

Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia

Çin’de Wuhan’daki Yeni Coronavirüs ile İnfekte Pnömoni Vakalarının Erken Bulaş Dinamikleri

Qun Li, M. Med. Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, Yeqing Tong, et al. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.

Hazırlayan: Dr. Salih Cesur

ARKA PLAN

Yeni koronavirüs (2019-nCoV) ile enfekte ilk pnömoni (YKİP) vakaları, Aralık 2019 ve Ocak 2020’de Çin’in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde görülmüştür. Bu çalışmada YKİP vakalarının epidemiyolojik özelliklerini belirleme amacıyla Wuhan’da konfirme edilmiş ilk 425 verileri analiz edildi.

YÖNTEM

22 Ocak 2020’ye kadar bildirilen laboratuvar olarak konfirme edilmiş YKİP vakalarının demografik özellikleri, maruziyet öyküsü ve vakaların zaman çizelgeleri hakkında bilgi topladık. Olguların özelliklerini tanımladık ve temel epidemiyolojik zamanı-gecikme dağılımlarını (delay distribution) tahmin ettik. Ekspansiyel büyümenin erken döneminde, salgının iki katına çıkma süresini ve temel çoğalma sayısını tahmin ettik.

BULGULAR

İlk defa doğrulanmış 425 YKİP olgularının ortalama yaşı 59 idi ve olguların %56’sı erkekti. 1 Ocak 2020’den önce başlayan olguların büyük kısmında (%55) Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı ile bağlantı varken, daha sonraki vakalarda bu oran %8.6 idi. İnkübasyon periyodu ortalama 5.2 gün (% 95 GA:4.1-7.5 gün), olguların %95’i de 12.5 gün arasında dağılıyordu. Salgın her 7.4 günde bir iki katına çıkıyordu (% 95 GA; 1.4-3.9 gün).

SONUÇ

Bu bilgilere dayanarak, Aralık 2019’un ortasından bu yana yakın temaslar arasında insandan insana bulaşmanın gerçekleştiğine dair kanıtlar mevcut. Bulaşmayı önlemek ve azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemleri risk altındaki popülasyonlara uygulanmalıdır. (Çin Bilim ve Teknoloji Bakanlığı ve diğerleri tarafından finanse edilmektedir.)

MAKALE

Aralık 2019'dan beri, Çin'in merkezindeki 11 milyonluk büyük bir şehir olan Wuhan'da artan sayıda yeni koronavirüs (2019-nCoV) ile enfekte pnömoni (YKİP) vakaları tanımlandı. 29 Aralık 2019'da, Huanan (Güney Çin) Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile bağlantılı olan ilk 4 olgu, lokal hastaneler tarafından 2003'teki akut akut solunum sendromu (SARS) salgını sonrasında kurulan ve "etiyojisi bilinmeyen pnömoni" için bir sörveyans mekanizması kullanılarak tanımlandı. Bu makalede, Wuhan'da laboratuvar olarak doğrulanmış ilk 425 olgunun verilerinin analizini YKİP olgularının epidemiyolojik özellikleri ve bulaş dinamiklerini tanımlamak amacıyla sunduk

YÖNTEM

VERİ KAYNAKLARI

İlk vakalar "etiyojisi bilinmeyen pnömoni" sörveyans mekanizması ile tanımlandı.

Etiyojisi bilinmeyen pnömoni, hastalığa sebep olan etken olmaksızın aşağıdaki kriterleri tam karşılayan hastalık olarak tanımlandı: ateş (≥ 38 ° C), pnömoninin radyografik kanıtları, düşük veya normal lökosit sayısı veya düşük lenfosit sayısı ve standart klinik kılavuzlara göre 3 ila 5 gün süreyle uygulanan antimikrobiyal tedaviden sonra semptomatik iyileşme olmayan olgular olarak tanımlandı. Pnömoni olgularının tanımlanmasına yanıt olarak ve erken tanı duyarlılığını artırmak amacıyla, aşağıda tarif edilen vaka tanımlarını kullanarak 3 Ocak 2020'de olası vakaları tanımlamak için özel bir sörveyans protokolü geliştirildi.

Bir kez olası vaka tanımlandıktan sonra Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Çin CDC) ile birlikte il, yerel belediye CDC'leri ve vilayet CDC'leri üyelerinden oluşan saha epidemiyolojisi ekibi ayrıntılı saha araştırmalarını başlatmak için bilgilendirildi ve solunum örnekleri Beijing'deki Ulusal Viral Hastalık Kontrol ve Önleme Merkez Enstitüsü'nde toplandı. Çin CDC, yerel CDC personelinde oluşan bir ekip, şüphelenilen ve doğrulanan 2019-nCoV vakaları için ayrıntılı saha araştırmaları gerçekleştirdi.

Veriler, enfekte kişiler, akrabaları, yakın temasları ve sağlık çalışanları ile yapılan görüşmeler sonucunda standart formlarda toplandı. Hastalığın başladığı tarihler, klinik tesislere ziyaretler, hastaneye yatış ve klinik sonuçlar hakkında bilgiler toplandı. Epidemiyolojik veriler yüz yüze görüşmeler ve saha raporları ile elde edildi. Araştırmacılar, hastalık başlangıcından önceki 2 hafta boyunca, özellikle Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı veya söz konusu pazar veya diğer pazarlar gibi ilgili ortamlarda mevcut olduğu varsayılan herhangi

bir vahşi hayvana maruz kalma tarihleri, süreleri, sıklığı ve maruziyet şekli dahil olmak üzere maruziyet öyküsünü belirlemek için tüm infekte hastalar ve akrabalarıyla görüştüler.

VAKA TANIMLARI

Şüpheli YKİP için başlangıç çalışma vakası tanımları, 2003 ve 2012 yıllarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS ve MERS-Co için önerilen vaka tanımları esas alınarak yapıldı (yukarıda mevcut).

Doğrulanmış vaka, solunum örneğinde 2019 yeni koronavirüs (nCoV- 2019) için pozitiflik saptanan olguları kapsıyordu. Solunum örneğinde pozitif test sonucu için birbirini izleyen üç yöntemden en az birinin pozitif olması gerekiyordu. Bu üç tanı yöntemi; 2019-nCoV izolasyonu veya 2019-nCoV için en az iki RT-PCR test sonucu veya genetik sekanslamada 2019-nCoV ile eşleşme olması şeklinde tanımlandı.

LABORATUVAR TESTLERİ

2019-nCoV laboratuvar test değerlendirmeleri önceki DSÖ öneri baz alınarak yapıldı. Hastalardan üst ve alt solunum yolu örnekleri elde edildi. RNA ekstrakte edildi ve 2019-nCoV için spesifik primerler ve probalar ile gerçek zamanlı RT-PCR ile test edildi. Testler, Hubei (eyalet) CDC'sinde biyogüvenlik seviye 2 laboratuvarında ve daha sonra Çin CDC'sindeki Ulusal Viral Hastalık Kontrol Enstitüsü'nde gerçekleştirildi. Genom, hastadan alınan bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinde Sanger sekanslama, Illumina sekanslama veya nanopore sekanslama olmak üzere üç yöntemden biriyle tanımlandı. Solunum örnekleri Çin CDC'sindeki gelişmiş biyogüvenlik seviye 3 laboratuvarında viral izolasyon için hücre kültürüne ekildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

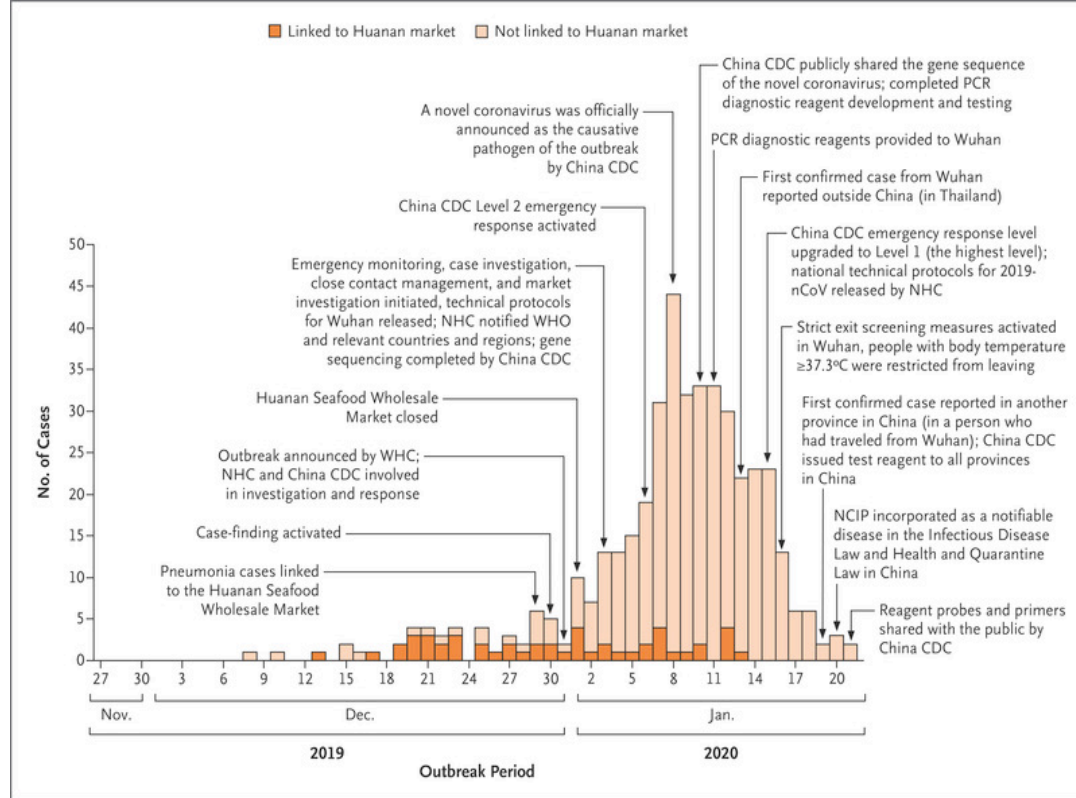
Salgın eğrisi, hastalık başlangıç tarihine göre oluşturuldu ve yorumlamaya yardımcı olmak için salgın belirleme ve kontrol önlemleriyle ilgili önemli tarihler işaretlendi. Demografik özellikler, maruziyetler ve sağlık çalışanlarının durumunu kapsayacak şekilde vaka özellikleri tanımlandı. Kuluçka dönemi dağılımı (yani, enfeksiyondan hastalık başlangıcına kadar olan zaman periyodu), ayrıntılı bilgi bulunan vakaların bir alt kümesinde maruziyet öykülerine ve başlangıç tarihlerine ilişkin verilere bir log-normal dağılımın yerleştirilmesiyle tahmin edildi.

Salgın büyüme oranını, 10 Aralık ile 4 Ocak arasında başlayan hastalık vakalarına ilişkin verileri analiz ederek tahmin ettik, çünkü belirlenen enfeksiyonların oranının, 31 Aralık'ta Wuhan'daki salgının resmi açıklamasından kısa bir süre sonra artacağını tahmin ettik. Bulaş modelini (yenileme denklemlerinin kullanımı ile formüle edildi) başlangıç tarihi Huanan Deniz

Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile bağlantılı olmayan zoonotik infeksiyonlar ile başlangıç tarihlerine yerleştirdik ve bu modeli salgın büyüme oranını, salgın iki katına çıkma süresini ve bir hastanın infeksiyöz dönemde infekte ettiği insan sayısını (R0) elde ettik.

BULGULAR

Şekil 1’de gösterildi.



Şekil 1. Wuhan, Çin’deki hastalık başlangıcında doğrulanmış ilk 425 2019-nCoV ile infekte pnömoni vakaları (YKİP)’nin dağılımı

Tablo1. Wuhan’da 22 Ocak’a kadarki yeni coronavirüsle infekte pnömonili hastaların karakteristik özellikleri

Hastaların median yaşı 59’du (aralık, 15-89) ve 425 hastanın 240’ı (% 56) erkekti. 15 yaşın altındaki çocuklarda vaka olmadı.

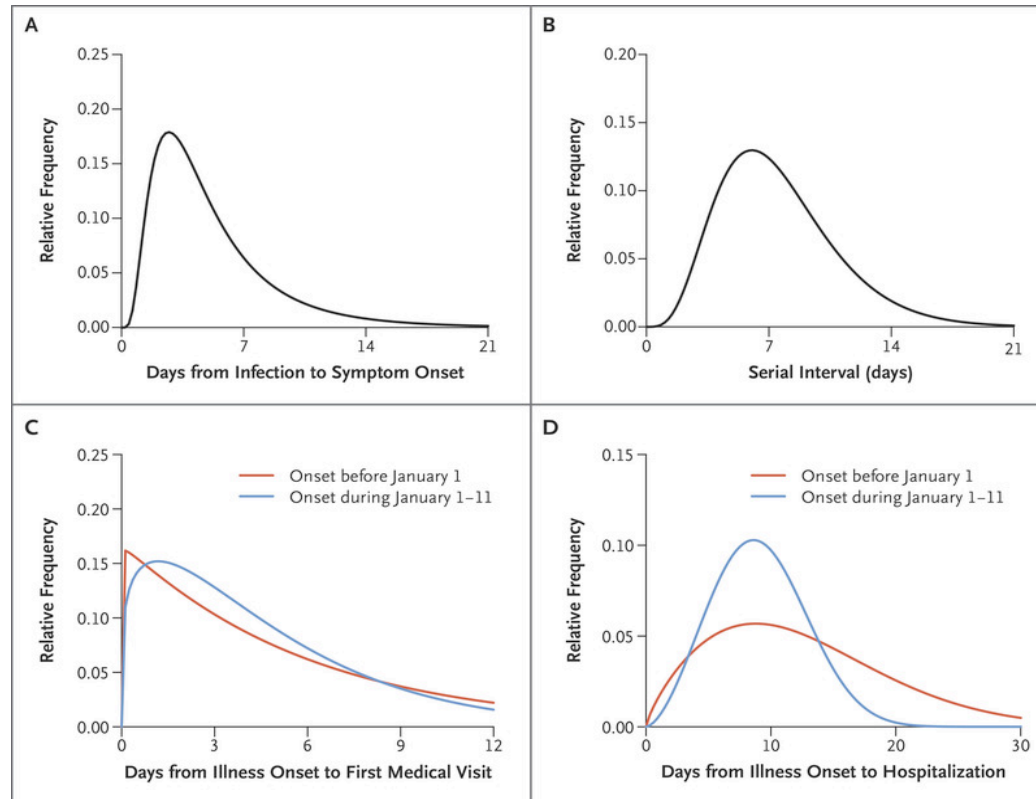
Olguların özelliklerini üç zaman diliminde inceledik: ilk dönem Huanan Su Ürünleri Toptan Satış Piyasasının kapatıldığı tarih olan 1 Ocak’tan önce hastalık başlangıcı olan hastalardı; ikinci periyot, Wuhan’da RT-PCR reaktiflerinin temin edildiği tarih olan 1 Ocak ile 11 Ocak arasındaki vakalardı; üçüncü dönem ise 12 Ocak ve sonrasında hastalık başlayan vakalardı (Tablo 1). Daha erken başlayan hastalar biraz daha gençti, erkek olma olasılığı daha yüksekti

ve Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı'na maruziyet çok daha yüksekti. Sağlık çalışanlarındaki vakaların oranı üç dönem boyunca kademeli olarak arttı (Tablo 1).

Table 1. Characteristics of Patients with Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan as of January 22, 2020.*

Characteristic	Before January 1 (N=47)	January 1–January 11 (N=248)	January 12–January 22 (N=130)
Median age (range) — yr	56 (26–82)	60 (21–89)	61 (15–89)
Age group — no./total no. (%)			
<15 yr	0/47	0/248	0/130
15–44 yr	12/47 (26)	39/248 (16)	33/130 (25)
45–64 yr	24/47 (51)	106/248 (43)	49/130 (38)
≥65 yr	11/47 (23)	103/248 (42)	48/130 (37)
Male sex — no./total no. (%)	31/47 (66)	147/248 (59)	62/130 (48)
Exposure history — no./total no. (%)			
Wet market exposure	30/47 (64)	32/196 (16)	5/81 (6)
Huanan Seafood Wholesale Market	26/47 (55)	19/196 (10)	5/81 (6)
Other wet market but not Huanan Seafood Wholesale Market	4/47 (9)	13/196 (7)	0/81
Contact with another person with respiratory symptoms	14/47 (30)	30/196 (15)	21/83 (25)
No exposure to either market or person with respiratory symptoms	12/47 (26)	141/196 (72)	59/81 (73)
Health care worker — no./total no. (%)	0/47	7/248 (3)	8/122 (7)

* Reduced denominators indicate missing data. Percentages may not total 100 because of rounding.



Doğrulanmış 10 vakanın maruziyetle ilgili verileri incelendiğinde: Ortalama inkübasyon süresinin 5,2 gün (% 95 güven aralığı [CI], 4,1 ile 7 gün arası); dağılımın %95'i içinde 12.5 gün (% 95 CI, 9.2-18 gün) (Şekil 2A). Şekil 3'te gösterilen 5 vaka kümesi hakkında bilgi edindik. Bu kümelerde 6 çift vakanın hastalık başlangıç tarihlerine dayanarak, seri aralık dağılımının ortalama 7.5 ± 3.4 olduğunu tahmin ettik. (Şekil 2B). 4 Ocak 2020'ye kadar olan salgın eğrisinde salgın büyüme oranı günde 0.10 (% 95 CI, 0.050 ila 0.16) ve iki katına çıkma süresi 7.4 gündü (% 95 CI, 4.2 ila 14). Yukarıdaki seri aralık dağılımını kullanarak, R0'ın (bir hastanın enfeksiyöz dönemde infekte ettiği insan sayısını) 2.2 (% 95 CI, 1.4 ila 3.9) olduğunu tahmin ettik. 1 Ocak'tan önceki 45 hasta için hastalık başlangıcından ilk tıbbi muayeneye kadar geçen sürenin ortalama 5.8 gün (% 95 CI, 4.3 ila 7.5) olduğu tahmin edildi; bu, süre hastalık başlangıcı 1 ve 11 Ocak olan 207 hasta için ortalama 4.6 gün (% 95 CI, 4.1 ila 5.1) (Şekil 2C). Hastalığın başlangıcından hastaneye yatışına kadar geçen ortalama sürenin 1 Ocak'tan önce başlayan 44 hasta için 12.5 gün (% 95 CI, 10.3 ila 14.8) olduğu ve bu hastalıkların 1 ila 11 Ocak arasında başlamış olan 189 hastadan ortalama, 9.1 gün; daha uzun olduğu tahmin edildi. (Şekil 2D).

TARTIŞMA

En erkek vakaların büyük kısmı Huanan Deniz Ürünleri Satış pazarı ile bağlantılı olsa da, hastalar zoonotik veya çevresel maruziyetle infekte olmuş olabilirdi, şimdi ise artık insandan insana bulaş olduğu ve salgının giderek arttığı açıktır.

Yaklaşık 2.2'lik bir R0 tahmin ettik, bu da ortalama olarak her hastanın diğer 2.2 kişiye enfeksiyon yaydığı anlamına geliyor. Genel olarak, R0 1'den büyük olduğu sürece salgın artacaktır ve kontrol önlemleri bu sayıyı 1'in altına indirmeyi amaçlamaktadır. SARS'ın R0'ı 3,12 civarında olup salgın hasta izolasyonu ve dikkatli enfeksiyon kontrol önlemleriyle başarıyla kontrol altına alınmıştır.

YKİP olgularındaki enfeksiyon kontrolündeki güçlükler; çok sayıda hafif enfeksiyonu olan olguların varlığı ve olguların ve yakın temaslılarının izolasyonu için kaynakların sınırlı olması.

R0 tahminimiz 4 Ocak'a kadar olan dönemle sınırlıydı, çünkü salgın farkındalığının artması ve son haftalarda testlerin kullanılabilirliğindeki artış, tespit edilen enfeksiyon oranlarını artıracaktır.

23 Ocak'tan bu yana Wuhan ve komşu şehirlerdeki popülasyonun karantinası ile olguların vakaların ülkenin geri kalanına ve yurtdışına yayılması azaltmasına rağmen, şimdi benzer

yoğunluklarda diğer bölgelerde lokal bulaşın olup olmadığını belirlemek öncelik olacaktır. Erken olguların azının çocuklarda meydana geldiği ve 425 vakanın neredeyse yarısının 60 yaş ve üstü erişkinlerde olması dikkat çekicidir, ancak vaka tanımımız, tıbbi müdahaleyi gerektirecek kadar şiddetli bir hastalığı tanımlamasına rağmen, eşlik eden durumların mevcudiyetine göre vaka tanımı değişebilir. Ayrıca, çocukların enfekte olma olasılığı daha düşük olabilir veya enfekte olursa daha hafif semptomlar gösterebilir ve bu durumlardan herhangi biri doğrulanan vaka sayısında yetersiz temsil edilmesini açıklayabilir. Salgının ilk dalgasından sonraki serosürveys çalışması bu soruyu netleştirecektir. Sağlık çalışanlarında enfeksiyonlar tespit edilmesine rağmen, oran SARS ve MERS salgınları kadar yüksek olmamıştır. SARS ve MERS salgınlarının özelliklerinden biri bulaşıcılıkta heterojenlik ve özellikle süper yayılma olaylarının ortaya çıkmasıdır. Özellikle YKİP için süper yayılma olayları henüz tanımlanmamıştır, ancak epidemilerle birlikte bir özellik haline gelebilirler. Hastalığın başlangıcı ile tıbbi yardım alınmasına kadar olan gecikmeler genellikle kısa olmasına rağmen, hastaneye yatıştaki gecikmeler çok daha uzundu ve hastaların % 89'u hastalığın en az 5. gününe kadar hastaneye yatırılmadı (Şekil 2). Bu, hastalığın daha erken dönemde vakaların tanımlanması ve izole edilmesindeki güçlükleri gösterir. Hem lokal yayılmayan yerlerde kontrol altına alma stratejisinin bir parçası olarak hem de vakaların daha erken yönetimi amacıyla polikliniklerde ve acil servislerde proaktif vaka tespiti için test yapılması gerekebilir. Proaktif yaklaşım subklinik enfeksiyonlar hakkında da önemli bilgiler sağlayabilir. İnkübasyon süresi dağılımına ilişkin ön tahminimiz, 14 günlük tıbbi gözlem süresini veya etkene maruz kalan kişiler için karantinayı destekleyen önemli kanıtlar sunmaktadır. YKİP'nin epidemiyolojik özellikleri hakkında daha fazla veri elde edildiğinde, SARS ve MERS'in benzer özellikleriyle ve insanlarda endemik olan dört koronavirüs ile ayrıntılı bir karşılaştırma yapma olanağı olacaktır.

Sonuç olarak, bu aşamada Wuhan'da YKİP vakalarının yaklaşık her 7.4 günde bir iki katına çıktığını saptadık. Yakın temaslar arasında insandan insana bulaş Aralık ortasından şu ana kadar gerçekleşti ve bundan sonraki bir ay içinde yavaş yavaş yayıldı. Sonraki acil adımlar, topluluktaki bulaşmayı azaltmak için en etkili kontrol önlemlerinin alınmasını içerir. Epidemiyolojideki herhangi bir değişikliği tanımlamak için vakaların özellikleri izlenmeye devam edilmelidir. Örneğin daha genç yaş gruplarındaki veya sağlık çalışanlarındaki kişiler arasındaki enfeksiyonlarda artışı gözlemlemeye devam edilmelidir.