



ASEMPTOMATİK COVID-19 OLGULARINDA BULAŞTIRICILIĞIN VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Assessment of transmission and related factors in asymptomatic COVID-19 cases

Şükran PEKER¹, Merve KURNAZ AY¹, Şevket GİRGİN¹,
Ahmet TOPUZOĞLU¹, Dilşad SAVE¹,

Özet

COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemisi; prevalansı, ciddi klinik sonuçları ve kolay bulaşan bir enfeksiyon olması nedeniyle günümüzün en öncelikli halk sağlığı sorunları arasında bulunmaktadır. Enfeksiyonun kliniği asemptomatik düzeyden çoklu organ yetmezliğine değişiklik göstermektedir. Araştırmalara göre COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin %17,9-%80,0'inin asemptomatik olgular olduğu bildirilmiştir. Asemptomatik olguların önlem alınmaması halinde COVID-19'u geniş kitlelere bulaştırma potansiyeli üzerine tartışmalar sürmektedir. Ayrıca asemptomatik olgularda hastaların viral yükü, viral bulaşma modelleri ve potansiyel enfektivitesi ile ilgili belirsizlikler mevcuttur. Serolojik testlerle hastalığın immün sistem üzerindeki etkileri izlenebilmektedir fakat enfeksiyonu geçiren bireylerde bağışıklık süresine ilişkin net bir uzlaşma sağlanamamıştır. Bu belirsizliklerin açığa kavuşturulması salgınla mücadele açısından önemli bir yere sahiptir. Bu makalede; COVID-19 enfeksiyonunu asemptomatik olarak geçiren olgularla ilgili yapılmış olan araştırmalar derlenerek olguların tespiti, hastalığı bulaştırma düzeyleri, viral yükleri, bulaştırıcılık süreleri ve potansiyel enfektiviteleri ile ilgili konular tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, asemptomatik, semptomatik, bulaştırıcılık, COVID-19.

Abstract

COVID-19 (SARS CoV-2) pandemic is among the most important public health issues today, due to its prevalence and being an easily transmitted infection. The clinical picture of the infection can vary from asymptomatic to multiorgan dysfunction. The rate of cases with asymptomatic COVID-19 infection ranges in the literature in a spectrum of 17.9% to higher than 80.0%. An asymptomatic case can infect COVID-19 to large masses if precautions are not taken. In addition, there are uncertainties regarding the viral load, viral transmission patterns, and potential infectivity of patients in asymptomatic cases. Serological tests can monitor the effects of the disease on the immune system, but there is no clear consensus on the duration of immunity in individuals who have had the infection. Clarifying these uncertainties has an important place in the combat against the epidemic. In this article; studies on cases with asymptomatic COVID-19 infection were compiled, and issues related to the detection of the cases, their transmission levels, viral loads, and duration of transmission were discussed.

Keywords: SARS-CoV-2, asymptomatic, symptomatic, transmission, COVID-19.

1-Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Şükran PEKER

e-posta / e-mail: sukranpeker16@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 25.05.2021, **Kabul Tarihi / Accepted:** 22.09.2021

ORCID: Şükran PEKER : 0000-0002-4584-9986
Merve KURNAZ AY : 0000-0002-0089-0467
Şevket GİRGİN : 0000-0002-0414-8251
Ahmet TOPUZOĞLU: 0000-0002-7497-548X
Dilşad SAVE : 0000-0002-5252-5189

Nasıl Atıf Yapırım / How to Cite: Peker Ş, Kurnaz Ay M, Girgin Ş, Topuzoğlu A, Save D. Asemptomatik COVID-19 olgularda bulaştırıcılığın ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2022;7(1):162-76.

Giriş

COVID-19 hakkında genel bilgiler

Aralık 2019'un sonlarında, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bir koronavirüs salgını (COVID-19) Çin'in Wuhan kentinde başladı ve hızla dünya çapında bir salgına dönüştü (1). COVID-19 olgu ve ölüm sayıları; 22.09.2021 tarihi itibarıyla dünya çapında 230.318.726 COVID-19 olgusu ve 4.722.782 ölüm olarak bildirilmiştir (2). COVID-19 enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyon, hafif semptomatik enfeksiyon, şiddetli solunum yetmezliği ve hatta ölüm gibi çok çeşitli klinik belirtilere neden olabilmektedir (3). Asemptomatik hastalar, tanı tarihinden itibaren çalışma süresi boyunca SARS-CoV-2 enfeksiyonu semptomu veya bulgusu olmayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Presemptomatik hastalar, tanıdan izolasyon takibine kadar asemptomatik olarak tanımlanmış ve daha sonra gözlem sırasında semptomlar gelişmiş olgulardır (4). Semptomatik hastalar ise tanı-tedavi sürecinin bütün evrelerinde semptomu olan hasta grubudur.

COVID-19'un başlangıç semptomları, genellikle etkene maruz kaldıktan 2-14 gün sonra ortaya çıkabilen ateş, öksürük, nefes darlığı veya ishaldir (5). Tanı koydurucu radyoloji bulgusu akciğerlerdeki buzlu cam opasiteleridir. Şiddetli pnömoni hastalarında lenfositopeni, hipoksemi, trombositopeni ve bazı olgularda karaciğer ve böbrek disfonksiyonu görülebilmektedir (5). Bununla birlikte laboratuvar ve radyolojik sonuçlarında herhangi bir anormallik olmayan asemptomatik taşıyıcı olgular da görülebilir. Meng ve ark. COVID-19 serolojik testleri pozitif olan 58 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, tüm taşıyıcıların normal laboratuvar ve anormal göğüs BT (Bilgisayarlı Tomografi) sonuçlarının olduğunu belirlemişlerdir (6). Yu ve Yang ayrıca normal lenfosit sayısı ve göğüs BT görüntüleri olan 2 asemptomatik taşıyıcı bildirmişlerdir (7). Bu sonuçlar laboratuvar bulguları ile göğüs BT görüntülerinin normal olabileceğini düşündürmektedir. Bu

nedenle, SARS-CoV-2 enfeksiyonu, normal radyolojik ve laboratuvar sonuçlarına dayanılarak göz ardı edilemez.

Solunum damlacıkları yoluyla kişiden kişiye bulaş, COVID-19'un ana bulaş yoludur (5). COVID-19'un solunum yolu haricinde, sindirim sistemi ve mukozal yüzeyler (konjonktiva gibi) yoluyla bulaştığı da kanıtlanmıştır (8).

Hastalık SARS-CoV enfeksiyonuna benzer şekilde, yaygın bulaşma şekli insandan insana aktarımdır (5). SARS-CoV-2 virüsü, SARS-CoV ile aynı hücre reseptör aracılığıyla (ACE2), hava yolu ile bulaşır, epitel hücrelerine afinitesi vardır (9). Hastalığı tespit etmenin yolu, SARS-CoV-2 nükleik asit için pozitif gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) sonuçlarına bağlıdır (10). SARS-CoV enfeksiyonundan farklı olarak üreme sayısı (R0) (duyarlı bir toplumda tek bir enfekte kişi tarafından enfekte olması beklenen ikincil olguların ortalama sayısı), SARS'tan daha yüksektir ve iki ile üç arasında tahmin edilmektedir (11). Wu ve ark. yaptıkları çalışmada COVID-19'un ortalama R0'nun yaklaşık 2,68 (% 95 CI: 2,47-2,86) olduğunu bulmuşlardır (12).

Uygun kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) ile bulaş riski azalmasına karşın Gao ve ark. yaptıkları bir çalışmada bazı hastaların, hasta yakınlarının ve hastane personelinin eğitim eksikliği nedeniyle KKE'lerini doğru kullanmadıklarını fark etmişlerdir. Bununla birlikte, sıkı önlemler altında hala COVID-19 bulaşma riski mevcuttur (13).

Küresel sağlık liderlerinde, seri üretim ve adil dağıtımın zorlukları henüz ele alınmadığı için aşılardan tek başına bu virüsü kontrol altına almak için yeterli olmayacağı konusunda bir fikir birliği vardır. Bununla birlikte, dünyanın belirli bölgelerinden bulaştırıcılığı daha fazla olan mutantlarla ilgili son haberler, enfeksiyonun yayılımı hakkında daha fazla kavrayışa ihtiyaç

duyulduğunu yinelemektedir (14).

Bu makalede; COVID-19 enfeksiyonunu asemptomatik geçiren olgular ilgili yapılmış olan araştırmalar derlenerek

olguların tespiti, hastalığı bulaştırma düzeyleri, viral yükleri, bulaştırıcılık süreleri ve potansiyel enfektiviteleri ile ilgili konular tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu derleme için veri toplanma aşamasında PubMed, ScienceDirect ve Google Scholar veri tabanlarından yararlanılmıştır. Literatür taramasına Şubat 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında yayımlanmış olan makaleler dahil edilerek asemptomatik COVID-19 olgularının bulaştırıcılığına yönelik çalışmalar araştırıldı.

Literatür taramasında; SARS-CoV-2, asemptomatik, semptomatik, bulaştırıcılık, COVID-19 anahtar kelimeleri kullanıldı. İlgili makaleler iki yazar tarafından tanımlanmış ve taranmıştır ve üçüncü bir yazarın kontrolü ile çalışmaya dahil edilmiştir. Tabloda yararlanılan makalelerin çalışma özellikleri ve çıkarılan veriler özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2: Derlemeye dahil edilen araştırmaların özellikleri ve sonuçları.

Çalışma Adı	Amaç	Araştırmanın Tipi	Çalışma Grubu Sayı	Bağımlı-Bağımsız Değişkenler	Sonuçlar
1) A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers Gao et al.(13)	Asemptomatik COVID-19 enfeksiyonunun bulaştırıcılığını değerlendirmek.	Olgu Sunumu	455	*Semptomatik olma durumu *Demografik veriler(yaş, cinsiyet, vb.), *Temas süresi *Ek hastalıklar *Klinik bulgular *Laboratuvar bulguları *Radyolojik bulgular *PCR Sonuçları	*Asemptomatik hastalarda viral yükün yüksek olmayacağı tahmin edilmiştir ve damlacık yoluyla bulaştırma riski düşük bulunmuştur. Bu yüzden aşırı nükleik asit tespiti gereksiz bulunarak bu şekilde halk sağlığı üzerindeki yükün hafifletilebileceği düşünülmüştür. *Etkili önleme ve kontrol önlemlerinin asemptomatik taşıyıcılarda COVID-19 enfeksiyonunun yayılmasını önlemeye yardımcı olacağı düşünülmüştür.
2)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 Lee et al. (4)	Bir Toplum Sağlığı Merkezinde asemptomatik hasta kohortunu kullanarak, asemptomatik enfeksiyonun klinik seyirinin tanımlanması ve asemptomatik ve semptomatik hastalar arasında SARS-CoV-2'nin moleküler viral yükünü kantitatif olarak karşılaştırmak.	Retrospektif Kohort	303	*Semptomatik olma durumu *Demografik veriler *Laboratuvar veriler *Epidemiyolojik veriler	*Tanıdan ilk negatif dönüşüme kadar medyan süre asemptomatik hastalar için 17 gün ve semptomatik (presemptomatik dahil) hastalar için 19,5 gün olarak bulunmuştur. *Asemptomatik COVID-19 hastalarının viral yükünün semptomatik hastalarinkine kadar yüksek olduğu bildirilmiştir.

<p>3) Viral shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2</p>	<p>Çin, Chongqing'de COVID-19 enfeksiyonu mevcut olan 18 asemptomatik ve hafif semptomatik hastayı, bu popülasyonda virüs yayma dinamiklerini ve serolojik özelliklerini tanımlamak.</p>	<p>Retrospektif kohort tipi çalışma</p>	<p>18</p>	<p>*Semptomatik olma durumu *SARS-CoV-2 PCR sonuçları *Demografik veriler *Maruziyet öyküsü *Subjektif semptomlar *Vital bulgular *CD4+ değerleri *CD8+ değerleri *CD4+/CD8+ ortalama değeri *RT-PCT Ct değerleri</p>	<p>*Ortalama virüs bulaşma süresi 22,5 gün, hastaların % 56'sında nazofarenks veya dışkıda 14 günden fazla saptanabilir virüs bulaşı bulunmuştur. *İyileşme aşaması sırasında, SARS-CoV-2 RNA ile birlikte adaptif antikorların varlığı, antikor üretiminin SARS-CoV-2 virüs klirensini garanti edemeyebileceğini göstermiştir. *İyileşme aşamasında, bazı hastalarda SARS-CoV-2 ve RNA'ya karşı saptanabilir antikorlar eşzamanlı olarak gözlenmiştir. *Bağışıklık fonksiyonu kusurlu olan kişilerde iyileşme aşamasında virüs yayılımının olabileceği düşünülmüştür. *Taburcu olduktan sonra, tüm hasta kohortun %38,9'u virüsü yaymaya devam etmiştir.</p>
<p>4) Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19</p>	<p>Asemptomatik COVID-19 vakalarının doğal seyrini ve bulaşıcılığını anlamak için, hastaneye yatışta subjektif semptomları olmayan, virolojik olarak doğrulanmış COVID-19 hastalarını izlemek, viral yüklerini ve viral yayılma modellerini araştırmaktır.</p>	<p>Prospektif Kohort</p>	<p>31</p>	<p>*Semptomatik olma durumu</p>	<p>*Asemptomatik olguların viral yükü, kabulden sonraki ilk hafta boyunca zirve yaparken presemptomatik olgularda ikinci hafta boyunca zirveye ulaşmıştır. *Asemptomatik COVID-19 hastalarının daha düşük viral yüke sahip olmasına rağmen, belirli bir viral yayılma süresine sahip olması nedeniyle asemptomatik dönemde bulaş olabileceğini göstermektedir. *Viral yayılma süresi, asemptomatikler ve presemptomatikler için benzer bulunmuştur. Bu durum, asemptomatiklerin virüsü toplumda yayma potansiyelini yansıtmaktadır.</p>
<p>5) Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster</p>	<p>COVID-19'un pre-semptomatik taşıyıcılar tarafından bulaşıcılığın tekrarlanabilirliğini göstermek.</p>	<p>Olgu Serileri</p>	<p>5</p>	<p>*Semptomatik olma durumu *SARS-CoV-2 PCR sonuçları</p>	<p>*COVID-19'un inkübasyon döneminde asemptomatik taşıyıcılar tarafından bulaşabileceği gösterilmiştir.</p>
<p>Ye et al. (17)</p>	<p>6) Patterns of Viral Clearance in the Natural Course of Asymptomatic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Comparison with Symptomatic Nonsevere COVID-19</p>	<p>Retrospektif Kohort</p>	<p></p>	<p>*Semptomatik olma durumu *Demografik veriler *Semptom süresi *Ek hastalık *Ct değerleri *Laboratuvar parametreleri *PCR sonuçları *Radyolojik bulgular</p>	<p>*Nabız hızı, vücut sıcaklığı, beyaz kan hücresi sayısı ve C-reaktif protein seviyeleri semptomatik grupta asemptomatik gruba göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. *Asemptomatik hastaların % 50,0'sinde tanıdan iki hafta sonra negatif dönüşüm sağlanırken semptomatik grupta bu oran %21,6 düzeyindedir. *Negatif dönüşüme kadar geçen süre, asemptomatik grupta semptomatik gruba göre daha kısa bulunmuştur.</p>
<p>Uhm et al. (18)</p>					

<p>7) Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections</p> <p>Long et al. (19)</p>	<p>Asemptomatik 37 bireyde epidemiyolojik ve klinik özellikleri, virüs yükünü ve immün yanıtı tanımlamak.</p>	<p>Vaka-Kontrol</p>	<p>37</p>	<p>*Semptomatik olma durumu *Laboratuvar parametreleri *Radyolojik bulgular *Epidemiyolojik veriler *Klinik bulgular *RT-PCR verileri *Sitokin düzeyleri</p>	<p>*Asemptomatik grubun, semptomatik gruptan önemli ölçüde daha uzun viral bulaşma süresine sahip olduğu gösterilmiş. * Asemptomatik vakaların dolaşımdaki düşük sitokin ve kemokin konsantrasyonları ile karakterize edilen azalmış bir inflamatuvar tepkiye sahip olduğu gösterilmiştir. *RT-PCR ve serolojik testin birlikte kullanılmasının asemptomatik oranını doğru tahminine fayda sağlayacağı öngörülmüştür. *Veriler; sosyal mesafe, hijyen, yüksek risk gruplarının izolasyonu ve çok sayıda test uygulaması dahil olmak üzere halk sağlığı müdahalelerinin süresinin uzatılmasını desteklemiştir. *Seronegatif olma olasılığı daha yüksek olan asemptomatik hastalarda düşük anti-viral IgG seviyeleri, gerçek enfeksiyon oranını incelemek için eş zamanlı yapılan serolojik araştırmaya olan ihtiyacı desteklemiştir.</p>
<p>8) Transmission frequency of COVID-19 through pre-symptomatic and asymptomatic patients in AJK: A report of 201 cases</p> <p>Mahmood et al. (14)</p>	<p>Asemptomatik ve presemptomatik katılımcılar yoluyla bulaşma oranını değerlendirmek ve tahmin etmek.</p>	<p>Retrospektif Kohort</p>	<p>201</p>	<p>*Semptomatik olma durumu *Demografik veriler *Covid-19 bulaş oranı *Semptom/doğrul ama öncesi süre</p>	<p>*Presemptomatik ve asemptomatik bulaşma oranı sırasıyla %1,12 ve %0,06 olarak bulunmuştur. *Presemptomatik vakalardaki bulaşın %98,4'ü semptomların ortaya çıkmasından önceki ilk 6 saatte meydana geldiği bulunmuştur.</p>
<p>9) Asymptomatic COVID-19 in hospital visitors: The underestimated potential of viral shedding</p> <p>Passarelli et al.(20)</p>	<p>Asemptomatik 150 hasta ziyaretçisini SARS CoV-2 PCR testi ile tarama yaparak sağlık hizmeti ortamlarındaki bulaş riskini değerlendirmek.</p>	<p>Kesitsel</p>	<p>150</p>	<p>*Semptomatik olma durumu *SARS-CoV-2 PCR sonuçları *Demografik veriler(yaş, cinsiyet, temas sonrası yatan hastanın PCR sonucu, yatan hastaların hastanede kalış süresi)</p>	<p>*KKE kullanımına rağmen bazı hasta yakınlarından COVID-19 bulaştığı gösterilmiştir. *Ziyaretçilerin aktif olarak PCR ile taranması gerekebileceği düşünülmüştür.</p>
<p>10) Descriptive epidemiology of SARS-CoV-2 infection in Karnataka state, South India: Transmission dynamics of symptomatic vs. asymptomatic infections</p> <p>Kumar et al. (3)</p>	<p>Hindistan'ın güney eyaletinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, karantina aşamasında semptomatik ve asemptomatik vakaların bulaşma dinamiklerine özel vurgu yaparak epidemiyolojisini açıklamak.</p>	<p>Prospektif Kohort</p>	<p>3404</p>	<p>*Semptomatik olma durumu *Kombidite varlığı *Demografik ve klinik veriler(yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, maruz kalma türü -temas veya seyahat-)</p>	<p>*Semptomatik vakaların, SARS-CoV-2 bulaşmasından daha yüksek oranda sorumlu olduğu gösterilmiştir.</p>

11) SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms Johansson et al. (21)	Çinde 8 çalışmadan oluşan bir metaanalizin verileri kullanılarak; asemptomatik, presemptomatik ve semptomatik bireylerin bulaştırıcılık oranlarını ve sürelerini modellemeler üzerinden değerlendirmek.	Modelleme çalışması		*Asemptomatik, presemptomatik, *Semptomatik bireyler *Bulaştırıcılık süresi *Pik bulaştırıcılık zamanı	* Tüm bulaşmanın yaklaşık %59'u asemptomatik vakalardan kaynaklandığı belirlenmiştir.
12) Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection Ra et al. (22)	Güney Kore'de, Daegu Şehrinde büyük bir COVID-19 vakası grubunda SARS-CoV-2 ile enfekte asemptomatik bireyler ile hafif semptomatik bireylerin üst solunum yollarındaki viral yükü karşılaştırmak.	Prospektif Kohort	213	*Asemptomatik, hafif semptomatik bireyler *RT-PCR verileri *Ct değerleri *Bulaştırıcılık süresi *Demografik ve klinik veriler	* Asemptomatik bireylerin% 54'ü ve hafif semptomları olan hastaların% 64'ü tanıdan itibaren ortalama 13 gün sonra yapılan takip PCR testinde pozitif sonuç göstermiştir. * Asemptomatik hastaların nazofarenksindeki viral yükün hafif semptomları olan hastalara benzer olduğu bulunmuştur.

İlk 7 çalışma süre olarak; Haziran 2020 öncesi COVID-19 Vakalarını içerirken, 8. Çalışma itibarıyla Haziran 2020 ve sonrası COVID-19 vakaları ele alınmıştır.

Araştırma Sonuçları

Asemptomatik olguların toplumdaki sıklığı ve COVID-19 bulaştırıcılığındaki rolü

Araştırmalardan elde edilen kanıtlar koronavirüs enfeksiyonu geçiren bireylerin çoğunda hastalığın asemptomatik olarak seyrettiğini göstermektedir (4, 13, 14), bu bağlamda toplumda çok sayıda asemptomatik taşıyıcının olduğu düşünülebilir (1). Asemptomatik olgular kısa sürede önemli subklinik akciğer anormalliklerine yol açabilir, dolayısıyla, hasta bireylerde semptomların olmaması durumunda koronavirüsün insan vücuduna zarar vermeyeceği anlaşılmamalıdır. Kronbichler ve ark. yaptıkları metaanaliz çalışmasına dahil edilen 34 çalışmadaki 506 asemptomatik hastanın yarısından fazlasının, olguların çoğunda normal laboratuvar bulguları olmasına rağmen, bilgisayarlı tomografide, özellikle buzlu cam opasiteleri şeklinde akciğer değişiklikleri olduğunu bildirmiştir (23). Benzer bir sonuç, Şubat 2020'de Diamond Princess yolcu gemisinin salgını üzerine yapılan bir

çalışmada bildirilmiş; gerçekte, olguların % 73'ü asemptomatik veya hafif semptomatik olmasına rağmen yarısından fazlası bilgisayarlı tomografide akciğer anormallikleri göstermiştir (24). Asemptomatik enfekte olgular virüsü yayabilecek ve enfeksiyon kontrolünü engelleyebileceğinden dikkate alınması gereken bir gruptur (16). Epidemiyolojik araştırmalara göre, asemptomatik ve presemptomatik COVID-19 olgularının SARS-CoV-2 bulaşında önemli rol oynayabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur. Asemptomatik hastaların çoğu, SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarının farkında olmadıkları için kendi kendini izole edemeyebilir ve virüsü bilinçsizce başkalarına yayabilir (25). COVID-19 semptomları çoğunlukla öğrenildiği için semptomatik bireyler kendilerini izole edebilir ve dolayısıyla semptomatik bireylerin COVID-19 enfeksiyonu bulaştırma riski azalabilir. Bu senaryo ile asemptomatik bireylerin hastalığı daha fazla oranda bulaştıracağını

düşünebiliriz (21). Bu nedenle, COVID-19'un asemptomatik taşıyıcıları ciddiye alınmalıdır. Özellikle kentsel alanlarda yüksek nüfus yoğunluğunun olduğu bölgelerde viral bulaştırıcılıkta asemptomatik kişilerin rolünün belirlenmesi çok daha önemlidir (3).

Bir çalışmada COVID-19 bulaştırıcılığının yaklaşık %59'unun asemptomatik olgulardan kaynaklandığı bulunmuştur (21). Preseptomatik ve asemptomatik bireylerden kaynaklanan bulaşmanın bu genel oranı, SARS-CoV-2'yi kontrol edebilecek önlemlerinin belirlenmesi için anahtardır. Üreme sayısını 1,0'ın altına çekmek için bulaştırıcılık hızında en az %50 azalma gerekir. R'nin 2'den çok daha fazla olduğu ve bulaştırıcılığın yarısından fazlasının bulaşma anında asemptomatik olan kişilerden kaynaklanabileceği göz önüne alındığında, asemptomatik kişilerden kaynaklanan bulaşma riskini azaltmaya yönelik kontrol önlemleri etkili olacaktır (21).

COVID-19'un yönetimine ilişkin kılavuzları oluşturmak için semptomatik olguların oranını ve asemptomatik olgularda viral bulaşın özelliklerini bilmek önemlidir. Asemptomatik olguların oranı literatürde % 17,9-80,0 arasında değişmektedir (19, 26). Asemptomatik hastaların prevalansı ve bulaşma oranı, farklı metodolojilere sahip farklı çalışmalarda değiştiğinden, herhangi bir popülasyondaki asemptomatik taşıyıcıların oranı tam olarak hesaplanamamaktadır (25, 27). Önceki araştırmalar enfeksiyonların yaklaşık % 4-32'sinin asemptomatik kişiler yoluyla yayıldığını öne sürmektedir (26). Ye ve ark.'nın çalışması COVID-19'un inkübasyon döneminde asemptomatik taşıyıcılar tarafından bulaşabileceğini göstermiştir (17, 28, 29). Ailesel bulaşma olgularının sayısındaki artış, aseptomatik evrede kişiden kişiye bulaşma olasılığını düşündürmektedir (8). Li ve ark. yaptıkları çalışmada, asemptomatik olguların muhtemelen insandan insana yakın temas yoluyla COVID-19 enfeksiyonunu bulaştırabileceğini göstermiştir (15). Nanjing'de yürütülen bir çalışmadan elde edilen veriler de benzer şekilde, asemptomatik olgulardan olan

bulaşmanın bazı hastalarda şiddetli COVID-19 gelişmesine yol açabileceğini göstermiştir (28).

COVID-19'un bulaşmasındaki önemli bir faktör, SARS-CoV-2 virüsünün büyük ölçüde üst solunum yoluyla yayılmasıdır. Viral RNA yayılımı semptomların başlangıcında daha yüksektir ve günler veya haftalar sonra azalmaktadır (30). Mahmood ve ark. çalışmasında preseptomatik ve asemptomatik bulaşma oranı sırasıyla % 1,12 ve % 0,06 olarak hesaplanmıştır. Preseptomatik olgulardaki bulaşmanın % 98,4'ünün semptomların ortaya çıkmasından önceki ilk 6 saatte meydana geldiği bulunmuştur (14). Bu bulgu, preseptomatik olguların semptomların ortaya çıkma zamanına yakın daha fazla enfeksiyon ilettiği ve semptomların ortaya çıkma zamanı yaklaştıkça enfeksiyon bulaştırma riskinin arttığını düşündürmektedir.

Yaş

Asemptomatik taşıyıcıların demografik özelliklerinin yaşla önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çin'in Anhui kentinde 147 asemptomatik taşıyıcı üzerinde yapılan bir çalışmada, 20 yaşın altındaki taşıyıcıların oranı %15,6 olarak bulunmuştur(31) Tan ve ark. çalışmasında asemptomatik taşıyıcıların nispeten genç olduğunu (ortalama yaş 34,5) tespit etmiştir (32). Mevcut kanıtlar, SARS-CoV-2 'nin asemptomatik taşıyıcılığının yaşa göre değiştiğini göstermektedir. Samaddar ve ark. çalışmalarında asemptomatik olguların %72,0'sini 18-50 yaş arasındaki yetişkinlerin oluşturduğu gözlemlemiştir (33). Bu durum halk sağlığı açısından endişe verici bir konudur çünkü bu yaş grubu ağırlıklı olarak daha sık seyahat etme olasılığı olan ve bu nedenle enfeksiyonu sağlıklı kişilere aktarma riski daha yüksek olan çalışan nüfustur.

Komorbidite

Kumar ve ark. çalışmasında semptomatik olgularda komorbiditelerin görülme sıklığı asemptomatik olgularda göre on kat daha yüksek ve ölüm oranları da yedi kat daha fazla bulunmuştur (3). Mortaliteyi

azaltmak için komorbiditeleri olan semptomatik yaşlı hastaların aktif araştırılması ve erken tespiti önceliklendirilmelidir.

Hastalığı önleme ve tedbir politikaları

Halk sağlığı çalışanlarının saptadığı olguları karantinaya alması ve olgu ile ilişkili temaslı kişileri izole etme önlemleri, COVID-19'u kontrol etmede önemli bir müdahaledir. Hiç şüphe yok ki, asemptomatik taşıyıcıların erken teşhis edilmesi ve virüsün daha fazla yayılmasının önlenmesi de, hastalık kontrolü için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, asemptomatik hastaların temel izolasyon ve karantina için belirlenmesi zordur, bu da COVID-19'un önleme ve kontrolünü daha da karmaşık hale getirmektedir.

Kumar ve ark. pandeminin erken evresinde semptomatik olguların SARS-CoV-2'nin bulaştırıcılığından daha yüksek oranda sorumlu olduklarını bulmuşlardır (3). Yüz maskesi kullanımı, sosyal mesafe, izolasyon, karantina ve el yıkama gibi önleyici tedbirler, SARS-CoV-2'nin hem asemptomatik hem de semptomatik bireylerden yayılmasını engellemek için gerekliken, halk sağlığı politikası pandeminin erken evresinde semptomatik olguların enfeksiyonu çok sayıda temaslıya bulaştırma konusunda daha yüksek potansiyele sahip olduğu vurgusunu yapmalıdır. Bununla birlikte enfekte olguların sayısı nispeten düşük olduğunda maskeler, el yıkama ve sosyal mesafe gibi sosyal davranış politikalarının yararlı olduğu, fakat COVID-19 olguları önemli ölçüde arttığında enfekte ve enfekte olmayan insanları ayırmanın nispeten zor olduğu ve politika yapıcıların karantina politikasını uygulaması gerektiği iddia edilmiştir (34). İtalya'da yapılan bir çalışmada da el yıkama ve sosyal mesafe gibi gönüllü eylemlerin, karantina politikasından nispeten daha düşük etkiye sahip olduğu, enfekte olguların sayısı arttığında karantina uygulamasının COVID-19 akışını en aza indirmede nispeten daha yüksek etki gösterdiği bulunmuştur (35).

Virüs yayma dinamikleri

Etkili viral bulaşma, virüsün replikasyon yeterliliği, enfekte bireyle ilişkili davranış ve çevresel faktörler gibi birkaç faktör tarafından

belirlenir (33). Viral yük, enfektiviteyi belirlemede katkıda bulunan başka bir faktördür. Viral yük ve viral bulaşma süresi değişken olabilir (36). Asemptomatik ve semptomatik olgu gruplarında viral yük ve negatif dönüşüm süreci ile ilgili karşılaştırmalar yapılmıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda asemptomatik olguların semptomatik olgulardan görece daha düşük bulaşma oranları gösterdiği öne sürülmüştür (13). Asemptomatiklerin semptomatiklerden daha düşük viral yüke sahip olma fenomeni, influenza virüsü için de gözlenmiştir. Zhou ve ark. çalışmasında, asemptomatiklerin viral yükü, hastaneye kabulden sonraki ilk hafta boyunca zirve yaparken, presemptomatiklerin ikinci haftada zirveye ulaştığı görülmüştür. COVID-19'lu asemptomatik hastaların daha düşük bir viral yüke sahip olmalarına rağmen, yine de belirli bir viral yayılma süresine sahip oldukları bulunmuştur ve bu da asemptomatik dönemlerinde bulaşma olasılığını göstermektedir (16). Buna karşın asemptomatik COVID-19 olgularının viral yükünün semptomatik hastalarinkine kadar yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Lee ve ark. asemptomatik COVID-19 hastalarının viral yükünün semptomatik hastalarinkine kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Ra ve ark. da benzer şekilde asemptomatik hastaların nazofarenksindeki viral yükün hafif semptomları olan hastalardakine benzer olduğunu bulunmuştur (22). Bu da belirgin semptomları olmayan kişilerin potansiyel olarak enfeksiyonu bulaştırabileceğini göstermektedir (29). Asemptomatik hastalarda gözlemlenen yüksek viral yük, bulaşma riskini yansıtmaktadır. Bununla birlikte Zhou ve ark. çalışmasında ve literatürdeki diğer bazı araştırmalarda viral yayılma süresi asemptomatik ve semptomatik gruplar için benzer bulunmuştur ve bu durum asemptomatiklerin virüsü toplulukta bulaştırma potansiyelini yansıtmaktadır (16).

Literatürde asemptomatik olguların, semptomatik olgulara göre daha uzun bir viral yayılma süresine sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Long ve ark. çalışmasında benzer şekilde asemptomatiklerin, semptomatiklerden önemli ölçüde daha uzun bir viral bulaşma süresine

sahip oldukları bulunmuştur (19). Buna karşın, literatürde negatif dönüşüm süresini asemptomatik grupta semptomatik gruba göre daha kısa bulan çalışmalar da vardır. Uhm ve ark. asemptomatik hastaların %50,0'sinde tanıdan iki hafta sonra negatif dönüşüm sağlanırken semptomatik grupta bu oran %21,6 olarak bulunmuştur (18). Lee ve ark çalışmasında da ilk negatif dönüşüme kadar geçen ortanca süresi asemptomatik hastalar için 17 gün, semptomatik (presemptomatik dahil) hastalar için 19,5 gün olarak bulunmuştur (4). Asemptomatik olgularda negatif dönüşüme kadar geçen sürenin daha kısa olmasının nedenleri, kısa hastalık süresi veya gecikmiş tanı olabilir.

Long ve ark. yaptıkları çalışmada semptomsuz ve RT-PCR sonuçları negatif olan 148 olguda bir antikör testi kullanarak COVID-19 enfeksiyonu olan yedi hastayı tespit etmişlerdir (19). Bu nedenle, COVID-19 olgularının tespitinde RT-PCR ve serolojik testin birlikte kullanılması asemptomatik oranın doğru tahminine daha faydalı olabilir. Bununla birlikte, serolojik testlerin de kendi içinde sınırlılıkları vardır ve testler özgüllük ve duyarlılık açısından farklılık gösterebilir. Sonuçlar, SARS-CoV ve MERS-CoV'e karşı önceden var olan antikörlerle da karıştırılabilir. SARS-CoV'de viral RNA, hastalığın başlangıcından itibaren 4 hafta boyunca hastaların % 30'undan fazlasında boğaz, dışkı ve idrar dahil olmak üzere farklı örneklerde tespit edilebilir (37). SARS-CoV-2 RNA'nın bulaş süresi hastalığın ciddiyeti, viral bulaşma süresinin tanımı ve örnek toplama sıklığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak literatürde farklı çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, balgamdan viral bulaşmanın semptom süresinin ötesine uzandığı gösterilmiştir (38). Hastane yatışı sırasında hafif ve şiddetli COVID-19 hastalarında yapılan iki çalışma, SARS-CoV-2 RNA'nın solunum yolunda sırasıyla 21 ve 34 güne kadar tespit edilebileceğini göstermiştir (29, 39). Li ve ark. yaptıkları çalışmada, bazı asemptomatik ve hafif semptomatik hastaların solunum yollarında uzun süreli olarak aralıklı virüs atılımının meydana geldiği gözlemlenmiştir.

Nazofarenks veya dışkıda 14 günden uzun süre virüs saptanmıştır. Presemptomatik, asemptomatik ve hafif semptomatik hastalarda ortalama virüs bulaşma süreleri sırasıyla 11,5, 28 ve 31gün olmak üzere ortalama virüs bulaşma süresi de 22,5 gün (aralık, 3-47 gün) olarak tespit edilmiştir (15). Bu süre Çin'den (maksimum 21 gün) ve Singapur'dan (maksimum 24 gün) bildirilenden sürelerden çok daha uzundur (28, 46). Tan ve ark. çalışmasında Wuhan'da 12 taşıyıcı arasında ortalama virüs atma süresinin 11,5 gün olduğunu gösterilmiştir, bunların 2'sinin 2 aya kadar pozitif RNA sonuçlarına sahip olduğu bulunmuştur (32). Samaddar ve ark. çalışmasında hem nazofarenks sürüntülerinde hem de nefeste viral RNA yükünün zamanla kademeli olarak azaldığı ve 6ncı günden sonra tespit edilemez hale geldiği gözlemlenmiştir. Bu bulgu pozitif bir RT-PCR testinden sonraki ilk 6 gün boyunca asemptomatik ve hafif semptomatik olguların ekshale nefesi yoluyla SARS-CoV-2 bulaşma olasılığını göstermektedir (33). Ra ve ark çalışmasında asemptomatik bireylerin %54'ü ve hafif semptomatik olan hastaların %64'ü tanıdan itibaren ortanca 13 gün sonra yapılan takip PCR testinde pozitif sonuç göstermiştir (22). Li ve ark. çalışmasında şaşırtıcı bir şekilde, 12 yaşındaki asemptomatik bir çocuk hastanın, ne BT görüntülemesinde ne de klinik semptomlarda gözle görülür bir anormalliğe sahip olmadığı, ancak 28 gün boyunca SARS-CoV-2 için RT-PCR pozitif kaldığı tespit edilmiştir. Bir başka 45 yaşındaki asemptomatik olguda ise solunum yolu örneklerinden alınan dört ardışık negatif RT-PCR sonucunun ardından hastaneden taburcu olduktan 14 gün sonra pozitif SARS-CoV-2 PCR sonucu elde edilmiştir ve tüm hasta kohortunun %38,9'unun taburcu olduktan sonra virüsü yaymaya devam ettiği bulunmuştur (15). Wuhan'da yapılan bir çalışmada da, taburcu edilen dört hastanın taburculuktan 5-13 gün sonra RT-PCR test sonuçları pozitif olarak bulunmuştur (40). Bununla birlikte, başka bir çalışmada, temastan sonra 11'inci güne kadar tespit edilen viral yayılımı olan asemptomatik ve semptomatik bireyler arasında viral yükte

hiçbir fark bulunamamıştır (28). Bu sonuçlar, COVID-19 hastalarının başlangıçta varsayılandan daha uzun süreli bir seyir yaşayabileceğini göstermektedir. Bulaşıcı dönemin süresi, önemli ölçüde dinamik olarak kabul edilebilir ve enfeksiyonu yayma riski, tecrit veya hastaneye yatma gibi müdahaleler yoluyla değişebilmektedir (41).

Li ve ark. çalışmalarında da iyileşme aşamasında, bazı hastalarda SARS-CoV-2 ve RNA'ya karşı saptanabilir antikolar eşzamanlı olarak gözlenmiştir (15). RNA ile birlikte adaptif antikoların bir arada varlığı, SARS -CoV-2'ye spesifik antikor üretiminin taburcu olduktan sonra virüsün olmayacağını garanti edemeyebileceğini düşündürmektedir. SARS-CoV-2 klirensi için daha yüksek spesifik antikor titrelerinin gerekli olup olmadığı mevcut çalışmalarla henüz bilinmemektedir.

Salgının yayılmasıyla, asemptomatik ve hafif semptomatik hasta sayılarıyla ilgili halkın endişeleri gittikçe artmaktadır. Dahası, aşırı düzeyde virüs nükleik asit tespiti halk sağlığı kaynakları üzerindeki baskıyı arttırmaktadır. Bununla birlikte viral RNA'nın saptanmasının, virüsün mevcut ve bulaşıcı olduğu anlamına gelmediğini belirtmek önemlidir (4). Ayrıca asemptomatik taşıyıcılardan alınan solunum yolu örneklerinde patojenik nükleik asitler tespit edilebilmesine rağmen, öksürük ve hapşırma yoluyla patojeni dışarı atma yolu olmadığı için bulaşma şansının semptomatik hastaya göre daha az olduğu da düşünülebilir. Gao ve ark. çalışmada bazı asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcılarının bulaşıcılığının zayıf olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu yüzden aşırı nükleik asit tespitinin gereksiz olduğu ve bu şekilde halk sağlığı hizmetleri üzerindeki yükü hafifletilebileceği ve etkili önleme ve kontrol önlemlerinin asemptomatik taşıyıcıların COVID-19 enfeksiyonunu yaymasını önlemeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Bu bulgu ise, devam eden COVID-19 salgını sırasında asemptomatik veya hafif semptomatik hastalar için endişelenmeye gerek olmadığına işaret etmektedir (13).

COVID-19'a sahip asemptomatik bireylerin çoğunun sağlık çalışanları tarafından fark edilmeyeceği ve topluluklarda

ikamet etmeye devam edeceği düşünüldüğünde, bu tür bireyler COVID-19'un toplumda yayılması ve devam eden pandemi durumu için temel bir itici güç olarak hareket edebilir. Ayrıca Passarelli ve ark. çalışmada; sağlık kurumlarında yatarak tedavi gören bazı hasta yakınlarında KKE kullanımına rağmen COVID-19 bulaşını göstermiştir ve sağlık kurumlarında birden fazla ziyaretler sırasında gerçekleşen tekrarlayan temasların COVID-19 bulaşından sorumlu olabileceğini savunmuşlardır (20). Bu nedenle mevcut veriler, yüz maskelerinin genel kamuya açık kullanımını ve kişisel hijyeni desteklemenin yanı sıra, SARS-CoV-2 testinin kapsamını, belirli yüksek riskli ortamlarda canlı virüsün süresi ve bulaşabilirliği ile ilgili daha fazla veri elde edilene kadar asemptomatik kişileri içerecek şekilde genişlemesini desteklemektedir. Bu sebeple viral bulaş ve asemptomatik olguların potansiyel bulaştırıcılığının daha iyi anlaşılması için, daha büyük epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bağışıklık düzeyi ve serolojik yanıt

İmmün sistem vücudu tehdit eden patojenlere karşı vücudu uyarır. Serumda artan proinflamatuvar sitokin miktarlarının COVID-19'da, pulmoner inflamasyon ve yaygın akciğer hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Long ve ark. çalışmada asemptomatik grup ile semptomatik gruptaki sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında, asemptomatik bireylerin düşük düzeyde sirküle eden sitokin ve kemokin konsantrasyonları ile karakterize edilen azalmış bir inflamatuvar yanıtı sahip olduğunu göstermişlerdir (19). Uhm ve ark. çalışmada da nabız hızı, vücut sıcaklığı, beyaz kan hücresi sayısı ve C-reaktif protein seviyeleri semptomatik grupta asemptomatik gruba göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (18). Bu bulgular, semptomatik hastaların asemptomatik hastalara göre daha güçlü bir inflamatuvar reaksiyon oluşturabileceğini düşündürmektedir. Li ve ark. yaptıkları çalışmada ise taburculuk sonrası RT-PCR negatif kalan hastaların ortalama CD4 + / CD8 + oranı, taburculuk sonrası pozitif sonuç gelişenlere

göre daha yüksek bulunmuştur. Bu da, bağışıklık fonksiyonu kusurlu olan kişilerde iyileşme aşamasında virüs yayılımının olabileceğini gösterebilir (15). Enfeksiyondan sonra bağışıklığın gücü ve süresi, 'koruma bağışıklığı' (42) ve fiziksel mesafe kısıtlamalarının nasıl ve ne zaman kolaylaştırılacağına ilişkin kararlar için temel konulardır (43). Önceki çalışmalar, SARS-CoV veya MERS-CoV'ye karşı antikörlerin dolaşımdaki varlığının en az 1 yıl sürdüğünü göstermiştir (44, 45). SARS-CoV enfeksiyonundan sonra IgG düzeyleri yüksekliği 2 yıldan daha uzun süre devam etmektedir (46). Laboratuvarca doğrulanmış MERS-CoV enfeksiyonu olan kişilerde antikor tepkileri salgıdan sonra en az 34 ay devam ettiği bulunmuştur (47). Son zamanlarda, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı uyarlanabilir bağışıklık tepkilerini karakterize eden bir çalışma, çoğu iyileşme döneminde olan bireylerin, virüse özgü T hücrelerinin sayısı ile ilişkili olan saptanabilir nötralize edici antikörlere sahip olduğunu bildirmiştir (48). Long ve ark. çalışmasında semptomatik grubun solunum örneklerindeki IgG seviyeleri asemptomatik gruptakilere göre, viral RNA'nın akut fazda ve erken iyileşme evresinde bulunabileceği düzeyden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Şaşırtıcı bir şekilde, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kurtulan asemptomatik grubun %93,3'ünde ve semptomatik grubun %96,8'inde IgG düzeylerinin ve asemptomatik grubun %81,1'inde ve semptomatik grubun %62,2'sinde nötralize edici antikor düzeylerinin enfeksiyondan 2-3 ay sonra azalmaya başladığı gözlenmiştir. Ayrıca asemptomatik

bireylerin% 40,0'ı, semptomatik bireylerin ise yalnızca % 12,9'u Ig G için seronegatif hale gelmiştir (19). Çin'de yapılan bir çalışmada iyileşme döneminde olan dört hastada hastalık başlangıcından yaklaşık 6-7 hafta sonra nötralize edici antikörlerin azaldığı görülmüştür (49). Ayrıca yapılan bir matematiksel modele göre de SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra kısa bir bağışıklık süresinin olduğu öngörülmüştür (50). Bu veriler; aşı ile toplum bağışıklığı sağlanıncaya kadar sosyal mesafe, hijyen, yüksek risk gruplarının izolasyonu ve çok sayıda test uygulaması dahil olmak üzere halk sağlığı müdahalelerinin süresinin uzatılmasını destekleyici yöndedir. Antikor aracılı bağışıklığın süresini belirlemek için semptomatik ve asemptomatik bireylerin profilini çıkararak ek serolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak, seronegatif olma olasılığı daha yüksek olan asemptomatik hastalarda düşük anti-viral Ig G seviyeleri, gerçek enfeksiyon oranını incelemek için eş zamanlı serolojik araştırmaya olan ihtiyacı desteklemektedir (19).

Kısıtlılıklar: Bu derleme için veri toplanma aşamasında PubMed, ScienceDirect ve Google Scholar veri tabanlarından yararlanılmıştır. Asemptomatik COVID-19 olgularının bulaştırıcılığına yönelik çalışmalar araştırılmıştır. Makalemiz sistematik bir derleme değildir bu yüzden sonuçlar genel popülasyonu yansıtmayabilir. Çalışma bulguları arasında önemli bir heterojenite vardır ve bu durum kullanılan klinik yöntemlerin çeşitliliği ile ilgilidir. Derlemeye dahil edilen çalışmaların birçoğunda örneklem sayısı sınırlıdır.

Sonuç

Bu derlemede; asemptomatik olguların COVID-19 bulaştırıcılığındaki rolünün halk sağlığı açısından önemine değinilmiş olup dünyada yapılan çalışmalardan; viral yük, negatif dönüşüm süresi gibi virüs yayma dinamiklerine, salgının kontrolü ve önlenmesine yönelik müdahalelere ve bağışıklık düzeyi ile

serolojik yanıt ilişkisine yönelik olan araştırmalara yer verilmiştir. Asemptomatik olgular, toplumda azımsanmayacak bir orana sahiptir. Bu yüzden asemptomatik olguların tespiti ve izolasyonun sağlanması pandeminin kontrol altına alınması için çok önemlidir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde asemptomatik olguların

potansiyel bulaştırıcılığının değerlendirilmesinde henüz bir fikir birliğine varılamadığı anlaşılmaktadır.

Aseptomatik olguların daha düşük bir viral yüke sahip olmasına rağmen, yine de belirli bir viral yayılma süresine sahip oldukları gösterilmiştir. SARS-CoV-2 RNA'nın bulaş süresi hastalığın ciddiyeti, viral bulaşma süresinin tanımı ve örnek toplama sıklığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak literatürde farklı çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir. Bu sebeple viral bulaş ve aseptomatik olguların potansiyel bulaştırıcılığının daha iyi anlaşılması için,

daha büyük epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu bulgular, etkili kontrolün, semptomları olmayan enfeksiyonlu kişilerden bulaşma riskini azaltmayı da gerektirdiğini göstermektedir. Maske takma ve sosyal mesafe koyma gibi önlemler, bireyleri kendilerini koruma ve enfeksiyon kapmışsa topluluklarına yönelik riski azaltma konusunda güçlendirir. Bu önlemler aynı zamanda, temaslı takibi veya yüksek riskli bireylerin (örneğin halkla sık temas kuranlar gibi) belirli aralıklarla düzenli test edilmeleriyle de desteklenebilir.

Kaynaklar

1. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*. 2020;323(14):1406-7.
2. COVID-19 Coronavirus Pandemic 2021 [updated September 22, 2021, 04:40 GMT. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
3. Kumar N, Hameed SKS, Babu GR, Venkataswamy MM, Dinesh P, Bg PK, et al. Descriptive epidemiology of SARS-CoV-2 infection in Karnataka state, South India: Transmission dynamics of symptomatic vs. asymptomatic infections. *EClinicalMedicine*. 2021:100717.
4. 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):1447-52.
5. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
6. Meng H, Xiong R, He R, Lin W, Hao B, Zhang L, et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J. Infect*. 2020;81(1):e33-e9.
7. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(4):474-5.
8. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
9. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. *NEJM*. 2020;382(8):692-4.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
11. Del Rio C, Malani PN. COVID-19—new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA*. 2020;323(14):1339-40.
12. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689-97.
13. Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med*. 2020:106026.
14. Mahmood M, Ilyas N-u-a, Khan MF, Hasrat MN. Transmission frequency of covid-19 through pre-symptomatic and asymptomatic patients in AJK: A report of 201 cases. *Research Square*. 2021.
15. Li W, Su Y-Y, Zhi S-S, Huang J, Zhuang C-L, Bai W-Z, et al. Viral shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *CMI*. 2020.
16. Zhou R, Li F, Chen F, Liu H, Zheng J, Lei C, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;96:288-90.
17. Ye F, Xu S, Rong Z, Xu R, Liu X, Deng P, et al. Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster. *Int J Infect Dis*. 2020;94:133-8.
18. Uhm J-S, Ahn JY, Hyun JH, Sohn Y, Kim JH, Jeong SJ, et al. Patterns of Viral

- Clearance in the Natural Course of Asymptomatic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Comparison with Symptomatic Nonsevere COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020.
19. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-4.
 20. Passarelli VC, Faico-Filho K, Moreira LVL, Cunha AP, Carvalho JMA, Barbosa GR, et al. Asymptomatic COVID-19 in hospital visitors: The underestimated potential of viral shedding. *Int J Infect Dis.* 2021;102:412-4.
 21. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2035057-e.
 22. Ra SH, Lim JS, Kim G-u, Kim MJ, Jung J, Kim S-H. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax.* 2021;76(1):61-3.
 23. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:180-6.
 24. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1043-50.
 25. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The incidence of the novel coronavirus SARS-CoV-2 among asymptomatic patients: a systematic review. *Int J of Infect Dis.* 2020;98:372-80.
 26. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(10):2000180.
 27. Temkin E, Schwaber MJ, Solter E, Vaturi A, Hen D, Lugassy CG, et al. Extremely low prevalence of asymptomatic COVID-19 among healthcare workers caring for COVID-19 patients in Israeli hospitals: a cross-sectional study. *CMI.* 2021;27(1):130. e1-. e4.
 28. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706-11.
 29. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *NEJM.* 2020;382(12):1177-9.
 30. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *NEJM.* 2020;382(22):2081-90.
 31. Liu Z, Chu R, Gong L, Su B, Wu J. The assessment of transmission efficiency and latent infection period in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *Int J Infect Dis.* 2020;99:325-7.
 32. Tan F, Wang K, Luo J, Liu J, Liu D, Zhou R. Viral transmission and clinical features in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Front Med.* 2020;7:547.
 33. Samaddar A, Gadepalli R, Nag VL, Misra S, Bhardwaj P, Singh P, et al., editors. *Viral Ribonucleic Acid Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Coronavirus Disease 2019 Patients.* Open Forum Infect Dis. 2021.
 34. Piguillem F, Shi L. Optimal COVID-19 quarantine and testing policies. 2020.
 35. Khairulbahri M. Modeling the COVID-19 transmission in Italy: The roles of asymptomatic cases, social distancing, and lockdowns. *MedRxiv.* 2021.
 36. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of

- COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
37. Xu D, Zhang Z, Jin L, Chu F, Mao Y, Wang H, et al. Persistent shedding of viable SARS-CoV in urine and stool of SARS patients during the convalescent phase. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(3):165-71.
38. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, et al. 336 Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-9.
39. Wu J, Mafham M, Mamas M, Rashid M, Kontopantelis E, Deanfield J, et al. Place and underlying cause of death during the COVID19 pandemic: retrospective cohort study of 3.5 million deaths in England and Wales, 2014 to 2020. *MedRxiv.* 2020.
40. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA.* 2020;323(15):1502-3.
41. Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ Open.* 2020;10(8):e039856.
42. Weitz JS, Beckett SJ, Coenen AR, Demory D, Dominguez-Mirazo M, Dushoff J, et al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. *Natur Med.* 2020:1-6.
43. Phelan AL. COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges. *Lancet.* 2020;395(10237):1595-8.
44. Cao W-C, Liu W, Zhang P-H, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *NEJM.* 2007;357(11):1162-3.
45. Choe PG, Perera R, Park WB, Song K-H, Bang JH, Kim ES, et al. MERS-CoV antibody responses 1 year after symptom onset, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(7):1079.
46. Guo X, Guo Z, Duan C, Wang G, Lu Y, Li M, et al. Long-term persistence of IgG antibodies in SARS-CoV infected healthcare workers. *MedRxiv.* 2020.
47. Payne DC, Iblan I, Rha B, Alqasrawi S, Haddadin A, Al Nsour M, et al. Persistence of antibodies against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(10):1824.
48. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv.* 2020.
49. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis.* 2020.
50. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science.* 2020;368(6493):860-8.