

Asemptomatik ve semptomatik COVID-19 vakalarının BT görüntülerinin incelenmesi

Review of CT images of asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases

Muhammed Emin Demirkol¹, Musa Kaya², Mehmet Balcı³

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, medemirkol@hotmail.com, 0000-0003-3965-7360

²Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, mdmusakaya@gmail.com, 0000-0003-4962-2575

³Bolu İl Sağlık Müdürlüğü, drmehmet1971@gmail.com, 0000-0001-5592-6685

ÖZ

Amaç: Klinik bulgu vermeyen COVID-19 vakalarının semptomatik vakalara kıyasla radyolojik görüntüleme bulgularının özelliklerini ortaya koymaktır. **Yöntem:** 01.06.2020-30.06.2020 tarihleri arasında Bolu İzzet Baysal EAH ve İzzet Baysal DH de COVID-19 tanısı almış 209 hasta dosyası incelenmiştir. Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Ki-Kare testlerinden yararlanılmıştır. Etki büyüklüğü cohen d ile incelenmiş ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Bulgular:** Semptom varlığı cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı olmayıp 51 yaş ve üzeri olan hastalarda daha fazla semptom ile karşılaşılmaktadır. Semptom gelişen hastaların D DİMER, LDH ve CRP laboratuvar değerleri anlamlı olarak daha yüksek olup yine bu grubun %57.3'ünde D-DİMER, %75'inde CRP ve % 78.2'sinde LDH parametreleri referans değerinden yüksek çıkmıştır. Beklendiği üzere semptom varlığı ve COVID 19 ile uyumlu BT bulgusu varlığı istatistiksel olarak anlamlıdır ancak semptom göstermeyen hastalarda da %72.9'luk yüksek bir oranla COVID 19 ile uyumlu BT bulgusu tespit edilmiştir. **Tartışma ve Sonuç:** COVID-19 vakalarının erken tespiti ve sonrasında izole edilerek tedavi uygulanması için semptomatik vakaların yanı sıra asemptomatik vakaların da tespit edilmesi hastalığın yayılımının kontrol altına alınmasında büyük önem taşır. Bu nedenle sağlık kuruluşlarına COVID-19 olası tanısıyla başvuran hastalar için ayırıcı tanı koyma noktasında RT-PCR test sonuçları kesinleşene kadar anında okunabilme özelliği ile BT, hızlı ve değerli bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler:
COVID-19, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Asemptomatik

Key Words:
COVID-19, Computed Tomography (CT), Asymptomatic

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Muhammed Emin Demirkol,
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İç Hastalıkları ABD,
medemirkol@hotmail.com

Gönderme Tarihi/Received Date:
16.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted Date:
19.02.2021

Yayımlanma Tarihi/Published Online:
01.03.2021

ABSTRACT

Objective: To reveal the characteristics of radiological imaging findings of COVID-19 cases without clinical signs compared to symptomatic cases. **Method:** The files of 209 patients diagnosed with COVID-19 in Bolu İzzet Baysal TRH and İzzet Baysal PH between 01.06.2020-30.06.2020 were examined. Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test and Chi-square tests were used. The effect size was examined with cohen d and $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** The presence of symptoms is not statistically significant according to gender, and more symptoms are encountered in patients aged 51 and over. D DİMER, LDH and CRP laboratory values of the patients who developing symptoms were significantly higher. Again, the parameters of D-DİMER in 57.3%, CRP in 75% and LDH in 78.2% of this group were higher than the reference value. As expected, the presence of symptoms and the presence of CT findings consistent with COVID 19 are statistically significant. However, CT findings compatible with COVID 19 were detected with a high rate of 72.9% in patients without symptoms. **Discussion:** For early detection and treatment of COVID-19 cases, detection of symptomatic cases as well as asymptomatic cases is of great importance in controlling the spread of the disease. For this reason; CT stands out as a fast and valuable tool with its ability to be read instantly until the RT-PCR test results are finalized at the point of making differential diagnosis for patients admitted to healthcare institutions with a possible diagnosis of COVID-19.

GİRİŞ

2019 yılının aralık ayının son günlerinde Çin'in Wuhan kentinden başlayıp kısa sürede bütün dünyaya yayılan ve SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen yeni tip koronavirüs etkenli COVID-19 hastalığı, mortal seyri olan şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına yol açarak önemli bir tehdit haline gelmiştir (1). COVID-19, yayılım

hızı ve vaka sayısı bakımından koronavirüs kökenli enfeksiyonlardan olan MERS-CoV ve SARS-CoV ile karşılaştırıldığında oldukça olumsuz bir tablo çizmiştir. Yeni koronavirüs hastalığı, koronavirüs kökenli ilk global pandeminin ortaya çıkmasına neden olmuştur (2). Hastalığın en sık görülen semptomları ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Bunun dışında, iştahsızlık, halsizlik, ishal, bulantı, kusma, miyalji, baş ağrısı ve baş dönmesi

gibi daha az görülen semptomlar da bildirilmektedir (3). Semptomatik olup tanısı kesinleştirilen vakaların yanında COVID-19 semptomlarını gösterdiği halde herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmamayan vakaların da azımsanmayacak kadar çok olduğu tahmin edilmektedir. Bu yanında, hiçbir semptom göstermediği halde RT-PCR testi pozitif olarak tespit edilen asemptomatik vakaların olduğu da bilinmektedir. RT-PCR testinin sensitivitesinin yeterince yüksek olmadığı göz önünde bulundurulduğunda asemptomatik vakaların oranının tam olarak hesaplanmasının zor olduğu öne sürülmektedir. Bunun beraber, asemptomatik vakaların toplam vaka sayısının yarısından daha az olduğu öngörülmektedir (4). Ancak, bazı çalışmalarda bu oranının toplam vaka sayısının yarısından fazla olabileceğine dair sonuçlar ortaya çıkarılmıştır (5). Henüz aşı veya spesifik bir tedavisinin olmamasından dolayı hastalığın yayılımı devam etmekte ve hastalık semptomatik vakaların yanı sıra asemptomatik kişilerden bulaşmaktadır. Asemptomatik vakaların farkında olmadan hastalığı bulaştırmaları nedeni ile günlük yaşamda maske kullanımı, sosyal mesafe gibi risk azaltıcı davranışların titizlikle uygulanması son derece önemlidir. Böylece, özellikle risk altında olan kişiler başta olmak üzere toplumdaki herkes için maruziyet ihtimalinin azalması sağlanır (6)

Asemptomatik Covid-19 vakalarının erken aşamada saptanması ve izole edilmesi, bütün dünya genelinde önemli bir sağlık sorununun oluşturduğu yıkımı azaltma konusunda önemli bir katkı sunacağı şüphesiz bir gerçektir. Yaptığımız bu çalışma ile klinik bulgu vermeyen bu vakaların semptomatik vakalara kıyasla radyolojik görüntüleme bulgularının özelliklerini ortaya koymaya amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel olarak 01.06.2020-30.06.2020 tarihleri arasında yapılan çalışmanın evreni Bolu İl Sağlık Müdürlüğüne bağlı Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi ve İzzet Baysal Devlet Hastanesine başvuran COVID-19 tanısı almış tüm hastalar oluşturmaktadır. İlgili dönemde RT-PCR(+) olarak tanı almış tüm hastalar örneklem olarak seçilmiş olup RT-PCR(-) hastalar dahil edilmemiştir. Dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 216 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. 7 hastaya ait verilerde eksiklik olduğu için kapam dışı tutularak 209 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmış ve Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 336 sayılı ve 22/07/2020 tarih ile etik kurul izni alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin yanı sıra semptom durumları, radyolojik bulguları ve laboratuvar değerleri incelenmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (frekans, aritmetik ortalama, standart sapma, çapraz tablolar) kullanılmıştır. Verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu çarpıklık basıklık katsayıları ± 2 aralığı baz alınarak (7) incelenmiş olup Kolmogorov Smirnov testi ve histogram ile desteklenmiştir. Parametrik veriler için ortalamalar karşılaştırılmış, non parametrik verilerde medyanlar karşılaştırılmıştır. Kategorik veriler ise ki kare analizi ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırılırken Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası farkın önemli olduğu durumda, farkı belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Etki büyüklüğü cohen d ile incelenerek d: 0.20 düşük etki, d: 0.50 orta etki ve d: 0.80 yüksek etki büyüklüğü olarak kabul edilmiştir (8). $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

BULGULAR

Tablo 1. Katılımcıların frekans dağılımı

Demografik Özellikler	$\bar{x} \pm SS$	min-max		
Yaş Ortalaması	51.37 \pm 18.83	19-93		
			n=209	%
Yaş Grupları				
0-50		121		57.9
51 ve üzeri		88		42.1
Cinsiyet				
Kadın		109		52.2
Erkek		100		47.8
Semptom Durumu				
Var		124		59.3
Ateş		99		79.8
Öksürük		82		66.1
Nefes Darlığı		59		47.5
İshal		20		16.1
Üşüme		4		3.2
Titreme		4		3.2
Baş Ağrısı		7		5.6
Eklem Ağrısı		8		6.4
İştahsızlık		9		7.2
Boğaz Ağrısı		15		12.0
Koku Almada Değişiklik		9		7.2
Yok		85		40.7
BT Bulgusu				
Sağ		29		13.9
Sol		23		11.0
Bilateral		125		59.8
Yok		32		15.3

Tablo 2. Semptom durumuna göre demografik, radyolojik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

		Semptom durumuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması			
		Var	Yok	p-value	Tablo değerleri
Cinsiyet	Kadın	69	40	0.260	$\chi^2_{0.05;1}=1.490$
	Erkek	55	45		
Yaş Grubu	0-50 Yaş	49	72	0.000*	$\chi^2_{0.05;3}=42.247$
	51 ve üstü	75	13		
BT Bulgusu	Var	115	62	0.000*	$\chi^2_{0.05;1}=15.249$
	Yok	9	23		
Median (Min-Max)**					
D_DİMER		0.72 (0.03-16.15)	0.32 (0.11-0.71)	0.000* (Cohen d:0.67)	MWU: 2132.500
LDH		284 (143-1291)	174 (56-261)	0.000* (Cohen d: 1.34)	MWU: 1045.000
CRP		24.15 (0-355)	2.9 (0-35.10)	0.000* (Cohen d: 1.14)	MWU: 1870.000

*p<0,05 olduğu için istatistiksel olarak anlamlı ** MWU: Mann-Whitney U test

Araştırma döneminde çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 51.37±18.83 (min:19-max:93)'tür. Kadın hasta sayısı 109 (%52.2), erkek hasta sayısı 100 (%47.8) olup 0-50 yaş grubunda 121 (%57.9), 51 ve üzeri yaş grubunda 88 (%42.1) hasta vardır. Semptom gelişen hasta sayısı 124 (%59.3) iken 85 (%40.7) hastada semptom gelişmediği görülmüştür. Grubun 29'unda (%13.9) sağ, 23'ünde (%11) sol ve 125'inde (%59.8) bilateral COVID-19 ile uyumlu radyolojik bulgu saptanmış olup, 32'sinde (%15.3) COVID-19 ile uyumlu radyolojik bulgu görülmemiştir (Tablo 1).

Katılımcıların semptom durumlarına göre dağılımları incelendiğinde 99 (%79.8) hastada ateş, 82 (%66.1) hastada öksürük, 59 (%47.5) hastada nefes darlığı, 20 (%16.1) hastada ishal, 4 (%3.2) hastada üşüme-titreme, 7 (%5.6) hastada baş ağrısı, 8 (%6.4) hastada eklem ağrısı, 9 (%7.2) hastada iştahsızlık, 15 (%12.0) hastada boğaz ağrısı, 9 (%7.2) hastada ise koku almada değişiklik ortaya çıkmıştır (Tablo 1).

Katılımcıların semptom durumları cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.260>0.05). Ancak yaş grubu, BT durumu, D-DİMER, LDH VE CRP değişkenleri için istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0.05). 51 yaş ve üzeri olan hastaların semptom gelişmesi anlamlı olarak daha yüksekken, 0-50 yaş aralığında semptom gelişmesi daha düşük saptanmıştır

(p=0.000<0,05). Semptom gelişen hastaların COVID 19 ile uyumlu BT bulgusu varlığı daha yüksek seyretmiştir (p=0.000 <0.005), aynı zamanda D DİMER, LDH ve CRP laboratuvar değerleri anlamlı olarak daha yüksektir ve 3 parametrenin de etki büyüklüğü yüksek olarak belirlenmiştir.(p=<0.005 ve cohen d:0.67, 13.4, 1.14; sırasıyla) (Tablo 2).

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların D DİMER, CRP ve LDH değerlerinin referans aralıkları incelendiğinde semptom gelişen hastaların %57.3'ünde D DİMER, %75'inin CRP ve %78.2'sinin LDH değeri referans değerinden yüksek çıkmıştır. Semptom gelişmeyen hastaların %5,9'unda D-DİMER, %18.8'inde CRP, %22.4'ünde LDH yüksek çıkmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Kısa sürede bir pandemiye yol açan yeni coronavirüsün (SARS-CoV-2), başlangıçta çoğunlukla hafif-orta ve nadir olmayarak da ciddi semptomlara yol açan bir hastalık tablosuna yol açtığı düşünüldü. Ancak zaman geçtikçe yapılan araştırmalar (9,10), asemptomatik vakaların da olduğunu ve semptom göstermeyen kişilerin de hastalığın bulaşmasına yol açtıklarını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, asemptomatik kişilerde tespit edilen viral yükün semptomatik olanlarla benzer düzeyde olduğu da gösterilmiştir (11).

Tablo 3. Laboratuvar değerlerinin referans dağılımları

Laboratuvar	Semptom Durumu					
	Min. altında	Referans aralığında	Maks. üstünde	Min. altında	Referans aralığında	Maks. üstünde
D-DİMER(0-0,55)	0 (%0)	53 (42.7)	71 (57.3)	0(%0)	80(%94.1)	5(%5,9)
CRP(0-5)	0 (%0)	31(%25.0)	93(%75)	0(%0)	69(%81.2)	16(%18.8)
LDH(125-220)	0 (%0)	27(%21.8)	97(%78.2)	17(%20)	49(%57.6)	19(%22,4)

Semptom vermediklerinden sağlık kuruluşlarına başvurmayacakları göz önüne alındığında asemptomatik kişilerin insidansının tam olarak hesaplanması zor gibi görünmektedir. Bununla beraber, bazı çalışmalar (12,13), COVID-19 vakaları arasında asemptomatik olanların oranının %5 ile %20 arasında olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda geniş kapsamlı bir filyasyon çalışması yapılmış olduğundan %40.7 ile çok daha yüksek düzeyde asemptomatik vaka oranı saptanmıştır. Daha önce özellikle de erken dönemde yapılmış çalışmalarda semptomatik vakaların sınırlı çevresinin taranmış olmasından dolayı asemptomatik vaka oranı çok daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Asemptomatik vaka oranının daha önce rapor edilenden daha fazla olacağını ön görerek, bu vakaları tespit ettikten sonra, laboratuvar ve radyolojik bulgularının semptomatik vakalara göre ne derecede farklılık göstereceğini ortaya koymayı amaçladık. Bu amaçla, 85'ı asemptomatik olan 209 hasta ile yaptığımız çalışmada, COVID-19 vakalarında sık olarak gözlenen BT bulguları ve laboratuvar anormalliklerini araştırdık. Semptomatik olan vakalarımızda en sık gözlenen semptomlar tipik olarak ateş, öksürük ve nefes darlığı şeklinde saptanmıştır. Semptomatik olan vakalarda, LDH, D-DİMER ve CRP düzeylerinin asemptomatik olanlarla kıyaslandığında belirgin olarak yüksek olduğu ve bu farklılığın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu parametlerde görülen yüksekliklerin COVID-19 vakaları arasında en sık görülen laboratuvar anormallikleri olduğu daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir (14). Benzer şekilde, radyolojik bulgularda da semptomatik olup olmama durumuna göre bir farklılık ortaya konulmuştur. Bununla beraber, asemptomatik kişilerde de öngörülenden daha fazla BT bulgusu olduğu görülmüş olsa da bu bulguların daha siliik olduğu ve semptomatik olan kişilerde daha yaygın ve çoğunlukla bilateral olduğu gösterilmiştir. Ancak, daha önce de rapor edildiği (15,16) gibi, asemptomatik olarak tespit edilmiş vakalarda da BT bulgusu azımsanmayacak orandadır ve bu bulgular kısa zaman içerisinde bilateral ve/veya multilober olabilmektedir. Bu nedenle, asemptomatik vakalarda da laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin yapılması ile daha iyi bir takip sağlanmaktadır. Özellikle BT'nin bu konuda değerli bir araç olduğu anlaşılmaktadır.

SONUÇ

COVID-19 pandemisi ile mücadelede semptomatik vakaların yanında asemptomatik vakaların da tespit edilmesi ve sonrasında izole edilerek tedavi uygulanması, hastalığın kontrol altına alınması açısından büyük önem taşır. Bu nedenle, COVID-19 vakaları asemptomatik olsa da iyi bir takip için laboratuvar ve özellikle de radyolojik tetkiklerin uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

MALİ DESTEK

Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

ETİK UYGUNLUK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 336 sayı ve 22/07/2020 tarih ile etik kurul izni alınmıştır. Veri toplama süreci Helsinki Bildirgesi kurallarının son sürümüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Niu, P. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733.
2. Yang L, Tian D, Liu W. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. 2020; 36(4):593-604.
3. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Zhao, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
4. Nishiura, H., Kobayashi, T., Miyama, T., Suzuki, A., Jung, S. M., Hayashi, K., ... & Linton, N. M. (2020). Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International journal of infectious diseases*, 94, 154.
5. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 25(10), 2000180.
6. Huff, H. V., & Singh, A. (2020). Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. [published online ahead of print, 2020 May 28]. *Clinical Infectious Diseases*. ciaa654.
7. Hayran Murat ve Hayran, Mutlu (2018). Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. 2.Baskı. Omega Araştırma.
8. Cohen, Jacob (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*: 2 Ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
9. Yu, X., & Yang, R. (2020). COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 14(4), 474-475.
10. Zhou, R., Li, F., Chen, F., Liu, H., Zheng, J., Lei, C., & Wu, X. (2020). Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 96: 288-290.
11. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Guo, Q. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177-1179.
12. Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., ... & Chen, G. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*, 80(4), 401-406
13. Kim, G. U., Kim, M. J., Ra, S. H., Lee, J., Bae, S., Jung, J., & Kim, S. H. (2020). Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 948.e1-948.e3
14. Amgalan, A., & Othman, M. (2020). Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*, 31(6), 740-745.

15. Meng, H., Xiong, R., He, R., Lin, W., Hao, B., Zhang, L., ... & Yang, W. (2020). CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *Journal of Infection*. 81(1), e33-e39
16. Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., Xu, X., ... & Wang, J. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*, 63(5), 706-711.