

SARS-CoV-2 pozitif sağlık çalışanlarının gerçek zamanlı PCR döngü eşik değeri, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of real-time PCR cycle threshold value, clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 positive healthcare workers

Gül BAYRAM¹ (ID), Harun GÜLBUDAK² (ID), Aslıhan BEKÇİ² (ID), Seda TEZCAN ÜLGER² (ID), Gülçin YAPICI³ (ID), Gönül ASLAN² (ID)

ÖZET

Amaç: Sağlık çalışanları, yeni tip koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi sürecinde SARS-CoV-2'den en fazla etkilenen meslek grubudur. Sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2 ile enfekte olması, diğer sağlık çalışanları, hastalar ve aileleri için enfeksiyon riski oluşturmaktadır. RT-qPCR yöntemi ile örnekteki viral yük ölçüsü döngü eşik değeri "cycle threshold (Ct)" olarak saptanmaktadır. RT-qPCR Ct değerinin, enfeksiyonun şiddeti ve bulaştırmacılığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada SARS-CoV-2 RT-qPCR testi pozitif bulunan sağlık çalışanlarında sosyo-demografik faktörler, COVID-19 semptomları ve Ct değeri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya SARS-CoV-2 RT-qPCR testi pozitif bulunan 300 sağlık çalışanı dahil edilmiştir. SARS-CoV-2 RT-qPCR testi, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinden Bio-speedy SARS-CoV-2 RT-qPCR (Bioeksen, Türkiye) kiti ile yapılmıştır. Sağlık çalışanlarının RT-qPCR Ct değeri sonuçları düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılarak viral yayılım riski ve sosyo-demografik özellikleri değerlendirilmiştir.

ABSTRACT

Objective: During the new coronavirus infectious disease (COVID-19) pandemic, healthcare workers are the occupational group most affected by SARS-CoV-2. Infection of healthcare workers with SARS-CoV-2 poses a potential risk of infection for other healthcare workers, patients and their families. The viral load measure in the sample is determined as the cycle threshold (Ct) with the RT-qPCR method. It has been reported that the RT-qPCR Ct value may be related to the severity and potential contagiousness of the infection. In this study, it was aimed to evaluate the relationships between socio-demographic factors, COVID-19 symptoms and Ct value in SARS-CoV-2 RT-qPCR positive healthcare workers.

Methods: In this study, 300 healthcare workers with positive SARS-CoV-2 RT-qPCR test were included. SARS-CoV-2 RT-qPCR test was performed from nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples with Bio-speedy SARS-CoV-2 RT-qPCR (Bioeksen, Turkey) kit. The RT-qPCR Ct value results of healthcare staff patients were classified as low, medium and high, socio-demographic characteristics and the risk of viral spread was evaluated.

¹Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mersin
²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin
³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Mersin



İletişim / Corresponding Author : Gönül ASLAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Çiftlikköy, Mersin - Türkiye
E-posta / E-mail : drgaslan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.08.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 03.09.2021

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 300 sağlık çalışanında en az bir semptom gösterenlerin oranı %88,3 (n=265)'tür ve en sık görülen semptomlar kas-eklem ağrısı %39,7, halsizlik %33 ve boğaz ağrısı %30,7 olarak saptanmıştır. RT-qPCR Ct değeri medyanı 23,17 (19,3-29,4) olarak tespit edilmiştir ve sağlık çalışanlarının %59'unda Ct değeri düşük (<24,0) bulunmuştur. Ayrıca idari birimlerde çalışan personelin Ct değeri COVID-19 poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde çalışanlardan daha düşük bulunmuştur (p=0,020). Ateşi olanlar ve COVID-19 semptom (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı) grubundan en az birine sahip olanların olmayanlara göre Ct değeri daha düşük saptanmıştır (sırasıyla p=0,008, p=0,019). Olası bulaş kaynağı değerlendirildiğinde; sağlık çalışanlarının %22'sine hasta bakımı sırasında, %21'ine diğer sağlık çalışanlarından ve %23,3'üne hastane dışı bir kaynaktan bulaştığı belirlenmiştir.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular sağlık çalışanlarında görülen SARS-CoV-2 bulaşının büyük bir bölümünün hastane içerisinde gerçekleştiğini ancak hastane dışı temaslarda daha fazla viral yüke maruz kaldığını göstermiştir. Ayrıca hastalar ile fazla teması olmayan idari ve teknik personelin de potansiyel bulaş kaynağı olabileceği görülmüştür. Bu durum, sağlık personelinde bulaş riskini azaltmak için Kişisel Koruyucu Ekipman (KKE) kullanım kurallarına uyulması gerektiğini ve klinik dışında çalışan personelin de iş arkadaşlarıyla temasları sırasında maske ve mesafe kurallarına uyması gerektiğini yeniden ortaya koymuştur. Sağlık çalışanlarında ateş, öksürük, solunum sıkıntısı ve halsizlik belirtilerinden herhangi birisinin varlığında Ct değerinin daha düşük (viral yükün daha yüksek) olduğu belirlenmiştir. Bu belirtilerin varlığında sağlık çalışanlarına PCR testi yapılması ve test sonucu çıkıncaya kadar gerekli izolasyon önlemlerinin alınması bulaş olasılığını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, sağlık çalışanları, viral yük, eşik değeri (Ct)

Results: The rate of those who showed at least one symptom among the 300 health personnel included in the study was 88.3% (n=265) and the most common symptoms were muscle-joint pain 39.7%, fatigue 33% and sore throat 30.7%. The median RT-qPCR Ct value was determined as 23.17(19.3-29.4) and Ct value was found to be low (<24.0) in 59% of healthcare personnel. In addition, the Ct value of the personnel working in the administrative units was found to be lower than those working in the COVID-19 polyclinic, service and intensive care unit (p=0.020). Those who had fever and at least one of the COVID-19 symptom (fever, cough, respiratory distress) group had a lower Ct value than those who did not (p=0.008, p=0.019, respectively). When the possible source of transmission was evaluated, it was determined that 22% of the health personnel were infected during patient care, 21% from other health personnel and 23.3% from non-hospital sources.

Conclusion: Our results have shown that most of the SARS-CoV-2 transmission seen in healthcare workers occurs within the hospital, but more viral load is exposed in out-of-hospital contacts. In addition, it has been observed that administrative personnel who do not have contact with patients can be a potential source of transmission. This situation has reaffirmed that Personal Protective Equipment (PPE) usage rules should be followed in order to reduce the risk of transmission in healthcare personnel and that personnel working outside the clinic should follow the mask and distance rules during their contact with their colleagues. It was determined that the Ct value was lower (higher viral load) in the presence of any of the symptoms of fever, cough, respiratory distress and fatigue in healthcare workers. In the presence of these symptoms, PCR testing of healthcare workers and taking necessary isolation measures until the test result is obtained will reduce the possibility of transmission.

Key Words: SARS-CoV-2, COVID-19, healthcare workers, viral load, cycle threshold (Ct)

GİRİŞ

Aralık 2019’da Çin’de ortaya çıkan ve bütün dünyaya yayılarak pandemiye neden olan koronavirüs enfeksiyon hastalığı-2019 (COVID-19)’un etkeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsü pozitif polariteli, helikal kapsidli ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür (1). SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar COVID-19’u asemptomatik geçirebildiği gibi, hafif semptomatikten yoğun bakım tedavisi gerektiren ciddi enfeksiyona kadar değişen geniş bir prognoz aralığı göstermektedir (2). COVID-19 hastalığında ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları, kanser ve obezite önemli risk faktörleri arasında sıralanmaktadır (3).

Çin’de deniz ürünleri pazarından çıktığı düşünülen COVID-19 hastalığı için ilk risk altındaki meslek grubu bu pazarda çalışan kişiler olmuştur (4). Ancak COVID-19 pandemi sürecinde hastaların tanı, tedavi ve takibinde rol oynayan sağlık çalışanları SARS-CoV-2’den en fazla etkilenen meslek grubu olmuştur (4,5). Dünya genelinde SARS-CoV-2 yayılımını önlemek ve hastalığa yakalanma riskini azaltmak için normal popülasyona izolasyon ve karantina önlemleri uygulanırken sağlık personeli çalışmaya devam etmiştir (5). Bunun sonucunda COVID-19 vakalarının %14-35’inin sağlık çalışanlarında görüldüğü ve COVID-19 riskinin topluma göre 12 kat daha fazla olduğu raporlanmıştır (6,7). Ülkemizde, 140.000’in üzerinde sağlık çalışanının enfekte olduğu ve 391 sağlık çalışanının hayatını kaybettiği bildirilmiştir (8). Sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2 ile enfekte olması diğer sağlık çalışanları, hastalar ve aileleri için enfeksiyon riski oluşturmaktadır (9-11). Ancak sağlık çalışanlarında ev içi bulaş ya da nozokomiyal bulaş ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır (9,10,12-14). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanı, tarama ve süreyansında kullanılan standart yöntem ters transkripsiyonlu (RT) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR)’dur (15). RT-qPCR yöntemi ile örnekteki viral yük ölçüsü döngü eşik değeri “cycle

threshold (Ct)” olarak saptanır ve viral yük ile ters orantılıdır. Ct değeri ne kadar düşüğe örnekteki viral RNA miktarı o kadar yüksektir (16). RT-qPCR Ct değerinin, enfeksiyonun şiddeti ve bulaştırıcılığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (17). Bu nedenle SARS-CoV-2 pozitifliğinde Ct değerlerinin yorumlanması da önemlidir. SARS-CoV-2 pozitif sağlık çalışanlarında RT-qPCR Ct değeri sonuçlarının takip edilmesi viral yayılımının kontrolünde önemli parametrelerden biridir. Bu çalışmada, SARS-CoV-2 RT-qPCR testi pozitif bulunan sağlık çalışanlarında sosyo-demografik faktörler, COVID-19 semptomları ve Ct değeri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu’ndan izin alınmış (Tarih: 21.03.2021 ve Karar No: Gönül Aslan-2021-03-19T21_48_31) ve Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:28.04.2021 ve Karar No: 2021/345).

Bu çalışmada, 14 Nisan 2020-31 Mart 2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi COVID-19 laboratuvarında SARS-CoV-2 RT-qPCR testi pozitif bulunan 378 sağlık çalışanının verileri değerlendirilmiştir. Klinik bilgilerine ulaşılamayan (72 kişi) ve tekrarlayan sonuçlar (6 kişi) dışlanarak, çalışma 300 sağlık çalışanının verileriyle gerçekleştirilmiştir. SARS-CoV-2 PCR test sonuçları hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir. Sağlık çalışanlarının sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, medeni durum, kronik hastalık varlığı, sigara içme, evde yaşadığı kişi sayısı), mesleği, hastalandıkları sırada çalıştıkları birim, tanı konduğu andaki semptomları, hastalığı kendilerine bulaştıran olası kaynak, evde kendisi dışında COVID-19 hastası veya semptomu olan kişi bilgileri hasta dosyalarından yararlanılmıştır.

SARS-CoV-2 bulaş kaynağının kesin olarak belirlenmesi zordur. Bu nedenle çalışmada, hasta

olan sağlık çalışanlarının beyanı dikkate alınarak olası kaynak değerlendirmesi yapılmıştır. Buna göre; COVID-19 inkübasyon süresi ortalama 5-6 gün kabul edilerek, sağlık çalışanının PCR testi pozitif bulunduğu tarihten önceki altı gün içerisinde temasta bulunduğu kişiler ve bu kişilerin arasında COVID-19 tespit edilme durumu dikkate alınarak olası kaynak araştırması yapılmıştır.

SARS-CoV-2 RT-qPCR testi, viral transport besiyeri (VTM) veya viral nükleik asit tamponu (vNAT) içeren tüplere alınan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinden Bio-speedy SARS-CoV-2 RT-qPCR (Bioeksen, Türkiye) kiti ile Qiagen Rotor-Gene Q5plex real time PCR cihazında yapılmıştır. RT-qPCR Ct değeri sonuçları düşük, orta ve yüksek viral yük olarak gruplandırılmıştır. Buna göre Ct değeri <24 olan hastalar yüksek viral yük, 24 ile ≤ 30,9 arasında olanlar orta viral yük, 31-38 arasında olanlar ise düşük viral yük grubu olarak sınıflandırılmıştır (18,19).

Çalışmada, hastaların semptomları ile Ct değerleri arasındaki ilişki her semptom için tek tek ve semptomlar gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Gruplarda belirtilen semptomlardan en az birinin olması bu grupta yer almasını belirlemiştir. Semptom grupları; üst solunum yolu belirtileri (burun akıntısı, boğaz ağrısı ve konjonktivit), alt solunum yolu belirtileri (öksürük, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı), gastrointestinal sistem belirtileri (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal), kas-eklem belirtileri (kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, halsizlik), COVID-19 semptom grubu (ateş, öksürük, nefes darlığı; COVID-19 vaka tanımındaki en önemli üç belirti) olarak sınıflandırılmıştır (20, 21).

İstatistik Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin özetlenmesinde sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (ort±SS), medyan, %25 ve %75 persentil değerleri (Q1 ve Q3), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda Student-t testi, ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü

varyans analizi (ANOVA) ve Post Hoc test olarak Tukey testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde iki grup arasındaki farkın önemliliğinin değerlendirilmesinde, Mann-Whitney U testi yapılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı p=0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 300 sağlık çalışanının %54,3 (n=163)'ü kadın, %59,7 (n=157)'si evli olup medyan yaş 31.0 (26.0-40.0) yıl bulunmuştur. Çalışanlardan %15,4 (n=39)'ünün kronik bir hastalığı olup %17,8 (n=42)'i sigara içmektedir. Sağlık çalışanı ile aynı evi paylaşan medyan kişi sayısı 2,0 (1,0-3,0) ve SARS-CoV-2 PCR testi pozitif bulunduğu evde yaşadığı ve COVID-19 tanısı alan ya da semptomu olan medyan kişi sayısı 0,0 (0,0-1,0) olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen sağlık çalışanlarının %34,3 (n=103)'ü hemşire, %24,7 (n=74)'si destek ve temizlik personeli, %17,0 (n=51)'si doktor olarak belirlenmiştir. Sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2 testi pozitif bulunduğu %22,4 (n=67)'ünün dahili birimlerde, %20,3 (n=61)'ünün cerrahi birimlerde ve %16,0 (n=48)'sının çocuk sağlığı ve hastalıkları birimlerinde çalıştığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Çalışma süresi içerisinde beş sağlık çalışanının iki kez SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu belirlenmiş ve her iki enfeksiyon sırasında da semptomları olduğu tespit edilmiştir. Bu beş sağlık çalışanının hemşire olduğu ve COVID-19 tespit edildiği sırada birinin acilde, birinin anestezi ve reanimasyonda, birinin nörolojide, birinin kardiyolojide ve diğerinin primer enfeksiyon sırasında cerrahi serviste, ikinci kez enfekte olduğunda ise COVID-19 polikliniğinde çalıştığı saptanmıştır. Reenfeksiyon görülen çalışanlarda iki enfeksiyon arasındaki en kısa süre 15 hafta, en uzun süre 45 hafta olarak belirlenmiştir. Bu grubun primer enfeksiyon döneminde tespit edilen ortalama Ct

Tablo 1. SARS-CoV-2 pozitif sağlık personellerinin özellikleri

Cinsiyet (n=300)	n (%)
Kadın	163 (54,3)
Erkek	137 (45,7)
Medeni durum (n=263)	
Evli	157 (59,7)
Bekar	106 (40,3)
Kronik hastalık (n=254)	
Var	39(15,4)
Yok	215(84,6)
Sigara içme durumu (n=236)	
Evet	42(17,8)
Hayır	194(82,2)
Meslek (n=300)	
Doktor ve intern doktor	51 (17,0)
Hemşire	103 (34,3)
Destek ve temizlik personeli	74 (24,7)
Sağlık teknisyeni	19 (6,3)
Tıbbi sekreter	23 (7,7)
İdari ve teknik görevli	30 (10,0)
Hastalık tanısı bulunduğu birim (n=300)	
Dahili birimler	67 (22,4)
Cerrahi birimler	61 (20,3)
Çocuk sağlığı ve hastalıkları	48 (16,0)
COVID poliklinik, servis ve yoğun bakım	28 (9,3)
Acil servis	26 (8,7)
Teknik ve güvenlik birimi	22 (7,3)
Görüntüleme ve laboratuvarlar	19 (6,3)
Ameliyathane ve reanimasyon	17 (5,7)
İdari birimler	12 (4,0)
Toplam	300 (100)

değeri (32,41) reenfeksiyon dönemine göre (22,79) daha yüksek bulunmuştur.

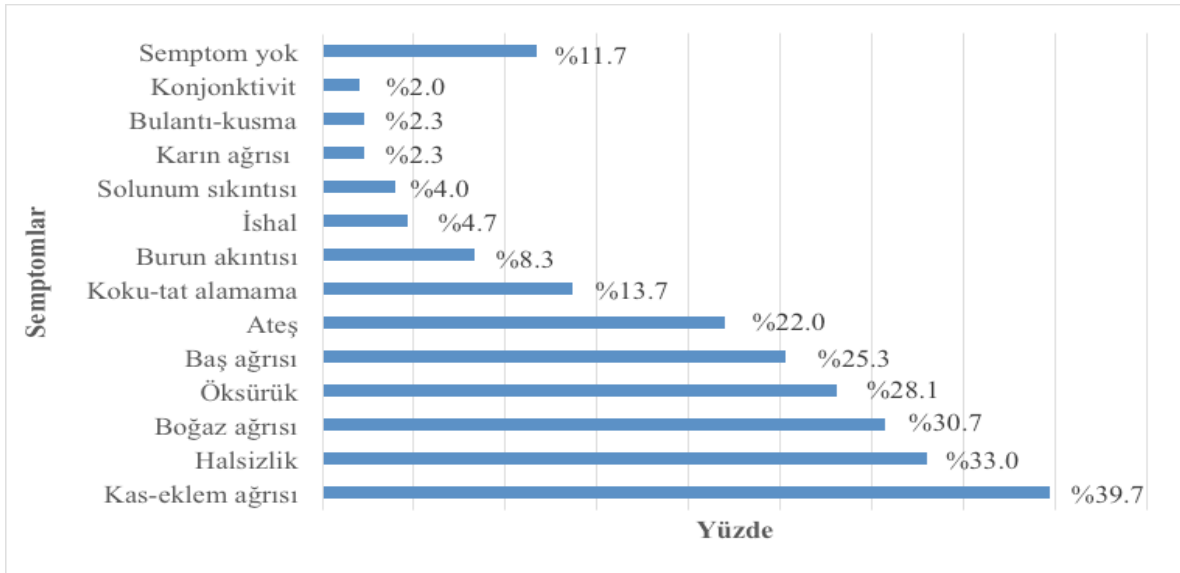
RT-qPCR Ct değeri medyanı 23,17 (19,3-29,4) olarak belirlenmiştir. Ct değeri kategorize edilerek gruplandırıldığında; sağlık çalışanlarının %59,0 (n=177)'unun Ct değeri <24,0, %26,3 (n=79)'ünün 24,0-30,9 arasında ve %14,7 (n=44)'sinin \geq 31,0 olarak saptanmıştır. Ayrıca %9,7 (n=29)'sinde Ct değeri \geq 34 bulunmuştur.

Çalışmada, sağlık çalışanlarının PCR testi pozitif bulunduğu tarihten önce temasta bulunduğu kişiler ve bunlar arasında COVID-19 pozitif olanlar dikkate alınarak olası bulaş kaynağı değerlendirildiğinde; %22 (n=66)'sine hasta bakımı ile ilişkili olarak bulaştığı, %21(n=63)'ine hastanede beraber çalıştığı diğer sağlık çalışanından ve %23,3 (n=70)'üne hastane dışı bir kaynaktan bulaştığı düşünülmüştür. Sağlık çalışanlarının %33,7 (n=101)'sinde ise herhangi bir bulaş kaynağı belirlenememiştir.

Çalışmamızda, SARS-CoV-2 pozitif bulunduğu anda en az bir semptom gösterenlerin oranı %88,3 (n=265) ve en sık görülen semptomlar kas-eklem ağrısı, halsizlik ve boğaz ağrısı (sırasıyla %39,7, %33,0, %30,7) olarak tespit edilmiştir (Şekil 1).

Semptomlar ile Ct değeri karşılaştırıldığında; ateşi olanların ve COVID-19 semptom (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı) grubundan en az birine sahip olan çalışanların olmayanlara göre Ct değeri istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,008, p=0,019).

Ct değeri ile sağlık çalışanlarının bazı özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, medeni durum, kronik hastalık varlığı, sigara içme durumu, evde yaşayan kişi sayısı ve evde COVID-19 tanısı alan veya semptomu olan kişi sayısı ile Ct değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak sağlık çalışanlarının mesleği ve COVID-19 tanısı aldıkları sırada çalıştıkları birim ile Ct değeri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sağlık teknisyenlerinin Ct değeri tıbbi sekreterlere göre; idari ve teknik personellerin Ct değeri ise tıbbi sekreterler ve hemşirelere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,001). Ayrıca, idari birimlerde çalışanların Ct değeri COVID-19 poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde çalışan personellerden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,020) (Tablo 2).



Şekil 1. Sağlık personellerinde görülen semptomlar

*Bir hastanın birden fazla semptomu bulunmaktadır.

Tablo 2. SARS-CoV-2 pozitif sağlık personellerinin sosyodemografik özellikleri ile Ct değeri arasındaki ilişki

Özellik	Ort±SD/Medyan(Q1-Q3)	p
Cinsiyet		
Kadın	23,06 (19,7-28,6)	0,071
Erkek	21,5 (18,7-26,7)	
Medeni durum		
Evli	22,9 (19,4-28,5)	0,589
Bekar	22,6 (18,8-28,8)	
Kronik hastalık		
Var	22,5 (20,4-29,3)	0,275
Yok	22,7 (18,8-28,5)	
Sigara içme		
Evet	22,0 (18,2-31,3)	0,712
Hayır	22,9 (19,4-28,5)	
Meslek		
Tıbbi sekreter	27,4±7,2 ^{1,2}	0,001
Hemşire	24,6±6,6 ³	
Destek ve temizlik personeli	23,7±6,1	
Doktor ve intern doktor	22,9±6,3	
Sağlık teknisyeni	20,8±3,8 ¹	
İdari ve teknik görevli	20,6±4,0 ^{2,3}	
Çalıştığı birim		
COVID poliklinik, servis ve yoğun bakım	26,1±7,6 ¹	0,020
Cerrahi birimler	25,1±6,9	
Dahili birimler	24,0±6,4	
Ameliyathane ve reanimasyon	23,7±4,9	
Çocuk sağlığı ve hastalıkları	23,5±6,8	
Görüntüleme ve laboratuvarlar	22,5±4,2	
Teknik ve güvenlik birimi	21,9±5,3	
Acil servis	21,6±4,3	
İdari birimler	19,3±2,7 ¹	

Ort±SD=Ortalama±Standart sapma

^{1,2,3}:Farkı oluşturan gruplar

Ct değeri (<24 olan hastalar yüksek viral yük, 24-30,9 arasında olanlar orta viral yük, 31-38 arasında olanlar düşük viral yük) sınıflandırılarak semptomlarla ilişkisi değerlendirildiğinde; halsizliği olanların (%7,1) olmayanlara göre (%18,4), en az bir semptomu olanların (%12,8) semptomu olmayanlara (%28,6) göre düşük viral yük sıklığı daha az tespit edilmiştir ($p=0,005$, $p=0,014$). Yani halsizlik şikayeti olanlar ve herhangi bir semptomu olanların viral yükleri büyük oranda orta veya yüksek olarak saptanmıştır.

Olası SARS-CoV-2 enfeksiyon kaynağı olarak işyeri dışı (%10) ve kaynağın belirlenemediği gruplarda (%7,9) düşük viral yük sıklığı, kaynağı hasta (%18,7) ve işyerindeki arkadaşı (%27,0) olan gruplara göre daha az saptanmıştır ($p=0,012$). Diğer bir ifadeyle olası SARS-CoV-2 enfeksiyon kaynağı işyeri dışında olanlar ve kaynağı belirlenemeyenlerin viral yükleri büyük oranda orta veya yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

COVID-19 pandemisinde, ön safta çalışan sağlık çalışanları, enfekte olmaları halinde birlikte çalıştıkları diğer sağlık çalışanları, hastalar ve aileleri için bulaş riski oluşturmaktadırlar (22). Sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2 ile enfekte olmasına neden olan risk faktörleri, COVID-19 hastaları ile yakın temas, KKE eksikliği, uzun çalışma saatleri, yorgunluk, stres ve KKE'lerin doğru kullanılmaması olarak sıralanmaktadır (23,24). COVID-19'lu hastalarda, yüksek viral yük ile bulaştırıcılık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (16,25,26). RT-qPCR Ct değeri, SARS-CoV-2 bulaştırıcılık döneminin belirlenmesi, izolasyon ve karantina uygulamaları, personellerin işe dönüş zamanının belirlenmesi gibi hasta yönetiminde kullanılan parametrelerden biridir (16,27). Şiddetli COVID-19 hastalarında Ct değerinin düşük olduğu bildirilmiştir (16,28). Ancak semptomatik ve asemptomatik hastaların Ct değeri sonuçlarının benzer olduğunu ve asemptomatik kişilerin de enfeksiyonun yayılmasında semptomatik hastalar kadar rol oynadığını gösteren çalışmalar

raporlanmıştır (24,29). COVID-19 hastalarında PCR pozitifliği her zaman enfektif virüs varlığını göstermez ve bunun için viral kültür yöntemlerinin kullanılması gerekir (16). Yapılan çalışmalarda, Ct değeri ile SARS-CoV-2 kültür pozitifliğinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Buna göre Ct değerinin artışı ile kültür pozitifliği azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Ct değerindeki her birimlik artışın, kültür pozitiflik olasılığını %32 azalttığı bildirilmiştir (26). Ct değeri 33 olduğunda kültür pozitifliğinin %12 olduğu ve Ct değeri >35 olduğunda ise enfeksiyöz virüs olasılığının %6,9-8,3'e düştüğü raporlanmıştır (19,25,30).

Çalışmamızda SARS-CoV-2 pozitif 300 sağlık çalışanının medyan Ct değeri 23,17 (19,3-29,4) bulunmuştur. Sağlık çalışanlarının yarısından fazlasının (%59,0) Ct değerinin 24'ün altında olduğu belirlenmiştir. Bir çalışmada, SARS-CoV-2 pozitif sağlık çalışanlarının medyan Ct değeri 23,2 (19,9-25,3) bulunmuş ve yatan hastaların medyan Ct değeri (34(27,9-41,4) daha düşük olduğu bildirilmiştir (24). Bu nedenle sağlık çalışanlarına COVID-19 tanısı konduğunda temaslı olduğu aile bireylerinin de SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından taranması gerektiği belirtilmiştir (11,12). Çalışmamızda sağlık çalışanlarının Ct değeri ile aynı evde yaşayan ve COVID-19 tanısı alan ya da semptomu olan kişi sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni, çoğu sağlık çalışanının pozitif hasta ile temas ettiğinde ya da COVID-19 tanısı aldığı anda kendilerini aile üyelerinden izole ederek onları enfeksiyondan koruduğu şeklinde açıklanabilir. Ancak Sağlık Bakanlığı'nın uygulamasında temaslı olan aile bireyleri veya iş arkadaşlarının izleminde temasının semptomu yoksa PCR testi yapılmadığı için gerçekte aile bireylerindeki PCR pozitif sayısı bilinemediği de dikkate alınmalıdır.

COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomlar; ateş, öksürük, yorgunluk ve dispne olarak bildirilmiştir (31,32). Sağlık çalışanları ile yapılan bir çalışmada ise ateş ve anosmi semptomları, SARS-CoV-2 PCR pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (10). Çalışmamızda ise sağlık çalışanlarında en sık

görülen semptomların kas-eklem ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı ve ateş olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, sağlık çalışanlarının semptomları ile Ct değeri karşılaştırıldığında ateşi olanların ve COVID-19 semptom (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı) grubundaki semptomlardan en az birini gösterenlerin Ct değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna göre sağlık çalışanlarında ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi COVID-19 için tanımlanan semptomlardan herhangi birisinin varlığında kişide virüs viral yükü daha fazla olabilir ve bu durumda sağlık çalışanın çevresine daha fazla virüs bulaştırabileceği düşünülebilir. Bu şikayetleri belirlenen SARS-CoV-2 pozitif sağlık çalışanı ile temas eden hastalar, iş arkadaşları ve aynı evde yaşayan kişilerin temas şekillerine göre uygun önlemlerin alınması hastalığın yayılmasını önlemede yararlı olacaktır.

Sağlık çalışanlarında, COVID-19 epidemiyolojisinin değerlendirildiği bir çalışmada, klinik dışında çalışan personellerde (idari personel, güvenlik, destek personeli, temizlik personeli, teknik personel vd.) SARS-CoV-2 pozitifliği klinikte çalışan personellerden (doktor, hemşire, diş hekimi, vd.) daha yüksek (sırasıyla; %26,8 ve %9,8) oranda bildirilmiştir (14). Çalışmamızda SARS-CoV-2 pozitif sağlık çalışanlarının mesleklerine göre dağılımı sırasıyla; hemşire, destek ve temizlik personeli, doktor, idari ve teknik personel, tıbbi sekreter ve sağlık teknisyenleri şeklindedir. Sağlık çalışanlarının COVID-19 tanısı aldığı dönemde genellikle dahili, cerrahi ve çocuk sağlığı ve hastalıkları birimlerinde çalıştığı belirlenmiştir. Çalışmada sağlık çalışanlarının mesleği ve COVID-19 tanısı aldıkları sırada çalıştıkları birim ile Ct değeri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sağlık teknisyenlerinin Ct değeri tıbbi sekreterlere göre; idari ve teknik personellerin Ct değeri ise tıbbi sekreterler ve hemşirelere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, idari birimlerde çalışanların Ct değeri COVID-19 poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde çalışan personellerden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu

durumun klinik birimlerde çalışan personellerde KKE kullanımının klinik dışı birimlere göre daha yaygın ve bilinçli olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki sağlık çalışanlarında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun olası bulaş kaynağı değerlendirildiğinde; sağlık çalışanlarının yarıya yakın bir bölümünün (%43) hasta bakımı ile ilişkili veya hastanede beraber çalıştığı diğer sağlık çalışanı olmak üzere çalışma ortamı kaynaklı olduğu görülmüştür. Ancak, olası SARS-CoV-2 enfeksiyon kaynağı işyeri dışında olanlar ve kaynağı belirlenemeyenlerin viral yükleri büyük oranda orta veya yüksek bulunmuştur. Bu durum sağlık çalışanlarının hastane dışında maske, kişiler arası uygun fiziksel mesafe gibi hastalaktan korunmak için gerekli uygulamaları yeterince yapmadıklarını düşündürmektedir.

Bu çalışmada, sağlık çalışanlarının sosyo-demografik özellikleri, COVID-19 semptomları ve Ct değerleri arasındaki ilişkiler incelenmiş ve olası bulaş kaynağı araştırılmıştır. Ancak, RT-qPCR yönteminde kullanılan reaksiyon kiti, hedeflenen gen bölgesi, PCR cihazı, örneğin kalitesi gibi PCR reaksiyonunu etkileyen faktörler Ct değerini etkilemektedir (16, 33). Ayrıca sağlık çalışanlarının örneklerinden viral genom analizi yapılmadığı için bulaş kaynağını kesin olarak ortaya koymak zordur.

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 pozitif sağlık çalışanlarının %59'unda Ct değeri düşük bulunmuştur. Olası bulaş kaynağı olarak, %22'sinin hasta bakımı ile ilişkili, %21'inin hastane içi sosyal ilişkiler ve %23,3'ünün hastane dışı bir kaynaktan bulaştığı belirlenmiştir. Elde ettiğimiz bulgular sağlık çalışanlarında görülen SARS-CoV-2 bulaşının büyük bir bölümünün hastane içerisinde gerçekleştiğini ancak hastane dışı temaslarda daha fazla viral yüke maruz kalındığını göstermiştir. Ayrıca hastalar ile fazla teması olmayan idari ve teknik personellerin de potansiyel bulaş kaynağı olabileceği görülmüştür. Bu durum, sağlık personellerinde bulaş riskini azaltmak için KKE kullanım kurallarına uyulması gerektiğini ve klinik dışında çalışan personellerin de iş arkadaşlarıyla temasları sırasında maske ve mesafe kurallarına

uyuması gerektiğini yeniden ortaya koymuştur. Sağlık çalışanlarında ateş, öksürük, solunum sıkıntısı ve halsizlik belirtilerinden herhangi birisinin varlığında Ct değerinin daha düşük (viral yükün daha yüksek)

olduğu belirlenmiştir. Bu belirtilerin varlığında sağlık çalışanlarına PCR testi yapılması ve test sonucu çıkıncaya kadar gerekli izolasyon önlemlerinin alınması bulaş olasılığını azaltacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:28.04.2021 ve Karar No: 2021/345).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten CD, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 2020;5:536-4.
2. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*, 2020;50(SI-1):563-70.
3. Kuşçu F, Taşova Y. COVID-19 Kliniği ve yönetimi. *Arşv Kay Tar Derg*, 2020;29:24-30.
4. Nienhaus A, Hod R. COVID-19 among health workers in Germany and Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*, 2020;17: 4881.
5. Barranco R, Ventura F. Covid-19 and infection in health-care workers: an emerging problem. *Med Leg J*, 2020;88(2): 65-6.
6. Keep health workers safe to keep patients safe: WHO. <https://www.who.int/news/item/17-09-2020-keep-healthworkers-safe-to-keep-patients-safe-who> World Health Organization, Erişim Tarihi:17.09. 2020.
7. Nguyen LH, Drew DA, Joshi AD, Guo CG, Ma W, Mehta RS, et al. Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*, 2020;5: 475-83.
8. COVID-19 nedeniyle kaybettiğimiz sağlık çalışanları Türkiye'nin her yerinde anıldı. *Türk Tabipleri Birliği*. https://www.ttb.org.tr/kollar/COVID19/haber_goster.php?Guid=97bfa578-92f1-11eb-9b30-af7a56403e78, Erişim Tarihi: 01.04.2021.
9. McDade TW, McNally EM, Zelikovich AS, D'Aquila R, Mustanski B, Miller A, et al. High seroprevalence for SARS-CoV-2 among household members of essential workers detected using a dried blood spot assay. *Plos One*, 2020;15(8):1-8.
10. Krastinova E, Garrait V, Lecam MT, Coste A, Varon E, Delacroix I, et al. Household transmission and incidence of positive SARS-CoV-2 RT-PCR in symptomatic healthcare workers, clinical course and outcome: a French hospital experience. *Occup Environ Med*, 2020;0:1-7.
11. Wang X, Zhou Q, He Y, Liu L, Ma X, Wei X, et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J*, 2020;55.
12. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife*, 2020;9:1-20.
13. Yapıcı G, Kurt AÖ, Solmaz ET, Tunç AY, Bozdağ F, Yalçın BNB, et al. Bir üniversite hastanesindeki sağlık çalışanlarının COVID-19 riskli temas durumlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2021;55(2):161-79.
14. Al-Kuwari MG, AbdulMalik MA, Al-Nuaimi AA, Abdulmajeed J, Al-Romaihi HE, Semaan S, et al. Epidemiology characteristics of COVID-19 infection amongst primary health care workers in Qatar: March-October 2020. *Front Public Health*, 2021;9:679254.
15. Drame M, Tabue TM, Proye E, Hequet F, Hentzien M, Kanagaratnam L, et al. Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19? *J Med Virol*, 2020;92(11):2312-13.
16. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A narrative systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther*, 2020; 9:573-86.
17. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis*, 2020;71(16):2252-54.
18. Sarkar B, Sinha RN, Sarkar K. Initial viral load of a COVID19-infected case indicated by its cycle threshold value of polymerase chain reaction could be used as a predictor of its transmissibility - an experience from Gujarat, India. *Indian J Community Med*, 2020;45(3):278-282.
19. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020;39:1059-61.

20. Symptoms of COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>, Erişim Tarihi: 14.06.2021.
21. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, Rabold EM, Buono S, Dietrich EA, et al. Epidemiological correlates of polymerase chain reaction cycle threshold values in the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*, 2020;72(11):761-7.
22. Chersich MF, Gray G, Fairlie L, Eichbaum Q, Mayhew S, Allwood B. COVID-19 in Africa: care and protection for frontline healthcare workers. *Glob Health*, 2020;16(1):46-56.
23. Shreffler J, Petrey J, Huecker M. The Impact of COVID-19 on healthcare worker wellness: A scoping review. *West J Emerg Med*, 2020;21(5):1059-66.
24. McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, Singh N, Lucas A, Sirianni V, et al. SARS-CoV-2 is associated with high viral loads in asymptomatic and recently symptomatic healthcare workers. *PLoS One*, 2021;16(3):1-9.
25. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Bernal JL, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*, 2020;25(32):1-5.
26. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*, 2020;71(10):2663-6.
27. Binnicker MJ. Can the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 polymerase chain reaction cycle threshold value and time from symptom onset to testing predict infectivity? *Clin Infect Dis*, 2020;71(10):2667-68.
28. 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):656-7.
29. Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *arXiv*, 2020:2003.09320
30. Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, et al. Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. *BMJ Open Respir Res*, 2021;8(1):1-5.
31. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020;94:91-5.
32. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, 2020;34:101623.
33. Gülbudak H, Karvar Ş, Soydan G, Tezcan Ülger S, Kandemir Ö, Tamer L, et al. Comparison of real time pcr cycle threshold values in symptomatic and asymptomatic covid-19. Patients. *Mikrobiyol Bul*, 2021;55(3):435-44.