

Semptomatik ve Aseptomatik COVID-19 Hastalarında Gerçek Zamanlı PCR Döngü Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Real Time PCR Cycle Threshold Values in Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 Patients

Harun GÜLBUDAK¹, Şinasi KARVAR¹, Gizem SOYDAN¹, Seda TEZCAN ÜLGER¹, Özlem KANDEMİR², Lülüfer TAMER³, Ali Aydın ALTUNKAN⁴, Asena Ayça ÖZDEMİR⁵, Gönül ASLAN¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

¹ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Mersin, Turkey.

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

² Mersin University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Mersin, Turkey.

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin.

³ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Mersin, Turkey.

⁴ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Mersin.

⁴ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Mersin, Turkey.

⁵ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Mersin.

⁵ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Education, Mersin, Turkey.

Makale Atfı: Gülbudak H, Karvar Ş, Soydan G, Tezcan Ülger S, Kandemir Ö, Tamer L ve ark. Semptomatik ve asemptomatik COVID-19 hastalarında gerçek zamanlı pcr döngü eşik değerlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2021;55(3):435-444.

ÖZ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ile enfekte hastalar, asemptomatikten yoğun bakım tedavisi gerektiren ciddi enfeksiyona ve ölüme kadar değişen farklı klinik seyirler gösterir. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)'un tanı, tarama ve sürveyansında kullanılan gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR), örnekteki viral yükün ölçüsünü döngü eşik değeri [cycle threshold (Ct)] olarak sağlar. Ct değerinin enfeksiyonun seyri ve hastanın klinik durumu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, rRT-PCR ile pozitif bulunan semptomatik ve asemptomatik hastaların Ct ve C-reaktif protein (CRP) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 14 Nisan-29 Ağustos 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 rRT-PCR testi pozitif, 18 yaş ve üzeri 355 hasta dahil edilmiştir. COVID-19 rRT-PCR testi, Bio-speedy SARS-CoV-2 rRT-PCR kit (Bioeksan, Türkiye) versiyonları ile yapılmış, RdRp gen bölgesini hedefleyen kit, N ve ORF1ab gen bölgelerini hedefleyen çift gen kit versiyonları kullanılmıştır. Çalışmada hastaların semptom, yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalık verileri değerlendirilmiştir. COVID-19 PCR testi pozitif hastalar klinik bulgularına göre semptomatik ve asemptomatik olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların Ct ve CRP sonuçları istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 237 (%66.7)'si semptomatik, 118 (%33.2)'i asemptomatik hastalardan oluşmaktadır. Semptomatik hastaların yaş ortalaması (46.68 ± 18.03); asemptomatik hastalardan (38.27 ± 13.82)

İletişim (Correspondence): Dr. Harun Gülbudak, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenişehir/Mersin, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 (324) 241 0000/22393, **E-posta (E-mail):** harungulbudak@gmail.com

daha yüksek gözlenmiştir ($p < 0.001$). Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 21-39 yaş arası hastalarda asemtomatik olanların oranı daha yüksekken, 65 yaş ve üstü hastalarda semptomatik olanların oranı daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.05$). COVID-19 hastalarında komorbidite oranı semptomatik hastalarda ($n = 69$, %29.1), asemtomatik ($n = 11$, %9.3) hastalardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Semptomatik hastalarda en sık hipertansiyon (%12.2), diabetes mellitus (%9.7), kronik solunum hastalığı (%9.3) ve kardiyovasküler hastalıklar (%5.5) tespit edilmiştir. Ancak bunlardan hipertansiyon ve kronik solunum hastalığı semptomatik hastalarda daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Semptomatik hastalarda CRP yüksekliği oranı (%64.6), asemtomatik hastalardan (%27.3) daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ct değeri medyanı asemtomatik hastalarda 26.34 [19.78-35.48] semptomatik hastalardan 21.77 [17.81-26.51] daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Hedef genlerden elde edilen Ct değeri medyanlarına bakıldığında RdRp geni asemtomatik hastalarda semptomatik hastalardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ancak ORF1ab ve N geni Ct değeri medyanlarında semptomatik ve asemtomatik hastalar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Sonuç olarak çalışmada SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların ileri yaş ve komorbidite varlığında semptomatik seyrettiği görülmüştür. Hastaların hastaneye başvuru sırasındaki artmış CRP değeri semptomatik hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Ct değerinin ise beklenildiği gibi semptomatik hastalarda daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Ct ve CRP değerlerinin COVID-19'lu hastaların klinik seyrini ve prognozunu takip etmede faydalı olabileceği düşünülmekle beraber klinik değerini kanıtlamak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2; COVID-19; cycle threshold (Ct); viral yük; CRP.

ABSTRACT

Patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) show different clinical courses ranging from asymptomatic to severe infection requiring intensive care treatment and death. Real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR), used in the diagnosis, screening and surveillance of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), provides the viral load as a cycle threshold (Ct) value. It has been reported that the Ct value may be related to the course of the infection and the clinical condition of the patient. In this study, it was aimed to compare the Ct and C reactive-protein (CRP) results of symptomatic and asymptomatic patients who were found to be positive with rRT-PCR. Between 14 April and 29 August 2020, a total of 355 patients aged 18 years and older with positive SARS-CoV-2 rRT-PCR test were included in the study. The COVID-19 rRT-PCR test was performed with Bio-speedy SARS-CoV-2 rRT-PCR kit (Bioeksen, Turkey) versions, the kit targeting the RdRp gene region, and the dual gene kit versions targeting the N and ORF1ab gene regions were used. Patients were classified as symptomatic and asymptomatic according to their clinical findings. Ct and CRP results of the patients were analyzed statistically. Of the 355 patients included in the study, 237 (66.7%) were symptomatic and 118 (33.2%) were asymptomatic patients. The mean age of symptomatic patients (46.68 ± 18.03) was observed significantly higher than asymptomatic patients (38.27 ± 13.82) ($p < 0.001$). When the patients are evaluated according to the age groups, the rate of asymptomatic patients was significantly higher in the 21-39 age group, while the rate of symptomatic patients was significantly higher in 65 years and older group ($p < 0.05$). The rate of comorbidity was significantly higher in symptomatic patients ($n = 69$, 29.1%) than in asymptomatic patients ($n = 11$, 9.3%) ($p < 0.001$). Hypertension (12.2%), diabetes mellitus (9.7%), chronic respiratory disease (9.3%) and cardiovascular diseases (5.5%) were the most common diseases in symptomatic patients. However, among these, hypertension and chronic respiratory disease were found significantly higher in symptomatic patients ($p < 0.05$). Increased CRP rate in symptomatic patients (64.6%) was found significantly higher than asymptomatic patients (27.3%) ($p < 0.001$). The median of Ct value was found significantly higher in asymptomatic patients (26.34, IQR= 19.78-35.48), than in symptomatic patients (21.77, IQR= 17.81-26.51) ($p < 0.001$). Regarding the medians of Ct values obtained from target genes; RdRp gene Ct value was found significantly higher in asymptomatic patients than in symptomatic patients ($p < 0.001$). However, no statistical difference was found between symptomatic and asymptomatic patients in the ORF1ab and N genes Ct value medians ($p > 0.05$). As a result, it was observed that SARS-CoV-2 PCR positive patients were symptomatic in the presence of advanced age and comorbidity. Increased CRP value at the time of admission to the hospital

was found significantly higher in symptomatic patients. Ct value has been shown to be lower in symptomatic patients, as expected. Although Ct and CRP values are thought to be useful in monitoring the clinical course and prognosis of patients with COVID-19, more detailed studies are needed to prove their clinical value.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; cycle threshold (Ct); viral load; CRP.

GİRİŐ

Ağır akut solunum yolu sendromu koronavirs-2 (SARS-CoV-2); pozitif polariteli, segmentsiz, helikal kapsitli, tek sarmallı RNA virsleridir¹. SARS-CoV-2 virüsü kiŐiden kiŐiye damlacık yoluyla bulaŐarak yayılmakta ve koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)'a neden olmaktadır. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar, asemptomatikten yoğun bakım tedavisi gerektiren ciddi enfeksiyona ve lme kadar değişen farklı klinik seyir gsterir². COVID-19'un tanı, tarama ve srveyansında kullanılan standart tanı yöntemi; RdRp, HE, ORF1, N, S, E, M ve Hel gibi gen bölgelerinin hedeflendiği gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR)'dur^{1,3}. rRT-PCR döngü eşik değerı "cycle threshold (Ct)", hedef genin amplifikasyonu sonucu oluŐan floresan sinyalin pozitiflik eşik seviyesine ulaŐtıđı termal döngü sayısını temsil etmektedir. Bu nedenle Ct değerı örnekteki viral yükü ifade eder ve ters orantılıdır. Ct değerı ne kadar düŐükse örnekteki viral RNA kopya sayısı o kadar yksektir⁴. Ct değerinin, hastalık Őiddeti ve bulaŐ olasılığını belirlemede önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir^{4,5}. Hastaneye başvuru sırasında semptomları Şiddetli olan, yoğun bakım ihtiyacı gerektiren ve kötü prognoz gösteren olgularda viral yükün daha yüksek olduğu bildirilmiŐtir⁶. Ayrıca ileri yaş ve eŐlik eden komorbiditeler ile ilişkili olarak pozitiflik sresinin uzun sürdüğü ve hastalığın Şiddetine bağlı olarak Ct değerinin ilk 12 gün düşük seyrettiği raporlanmıŐtır⁶⁻⁸.

C-reaktif protein (CRP) seviyesinin Şiddetli COVID-19 hastalarında, enfeksiyonun ilk aŐamasında, bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularından önce önemli ölçüde artıŐ gösterdiği bildirilmiştir^{9,10}. COVID-19 PCR pozitif hastaların test sonuçlarının yakından incelenmesi klinik ve halk sağlığı stratejilerinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Bu çalışmada, rRT-PCR testi ile pozitif bulunan semptomatik ve asemptomatik hastaların Ct ve CRP sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu alıŐma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel alıŐma Platformu'ndan izin alındı (Karar No: lger-2020-06-15T14_00_52 ve Tarih: 18.06.2020) ve bu alıŐma Mersin Üniversitesi Klinik AraŐtırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleŐtirildi (Karar No: 2020/717 ve Tarih: 28.10.2020).

Çalışmaya, 14 Nisan-29 Ağustos 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi COVID-19 laboratuvarında SARS-CoV-2 rRT-PCR testi pozitif bulunan, 18 yaş ve üzeri 355 hasta rneği dahil edildi. COVID-19 laboratuvar tanısı, viral transport besiyeri (VTM) ya da viral nükleik asit tamponu (vNAT) içeren tüplere alınan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinden, vNAT solüsyonu ile izole edilen viral RNA'ların rRT-PCR testi

ile yapıldı. PCR testi Bio-speedy SARS-CoV-2 rRT-PCR kitleri (Bioeksen, Türkiye) kullanılarak Qiagen Rotor-Gene Q 5plex real time PCR cihazında yapıldı. Çalışma sürecinde SARS-CoV-2 tespiti için farklı zamanlarda RdRp gen bölgesini hedefleyen kit, N ve ORF1ab gen bölgesini hedefleyen çift gen çift kanallı kit ve çift gen tek kanallı kit olmak üzere üç farklı kit versiyonu kullanıldı.

Çalışmada, hastalarda COVID-19 semptomunun olup olmadığı, yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalık bilgileri hastane bilgi sisteminden alındı. COVID-19 PCR testi pozitif hastalar klinik bulgularına göre semptomatik ve asemptomatik olarak sınıflandırıldı. Semptomatik ve asemptomatik olarak kategorize edilen hastaların Ct ve CRP sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. CRP için normal referans değer <5 mg/l olarak alındı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk gösterenlerde bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırmasında Student'in t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerde iki grup medyanı karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik verilerin analizinde ise ki-kare ve Fisher exact testi kullanıldı. Verilerin analizi SPSS 21 programında yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen COVID-19 rRT-PCR testi pozitif 355 hastanın 237 (%66.7)'si semptomatik, 118 (%33.2)'i asemptomatik hastalardan oluşmaktadır. Hastaların 188 (%53)'i erkek 167 (%47)'si kadın olup semptomatik ve asemptomatik hasta grupları arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p = 0.912$). Semptomatik hastaların yaş ortalaması (46.68 ± 18.03 [min-maks= 18-92]); asemptomatik hastaların yaş ortalamasından (38.27 ± 13.82 [min-maks= 19-80]) daha yüksek gözlenmiştir ($p < 0.001$). Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 21-39 yaş arası hastalarda asemptomatik olanların oranı daha yüksekken, 65 yaş ve üstü hastalarda semptomatik olanların oranı daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo I). Hastaların 9 (%2.5)'u eksitus olmuştur ve enfeksiyonun mortal seyrettiği bu hastaların yaş ortalaması (71.88 ± 13.36) 65 yaş üzerinde bulunmuştur.

COVID-19 hastalarında komorbiditelere bakıldığında semptomatik hastalarda görülen komorbidite oranı ($n = 69$, %29.1), asemptomatik ($n = 11$, %9.3) hastalardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Semptomatik hastalarda en sık hipertansiyon (%12.2), diabetes mellitus (%9.7), kronik solunum hastalığı (%9.3) ve kardiyovasküler hastalıklar (%5.5) tespit edilmiştir. Ancak bunlardan hipertansiyon ve kronik solunum hastalığı semptomatik hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo I).

Semptomatik hastalarda kaydedilen bulgular sırasıyla; öksürük (%44.3), ateş (%39.2), dispne (%26.2), halsizlik (%25.3), boğaz ağrısı (%24.9) ve bunları takip eden baş ağrısı (%8.4), anosmi (%8.4), diyare (%7.6) ve miyalji (%4.6) şeklindedir (Tablo II).

Tablo I. COVID-19'lu Semptomatik ve Asemptomatik Hastaların zellikleri

	Asemptomatik n= 118 (%)	Semptomatik n= 237 (%)	Toplam n= 355 (%)	p
Cinsiyet				
Kadın	56 (47.5)	111 (46.8)	167(47)	0.912 ^a
Erkek	62 (52.5)	126 (53.2)	188 (53)	
Yaş ortalaması, yıl	38.27 (19-80)	46.68 (18-92)	43.88 (18-92)	<0.001 ^b
18-20	5 (4.2)	11 (4.6)	16 (4.5)	0.002 ^a
21-39	63 (53.4)*	84 (35.4)	147 (41.4)	
40-64	42 (35.6)	97 (40.9)	139 (39.2)	
≥65	8 (6.8)	45 (19.0)*	53 (14.9)	
Komorbiditeler	11 (9.3)	69 (29.1)	80 (22.5)	<0.001 ^a
Hipertansiyon	5 (4.2)	29 (12.2)*	34 (9.6)	0.008^c
Diyabetes mellitus	5 (4.2)	23 (9.7)	28 (7.9)	0.060 ^c
Kardiyovasküler hastalık	2 (1.7)	13 (5.5)	15 (4.2)	0.095 ^c
Kronik solunum hastalığı	1 (0.8)	22 (9.3)*	23 (6.5)	0.001^c
Romatoid artrit	0 (0.0)	1 (0.4)	1(0.3)	1.000 ^c
Solid organ tümörü	0 (0.0)	7 (3.0)	7(2.0)	0.101 ^c
Hipotiroidi	3 (2.5)	3 (1.3)	6 (1.7)	0.427 ^c
Kronik böbrek yetmezliği	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.8)	0.554 ^c

^ap: ki-kare testi, ^bp: Student'in t-testi, ^cp: Fisher exact testi, * Yüksek olan oranı ifade eder.

Tablo II. Hastalarda Görülen Semptomlar

Semptomlar	Hasta sayısı (n= 237) n (%)
Öksürük	105 (44.3)
Ateş	93 (39.2)
Dispne	62 (26.2)
Halsizlik	60 (25.3)
Boğaz ağrısı	59 (24.9)
Baş ağrısı	20 (8.4)
Anosmi	20 (8.4)
Diyare	18 (7.6)
Miyalji	11 (4.6)

Çalışmada CRP sonucuna ulaŐılan 303 hastanın 237'si semptomatik, 66'sı asemptomatik hastalardan oluşmaktadır. Semptomatik hastaların CRP medyan değeri 9.19 [2.84-30.8] asemptomatik hastalardan 2.1 [0.76-7.13] istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p< 0.001) (Tablo III). Referans değere göre incelendiğinde (yüksek CRP≥ 5 mg/

Tablo III. COVID-19'lu Semptomatik ve Aseptomatik Hastaların CRP ve Ct Değerleri

	Aseptomatik n= 118	Semptomatik n= 237	p
CRP			
Ortalama (min-maks)	5.34 ± 7.51 (0.11-32.08)	31.6 ± 51.16 (0.18-301.45)	<0.001 ^a
Medyan [%25-75]	2.1 [0.76-7.13]	9.19 [2.84-30.8]	
Yüksek CRP %(n)	27.3 (n= 18/66)	64.6 (n= 153/237)	<0.001 ^b
Ct değeri			
Ortalama (min-maks)	26.87 ± 8.37 (11.78-40)	22.74 ± 6.53 (10.75-38)	<0.001 ^a
Medyan [%25-75]	26.34 [19.78-35.48]	21.77 [17.81-26.51]	
RdRp geni			
Ortalama (min-maks)	32.25 ± 6.46 (19.52-40)	24.48 ± 7.16 (13.3-38)	<0.001 ^a
Medyan [%25-75]	35.38 [25.55-37.23]	22.63 [18.69-29.44]	
ORF1ab geni			
Ortalama (min-maks)	19.98 ± 5.28 (11.78-33.22)	20.37 ± 5.3 (10.75-36.03)	0.570 ^a
Medyan [%25-75]	19.8 [16.36-23.01]	20.46 [15.99-23.74]	
N geni			
Ortalama (min-maks)	25.02 ± 7.06 (12.02-38)	22.86±4.96 (12.48-36.34)	0.088 ^a
[%25-75]	23.97 [18.62-31.45]	22.66 [18.82-26.83]	
Viral yük (Ct)			
Yüksek (<20)	33 (%28.0)	88 (%37.1)	
Orta (20-29.9)	36 (%30.5)	113 (%47.7)*	<0.001 ^b
Düşük (30-40)	49 (%41.5)*	36 (%15.2)	

^ap: Mann-Whitney U test, ^bp: ki-kare test.
* Yüksek olan oranı ifade eder.

It) semptomatik hastalarda CRP yüksekliği oranı (%64.6, n= 153/237), aseptomatik hastalardan (%27.3, n= 18/66) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p< 0.001).

Çalışmadaki 355 hasta örneğinin 145'i RdRp genini hedefleyen kit, 183'ü ORF1ab ve N genlerini hedefleyen çift kanallı kit, 27'si aynı genleri hedefleyen tek kanallı kit ile çalışılmıştır. Toplam Ct sonuçlarının değerlendirilmesinde çift kanallı kitin kullanıldığı hasta örneklerinde düşük Ct değeri veren kanal sonucuna göre analiz yapılmıştır. Buna göre Ct değeri medyanı aseptomatik hastalarda 26.34 [19.78-35.48], semptomatik hastalardan 21.77 [17.81-26.51] daha yüksek saptanmıştır (p< 0.001) (Tablo 3). Hedef genlerden elde edilen Ct değeri medyanlarına bakıldığında RdRp geni aseptomatik hastalarda 35.38 [25.55-37.23], semptomatik hastalardan 22.63 [18.69-29.44] daha yüksek bulunmuştur (p< 0.001). Ancak ORF1ab ve N geni Ct değeri medyanlarında semptomatik (sırasıyla 20.46 [15.99-23.74] ve 22.66 [18.82-26.83]) ve aseptomatik (sırasıyla 19.8 [16.36-23.01] ve 23.97 [18.62-31.45]) hastalar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p> 0.05).

TARTIŐMA

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı, insanlarda geniŐ bir prognoz spektrumuna sahiptir. Çin'den bildirilen geniŐ ölçekli bir çalışmada asemptomatik enfeksiyon oranı %1 olmasına rağmen, bu oran farklı çalıŐmalarda %15.6 ile %74 arasında deėiŐmektedir¹¹⁻¹³. Semptomatik enfeksiyon oranlarının incelendiği 72314 olgu içeren çalışmada enfeksiyonların %81'inin hafif, %14'ünün Şiddetli ve %5'inin kritik seyrettiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada mortalite oranı %2.3 olarak bildirilmiŐ ancak bu oranın kritik olgularda %49'a çıktığı izlenmiŐtir¹². Çalışmamızda COVID-19 PCR testi pozitif 355 hastanın 118 (%33.2)'i asemptomatik seyrederken 237 (%66.7)'sinde semptomatik hastalık geliŐmiŐ ve bu hastaların 9 (%2.5)'u eksitus olmuştur.

COVID-19'lu hastaların semptom geliŐtirme olasılığının yaŐla birlikte arttığı bildirilmiştir. İtalya'da yapılan çalışmada COVID-19'un semptomatik seyretme olasılığının 20 yaŐın altında %18.6, 20-39 yaş arasında %26.28, 40-59 yaş arasında %37.75, 60-79 yaş arasında %40.91 ve 80 yaş üzerinde %66.9 olduğu tespit edilmiŐtir¹¹. Ayrıca ileri yaş ve erkek cinsiyetin semptomatik COVID-19 hastalarında hastalığın Şiddetli olma riskini arttırdığı bildirilmiştir^{11,14-16}. Çalışmamızda semptomatik ve asemptomatik hastaların cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p= 0.912$). Semptomatik hastaların yaş ortalaması, asemptomatik hastalardan daha yüksek gözlenmiştir ($p< 0.001$). Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 21-39 yaş arasında asemptomatik enfeksiyon oranı daha yüksekken, 65 yaş ve üstü hastalarda semptomatik enfeksiyon oranı daha yüksek tespit edilmiştir ($p< 0.05$). Ayrıca mortal seyreden hastaların yaş ortalaması 65 yaş üstünde bulunmuştur. Bu sonuçlar COVID-19'un ileri yaŐla birlikte semptomatik ve mortal seyretme riskinin arttığı bilgisini desteklemektedir.

COVID-19 hastalarında bulunan komorbiditeler ciddi hastalık geliŐimi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur^{14,16}. İki meta-analiz çalıŐmasına göre COVID-19 hastalarında en yaygın görülen komorbiditeler; hipertansiyon (%18.6-21.1), kardiyovasküler hastalıklar (%8.4-14.4) ve diyabet (%9.7-11.9) olarak tespit edilmiştir. Bunları solunum sistemi hastalıkları ve maligniteler takip etmektedir^{17,18}. Çalışmamızda semptomatik hastalarda görülen komorbidite oranı ($n= 69$, %29.1), asemptomatik ($n= 11$, %9.3) hastalardan daha yüksek bulunmuştur ($p< 0.001$). Semptomatik hastalarda en sık hipertansiyon (%12.2), diyabetes mellitus (%9.7), kronik solunum hastalığı (%9.3) ve kardiyovasküler hastalıklar (%5.5) tespit edilmiştir. Ancak bunlardan hipertansiyon ve kronik solunum hastalığı semptomatik hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p< 0.05$). COVID-19 hastalarında kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) 6.92 kat ve diğer akciğer hastalıklarının ise 4.45 kat Şiddetli hastalık riski oluŐturduėu bildirilmiŐtir¹⁴.

CRP seviyesinin semptomatik COVID-19 hastalarında, enfeksiyonun ilk aŐamasında, BT bulgularından önce önemli ölçüde artıŐ gösterdiği bildirilmiŐtir⁹. Bir meta-analiz çalıŐmasında semptomatik hastalarda CRP yüksekliği (%63) asemptomatik hastalardan (%19) daha yüksek saptanmıŐtır¹⁶. Ayrıca Şiddetli COVID-19 hastalarında CRP 3.25 kat daha yüksek bulunmuŐ ve hafif semptomlu hastalarda Şiddetli hastalık geliŐiminin erken

tanısına yardımcı olabileceği belirtilmiştir^{9,10,14}. Çalışmamızda da semptomatik hastalarda CRP yüksekliği oranı (%64.6; n= 153/237), asemtomatik hastalardan (%27.3; n= 18/66) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

COVID-19 hastalarında rRT-PCR Ct değerinin hastalığın seyri ve şiddetine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir^{6,7}. COVID-19 tanısında ve taramasında kullanılan üst solunum yolu örneklerinde rRT-PCR ile en düşük Ct değerinin (en yüksek viral yük) ilk hafta elde edildiği gösterilmiştir¹⁹. Başvuru sırasında semptomları şiddetli olan vakalarda ortalama viral yükün hafif olgulara göre 60 kat daha yüksek olduğu ve şiddetli olgularda Ct değerinin ilk 12 gün düşük kaldığı tespit edilmiştir⁶. COVID-19 hastalarında PCR pozitifliğinin üç hafta içerisinde negatife döndüğü ancak pozitifliğin beş haftaya kadar devam ettiği olguların da görüldüğü bildirilmiştir^{7,8}. Ancak uzun süren PCR pozitifliği enfeksiyöz virüs varlığının göstergesi değildir, bunun için viral kültür yöntemlerine ihtiyaç vardır^{1,19}. İngiltere’de yapılan bir çalışmada semptomatik ve asemtomatik hastaların SARS-CoV-2 kültür pozitifliği oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır¹⁹. Ancak Ct değeri ile kültür pozitifliği ilişkili bulunmuştur. Buna göre artan Ct değeri ile kültür pozitifliğinin azaldığı ve Ct değeri 35’in üzerinde çıktığında enfeksiyöz virüs olasılığının %8’e kadar düştüğü gösterilmiştir¹⁹. Ayrıca aynı çalışmada, enfeksiyonun onuncu gününden sonra, kültür pozitifliğinin %6.0’ya düştüğü bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda, şiddetli COVID-19 hastalığı olan olgularda, hafif semptomlu olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük Ct değeri tespit edilmiştir⁴. Almanya’da yapılan bir çalışmada, E ve RdRp genleri Ct değeri, semptomatik hastalarda, asemtomatik hastalardan daha düşük tespit edilmiştir²⁰. Ancak Kore’de yapılan iki farklı çalışmada, semptomatik ve asemtomatik hastalar arasında E, N ve RdRp genleri Ct değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır^{21,22}. Çalışmamızda Ct değeri medyanı asemtomatik hastalarda 26.34 [19.78-35.48], semptomatik hastalardan 21.77 [17.81-26.51] daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Hedef genlerden elde edilen Ct değeri medyanlarına bakıldığında RdRp geni asemtomatik hastalarda semptomatik hastalardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ancak ORF1ab ve N geni Ct değeri medyanlarında semptomatik ve asemtomatik hastalar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Ct değeri örnekteki viral yükün dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilse de RT-PCR yöntemindeki test ve reaksiyon dinamikleri, kullanılan kit, PCR cihazı, örnek tipi ve diğer faktörler de Ct değerini etkileyebilmektedir^{4,23}. Ancak Ct değerinin takip edilmesinin semptomatik ve asemtomatik hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun yönetilmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmada SARS-CoV-2 PCR pozitif hastaların ileri yaş ve komorbidite varlığında semptomatik seyrettiği görülmüştür. Hastaların hastaneye başvuru sırasındaki yüksek CRP değeri semptomatik hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Viral yükün göstergesi olan Ct değerinin ise beklenildiği gibi semptomatik hastalarda daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Ct değerlerinin COVID-19’lu hastaların klinik seyrini ve prognozunu takip etmede faydalı olabileceği düşünülmeyle beraber klinik değerini kanıtlamak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu alışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel alışma Platformu'ndan izin alındı (Karar No: lger-2020-06-15T14_00_52 ve Tarih: 18.06.2020) ve bu alışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2020/717 ve Tarih: 28.10.2020).

ÇIKAR ÇATIŐMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar atışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Erensoy S. COVID-19 pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. Mikrobiyol Bul 2020; 54(3): 497-509.
2. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. Turk J Med Sci 2020; 50(SI-1): 563-70.
3. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. J Clin Microbiol 2020; 58(6): e00512-20.
4. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. Infect Dis Ther 2020; 9(3): 573-86.
5. Tom MR, Mina MJ. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. Clin Infect Dis 2020; 71(16): 2252-54
6. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis 2020; 20(6): 656-7.
7. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. Clin Infect Dis 2020; 71(16): 2249-51.
8. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020; 71(15): 799-806.
9. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol 2020; 92(7): 856-62.
10. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. Open Forum Infect Dis 2020; 7(5): ofaa153.
11. Poletti P, Tirani M, Cereda D, Trentini F, Guzzetta G, Sabatino G, et al. Probability of symptoms and critical disease after SARS-CoV-2 infection. arXiv 2020; 2006.08471.
12. 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.
13. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2021; 93(2): 820-30.
14. Wu X, Liu L, Jiao J, Yang L, Zhu B, Li X. Characterisation of clinical, laboratory and imaging factors related to mild vs. severe COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Ann Med 2020; 52(7): 334-44.
15. Gnal , Tre E, Bayburtlu M, Arslan U, Demirağ MD, Taşkın MH, et al. COVID-19 tanılı hastaların risk faktrleri açısından değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2020; 54(4): 575-82.
16. Borges do Nascimento IJ, von Groote TC, O'Mathna DP, Abdulazeem HM, Henderson C, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: a systematic review and series of meta-analyses. PLOS One 2020; 15(9): e0239235.

17. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-5.
18. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623.
19. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(32): 2001483.
20. Schwierzeck V, König JC, Kühn J, Mellmann A, Correa-Martínez CL, Omran H, et al. First reported nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a pediatric dialysis unit. *Clin Infect Dis* 2021; 72(2): 265-70.
21. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* 2020; 180(11): 1-6.
22. Ra SH, Lim JS, Kim GU, Kim MJ, Jung J, Kim SH. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax* 2021; 76(1): 61-3.
23. Bustin SA, Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(4): 365-79.