

DOI: 10.17986/blm.1671

Adli Tıp Bülteni 2023;28(3):239-247

Postmortem Süreçte COVID-19 Enfeksiyon Etkeninin Pozitif Kalma Süresi

Duration of COVID-19 Infectious Agent Positivity in the Postmortem Process

Ümit Ünüvar Göçeoğlu¹, Yasemin Balcı¹, Turhan Togan², Alper Aksözek³, Canan Gürsoy⁴, Burak Ekrem Çitil³, Yeşim Gök Çatal⁵, Ecesu Ekinci¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

⁵Adli Tıp Kurumu, Bodrum Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Muğla, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmalar, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tanılı hastalarda örnek alım teknikleri ve örnek alınan bölgeler gibi faktörlere bağlı olarak polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testlerinin hatalı negatif sonuç verebildiğini göstermektedir. Bu çalışmada; bilgisayarlı tomografi (BT) veya PZR ile doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi gördüğü sırada ölen olgularda ölümlerle birlikte 6 saat aralıklarla alınan ardışık akciğerden tru-cut iğne biyopsi örneklerinden PZR yöntemiyle virüs RNA'sının pozitifliği çalışılmış, virüsün postmortem pozitif kalım süresini tespit edebilmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Mayıs 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde klinik ve/veya sürüntü örneğinden RNA tespiti ile tanısı konmuş COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi gördüğü sırada vefat eden 21 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların antemortem sürüntü, postmortem nazofarenks sürüntü ve postmortem akciğer doku örneklerinden yapılan PZR ile virüs RNA tespiti sonuçları klinikleriyle birlikte karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Yirmi bir olgunun 15'i (%71,4) erkek, 6'sı %28,6 kadındır. Yaş ortalaması 71,9'dur (standart sapma=12,079). Hastaneye yatış şikayetleri sıklıkla solunum semptomlarıdır. Hastane yatışındaki akciğer BT bulgularının hepsinde buzlu cam görünümü, 3 olguda plevral efüzyon mevcuttur. Olguların ölene kadarki hastane yatış süreleri ortalaması 11,7 gün, en uzun 43 gündür. Antemortem 13 olguda (%61,9) nazofarengeal virüs pozitifliği, postmortem 5 olguda (%23,8) nazofarengeal virüs pozitifliği, 7 olguda (%33,3) akciğer doku örneğinde virüs pozitifliği gösterilmiştir. Nazofarengeal sürüntü ve akciğer doku örneğinde virüs pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki saptanmamış, uyumsuzluk oranı %19,1 olarak olup istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma kısıtlılıkları nedeniyle hedeflenen örneklem sayısına ulaşamamakla birlikte nazofarengeal sürüntü örnekleriyle akciğer doku örneklerinde virüs pozitifliğindeki uyumsuzluk anlamlıdır. Virüsün postmortem sağkalım süresi, klinik ve yarattığı organ hasarı açısından karşılaştırmalı geniş örneklemde çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, sürüntü örneği, doku örneği, PZR, postmortem



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ümit Ünüvar Göçeoğlu, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye
E-posta: uunuvar@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1646-7492

Geliş tarihi/Received: 27.06.2023
Kabul tarihi/Accepted: 05.09.2023

ABSTRACT

Objective: Studies show that in patients diagnosed with Coronavirus disease-2019 (COVID-19), polymerase chain reaction (PCR) tests can give false negative results depending on sampling techniques/regions. In this study; the positivity of virus RNA was studied consecutive lung trucut needle biopsy taken at 6-hour intervals in cases who died during treatment due to COVID-19 infection, it was aimed to determine the postmortem safe working range.

Methods: In May 2020-April 2021, 21 patients who died during treatment due to COVID-19 infection diagnosed with clinical and/or RNA detection in Muğla Training Research Hospital, Anesthesia Intensive Care Unit were included. Antemortem, postmortem swabs results, and virus RNA detection by PCR made from postmortem lung tissue samples were compared with their clinics. Statistical analysis was performed.

Results: Fifteen (71.4%) of 21 cases were male and 6 (28.6%) were female. The mean age is 71.9 (standard deviation=12.079). All of the toracic CT findings at hospitalization had a ground-glass opacity. The mean hospitalization time was 11.7 days. Antemortem nasopharyngeal virus positivity was shown in 13 cases (61.9%), postmortem nasopharyngeal virus positivity in 5 cases (23.8%), and virus positivity in lung tissue samples in 7 cases (33.3%). No significant correlation was found virus positivity in nasopharyngeal swab and lung tissue sample, the incompatibility rate was 19.1%, which was statistically significant.

Conclusion: Although the targeted sample size could not be reached due to study limitations, the inconsistency in virus positivity in nasopharyngeal swabs and lung tissue samples is significant. It is certain that studies with a large comparative sample are needed in terms of postmortem survival time, clinical and organ damage caused by the virus.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, swab sample, tissue sample, PCR, postmortem

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ilk kez görüldükten sonra hızlı yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (1,2). COVID-19 olarak bilinen bu hastalık, asemptomatik enfeksiyondan hafif üst solunum yolu semptomlarına ve ölümcül pnömoneye kadar değişen klinik belirtileri olan 2019 yılında tanımlanmış bir akut solunum sendromudur (3).

DSÖ, salgını 30 Ocak 2020'de uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiş, 11 Mart 2020'de salgın (pandemi) olarak adlandırmış ve uluslararası öneme sahip halk sağlığı acil durum bildirimini 5 Mayıs 2023'te sonlandırmıştır (4). 21 Haziran 2023 tarihi itibarıyla tüm dünyadan 768.187.096 COVID-19 olgusu rapor edilmiş, bunların 6.945.714'ünün öldüğü bildirilmiştir (5). Yine DSÖ verilerine göre; 21.01.2022 itibarıyla Türkiye'den 17.004.677 olgu bildirilmiş ve 6.945.714 ölüm rapor edilmiştir (6).

Hastalık Çin'de ilk başladığından bu yana olgu sayısı arttıkça hastaların bakımıyla ilgilenen sağlık çalışanları da en riskli meslek grupları arasında yer almıştır. Pandeminin ilk dönemlerinde Çin'de enfekte olanların %3,8'inin, İtalya'da %10'unun sağlık personeli olduğu belirtilmiştir (7,8). Hastalık, insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle hızla yayılmıştır. Bulaş damlacık inhalasyonu ve bulaş olan yerlere el teması ile ağız-burun-göz mukozası ve deri yoluyla olmaktadır. Hastalık çoğunlukla hafif semptomlarla seyretmekle birlikte, hastaların yaklaşık %20'sinde yüksek mortalite oranına sahip ciddi bir hastalık gelişmektedir ve mortalite sıklıkla ileri yaş ve immünoşüpresyon ile ilişkilidir (9,10).

COVID-19'un semptomları, hafif semptomlardan ölümlerle sonuçlanabilen ciddi hastalığa kadar değişebilmektedir. Yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, koku/tat kaybı, burun tıkanıklığı/akıntısı, öksürük, kas ağrısı, boğaz ağrısı, ateş, ishal ve zorlu solunum yer almaktadır. Hasta kişilerde farklı semptomlar olabilmekte ve semptomlar zamanla değişebilmektedir (9-12). Mutasyonlar, değişen derecelerde enfektivite ve virülans ile birçok varyant üretmiştir. Aralık 2020'den bu yana çeşitli ülkelerde COVID-19 aşılıları kullanılmaya başlanmış, yeni antiviraller ve semptom kontrolleri ile pandemi kontrol altına alınabilmektedir (11). DSÖ varyantları; endişe verici varyant (VoC) ya da ilgi varyantı (VoI) olarak etiketlemiştir (5).

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Virüsün normalde konakçının dışında birkaç saat hayatta kaldığı, ancak soğuk ve nemli koşullarda günlere kadar uzayabileceği bildirilmektedir (8-14). Klinik ve mikrobiyoloji laboratuvarları personeline yönelik hazırlanmış "Tehlikeli Patojenler" sınıflamasına göre şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsü HG3 ajanı olarak kategorize edilmiştir (15,16). Enfekte bireylerin ölümünden sonra SARS-CoV-2'nin kalıcılığı belirsizdir. Postmortem (PM) virüs pozitifliğinin tespiti ile ilgili farklı doku örneklerinde birçok ön çalışmalar (17-23), viral dinamikler, tanısal doğruluklar ve polimeraz zincir reaksiyon (PZR) güvenilirliği ile ilgili birçok çalışmalar (17,19-27) yapılmış, sonuçların değişken olduğu ve güvenilir sayıda olgu örneği ile çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Otopsi ekibinin bulaş riskinin en aza indirilebilmesi için virüsün PM süreçte ne kadar pozitif kaldığının bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Böylece PM ne zaman tam güvenli bir otopsi

yapılabileceği tespit edilmiş olacaktır. Ayrıca defin işlemlerinde aile ve cenaze işlerini yürüten personel açısından risk en aza inebilecektir. Bu çalışma virüsün ve hastalığın gizemini çözmeye çok önemli bir basamak olan otopsi basamağının en güvenli şekilde yapılabilmesi için PM güvenli zaman aralığını tespit edebilmek için planlanmış, COVID-19 enfeksiyonu pozitifliğinin PM süreçte alt solunum yollarında ne kadar süre pozitif kaldığını tespit edebilmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi (MEAH) Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Mayıs 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında, MEAH Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde bilgisayarlı tomografi (BT) ile klinik olarak ve/veya nazofarenks sürüntü örneklerinden PZR ile virüs tespit edilerek tanısı konmuş COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi gördüğü sırada vefat eden 21 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Örnekleme

Olgular solunum sıkıntısı, ateş, öksürük gibi akut solunum semptomları, gastrointestinal sistem (GİS) semptomları, kas ağrıları ve nörolojik semptomlar ile başvurmuşlardır. Hastaneye başvuru sırasında PZR ile SARS-CoV-2 RNA tespiti için örnek alınmış, pozitif olan olgular ve/veya başvuru sırasında akciğer BT sonuçları pozitif olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular çalışma aralığı içindeki COVID-19 için DSÖ kriterlerini karşılamıştır (28).

Olguların seçimi randomize/rastgele yapılmıştır, pandemi kısıtlamaları sürecinde hastane altyapı, zaman ve personel kısıtlılıkları nedeniyle örnekleme sayısı 21 olarak sınırlanmıştır. Yirmi bir olgunun tüm hastane klinik ve görüntüleme sonuçları değerlendirilmiştir. Bu kriterler dışında bir tıbbi dışlama kriteri bulunmamaktadır.

Ölen tüm hastalar, ölümden sonraki 2 saat içinde standart ortam sıcaklığı 4 °C olan hastane morguna ulaştırılmıştır. PM örnekleme süreci morg ünitesinde gerçekleşmiştir. PM olarak olgulardan ölümden hemen sonra nazofarenks sürüntü örnekleri ve belirli aralıklarla tru-cut akciğer doku biyopsisi örnekleri elde edilerek PZR yöntemiyle örneklerde virüs RNA tespiti araştırılmıştır.

PM Örnekleme

Aynı hastanın hem sol hem de sağ burun boşluklarından aynı araştırmacı (EE) tarafından alınan nazofaringeal sürüntüler, 3 mL standart viral taşıma ortamı içeren bir örnek toplama tüpüne alınmış ve derhal mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Tüm numuneler DSÖ yönergelerine göre toplanmıştır (29). Tüm sürüntüler aynı araştırmacı (EE) tarafından alınmıştır.

Akciğer tru-cut biyopsi örnekleri sağ akciğerden ve aynı araştırmacı (YG) tarafından alınmıştır. Olgulardan PM süreçte; morg ünitesine aktarıldığı saat ve ardışık 6 saat dilimiyle (PM

6., 12, 18 ve 24. saatler) tru-cut biyopsi örnekleri alınması hedeflenmiştir. Tru-cut iğne biyopsi örnekleri sağ akciğer 5. interkostal aralıktan girilerek alınmıştır. Her örnek kodlanmıştır. Alınan ve kodlanan örnekler viral taşıma besiyerine konularak ve soğuk zincirde derhal mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Örnekler -20 derecede dondurucuda bekletilmiş, tüm örnekleme süreci bittikten sonra PZR çalışması başlatılmıştır.

PZR Çalışması

Swablar, 3 mL taşıma ortamı içeren Copan ESwab™ toplama sistemi kullanılarak toplanmış ve MEAH Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na taşınana kadar 4 °C'de saklanmıştır. Laboratuvara derhal ulaştırılan örnekler, varışın ardından 12 saat içinde SARS-CoV-2 RNA için test edilmiştir. SARS-CoV-2 RNA'nın varlığı, *in vitro* teşhis/Conformité Européenne etiketli Cobas® SARS-CoV-2 testi (Roche Molecular Systems) kullanılarak gerçek zamanlı PZR (qPZR) ile belirlenmiştir.

Akciğer doku örnekleri tru-cut biyopsi tüpünden viral taşıma besiyerine alınıp derhal Mikrobiyoloji laboratuvarına +4 °C'de saklanarak taşınmış ve -20 derece dondurucuda bekletilmiştir. Tüm örnekleme süreci bittikten sonra PZR çalışması başlatılmıştır. Akciğer doku örneklerinden RNA/DNA elde eden kit kullanılarak elde edilen üründen, Bio-Speedy COVID-19 RT-qPZR tespit kiti kullanılarak gerçek zamanlı revers transkriptazlarla yapılan PZR metodu COVID-19 RNA analizi yapılmıştır.

MEAH Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan 21 olgunun ölüm öncesi sürüntü sonuçları alınmıştır. Ardından ölümden sonra alınan nazofarenks sürüntü örneklerinin sonuçları ve akciğer doku örneklerinin sonuçları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS version 22.0 (Chicago, Ill) kullanılarak yapılmıştır. Sürekli ve kategorik değişkenler yüzde olarak gösterilmiş, kategorik değişkenler için Fisher'ın kesin testi ve Kappa test kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Etik beyan: Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 20.04.2020 tarih ve 200102 karar no ile onay alınmıştır. Gerçekleştirilen tüm prosedürler ve incelemeler, kurumsal araştırma komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Örnekleme için olguların ailelerinden gönüllü bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

BULGULAR

Yirmi olgunun 15'i (%71,4) erkek ve 6'sı (%28,6) kadındır. Yaş ortalaması 71,9 [standart sapma (SS)=12,079], aralık 47-93 yaştır. Kadınlarda yaş ortalaması 66,2 (SS=18,280) (aralık 47-93 yaş), erkeklerde 72,6 (SS=7,452) aralık 61-90 yaştır.

Hastaneye yatış şikayetleri solunum sistemi ile ilgili solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı ve öksürük, ateş, nörolojik bozukluklardan en sık bilinç bulanıklığı, bilinç değışikliği, genel durum bozukluğu, GİS ile ilgili bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kas eklem ağrıları ve halsizlik olarak kayıtlıdır. Şikayetler; solunum sıkıntısı 19 olguda (%90,5), 1 olguda (%4,8) GİS, 7 olguda (%33,3) nörolojik, 4 olguda (%19) ateş-halsizlik, 1 olguda (%4,8) kas eklem ağrısı şeklinde bildirilmiştir.

Hastaların hastaneye yatışındaki akciğer BT bulguları; 21 olguda buzlu cam görünümü (%100,0), ek olarak 3 olguda plevral efüzyon (%14,3) olarak kayıtlıdır.

Olguların eks olana kadarki hastane yatış süreleri ortalaması 11,7 gün (SS=13,854) olup bu süre 1 gün ile 43 gün arasında değışmektedir.

PZR İnceleme Sonuçları

Olguların hepsinden PM ilk örnekler ortalama 4.3 saate (SS=6.38) alınabilmiştir. En erken 1. saate ve en geç 28. saatte olmak üzere aralıklar değışmektedir. Sadece 3 olgudan iki örnek alınabilmiş, diğer olgulardan ailenin izin vermemesi nedeniyle daha fazla örnek alınamamıştır. Tüm olgularda 2 örnekten fazla örneklem sayısı olamaması çalışmanın en önemli kısıtlılığı olmuştur. PM ikinci nazofarenks örneği alınabilen 3 olgunun da hem birinci hem ikinci örnekleri negatiftir. Olguların PM alınan ilk nazofarenks örneklerinden 5 olguda virüs RNA tespiti yapılırken geri kalan 16 olgu negatiftir. Bu 5 olgunun da ikinci örnekleme yapılamamıştır.

İkinci örnek alınan 3 olgunun örneklem saatleri; olgu 3: 2 ve 15 saatler, olgu 6: 1. ve 8. saatler, olgu 12: 2,5 ve 12 saatleri olmuştur.

Olguların genel özellikleri, antemortem (AM) ve PM sürüntü örnekleri ile PM akciğer doku örneklerinde PZR testi ile virüs tespitinin saatlere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 2 ise hastane yatışı sırasında nazofarenks örneklerinde virüs pozitifliği tespit edilen hastaların PM süreçteki sonuçlarının dağılımını vermektedir. AM hastaneye yatış sırasında alınan ilk nazofarenks sürüntü örneğinde virüs pozitifliği tespit edilen 13 (%61,9) olgu bulunmaktadır. PM alınan akciğer doku örneklerinden 7 olgunun (%33,3) ilk örnekleri pozitifdir. Bu 7 olgunun 4'ünde ilk nazofarenks örnekleri de pozitifken 3'ünde (%42,9) ilk nazofarenks örnekleri negatif olarak tespit edilmiştir. Bir başka deyişle 21 olgunun %33'ünde akciğer doku örneğinde virüs pozitifliği yakalanmış ve olguların %14,3'ünde nazofarenks örnekleri negatifken akciğer doku örneklerinde virüs pozitifliği gösterilebilmiştir. Tablo 2 ise hastane yatışı sırasında nazofarenks örneklerinde virüs pozitifliği tespit edilen hastaların PM süreçteki sonuçlarının dağılımını vermektedir.

Tablo 3 ise AM ve postmortem viral RNA pozitif ve negatif olgu sayılarının dağılımını vermektedir. Tablo 4'te PM alınan ilk örneklerde nazofarengeal sürüntüde ve akciğer dokusunda virüs RNA tespitinin karşılaştırması görülmektedir.

Nazofaringeal sürüntü ve akciğer doku örneğinde virüs pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Yirmi olgunun 17'sinde nazofaringeal sürüntü ve akciğer doku örneğinden yapılan PZR sonucu birbiri ile uyumlu iken 4 olguda uyumsuz bulunmuştur. Uyumsuzluk oranı %19,1 saptanmış olup bu uyumsuzluk istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 5 ise olgulardan yatış sırasında alınan nazofarengeal sürüntü örneklerindeki virüs RNA tespiti ile PM nazofarengeal sürüntü ve akciğer doku örneklerinde virüs RNA tespitinin karşılaştırmasını vermektedir. Bir anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

TARTIŞMA

PM muayene, modern tıbbın gelişiminde tıbbın her döneminde önemli bir rol oynamıştır. Ölüm sonrası muayeneler ve otopsi, yeni hastalıkların araştırılması ve ölüm nedenlerinin açıklığa kavuşturulması için önemli bilgiler sağlar, sağlık sisteminin kalite değerlendirmesinde vazgeçilmez bir parça olarak kabul edilir (16,29).

Otopsiler, ölüm nedenini, önceden var olan ilişkili hastalıkları ve ölüm nedeninde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkisini belirlemek için bir altın standarttır (29-32). Otopsi ekibinin güvenliği ise özellikle bulaşıcı hastalıklar durumunda çok önemlidir ve bulaşıcı bir ajanın potansiyel virülansı hakkında derin bilgi gerekmektedir. Bu çalışma virüsün ve hastalığın gizemini çözmeye çok önemli bir basamak olan otopsi basamağının en güvenli şekilde yapılabilmesi için PM güvenli zaman aralığını tespit edebilmek için planlanmıştır.

Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile tedavi gördüğü sırada ölen olgulardan PM süreçte nazofarengeal ve akciğer doku örneklerinde virüsün pozitif kalım sürecine dair bir analiz sunulmuştur. PM ardışık 6 saat aralığı ile 24 saat boyunca toplam 5 örneklem ile akciğer doku örneğinde virüs pozitifliği çalışılması planlanmıştır, ancak çalışmanın bazı kısıtlılıkları olmuştur;

- Olguların yakınları tüm örneklem için izin vermemiştir.
- Ancak 3 olguda iki kez ardışık biyopsi örneği alınabilmiş, diğer tüm olgularda PM tek örneklem yapılabildiğiştir.
- Çalışma alınabilen örneklem sayısı ile sınırlanmıştır.

Nazofaringeal sürüntü ve akciğer doku örneğinde virüs pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yirmi bir olgunun 17'sinde nazofaringeal sürüntü ve akciğer doku örneğinden yapılan PZR sonucu virüs pozitifliği birbiri ile uyumlu iken 4 olguda uyumsuz bulunmuştur. Uyumsuzluk oranı %19,1 saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Bu sonuç virüsün akciğer dokusuna yerleştüğünde solunum pasajının daha üst bölümlerinde negatif kalabildiğini, dolayısıyla üst solunum pasajı negatifliğinin her zaman güvenilir olamayacağını düşündürmektedir.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri ve postmortem sürüntü ve doku örneklerinde PZR testi sonuçlarının saatlere göre dağılımı

Olgu no	Cinsiyet	Yaş	Şikayet	Toraks BT	Yatış süresi/gün	AM-NF PZR	PM-1. örnek saati	PM 2. örnek saati	PM 1. NF PZR	PM 2. NF PZR	PM 1. AKC PZR	PM 2. AKC PZR
1	1	47	Solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı	Buzlu cam görüntüsü	4	(-)	4	-	(-)		(-)	
2	2	68	Solunum sıkıntısı	Buzlu cam görüntüsü	15	(-)	3	-	(-)		(-)	
3	2	89	Solunum sıkıntısı, ateş, halsizlik, kilo kaybı	Buzlu cam görüntüsü, plevral efüzyon	3	(-)	2	15	(-)	(-)	(-)	(-)
4	1	81	Genel durum bozukluğu, bilinç bulanıklığı	Buzlu cam görüntüsü	2	(-)	14	-	(-)		(-)	
5	2	73	Solunum sıkıntısı, bilinç değişikliği	Buzlu cam görüntüsü	7	(-)	1	-	(-)		(-)	
6	2	61	Solunum sıkıntısı	Buzlu cam görüntüsü	1	(-)	1	8	(-)	(-)	(-)	(-)
7	2	82	Solunum sıkıntısı, bilinç bozukluğu	Buzlu cam görüntüsü	1	(+)	1	-	(+)		(+)	
8	1	70	Karın ağrısı, bulantı kusma, ishal	Buzlu cam görüntüsü, plevral efüzyon	2	(-)	2	-	(-)		(-)	
9	2	75	Solunum sıkıntısı, genel durum bozukluğu, öksürük, eklem ağrısı	Buzlu cam görüntüsü	43	(+)		-	(+)		(+)	
10	1	52	Solunum sıkıntısı, genel durum bozukluğu	Buzlu cam görüntüsü	22	(+)	3,5	-	(+)		(-)	
11	2	72	Solunum sıkıntısı, öksürük, ateş	Buzlu cam görüntüsü	9	(+)	2	-	(-)		(-)	
12	1	54	Solunum sıkıntısı, öksürük	Buzlu cam görüntüsü	4	(+)	2,5	12	(-)	(-)	(+)	(-)
13	2	90	Solunum sıkıntısı, ateş, halsizlik	Buzlu cam görüntüsü	1	(+)	1,5	-	(-)		(-)	
14	2	78	Solunum sıkıntısı	Buzlu cam görüntüsü	40	(+)	2	-	(-)		(-)	
15	2	69	Solunum sıkıntısı, halsizlik, öksürük, bilinç bozukluğu	Buzlu cam görüntüsü, plevral efüzyon	37	(+)	3	-	(-)		(-)	
16	2	68	Solunum sıkıntısı	Buzlu cam görüntüsü	8	(+)	9	-	(+)		(+)	
17	1	93	Solunum sıkıntısı	Buzlu cam görüntüsü	11	(+)	3	-	(-)		(+)	
18	2	66	Solunum sıkıntısı, öksürük	Buzlu cam görüntüsü	28	(+)	1	-	(-)		(-)	
19	2	81	Genel durum bozukluğu, bilinç bulanıklığı, öksürük	Buzlu cam görüntüsü	3	(+)	2	-	(-)		(+)	
20	2	71	Solunum sıkıntısı, bilinç değişikliği, ateş	Buzlu cam görüntüsü	3	(+)	1	-	(+)		(+)	
21	2	70	Solunum sıkıntısı, ateş, halsizlik	Buzlu cam görüntüsü	1	(-)	28	-	(-)		(-)	

BT: Bilgisayarlı tomografi, AKC: Akciğer, AM: Antemortem, NF: Nazofarenks, PM: Postmortem, PZR: Polimeraz zincir reaksiyon

Tablo 2. Ante mortem nazofarenks örneklerinde virüs pozitifliği tespit edilen olguların postmortem PZR sonuçlarının dağılımını

Olgu no	Yatış süresi/gün	AM NF PZR n=13	PM 1. örnek saati	PM 1.NF PZR n=5	PM 1.AKC PZR n=7
7	1	(+)	1	(+)	(+)
9	43	(+)	1	(+)	(+)
10	22	(+)	3,5	(+)	(-)
11	9	(+)	2	(-)	(-)
12	4	(+)	2,5	(-)	(+)
13	1	(+)	1,5	(-)	(-)
14	40	(+)	2	(-)	(-)
15	37	(+)	3	(-)	(-)
16	8	(+)	9	(+)	(+)
17	11	(+)	3	(-)	(+)
18	28	(+)	1	(-)	(-)
19	3	(+)	2	(-)	(+)
20	3	(+)	1	(+)	(+)

AM: Antemortem, NF: Nazofarenks, PM: Postmortem, PZR: Polimeraz zincir reaksiyon, AKC: Akciğer

Tablo 3. Antemortem ve postmortem PZR ile viral RNA sonuçları*

PZR sonucu	AM-nazofarenks n (%)	PM-ilk nazofarenks n (%)	PM-ilk akciğer n (%)	PM-ikinci* nazofarenks n (%)	PM-ikinci akciğer* n (%)
Pozitif	13 (61,9)	5 (23,8)	7 (33,3)	-	-
Negatif	8 (38,1)	16 (76,2)	14 (66,7)	3 (14,3)	3 (14,3)
Toplam	21	21	21	3	3

*İkinci örnekler sadece 3 olgudan alınabilmiştir. AM: Antemortem, PM: Postmortem, PZR: Polimeraz zincir reaksiyon

Tablo 4. Postmortem ilk nazofarenks ve akciğer doku örneklerinde virüs RNA pozitiflik durumunun karşılaştırılması

Nazofarenks sürüntü örnekleri	Akciğer doku örnekleri		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	4	1	5
Negatif	3	13	16
Toplam	7	14	21

Fisher'in kesin testi, $p=0,25$; Kappa, $p=0,011$

Tablo 5. Olguların yatış sırasında alınan nazofarengeal sürüntü örneği ve postmortem alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde virüs RNA pozitiflik durumunun karşılaştırılması

AM nazofarenks PZR	PM nazofarenks PZR		Toplam	PM akciğer PZR		Toplam
	Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	
Pozitif	5	8	13	7	6	13
Negatif	-	8	8	-	8	8
Toplam	5	16	21	7	14	21

AM: Antemortem, PM: Postmortem, PZR: Polimeraz zincir reaksiyon, ($p>0,05$)

Skok ve ark. (17) 25 olguda yaptığı çalışmasında; boğaz ve/veya akciğerlerden alınan sürüntülerde viral RNA saptandığını, ölüm öncesi sürüntüleri pozitif olan 3 olguda ölüm sonrası negatif olduğunu göstermiştir. Aynı olguların da kullanıldığı bir başka çalışmada 28 COVID-19 tanılı olgunun otopsisinde, doku hasarı ve ölüm sonrası viral dinamikler ile ilişkili olarak farklı organlarda SARS-CoV-2 RNA varlığını araştırmış (boğazdan, her iki akciğerden, bağırsaktan, safra kesesinden ve beyinden) ve ölümden 128 saat sonrasına kadar boğaz sürüntülerinde pozitiflik tespit ettiğini bildirmiştir (19). Virüsün 42 güne kadar faringeal sürüntülerde semptomların şiddetine bağlı olarak çeşitli klinik örneklerde saptandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (20,21). Solunum yoluna ek olarak, GİS'den dışkı yoluyla viral replikasyon elde edilen çalışmalar bulunmaktadır (22,23). Çalışmalar özellikle viral RNA'nın ölümden birkaç gün sonra hala en sık solunum yollarında bulunduğunu, ciddi ve ölümcül organ hasarı ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (17,19).

SARS-CoV-2'nin viral dinamikleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (17,19-24). Skok ve ark. (19) ölüm sonrası ortamı ölüm öncesi referans noktalarıyla bağlantılı olarak analiz etmiş, COVID-19'un PM sürüntülerinde SARS-CoV-2'nin zamansal-mekansal dağılımını belirlemeye çalışmıştır. COVID-19 olgularını belirlemede PZR testinin güvenilirliği ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır (25-27). Virüsün akciğer hücrelerine affinitesi yüksektir, alt solunum yollarına inip semptom oluşturduğunda, üst solunum yollarından alınan örneklerde, yanlış negatif test sonuçlarının alınabileceği bilinmektedir. Wang ve ark. (26) Çin'de yaptığı çalışmada, COVID-19 enfekte hastalarda, faringeal swaplarda PZR pozitifliğinin %32, nazal swaplarda %63, bronkoalveoler lavaj sıvısında %93 olduğu bildirilmiştir. Ai ve ark. (27) çalışmasında; Wuhan'da hem PZR hem toraks BT yapılan 1014 olgu üzerinde birden fazla kez yapılan PZR sonuçlarının pozitiften negatife, negatiften pozitifte değişebildiğini göstermiştir. Çalışmalar, COVID-19 tanılı hastalarda örnek alım teknikleri ve örnek alınan bölgeler gibi faktörlere bağlı olarak PZR testlerinin hatalı negatif sonuç verebildiğini göstermektedir.

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Virüsün normalde konakçının dışında birkaç saat hayatta kaldığı, ancak soğuk ve nemli koşullarda günlere kadar uzayabileceği bildirilmiştir (8-14). Enfekte bireylerin ölümünden sonra SARS-CoV-2'nin kalıcılığı ise belirsizdir. PM virüs pozitifliğinin tespiti ile ilgili yapılan bazı ön çalışmalar (17-19), halen güvenilir sayıda olgu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Ölüm sonrası muayeneler, yeni hastalıkların araştırılması ve ölüm nedenlerinin açıklığa kavuşturulması için önemli bilgiler sağlar, sağlık sisteminin kalite değerlendirmesinde

vazgeçilemez bir parça olarak kabul edilir. Özellikle bulaşıcı hastalıklar durumunda, muayene ekibi için güvenlik çok önemlidir ve bulaşıcı bir ajanın potansiyel virülansı hakkında derin bilgi gerekmektedir. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin enfekte kişinin ölümünden sonra çoğalma yeteneğine sahip olup olmadığını ve dolayısıyla potansiyel olarak bir enfeksiyona neden olup olmayacağını belirlemek önemlidir (19).

Otopsi yapan adli tıp uzmanları ve tüm otopsi ekibi enfektif bir olgunun otopsisini yapmaya kaçınabilir. Hastalığın hızla yayılma özelliği nedeniyle hastalık ilk patlak verdiğinde enfekte kişilerin ölümünden sonra otopsi işlemi başta Çin olmak üzere birçok ülkede ve ülkemizde önerilmemiştir. PM muayene seçiminin yalnızca COVID-19 enfeksiyonunu doğrulamak için gerekli örnekleri almakla sınırlı kalabileceği ya da aşamalı bir PM inceleme yapılabileceği önerilmiştir (9,16,24). Personel ve kaynak yetersizliğinde sınırlı otopsiler (iğne biyopsi örnekleme veya tek boşluk organ örnekleme) tercih edilebilmektedir (33). Özellikle pandemi hastaneleri olarak kullanılan uzun süreli bakım tesisleri de olmak üzere tüm sağlık birimlerinde enfeksiyon son derece endişe verici olmuştur. Yapılan çalışma sonuçlarına göre potansiyel bulaşıcılığın ölümden sonra göz ardı edilemeyeceği muhakkaktır. Bu nedenle otopsi ekibi her zaman bir risk taşımaktadır. Tayland'da ilk kez ölen bir kişiden adli tıp uzmanına bulaşan ölümcül COVID-19 olgusu bildirilmiştir (34). Bununla birlikte otopsi elbette hastalığın gizemini çözmek, virüsün patogenezi, vücutta yarattığı hasarı ve ölüm nedenlerini anlamak için en iyi verileri sağlayacak en yegane yöntemlerden biridir (35-41).

SONUÇ

PM süreçte virüsün ne kadar süre akciğer dokusunda pozitif kaldığını ortaya koymak isteyen bu çalışma kısıtlılıklar nedeniyle tüm hedeflerine ulaşamamakla birlikte nazofarengal sürüntü örneği ile akciğer doku örneğinde virüs pozitifliği açısından uyumsuzluk oranını istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur ve bu çalışmanın en önemli sonucu olmuştur. Bir başka deyişle nazofarengal sürüntü örnekleri negatif olmasının her zaman için kişinin COVID-19 negatif anlamına gelmeyeceğini ortaya koymuştur.

COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili otopsi çalışmaları arttıkça virüsün gizemi de netleşecek ve hastalığın neden olduğu diğer organ/sistem patolojileri de ortaya konabilecektir. Modern tanısal yöntemlere rağmen, elbette ki tüm sorulara yanıtların bulunabileceği elimizdeki en önemli araç otopsidir. SARS-CoV-2'nin biyolojik özelliklerini ve hastalığın patogenezi anlamak için geniş serilerde, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile verifiye tam otopsi çalışmalarına ve enfektif ajandan korunmak için standardize edilmiş protokollere ihtiyaç vardır. Bu pilot çalışmanın ileri çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Bilgilendirme: Bu çalışmanın bir bölümü, 14-17 Ekim 2021 tarihleri arasında İzmir’de düzenlenen, 2. Uluslararası- 18. Ulusal Adli Bilimler Kongresi’nde “COVID-19 Enfeksiyon Etkeninin Postmortem Süreçte Pozitif Kalma Süresinin Tespitine Dair Bir Pilot Çalışma” başlığıyla sözel bildiri olarak sunulmuş, sözel bildiri birincilik ödülü almıştır.

ETİK

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’nun 20.04.2020 tarih ve 200102 karar no ile onay alınmıştır. Gerçekleştirilen tüm prosedürler ve incelemeler, kurumsal araştırma komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Deklarasyonu’na uygun olarak yapılmıştır. Örneklem için olguların ailelerinden gönüllü bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi: İç ve dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.G.Ç., E.E., Konsept: Ü.Ü.G., Y.B., T.T., A.A., Dizayn: Ü.Ü.G., Y.B., Veri Toplama veya İşleme: C.G., B.E.Ç., Y.G.Ç., E.E., Analiz veya Yorumlama: Ü.Ü.G., Y.B., A.A., C.G., B.E.Ç., Y.G.Ç., E.E., Literatür Arama: Ü.Ü.G., Y.B., C.G., Y.G.Ç., E.E., Yazan: Ü.Ü.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 20/106/01/3/4 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-534. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019: What we know?. *J Med Virol.* 2020;92:719-725. <http://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- Helmrich E, Decker L, Adolphi N, Makino Y. Postmortem CT lung findings in decedents with Covid-19: A review of 14 decedents and potential triage implications. *Forensic Imaging.* 2020;23:200419. <http://doi.org/10.1016/j.fri.2020.200419>
- WHO press conference on global health issues - 2 June 2023". <https://www.who.int/publications/m/item/virtual-press-conference-on-global-health-issues-transcript---2-june-2023>. Erişim tarihi: 20.06.2023
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Erişim tarihi: 20.06.2023.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Global- Türkiye. <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>. Erişim tarihi: 20.06.2023.
- 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):1239-1242. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- COVID-19 Pandemisi’nde Meslek Hastalığı Tanı Kılavuzu. İş ve Meslek Hastalıkları Uzmanları Derneği ve Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. 22.03.2020. https://korona.hasuder.org.tr/wp-content/uploads/Mesleksele-COVID_19_Tan%C4%B1_Rehberi_2020.pdf. Erişim tarihi: 20.06.2023.
- Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020;73(5):239-242. <http://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>
- Rakislova N, Marimon L, Ismail MR, Carrilho C, Fernandes F, Ferrando M, et al. Minimally Invasive Autopsy Practice in COVID-19 Cases: Biosafety and Findings. *Pathogens.* 2021;10(4):412. <http://doi.org/10.3390/pathogens10040412>
- Center for Disease Control and Prevention. Clinical Questions about COVID-19: Questions and Answers. 25 June-2020. file:///C:/Users/asus6315/Downloads/cdc_89817_DS1.pdf. Erişim tarihi: 20.06.2023.
- Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PloS One.* 2020;15(6):e0234765. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>.
- Fineschi V, Aprile A, Aquila I, Arcangeli M, Asmundo A, Bacci M, et al. Management of the corpse with suspect, probable or confirmed COVID-19 respiratory infection - Italian interim recommendations for personnel potentially exposed to material from corpses, including body fluids, in morgue structures and during autopsy practice. *Pathologica.* 2020;112(2):64-77. <http://doi.org/10.32074/1591-951X-13-20>.
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):335-337. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0).
- HSE. The Approved List of biological agents Advisory Committee on Dangerous Pathogens. <http://www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf>.
- Finegan O, Fonseca S, Guyomarc’h P, Morcillo Mendez MD, Rodriguez Gonzalez J, Tidball-Binz M, et al. International Committee of the Red Cross (ICRC): General Guidance for the Management of the Dead Related to COVID-19. *Forensic Sci Int Synergy.* 2020;2:129-137. <http://doi.org/10.1016/j.fsisy.2020.03.007>.
- Skok K, Vander K, Setaffy L, Kessler HH, Aberle S, Bargfrieder U, et al. COVID-19 autopsies: procedure, technical aspects and cause of fatal course. Experiences from a single-center. *Pathol Res Pract.* 2021;217:153305. <http://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153305>.
- Nichols L. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):139. <http://doi.org/10.7326/L20-1275>
- Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2021;478(2):343-353. <http://doi.org/10.1007/s00428-020-02903-8>
- 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):656-657. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
- 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):2249-2251. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa460>.
- Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434-435. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Osborn M, Lucas S, Stewart R, Swift B, Youd E. Briefing on COVID-19. Autopsy practice relating to possible cases of COVID-19 (2019-nCov, novel coronavirus from China 2019/2020). The Royal College of Pathologists. 2019. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/d5e28baf-5789-4b0f-acecfe370eee6223/fe8fa85a-f004-4a0c-81ee4b2b9cd12cbf/Briefing-on-COVID-19-autopsy-Feb-2020.pdf>. Erişim tarihi: 20.06.2023
- Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping

- review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. <http://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
26. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323:1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786.
 27. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296:32-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
 28. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Erişim tarihi: 20.06.2023
 29. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance 16 March 2020 publications. <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>. Erişim tarihi: 20.06.2023
 30. Keresztesi AA, Perde F, Ghita-Nanu A, Radu CC, Negrea M, Keresztesi G. Post-Mortem Diagnosis and Autopsy Findings in SARS-CoV-2 Infection: Forensic Case Series. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1070. <http://doi.org/10.3390/diagnostics10121070>
 31. Spherhake JP. Autopsies of COVID-19 deceased? Absolutely! *Legal Med (Tokyo)*. 2020;47:101769. <http://doi.org/10.1016/j.legalmed.2020.101769>
 32. Youd E, Moore L. COVID-19 autopsy in people who died in community settings: the first series. *J Clin Pathol*. 2020;73(12):840-844. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206710>
 33. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Scie Med Pathol*. 2020;17(2):279-296. <http://doi.org/10.1007/s12024-020-00310-8>
 34. Thailand Reports First Case of COVID-19 Spreading to Forensic Examiner from Deceased. <http://www.forensicmag.com/563175-Thailand-Reports-First-Case-of-COVID-19-Spreading-to-Forensic-Examiner-From-Deceased/>. Erişim tarihi: 20.06.2023.
 35. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-704. <http://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
 36. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 37. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725-733. <http://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>
 38. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv*. 2020. doi: <http://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
 39. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277. <http://doi.org/10.7326/M20-2003>.
 40. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007-1014. <http://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
 41. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen MC, Alberola J. COVID-19 and post-mortem microbiological studies. *Spanish J Legal Med*. 2020;46(3):127-138. <http://doi.org/10.1016/j.remle.2020.05.007>