

COVID-19 Hastalarının Nazofarengal Sürüntü Örneklerinde Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Yöntemiyle Viral Klirens Süresine Etki Eden Faktörlerin Araştırılması

Investigation of Factors Affecting Viral Clearance Time by Real-Time Polymerase Chain Reaction Method in Nasopharyngeal Swab Samples of COVID-19 Patients

Mustafa DOĞAN¹(ID), Aliye ÇELİKKOL²(ID), Berna YILMAZ³(ID), İlknur ERDEM¹(ID)

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ.

¹ Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tekirdağ, Türkiye.

² Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ.

² Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Tekirdağ, Türkiye.

³ Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Tekirdağ.

³ Tekirdağ Çorlu State Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Tekirdağ, Türkiye.

Makale Atfı: Doğan M, Çelikkol A, Yılmaz B, Erdem İ. COVID-19 hastalarının nazofarengal sürüntü örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile yöntemiyle viral klirens süresine etki eden faktörlerin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2022;56(3):545-552.

ÖZ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi hala milyonlarca insanın hayatını tehdit etmeye devam etmektedir. Solunum yolları aracılığıyla viral saçılım, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsünün hasta bireylerden sağlıklı bireylere bulaşmasında temel risk faktörüdür. Bu çalışmada, COVID-19 hastalarının polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] testlerinde viral klirens (VK) süresinin ve bu süreyi etkileyen olası faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya SARS-CoV-2 virüsünün varlığı nazofarengal sürüntü örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Rt-PCR) ile kanıtlanmış olan 18 yaşından büyük 70 olgu dahil edilmiştir. İlk tanının konulmasından beş gün sonra, 48-72 saat aralıklarla nazofarengal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 RNA varlığı araştırılmıştır. Olguların demografik bulguları, muayene bulguları, laboratuvar test sonuçları, bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, eşlik eden hastalıkları ve VK süresi kaydedilmiştir. Olguların 41'i kadın, 29'u erkek olarak saptanmış yaş ortalaması 45.8 ± 19.2 olarak belirlenmiştir. BT bulgularına göre tutulum saptanmayan, lokal tutulum saptanan ve yaygın tutulum saptanan grupta VK süresi sırasıyla, 9.66 ± 5.91 gün, 9.99 ± 4.68 gün ve 10.94 ± 5.34 gün olarak tespit edilmiştir (p > 0.05). Eşlik eden hastalığı olmayan grupta VK süresi 8.93 ± 4.33 gün saptanırken eşlik eden hastalığı olan grupta bu süre 12.26 ± 5.69 gün (p = 0.025) olarak saptanmıştır. VK süresinin kadınlarda 9.55 ± 6.37 gün, erkeklerde 9.20 ± 7.22 gün olduğu belirlenmiştir (p = 0.040). Elli yaş üzerindeki hastalarda VK süresi 10.18 ± 7.1 gün, 50 yaş altında 8.87 ± 5.15 gün olarak bulunmuştur (p = 0.03). Laboratuvar testlerinden laktat dehidrogenaz düzeyi ile VK süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış (p = 0.007) ancak diğer laboratuvar test sonuçları ile VK süresi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Ret-

İletişim (Correspondence): Dr. Mustafa Doğan, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ. **Tel (Phone):** +90 (282) 250 50 01, **E-posta (E-mail):** mdogan@nku.edu.tr

rospektif, gözlemsel olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, nazofarengeal sürüntü örneklerinde Rt-PCR'de VK süresi ile cinsiyet, yaş, BT bulguları, eşlik eden hastalıklar ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki araştırılmış, kadın cinsiyet, 50 yaş üzerinde ve eşlik eden hastalığın olması durumunda VK süresinin anlamlı düzeyde uzadığı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, hastaların izolasyon sürelerini ön görebilmek ve viral saçılma etki edebilecek faktörlerin ortaya konulması açısından katkı sunabilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19; polimeraz zincir reaksiyonu; viral klirens; bulaş; nazofarengeal sürüntü.

ABSTRACT

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic continues to threaten the lives of millions of people. Viral shedding through the respiratory tract is the main risk factor for the transmission of the severe acute respiratory syndrome-2 (SARS-CoV-2) virus from sick individuals to healthy individuals. In this study, we aimed to investigate the viral clearance (VC) time in PCR tests of COVID-19 patients and the possible factors affecting this time. Seventy patients older than 18 years of age whose presence of SARS-CoV-2 virus was proven by real-time polymerase chain reaction (Rt-PCR) in nasopharyngeal swab samples were included in the study. The presence of SARS-CoV-2 RNA was investigated by RT-PCR in nasopharyngeal swab samples at 48-72 hour intervals, five days after the initial diagnosis. Demographic, physical examination, laboratory test, computed tomography (CT) results, concomitant diseases, and duration of VC were recorded. Of the cases, 41 were female and 29 were male. The mean age was 45.8 ± 19.2 years. According to the CT results, in the group with no involvement, local involvement and widespread involvement, the duration of VC was 9.66 ± 5.91 days, 9.99 ± 4.68 days, and 10.94 ± 5.34 days, respectively ($p > 0.05$). While the duration of VC was determined as 8.93 ± 4.33 days in the group without comorbidity, this period was found to be 12.26 ± 5.69 days ($p = 0.025$) in the group with the comorbidity. It was determined that the duration of VC was 9.55 ± 6.37 days in women and 9.20 ± 7.22 days in men ($p = 0.040$). The duration of VC was found to be 10.18 ± 7.1 days in patients over 50 years of age and 8.87 ± 5.15 days under 50 years of age ($p = 0.03$). A significant correlation was found between the laboratory test lactate dehydrogenase level and VC duration ($p = 0.007$). However, a significant relationship could not be established between other laboratory test results and the duration of VC. In this retrospective observational study, the relationship between viral clearance duration in Rt-PCR and gender, age, CT results, comorbidities and laboratory results in nasopharyngeal swab samples was investigated and it was determined that the duration of VC was significantly prolonged in case of female gender, being over 50 years old and having a comorbid disease. The results obtained may contribute to predict the isolation times of the patients and to reveal the factors that may affect viral shedding.

Keywords: COVID-19; polymerase chain reaction; viral clearance; contagious; nasopharyngeal swab.

GİRİŞ

Bir hastanın şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olup olmadığının anlaşılmasında temel yöntem vücut sıvıları ya da çıkartılarda virüsün varlığının tespit edilmesidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun diğer bireylere bulaşmasında ana yolun, solunum sekresyonları olduğuna inanılmaktadır¹. Solunum sekresyonlarında viral saçılımın süresi hasta bireyler arasında değişiklik gösterebilmektedir². Hem tedaviye yanıtın hem de hastalık bulaşının değerlendirilmesinde, elde edilen örneklerde viral klirensin gerçekleşmesi bir ölçüt olarak kullanılabilir³. Bu çalışmada orafarengeal/nazofarengeal sürüntü örneklerinden elde edilen materyallerde viral klirens (VK) süresini saptamak ve bu süreyi etkileyen olası faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı onayı (Tarih: 21.25.2020 ve Sayı: T12-41-56) ve Te-kirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 28.07.2020 ve Sayı: 46048792-050.01.04-E).

Çalışmaya dahil edilme kriteri; 18 yaşından büyük hastalarda nazofarengeal sürüntü örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Rt-PCR) ile SARS-CoV-2 varlığının kanıtlanmış olması şeklinde belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriteri; VK gerçekleştirmeden hayatını kaybetme, ciddi karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı ≤ 30 ml/dk/1.73 m²) ve malignite tanısı varlığı olması şeklinde belirlendi. İlk tanı konulduktan beş gün sonra, 48-72 saat aralıklarla nazofarengeal sürüntü örneklerinde Rt-PCR ile SARS-CoV-2 RNA varlığı araştırılan hastalarda viral RNA saptanmaması primer sonlanım olarak kabul edildi. Olguların demografik bulguları, muayene bulguları, laboratuvar test sonuçları, akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları, eşlik eden hastalıkları ve VK süresi çalışma için hazırlanan forma kaydedildi.

COVID-19 Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi

Tekniğine uygun olarak alınan nazofarengeal sürüntü örneği viral transport besiyeri içinde laboratuvara ulaştırıldı. Klinik örnekten RNA izolasyonu Bio-speedy vNAT viral ekstraksiyon kiti (Bioeksen, Türkiye) ile yapıldı. Elde edilen karışımdan kantitatif Rt-PCR (qRt-PCR) için RdRp genini tespit eden Bio-speedy COVID-19 RTqPCR kiti (Bioeksen, Türkiye) kullanıldı. Reaksiyon protokolü şu basamaklara göre oluşturulmuştur: cDNA oluşumu 20 dakika 45° (1 döngü), Taq polimeraz aktivasyonu 5 dakika 95° (1 döngü), amplifikasyon 95°C'de 15 saniye ve takiben 55°C'de 40 saniye (45 döngü) olacak şekilde gerçekleştirildi. Sonuçlar elde edilen amplifikasyon eğrilerine göre ısı döngü eşliği (Ct) değerleri dikkate alınarak pozitif/negatif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin bilgisayara aktarılması ve istatistiksel analizlerin yapılması amacıyla SPSS 22 istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, tablo ve grafik ile ifade edildi. Normallik testi kontrol edildi ve tüm değişkenlerin normal dağıldığı gözlemlendi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

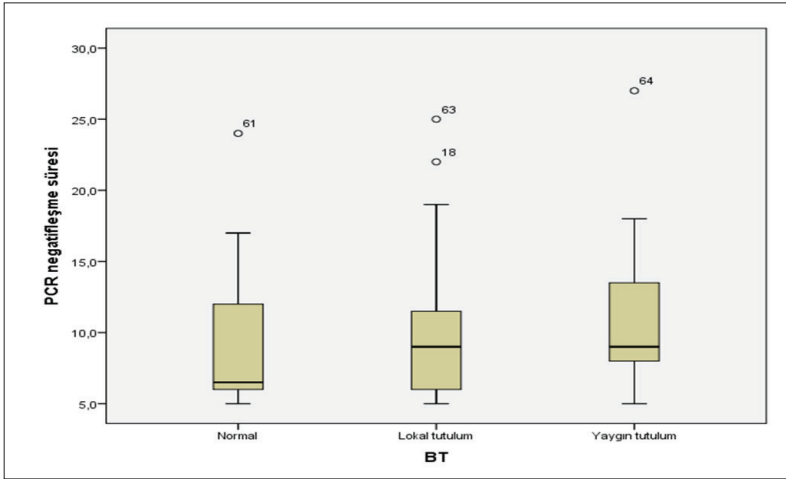
Çalışmaya dahil edilen 70 olgunun 41'i kadın, 29'u erkek ve yaş ortalaması 45.8 ± 19.2 olarak belirlenmiştir. Klinik semptom olarak öksürük %57.1, ateş %50, nefes darlığı %22.8, kas ağrısı %17.1, boğaz ağrısı %11.4, tat ve koku duyusu kaybı %11.4, baş ağrısı %10, halsizlik %8.5, semptomu olmayan %7.1 ve ishal/bulantı %5.7 saptanmıştır. Sıklık sırasına göre eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) saptanmıştır. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tüm hastaların toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri değerlendirilmiştir. Toraks bilgisayarlı tomografi bulgularına göre tutulum saptanmayan (%17), lokal tutulum saptanan (%55.7) ve yaygın tutulum saptanan (%27.3) grupta VK süresi sırasıyla, 9.66 ± 5.91 gün, 9.99 ± 4.68 gün ve 10.94 ± 5.34 gün olarak saptanmıştır ($p > 0.05$) (Şekil 1).

Tablo 1. Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler

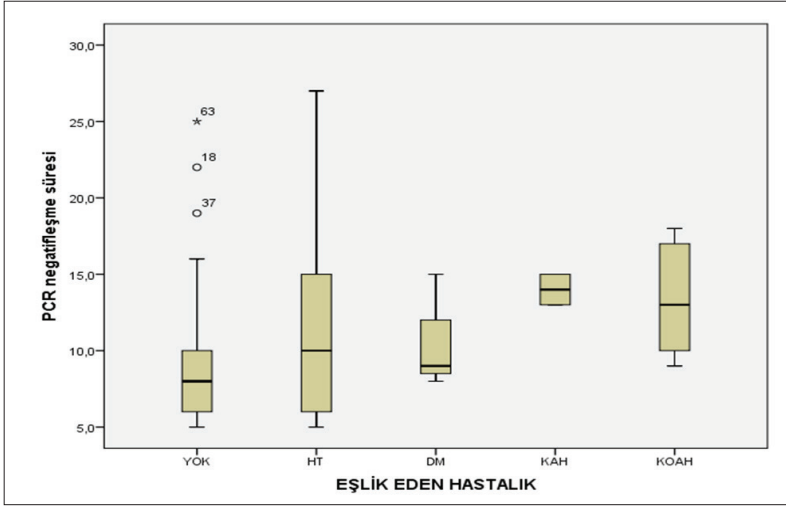
Değişkenler	n= 70
Yaş	45.8 ± 19.2 (18-91)
Cinsiyet	41 K, 29 E
Öksürük	40 (%57.1)
Ateş	35 (%50)
Nefes darlığı	16 (%22.8)
Kas ağrısı	12 (%17.1)
Boğaz ağrısı	8 (%11.4)
Tat ve koku duyusu kaybı	8 (%11.4)
Boğaz ağrısı	7 (%10)
Halsizlik	6 (%8.5)
Şikayetin olmaması	5 (%7.1)
Bulantı ve ishal	4 (%5.7)
HT	15 (%21.4)
DM	6 (%8.5)
KAH	4 (%5.7)
KOAH	4 (%5.7)

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Konjenital adrenal hiperplazi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.



Şekil 1. Bilgisayarlı tomografi bulguları ile Rt-PCR negatifleşme süreleri arasındaki ilişki.

Eşlik eden hastalığı olmayan grupta Rt-PCR ile VK süresi 8.93 ± 4.33 gün saptanırken eşlik eden hastalığı olan grupta bu süre 12.26 ± 5.69 gün ($p= 0.025$) olarak saptanmıştır (Şekil 3). Kadınlarda Rt-PCR negatifleşme süresinin (9.55 ± 6.37 gün) erkeklerden (9.20 ± 7.22 gün) daha uzun olduğu görülmüştür ($p= 0.040$). Elli yaş üzerindeki hastalarda VK



Şekil 2. Eşlik eden hastalık varlığı ile Rt-PCR negatifleşme süreleri arasındaki ilişki.

Tablo II. Hastalardaki Değişken Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistiği

Değişkenler	PCR negatifleşme süresi (gün)		p
	Medyan ± Sd	Min-Maks	
BT bulgusu olmaması (n= 12)	9.66 ± 5.91	5-24	0.384
BT lokal tutulum (n= 39)	9.99 ± 4.68	5-25	0.264
BT yaygın tutulum (n= 19)	10.94 ± 5.34	5-27	0.375
Eşlik eden hastalık olmaması (n= 47)	8.93 ± 4.33	5-25	0.054
Eşlik eden hastalık olması (n= 33)	12.26 ± 5.69	5-27	0.025
Kadın (n= 41)	9.55 ± 6.37	5-27	0.040
Erkek (n= 39)	9.20 ± 7.22	5-22	0.036
Yaş > 50	10.18 ± 7.1	5-28	0.003

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, Sd: Standart sapma, BT: Bilgisayarlı tomografi.

süresi 10.18 ± 7.1 gün, 50 yaş altında 8.87 ± 5.15 gün olarak bulunmuştur ($p= 0.03$). Hastaların lenfosit, nötrofil, C-reaktif protein (CRP), ferritin, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri ile VK süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p> 0.05$), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ile VK süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p= 0.007$) (Tablo III). Hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları, eşlik eden hastalık varlığı ve cinsiyet özellikleri ile VK süreleri arasındaki ilişki Tablo II'de verilmiştir.

TARTIŞMA

SARS-CoV-2 virüsü ile bireyin immün sistemi arasındaki etkileşim bireyler arasında farklı klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir. Kazanılmış immün yanıt SARS-CoV-2'nin viral klirensinde önemli bir rol oynamakla birlikte, makrofaj benzeri doğal bağışıklık hü-

Tablo III. Laboratuvar Sonuçları ile VK Süresi Arasındaki İlişki

Parametre	VK< 10 gün	VK> 10 gün	p
Lökosit sayısı	5650 ± 1859	5597 ± 1606	0.54
Lenfosit sayısı	1463 ± 486	1112 ± 232	0.391
Nötrofil/Lenfosit sayısı	2.76 ± 1.78	3.4 ± 2.1	0.806
CRP	27 ± 47	19 ± 33	0.624
Ferritin	161 ± 185	82 ± 49	0.903
Fibrinojen	299 ± 69	222 ± 73	0.076
D-dimer	118 ± 158	101 ± 98	0.903
LDH	202 ± 49	170 ± 36	0.007

VK: Viral klirens, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrojenaz.

releri, aşırı enflamasyonun uyarılmasını tetikleyerek hastalığın klinik bulgularında ilerlemeye neden olabilir⁴. COVID-19 hastalarının, hastalığı bulaştırma yeteneği, virüsün farklı vücut sıvıları, salgıları ya da çıkartılarında bulunmasına bağlıdır. Bu hastalardan elde edilen klinik örneklerde virüsün varlığını ne kadar süre devam ettireceği konusu belirsizliğini devam ettirmektedir⁵.

Nekahat dönemindeki hastaların orofarengeal sürüntülerinde, semptomların başlangıcından ilk negatif Rt-PCR sonucu saptanmasına kadar geçen medyan süre 9.5 gün olarak tespit edilmiştir. Glukokortikoid tedavisi alan hastaların orofarengeal sürüntülerinde viral RNA saptanma süresi ortalama 15 gün, glukokortikoid almayan hastalarda ise ortalama 8 gün olarak saptanmıştır (p= 0.013). Bu nedenle orta ve hafif klinik bulgulara sahip hastalarda glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir. Enflamatuvar göstergelerin yüksekliği ile viral RNA test sonuçlarının negatifleşme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p> 0.05). CD4+ T lenfosit sayısının hastalarda viral RNA saptanma süresinin tahmin edilmesine yardımcı olabileceği tespit edilmiştir (p= 0.010)⁵.

SARS-CoV-2 RNA'sının solunum yolu örneklerinde uzun süre kalabileceği, daha hafif klinik bulgulara sahip hastaların zayıf bir bağışık yanıt gösterebileceği bu nedenle IgG titresinin yükselmesinden sonra bile virüs RNA'sının solunum yolu örneklerinde saptanabileceği ortaya konulmuştur. Orta şiddette kliniğe sahip hastaların daha kısa sürede VK sağladıkları görülmüştür. Erkeklerde ilk negatif test sonucu (24 ± 9 gün), kadınlardan (25 ± 9 gün) daha kısa sürede elde edilmiştir (p> 0.05)⁶.

Li ve arkadaşları⁷, COVID-19 hastalarının yalnız %58'inde ilk başvuruda SARS-CoV-2 RNA'sını pozitif saptamış ve VK süresini ortalama 13 gün olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, yüksek titrede ölçülen antikor düzeyinin hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.

Deng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada⁸, ileri yaş ve kronik hastalığa sahip olan, akciğer röntgeninde pnömoni bulgusu olmayan asemptomatik hastaların SARS-CoV-2 RNA sonucunun pozitif saptandığı medyan sürenin 3 ile 35 gün arasında olduğunu tespit etmiştir.

Domeracki ve arkadaşlarının sağlık çalışanlarında yaptığı çalışmada⁹, nazofarengeal sürüntü örneklerinde VK süresinin 7 ile 57 gün arasında değiştiği (ortalama 34 gün) saptanmıştır. Bu süreyi belirleyen en önemli faktörlerden birinin viral yük olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19'un viral kinetiği hakkında var olan bilgiler yeterli değildir. SARS-CoV-2 RNA'sının nazal sürüntü örneğinde saptanması, COVID-19 tanısı olan hastaların bulaş yeteneğinin devam ettiği anlamına gelmeyebilmektedir. Farengeal viral saçılım, hastalığın erken döneminde çok yüksek seyretmekte ve uzayabilmektedir. Ancak viral nükleik asitin tespit edilmesi, virüsün bulaş yeteneğinin devam edip etmediği hakkında tam olarak bir ayırım yapılmasına olanak vermemektedir. Yapılan çalışmalar, Rt-PCR ile nazal sürüntü örneklerinde virüsün varlığı saptanmasına rağmen semptom başlangıcının sekizinci gününden sonra virüsün izole edilemediğini göstermiştir^{10,11}. Li ve arkadaşları tarafından COVID-19'un viral yayılım dinamiklerinin incelendiği bir çalışmada¹², hastaların ilk değerlendirmesinde hastalar muayene bulgularına göre asemptomatik, presemptomatik ve hafif semptomatik olarak üç gruba ayrılmış, viral saçılım süreleri üç grup hastada sırasıyla, 11, 28 ve 31 gün olarak tespit edilmiştir. Hafif semptomları olan grupta viral saçılım süresi daha uzun bulunmuştur.

Hastaların nazofarengeal sürüntü ve balgam örneklerinde SARS-CoV-2 RNA varlığının araştırıldığı bir çalışmada, balgam örneklerinde viral saçılımın medyan süresi 34 gün, nazofarengeal sürüntüde 19 gün olarak bulunmuştur. Viral saçılımın balgamda, nazofarengeal sürüntüden önemli ölçüde daha uzun süre devam ettiği tespit edilmiştir. Hastanın yaşının ileri olması, SARS-CoV-2'de daha uzun süreli virüs saçılımının olması ile ilişkili bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır. Kronik akciğer hastalığı ve steroid kullanımının yalnız balgamda, diyabetes mellitus varlığının ise hem nazofarengeal sürüntü hem de balgamda virüs tespiti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir¹³. Bulaş riskinin değerlendirilmesi ve hastaların izolasyon sürelerinin sonlandırılması için ana yöntem olarak viral RNA varlığının tespit edilmesinden yararlanılmıştır. Ancak bu testlerin sonuçlarına duyulan güven tartışmalıdır.

Çalışmamızda Rt-PCR'da VK süresinin ortalama 10.02 gün olduğu ve bu sürenin erkek cinsiyet, eşlik eden hastalığı olmayan ve LDH düzeyi normalin üst sınırında olan hastalarda olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca ileri yaşın uzun süreli SARS-COV-2 RNA saçılımı ile doğrudan ilişkili bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur. Koroner arter hastalığı ve KOAH, VK süresini en fazla uzatan eşlik eden hastalık olarak dikkati çekmiştir. Hastada pnömoni varlığının VK süresinin uzamasına neden olduğu, ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu verilerin literatürde yer alan diğer araştırmalar ile benzer ve tutarlı sonuçlara sahip olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, Rt-PCR yöntemi ile nazofarengeal sürüntü örneklerinde VK süresi ve bu süre üzerinde etkisi olması muhtemel klinik ve laboratuvar parametrelerin rolü araştırılmıştır. Çalışmanın kısıtlılığı, olgu sayısının sınırlı olması ve retrospektif olarak planlanmış

olmasıdır. Daha geniş olgu serileri ve prospektif olarak planlanan çalışmalar ile bu konuda daha ileri bilgiye ulaşılabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı onayı (Tarih: 21.25.2020 ve Sayı: T12-41-56) ve Te-kirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 28.07.2020 ve Sayı: 46048792-050.01.04-E).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174(1): 69-79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
2. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1039-43. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
3. Ki Ho Hong, Sang Won Lee, Taek Soo Kim, Hee Jae Huh, Jaehyeon Lee, So Yeon Kim, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med* 2020; 40(5): 351-60. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.5.351>
4. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the Immune System. *Physiol Arch* 2020; 69(3): 379-88. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934492>
5. Wu SY, Yau HS, Yu MY, Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. The diagnostic methods in the COVID-19 pandemic, today and in the future. *Expert Rev Mol Diagn* 2020; 20(9): 985-93. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1816171>
6. Carmo A, Pereira-Vaz J, Mota V, Mendes A, Morais C, da Silva AC, et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(10): 2227-31. <https://doi.org/10.1002/jmv.26103>
7. Li L, Liang Y, Hu F, Yan H, Li Y, Xie Z, et al. Molecular and serological characterization of SARS-CoV-2 infection among COVID-19 patients. *Virology* 2020; 551: 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.09.008>
8. Deng W, Guang TW, Yang M, Li JR, Jiang DP, Li CY, et al. Positive results for patients with COVID-19 discharged from hospital in Chongqing, China. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 429. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05151-y>
9. Domeracki S, Clapp RN, Taylor K, Lu CM, Lampiris H, Blanc PD. Cycle Threshold to Test Positivity in COVID-19 for Return to Work Clearance in Health Care Workers. *J Occup Environ Med* 2020; 62(11): 889-91. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001996>
10. Chua KY, Holmes NE, Kwong J. Prolonged PCR positivity in health care workers with COVID-19: implications for practice guidelines. *Med J Aust* 2020; 213(9): 430. <https://doi.org/10.5694/mja2.50809>
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465-69. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
12. Li W, Su YY, Zhi SS, Huang J, Zhuang CL, Bai WZ, et al. Virus shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(11): 1556.e1-1556.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.008>
13. Wang K, Zhang X, Sun J, Ye J, Wang F, Hua J, et al. Differences of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Shedding Duration in Sputum and Nasopharyngeal Swab Specimens Among Adult Inpatients With Coronavirus Disease 2019. *Chest* 2020; 158(5): 1876-84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.015>