Gebe kadınlarda mRNA özelliğindeki aşılardan kullanımına dair kesinliği olan veriler yoktur. Fakat Avrupa İlaç Ajansı benzeri bazı kuruluşlardan belirtilen ilk bulgulara göre çalışmalardaki gruplarda bulunan bazı kişilerin gebe olduğu tespit edilmiş ve arada geçen sürede herhangi bir yan etki gösterilmemiştir (64). ABD'de yaklaşık 20.000 gebeye mRNA teknolojisine sahip aşılardan uygulandığı ve kaygı veren bir durumun oluşmadığı açıklanmıştır. İngiltere'de de aşılanan gebelerde artmış risk bulunmamıştır. Aşılama süreci devam ettikçe elde edilen bilimsel veriler sürekli güncellenmektedir.

Gebe kadınların aşılanmasıyla hem annenin hem yeni doğan bebeğin korunabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada spike proteinine karşı oluşturulan antikorların plasentadan geçtiği gösterilmiştir (65). ABD'de 177.000 gebe mRNA aşılardan aşılanmış ve aşı sonrası yan etkiler ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre gebelerde enjeksiyon uygulanan alanda ağrının daha sık olduğu fakat myalji, yorgunluk, baş ağrısı benzeri sistemik yan



etkilerle daha az karşılaşıldığı bildirilmiştir. Gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında 2. doz aşından sonra daha fazla görüldüğü bildirilen tek ciddi advers etki bulantı ve kusmadır. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde pandemi öncesindeki komplikasyon oranları ve gebelik sonuçlarının benzer oranlarda olduğu tespit edilmiştir (66). Yapılan başka bir kohort çalışmasında mRNA aşılarının sonuçları karşılaştırılmıştır. Gebe olan ve gebe olmayan kadınların aşı sonuçları karşılaştırılmış ve iki grupta da benzer yan etkiler görülmüştür. Ayrıca güçlü humoral immünitenin sağlandığı tespit edilmiştir (67).

Gebe olan ve olmayan kadınlarda aşının yan etkileri açısından bir fark görülme de ikinci doz aşı sonrası kısmi olarak daha sık görülen (yaklaşık %32) ateş sebebiyle nöral tüp defektleri ve diğer doğumsal defektlerin oluşma ihtimali açısından teorikle sınırlı endişe oluşmuştur (68, 69). Ancak yapılan incelemelerde abortus da dahil olmak üzere hiçbir komplikasyonun gelişme oranında artış bulunmamıştır (66).

Amerika'da gebeliğinde Covid-19 aşısı olan yaklaşık iki bin gebenin doğum sonuçları karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda gebeliğe bağlı hipertansiyon, erken doğum, tromboembolik hadiseler veya düşük doğum kilosu dahil olmak üzere hiçbir komplikasyonun oranında artış saptanmamıştır (70).

Centers for Disease (CDC), Covid-19 enfeksiyonunu geçiren gebelerde preterm doğum veya ölü doğum ile diğer komplikasyonlarda artış görüldüğünü bildirmiştir. Bu olumsuz sonuçların yüksek oranları gebelikte aşılamanın anne ve yenidoğanın sağlığını korumak adına önemini artırmaktadır. Bu veriler ışığında CDC, gebelerin veya emziren kadınların Covid-19 aşısı olmalarını önermektedir (71).

Gebelere Covid-19 aşılarının yapılmasını kısıtlama olmaksızın erken dönemlerde onaylayan iki kuruluş mevcuttur. Bunlar Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu ile Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği'dir. Royal Collage of Obstetricians ang Gynaecologists (RCOG); gebelik planı olan, gebelik sürecinde veya emzirme dönemindeki kadınların Covid-19 aşısı yaptırmasında bir sakıncası olmadığını söylemiş ve aşıya bağlı fertilitate oranlarında değişiklik olmadığını bildirmiştir. Gebelerin kendi isteklerine

bağlı olarak hekimlerine danışabileceği ya da danışmanlık olmaksızın da aşı yaptırabilecekleri söylenmiştir (72).

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG) Covid-19 enfeksiyonu sonucu ortaya çıkabilecek riskler göz önüne alındığında, gebelerin her muayenede aşı durumlarının sorgulanması ve gebelerin aşı konusunda cesaretlendirilmesi gerektiği görüşünü bildirmiştir (73).

Türkiye'deki derneklerden Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği gebelik planlayan, herhangi bir gebelik haftasında olan ya da emziren kadınlarda Covid-19 aşısının yapılması gerektiği görüşünü bildirmiştir (74). Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği bütün gebelerin aşı hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini ve risk faktörü taşıyan grupta ve hastanın kendi isteği ile mümkün olduğunca ilk trimesterden sonra aşı yaptırılmasını önermiştir (75).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı ise gebelerin Covid-19 aşılarını yaptırmalarını önermiştir. Gebe kadınların karar verdiği şekilde mRNA aşılarını ve inaktif virüs aşılarını olabilecekleri söylenmiştir. Yapılan alışmalar sonucu iki aşı için de abortus oranlarının artmadığı bildirilmiştir (76).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2021-Ocak 2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğumu gerçekleştirmiş olan 954 kadın dahil edilmiştir. Bu çalışma retrospektif niteliktedir ve tüm veriler kliniğimizde doğum yapan hastaların sistemdeki ve hasta dosyalarındaki kayıtlı olan verilerine dayanarak elde edilmiştir.

Kayıtlar taranarak hastaların Covid-19 aşısı olup olmadığı, doğumun gerçekleştiğindeki yaşı, doğumun şekli, kaçınıcı gebeliği olduğu, önceki parite ve abortus sayıları, doğumun gerçekleştiği hafta, preterm doğum olup olmadığı, bebeğin doğum kilosu, düşük doğum ağırlığı (SGA) varlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, yenidoğan kord kan gazı değerleri, fetüsün prezentasyon şekli, oligohidramniyoz ya da polihidramniyoz olup olmadığı, mekonyum varlığı, doğumda ablasyo plasenta olup olmadığı, gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon varlığı verileri elde edilmiştir.

Çalışmaya 18 yaşının altında olanlar, gebeliğinde Covid-19 hastalığı geçirenler, bilinen fetal anomalisi olan gebeler ve çoğul gebeliği olan kadınlar dahil edilmemiştir.

Term-Preterm sınıflaması ACOG önerileri doğrultusunda yapılmış olup, 37 hafta altında doğan bebekler preterm doğum olarak kaydedilmiştir (77).

Yenidoğan bebekler doğum haftalarındaki persentil eğrilerindeki değerlere bakılarak SGA olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 24/05/2022 tarihli ve E-18920478-050.01.04-2200104011 sayılı Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından alınan etik kurul onayı ile başlanmıştır.

Toplanan veriler SPSS programına yüklendikten sonra uygun şekilde istatistiksel incelemeler yapılmış ve bulgular değerlendirilmiştir.

## **İstatistik**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Skewness, Kurtosis ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip özelliklerin aşı olan ve olmayan grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin aşı olan ve olmayan bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanılarak karşılaştırma kullanıldı. Normal dağılıma sahip APGAR skorlarının grup içinde 1.dk ve 5. Dk ölçümleri Paired t testi kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanılırken, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 23.0 (Statistical Package 17ort he Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, United States) paket programı kullanılmış ve tüm testlerde istatistiki anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

**Tablo 4.1. Kadınların genel demografik ve klinik özellikleri**

		<b>n(sayı)</b>	<b>%</b>
Aşı Durumu	Var	301	31,6
	Yok	653	68,4
SGA varlığı	Var	69	7,2
	Yok	885	92,8
Doğum Şekli	Vajinal doğum	229	24
	Sezaryen doğum	725	76
Preterm doğum	Var	91	9,5
	Yok	862	90,5
Prezentasyon	Baş	904	94,8
	Diğer	50	5,2
Oligohidramniyoz	Var	43	4,5
	Yok	911	95,5
Polihidramniyoz	Var	40	4,2
	Yok	914	95,8
Mekonyum	Var	16	1,7
	Yok	938	98,3
Ablasyo plasenta	Var	20	2,1
	Yok	934	97,9
Gestasyonel diyabet	Var	129	13,5
	Yok	825	86,5
Gestasyonel hipertansiyon	Var	65	6,8
	Yok	889	93,2
	<b>Ort±SS</b>	<b>min-maks</b>	
Yaş	29,50±5,59	18-47	
Kaçıncı gebeliği	2,17±1,32	1-11	
Doğum haftası	38,61±1,43	30,71-43	
Doğum kilosu	3211,04±504,33	1640-4680	
APGAR 1.dk skoru	8,57±0,96	1-10	
APGAR 5.dk skoru	9,66±0,70	4-10	
Yenidoğan pH	7,35±0,06	6,89-7,49	
Abort sayısı	1,54±0,94	1-6	
Parite sayısı	0,76±0,93	0-9	

(Ort: Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum)

Kadınların sosyo demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 4.1.'de sunuldu. Kadınların %31,6'sının (n=301) Covid-19 aşısı olduğu, %68,4'ünün (n=653) ise aşısı olmadığı gözlemlendi.

Kadınların tümünün yaş ortalamaları  $29,50 \pm 5,59$ , gravida ortalamaları  $2,17 \pm 1,32$ , doğum haftaları  $38,61 \pm 1,43$ , doğum kiloları  $3211,04 \pm 504,33$ , APGAR skorları sırasıyla 1.dk  $8,57 \pm 0,96$  5.dk  $9,66 \pm 0,70$  olarak belirlenmiştir. Kadınların %24'ünde (n=229) vajinal doğum, %7,2'sinde (n=69) SGA olduğu, %94,8'inde (n=904) prezentasyonun baş geliş olduğu, %4,5 (n=43) oligohidramniyoz varlığı, %4,2'sinde (n=40) polihidramniyoz varlığı, %1,7'sinde (n=16) mekonyum, %2,1'inde ablasyo plasenta, %13,5 inde gestasyonel diyabet, %13,5'inde gestasyonel hipertansiyon ve %9,5'inde preterm doğum varlığı tespit edilmiştir.

**Tablo 4.2. Aşısı olan ve olmayan kadınların yaş ortalamalarının karşılaştırılması**

Değişken	Aşısı olan (n=301) Ort±SS	Aşısı olmayan (n=653) Ort±SS	p
Anne Yaşı	$29,86 \pm 5,4$	$29,34 \pm 5,67$	0,187

SS:Standart Sapma, p değeri Student t testinden elde edildi.

Gebeliğinde Covid-19 aşısı olan ve olmayan annelerin yaşları karşılaştırılmıştır. İki grupta yaş ortalaması bakımından benzer değerlerde olduğu gözlemlenmiştir (p=0,187).

**Tablo 4.3. Aşı olan ve olmayan kadınların gebelik sayılarının karşılaştırılması**

Değişken	Aşı olan (n=301) Medyan [min - maks]	Aşı olmayan (n=653) Medyan [min - maks]	p
Gravida	2 [1 - 8]	2 [1 - 11]	0,187

*p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.*

Covid-19 aşısı olan ve olmayan kadınların toplam kaç gebeliği olduğu bakımından karşılaştırılmıştır. İki grupta da gravida ortalamasının 2 olduğu ve gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir (p=0,187).

**Tablo 4.4. Aşı olan ve olmayan Kadınların parite ve abortus sayılarının karşılaştırılması**

Değişkenler	Aşı olan (n=301) Ort±SS	Aşı olmayan (n=653) Ort±SS	p
Abortus	1,54 ± 0,92	1,54 ± 0,96	0,980
Parite	1,36 ± 0,56	1,47 ± 0,9	0,169

*SS:Standart Sapma, p değeri Student t testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan annelerin önceki abortus sayıları ve parite sayıları bakımından karşılaştırılmıştır. Annelerin aşı olma durumları ile düşük sayıları ve parite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 4.5. Aşı olan ve olmayan kadınların doğum şekli açısından karşılaştırılması**

		Aşılı n=301 (%)	Aşısız n=653(%)	p
Doğum şekli	Vajinal doğum	70 (23,3)	159 (24,3)	0,713
	Sezaryen doğum	231 (76,7)	494 (75,7)	

*p değeri Ki kare testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan kadınlar doğum şekli açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da vajinal doğum ve sezaryen doğum oranlarının benzer olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.6. Aşı olan ve olmayan kadınların doğum haftası ve doğum kilolarının karşılaştırılması**

Değişkenler	Aşı olan (n=301) Medyan [min - maks]	Aşı olmayan (n=653) Medyan [min - maks]	p
Doğum Haftası	38,71 [32,57 - 43]	38,71 [30,71 - 41,57]	0,493
Doğum Kilosu	3220 [1640-4860]	3210 [1650-4610]	0,665

*p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan kadınlar doğum haftaları ve kiloları bakımından karşılaştırılmıştır. Doğum haftaları ve doğum kiloları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.



**Tablo 4.7. Aşı olan ve olmayan kadınların SGA varlığı ve preterm doğum oranlarının karşılaştırılması**

		Aşı Var n=301 (%)	Aşı Yok n=653(%)	p
SGA	Var	19 (6,3)	50 (7,7)	0,456
	Yok	282 (93,7)	603 (92,3)	
Preterm doğum	Var	27 (9)	64 (9,8)	0,680
	Yok	274 (91)	588 (90,2)	

*p değeri Ki kare testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan kadınların bebekleri düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 4.8. Aşı olan ve olmayan kadınların yenidoğan kord kangazı pH değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken	Aşı olan (n=301) Ort±SS	Aşı olmayan (n=653) Ort±SS	p
Yenidoğan pH	7,35±0,05	7,35±0,06	0,611

*SS:Standart Sapma, p değeri Student t testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan annelerin yenidoğan kan gazı pH değerleri bakımından karşılaştırılmıştır. İki grupta yenidoğanların kan gazı pH değerleri bakımından fark gözlenmemiştir (p=0,611).

**Tablo 4.9. Aşı olan ve olmayan Kadınların 1. ve 5. dk APGAR skorlarının karşılaştırılması**

Değişkenler	Aşı olan (n=301) Ort±SS	Aşı olmayan (n=653) Ort±SS	p <sup>1</sup>
APGAR 1.dk skoru	8,59 ± 0,88	8,57 ± 1	0,660
APGAR 5.dk skoru	9,70 ± 0,62	9,64 ± 0,74	0,238

*SS:Standart Sapma, p değeri Student t testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan annelerin APGAR skorları bakımından grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Aşı olan ve olmayan annelerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.10. Aşı olan ve olmayan kadınların bebeğin prezentasyon şekli, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, mekonyum, ablasyon plasenta varlığı dağılımlarının karşılaştırılması**

		Aşılı n=301 (%)	Aşısız n=653 (%)	p
Prezentasyon	Baş	282 (93,7)	622 (95,3)	0,313
	Diğer	19 (6,3)	31 (4,7)	
Oligohidramniyoz	Var	12 (4,0)	31 (4,7)	0,599
	Yok	289 (96)	622 (95,3)	
Polihidramniyoz	Var	10 (3,3)	30 (4,6)	0,362
	Yok	291 (96,7)	623 (95,4)	
Mekonyum	Var	6 (2)	10 (1,5)	0,606
	Yok	295 (98)	643 (98,5)	
Ablasyo Plasenta	Var	2 (0,7)	18 (2,8)	<b>0,036</b>
	Yok	299 (99,3)	635 (97,2)	

*p değeri Ki kare testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan kadınlarda bebeğin geliş şekilleri, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, mekonyum, ablasyo plasenta görülme sıklıkları karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Ablasyo plasenta varlığı haricindeki tüm değişkenlerin dağılımı aşı olan ve olmayan annelerde benzer sıklıklarda gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Ablasyo plasenta görülme oranının aşı olan ve olmayan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı sıklıkta dağıldığı belirlenmiştir ( $p=0,036$ ). Aşı olmamış kadınlarda ablasyo plasenta gözlenme sıklığının (%2,8), aşı olmuş kadınlarda gözlenme sıklığından (%0,7) anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.11. Aşı olan ve olmayan kadınların gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon varlığı dağılımlarının karşılaştırılması**

		Aşılı n=301 (%)	Aşısız n=653 (%)	P
Gestasyonel Diyabet	Var	47 (15,6)	82 (12,6)	0,199
	Yok	254 (84,4)	571 (87,4)	
Gestasyonel Hipertansiyon	Var	20 (6,6)	45 (6,9)	0,888
	Yok	281 (93,4)	608 (93,1)	

*p değeri Ki kare testinden elde edildi.*

Aşı olan ve olmayan kadınlarda gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon sıklıkları karşılaştırılmıştır. Her iki durumun da görülme sıklığı aşılama durumuna göre değişiklik göstermemiş olup iki grupta da benzer oranlarda saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Dünya'da ilk kez 2019'da görülen Covid-19, ülkemizde ise ilk kez 2020'nin Mart ayında görülmeye başlanmıştır. Ülke genelinde Covid-19 pandemisine karşı alınan tedbirler kapsamında kliniğimiz 2020 Mart ve Mayıs ayları arasında yalnızca Covid-19 hastalarına hizmet vermiştir. Haziran 2020 itibariyle belirli kısıtlamalar dahilinde tüm hastalara hizmet vermeye başlanmıştır. Hastaların Covid-19 PCR sonucu testlerine göre uygun izolasyon şartlarında servis yatışları gerçekleştirilmiştir.

Aşıların geliştirilmesi ile birlikte ülkemizde de 2021 yılında kullanmaya başlanılmıştır. Gebelerin aşı sonuçlarına dair yeterli veri olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda ciddi yan etki bildirilmemiştir. Shimabukuro ve arkadaşlarının yaptığı 16-54 yaş arası 35.691 katılımcı gebeden oluşan bir çalışmada mRNA Covid-19 aşılarının bariz bir yan etki göstermediği saptanmıştır (66). Bu nedenlerle ülkemizde gebelerin rızası dahilinde Covid-19 aşı uygulamaları yapılmıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde doğum yapmış olan kadınlar, gebelik sürecinde mRNA teknolojisine sahip Covid-19 aşısı olup olmamalarına bağlı olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grubun doğum sonuçları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Goldshtein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Covid-19 aşısı olan kadınların yaş ortalaması 31.3, olmayanların ise 30.4 olduğu, Theiler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Covid-19 aşısı olan kadınların yaş ortalaması 31.8, olmayanların 30.5 bulunmuş olup aşı olanların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek yaşa sahip oldukları saptanmıştır (78, 79). Bizim çalışmamızda ise aşıli kadınların yaş ortalaması 29.8, aşısızların ise 29.3 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Rottenstreich ve arkadaşlarının İsrail'de yaptıkları bir çalışmada aşıli annelerin yaş ortalamaları 30.6, aşısızların 29.5 olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada gravida ortalamasının her iki grupta da 4 olduğu, parite ortalamasının 3 olduğu görülmüştür (80). Bizim çalışmamızda iki grup içinde gravida ortalamalarının 2, parite ortalamalarının aşılılarda 1.3, aşısızlarda 1.4 olduğu bulunmuştur. Ülkeler

arasında gebelik sayılarındaki değişimin toplumların sosyokültürel ve ekonomik düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Gebelerin önceki abortus sayılarına göre karşılaştırıldığı çalışmada aşı olan annelerin daha yüksek abortus sayısına sahip olduğu görülmüştür (80). Bizim verilerimize göre ise iki grubun abortus sayılarında anlamlı fark olmadığı izlenmiştir.

Peretz ve arkadaşlarının 57 aşılı gebe ile yaptığı çalışmada doğum haftası 39.5 (38.7-40), ortalama doğum kilosu ise 3269 olarak bulunmuş, sezaryen oranı ise %10 olarak bildirilmiştir (81). Rottenstreich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aşılı gebelerde doğum haftası 39.1, aşısız gebelerde ise 39.4 olarak bulunmuştur. Sezaryen oranlarını ise aşılılarda %15.6, aşısızlarda %10.8 olarak bildirmişlerdir ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (82). Londra'da yapılan farklı bir çalışmada ise en az 1 doz Covid-19 aşısı olan kadınların sezaryen oranı %30.8, aşı olmayanların ise %34.1 olduğu tespit edilmiştir (83). Sezaryen oranları Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada aşı olanlarda %43.9, aşı olmayanlarda %51.3 olarak bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda aşılı kadınlarda gebelik haftası 38.7, sezaryen oranı %76,7; aşısız kadınlarda ise gebelik haftası 38.7 sezaryen oranı %75.7 olarak bulunmuştur. İki grupta fark bulunmamasına rağmen yüksek sezaryen oranları literatürden farklılık göstermektedir. Ayrıca çalışmaların sonuçları incelendiğinde ülkelerin sezaryen oranları arasında farklılıklar olduğu saptanmıştır. Ülkemizdeki yüksek sezaryen oranlarına bağlı olarak vajinal doğum için beklenen sürenin elektif sezaryen vakalarında beklenmemesi nedeni ile doğum haftasının daha düşük olduğu düşünülmektedir. Doğum kiloları açısından değerlendirildiğinde ise aşı olan ve olmayan gruplar arasında fark bulunmaması literatür verilerini destekler niteliktedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada gebeliğinde Covid-19 aşısı olan kadınların %3.2'sinde düşük doğum ağırlığı, %9.4'ünde ise preterm doğum gerçekleştiği tespit edilmiştir (85). Goldshtein'in çalışmasında aşılı kadınların bebeklerinde %6.6 düşük doğum ağırlığı, %4.4 preterm doğum, aşısız kadınların bebeklerinde %6.7 düşük doğum ağırlığı, %4.1 preterm doğum görülmüş olup iki grup arasında fark bulunmamıştır (86). Yaptığımız çalışmada ise aşılı kadınların bebeklerinde düşük doğum ağırlığı oranı %6.3, preterm

doğum oranı %9, aşısız kadınların bebeklerinde ise düşük doğum ağırlığı oranı %7.7, preterm doğum oranı %9,8 olup iki grup benzerdir. Diğer toplumların verileri ile karşılaştırıldığında bizim elde ettiğimiz verilerin benzer olduğu saptanmıştır.

Yapılan geniş çaplı retrospektif bir çalışmada aşıli ve aşısız kadınlar arasında yenidoğan APGAR 1. ve 5. dakika skorları karşılaştırılmış, 1. dk APGAR  $\leq 7$  olan yenidoğan oranı aşıli gebelerde 4.2, aşısız gebelerde 4.6; 5. dk APGAR  $\leq 7$  olan sırasıyla 2.9 ve 2.5 olarak bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda 1. dk APGAR skoru  $\leq 7$  olan aşılılarda 8.6, aşısızlarda 8.8, 5. dk APGAR skoru  $\leq 7$  olan sırasıyla 1.3 ve 1.9 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarla korele olarak elde ettiğimiz veriler gebelikte Covid-19 aşısının yenidoğan APGAR skorlarını değiştirmediğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda her iki grubun doğumdaki kord kan gazı pH değerleri karşılaştırılmış ve iki grubun sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür.

Wainstock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşı olan ve olmayan kadınların patolojik prezentasyon oranları karşılaştırılmış ve aşıli grupta %3.9, aşısız grupta %3.8 olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (87). Bizim çalışmamız da bu sonucu destekler nitelikte idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Oligohidramniyoz ve polihidramniyoz görülme oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada oligohidramniyoz aşıli annelerde %4.8, aşısız annelerde %0, polihidramniyoz aşıli annelerde %4.3, aşısız annelerde %1.3 oranında saptanmış ve aşı olma durumunun bu değerler için anlamlı bir fark oluşturmadığı izlenmiştir. Aynı çalışmada mekonyum varlığı aşıli annelerde %8.7, aşısız annelerde %5.3 olarak bulunmuş ve yine aynı şekilde aşıya bağlı mekonyum görülme sıklığında artış tespit edilmemiştir (88). 6531 katılımcı ile yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında da gebelerin Covid-19 aşılı olmaları ile oligohidramniyoz, polihidramniyoz ve mekonyumlu amniyotik mayi görülme sıklığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (87). Çalışmada elde ettiğimiz veriler de literatürdeki verilerle benzerlik gösterdi. Aşıya bağlı olarak

oligohidramniyoz, polihidramniyoz ve mekonyumlu amniyotik mayi görülme sıklığında artış tespit edilmedi.

Yapılan bir çalışmadaki ablasyo plasenta oranları incelendiğinde aşılı gebelerde %1.1, aşısız gebelerde %2.4 oranında olduğu tespit edilmiştir (80). Yine benzer bulguları olan bir çalışma aşuya bağılı olarak ablasyo plasenta görülme sıklığında artış olmadığını bildirmiştir (6). Bizim elde ettiğimiz verilerde de ablasyo plasenta aşılı gebelerde %0.7, aşısız gebelerde %2.8 oranında görülmüş olup, aşuya bağılı artış göstermemiştir. Aksine aşısız grupta ablasyo plasenta görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür. Bu farklılığın ablasyo plasenta tanısını koyarken çoğunlukla klinik bulgulara dayanılmasına ve patolojik olarak da doğrulama yapılmamasına bağılı olabileceği düşünölmüştür. Ayrıca pandemi sürecinde tanı konmamış Covid-19 enfeksiyonlarına bağılı olarak da ablasyo plasenta oranının yüksek olabileceği düşünölmüştür. Sonuç olarak aşılı grupta artış olmaması aşının güvenilirliğine dair kanıtlar sunmaktadır.

Gestasyonel diyabetes mellitus ve gestasyonel hipertansiyon görülme sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada her iki durumunda aşılı ve aşısız gruplar arasında fark göstermediği saptanmıştır (80). Bizim çalışmamızda da iki grupta gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon açısından fark görülmediği saptanmıştır.



## 6. SONUÇLAR

Covid-19 hastalığı World Health Administration (WHO) tarafından 11 Mart 2020'de küresel pandemi olarak ilan edilmiştir ve bu tarihten itibaren hastalığın daha iyi tanınmasına ve tedavisine yönelik çalışmalar hızla sürdürülmektedir. Elde edilen veriler günden güne hızla artmaktadır. Hastalığın tedavisinin yanı sıra önlenmesi toplum sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Hijyen, sosyal mesafe, uygun izolasyon ve maske yöntemleri ile korunma büyük önem arz etse de hastalığın eradike edilip sosyal hayata dönüş açısından tüm bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi aşı çalışmaları büyük önem arz etmektedir. Birçok ülkede aşı çalışmaları hızlandırılıp Covid-19'a yönelik aşilar üretilmiş ve bunlar için kullanım onayı alınmıştır. Gebelerin aşı çalışmalarına dahil edilmemesi, ancak rızası dahilinde aşı olmaları ve aşı olan bazı kadınların gebe olduğunun sonradan anlaşılması neticesinde elde edilen verilere dayanarak yapılan ilk çalışmalar aşiların gebelere de uygulanabileceğini göstermiştir. Elde edilen ilk bulgular neticesinde birçok ülke gebelerin aşı olmalarını desteklemiş ve bu sayede Covid-19 aşilarının gebelikte güvenilirliğine dair veriler hızla artmaya başlamıştır. Biz de bu çalışmada kliniğimizde elde edilen verilere dayanarak aşiların güvenilirliğine dair kanıtlar sunmayı hedefledik.

Aşı olan ve olmayan kadınların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,187$ ). Gebelerin obstetrik öyküleri değerlendirildiğinde ortalama gravida ( $p=0,187$ ), parite ( $p=0,169$ ) ve geçirilmiş abort sayısının ( $p=0,980$ ) her iki grupta da benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Doğum haftaları arasında da aşı olan ve olmayan gebeler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=493$ ). Yenidoğan kilosu açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür ( $p=0,665$ ). Aşı olan ve olmayan gebelerin bebeklerinde 1. ve 5. dk APGAR skorları ( $p=0,660$ ,  $p=0,238$ ) ve kord kangazı pH değerleri ( $p=0,611$ ) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Doğum şekli her iki grupta da benzer şekilde olup Covid-19 aşısına bağlı olarak sezeryan oranında artış olmadığı izlenmiştir ( $p=0,713$ ). Bebeğin

doğumdaki prezentasyon şekilleri açısından değerlendirdiğimizde baş geliş ve patolojik prezentasyon açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir ( $p=0,313$ ).

Aşı olma durumuna göre preterm doğum eylemi ( $p=0,680$ ) ve düşük doğum ağırlığı ( $p=0,456$ ) oranlarında fark olmadığı bulunmuştur. İki grup arasında oligohidramniyoz ( $p=0,599$ ), polihidramniyoz ( $p=0,362$ ) ve mekonyumlu amniyotik mayi ( $p=0,606$ ) görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aşı olmayan gebelerde ablasyo plasenta oranının aşı olan gruba göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır ( $p=0,036$ ). Gebelerde gestasyonel diyabet ( $p=0,680$ ) ve gestasyonel hipertansiyon ( $p=0,888$ ) görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmada her iki grubun benzer özellikte olduğu bulunmuştur.

Sonuçlarımız gebelikte Covid-19 aşısı yapılmasının erken dönemde prenatal olumsuz sonuçlarla ilişkili olmadığını destekler niteliktedir.

Bizim bu çalışma ile vardığımız sonuç; gebeleri Covid-19 hastalığının kanıtlanmış olumsuz etkilerinden koruyabilmek için, aşuların güvenilirliği hakkında bilgilendirerek aşı olmaları konusunda teşvik etmek olmuştur. Yapılacak yeni ve geniş çaplı çalışmalarla aşuların güvenilirliğine dair bilgilerin gün geçtikçe güncelleneceğini ve bilime katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Lone SA, Ahmad A. COVID-19 pandemic - an African perspective. 2020;9(1):1300-8.
2. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate Hirsch MS Bloom. 2020;5(1):873.
3. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): a review of clinical features, diagnosis, and treatment. Cureus. 2020;12(3).
4. García-Tascón M, Sahelices-Pinto C, Mendaña-Cuervo C, Magaz-González AM. The impact of the COVID-19 confinement on the habits of PA practice according to gender (male/female): Spanish case. International journal of environmental research and public health. 2020;17(19):6961.
5. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. 2021;304(1):5-38.
6. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2022;226(2):177-86.
7. Goncu Ayhan S, Oluklu D, Atalay A, Menekse Beser D, Tanacan A, Moraloglu Tekin O, et al. COVID-19 vaccine acceptance in pregnant women. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2021;154(2):291-6.
8. Abu-Raya B. Vaccination of Pregnant Women Against COVID-19. NeoReviews. 2021;22(9):e570-e3.
9. Gürlevik SL. Koronavirüsler ve yeni koronavirüs SARS-CoV-2. Çocuk Enfeksiyon Dergisi. 2020;14(1):46-8.
10. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology. 2020;5(4):536-44.
11. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. Virus evolution. 2017;3(1):vex012.

12. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(14):5871-6.
13. Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*. 2015;478:75-85.
14. Mavi D, İnkaya A. COVID-19: Immunopathogenesis. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2020;25(2).
15. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(3):105924.
16. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*. 2020;14(2):185-92.
17. Qinfen Z, Jinming C, Xiaojun H, Huanying Z, Jicheng H, Ling F, et al. The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *Journal of medical virology*. 2004;73(3):332-7.
18. Çelik F, Yenil TH. Covid-19 ve hareketsiz yaşam. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*. 2020;3(2):249-59.
19. Akbıyık A, Avşar Ö. Coronavirüs enfeksiyonu hastalığının (COVID-19) epidemiyolojisi ve kontrolü. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020;5(2):109-16.
20. Hindson J. COVID-19: faecal–oral transmission? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(5):259-.
21. Sánchez-Luna M, Fernández Colomer B, de Alba Romero C, Alarcón Allen A, Baña Souto A, Camba Longueira F, et al. Neonates born to mothers with COVID-19: data from the Spanish Society of Neonatology Registry. *Pediatrics*. 2021;147(2).

22. Dikmen AU, Mediha K, Özkan S, İlhan MN. COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemiden ne öğrendik. *Journal of biotechnology and strategic health research*. 2020;4:29-36.
23. Müdürlüğü TCSBHSG. covid-19 rehberi genel bilgiler epidemiyoloji ve tani pdf.pdf. 7 Mayıs 2021.
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
25. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020.
26. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(6):1343.
27. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation report-118. 17 Mayıs 2020.
28. Karaca B. Erişkin yaş grubunda Covid-19 klinik bulguları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2020;4:85-90.
29. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2372-4.
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
31. Şenyiğit A. Covid-19 pandemisi. klinik, tanı, tedavi ve korunma. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021;48:176-86.
32. Keleş GT, Bozkurt İ. COVID-19 hastalığı tanı ve tedavisinde kullanılan laboratuvar testleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021;8(2):380-7.

33. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England journal of medicine. 2020;382(18):1708-20.
34. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061-9.
35. Güntülü A. COVID-19'un Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2020;5:61-9.
36. Sharma A, Ahmad Farouk I. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. 2021;13(2).
37. Cömert SŞ, Kıral N. COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. Southern Clinics of Istanbul Eurasia. 2020.
38. Dülger D, Ekici S. Günümüz pandemisi COVID-19'un laboratuvar tanı yöntemleri. Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;3(COVID-19):111-5.
39. Salmanoğlu DS, Çalışkan EE, Meliz S, Uyanıkgil Y, Uyanıkgil EÖÇ. COVID-19 Tanı Testleri, Tedavisindeki Aşılar ve İlaçlar; Güncel Durum. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;47(2):295-308.
40. Mustafa U, Eşkut B. Covid 19 enfeksiyon tedavisi. Medical Research Reports. 2020;3(Özel Sayı):17-31.
41. Kumar V, Jung YS, Liang PH. Anti-SARS coronavirus agents: a patent review (2008 - present). Expert opinion on therapeutic patents. 2013;23(10):1337-48.
42. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020;580(7805):576-7.
43. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. The New England journal of medicine. 2020;383(27):2603-15.
44. Baden L, El Sahly H, Essink B. Učinkovitost in varnost cepiva mRNA-1273 SARS-CoV-2. The New England journal of medicine. 2021;384(5):403-16.
45. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against

SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.

46. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020;396(10255):887-97.

47. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10275):671-81.

48. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. 2021;384(19):1824-35.

49. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2021;21(2):181-92.

50. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n296.

51. Özcan H, Elkoca A, Yalçın Ö. COVID-19 enfeksiyonu ve gebelik üzerindeki etkileri. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2020;25(Special Issue on COVID 19):43-50.

52. Oshay RR, Chen MY, Fields BK, Demirjian NL, Lee RS, Mosallaei D, et al. COVID-19 in pregnancy: a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. *Clinical imaging*. 2021;75:75-82.

53. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):586-92.

54. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *Jama*. 2020;323(14):1406-7.
55. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10226):809-15.
56. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*. 2020;49(5):418-23.
57. Çağlar M, Oskay Ü. COVID-19 pandemisi sürecinde gebelik ve doğum yönetimi. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*. 2020;2(2):99-104.
58. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2020;149(2):130-6.
59. Ovalı F. Yenidoğanlarda COVID-19 Enfeksiyonları. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2020;25(Special Issue on COVID 19):23-35.
60. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):700-8.
61. Gokcay G, Keskindemirci G. Breastmilk and Covid-19/Anne sutu ve Covid-19. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2020;83(3):286-91.
62. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstetrics and gynecology*. 2021;137(3):408-14.
63. Beigi RH, Krubiner C, Jamieson DJ, Lysterly AD, Hughes B, Riley L, et al. The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. *Vaccine*. 2021;39(6):868-70.



64. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nature reviews Immunology*. 2021;21(4):200-1.
65. Gill L, Jones CW. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in Neonatal Cord Blood After Vaccination in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2021;137(5):894-6.
66. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The New England journal of medicine*. 2021;384(24):2273-82.
67. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;225(3):303.e1-.e17.
68. Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):413.
69. Graham JM, Jr. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth defects research*. 2020;112(12):943-52.
70. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2021;3(6):100467.
71. CDC. Vaccination Considerations for People who are Pregnant or Breastfeeding 2022.
72. Desdicioglu R, Avşar FB, Yavuz AF. COVID-19 Aşıları ve Gebelik COVID-19 Vaccines and Pregnancy.
73. ACOG. Covid-19 Vaccination Considerations for Obstetric - Gynecologic Care. 2021.
74. TJOD. Gebelik ve Doğum Sonrası Dönemde Covid-19 Aşıları ile İlgili TJOD Görüşü. 2021.
75. TMFTP. Gebelerde Ve Emziren Annelerde Covid-19 Aşıları İle İlgili Türkiye Maternal Fetal Tıp Ve Perinatoloji Derneği Görüşü. 2021.

76. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. COVID-19 mRNA aşısı gebelere uygulanabilir mi 2021.
77. Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *Jama*. 2013;309(23):2445-6.
78. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *Jama*. 2021;326(8):728-35.
79. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2021;3(6):100467.
80. Rottenstreich M, Sela HY. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. 2022;129(2):248-55.
81. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2021;58(3):450-6.
82. Rottenstreich M, Sela HY, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022;129(2):248-55.
83. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath PT, Ladhani SN, Le Doare K, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;226(2):236. e1-. e14.
84. Almutairi A, Asiri M, Alsuwaidan S, Sufyani R, AlSalem S, Alghamdi J. COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Perinatal Outcomes. *Cureus*. 2023;15(1):e33240.
85. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *New England Journal of Medicine*. 2021.

86. Goldshtein I, Steinberg DM, Kuint J, Chodick G, Segal Y, David SSB, et al. Association of BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes. *JAMA pediatrics*. 2022;176(5):470-7.
87. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 2021;39(41):6037-40.
88. Almutairi A, Asiri M, Alsuwaidan S, Sufyani R, AlSalem S, Alghamdi J, et al. COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Perinatal Outcomes. *Cureus*. 2023;15(1).

