

FIP SAĞLIK DANIŞMANLIĞI

COVID-19:
Tanı testi yöntem ve araçlarının
değerlendirilmesi

ULUSLARARASI ECZACILIK FEDERASYONU

COVID-19: TANI TESTİ YÖNTEM VE ARAÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu ön kılavuz daha fazla bilgi ortaya çıktıkça güncellenecektir.

İçindekiler

Bu belgenin yazılış amacı	Error! Bookmark not defined.
Arkaplan dokümanları ve teşekkürler	Error! Bookmark not defined.
SARS-CoV-2 Korona virüsü: Testin temel unsurları	2
Antijen testlerinin anlaşılması	2
Antijen testlerinin çalışma biçimi	3
Antijen testlerinin yeri	3
DSÖ'nün hızlı antijen testlerinin kullanılmaması gerektiğini belirttiği durumlar	4
Antijen testi yaparken göz önünde bulundurulması gereken hususlar	5
Serolojik testlerin anlaşılması	5
Tanı testlerinin çalışma biçimi ve serolojik sonuçların değerlendirilmesi	6
Antikorların varlığı SARS-CoV2-ye karşı bağışıklık oluştuğu anlamına gelir mi?	7
Özet ve önemli noktalar	Error! Bookmark not defined.
Testler hakkında halka bilgilendirme yapmak	10
SARS-CoV-2 PCR (veya virolojik) ve antijen testleri hakkında genel bilgiler	10
Testlerle ilgili genel bilgiler	10
SARS-CoV-2 Virüsü testleri hakkında danışmanlık: Eczacılar için ipuçları	10
Test sonucu pozitif çıkan hastalara ne söylenmeli	10
Test sonucu negatif çıkan hastalara ne söylenmeli	Error! Bookmark not defined.
SARS-CoV-2 antikor testleri hakkında danışmanlık	11
Test sonucu pozitif çıkan hastalara ne söylenmeli	Error! Bookmark not defined.
Test sonucu negatif çıkan hastalara ne söylenmeli	Error! Bookmark not defined.
Eczacılar için önemli notlar	12
Hastalarla konuşurken göz önünde bulundurulması gereken hususlar	12
Belirli testlerle ilgili hastalara bilgilendirme yapmada önemli noktalar	12
Kaynakça	21
Geçerlilik	Error! Bookmark not defined.
Yasal sorumluluk	Error! Bookmark not defined.

Bu belgenin yazılış amacı

COVID-19 pandemisi dünyanın her yerinde birçok acıya yol açmış ve hastalar ve insan nüfusları için tanı testleri ihtiyacı doğurmuştur. Bu ihtiyaca karşılık olarak birçok örgüt ve üretici kullanım için çok sayıda COVID-19 testi geliştirdi. Bu belge, SARS-CoV-2 testleri ile ilgili hastaların kafasındaki soru işaretlerini gidermek için sahada faaliyet gösteren eczacılara kılavuzluk etmesi amacıyla FIP liderliği tarafından bir araya getirilen SARS-CoV-2 çalışma grubu tarafından oluşturulmuştur.

Tablo özetleri ve giriş materyalleri eczacıların mevcut testlerin anlayabilmelerini sağlayacaktır. Bu bilgiler, hasta başı testleri sağlayan ya da sağlamayan herkes için yararlı olabilir.

FIP Çalışma Grubu'nun üyeleri şunlardır:

Julien Fonsart, FIP Klinik Biyoloji Bölümü Başkanı; Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Bölümü, Lariboisiere Hastanesi; Grand Paris Üniversite Hastaneleri, Fransa

Jasminka Nakolajevic-Sarunac, kıdemli eczacı, Hunter New England Bölgesi, Avustralya

Ally Dering-Anderson, eczacı, Nebraska Üniversitesi Eczacılık Fakültesi üyesi, ABD

Zuzana Kusynová, eczacı, FIP Politika, Uygulama ve Uyumluluk Sorumlusu, Hollanda

Margaret Underwood, eczacılık öğrencisi, FIP stajyeri, ABD

Arkaplan dokümanları ve teşekkürler

SARS-CoV-2 için kullanılan iki yaygın test türü; mevcut enfeksiyonun teşhisinde kullanılan antijen/virolojik/moleküler testler ile geçmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kullanılan serolojik/antikor testleri bu belgede mercek altına alınmıştır. Tablolar ve bilgiler, mevcut en son kaynaklara (bkz: referanslar bölümü) ve Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları (ASHP) tarafından sağlanan bilgi ve tablolara dayanmaktadır. ASHP'nin COVID-19 kaynaklarının orijinal versiyonları ASHP [internet sitesinde](#) ve [test belgelerinde](#) bulunabilir.^{1,2}

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) Acil Kullanım izni (EUA) almış testleri ile ilgili bilgiler [burada](#) bulunabilir.³

Kanada Sağlık Kurumu'nun ruhsatlı ürünleri ile ilgili bilgiler [burada](#) bulunabilir.⁴

Avustralya Hükümeti Sağlık Bakanlığı'nın ruhsatlı ürünleri ile ilgili bilgiler [burada](#) bulunabilir.⁵

Ek olarak, Fransa'da yaygın olarak kullanılan testlerin benzer bir özeti [burada](#),⁶ Brezilya'daki testlerin özeti de [burada](#) bulunabilir.

SARS-CoV-2: Testin temel unsurları

Antijen testlerinin anlaşılması

Antijen testleri, nazofarengeal veya nazal numuneden SARS-CoV-2 virüsünün proteinlerinden birini (genellikle nükleokapsid protein/NP) tespit eder ve viral genomun gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) ile saptanması gibi SARS-CoV-2 enfeksiyonun erken teşhisini mümkün kılar. Viral antijenlerin saptanmasının verimliliğinin viral yükün kendisi ile ilişkili görüldüğü ve semptomların başlamasından sonraki günlerin sayısı ile azaldığı unutulmamalıdır. Bu nedenle tükürük numunelerinde RT-PCR için önerildiği gibi, antijen testi sonuçlarının yalnızca semptomların başlamasını izleyen yedi gün boyunca dikkate alınması önerilmektedir.

Referans testi (nazofarengeal sürüntü üzerinde gerçek zamanlı PCR) ile karşılaştırıldığında antijen testlerinin amacı, testin performansını ve sonuçların raporlanmasını hızlandırmak ve kolaylaştırmak, özellikle de viral bulaşma riskini azaltmaktır. Gerçekten de nazofarengeal veya nazal numune üzerinde gerçekleştirilen antijen testleri hızlı sonuç verebilir (15-30 dakika içinde), kullanımı ve yorumlanması kolay olabilir (COVID-19 serolojik testlerinin aksine, birkaç izotipin varlığı veya yokluğu nedeniyle). Burada temel prensip, genellikle manuel veya otomatik olarak çalışabilen immünokromatografiye dayanır. Testler çoğunlukla klinik laboratuvarlar tarafından gerçekleştirilen hızlı birim testleri (yani hızlı tanı testleri) ve diğer operatörler tarafından gerçekleştirilen hasta başı testleridir. Bununla birlikte, literatürde asemptomatik hastalarda temas takibi veya tarama bağlamında antijen testlerinin kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmadığı unutulmamalıdır.

Antijen testlerinin çalışma biçimi

Antijen testlerinin çoğu (Ag testleri), HIV, sıtma ve grip testi için yaygın olarak kullanılan, kullanımı kolay bir yanıl akış testi (kart test) formatını kullanan bir "sandviç" immün tespit yöntemi kullanır. Antijen testleri genellikle numune ve tampon için kuyucuklar içeren plastik bir kaset, bir nitroselüloz matrisi şeridi, konjuge hedef antijen-antikor komplekslerine özgü bağı antikor içeren bir test hattı ve konjuge antikora özgü bağı antikor içeren bir kontrol hattından oluşur. SARS-CoV-2 antijen testlerinde hedef analit genellikle virüsün nükleokapsid proteini ve göreceli olarak çok sayıda olması nedeniyle tercih edilir. Tipik olarak, zamanlayıcı dışında numune toplama malzemeleri de dahil olmak üzere testi gerçekleştirmek için gerekli olan tüm malzemeler ticari test kitinde mevcuttur.

Uygun numuneyi topladıktan ve test şeridine uyguladıktan sonra, test sonuçları bir okuyucu aletin yardımıyla veya yardımı olmadan 10 ile 30 dakika içinde okunabilir. Bir okuyucunun kullanılması test sonuçlarının yorumlanmasını standartlaştırır, farklı kişiler tarafından yapılan tahliller üzerine yapılan yorumlardaki farklılıkları azaltır, diğer yandan da yardımcı ekipman gerektirir. Hali hazırda üretilen testlerin çoğu, nazal veya nazofarengeal sürüntü örnekleri gerektirir, ancak şirketler, kullanım seçeneklerini potansiyel olarak genişletmek ve testlerin güvenilirliği ile verimliliğini güçlendirmek için tükürük, ağız sıvısı gibi alternatif numune türleri ve numune toplama sistemleri kullanarak testlerinin performansını değerlendirmek için çalışmalar yürütmektedir. Genel olarak, antijen testlerinin kullanım kolaylığı ve hızlı geri dönüş süresi, erken semptomları olan hastaların yerelde bulunabilen testlere geçerek teste erişimi genişletme ve tanıdaki gecikmeleri azaltma potansiyeli sunar. Antijen testleri kullanım kolaylığı sağlar ancak RT-PCR testlerine kıyasla hassasiyetleri daha azdır. SARS-CoV-2 antijen testlerinin çok azı sıkı bir değerlendirmeden geçmiştir.

Antijen testlerinin yeri

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, SARS-CoV-2 için referans RT-PCR testine kıyasla %80 duyarlılık ve \geq % 97 özgüllük ile antijen testleri, RT-PCR testleri mevcut olmadığında veya taramanın klinik faydası, sonuçların elde edilmesindeki gecikmeler nedeniyle tehlikeye girecekse SARS-CoV-2 enfeksiyonunu teşhis etmek için kullanılabilir.²³ Test sonuçları pozitif olan biriyle temasları doğrulanmadıkça, asemptomatik kişilerde antijen testi önerilmemektedir. Ayrıca, yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için DSÖ, hızlı antijen testlerinin kullanılmasını önermemektedir. Bu nedenle antijen testleri, düşük virüs dolaşımı koşullarında bir izleme aracı olarak önerilmemektedir. Bu durumda referans testi RT-PCR testi olacaktır. Testin performansını optimize etmek için DSÖ, antijen testinin eğitimli sağlık çalışanları tarafından üreticilerin talimatlarına sıkı sıkıya bağı olarak ve semptomların başlamasından sonraki beş ile yedi gün içinde yapılması gerektiğini belirtmektedir.

DSÖ'nün hızlı antijen testlerinin kullanılmaması gerektiğini belirttiği

Aşağıdaki durumlarda hızlı antijen testi kullanmayın:

Açıklaması

durumlar (mevcut veriler ışığında)

Doğrulanmış bir vakayla teması olmadıkça semptom göstermeyen kişilerde	Ön test olasılığı (testten önce hastanın epidemiyoloji, vaka teması ve klinik bulgulara dayalı olarak hastalığa yakalanma olasılığı) düşüktür.
Hiç vaka olmayan veya sadece tek tük vakaların olduğu yerlerde	Antijen testleri, bu şartlardaki rutin izleme amaçları veya vaka yönetimi için tavsiye edilmemektedir. Pozitif test sonuçları muhtemelen yanlış pozitif olacaktır. Bu koşullarda moleküler test tercih edilmelidir.
Uygun biyogüvenlik ve enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin eksik olduğu yerlerde	Sağlık çalışanlarını korumak için, COVID-19 şüphesi olan hastalardan herhangi bir test için solunum numunesi toplama işlemi, operatörlerin eldiven, önlük, maske ve yüz siperi veya gözlük takmasını gerektirir. ²⁴⁻²⁶
Hasta yönetimi test sonucuna göre değişmez	Test sonucu pozitif ve negatif hastalar, bilinmeyen veya düşük pozitif (PPV) ve / veya negatif prediktif değer (NPV) nedeniyle aynı şekilde tedavi edilecekse, testin getireceği bir fayda yoktur.
Havaalanı veya sınır giriş noktalarında tarama için	COVID-19 prevalansı seyahat eden insanlar arasında oldukça değişken olacaktır ve bu nedenle test sonuçlarının PPV veya NPV'sini belirlemek mümkün değildir. Pozitif ve negatif test sonuçları, karar verebilmek için PPV ve NPV'yi artırmak için doğrulama testi gerektirir.
Kan bağışından önce yapılan taramalarda	Antijen testinin pozitif sonuç vermesi, kandaki SARS-CoV-2 varlığıyla mutlaka ilişkili olmayabilir. Asemptomatik kan bağışçıları şüpheli vaka tanımına uymamaktadır. ²⁷

Antijen saptama testlerinin performansını birçok faktör etkileyebilir. Sonuç olarak, klinik ortamlardaki bulgular değişken olabilir. Antijen testi yapılırken aşağıdaki unsurlar dikkate alınmalıdır:

- Hasta faktörü, örneğin hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre ve hastanın bağışıklık durumu
- Numune türü (alt veya üst solunum yolu), saklama koşulları ile virüs taşıma ortamında seyreltme dahil olmak üzere numunenin işlenmesi ve kalitesi
- Viral antijen salınımının konsantrasyonu ve süresi, hedef antijendeki yapısal varyasyon ve diğer virüslerle çapraz reaksiyon dahil olmak üzere viral faktörler
- Bazı antijenler diğerlerinden daha yüksek konsantrasyonlarda üretildiğinden dolayı, spesifik protein hedefi, örneğin nükleokapsid ve dikenli proteinler
- Aşağıdakiler dahil olmak üzere ürün tasarımı ve kalitesi hususları:
 - Hedef antijenler için yetersiz antikor miktarı veya afinitesi (s)
 - Kötü ambalajlama ve uygun olmayan taşıma ve/veya saklama koşullarında ısı ve neme maruz kalma, testteki antikorları bozabilir
 - Test performansını etkileyebilecek net olmayan veya yanlış talimatlar
- Test operatörünün eğitimi veya yetkinliğinin yetersiz olması, antijen testinin hazırlanmasında, testin gerçekleştirilmesinde veya sonucun yorumlanmasında hatalı sonuçlara yol açabilir

Antijen testi yaparken göz önünde bulundurulması gereken hususlar

Antijen testlerinin gerçekleştirilmesi RT-PCR testlerinden çok daha kolay olsa da, belgelere, zamana veya hacme bağlı adımların yürütülmesine, saklama koşullarına, ekipman ve stok yönetimine ve raf ömrüne özen gösterilerek tedarikçi tarafından önerilen prosedürlerin sıkı bir şekilde takip edilmesini gerektirirler. Testi uygulayan herkes, numune toplama, ilgili biyogüvenlik, test performansı, sonuçların yorumlanması ve raporlanması ve ayrıca atık yönetimi konularında eğitilmelidir. Kalite kontrol önlemlerinin de uygulanması gerekmektedir.

Cihazla tayin sistemlerinin kullanımı, ek eğitim gereksinimleri (cihaz kullanımı, uygun kalibrasyon, hizmet gereksinimleri, çalışma koşulları) ve güvenilir bir elektrik kaynağı gibi altyapı gerektirir.

Numunenin toplanması antijen testlerinin performansını etkileyen en kritik faktörlerden biridir. Kullanım talimatları dikkatlice takip edilmeli ve numune toplayan tüm personel yöntem konusunda eğitilmelidir.

Bu testlerin her biri, toplanan numunenin işlenmesi için özel olarak belirtilen bir yonteme sahiptir. Talimatlara harfiyen uyulmalı ve alternatif çözümler kullanılmamalıdır (örn. seyreltme/karıştırma tamponu yerine su veya başka bir sıvı).

Testi yapan kişiler için biyogüvenlik gereksinimleri mutlaka yerine getirilmelidir: kişisel koruyucu ekipman, biyolojik tehlike atık torbaları ve iyi havalandırma gereklidir.

Serolojik testlerin anlaşılması

Serolojik (antikor) testler, mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonunu teşhis etmek için asla kullanılmamalıdır. Bu testler geçmiş enfeksiyonların bir göstergesi olarak kullanılırlar ve şu anda araştırmacılar, antikorların varlığının gelecekte COVID-19'a karşı bağışık oluşturduğu anlamına gelip gelmediğini bilmemektedir. Serolojik testlerin çoğu, yüksek derecede immünojenik SARS-CoV-2 proteinlerine, özellikle dışyüzey diken proteini (S) veya S1 alt birimine ve bunların hedef reseptör bağlanma alanını ve iç nükleoproteini (N) hedefleyen fraksiyonuna karşı antikorların saptanmasına dayanır. Serolojik test kitleri, sonuçları nitel (pozitif veya negatif) olan hızlı tanısıl immünokromatografik birim testleri (LIFA/lateral flow immunoassays/*yan akımlı immunoassay*) ve nicel olarak test edilen numunenin reaktivite indeksine ve bir eşik değerine göre sonuçları nitel veya yarı nicel olarak ifade edilen otomatik immünometrik testlere (ELISA, CLIA) ayrılmıştır. Bu otomatik testler, çok sayıda numunenin işlenmesine olanak tanır. Lusiferaz immünopresipitasyon testi (LIPS), S- akım testi, mikrodizi, Luminex veya sahte nötrleştirme veya nötralizasyon testleri gibi testler klinik araştırmada kullanılır.

Biyolojik uygulamalarda ELISA tipi tanı testleri ve hızlı immünokromatografik testler tıbbi biyoloji incelemeleridir. Bazı hızlı testler, klinik (veya tıbbi) laboratuvarın dışında sağlık uzmanları tarafından gerçekleştirilen hasta başı testleri (veya "hekim testleri") haline gelebilir. COVID-19 hekim testleri, SARS-CoV-2 antikorlarının tespiti için diğer serolojik testlerle aynı özellikleri (hassasiyet, özgüllük) taşısa da tıbbi laboratuvar testlerinin yerini alamaz. Hasta başı testleri, çoğunlukla kılcal damar üzerindeki kanın tamamı üzerinde gerçekleştirilirken, performanslarının değerlendirilmesi hastanede yatan hastaların plazması veya serumu üzerinde gerçekleştirilir. Testlerin CE işaretinin bir parçası olarak, üreticilerin testlerinin işlem görmemiş tam kan numuneleri üzerindeki performansını değerlendirmeleri gerektiği unutulmamalıdır. Ek olarak, çoğunlukla semptomatik olmayan veya düşük düzeyde semptom gösteren kişilerde gerçekleştirilirler ve bu, antikorların kinetiğini etkileyebilir.

Yakın zamanda (Temmuz 2020) yürütülen ve serolojik testlerin iç performansını analiz eden 40 bibliografik referansı kapsayan meta-analiz çalışmasının sistematik değerlendirilmesinde, bu testlerin %10'unun ayakta tedavi ortamında izlenen kişilerde gerçekleştirildiği gözlemlendi. Bu çalışmalardan ikisi hasta başı testleri içerirken çalışmalarda testlerin heterojenliği vurgulandı.

Tanı testlerinin çalışma biçimi ve serolojik sonuçların değerlendirilmesi

Kullanılabilir test kitlerinin sayısı arttıkça, hasta başı test sonuçlarının yorumlama kalitesine ihtiyatla yaklaşılması şiddetle tavsiye edilmektedir. Hastaların serolojik profilinin yorumlanması, bu testlerin yapıldığı bağlamdan bağımsız alınamaz ve bu durumda tanısalla yaklaşım, semptomlar ve epidemiyolojik durum dikkate alınmalıdır.

Antikor, virüsler dahil olmak üzere zararlı maddeler tespit edildiğinde vücudun bağışıklık sistemi tarafından üretilen bir proteindir. Protein N'ye karşı üretilen antikorlar, protein S'ye karşı üretilen antikorlardan daha erken tespit edilir. Bunlardan ikincisi nötralize edici antikorların varlığı ile iyi ilişkilidir.⁷ Şu anda mevcut test kitleri, bu antijenlerden yalnızca birini (N veya S proteini) belirlemeye yöneliktir.

Bir testin sonuçlarının kesin olarak yorumlanması, belirli bir popülasyon içinde test edilmekte olan enfeksiyonun prevalansına bağlıdır. Bu, pozitif belirleyicilik değerini (positive predictive value/PPV) belirler; bu da, tarama testi sonucu pozitif olan deneklerin gerçekten hastalığa sahip olma olasılığıdır.⁸ Serolojik testlerin PPV'si, çalışmaya dahil edilen popülasyonda COVID-19 prevalansına bağlı olduğundan, bu prevalans zayıf olduğunda sistematik serolojik testler yapmak uygun değildir. Duyarlılık ve özgüllüğün minimum eşik değerleri (sırasıyla %90 ve %98) kullanılarak gerçekleştirilen simülasyonlar, prevalans varsayımlarına göre tahmini değerleri göstermektedir.⁹ COVID-19 ile enfekte olan kişilerde PPV yükselmektedir.

İmmüoglobulinler (Ig) olarak da bilinen antikorlar, kazanılmış bağışıklığın bir parçası olarak virüsler dahil çeşitli uyarıcılara yanıt olarak insan bağışıklık sistemi tarafından üretilir. IgM ve IgG antikorları, SARS-CoV-2 hastalığındaki son rollerle hastalığa maruz kalmanın ve hastalığın ilerlemesinin farklı zaman çizelgelerini belirlemede belirli roller oynamaktadır. IgM, üretilen ilk antikorlardır ve aktif veya yeni bir enfeksiyonun göstergesi olabilir. En yaygın antikor türü olmasına rağmen IgG antikorları, enfeksiyondan sonra gelişir ve genellikle enfeksiyondan yaklaşık 7-10 gün sonrasına kadar ortaya çıkmaz. Anti-SARS-CoV-2 antikorlarının üretim kinetiği, temelde IgG ve IgM'nin tespit edilmesiyle belirlenir. Bununla birlikte, IgA saptanmasının, klinik belirtilerin başlangıcından ortalama beş gün sonra (üç ile altı gün) IgM saptanması ile eşzamanlı olduğu (15. günden 21. güne %90 ile %100 serokonversiyon oranıyla) birkaç çalışmada gösterilmiştir.¹⁰

IgM ve IgG'nin tespit edilmesi, klinik belirtilerin başlangıcından sonraki 5. ve 14. günler arasında, IgM için 5-12 gün ve IgG için de 14 günlük bir ortalama gecikme ile gözlenir.^{7, 10-16} Özel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu durumunda ise, IgM'ler enfeksiyonun başlamasından sonraki ilk dört hafta içinde tespit edilirken, IgG seviyeleri klinik belirtilerin başlamasından sonra 2. haftadan itibaren artar.¹⁷

Hümmoral yanıtın kinetiği çeşitli faktörlere göre değişir ve dolaşım sistemindeki antikorların yüksek titrelerine (bir kişinin kanındaki antikorların sayısını ölçerek) genellikle şiddetli COVID-19 vakalarında daha hızlı ulaşılır. Çin'in Wuhan bölgesinde 802 kişi arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, asemptomatik katılımcıların %21'inde serum örneklerinde ardışık SARS-CoV-2 RT-PCR (ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu) yapıldı. Çalışmanın sonuçları, IgG tipi antikorlar için pozitiflik oranının semptomatik kişilerden oluşan kohortta asemptomatik kohorta göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹⁷ Bununla birlikte, yüksek antikor titresi her zaman virüsün ortadan kaldırılmasıyla ilişkili değildir; çok değişkenli analizin klinik şiddetiyle bağımsız olarak ilişkilidir.^{10, 11, 16}

Viral RNA'nın (bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'nin küçük parçalarının kopyalarını ölçmek için kullanılan PCR benzeri moleküler bir yöntem) ve antikorların paralel tespiti, hastalığın evriminin ilk haftasından sonra COVID-19 enfeksiyonunun teşhisinin hassasiyetini artırır.^{10, 16}

Gruplandırılmış vakaların araştırılmasının bir parçası olarak seçilen ve zayıf semptom gösteren kişilerde COVID-19 olabileceği düşünülen belirtilerden yaklaşık iki

hafta sonra seropozitiflik oranı, kullanılan testlere bağlı olarak ortalama %32 (%27-37) olmuştur.⁷

Antikorların varlığı SARS-CoV2-ye karşı bağışıklık oluştuğu anlamına gelir mi?

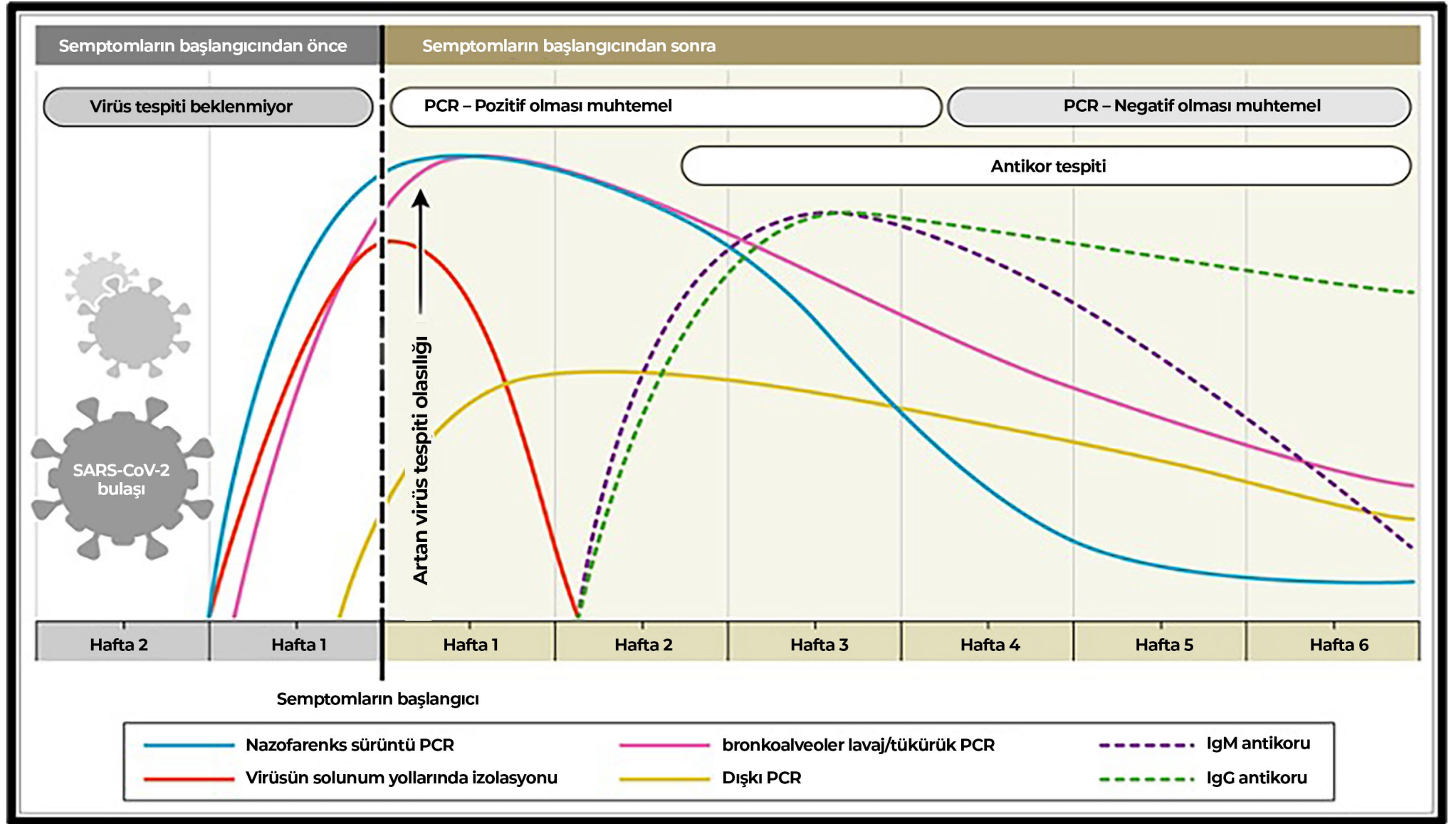
Bu yeni virüsün henüz tam olarak anlaşılmasından dolayı, koruma düzeyini (bağışıklık süresi, COVID-19'a yeniden yakalanma ihtimaline karşı koruma sağlamak için nötralize edici antikorların titresi) belirlemek için henüz çok erken. Bu alanda yürütülen birkaç çalışma, COVID-19'dan iyileşen kişilerde tespit edilen antikorların nötrleştirici olduğunu ve klinik belirtilerin başlamasından 7-15 gün sonra görüldüğünü göstermektedir.^{7, 14, 18}

Nötralize edici antikorların titresi hastalığın süresi ile ilişkili değildir, ancak 50 yaş ve üstü hastaların titrelerinde daha fazla nötralize edici antikor olduğu görülmüştür. Nötralizasyon yanıtı da semptomlara bağlı olarak değişirken hafif semptom gösteren kişilerde semptomların başlangıcından sonraki 15 gün içinde daha düşük nötralizasyon oranı, ancak bir ay sonra karşılaştırılabilir.^{7, 19, 20} Hafif SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastane personelinden alınan numunelerin sırasıyla %79, %92 ve %98'inde semptomların başlangıcından 13-20, 21-27 ve 28-41 gün sonra nötralize edici antikorlar tespit edilmiştir.

Virolojik belirteç arayışı için 2020 Nisan ayı başında, SARS-CoV-2'nin aktif olarak dolaşımında olduğu bir zamanda, İtalya'nın Lombardiya kentinde 390 kan bağışçısı ile gerçekleştirilen virolojik belirteç arayışına girildi (Çalışma esnasında 20 Şubat'tan 27 Nisan'a kadar bu bölgede kan bağışı toplamak yasaklandı). Klinik araştırmada kan bağışı alındıktan sonraki 30 gün içinde donörlerden 20'sinin nazofarengeal ve serum numunelerinde COVID-19 olabileceği anlamına gelen klinik belirtiler olduğu gözlemlendi. Kalan donörlerin %23'ünde (n = 91) nötralize edici antikorlar mevcuttu ve bunların %65'ten fazlası düşük titreye sahipti. SARS-CoV-2 RNA, donörlerin %4,3'ünde (n=20) tespit edilmiştir ve bunlardan üçü de nötralize edici antikorlara sahipti.²¹ Bu veriler, nötralize edici antikorların varlığı ile bu antikorların SARS-CoV-2 ile enfeksiyona karşı koruma seviyesi arasındaki ilişki ile ilgili çalışmaların devam etmesi gerekliliğinin çizmektedir.

Hümmoral yanıtın zamanı, enfeksiyondan iki ile üç ay sonra gözlenen IgG tipi antikorların titresindeki düşme ve nötralize edici antikorlar ile sınırlı görünmektedir. Bu durum, özellikle asemptomatik veya zayıf semptom gösteren kişilerde görülmektedir (bkz: Şekil 1).^{20, 22}

Şekil. 1 Semptom başlangıcına göre SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespiti için tanı testlerinin zaman içinde tahmini varyasyonu



Birkaç yayınlanmış raporda sunulan tahmini zaman aralıkları ve viral saptama oranları. SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu anlamına gelmektedir.

Kaynak: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020 May 6. doi: 10.1001/jama.2020.8259

Özetle:

- SARS-CoV-2'nin RT-PCR ile saptanması, klinik belirtilerin başlamasından sonraki ilk iki hafta içinde akut fazdaki COVID-19'nin teşhisi için güçlü bir yöntemdir.
- SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teşhisi için antijen testlerinin kullanımı daha kısıtlayıcı bir seçenektir ve eczacıların başvurması ve saygı göstermesi gereken ulusal sağlık kurumlarının organizasyonel seçimlerine bağlıdır.
- IgG-tipi anti-SARS CoV-2 antikorlarının varlığı, klinik belirti ve semptomların başlamasından iki ile üç hafta sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonunun retrospektif teşhisine olanak tanır.
- IgM-tipi anti-SARS-CoV-2 antikorlarının varlığı, yakın zamanda gerçekleşen bir enfeksiyonun belirtisidir.
- COVID-19'un akut fazı sırasında, serum antikorları otomatik immüno-metrik teknik veya hızlı immüno-kromatografik test ile tespit edilebilir. Nötralize edici antikorlar daha sonra nötralizasyon tekniği ile tespit edilir (rutin laboratuvar uygulamalarında yapılmaz), daha sonra asemptomatik veya zayıf semptom gösteren vakalarda tespit edilir.
- Asemptomatik veya zayıf semptom gösteren kişilerde IgM tipi antikorların titresi, hastalığı daha şiddetli geçiren hastalara kıyasla daha düşüktür.
- Tıbbi biyoloji uygulamasında tespit edilen antikorlar virüse maruziyeti yansıtır. Antikorlar ile onların koruyuculukları arasındaki ilişki kanıtlanmayı beklemektedir.
- SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında nötralize edici tipte bir immün yanıt tespit edilmiştir, ancak bu yanıtın enfeksiyondan iki ile üç ay sonra, özellikle asemptomatik ve zayıf semptom gösteren kişilerde azaldığı görülmektedir.
- SARS-CoV-2 test kitlerinin sayısında yaşanan artış, yerel ve ulusal düzenleyici kurumları, kalite standartlarını sağlamak için bu testleri titizlikle değerlendirmeye ve uygun testleri kamu kullanımı için doğrulamaya yönlendirdi. Kullanılacak onaylanmış test cihazlarıyla ilgili olarak bu düzenleyici kurumların kılavuzları takip edilmeli.
- SARS-CoV-2 testi için hızla ortaya çıkan yeni teknolojilerin sayısı ve virüsün dinamik doğasıyla birlikte ele alındığında, hastane dışında kullanım için bu tür teknolojileri bütün boyutlarıyla ele almak ve onlara tedbirle yaklaşmak önemlidir.
- Hücre aracılı immün yanıtın hala belgelenmesi gerekliken, humoral yanıtın dinamikleri ve kalitesi hakkında da daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç vardır.

Testler hakkında halka bilgilendirme yapmak

SARS-CoV-2 PCR (veya virolojik) ve antijen testi hakkında genel bilgiler

Herkesin test edilmesine gerek yoktur. Bununla birlikte, virüse maruz kaldığı bilinen, test sonucu pozitif olan bir kişiyle yaşayan veya salgından aşırı etkilenen bölgelere yakın zamanda seyahat eden kişilerin test edilmesi gerekebilir.

Viral semptomları olan hastaların da test edilmesi gerekebilir. Bu semptomlar aşağıdakileri içerir:

- 37,5–38°C / 99,4–100,4°F'den yüksek ateş
- Üretken olmayan (balgamsız, kuru) öksürük
- Burun akıntısı
- Vücut ağrıları
- Kas ve/veya eklem ağrısı
- Baş ağrısı
- Mide bulantısı, kusma ve ishal
- Aşırı yorgunluk, halsizlik
- Ayak parmaklarında renk koyulaşması
- İştah kaybı
- Koku veya tat alma duyusunun kaybı

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısı, solunum yolundan alınan numunelerde viral genomun veya virüsün saptanmasına (virolojik ve antijen testleri) veya özellikle enfeksiyon sonrası tanı bağlamında, yerel sağlık yetkililerinden gelen belli bazı endikasyonlarda anti-SARS-CoV-2 antikorlarının saptanmasına dayanır.

Testler hakkında genel bilgiler

- Testler mükemmel değildir ve bazen yanlış sonuçlar verebilir.
- Testin zamanlaması sonuçların değerini etkileyebilir.
- Testlerin çok erken veya geç yapılması yanlış negatif sonuç verebilir.

SARS-CoV-2 testi hakkında danışmanlık

Test sonucu pozitif çıkan bir hastaya ne söylenmeli

- Bu virüse sahip olmanız hastalığı başka insanlara bulaştırabileceğiniz anlamına gelir.
- Sosyal mesafe kurallarına uymanız, maske takmanız, ellerinizi sık sık yıkmanız ve yerel sağlık yetkililerinin tüm tavsiyelerine uymanız gerekir.
- Virüs taşıdığınız için, sağlık uzmanınız size normal günlük aktivitelerinize devam etmek için yeterince iyi olduğunuzu söyleyene kadar evde kalmalı ve mümkünse başkalarıyla yakın temastan kaçınmalısınız.
- Başkalarıyla birlikte yaşıyorsanız, virüsün onlara yayılmasını önlemek için göz önünde bulundurmanız gereken bazı hususlar şunlardır.
- Diğerlerinden mümkün olduğunca ayrı kalın
- Başka bir kişiyle aynı odadayken maske takın
- Varsa ayrı bir banyo kullanın
- Evin ortak kullanım alanlarının yüzeylerini mümkün olduğunca silin
- Ciddi hastalık riski taşıyan kişilerle (yaşlılar, bağışıklık sistemi zayıf olanlar, kalp, akciğer veya böbrek rahatsızlığı veya şeker hastalığı olanlar) aynı odayı paylaşmayın
- Test sonucunuzun pozitif çıkması virüsü ne zaman ve nasıl kaptığınızı bize söylemez.
- Sağlık durumunuzu izlemelisiniz.
- Günde iki kez ateşinizi ölçün
- Nefes almakta zorlandığınızı fark ederseniz sağlık uzmanınızla iletişime geçin

- Kendiniz veya çevrenizdeki insanlarda konfüzyon görüldüğünü veya bilişsel odaklanma konusunda giderek daha fazla zorlandığınızı fark ederseniz sağlık uzmanınızla iletişime geçin.
- Yorgun olmayı bekleyin.
- İyileşme zamanı alacaktır. İyi ve kötü günler yaşayacaksınız, bu beklenen bir şeydir. Mümkün olduğunca dinlenmek önemlidir.
- Virüs, klinik belirtilerin başlamasından bir ile iki gün önce tespit edilir ve orta dereceli COVID-19 vakalarında sekiz güne kadar, hatta daha şiddetli vakalarda ise klinik belirtilerin başlamasından iki ile dört hafta sonra devam edebilir.
- Test sonucunun negatif çıkmasından birkaç gün veya birkaç hafta sonra virolojik testlerin pozitif sonuç verdiği daha önce gözlemlenmiştir; bu kişilerin iyileştiği kabul edildiğinde buna bazen yeniden ortaya çıkan klinik solunum belirtileri eşlik eder.

Test sonucu negatif çıkan bir hastaya ne söylenmeli

- Negatif bir test sonucu, virüsün sizde olmadığı anlamına gelmez; bu, testin virüsü tanımlayamadığı anlamına gelir.
- Her şeye rağmen sosyal mesafe kurallarına uymalı, maske takmalı, ellerinizi sık yıkamalı ve yerel sağlık yetkililerinin tüm tavsiyelerine uymalısınız.
- Test sonuçlarının pozitif çıkması bir haftayı bulabilir.
- Virolojik testler semptomların başlamasından üç ile dört hafta sonra negatif olur.
- COVID-19 belirtileri geliştirirseniz yeniden test edilmeniz gerekebilir.

SARS-CoV-2 antikor testleri hakkında danışmanlık

Test sonucu pozitif çıkan hastalara ne söylenmeli

- Pozitif bir antikor testi virüsün vücuttan atıldığını gösterir.
- Antikorların bu virüse karşı tam koruma sağladığına dair henüz kanıtımız yok. Gerekli tüm güvenlik önlemlerini uygulamaya devam edin (sosyal mesafe, el yıkama, maske takma, öksürürken veya hapsirirken ağzınızı ve burnunuzu kapatma) ve yerel sağlık yetkililerinin tüm tavsiyelerine uyun.
- Antikor testinin pozitif sonuç vermesi, daha önce virüsün size bulaştığını gösterir (diğer koronavirüsleri ile bir etkileşim olabilir).
- IgM-tipi anti-SARS-CoV-2 antikorların varlığı, yakın zamanda geçirilen enfeksiyonun bir göstergesidir.
- Reçeteye doğrudan veya bir ilaç laboratuvarında dolaylı olarak serolojik inceleme yaparak hızlı testin sonuçlarını doğrulamaktan çekinmeyin.
- COVID-19'in uzun vadeli etkileri solunumunuzu veya kalbinizi etkileyebilir. Tüm sağlık hizmeti sunucularına enfekte olduğunuzu söylemeniz ve izlenmeniz önemlidir.

Test sonucu negatif çıkan hastalara ne söylenmeli

- Antikorlar, semptomlar ortaya çıktıktan sonra en az bir hafta ve SARS-CoV-2 virüs testi pozitif görüldükten iki hafta sonraya kadar görünmez. Virüs taşıyıp henüz antikor geliştirmemiş olmanız mümkündür.
- Daha önce antikorları olup bir süre sonra negatif çıkan hastalara dair çok sayıda rapor mevcuttur.
- COVID-19 semptomları olan bir hastanın COVID-19 hastası bir kişiyle temas halinde olduğu durumlarda antikorların yokluğu, (kullanılan serolojik kitin çok hassas olmaması yüzünden) hastanın SARS-CoV-2 virüsü ile temas edip etmediğini söylememize izin vermez.
- Test yalnızca IgM veya ayrıca IgM antikorlarını tespit ederse, sonuçlar semptom başlangıcından altı ile yedi hafta sonra ve pozitif bir PCR testinden sekiz ile dokuz hafta sonra doğal olarak negatif olur.

Eczacılar için önemli notlar

Hastalarla konuşurken göz önünde bulundurulması gereken hususlar

- Hastanın ateşini ölçmeden önce ateş düşürücü ilaçlar kullanılıp kullanılmadığını sormayı unutmayın.
 - asetaminofen/parasetamol /aspirin/steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
- Üretken olmayan (balgamsız, kuru) öksürük, bazı hastalar için zor bir kavramdır; ne demek istediğinizi açıklamaya hazır olun.
 - İnfluenza öksürüğü üretken (balgamlı) başlar; COVID-19 öksürüğü nadiren üretkendir (balgamlı).
- Hastalar herhangi bir semptom geliştirmeden önce 72 saate kadar bulaşıcı olabilir; her zaman kendinizi korumayı unutmayın.
- Hastalara önerdiğiniz hasta başı testlerin teknik broşürlerini ve özellikle hangi antikorları (IgM, IgG, her ikisi veya toplam Ig) tespit ettiklerini dikkatlice okuyun ve şüphe durumunda tedarikçiye sormaktan çekinmeyin.

Belirli testlerle ilgili hastalara bilgilendirme yapmada önemli noktalar

Gerçek zamanlı PCR testi (RT-PCR)

- RT-PCR testi, mevcut COVID-19 hastaları en yüksek standarttaki testtir. RT-PCR testi yalnızca şu anda COVID-19 ile enfekte olan hastaları tespit edecektir. Bu test, hastanın geçmişte COVID-19 olup olmadığını veya şu anda COVID-19'a karşı bağışıklığa sahip olup olmadığını göstermez. Bu test, hasta enfeksiyonun erken bir aşamasında test edilirse yanlış negatif sonuç alınmasına neden olabilir.^{28, 29}

LAMP testi

LAMP testi, hızlı test sonuçları ve azalan ekipman maliyetleri nedeniyle bir hasta başı testi olarak kullanılabilir. Bununla birlikte hasta, bu testin RT-PCR testine göre daha değişken hassasiyete sahip olduğunu ve bu nedenle yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verme riskinin daha yüksek olduğunu bilmelidir.^{28, 30, 31}

CRISPR testi

- CRISPR testi, yüksek özgüllüğü verimli ve düşük maliyetli biyosensörlerle birleştirilerek, karma teknolojilerin öncülük edebileceği en iyi örneği temsil etmektedir. Yanlış negatif olasılığını azaltmak için birkaç kez de yapılabilir.^{28, 29}

Antijen testleri

- Antijen testleri daha hızlı sonuçlar sağlayabilir ancak aynı zamanda moleküler testlere göre daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir; bu nedenle daha yanlış negatif sonuçlara eğilimlidir.²⁸⁻³⁰

Tablo 1. Mevcut enfeksiyon tanısı (virolojik testler)

Temel özellikler	Özelliği	Önemi	Mantığı
	Klinik duyarlılık	>%98 Duyarlılık	
Klinik duyarlılık	>%98 Özgüllük		Daha düşük duyarlılık, test sonuçlarını klinik olarak önemsiz hale getirir.
Test prosedürü	-	Bağımsız olmalı	Daha karmaşık testler yalnızca sıkı güvenlik yönergelerine ve test prosedürlerine sahip tam teşekküllü laboratuvarlarda gerçekleştirilmelidir.
Kullanım özellikleri	Kalite kontrol ve standartlar	İnsan numuneleri üzerinde test yapmak için onaylanacak standart nitelikleri karşılamalıdır	İnsan numuneleri test edebilmek için testler yerel ve/veya ulusal sağlık yetkilileri tarafından belirlenen kalite standartlarını karşılamalıdır.
	Biyotehlike	Tıbbi atık oluşturmamalıdır	-

Tablo 2. Mevcut enfeksiyon tanısı (antijen testleri)

Temel özellikler	Özelliği	Önemi	Mantığı
	Klinik duyarlılık	>%80 Duyarlılık	
Klinik duyarlılık	>%97 Özgüllük		Daha düşük duyarlılık, test sonuçlarını klinik olarak önemsiz hale getirir.
Test prosedürü	-	Bağımsız olmalı ve testi gerçekleştirmek ve kalite kontrolü için gereken her şeyi içermelidir	Daha karmaşık testler yalnızca sıkı güvenlik yönergelerine ve test prosedürlerine sahip tam teşekküllü laboratuvarlarda gerçekleştirilmelidir.
Kullanım özellikleri	Kalite kontrol ve standartlar	İnsan numuneleri üzerinde test yapmak için onaylanacak standart nitelikleri karşılamalıdır	İnsan numunelerini test edebilmek için testler yerel ve/veya ulusal sağlık yetkilileri tarafından belirlenen kalite standartlarını karşılamalıdır.
	Biyotehlike	Çok az tıbbi atık üretmeli	-

Tablo 3. Geçmiş enfeksiyon tanısı (serolojik testler)**Temel özellikler**

Özelliği	Önemi	Mantığı
Hedef nüfus	Daha önce SARS-CoV-2'ye maruz kaldıklarını bilmesi gereken kişiler	İnsanlar şüpheli veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kurtulmuş olabilir veya daha önce asemptomatik bir enfeksiyon geliştirmiş olabilir. Test sonucunun pozitif olması, mutlaka bağışıklık kazanılmış olduğu anlamına gelmez.
Kullanım amacı	Venöz veya kapiller kanda SARS-CoV-2'ye karşı IgG antikorlarının tespiti	Geçmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yardımcı tarama. Aktif enfeksiyonların teşhisi için uygun değildir.
Hasta etkileşimi	Sınırlı	Şüpheli vakalar ve testi uygulayan kişiler arasında daha az etkileşim (testi yapanlar, test sırasında hastalarla tekrarlanan veya uzun süreli temastan kaçınmalıdır).
Maliyet	-	Testler ve ilgili ekipman, hem son kullanıcılar (test sağlayıcıları) hem de hedef nüfus (hastalar) için uygun maliyetli olmalıdır
Klinik duyarlılık	> %98	COVID-19 olan hastaları doğru şekilde belirleyebilir (gerçek pozitif). Daha azı işlenemez bilgiler sağlar.
Klinik özgüllük	> %98	Hiç COVID-19 geçirmemiş hastaları doğru bir şekilde belirleyebilir (gerçek negatif). Daha azı işlenemez bilgiler sağlar.
Kullanım/uygulama kolaylığı	Cihaz lot numarası başına en az bir kontrol, kutu veya saklama ambalajı başına bir kontrolle daha iyidir	Testler ve ilgili ekipmanın kullanımı herhangi bir son kullanıcı için kolay olmalıdır. Lot numarası başına bir kontrol, uygun maliyet standardı sağlayacaktır. Kutu veya saklama ambalajı başına bir kontrol, herhangi bir kötü korumanın tespit edilmesini sağlar.
Son kullanıcılara teslim edilebilirlik	Testleri yapanlar için kolayca erişilebilir olmalıdır	-
İlgili ekipman	Yalnızca uygun testi gerçekleştirmek için sağlanan temel malzemeler	Sınırlı adımlar ve ilgili ekipmanları içermelidir (örneğin, birden fazla çözelti yok)
Analitik özgüllük	Diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyon yoktur	Etkileşimin ve çapraz reaksiyonun olmaması SARS-CoV-2'ye özel sonuçlar sağlar.

	Kapiller kan üzerinde kullanılabilir	Kapiller kan üzerinde tam olarak doğrulanmıştır	Venöz kan ve kapiller kan, bileşimlerinde belirgin şekilde farklılık gösterir ve testin duyarlılığı üzerinde potansiyel etkisi vardır.
Test prosedürü	Kesin miktarda numune veya reaktif aktarımı için operatör gerekir	Hayır	Sınırlı adımlar, insan hatası riskini ve yanlış sonuçları önler.
	Numune hazırlığı	15 dakikadan fazla değil. Hiç veya tamamen entegre	Testi gerçekleştirmeden önce numuneyi işlemeye gerek yoktur.
	Regülasyon durumu	CE işaretli / EUA onaylı ABD'de CLIA'dan feragat AB'de IVDR'den feragat	-
	Analiz çeşidi / sonuç çıktısı	Nitel	Miktar yerine numunedeki antikorların varlığını açıklar.
	Dış tesis / laboratuvar katılımı	Minimum katılım	Kurum içi testler hızlı sonuçlara ve gerekirse temas izolasyonuna izin verir.
	Sonuç alma süresi	20 dakikadan az (ancak bazı RT-PCR testlerinin birkaç saat çalıştığını unutmayın)	Hızlı sonuçlar, temas izolasyonu ve tedavinin hızlı bir şekilde uygulanmasını sağlar.
	Biyogüvenlik	Kişisel koruyucu ekipmana (KKE) ilaveten biyogüvenliğe ihtiyaç duyulmaz	Aşırı KKE kullanımını engeller.
	Sonucu yorumlama kolaylığı	Kolay	Doğru sonuçlar elde etmek için kullanıcıdan kullanıcıya değişkenliği en aza indirir.
	Kullanım özellikleri	Eğitim ihtiyacı	Yok
Çalışma koşulları		5-30°C, %80 bağıl nem	Farklı iklimlerde daha yaygın kullanıma izin vermek için çeşitli çalışma koşulları.
Güç ihtiyacı		Yok	Elektrik kesintisi zamanlarında kullanıma izin verir.
Bertaraf ihtiyacı		Yok. Cihaz ve aksesuarlar standart biyolojik atık kaplarına atılmalıdır	-
Numune miktarı		POCT: parmak delme ile alınan tek kan damlası	Minimum gerekli miktarı ister, ancak numune işlenmesi hassasiyetini sağlamak için yeterlidir.
Reaktifin sulandırılması		Yok. Reaktifler kullanıma hazır gelir	Kullanmadan önce reaktifleri hazırlamaya gerek yoktur.

	Numune miktarı	Hasta başı testler: parmak delme testleri için tek kan damlası	Minimum ama numuneyi işlerken duyarlılığı sağlamaya yetecek miktar.
	Kalibrasyon ihtiyacı	Yok	Kalibrasyonun yok denecek kadar az ya da hiç olmaması, daha fazla test yapıldıkça daha doğru ve kesin sonuçlara izin verir.

Aşağıdaki tablolar ASHP'nin COVID-19 Tanı Testi Tablosundan uyarlanmıştır ve Kuzey Amerika'da en yaygın olarak kullanılan moleküler testlerdir.

Tablo 4. Moleküler teste genel bakış

ASHP COVID-19 Tanı Testi Tablosundan uyarlanmıştır

COVID-19 test çeşidi	Moleküler test — önemli örnekler			Antijen testleri
	RT-PCR	LAMP	CRISPR	
Tanım	Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR).	İlmik aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP).	Düzenli Aralıklarla Kümelenmiş Kısa Palindromik Tekrar Kümeleri (CRISPR).	Viral proteinler veya COVID-19 antijenleri için hızlı test.
Test neyi belirler?	SARS-CoV-2 viral RNA varlığı ²⁸	SARS-CoV-2 viral RNA varlığı ²⁸	SARS-CoV-2 viral RNA varlığı ²⁸	Nükleokapsid protein antijeninin varlığı ³²
Test ne zaman kullanılmalıdır? Saptanabilir COVID-19 virüsü, maruziyetten yaklaşık 3 ila 7 gün sonra başlar ve semptomların başlamasıyla zirve yapar. ^{22, 30}	Enfeksiyonun akut aşamasında COVID-19 tanısı COVID maruziyeti olan asemptomatik hastalar Semptomatik hastalar ²⁸	Enfeksiyonun akut aşamasında COVID-19'un daha hızlı tanısı için COVID maruziyeti olan asemptomatik hastalar Semptomatik hastalar ²⁸	Enfeksiyonun akut aşamasında COVID-19'un hızlı tanısı için COVID maruziyeti olan asemptomatik hastalar Semptomatik hastalar ²⁸	Enfeksiyonun akut aşamasında COVID-19'un hızlı tanısı için COVID maruziyeti olan asemptomatik hastalar Semptomatik hastalar ²⁸
Hastadan test numunesi nasıl alınır?	Çeşitli üst solunum yolu numuneleri (nazofaringeal sürüntü, orofaringeal sürüntü, anterior nazal sürüntü, nazal mid-türbinat sürüntü, tükürük) ^{28, 32}	Çeşitli üst solunum yolu numuneleri (nazofaringeal, orofaringeal sürüntü, anterior nazal sürüntü, tükürük) ^{28, 31}	Nazofaringeal veya orofaringeal ³²	Nazofaringeal veya orofaringeal ³²
Test numunesini kimler alabilir?	Tüm testler bir sağlık hizmeti sağlayıcısı veya eğitimli operatörler tarafından yapılabilir Nazal mid-türbinat sürüntü, denetlenen bir hasta tarafından alınabilir Anterior nazal sürüntü ve tükürük, denetlenen veya denetlenmeyen bir hasta tarafından alınabilir ³²	Tüm testler bir sağlık hizmeti sağlayıcısı veya eğitimli operatörler tarafından yapılabilir Nazal mid-türbinat sürüntü, denetlenen bir hasta tarafından alınabilir Anterior nazal sürüntü ve tükürük, denetlenen veya denetlenmeyen bir hasta tarafından alınabilir ³²	Testler bir sağlık hizmeti sağlayıcısı veya eğitimli operatörler tarafından yapılabilir ³²	Testler bir sağlık hizmeti sağlayıcısı veya eğitimli operatörler tarafından yapılabilir ³²
Negatif test ne anlama gelir?	Yanlış negatif olasılığı nedeniyle COVID-19'u gözardı etmez ²⁸	Yanlış negatif olasılığı nedeniyle COVID-19'u gözardı etmez ^{28, 31}	Yanlış negatif olasılığı nedeniyle COVID-19'u gözardı etmez ²⁸	Yanlış negatif olasılığı nedeniyle COVID-19'u gözardı etmez ³²
Testin tekrarlanması gerekir mi?	Bu test, negatif bir test ve yüksek klinik COVID-19 şüphesi olan bir hastada tekrarlanmalıdır çünkü hastanın erken enfeksiyon aşamasında olup olmadığını ve gelecekte yine de	Bu test, negatif testi olan ve klinik COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastada RT-PCR testi ile tekrarlanmalıdır. Test, pozitif bir COVID-19 testinden sonra	Bu test, negatif bir test ve yüksek klinik COVID-19 şüphesi olan bir hastada tekrarlanmalıdır çünkü hastanın erken enfeksiyon aşamasında olup olmadığını ve	Test işlemi sırasında hem pozitif hem de negatif kontroller başarısız olursa test tekrarlanmalıdır. Tedavi veya önleme kararları vermeden

semptomlar geliştirebileceğini tespit etmez. Test, pozitif bir COVID-19 testinden sonra tekrarlanmamalıdır çünkü küçük viral RNA partiküllerinin tespiti nedeniyle semptomların iyileşmesinden sonra yine pozitif olacaktır. ^{28,29}	tekrarlanmamalıdır çünkü küçük viral RNA partiküllerinin tespiti nedeniyle semptomların çözülmesinden sonra yine pozitif olacaktır. ^{28,31}	gelecekte yine de semptomlar geliştirebileceğini tespit etmez. Test, pozitif bir COVID-19 testinden sonra tekrarlanmamalıdır çünkü küçük viral RNA partiküllerinin tespiti nedeniyle semptomların iyileşmesinden sonra yine pozitif olacaktır. ^{28,29}	önce negatif bir antijen testi ek olarak, moleküler tabanlı bir tanı testi ile doğrulama testi gerektirebilir. ³²
* Denetlenen veya denetlenmeyen hastaların numune almasına izin vermek, testin daha önce Tablo 1'de belirtildiği gibi, istenen klinik duyarlılığını ve özgüllüğünü azaltabilir			

Tablo 5. Tanı amaçlı test numunesi alma yöntemine genel bakış

ASHP COVID-19 Tanı Testi Tablosundan uyarlanmıştır

Numune alma yöntemi: Nazofarengal sürüntü ^{33, 34}		
Yöntemin açıklaması	Numuneyi kim alabilir	KKE gerekli
<ol style="list-style-type: none"> 1) Hastadan maskesini çıkarmasını isteyin 2) Hastadan burnunu bir beze sümkürmesini isteyin 3) Eküvyon çubuğunu ambalajından çıkarın 4) Hastanın başını hafifçe arkaya doğru eğin 5) Duyulacak hafif rahatsızlığı azaltmak için hastadan gözlerini kapatmasını isteyin 6) Çubuğu nazal septum boyunca ve damağa paralel (yukarı doğru değil) nazofarenkse direnç hissedene kadar nazikçe yerleştirin 7) Çubuğu nazikçe ovalayıp yuvarlayın ve birkaç saniye yerinde bırakın 8) Ardından, çubuğu birkaç kez döndürürerek yavaşça çıkarın 9) Hastadan maskesini takmasını isteyin 10) Toplama tüpünü açın ve eküvyon çubuğunu tüpe yerleştirin 11) Çubuğu oluktan kırın ve kalan bölümünü atın 12) Etiketli toplama tüpünü kapatın, yüzey dezenfektan mendiliyle silin ve bir biyolojik tehlike torbasına koyun 	Sağlık hizmeti sunucusu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koruyucu önlük ▪ Steril olmayan eldiven ▪ N95 veya daha yüksek dereceli koruyucu maske ▪ Yüz siperi veya gözlük
Numune alma yöntemi: Orofaringeal sürüntü ^{31, 32, 34}		
Yöntemin açıklaması	Numuneyi kim alabilir	KKE gerekli

1) Hastadan maskesini çıkarmasını isteyin	Sağlık hizmeti sunucusu	▪ Koruyucu önlük
2) Eküvyon çubuğunu ambalajından çıkarın		▪ Steril olmayan eldiven
3) Arka farenkse, bademciklere veya diğer iltihaplı bölgelere sürün. Çubuk ile dile, yanaklara ve dişlere dokunmaktan kaçının		▪ N95 veya daha yüksek dereceli koruyucu maske
4) Hastadan maskesini tekrar takmasını isteyin		▪ Yüz siperi veya gözlük
5) Toplama tüpünü açın ve eküvyon çubuğunu tüpe yerleştirin		
6) Çubuğu oluktan kırın ve kalanını atın		
7) Etiketli toplama tüpünü kapatın, yüzey dezenfektan mendiliyle silin ve bir biyolojik tehlike torbasına koyun		

Numune alma yöntemi: Nazal mid-türbinat sürüntü³⁴

Yöntemin açıklaması	Numuneyi kim alabilir	KKE gerekli
1) Hastadan maskesini çıkarmasını isteyin	Sağlık hizmeti sunucusu veya denetlenen hasta	Numuneyi eczacı alıyorsa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koruyucu önlük ▪ Steril olmayan eldiven ▪ N95 veya daha yüksek dereceli koruyucu maske ▪ Yüz siperi veya gözlük Numuneyi hasta alıyor ve sonra eczacıya veriyorsa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hastadan uzaklık (ideal olarak 1,5–2m) ▪ Eldiven ve maske
2) Eküvyon çubuğunu ambalajından çıkarın		
3) Hastanın başını 70 derece geriye eğin		
4) Nazal türbinat eküvyon çubuğunu, tıpa burun deliğine çarpana kadar burun deliği tabanı boyunca düz geriye doğru yönlendirin.		
5) Çubuğu birkaç kez çevirin (10-15 saniye), ardından burun deliğinden yavaşça çıkarın		
6) Aynı çubuğu kullanarak diğer burun deliğinde tekrarlayın		
7) Hastadan maskesini tekrar takmasını isteyin		
8) Toplama tüpünü açın ve eküvyon çubuğunu tüpe yerleştirin		
9) Etiketli toplama tüpünü kapatın, yüzey dezenfektan mendiliyle silin ve bir biyolojik tehlike torbasına koyun		

Numune alma yöntemi: Anterior nazal sürüntü³⁴

Yöntemin açıklaması	Numuneyi kim alabilir	KKE gerekli
1) Hastadan maskesini çıkarmasını isteyin	Sağlık hizmeti sunucusu veya denetlenen hasta, veya denetlenmeyen hasta	Numuneyi eczacı alıyorsa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koruyucu önlük ▪ Steril olmayan eldiven ▪ N95 veya daha yüksek dereceli koruyucu maske
2) Doğrudan nazal eküvyon çubuğunu ambalajından çıkarın		
3) Eküvyon çubuğunu drenajın en görünür olduğu burun deliğine veya drenaj görünmüyorsa en tıkalı olan burun deliğine dikkatlice yerleştirin		
4) Nazıkçe döndürerek, türbin seviyesinde dirençle karşılaşılana kadar (burun deliğine 25 mm'den az) çubuğu itin		

5) Eküvyon çubuğunu birkaç kez burun duvarına doğru döndürün ve 10 ila 15 saniye yerinde bırakın, ardından burun deliğinden yavaşça çıkarın		<ul style="list-style-type: none"> Yüz siperi veya gözlük
6) Aynı çubuğu kullanarak diğer burun deliğinden numune alın		Numuneyi hasta alıyor ve sonra eczacıya veriyorsa:
7) Hastadan maskesini tekrar takmasını isteyin		<ul style="list-style-type: none"> Hastadan uzaklık (ideal olarak 1,5-2m)
8) Toplama tüpünü açın ve eküvyon çubuğunu tüpe yerleştirin, ardından hemen hasta başı testini (POCT) çalıştırın		<ul style="list-style-type: none"> Eldiven ve maske

Numune alma yöntemi: Tükürük numunesi³⁴⁻³⁶

Yöntemin açıklaması	Numuneyi kim alabilir	KKE gerekli
1) Hastadan testten 10 dakika önce su içmemesini ve testten 30 dakika önce yiyeceklerden, diğer sıvılardan veya diş fırçalamaktan kaçınmasını isteyin.	Sağlık hizmeti sunucusu veya denetlenen hasta, veya denetlenmeyen hasta	Numuneyi eczacı alıyorsa:
2) Hastadan maskesini çıkarmasını isteyin		<ul style="list-style-type: none"> Koruyucu önlük
3) Numune kabını hastaya verin		<ul style="list-style-type: none"> Steril olmayan eldiven
4) Hastadan, yutmadan tükürüğünü ağzında birkaç saniye biriktirmesini ve ardından öne doğru eğilip kabın kabaca üçte biri dolana veya 2 ml'ye kadar sıvı dolana (kabarcıklar hariç) kadar numune kabına damlatmasını (tükürmeden veya öksürmeden) isteyin.		<ul style="list-style-type: none"> N95 veya daha yüksek dereceli koruyucu maske
5) Hastadan numune kabını sağlık çalışanına geri vermeden önce güvenli bir şekilde kapatmasını isteyin		Numuneyi hasta alıyor ve sonra eczacıya veriyorsa:
6) Hastadan maskesini tekrar takmasını isteyin		<ul style="list-style-type: none"> Hastadan uzaklık (ideal olarak 1,5-2m)
7) Numune kabını yüzey dezenfektan mendille silin ve bir biyolojik tehlike torbasına koyun		<ul style="list-style-type: none"> Eldiven ve maske

Kaynaklar

1. Promoting the health of Indigenous Australians - A review of infrastructure support for Aboriginal and Torres Strait Islander health advancement. Canberra: NHMRC; 1996.
2. ASHP. COVID-19 Diagnostic Testing Chart. In: Pharmacists ASoH-S, editor. 2020.
3. Emergency Use Authorization U.S Food & Drug Administration 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidinvitrodev>].
4. Saracci R. The World Health Organization needs to reconsider its definition of Health. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;1409-10.
5. COVID-19 test kits included in the ARTG for legal supply in Australia: Australian Government Department of Health; 2020 [Available from: <https://www.tga.gov.au/covid-19-test-kits-included-artg-legal-supply-australia>].
6. TABLEAU-REPÈRE SUR LES TESTS DIAGNOSTIQUES COVID-19. In: Biologistes SD, editor. 2020.
7. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv*. 2020:2020.04.21.20068858.
8. Clapham H, Hay J, Routledge I, Takahashi S, Choisy M, Cummings D, et al. Seroepidemiologic Study Designs for Determining SARS-COV-2 Transmission and Immunity. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(9).
9. Évaluer les Technologies de Santé: Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19. In: santé HAd, editor.: Haute Autorité de santé; 2020.
10. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-85.
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
12. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(5):565-74.
13. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen T, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *medRxiv*. 2020:2020.03.17.20037713.
14. OKBA NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.03.18.20038059.
15. Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:49-52.
16. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
17. Yan M, Zheng Y, Sun Y, Wang L, Luan L, Liu J, et al. Analysis of the diagnostic value of serum specific antibody testing for coronavirus disease 2019. *Journal of medical virology*. 2020.
18. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*. 2020:2020.03.30.20047365.
19. Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, Grant R, Tondeur L, Grzelak L, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *medRxiv*. 2020:2020.05.19.20101832.
20. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1200-4.
21. Percivalle E, Cambiè G, Cassaniti I, Nepita EV, Maserati R, Ferrari A, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 specific neutralising antibodies in blood donors from the Lodi Red Zone in Lombardy, Italy, as at 06 April 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(24):2001031.
22. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *Jama*. 2020.
23. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. World Health Organization 2020.
24. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization; 2020.
25. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. World Health Organization; 2020.
26. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization; 2020.
27. WHO COVID-19 Case definition. World Health Organization; 2020.
28. Santiago I. Trends and Innovations in Biosensors for COVID-19 Mass Testing. *ChemBioChem*. 2020;21(20):2880-9.
29. Ward S, Lindsley A, Courter J, Assa'ad A. Clinical testing for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):23-34.
30. Chau CH, Strobe JD, Figg WD. COVID-19 Clinical Diagnostics and Testing Technology. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;40(8):857-68.
31. ID Now COVID-19 [package insert]. Scarborough, ME: Abbott Diagnostic Scarborough, Inc; 2020.

32. Goode J-VR, Page A, Burns A, Bernard S, Wheawill S, Gatewood SBS. The pharmacist's role in SARS-CoV-2 diagnostic testing. Journal of the American Pharmacists Association.
33. Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. N Engl J Med. 2020;382(22):e76.
34. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing clinical Specimens for COVID-19: Centers for Disease Control and prevention; 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>].
35. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. medRxiv. 2020:2020.04.16.20067835.
36. Demarco C. Do COVID-19 saliva tests work? : MD Anderson Cancer Center; 2020 [Available from: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/do-covid-19-coronavirus-saliva-tests-work.h00-159384312.html>].

Geçerlilik

Bu belge Kasım 2020'ye kadar toplanan ve yaygın bir biçimde kabul edilen kanıtlar temel alınarak hazırlanmıştır.

Yasal sorumluluk

Bu belgede yer alan bilgiler, devam eden araştırmalar nedeniyle hızla gelişmektedir ve sahada faaliyet gösteren sağlık çalışanlarının mesleki muhakemesine ve yorumuna tabidir. Bu belge, diğer kurumların yanı sıra Dünya Sağlık Örgütü, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri gibi saygın kuruluşların mevcut kanıtlarına ve tavsiyelerine dayanmaktadır. COVID-19 hakkında mevcut bilgiler hızla değişmektedir ve tavsiyeler de buna göre değişebilir. FIP bu yönergeleri güncel tutmak için çaba gösterecek olsa da en son güncellemeler için bu kuruluşların internet sitelerine ve yeni mevcut kanıtlara başvurmanızı öneririz.



Uluslararası Eczacılık Federasyonu (FIP)
Andries Bickerweg 5
2517 JP Lahey
Hollanda
Tel.: +31-70-3021970
Faks: +31-70-3021999
Email: fip@fip.org

www.fip.org/coronavirus

11 Kasım 2020 tarihinde güncellenmiştir.