

ASCREENING OF HEALTHCARE WORKERS FOR SARS-COV-2 HIGHLIGHTS THE ROLE OF ASYMPTOMATIC CARRIAGE IN COVID-19 TRANSMISSION

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ SARS-COV-2 TARAMASININ, COVID-19 DA, ASEMPATOMATİK TAŞINMANIN ROLÜNÜ ORTAYA KOYMASI

ALINTI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20082909>

YAZARLAR: Lucy Rivett, Sushmita Sridhar, Dominic Sparkes, Matthew Routledge, Nick K. Jones, Sally Forrest, Jamie Young, Joana Pereira-Dias, William L. Hamilton, Mark Ferris, M. Estee Torok, Luke Meredith, The CITIID-NIHR COVID-19 BioResource Collaboration, Martin Curran, Stewart Fuller, Afzal Chaudhry, Ashley Shaw, Prof. Richard J. Samworth, Prof. John R. Bradley, Prof. Gordon Dougan, Prof. Kenneth G.C. Smith, Prof. Paul J. Lehner, Nicholas J. Matheson, Giles Wright, Prof. Ian Goodfellow, Prof. Stephen Baker, Michael P. Weekes

ÖZETLEYEN: Dr. Serdar Hepgül

GİRİŞ:

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), yaygın olarak SARS-CoV-2, testlerini savunmasına rağmen her ülke bu testleri aynı ölçüde uygulayamamaktadır. İngiltere'de çalışması zorunlu olan kişilerden kendisi semptomatik olan veya semptomatik ev halkı ile teması olanlara test yapılmıştır. Bu yaklaşım semptomatik sağlık çalışanlarında yapılan son çalışmalarda da görülmüştür. SARS-CoV-2'nin nazokomiyal yolla bulaşması giderek daha fazla saptanmaktadır, bazı raporlarda vakaların %12-29'unu oluşturmaktadır. Veriler nazokomiyal bulaş ciddiyet ve mortalite riskinin toplumdan kaynaklı COVID-19 den daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Sağlık çalışanlarının ve ailelerinin, hastanelerde COVID-19'a yakalanmaktan korunması her şeyden önemlidir ve ulusal ve uluslar arası düzeyde sağlık çalışanı ölümlerindeki artış bu durumun önemini altını çizmektedir. Önceki salgınlarda, sağlık çalışanı tarama programları morali yükseltmiş, işten kaçmayı azaltmış ve potansiyel olarak uzun vadeli psikolojik sekellerin azalmasını sağlamıştır. Tarama yapılması personelin veya aile bireylerinin negatif saptanması halinde personelin daha erken işe dönmesini sağlar. Sosyal mesafenin hasta bakımında korunamadığı da düşünülürse, bir diğer dikkate alınması gereken nokta da hastaların, hastalık taşıma ihtimali olan sağlık çalışanlarından korunmasıdır. Enfekte sağlık çalışanlarının erken tanı ve izolasyonu, hastalara ve meslektaşlarına bulaşı önlemeye yardımcı olabilir ve hedefe yönelik enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri, sağlık hizmeti ile ilişkili yayılma riskini azaltabilir.

COVID-19 un klinik görünümü minimal veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik veya pre-semptomatik bulaş bildirilmiştir ve tüm vakaların yarısını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla sadece semptomatik sağlık çalışanlarına yönelik tarama yaklaşımları, nazokomiyal yayılımı engellemeye yetmeyecektir. Erken veriler; toplu taramaların ve asemptomatik kişilerin izolasyonunun enfeksiyonun toplumda yayılmasını durdurmada etkili olabileceğini

göstermektedir. Semptomatik vakalarda uygulanan izolasyona ek olarak, asemptomatik sağlık çalışanlarının haftalık taranmasıyla, sonuçlar 24 saat içinde çıktığı takdirde bulaşın %16-23 oranında azaltılabileceği düşünülmektedir. Semptomatik sağlık çalışanlarının yanısıra asemptomatik sağlık çalışanlarının da daha kapsamlı olarak taranması gerektiği açıktır.

Genişletilmiş bir tarama programı uygulamada şu zorluklarla karşılaşılabilir; tanısal test kapasitesini yetersiz kalması, örnekleme ve sonuçların alınmasını etkileyen lojistik sorunlar, çok fazla personel pozitif çıktığı durumda işgücünün yetersiz kalması. Bu çalışmada, bu zorluklarla nasıl başa çıktığımız anlatılmış ve Cambridge Üniversitesi Hastaneleri'nde yapılmış kapsamlı bir personel tarama programından elde edilen veriler açıklanmıştır. 1000 den fazla asemptomatik sağlık çalışanının ve buna ilave olarak 200 den fazla semptomatik sağlık çalışanı veya sağlık çalışanının ev halkı temaslılarının düzenli tarama sonuçları verilmiştir. Tarama, kombine orofarengial (OP) ve nazofarengial sürüntü örneklerinde, doğrulanmış gerçek zamanlı reverse transkripsiyon PCR (RT-PCR) testi kullanılarak yapılmıştır. Nazokomiyel bulaş şüphesi varlığında, pozitif örneklerde hızlı viral genom dizilemesi yapılarak, epidemiyolojik bağlantı daha derinlemesine araştırılmıştır. Deneyimimiz hem semptomatik hem de asemptomatik çalışanlara yönelik yapılan programların değerini ortaya koymakta, benzer programların İngiltere' de ve dünyada yapılması için de bilgilendirici olacaktır.

SONUÇLAR:

Sağlık çalışanları ve test gruplarının özellikleri: 2020 yılının 6-24 Nisan tarihleri arasında Cambridge Üniversitesi hastanelerinde çalışan sağlık çalışanları ve bunların evde temaslılarından oluşan 1270 semptomatik kişiden alınan boğaz+burun sürüntüleri SARS-CoV-2 için RT-PCR ile incelenmiştir. Sağlık çalışanı yaşlarının aritmetik ortası 34; cinsiyet dağılımı %71 kadın ve %29 erkektir. RT-PCR başarısızlık oranı 2/1270 (0,2% bkz metotlar) dir ve bu sonuçlar çalışmadan çıkartılmıştır. Sonuçta, %5 (n=61) sürüntü pozitif olarak saptanmıştır. 21 kişinin, semptomlarının değişmesi veya semptomlarının klinik COVID-19 kriterlerinde (Tablo S1-S2) orta ihtimal olarak skorlanması gibi sebeplerle testleri tekrarlanmış ve hepsi SARS-CoV-2 negatif olarak bulunmuştur. Örnek alımından sonucun belirlenmesine kadar geçen süre 12-36 saat arasında değişmektedir, bu değişim örneklerin alım zamanı ile ilişkilidir.

Tablo 1 her grupta (asemptomatik sağlık çalışanı, semptomatik sağlık çalışanı, semptomatik sağlık çalışanına temaslı aile bireyi) SARS-CoV-2 için kaç test yapıldığını, COVID-19 ile temas riskine göre servisleri kategorize ederek ('kırmızı'; yüksek, 'amber', orta, 'yeşil', düşük) (Tablo S1) göstermektedir. Asemptomatik sağlık çalışanı grubunda SARS-CoV-2 testi 31/1032 (%3) pozitif çıkmıştır. Bu sonuçların da 17/30 (%57)'u gerçekten asemptomatik/zayıf-semptomatik iken, 12/30 (%40) ise korona virüs hastalığı ile uyumlu semptomları testten 2019 (COVID-19) > 7 gün öncesinde gösteren ve çoğu kendini izole etmiş ve iyileşmekte olanlardan oluşmaktadır. Semptomatik ve semptomatik sağlık çalışanına temaslı aile bireyi gruplarından

toplamda 30/221 (%14) testi pozitif olarak saptanmıştır. Beklendiği gibi semptomatik sağlık çalışanı ve aile içi temaslıları gruplarının test sonuçlarının pozitif bulunma ihtimali, asemptomatik sağlık çalışanı test grubuna göre anlamlı daha fazla saptanmıştır. ($p < 0.0001$,

Fisher's exact test). Kırmızı ve amber servislerde çalışanlarda, yeşil servislerde çalışanlara göre pozitif bulunma ihtimali daha yüksek bulunmuştur. ($p < 0.0042$, Fisher exact test).

Viral yük, muhtemelen örneğin alındığı bölge ile bağlantılı olarak kişiler arasında farklılık göstermektedir. Ancak test sonucu pozitif çıkan kişiler arasında, asemptomatik gruptakilerin viral yükü semptomatik gruptakilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 1). Semptomatik sağlık çalışanları ve semptomatik sağlık çalışanına temaslı kişilerin test grubu göz önüne alındığında; viral yük ile semptomların süresi ve klinik kriter risk skorları arasında ilişki saptanamamıştır. (Şekil S1)

Sars-Cov-2 Pozitif Asemptomatik Sağlık Çalışanlarının Üç Alt Grubu: Asemptomatik tarama grubundaki her birey tek tek telefon ile klinik öyküsünün saptanması için aranmış ve hastaların test tarihinden 1 ay öncesindeki semptomları geriye dönük olarak COVID-19 olasılık kriterleri (Tablo S3) ile karşılaştırılmıştır. Bir sağlık çalışanı ile temas sağlanılamamış ve ileri klinik gelişim öğrenilememiştir. Asemptomatik gruptan pozitif saptanan bireyler, test uygulandığı zamanda genellikle asemptomatik bulunmuştur, ancak yine de 3 alt gruba ayrılabilirler: (i) Hiç semptomu olmayan asemptomatik sağlık çalışanları, (ii) Semptomları taramadan ≤ 7 gün önceden başlamış asemptomatik sağlık çalışanları (çoğunlukla düşük – orta COVID-19 olasılığı olan), (iii) Semptomları taramadan > 7 gün önce başlamış sağlık çalışanları (tipik olarak yüksek COVID-19 olasılığı olan) (Şekil 2). 7 günden daha önce semptom gösteren kişilerin 9/12 (%75)'si, uygun şekilde kendilerini izole etmişler ve sonrasında işe dönmüşlerdir. Semptomsuz bir kişi, test sonuçlarının pozitif olduğunu öğrenmeden önce semptomlar göstermeye başlamıştır. Asemptomatik tarama grubundaki kişilerden toplamda 5/1032 (%0.5)'si gerçeken asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı olarak tanımlanmış ve 1/1032 (%0.1)'si de pre-semptomatik olarak tanımlanmıştır. Tablo 2 açıklayıcı klinik bilgileri göstermektedir.

Asemptomatik Sağlık Çalışanların Taranması İle 2 Grup Vakanın Saptanması: Asemptomatik sağlık çalışanları tarama grubu için 19 servis, kapsamlı hastane denetiminin bir parçası olarak, sistematik öncelikli taranmıştır. Ayrıca 2 servis de; personel hastalanma oranları yüksek olduğu (Servis F) ve PPE (kişisel koruyucu ekipman)'nin doğru kullanılmadığı düşünüldüğü için (Servis Q), özellikle taranmıştır (Şekil 3, Tablo S5). Toplam sağlık çalışanı popülasyonundaki bulgularla uyumlu olarak, kırmızı servislerde çalışan personel, yeşil servislerde çalışanlara göre anlamlı daha çok sayıda pozitif bulunmuştur (yeşil 6/310, kırmızı 19/372; $p = 0.0389$, Fisher's exact test). Testi pozitif olan sağlık çalışanı oranı Servis F'de, diğer yeşil olarak kategorize edilen servislere göre anlamlı derecede yüksekti. (Servis F de 4/43 iken diğer yeşil servislerde 2/267 idi; $p = 0.0040$, Fisher's exact test). Aynı şekilde; kırmızı alandaki servisler içinde, servis Q pozitif test sonuçları anlamlı daha fazlaydı (servis Q 7/37 iken diğer kırmızı servisler 12/335; $p = 0.0011$, Fisher's exact test).

Servis F yaşlı hastaların bakımının yapıldığı, yeşil alan ve Senaryo 0 PPE (kişisel koruma ekipmanı) kullanılan bir servistir (Tablo S3-S4) ve hastaları büyük oranda yaş ve komorbidite nedeni ile COVID-19'a savunmasız kişilerden oluşmaktadır. Bu serviste çalışanların 4/43 (%9)'ü SARS-CoV-2 açısından pozitif bulunmuştur. Bunlara ilaveten, bu servisteki 2 çalışan, sağlık

çalışanı semptomatik/semptomatik temaslı grubundaki testlerinde pozitif olarak saptanmıştır. Tüm pozitif çıkan sağlık çalışanlarının kendilerini izole etmeleri istenmiştir. Servis yatışlara kapatılmış ve Senaryo 1 PPE(Kişisel koruyucu ekipman) durumuna yükseltilmiştir (tablo S2). Servis F'in 18 çalışanınin reaktif taramasında 3 asemptomatik sağlık çalışanı daha pozitif bulunmuştur (Şekil 4). Servis F'deki sağlık çalışanlarından alınan örneklerde yapılan sekans analizleri sonucunda 6/9 örneğin SARS-CoV-2 B1 (günümüzde 43 ülkede görülmekte), iki tanesinin B1-7 ve bir tanesinin de B2-1 serisinden olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, Servis F çalışanlarına ikiden fazla kaynaktan SARS-CoV-2 bulaşı olduğunu düşündürmektedir. Ardından Servis F'de çalışan 2 sağlık çalışanının daha önceden ciddi COVID enfeksiyonu nedeni ile hastanede yattığı öğrenilmiştir.

Servis Q, genel tıp hastaları servisidir. COVID-19 hastaları ile ilgilenilmekte olduğundan kırmızı klinik ve Senaryo 1 PPE (Tablo S3-S4) olarak tanımlanmıştır. Burada 7/37 (%19) çalışanın SARS-CoV2 testi pozitif çıkmıştır. İlave olarak, semptomatik sağlık çalışanı tarama grubundan bir personel, servis denetlemesi ile aynı zamanda uygulanan testlerde pozitif olarak saptanmıştır. Servis Q çalışanlarında da ilave 5 kişi taranırken bir enfeksiyon daha saptanmıştır. Sekanslanan virüslerin 4/4'ünün B1 serisinden olduğu bulunmuştur (Şekil S2-S3, Tablo S6; diğer örnek sekansı örnek CT değerinin >30 olması nedeni ile yapılamamıştır). Bütün pozitif çıkan sağlık çalışanlarından kendilerini izole etmeleri istenmiş, çevre temizliği ile PPE lerin takma/çıkartma uygulamalarının hastane protokolüne uygunluklarından emin olmak için enfeksiyon kontrolü, PPE (Kişisel Koruma Araçları) değerlendirmeleri yapılmıştır. Enfeksiyon kontrolü ve PPE uygulamalarında gözlenen hataların giderilmesi için personele eğitim verilmiştir.

Servis 'O', kırmızı, tıbbi servistir ve F servisindekine benzer sayıda asemptomatik sağlık çalışanı ve pozitiflik oranına (4/44; %9) sahiptir. Bu servis, çalışma bittikten sonra yapılacak ileri küme araştırması için listeye alınmış, ancak çalışma sırasında PPE lerin hatalı kullanımı konusunda bir tespit yapılamamıştır.

Semptomatik ve semptomatik sağlık çalışanı temaslıları tarama gruplarının karakteristikleri: Semptom gösterdiği için tarama yapıp da pozitif bulunan kişilerin çoğunun Covid-19 olma ihtimalleri yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Bu da, çalışmamızın yapıldığı dönemde uygulanan 'kendini izole etme' konusundaki ulusal politikayla uyumludur.

	Green	Amber	Red	Unknown	Total
<i>HCW asymptomatic</i>	7/454	4/78	20/466	0/34	31/1032
<i>screening group</i>	(1.5%)	(5.1%)	(4.3%)	(0%)	(3%)
<i>HCW symptomatic</i>	8/66	1/9	17/88	0/6	26/169
<i>screening group</i>	(12.1%)	(11.1%)	(19.3%)	(0%)	(15.4%)
<i>HCW symptomatic</i>	2/14	0/1	0/14	2/23	4/52
<i>household contacts</i>	(14.3%)	(0%)	(0%)	(8.7%)	(7.7%)
<i>Unknown</i>	0/4 (0%)	0/0	0/7 (0%)	0/4 (0%)	0/15 (0%)
<i>All</i>	17/538	5/88	37/575	2/67	61/1268
	(3.2%)	(5.7%)	(6.4%)	(3%)	(4.8%)

Table 1. Total number of SARS-CoV-2 tests performed in each screening group categorised according to the highest risk ward of potential exposure.

Tablo 2

Vaka 1: Tamamen semptomsuz: Sağlık çalışanı 1; 2 yeşil, 2 amber serviste çalışmış. Testinin pozitif çıkması üzerine, önceki 3 hafta hiç semptomu olmadığını bildirmiş, eve gidip kendisini izole etmesi istenmiş. Vaka ile beraber yaşayan partnerinde semptom görülmemiş. Testten 14 gün sonra telefonda belirgin semptom olmadığını öğrenilmesiyle beraber gerçek asemptomatik enfeksiyon düşünülmüş.

Vaka 2: Pre-semptomatik: Sağlık çalışanı 2; asemptomatik iken sürüntü alınmış, sonucu pozitif bulunmuş. Sonuç bildirmek için telefon edildiğinde son 24 saat içinde öksürük, ateş ve baş ağrısı şikayetlerinin başladığı öğrenilmiş ve semptomlar başlar başlamaz kendisini izole etmesi önerilmiş. Kendisi de sağlık çalışanı olan beraber yaşadığı partneri de semptomatikmiş ve vakadan 2 gün önce SARS-CoV-2 testi pozitif saptanmış. Bu bilgi vakaya partnerinden bulaş olduğunu düşündürmüştür.

Vaka 3: Düşük klinik COVID olasılığı: Sağlık çalışanı 3; taramadan 3 gün önce kendini sınırlayan hafif bir faranjit geçirmiş, öksürük ve ateş bulguları olmadığı için işine devam etmiştir. Astım öyküsü nedeniyle sadece yeşil servislerde çalışmaktadır. Testin pozitif çıkması ile kendisini izole etmiştir. Vakanın hastane dışındaki tek teması olan ev arkadaşı sağlıklıdır. Telefonla yapılan takipte ateş ya da inatçı öksürük gelişmeksizin iyileşmesi, vakanın zayıf-semptomatik enfeksiyon olduğunu düşündürmüştür.

Vaka 4: Orta dereceli klinik COVID olasılığı: Sağlık çalışanı 4; taramadan 3 gün önce anozmi, bulantı ve baş ağrısı şikayetleri göstermekte, öksürük ve ateşi olmadığı için çalışmaya devam etmekteydi. Testin pozitif olduğunu öğrendikten sonra kendini izole etmiştir. Vakanın bir oğlu test yapılmadan 3 hafta kadar önce hafif bir öksürük geçirmiş, ancak partneri ve diğer oğlu asemptomatiktir. Testten 10 gün sonra takip amaçlı yapılan telefon görüşmesinde semptomların artmadığı ancak henüz iyileşmediği saptanmıştır.

Vaka 5: Yüksek dereceli klinik COVID olasılığı: Sağlık çalışanı 5; daha önce kendisini izole etmiş ve tarama testi yapılmadan 6 gün önce ortaya çıkan yüksek-olasılıklı semptomların varlığında tekrar kendini izole etmemiştir. İzolasyona, yeni semptomların ortaya çıkması ile başlamış, işe başlamadan 48 saat önce tamamen iyileşmesi gerektiği uyarısı yapılmıştır. Tüm ev temaslıları sağlıklıdır. Ancak, aynı serviste çalışan yakın bir iş arkadaşı da pozitif bulunduğu için servis çalışanları arasında bulaş olduğu düşünüldü.

Tablo 3: SARS-CoV-2 testi pozitif olan semptomatik kişilerin, test gruplarına ve COVID-19 semptom tabanlı olasılık kriterlerine göre dağılımı (Tablo S4 de tanımlandığı gibi)

	Yüksek	Orta	Düşük	Toplam
Semptomatik Sağlık Çalışanı Tarama Grubu	22/26 (%85)	3/26 (%11)	1/26 (%4)	26/26 (%100)
Sağlık Çalışanı Semptomatik Temaslı Tarama Gurubu	3/4 (%75)	0/4 (%0)	1/4 (%25)	4/4 (%100)

Tablo S1

Kırmızı (yüksek risk)	Amber (orta risk)	Yeşil (düşük risk)
Areas with confirmed SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients, or patients with very high clinical suspicion of COVID-19	Areas with patients awaiting SARS-CoV-2 RT-PCR test results, or that have been exposed and may be incubating infection	Areas with no known SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients, and none with clinically suspected COVID-19

Tablo S2

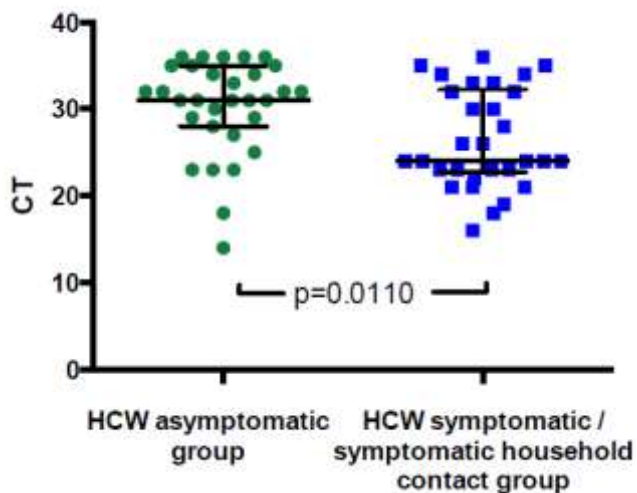
Personal protective equipment (PPE) 'Scenarios'				
	Scenario 0	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Area description	All clinical areas without any known or suspected COVID-19 cases	Designated ward, triage and assessment-based care with suspected or confirmed COVID-19 patients	Cohorted areas where aerosol-generating procedures are carried out frequently with suspected or confirmed COVID-19 patients	Operating theatres where procedures are performed with suspected or confirmed COVID-19 patients
PPE description	Fluid resistant face mask at all times, apron and non-sterile gloves for patient contact (within two metres)	Surgical scrubs, fluid resistant face mask, theatre cap, eye protection, apron and non-sterile gloves	Water repellent gown, FFP3 mask, eye protection, theatre cap, surgical gloves, with an apron and non-sterile gloves in addition for patient contact (within two metres)	Water repellent gown, FFP3 mask, eye protection, theatre cap and surgical gloves

Ward categories	Green wards, e.g. designated areas of emergency department and medical admissions unit. Medical, surgical and haematology wards / outpatient clinics.	Amber + red wards, e.g. designated areas of emergency department and medical admissions unit. Designated CoVID-19 confirmed wards.	Amber + red wards, e.g. intensive care unit, respiratory units with non-invasive ventilation facilities.	All operating theatres, including facilities for bronchoscopy and endoscopy.
------------------------	---	--	--	--

Tablo S3

COVID-19 probability criteria	
Major	Fever (>37.8 °C)
	New persistent cough
	Unprotected close contact with a confirmed case*
Minor	Hoarse voice
	Non-persistent cough
	Sore throat
	Nasal discharge or congestion
	Shortness of breath
	Wheeze
	Headache
	Muscle aches
	Nausea and/or vomiting and/or diarrhoea
	Loss of sense of taste or smell

*Unprotected close contact defined as either face-to-face contact or spending more than 15 minutes within 2 metres of an infected person, without wearing appropriate PPE.



Şekil 1