



**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**COVID-19 ŞÜPHEİ OLAN HASTALARDA SARS-CoV-2 HIZLI ANTİJEN  
TESTİNİN ÇALIŞILMASI VE SONUÇLARIN SARS-CoV-2 PCR TEST  
SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Muhammet Çağrı YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2023**



**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**COVID-19 ŞÜPHEİ OLAN HASTALARDA SARS-CoV-2 HIZLI ANTİJEN  
TESTİNİN ÇALIŞILMASI VE SONUÇLARIN SARS-CoV-2 PCR TEST  
SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Muhammet Çağrı YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Harun AĞCA**

**Bursa-2023**

## İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar .....	iii
Tablolar ve Şekiller .....	v
Özet .....	vii
İngilizce Özet .....	ix
Giriş .....	1
Genel Bilgiler .....	3
I. Taksonomi .....	3
II. Koronavirüslerin Yapısı.....	4
III. Koronavirüslerin Kökeni ve Keşfi .....	6
IV. Yaşam Döngüsü ve Replikasyon.....	7
V. Viral Yük ve Bulaştırıcılık.....	8
VI. SARS-CoV-2 (COVID-19 virüsü) Patofizyolojisi.....	9
VII. Bağışıklık Yanıtı ve İmmunite.....	10
VIII. COVID-19'un Klinik Özellikleri.....	11
IX. COVID-19 Epidemiyolojisi.....	12
X. SARS-CoV-2'nin Mikroskopisi ve Mikrobiyolojik Tanısı.....	17
X. A. Mikroskopi.....	17
X. B. Laboratuvar Testleri ile ilgili Genel Bilgiler.....	18
X. C. SARS-CoV-2 RNA Tespit Etme Yöntemleri.....	19
X. D. SARS-CoV-2 Protein ve/veya Tüm Virüsü Saptama Yöntemleri.....	23
X. E. SARS-CoV-2'e Karşı Oluşan Antikorları Saptayan Yöntemler .....	27
XI. Test Öncelikleri.....	33

XII. Teknoloji Platformu .....	34
Gereç ve Yöntem .....	37
Bulgular .....	42
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar .....	53
Ekler .....	65
Ek 1: Araştırma izinleri.....	65
Teşekkür .....	68
Özgeçmiş.....	70

## KISALTMALAR

- ACE-2:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
- BSL:** Biyogüvenlik Düzeyi
- CDC:** Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
- CLIA:** Chemiluminescence immunoassay
- Ct:** Döngü Eşiği
- COVID-19:** Koronavirüs Hastalığı-19
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- FIA:** Fluorescent Immunoassay
- FDA:** Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
- GISAID:** Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data
- LAMP:** Loop Mediated Isothermal Amplification
- LFIA:** Lateral flow immunoassay
- LOD:** Limit of Detection, saptama limiti
- MERS-CoV:** Orta Doğu Solunum Sendromu ilişkili koronavirüs
- NAAT:** Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
- nCoV:** Yeni Koronavirüs
- Nsp:** Yapısal olmayan proteinleri
- ORF:** Open Reading Frame, lokus
- PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- POC:** Point of Care, hasta başı
- RBD:** Reseptör bağlama alanı
- RdRp:** RNA bağımlı RNA polimeraz
- RNA:** Ribonükleik asit
- RT-PCR:** Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- SARS-CoV:** Ciddi Akut Solunum Sendromu ilişkili koronavirüs

**SARS-CoV-2:** Ciddi Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2

**TCID50:** Medyan doku kültürü enfeksiyöz dozu

## TABLolar VE ŞEKİLLER

### I. Tablolar

**Tablo 1:** Hızlı antijen tanı testlerinin üretici firma, test adı, test duyarlılıkları

**Tablo 2:** Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı, temaslı sayısı ve başvuru anındaki semptomların gün olarak süresi

**Tablo 3:** Testleri pozitif ve negatif olan gruplarda katılımcıların semptomları ve bu semptomların sayı ve yüzdeleri

**Tablo 4:** Mö-screen korona antijen testi pozitifliği sayı ve yüzdelerinin Ct değerlerine göre dağılımı

### II. Şekiller

**Şekil 1:** Koronavirinae RNA bağımlı RNA polimeraz dizisine göre oluşturulan filogenetik ağaç

**Şekil 2:** SARS-COV, SARS-COV-2 ve MERS-CoV'un genomik düzeni

**Şekil 3:** SARS-CoV-2 virüsünün yapısı

**Şekil 4:** SARS-CoV-2'nin viral yaşam döngüsü

**Şekil 5:** Pandeminin başlangıcından 14 Ağustos 2022 tarihine kadar; Dünya Sağlık Örgütü tarafından haftalık olarak raporlanan COVID-19 vakaları, bölgeler ve ölümler

**Şekil 6:** GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data)'dan alınan üstteki grafik sayı olarak, alttaki grafik yüzde olarak; Kasım 2021'den Ağustos 2022'ye kadar, dolaşımdaki SARS-CoV-2 varyantları

**Şekil 7:** 15 Ağustos 2022 tarihli, Türkiye'deki COVID-19 günlük vaka sayıları

**Şekil 8:** 15 Ağustos 2022 tarihli, Türkiye'deki COVID-19 ölüm sayıları

**Şekil 9:** İnsan hava yolu epitel hücre kültüründe SARS-CoV-2 inokülasyonundan sonra görülen sitopatik etki

**Şekil 10:** Negatif boyalı 2019-nCoV partikülleri ve insan hava yolu epitel hücresi ultra ince kesitlerindeki 2019-nCoV partikülleri

**Şekil 11:** PCR sürecinin şematik gösterimi

**Şekil 12:** LAMP yönteminin şematik gösterimi

**Şekil 13:** Koronavirüs tespitinde tüm virüs ve viral N protein temelli yöntemlerin şematik gösterimi

**Şekil 14:** RT-PCR ve serolojik testlerin zamana bağlı olarak duyarlılıklarındaki değişim

**Şekil 15:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan testler ve test sayıları

**Şekil 16:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan testlerin bölgelere göre sayısı

**Şekil 17:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan analitlerin sayısı

**Şekil 18:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan geçerli örneklerin sayısı

**Şekil 19:** Mö-screen korona antijen testinin görsel olarak değerlendirilmesi

**Şekil 20:** Mö-screen korona antijen testinin kontrol ve test bantlarının renk yoğunluğuna göre görünüşleri ve test bantlarındaki renk yoğunluğuna göre sırasıyla; güçlü, orta, zayıf pozitif ve negatif olarak gösterimi

**Şekil 21:** RT PCR testi pozitif olan kişilerde Ct değerlerinin dağılımı

**Şekil 22:** Başvuru anındaki semptomların gün olarak süresi ile Ct değeri arasındaki dağılımı



## ÖZET

Bu çalışma, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı olası COVID-19 vaka sorgulama kılavuzuna göre; kombine nazofaringeal/orofaringeal sürüntü örneklerinde RT-PCR ile hızlı antijen test sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Çalışmada, 28 Ekim 2021-14 Kasım 2021 tarihleri arasında, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Pandemi Polikliniğine, SARS-CoV-2 RT-PCR testi (Biospeedy, Bioeksen, İstanbul, Türkiye) yaptırmak için başvurmuş olan 200 hastadan kombine nazofaringeal/orofaringeal (kombine burun boğaz sürüntüsü) sürüntü örnekleri alındı. Semptomları bir haftadan kısa sürenler çalışmaya dahil edildi. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı içindeki PCR laboratuvarında Mö-screen korona antijen testleri (möLab, QIAGEN, Almanya) çalışıldı ve SARS-CoV-2 RT-PCR testi Ct değeri (döngü eşiği) ile hızlı antijen test sonuçları arasındaki uyum karşılaştırıldı. Hızlı antijen test sonuçları pozitif ya da negatif olarak kaydedildi. Pozitif sonuçlar, test bandındaki renk yoğunluğuna göre güçlü, orta, zayıf olarak tecrübeli, tek kişi tarafından değerlendirildi. İki yüz katılımcının seksen tanesinin her iki testi pozitifti. Yüz yirmisinin negatifti. Duyarlılık (80/80) ve özgüllük (120/120) %100 olarak bulundu. Zayıf pozitif olarak değerlendirilen 19 sonucun Ct değer aralığı 18,9-30,37, orta pozitif olarak değerlendirilen 38 sonucun Ct değer aralığı 16,56-28,48, güçlü pozitif olarak değerlendirilen 23 sonucun Ct değer aralığı 14,03-23,66 olarak bulundu. Ct değerleriyle hızlı antijen testinin pozitifliği arasında, istatistiksel olarak anlamlı, ters bir korelasyon bulundu (r değeri - 0,706, p < 0,001).

Sonuç olarak SARS-CoV-2 PCR testi ile Mö-screen korona antijen testinin uyumunun yüksek olması nedeniyle; okullar, bakım evleri gibi kalabalık alanlarda, NAAT'ların kısıtlı olduğu veya bulunmadığı yerlerde Mö-screen korona antijen testi kullanımının uygun olduğu değerlendirildi.

**Anahtar kelimeler:** RT-PCR, hızlı antijen testi, test uyumu

## SUMMARY

### THE STUDY OF THE SARS-CoV-2 RAPID ANTIGEN TEST IN PATIENTS WITH SUSPECTED COVID-19 AND THE COMPARISON OF THE RESULTS WITH THE RESULTS OF THE SARS-CoV-2 PCR TEST

This study was conducted in accordance with the possible COVID-19 case investigation guidelines of the Ministry of Health of the Republic of Turkey; in order to compare the rapid antigen test results with RT-PCR in combined nasopharyngeal/oropharyngeal swab samples.

In the study, combined nasopharyngeal/oropharyngeal swab samples were obtained from 200 patients who applied to Bursa Uludağ University Health Application and Research Center Emergency Pandemic Outpatient Clinic between October 28, 2021 and November 14, 2021 for the SARS-CoV-2 RT-PCR test (Biospeedy, Bioeksen, Istanbul, Turkey). Whose symptoms lasted less than a week were included in the study. Bursa Uludağ University Health Application and Research Center, Medical Microbiology PCR laboratory performed Mo-screen Corona antigen tests (moLab, QIAGEN, Germany) and SARS-CoV-2 RT-PCR test and the Ct values (cycle threshold) were determined. Antigen test results were compared with RT-PCR. Rapid antigen test results were recorded as positive or negative. The positive results were evaluated by a single experienced person as strong, medium and weak according to the color intensity in the test band. Eighty of the two hundred participants had both tests positive. One hundred and twenty of them were negative in both tests. Sensitivity (80/80) and specificity (120/120) were found to be 100%. The Ct value range of 19 results evaluated as weakly positive was 18,9-30,37, the Ct value range of 38 results evaluated as moderately positive was 16,56-28,48, and the Ct value range of 23 results considered as high positive was 14,03-23,66. A statistically significant inverse correlation was found between Ct values and the positive intensity of the rapid antigen test ( $r$  value -0,706,  $p < 0,001$ ).

In conclusion, due to the high compatibility of the SARS-CoV-2 PCR test and the Mö-screen corona antigen test, Mö-screen corona antigen test is usable in crowded areas such as schools, and nursing homes, and where NAAT tests are limited or unavailable.

**Key words:** RT-PCR, rapid antigen test, test agreement

## GİRİŞ

Çin Wuhan'da, 2019 yılı aralık ayında, insanlar arasında nedeni bilinmeyen yeni bir pnömoni tanımlanmıştır. Bu pnömonin kaynağı olarak canlı hayvan ve deniz ürünü satan pazarların olduğu düşünülmüştür (1). Aynı ayın sonlarında, Çin Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi tarafından patojen olarak yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır ve ilk sekanslama yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30 Aralık 2019 – 30 Ocak 2020 tarihleri arasında Uluslararası Halk Sağlığı birimlerini bu yeni virüse karşı uyarmıştır. Bu virüsün yapmış olduğu hastalığa COVID-19 adı verilmiştir. Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi 11 Şubat 2020'de bu virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Bu yeni virüs; filogenetik olarak 2003 yılında salgın yapan SARS-CoV ile bağlantılıdır. 11 Mart 2020'de DSÖ, COVID-19 global pandemisini ilan etmiştir (2). Dünya genelinde, 15 Ağustos 2022 tarihinde, koronavirüs vaka sayısı 590 milyona yaklaşmıştır, ölüm sayısı 6.4 milyonu geçmiştir. İlk vakanın görüldüğü tarihten 15 Ağustos 2022 tarihine kadar ülkemizdeki toplam vaka sayısı 16.5 milyonu aşmış olup, toplam ölüm sayısı 100 binin üzerindedir (3).

Salgının başlarında, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), SARS-CoV-2 tanısında temel testler olarak ön plana çıkmıştır ve bu testler SARS-CoV-2 tanısında kullanılan en duyarlı yöntemlerdir (4). Ancak; COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin tespitinde kullanılan NAAT'lar merkezi laboratuvarlarda yapılmaktadır. Ayrıca; NAAT için; test reaktiflerinin yokluğu ve örnek transportu gibi lojistik sorunların olması testlerin sonuçlanma süresini uzatmaktadır. Bütün bunlar; kısa sürede sonuç veren merkezi olmayan hızlı tanı test seçeneklerine olan ilgiyi arttırmıştır (5). NAAT'lardan sonra; hasta başı (point of care) ya da merkezi olarak kullanılacak antijen testleri ve immünolojik testler geliştirilmiştir (6).

Yenilikçi Yeni Teşhis Vakfı'na (Foundation for Innovative New Diagnostics) göre, SARS-CoV-2 için iki binin üzerinde tanı testi bulunmaktadır. Bunların 985'i antijen testi, 682'si RNA (Ribonükleik asit) tespit eden testler,

393'ü serolojik (antikor) testlerden oluşmaktadır. Bu testlerin yaklaşık yarısı SARS-CoV-2 nükleokapsit proteini veya nükleokapsit genini hedef almaktadır. Bu testlerin yaklaşık yarısı, 1019'u nazofaringeal sürüntü örnekleri için, 390'ı serum örnekleri için, 281'i nazal sürüntü örnekleri için validedir. Bu testlerin dünyadaki dağılımı oldukça değişken olup bu testlerin tamamına yakını Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da kullanılmaktadır (7).

Pandeminin yayılımını azaltmak için; COVID-19 vakalarının hızlı bir şekilde izole edilmesi gereklidir (8,9). Bu izolasyonu kolaylaştırmak; hızlı, güvenilir, kolay uygulanabilir, karmaşık ekipmanlar ve teknikler gerektirmeyen, örnek alımı açısından hastaları rahatsız etmeyen, örnek transport zamanı kısa olan yöntemler ile mümkün olabilir (9).

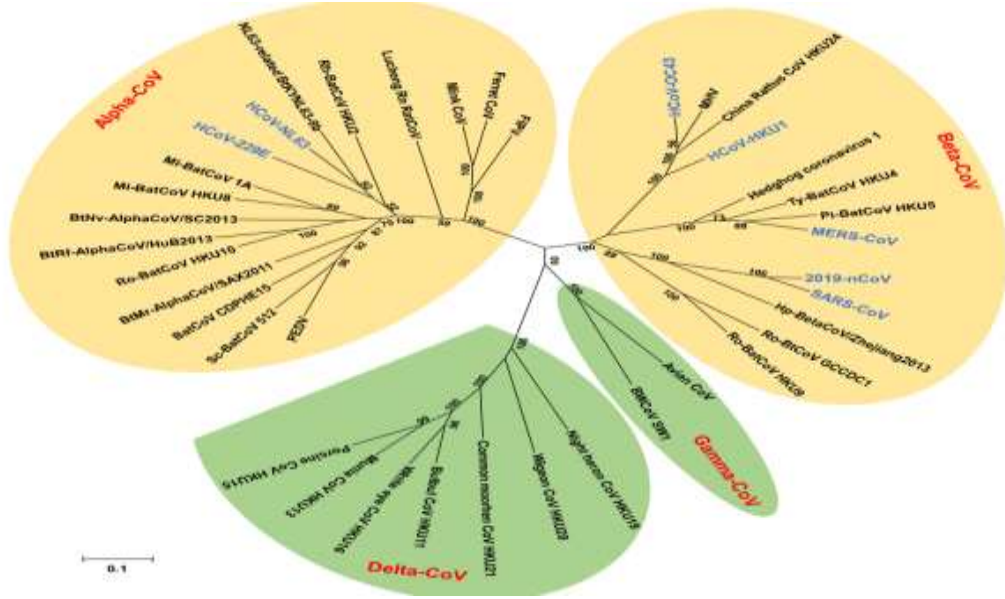
Nazofaringeal veya nazal sürüntü örnekleri kullanılarak yapılan hasta başı hızlı antijen testleri (point-of-care) 15-30 dakikada sonuç veren, ucuz ve kolay uygulanabilir testlerdir. Bu testler nazofaringeal nükleik asit amplifikasyon testleri ile kıyaslandığında duyarlılıkları %50-%90, özgüllükleri %90-100 arasında değişmektedir (10).

Mö-screen korona antijen testi, son 10 günde semptomlar gösteren ve COVID-19 şüphesi olan kişilerde, nazal veya nazofaringeal sürüntü örneklerindeki SARS-CoV-2 nükleokapsit proteini kalitatif olarak 15 dakikada saptayan immunokromatografik bir yöntemdir (11). Çalışmamızda, SARS-CoV-2 tanısı için, kombine nazofaringeal/orofaringeal sürüntü örneklerini tercih ettik. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine (SUAM) başvurmuş COVID-19 şüphesi olan hastalardan alınan nazofaringeal/orofaringeal sürüntü örneklerinde (kombine) Qiagen Mö-screen korona hızlı antijen testi ile reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) test performanslarını karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### I. Taksonomi

Koronavirüsler, adını Latince’de taç anlamına gelen ‘corona’ kelimesinden alır ve elektron mikroskopisinde yüzeylerinde tacı andıran belirgin projeksiyonlar vardır (12). Coronaviridae, Nidovirales takımında yer alan dört aileden biri olup, Coronavirinae ve Torovirinae olmak üzere iki alt aileye ayrılır. Coronavirinae alt ailesi içinde alfakoronavirus, betakoronavirus, deltakoronavirus ve gamakoronavirus olmak üzere dört cins bulunur (13). Coronavirinae RNA bağımlı RNA polimeraz dizisine göre oluşturulan filogenetik ağaçta SARS-CoV-2 betakoronavirüslerin (Şekil 1) içinde yer alır (14).



**Şekil 1:** Coronavirinae RNA bağımlı RNA polimeraz dizisine göre oluşturulan filogenetik ağaç (14).

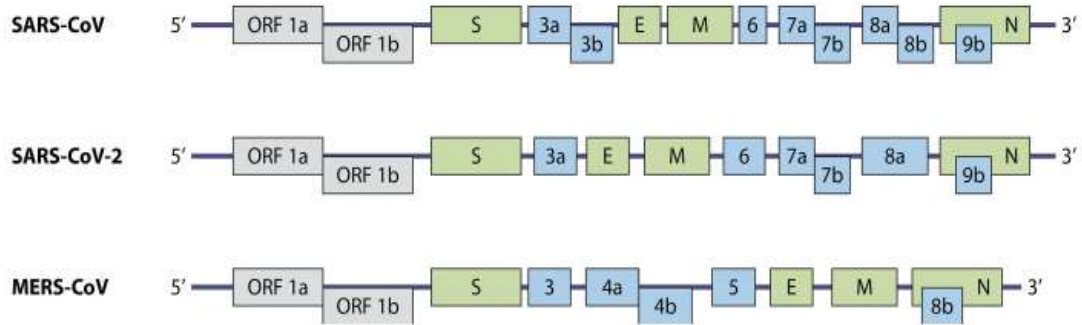
İnsanlarda hastalık yapan 7 koronavirüs tanımlanmıştır. Bunlardan iki tanesi (HCoV-229E ve HCoV-NL63) alfakoronavirüsler içerisindeyken kalan 5 tanesi (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV (Ciddi Akut Solunum Sendromu ilişkili koronavirüs), MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu ilişkili koronavirüs), SARS-CoV-2 (Ciddi Akut Solunum Sendromu ilişkili

koronavirüs-2) betakoronavirüsler içerisindedir. SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 yüksek patojenik virüsler olarak tanımlanmaktadır (15).

## II. Koronavirüslerin Yapısı

Koronavirüsler; pozitif iplikli, tek zincirli, segmentsiz RNA içeren zarflı virüslerdir. Bu virüsler, genellikle sferik yapıda olup, bilinen en büyük genoma (yaklaşık 30 kilobaz) sahip RNA virüsleridir (16).

Betakoronavirüslerin içinde yer alan SARS-CoV-2'nin genomu 27 protein kodlar. Bunlardan dört tanesi S, E, N, M yapısal proteinleri, sekiz tanesi aksesuar protein (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b, orf14), kalan 15 tanesi yapısal olmayan proteinleri (nsp 1-10, nsp 12-16) kodlar (Şekil 2). SARS CoV-2'nin RNA'sı potansiyel 11 adet ORF (open reading frame, lokus) açık okuma çerçevesi içerir. Bunlardan ORF 1a ve ORF 1b replikasyon ve transkripsiyonda görevli yapısal olmayan proteinleri kodlarken, kalanları yapısal proteinleri kodlar (17, 18).

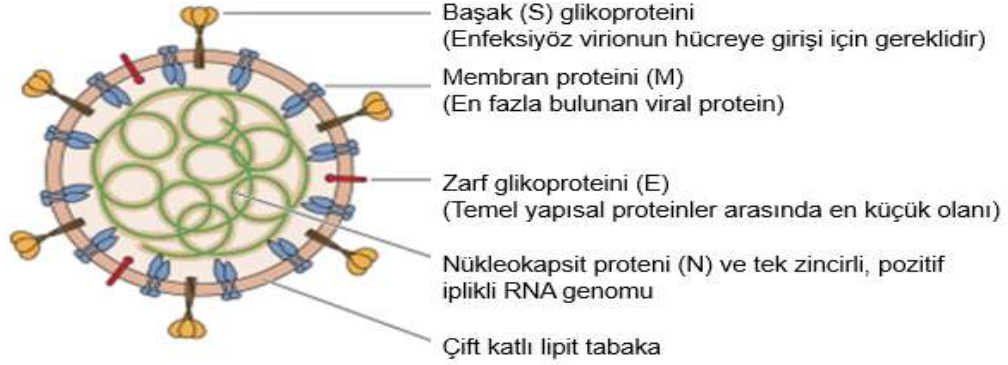


**Şekil 2:** SARS-COV, SARS-COV-2 ve MERS-CoV'un genomik düzeni (ORF 1a ve ORF 1b yapısal olmayan proteinleri kodlar (gri kutucuklar). S, E, M, N yapısal proteinleri kodlar (yeşil kutucuklar). Mavi kutucuklar aksesuar proteinleri kodlamaktadır) (17).

Yapısal proteinler; S (başak), E (zarf), M (membran), N (nükleokapsit) proteinleri olup hücre invazyonunda, virion formunun oluşumunda ve virüsün hücreden salınımında görevlidir (Şekil 3). Başak glikoproteini, membran proteini ve zarf glikoproteini temel yapısal proteinleri oluşturur Yapısal genlerin



arasına serpiştirilmiş olarak bulunan çok sayıda aksesuar protein genleri bulunur. Aksesuar proteinler tür spesifik olup, görevleri tam olarak bilinmemektedir (18).



**Şekil 3:** SARS-CoV-2 virüsünün yapısı (18).

**S glikoprotein:** Büyük multifonksiyonel sınıf I viral transmembran proteini olup virion yüzeyinde bulunur ve ona taç benzeri bir görünüm sağlar (19). Doku tropizmi ve konakların belirlenmesinde önemli bir protein olarak rol oynar. Bu proteinin yapısında S1 ve S2 olmak üzere iki alt birim bulunur. S1 konak hücre reseptörlerine bağlanmada, S2 füzyonda görevlidir (20).

**M protein:** Viral zarfın şeklinin belirlenmesinde görevli olup virion partikülünde en yoğun olarak bulunan proteindir. Nükleokapsite tutunarak koronavirüsün toplanmasında rol alır. Koronavirüslerin M proteinleri, transmembran özellikte bir protein olup, aminoasit bakımından oldukça çeşitlidir ama farklı cinsler içinde bu proteinin genel yapısal benzerliği korunur. Viral yapı temelde bu proteinler arasındaki etkileşime bağlıdır (21).

**E protein:** En küçük yapısal protein olup, viral patogeneizde, virion toplanmasında, virüsün salınımında görevlidir. Viroporin (iyon kanalı) görevi olan küçük bir integral polipeptittir (22). Bu proteinin kaybı ya da inaktivasyonu koronavirüslerde virülansta değişime neden olmaktadır (23).

**N protein:** Viral genomun kompleks formasyonunu oluşturmak, viral toplanma sırasında M proteinleri arasındaki etkileşimi kolaylaştırmak, transkripsiyon etkinliğini arttırmak gibi birçok görevi vardır (24). İnterferon gama ve RNA

interferansına karşı antagonist bir etki oluşturarak; konağın antiviral yanıtını düzenler (25).

**Yapısal olmayan proteinler (nsp) ve aksesuar proteinler:** SARS-CoV-2; 15 yapısal olmayan protein ve sekiz adet aksesuar protein içerir. SARS-CoV-2; SARS-CoV' un aksine, 8a proteini içermez ve 8b proteini daha uzun olup, 3b proteini daha kısadır (26). Bu proteinlerin hepsi viral replikasyonda spesifik rol oynamaktadır (27).

**Hemaglütinin Esteraz:** Viral zarf üzerinde bulunup, virüsün sialik asit reseptörlerine tutunmasında rol alır. Beta koronavirüslere daha spesifiktir (28).

### III. Koronavirüslerin Kökeni ve Keşfi

Koronavirüsler; birçok yabani ve evcil hayvan türlerinde ve insanlarda hastalığa neden olur. Bu virüsler ağırlıklı olarak yarasalar, fareler, sıçanlar, tavuklar, köpekler, kediler, atlar ve develer birçok hayvan rezervuarında bulunduğu bildirilmiştir. İnsan koronavirüsleri ilk kez 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir (29). O tarihten itibaren yedi farklı insan koronavirüsü raporlanmıştır (30). Bunların dördü (229E, NL63, OC43, HKU1) insanlarda hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (30, 31).

Önceden hayvanları enfekte ettiği bilinen koronavirüsler, insanları enfekte etmek için evrimleşebilir ve adaptasyon gösterebilirler. Bu durum yeni bir virüsün ortaya çıkmasına ve pandemik bir salgına neden olabilir. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-COV-2'nin hayvan-insan tür bariyerini geçerek; insanlarda daha ağır semptomlara neden olduğu bilinmektedir (32).

Kasım 2002'de, Çin'in Guangdong bölgesinde SARS-CoV salgını başlamıştır ve hayvan rezervuarı olarak yarasalar ve maskeli palmye misk kedisi gösterilmiştir. Bundan yaklaşık 10 yıl sonra, Nisan 2012'de, Suudi Arabistan'ın Cidde şehrinde MERS-CoV salgını başlamıştır ve hayvan rezervuarı olarak yarasalar ve develer gösterilmiştir. MERS-CoV'dan yaklaşık 8 yıl sonra, Aralık 2019 yılında, Çin'in Wuhan şehrinde SARS-CoV-2 salgını başlamıştır ve hayvan rezervuarı olarak yarasalar ve pangolinler gösterilmiştir. (32-34).

Influenza virüsü, HIV, koronavirüs gibi RNA virüslerinde; viral RNA polimerazın, viral RNA üzerinde hataları düzeltme aktivitesinin (proofreading) olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle RNA virüslerinde oldukça fazla mutasyon görülür. Bu mutasyonlar virüslerin virülansını ve adaptasyon yeteneğini arttıran doğal seçimlere neden olur (35).

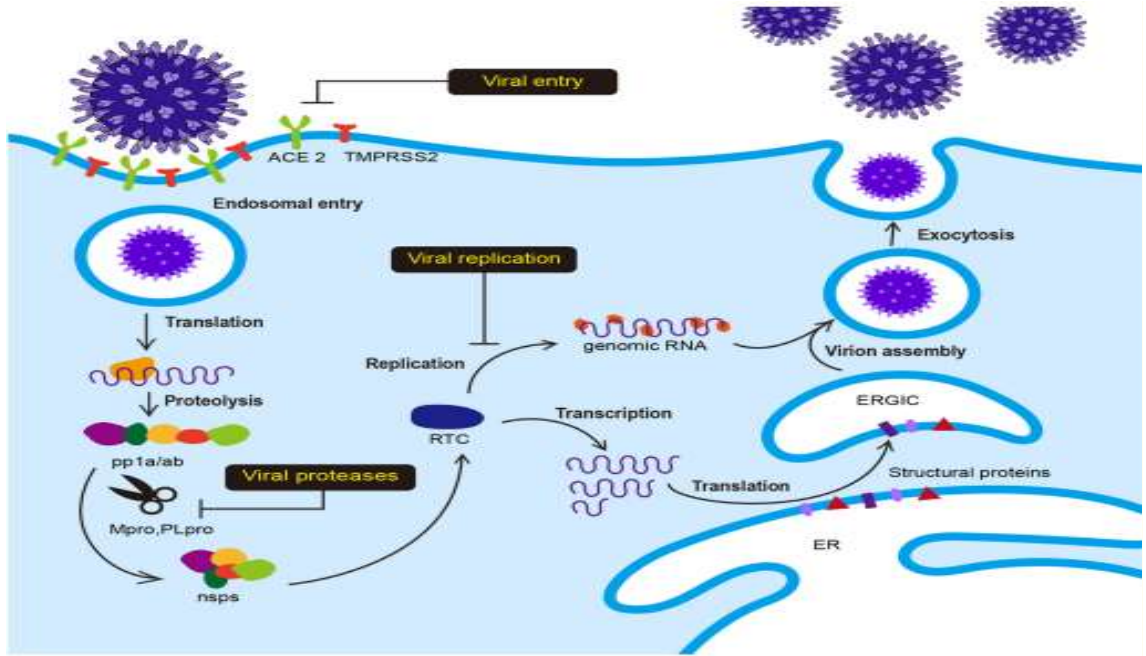
#### **IV. Yaşam Döngüsü ve Replikasyon**

Virüslerin konak hücredeki yaşam döngüsü; bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salıverme olmak üzere beş aşamadan oluşur. Virüsler, spesifik reseptörlerine bağlandığında, endositoz veya membran füzyonu (penetrasyon) yoluyla konaktaki hücrelere girerler. Viral içerikler hücrelerin içinde salınır, viral RNA çoğaltılır. Viral mesajcı ribonükleik asit, viral proteinlerin (biyosentez) üretimi için kullanılır. Daha sonra yeni viral partiküller oluşur (olgunlaşır) ve salınır (36).

Virüsün başak proteininin reseptör bağlama alanı (RBD), konak reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) spesifik olarak tanır (37). SARS-COV-2'nin zarfı ile bağlantılı S proteini, konak reseptörüne SARS-CoV'a göre 10-20 kat daha güçlü şekilde bağlanır. Bu durum SARS-CoV-2'yi daha patojenik yapar (38).

Konak hücre proteinlerinden nöropilin 1, ACE-2'yi kullanarak virüsün konak hücreye girişine yardımcı olabilir (39). SARS-CoV-2 virionu bir hedef hücreye bağlandıktan sonra, konak hücredeki Tip 2 transmembran serin proteaz, virüsün S proteinini keserek açar ve S2 alt biriminde bir füzyon peptidini açığa çıkartır (40). Füzyondan sonra, virion etrafında bir endozom oluşur ve onu konak hücrenin geri kalanından ayırır. Endozomun pH'ı düştüğünde veya katepsin virionu parçaladığında; viral RNA serbest kalır. Viral RNA, ko-terminal poliproteinlerin (pp1a/ab) -1 çerçeve kayması ile çevirisini başlatır. Bu poliproteinler daha sonra Mpro ve PLpro tarafından yapısal olmayan proteinlere (nsp) bölünür. Birkaç yapısal olmayan protein, tam uzunluktaki viral genomun ve alt genomik RNA'ların sentezinden sorumlu olan replikaz-transkriptaz kompleksini oluşturmak için nsp12 (RNA bağımlı RNA

polimeraz, RdRp) ile etkileşime girer. Replikasyon sırasında ortaya çıkan replikaz- transkriptaz kompleksi, genomun (-) iplikli RNA kopyalarını üretir ve bu kopyalar (+) iplikli RNA genomları için kalıp olarak kullanılır. Transkripsiyon sırasında, sürekli olmayan bir transkripsiyon şeklinde iç içe geçmiş bir alt genomik RNA seti üretilir. Sonrasında viral yapısal proteinler eksprese edilir ve endoplazmik retikuluma taşınır. N proteini ile kaplanmış genomik RNA, virionun toplanması için yapısal proteinlerle birlikte endoplazmik retikulum - golgi ara bölmesine taşınır. Ardından virionlar enfekte olmuş hücreden ekzositoz yoluyla salınır (41, 42) (Şekil 4).



**Şekil 4:** SARS-CoV-2'nin viral yaşam döngüsü (42).

## V. Viral Yük ve Bulaştırıcılık

Bulaştırıcılık süresi, SARS-CoV-2 için tam olarak bilinmemesine rağmen; bulaştırıcılıkta en çok ilgilenilen konu viral yüküdür ve bulaştırıcılık temelde solunum sistemine ait sekresyonlar ile olmaktadır. Zou ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada (43); semptomların başlangıcından kısa bir süre sonra, boğazdan ziyade burundan alınan sürüntü örneklerinde daha yüksek viral yük (Ct değeri ile ters orantılı) olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada

orofarinkste viral RNA'nın en az 5 gün boyunca tespit edilebileceği gösterilmiştir.

Nazofaringeal sürüntü örneklerinin kullanıldığı benzer çalışmalarda viral yükün semptomlar başladıktan bir hafta sonra pik yaptığı ve sonrasında farklı sürelerde azaldığı bulunmuştur. Yine bu çalışmalarda asemptomatik hastalardaki viral yükün semptomatik hastalara benzer olarak bulunması; asemptomatik kişilerin SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli olduğunu göstermektedir (44,45).

Viral saçılım semptomların başlamasından birkaç gün önce başlamaktadır. Posterior farinksden alınan örneklerde viral yük semptomların ortaya çıkış döneminde pik yapmaktadır. Virüsün temizlenmesi genellikle ilk 10 gün içinde gerçekleşirken; ağır vakalarda bu süre bir ayı aşabilmektedir. Virüs solunum sistemi dışında çok nadiren kanda, idrarda ve dışkıda bulunmaktadır. Viral yük; hastalık şiddeti ve prognozu açısından önemli bir belirteç olup, viral yükün ağır olgularda hafif olgulardan 60 kat fazla olduğu gösterilmiştir (46).

## **VI. SARS-CoV-2 (COVID-19 virüsü) Patofizyolojisi**

Virüsün S proteininin konak ACE-2 reseptörüne bağlanması, viral patogenezi sürecini başlatır (37). ACE-2 ekspresyonu ve aktivitesi insan vücudunda hemen hemen her yerde (alveolar epitel hücreleri, ince bağırsak epitel hücrelerinde ve böbrekte proksimal tübüler hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerde, düz kas hücrelerinde, derinin epidermis tabakasında ve ağız ve burun mukozasında) mevcuttur (47). Açıkça, SARS-CoV-2'nin hücrelere girişi ve patolojik etkileri esas olarak üst solunum yolu hücrelerinde meydana gelir. Diğer organ ve sistemlere yayılımı (böbrek, gastrointestinal sistem gibi) temelde lokal ACE-2 ekspresyonuna bağlıdır. Solunum yollarının tutulumunda, SARS-CoV-2, ya üst solunum yollarındaki nazal ve faringeal epitel hücrelerini ya da doğrudan alt solunum yollarındaki bronşiyal ve alveolar epitel hücrelerini enfekte edebilir (48).

Bilateral akciğer ödemine eşlik eden yaygın diffüz alveolar hasar, fibrinöz alveolar eksuda, tip II pnömositlerde diffüz reaktif hiperplazi SARS-

CoV ve SARS-CoV-2'de gözlenen akciğer dokusuna ait temel patolojik bulgulardır. Daha ileri patolojilerde; alveolar septalarda kalınlaşma, hiyalin membran formasyonu, fibroziste görülebilir. Tip II pnömositler; viral giriş ve replikasyonun hedefi olmaya devam ettiğinden, bu durum alveolar duvar yıkımı ve onarımının devam ettiği bir kısır döngüye yol açabilir ve sonunda ilerleyici ciddi diffüz alveolar hasarla sonuçlanır (49).

Akut kardiyak patolojiler, COVID-19 tanısı alan hastalarda görülebilir. Miyokard hasarı varlığında, COVID-19'a bağlı mortalite oranlarını artmasına rağmen SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişebilen akut miyokard hasarının etiyojisi hala çözülmemiştir (50). COVID-19 hastaları, muhtemelen hem venöz hem de arteriyel tromboz nedeniyle ölüme ilişkili olan yaygın damar içi pıhtılaşmayı anımsatan koagülopatiler için risk altındadır (51).

Anoreksi, ishal, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar COVID-19 hastalarında yaygın olarak görülmektedir. 4243 hastayı içeren 60 çalışmanın meta-analizinde, gastrointestinal semptomların prevalansı %17.6 bulunmuştur (52).

Baş ağrısı, konfüzyon, anozmi, tat alma bozukluğu, bulantı ve kusma gibi nörolojik tutulumla atfedilebilecek semptomlar, SARS-CoV-2'nin nörotropik potansiyeline bağlı ortaya çıkabilir (53). COVID-19 hastalarında görülen solunum sistemine ait semptomlar, kısmen beyin sapının nöroinvazyona bağlı oluşabilir (53, 54). Bununla birlikte, COVID-19 otopsilerinin ayrıntılı nörolojik araştırması, SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki nörolojik patolojilerin aydınlatılması için gereklidir.

Koronavirüs hastalığı-19'a bağlı; ölüm ve organ hasarı patojen aracılı olmaktan ziyade bağışıklık sistemi aracılıdır. COVID-19'a bağlı doku iltihabı ve organ disfonksiyonu, SARS-CoV-2'nin doku ve hücrel dağılımı ile ilişkili değildir (55).

## **VII. Bağışıklık Yanıtı ve İmmunite**

Viral bir enfeksiyona karşı enfeksiyonun kontrolünde CD8 T lenfositler esas görevi alır ve virüse spesifik antijenler (8-10 aminoasitten oluşan peptitler

şeklinde), antijen sunucu hücreler tarafından, major histokompatibilite kompleksi I aracılığıyla CD8 T lenfositlere sunulur. SARS-CoV-2 de virüse spesifik antijenler; yapısal olmayan proteinlerden ziyade, yapısal proteinlerden oluşur. Yapısal bir protein olan N proteini; hümoral ve hücrel immunitiyi indükleyen en potent immunojendir. İmmun sistemin SARS-CoV-2'nin temizlenmesindeki rolü ve SARS-CoV-2'ye tekrar maruziyetten sonra immün hafızanın koruyuculuk görevinin devam edip etmeyeceği ile ilgili bilinenler yeterli seviyede değildir (56). SARS-COV-2'ye bağlı gelişen enfeksiyonlarda, oluşan antikolar temelde IgM ve IgG'dir. IgM antikoları enfeksiyonun bir ila üçüncü haftasında, IgG'de ise ikinci haftada tespit edilmeye başlanır. IgG tipi antikolar S ve N proteinlerine karşı oluşur ve bu antikoların uzun süre sentezlendiği çalışmalarda gösterilmiştir (57).

### **VIII. COVID-19'un Klinik Özellikleri**

Koronavirüs hastalığı-19'da maruziyet ile semptomların ortaya çıkması arasındaki süre, inkübasyon dönemi, ortalama 5 gündür. Semptom geliştirecek olanların neredeyse tamamı, maruziyetten sonraki ilk 2 hafta içinde semptomatik olacaktır. Temaslı kişilerin yaklaşık %1'inin; 14 günlük aktif takip ve karantinadan sonra COVID-19 semptomları göstereceği tahmin edilmektedir (58). Asemptomatik enfeksiyon oranları çalışmalar arasında oldukça heterojen olup; %17,8 ile %78,3 arasında değişmektedir. Wenqing ve ark. (59) tarafından yapılan çalışmada asemptomatik enfeksiyon oranı %46 olarak belirtilmiştir.

Çocuklarda; COVID-19, genellikle üst solunum yolu ile sınırlıdır ve hastaneye yatış nadirdir. Bu durum, çocuklarda immün sistemin yetişkinlere göre daha az tepki vermesi, diğer viral etkenlere karşı gelişen kısmi bağışıklığa ve SARS-CoV-2'ye daha düşük maruz kalma oranları ile açıklanabilir (60).

Hastaneye başvuran COVID-19 tanısı alan hastalarda yaygın semptomlar olarak ateş (%70-90), kuru öksürük (%60-86), nefes darlığı (%53-80), yorgunluk (%38), miyalji (%15-44), bulantı/kusma veya ishal (%15-39), baş ağrısı (%25), halsizlik (%25) ve burun akıntısı (%7)'dir. Klasik semptomlar

dışında olan anosmi veya aguzi, COVID-19'lu bireylerin yaklaşık %3'ünde tek başvuru semptomu olabilir (61).

Çin Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi tarafından yayınlanan yaklaşık 72 bin COVID-19 hastasını içeren geniş bir vaka serisinde; 44 672 hasta kanıtlanmış vaka (semptomları var, nükleik asit amplifikasyon testleri pozitif) olarak, 16 186 hasta şüpheli vaka (klinik ve maruziyet mevcut, herhangi bir laboratuvar testi yapılmamış), 10 567 hasta tanı almış vaka (klinik ve radyolojik bulguları mevcut, herhangi bir laboratuvar testi yok), 889 hasta asemptomatik vaka (semptomları yok, nükleik asit amplifikasyon testleri pozitif) olarak bulunmuştur. Bu vakaların %3'ü 80 yaş ve üzerindeyken, %87'si 30-79 yaş aralığında, %8'i 20-29 yaş aralığından oluşmaktadır. COVID-19'un spektrumu, hastaların %81'i hafif semptomu (hafif pnömoni ya da pnömonisi olmayan hastalar) olan hastalar, %14'ü ciddi semptomu (dispne, solunum hızı dakikada 30'un üstünde olması, kan oksijen saturasyonunun %93'ün altında olması, akciğerde son 24-48 saat içinde gelişen infiltratlar) olan hastalar, %5'i kritik hastalardan (çoklu organ yetmezliği, septik şok, respiratuar yetmezlik gibi) oluşmaktadır (62).

Hastaneye yatışı yapılan COVID-19 hastalarının yaklaşık %20'sinde yoğun bakım ihtiyacı doğmaktadır. Bu hastalarda yaygın görülen komplikasyonlar, akut respiratuar distres sendromu (%32), akut kardiyak patolojiler (akut kalp yetmezliği, aritmiler ve miyokardit) (%13), akut böbrek yetmezliği (%8), şok (%6) olarak belirtilmektedir (63).

Avrupa ve Kuzey Amerikada COVID-19 ile enfekte olan veya hastalığı geçirmiş olan çocuklarda Kawasaki benzeri multisistem inflamatuvar sendrom görülebilir (64, 65). Bu sendrom 21 yaş altı kişilerde 100 binde iki olarak bulunmuştur (66).

## **XII. COVID-19 Epidemiyolojisi**

Otuz bir Aralık 2019 ile 3 Ocak 2020 tarihleri arasında toplam 44 etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakası Çin'deki ulusal yetkililer tarafından DSÖ'ye bildirilmiştir. Çindeki Ulusal Konsey, 11 ve 12 Ocak 2020'de salgının



Wuhan'daki deniz ürünleri satan bir pazarla ilişkili olduğu bilgisini DSÖ'ye vermiştir. Ocak 2020'de, Çinli yetkililer tarafından, daha sonra SARS-CoV-2 olarak adlandırılacak olan, yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Çin, 12 Ocak 2020'de, diğer ülkelerle yeni koronavirüsün genetik dizisini, tanı testleri geliştirilmesi amacıyla paylaşmıştır. Sonraki gün; Tayland Halk Sağlığı Bakanlığı ilk ithal vakayı bildirmiştir ve bu vakada yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olduğu laboratuvar tarafından doğrulanmıştır. Tayland'daki vakadan sonra sırasıyla Japonya ve Kore'den de yeni vakalar bildirilmiştir (67).

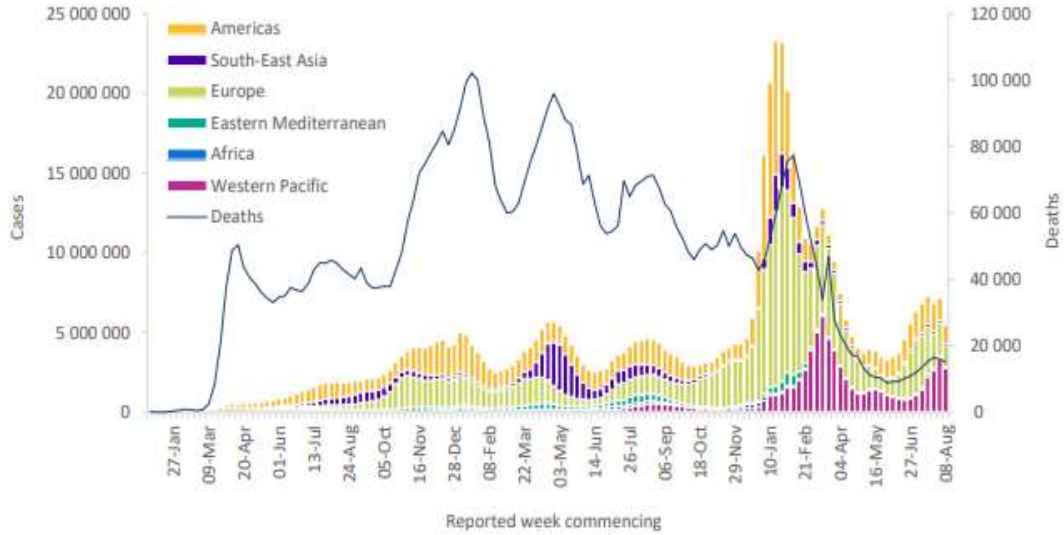
Dünya Sağlık Örgütü, 30 Ocak 2020'de, salgını küresel bir halk sağlığı sorunu olarak ilan etmiştir ve salgının kontrol altına alınması için gerekli tedbirlerin alınması gerektiği Acil Durum Komitesi tarafından DSÖ ve Çin'e bildirilmiştir. İtalya'da, 2020 Ocak ayının sonunda, Wuhan şehrine seyahat öyküsü olan iki vakada akut solunum yolu hastalığı bildirilmiştir. Avrupa kıtasından, Amerika Birleşik Devletlerinden, Birleşik Arap Emirliklerden, Avusturalya kıtasından, Çin ve ona komşu ülkelerin bir kısmından 10.000'e yakın vaka 2020 Ocak ayında bildirilmiştir (68).

Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi tarafından Şubat 2021'de, bu virüs, filogenetik olarak 2003 yılında ağır solunum yetmezliğine neden olan salgınlar yapan SARS-CoV ile ilişkili olduğu için SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. 10 Mart 2020'de DSÖ, COVID-19 global pandemisini ilan etmiştir (2).

Dünya genelinde, Ocak 2021 sonunda 2 milyonun üzerinde ölüm ve 100 milyonun üzerinde doğrulanmış vakanın olduğu ve pandeminin yayılma hızının arttığı bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde doğrulanmış vaka sayısı 25 milyonun üzerine ve ölüm sayısı 400.000 üzerine çıkmıştır. Avrupa'da ise aynı dönemlerde yaklaşık 30 milyon vaka bildirilmiştir. Aynı dönemlerde; en yüksek ikinci vaka sayısına sahip Hindistan'da, günlük vaka sayısı ortalama 13.700'dü. Çin'de ise en yüksek vaka sayısı görülmüştür. Afrika ülkelerinde ise yaklaşık vaka sayısı 3,5 milyonken; ölüm sayısı 85.000 olarak bildirilmiştir (69).

Dünya genelinde, Ağustos 2022 yılında, DSÖ verilerine göre; 600 milyona yaklaşan doğrulanmış vaka sayısı ve altı milyonun üzerinde ölüm sayısı olduğu raporlanmıştır. Toplam bildirilen vaka sayısının en yüksek

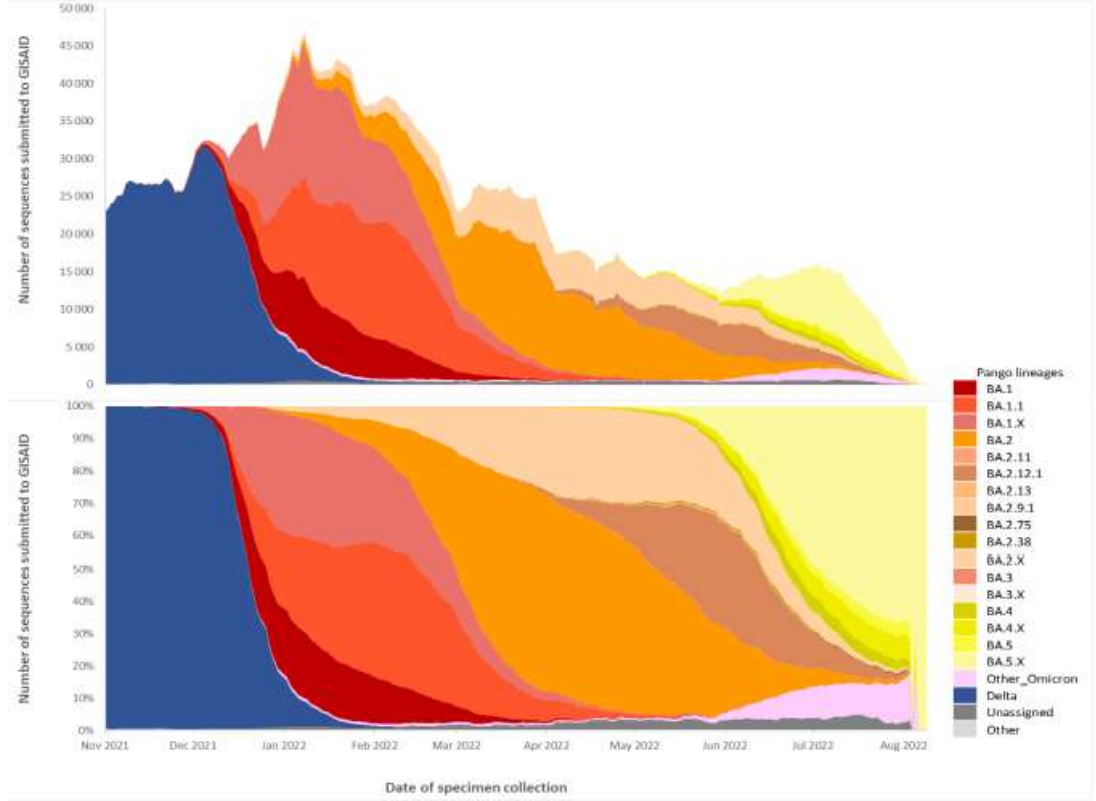
olduğu yer 250 milyona yaklaşan vaka sayısı (%42) ile Avrupa iken; Bunu 175 milyon vaka (%30) ile Amerika takip etmektedir. Ölüm sayılarında ilk sırayı 2 milyon 800 bin (%44) ile Amerika alırken; bunu 2 milyon 62 bin (%32) ile Avrupa takip etmektedir. Hem vaka hem de ölüm sayılarının yaklaşık 4'te 3'lük kısmı Avrupa ve Amerika'dan (Şekil 5) bildirilmiştir (70).



**Şekil 5:** Pandeminin başlangıcından 14 Ağustos 2022 tarihine kadar; Dünya Sağlık Örgütü tarafından haftalık olarak raporlanan COVID-19 vakaları, bölgeler ve ölümler (70).

Küresel olarak, 15 Temmuz - 15 Ağustos 2022 tarihleri arasında 172 bin SARS-CoV-2 dizisi GISAID'e (Kuş Gribi Verilerini Paylaşma Konusunda Küresel Girişim) gönderilmiştir. Şekil 6'da görüldüğü üzere; 2021 yılının sonunda delta varyantı baskınken 2022 yılında omikron ve alt varyantları baskın olarak bildirilmiştir. 2022 Temmuz ayının son yarısı ve Ağustos ayının ilk yarısında Omikron BA.5.X alt varyantının hakim olduğu görülmektedir. Grafiğin sağ tarafındaki skalada Pango isimlendirmesine göre, koyu kahverengiden eflatuna kadar omikron ve alt varyantları, lacivert skala delta varyantını, gri skalalar ise bunlar dışında kalan varyantları göstermektedir. Bunların arasında Omikron endişe verici varyantı küresel olarak dolaşan baskın varyant, dizilerin %99,3'ü, olmaya devam etmektedir. Omikron varyantının 200' den fazla alt varyantı tespit edilmiş olup bu varyantlar, olası mutasyonlar, prevalans, coğrafi dağılım, fenotipik değişimler

açısından takip edilmektedir. Omikron alt varyantları arasında en erken genomik dizisi Mayıs 2022 tarihinde bildirilen, BA.2.75'dir. Bu alt varyantta spike gen bölgesinde dokuz adet mutasyon, reseptör bağlayıcı bölgede dört adet mutasyon bildirilmiştir (70).

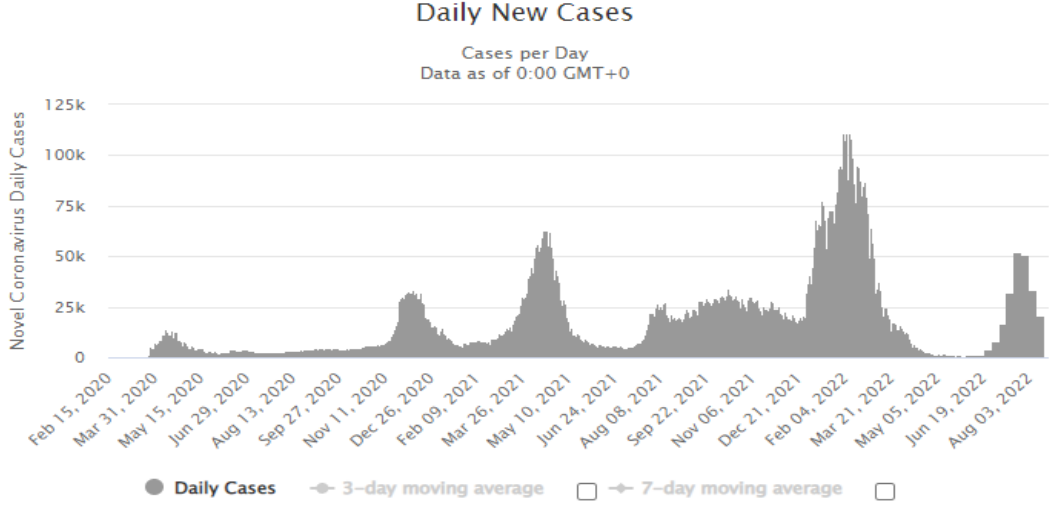


**Şekil 6:** GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data)'dan alınan üstteki grafik sayı olarak, alttaki grafik yüzde olarak; Kasım 2021'den Ağustos 2022'ye kadar, dolaşımdaki SARS-CoV-2 varyantları (70).

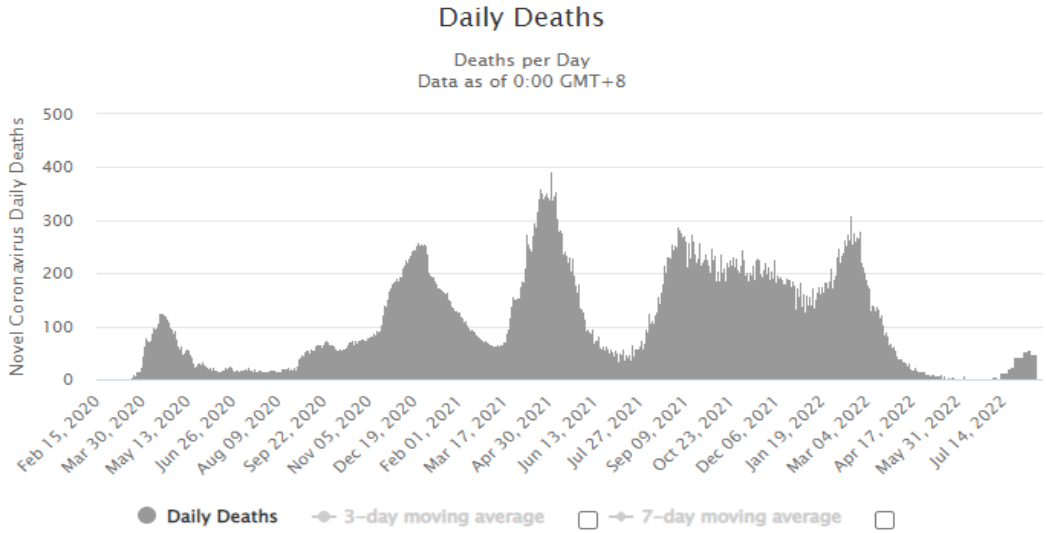
Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020' de başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş, alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası 11 Mart'ta görülmüştür. Devam eden süreçte Dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüştür (71).

İlk vakanın görüldüğü tarihten 15 Ağustos 2022 tarihine kadar ülkemizdeki toplam vaka sayısı 16.5 milyonu aşmış, toplam ölüm sayısı 100 binin üzerindedir. Toplam vaka sayısında Dünyadaki ülkeler arasında Japonya ve Rusyadan sonra 16. sırada ve toplam ölüm sayısında ise Ukrayna ve Güney

Afrika'dan sonra 19. sırada ülkemiz yer almaktadır (3). Şekil 7 ve şekil 8'de, 15 Ağustos 2022 tarihli, Türkiye'deki COVID-19 günlük vaka sayıları ve ölüm sayıları gösterilmiştir.



**Şekil 7:** 15 Ağustos 2022 tarihli, Türkiye'deki COVID-19 günlük vaka sayıları. İlk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihi ile 3 Ağustos 2022 tarihleri arasındaki vaka sayıları (3).

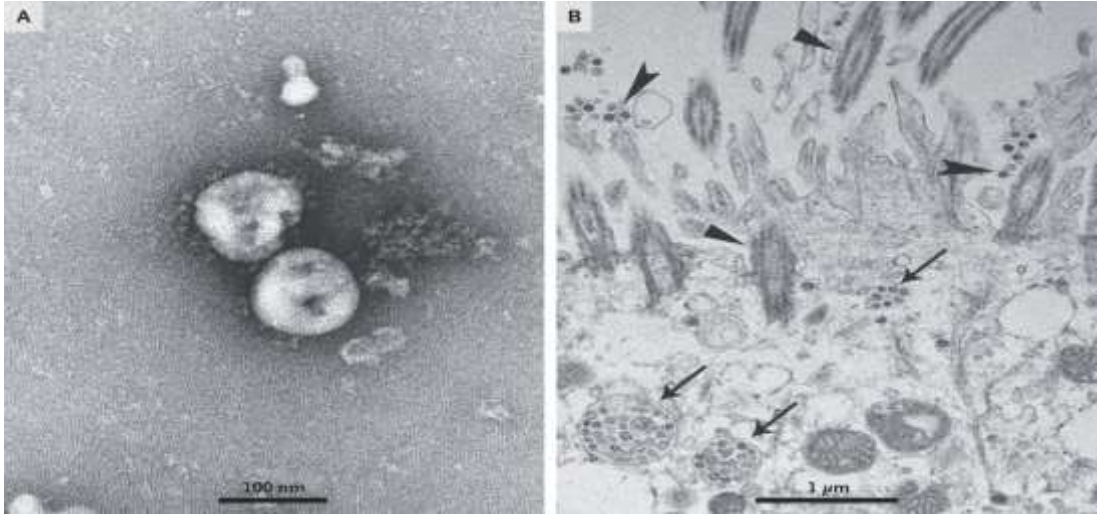


**Şekil 8:** 15 Ağustos 2022 tarihli, Türkiye'deki COVID-19 ölüm sayıları (3).

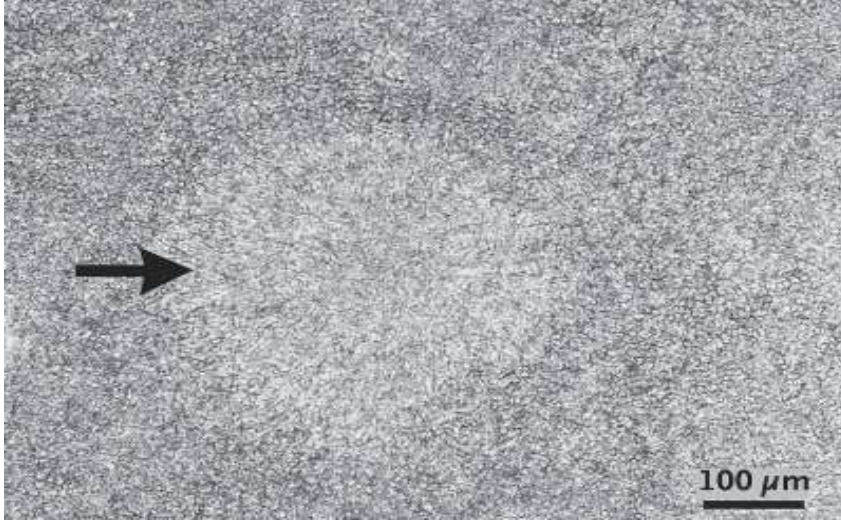
## X. SARS-CoV-2'nin Mikroskopisi ve Mikrobiyolojik Tanısı

### X. A. Mikroskopi

İnsanları enfekte eden koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olan SARS-CoV-2; elektron mikroskopunda 60-140 nm çapında, genel olarak sferik yapıda ve yüzeyinde yaklaşık 10 nm boyutlarında belirgin sivri uçlar bulundurmaktadır. Bu yapı viriona bir güneş koronası görünümü vermektedir. Klinik örneklerden virüs izolasyonu, insan hava yolu epitel hücreleri, Vero E6 ve Huh-7 hücre dizileri ile gerçekleştirilir. Vero E6 ve Huh-7 hücre dizilerinde yeterli inkübasyon sonrası sitopatik etki görülemez. İnsan respiratuar hava yolu epitel hücreleri kullanılarak hazırlanan viral hücre kültürü ince kesitlerinin elektron mikroskopik incelenmesinde (Şekil 9), hücre sitoplazmasında içleri viral partikül ile dolu, membran ile çevrili inklüzyon cisimleri ve hücre dışı serbest viral partiküller görülebilir. Aynı hücre kültürü ışık mikroskobu altında incelenirse (Şekil 10), inokulumdan 96 saat sonra hücrelerdeki silyalarda kayıp görülür. Elektron mikroskopisi yeni bir koronavirüs araştırmasında tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir (72).



**Şekil 9:** Negatif boyalı 2019-nCoV partikülleri. (Panel A'da ve insan hava yolu epitel hücresi ultra ince kesitlerindeki 2019-nCoV partikülleri Panel B'de gösterilmektedir. Ok uçları hücre dışı virüs partiküllerini; oklar virüs bileşenleri tarafından oluşturulan inklüzyon cisimlerini ve üçgenler silyaları göstermektedir) (72).



**Şekil 10:** İnsan hava yolu epitel hücre kültüründe SARS-CoV-2 inokülasyonundan sonra görülen sitopatik etki (72).

### **X. B. Laboratuvar Testleri ile ilgili Genel Bilgiler**

SARS-CoV-2'nin laboratuvar tanısında kullanılan testler iki gruba ayrılır. İlk grup testler virüsün parçalarını, viral RNA veya viral proteinler, tespit eder. Bu testler, enfeksiyonun ilk günlerinde daha az faydalı olsalar da; genel olarak mevcut enfeksiyonu göstermede faydalıdırlar (73). Viral RNA, en yaygın olarak RT-PCR ile saptanır. Bu testler, örnekteki viral genetik materyalin miktarını birimsel olarak saptadıkları için teknik olarak niceliksel olsalar da, daha yaygın olarak virüsün mevcut olup olmadığını (niteliksel) göstermek için kullanılırlar. Bu grup testlerde yalancı pozitifliği azaltmak için belirli bir eşik değeri belirlenir. Geleneksel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemini kullanmadan viral RNA'yı ölçen NAAT'lar, ilk grup tanı yöntemleri arasında sayılır. Nükleik asit amplifikasyon testleri bir numunedeki en az 10 viral RNA fragmanını saptayabilir. Spesifik viral proteinleri saptayan testler antijen testleri adını alır. Antijen testleri; NAAT'lardan daha az duyarlı olmasına rağmen; onlara göre daha hızlı ve daha ucuzdur (74).

İkinci ana test grubu, virüse karşı immün yanıt ile ilişkili proteinleri saptar. Serolojik testler, virüse maruz kalmış bir bireyde SARS-CoV-2'ye karşı antikorların varlığını tespit eder. Antikorların birden fazla izotipi vardır ve geliştirilen testler en yaygın olarak IgM ve/veya IgG'yi ölçer. Antikor yanıtının gelişmesi zaman gerektirdiğinden, bu testler akut, aktif bir enfeksiyon tanısında daha az faydalıdır. Serolojik testler; bir kuruluşta SARS-CoV-2 ile



enfekte olmuş ya da olabilecek çalışanlarının oranını izlemek için veya epidemiyolojik çalışmalar için kullanılır (75).

Bir hastalık için mükemmel bir testin anlaşılması ve yorumlanması kolaydır; test sadece hastalık mevcutsa pozitif olur ve sadece hastalık yoksa negatif olur. Bununla birlikte, tüm testlerin yanlış pozitifleri ve yanlış negatifleri olduğundan tanı testleri mükemmel değildir. Sonuç olarak, test sonuçları bir hastalığın (veya virüsün) var olup olmadığını kesin olarak belirleyemez. Bu durum, testin yararlı olmadığı anlamına gelmez. Bu, yalnızca test sonuçlarının, test performans özellikleri, hasta verileri ve hastalık prevalansı dikkate alınarak; olasılıksal olarak değerlendirilmesi gerektiği anlamına gelir. Bu ön olasılık, tıbbi öykü, sunum ve toplumda hastalığın bilinen yaygınlığı gibi faktörlere bakılarak yapılabilecek öznel bir tahmindir. Bu tür bilgilere dayanarak, bir testin pozitif prediktif değeri tahmin edilebilir. Pozitif prediktif değer, testi pozitif çıkan kişinin gerçekten hastalığa sahip olma olasılığıdır. Benzer şekilde, negatif prediktif değer, testi negatif çıkan birinin gerçekten hastalığa sahip olmama durumunu göstermek için benzer bilgilere dayanarak hesaplanabilir (76).

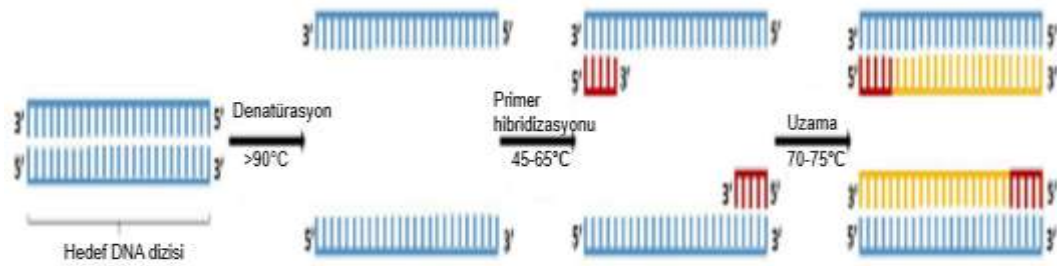
Duyarlılık ve özgüllüktür; test sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan iki temel ölçüttür. Duyarlılık, bir testin gerçek pozitifliği tespit etme yeteneğidir. Özgüllük, bir testin gerçek negatifliği tespit etme yeteneğidir. Duyarlılık ve özgüllük; yüzde yüz olmasa da; test sonuçlarının doğruluğu hakkında bir fikir oluşmasını sağlar. COVID-19 pandemisine vurgu yaparak tanısal laboratuvar testlerinin anlaşılması kolaylaştırılmalı ve testlerin spesifik ve göze çarpan özellikleri ile ilgili gerekli bilgiler verilmelidir (76, 77).

### **X. C. SARS-CoV-2 RNA Tespit Etme Yöntemleri**

Dünya genelinde, COVID-19'un hızla yayılması nedeniyle, hastalığın tanısı, takibi ve salgın kontrolü için güvenilir tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla DSÖ, revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu gibi nükleik asit amplifikasyon testlerini önermektedir (78). Ancak; RT-PCR yöntemi diğer tanı yöntemleri ile kıyaslandığında; zaman alıcı, yetişmiş personel ve özel teknik ekipmanlara ihtiyacın olduğu bir yöntemdir (79).

Viral RNA tespiti için kullanılan amplifikasyon yöntemlerinde ilk aşama hedef RNA'dan revers transkripsiyonla komplementer DNA (Deoksiribonükleik asit) elde etmektir. Ardından hedef komplementer DNA, amplifikasyon yöntemi ile çoğaltılır ve amplifikasyon tamamlandıktan sonra tespit edilir. Gerçek zamanlı tanı yöntemlerinde amplifikasyon ve tespit aşamaları birleştirilmiştir. Amplifikasyon olmadan hedef RNA'yı doğrudan tespit etmek için; son derece duyarlı yöntemler de önerilmektedir (80-82).

Polimeraz zincir reaksiyonu tekniği, çok sayıda spesifik DNA dizisi sentezleyebilen moleküler bir fotokopi makinesine benzemektedir. Bu teknikte, DNA, primerler, nükleotidler ve DNA polimerazdan oluşan bir karışım denatürasyon, primer hibridizasyonu ve uzamayı içeren üç aşamalı bir sıcaklık döngüsüne girer (Şekil 11). DNA moleküllerinin sayısı arttırıldıktan sonra agaroz jel elektroforezi gibi çeşitli yöntemlerle saptanır (82,83).



**Şekil 11:** PCR sürecinin şematik gösterimi (83).

Spesifik RNA tespiti için RT-PCR tekniği geliştirilmiştir. Bu yöntemde hedef RNA, revers transkriptaz enzimi tarafından komplementer DNA dönüştürülür. Daha sonra elde edilen komplementer DNA, PCR ile amplifiye edilir. Geleneksel PCR yöntemlerinde, tespit aşaması amplifikasyon adımından sonra ayrıca gerçekleştirilir. Daha sonra; amplifikasyon ve tespit aşamaları; toplam test süresini azaltmak, yöntemin duyarlılığını ve doğruluğunu arttırmak için bir araya getirilmiştir. Bu teknik, gerçek zamanlı RT-PCR olarak bilinir (82, 84).

**Gerçek zamanlı RT-PCR**, koronavirüslerin tespitinde, yüksek hassasiyet ve doğruluğunun yanı sıra nispeten kısa sürede sonuç vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (85). Bu yöntemde, 'reporter'

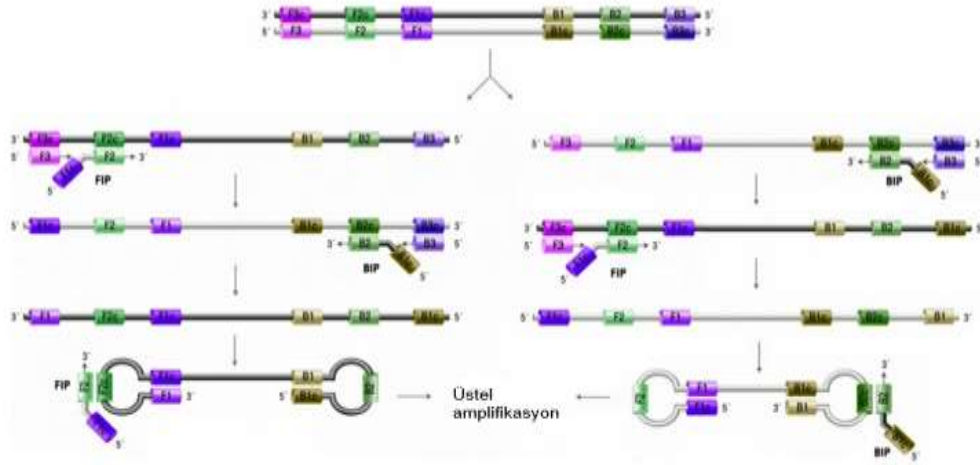


olarak bilinen ve yalnızca spesifik DNA dizileri varlığında çalışan floresan probların kullanımı tercih edilir. TaqMan, yaygın olarak kullanılan spesifik bir probtur. Proba dayalı yöntemler DSÖ tarafından SARS-CoV-2 tespiti için önerilir. Bu yöntemde, floresan rezonans enerji aktarımından yararlanır ve bir floresan boya molekülü ve bir söndürücü (quencher) oligonükleotitlerin 5' ucuna ve 3' ucuna bağlanır. Söndürücü ve floresan bileşenleri önce aynı molekül içinde kapatılır ve ışık yayılımı engellenir. Komplementer DNA amplifikasyonundan sonra, prob tek sarmallı komplementer DNA üzerindeki spesifik bir dizi ile hibridize olur. PCR'nin uzama aşamasında, hibridize prob parçalanır. Böylece, floresan ve söndürücü bileşenler ayrılır ve bu da floresan yoğunluğunun artmasıyla sonuçlanır (86, 87).

COVID-19 salgınının ardından Corman ve ark. (87) SARS-CoV-2' nin tespit edilmesi için bir gerçek zamanlı RT-PCR testini geliştirmiştir. Bu TaqMan bazlı testin saptama limiti (LOD, limit of detection) SARS-CoV-2 için 2.9 kopya/reaksiyon olarak bulunmuştur. Pfefferle ve ark. (88) yaptığı bir çalışmada 88 sürüntü örneğindeki SARS-CoV-2 tespiti için otomatize gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi kullanılmış ve LOD, 275.7 kopya/reaksiyon olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalara ek olarak, Hirotsu ve ark. (89) gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi için bir çift söndürücü 'double quencher' prob tasarlanmıştır. Bu çalışmada pozitif kontrol olarak N geninin tamamını içeren plazmid kullanılmış ve SARS-CoV-2 için LOD, 10 kopya/reaksiyon olarak bulunmuştur.

**İzotermal amplifikasyon yöntemleri;** genetik hastalıkların ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılır ve bu yöntemde PCR'dan farklı bir yöntem kullanılarak; nükleik asit amplifikasyonu gerçekleştirilir. İzotermal amplifikasyon yöntemleri içinde; PCR'dan sonra en sık kullanılan LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) yöntemidir. LAMP yönteminde, dört veya altı primer, hedef diziyi altı bölgeye ayırmak için gerekir (ileri bölümde üç bölge ve geri bölümdeki üç bölge). Bu nedenle, sadece iki primere (ileri; forward ve geri; backward) ihtiyaç duyan PCR yöntemine kıyasla; primerlerin tasarımı ve primerlerin karışmasını engellemek daha zordur. Ancak, LAMP işlemi izotermal koşullarda gerçekleşir ve bu yöntem daha ucuz ve daha hızlıdır.

Ayrıca, birkaç araştırma koronavirüslerin tespiti için LAMP yönteminin uygulanmasını önermektedir (80, 81, 90).



**Şekil 12:** LAMP yönteminin şematik gösterimi (83).

Şekil 12'de görüldüğü gibi, LAMP yönteminde, çift sarmallı DNA, ilk adımda tek sarmallı DNA'ya dönüştürülür. Şekildeki sol iplik için, ileri dahili primer (FIP) ve F3 primeri hedef için hibritlenir ve DNA polimeraz karışımındaki serbest nükleotidlerden yeni bir iplik oluşturmak için kullanılır. Yeni oluşan iplik, F3 primerinin fermuar gibi açılması nedeniyle ayrılır. Bu adımlar sonraki kısımda B3 primeri ve sonraki internal primer ile tekrarlanır. Ardından, son ipliğin iki ucu, ilmek şeklinde bir yapı oluşturmak için iç bölümlere hibritlenir ve amplifikasyon üstel olarak devam eder. RNA amplifikasyonu için revers transkripsiyon adımı LAMP işleminden önce yapılmalıdır. Bu yöntem RT-LAMP olarak bilinir. Amplikonun tespiti genellikle magnezyum pirofosfat ile çökelti oluşumuyla, DNA bağlayıcı boyalarla, jel elektroforezi veya gerçek zamanlı floresan ile gösterilir (83, 90, 91).

Çeşitli çalışmalar, RT-LAMP yöntemi kullanılarak, COVID19'un hızlı tanısı için yapılmıştır. Yan ve ark. (92) tarafından yapılan bir çalışmada; ORF1ab ve S genleri için primer setleri 130 nazofaringeal sürüntü ve bronkoalveolar lavaj sıvısı örneğinde 20-30 dakika içinde COVID-19 virüsünü saptadığı ve LOD değerlerinin, ORF1ab testi ve S geni için sırasıyla 20 ve 200 kopya/reaksiyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Yang ve ark. (93) yapmış olduğu çalışmada ORF1ab, E ve N genlerini hedefleyerek RT-LAMP testinde yüksek duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir. 208 nazofaringeal sürüntü örneğinin

kullanıldığı bu çalışmada duyarlılık RT-PCR'a benzer olup, özgülük %99 olarak bulunmuştur. Bu testte; LOD ve saptama süresi sırasıyla 5 kopya/reaksiyon ve 30 dakika olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada kalsein boyası tanımlamada kullanılmıştır (92, 93).

Zhu ve ark. (94) ORF1a ve N genleri için primer setleri tasarlamış ve COVID-19 tanısı için, RT-LAMP ürünleri, nanopartikül temelli biyosensörler kullanılarak gösterilmiş. Test için orofarenks sürüntü örnekleri kullanılmış ve testin hem duyarlılığı hem de özgülüğü, rRT-PCR sonuçları ile kıyaslandığında %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada testin sonuçlanma süresi 1 saat ve LOD değeri 12 kopyalar/reaksiyonmuş. Ayrıca, Butt ve ark. (95) ORF1a ve N genlerini hedefleyen, basit RT-LAMP testi ile kolorimetrik tanımlama yapmıştır. Test için toplam 70 nazofaringeal sürüntü örneği kullanılmış ve testin duyarlılığı ve özgülüğü, rRT-PCR sonuçları ile karşılaştırıldığında sırasıyla %95 ve %100 olarak bulunmuştur. Diğer kolorimetrik RT-LAMP yönteminde, Lu ve ark. (96) 6 primer seti tasarlamış ve yaklaşık 50 dakikada 3 kopya/reaksiyon olarak SARS-CoV-2'yi tespit etmiştir.

Sonuçta koronavirüslerde RNA tespit eden çoğu test, çift iplikli nükleik asit formunun oluştuğu hibridizasyon reaksiyonları aracılığıyla oligonükleotid dizilerini veya hedef viral RNA'yı bağlanan sentetik tek iplikli DNA problemlerini kullanır (97).

#### **X. D. SARS-CoV-2 Protein ve/veya Tüm Virüsü Saptama**

##### **Yöntemleri**

Gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi COVID-19'da semptomatik kişileri tespit etmek için tasarlanmıştır ve yüksek analitik sensitiviteye sahiptir. Bu yöntem, virüs hücre kültüründe üremediğinde bile viral genetik materyali tespit edebilir. Bu yüzden viral nükleik asidin varlığı her zaman bulaşıcılığı ya da bulaştırıcılığı yansıtmayabilir. Ayrıca, bu testler için; çok sayıda laboratuvar ekipmanı, yetişmiş ve uzman personel, genellikle maliyetleri artıran merkezi ve altyapısı düzgün bir laboratuvar gereklidir. Özetle, NAAT gibi moleküler tanı testleri; bulaştırıcılığı yüksek bireyleri hızlı bir şekilde belirlemek, temaslı izlemi yapmak, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan asemptomatik kişileri tespit etmek ve sonrasında izole etmek ve nüfus taraması için uygun yöntemler değildir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısı için kullanılan antijen testleri, faringeal, nazofaringeal, burun veya boğaz sürüntüsü örneklerinde viral aktiviteyi gösteren belirli viral proteinlerin varlığını saptar (98,99).

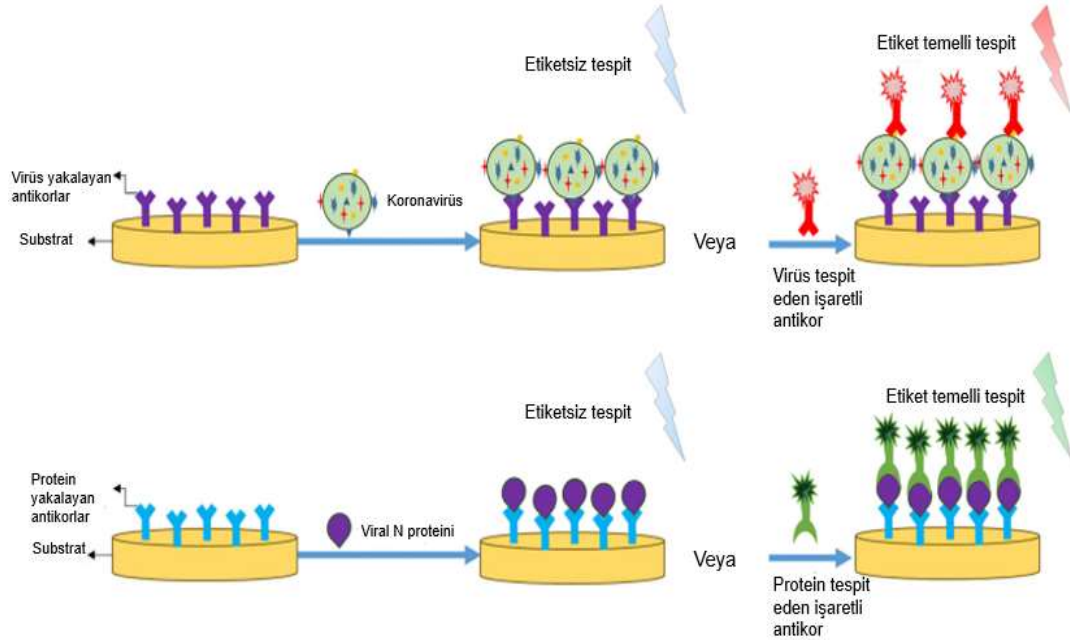
Mevcut antijen testleri laboratuvar tabanlı testler, hasta başı testler (POC, point of care) ve kendi kendine testler (self-test)'ler olarak üç kategoride incelenir. Antijen testleri, RT-PCR 'den daha ucuzdur ve çoğu 30 dakika içinde sonuç verirler. Antijen testlerinin zayıf yönü, genellikle nükleik asit amplifikasyon testlerinden daha az duyarlı olmalarıdır. Lateral flow immunoassay (LFIA); POC olarak kullanılabilen küçük, kromatografi tabanlı bir testtir. Özetle; numune test kuyucuğuna yerleştirilir ve sonuç görsel olarak 5-15 dakika içinde elde edilir. FIA (Fluorescent immunoassays), küçük, kullanışlı, immünokromatografi tabanlı testlerdir. Sonuç, 5-20 dakika içinde bir floresan immunoassay analizörü tarafından okunur ve hasta başı olarak gerçekleştirilebilir. CLIA (Chemiluminescence immunoassay), yaklaşık 30 dakikada sonuç veren ve SARS-CoV-2 antijenlerini tespitinde duyarlı bir yöntemdir (100, 101).

Viral RNA'nın çevresinde bulunan N proteini antijen testlerinin çoğunun hedefidir (7). Bu protein enfeksiyonun ilk 10 günü içinde hasta örneklerinde doğrudan tespit edilebilir (102). Bu proteinin tespit edilebilir özelliği nispeten büyük boyutu ve saptamada sandviç benzeri immünojenik testlerin kullanılması ve ayrıca yüksek immünojenitesi nedeniyle (103). Ancak Lau ve ark. (104) yapmış olduğu çalışmada viral invazyonun 11. gününden sonra; N proteinini tespit eden yöntemlerin duyarlılığında (%30'dan az) azalma gösterilmiştir.

Güçlü bir immünojen olması nedeniyle S proteinine özgü antikolar tüm virüsü saptamak için kullanılır (105).

Analitleri saptamak için etiketsiz veya etiket temelli tespit yöntemleri kullanılır (Şekil 13). Konvansiyonel olarak; ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), elektrokimyasal, elektriksel ve kütle temelli biyosensörler; koronavirüslerin S proteinin saptamak için geliştirilmiştir (106-109). Viral N proteinlerinin saptanması için tasarlanmış çoğu biyosensör, yakalama problemleri olarak, N proteinlerine özgü antikoları kullanır. Yakalama

adımından sonra, etiketsiz veya etiket tabanlı tespit, optik ve elektrokimyasal dönüştürücüler kullanılarak gerçekleştirilir (83, 107, 110). Bu biyosensörlerin yanı sıra, ELISA, LFIA ve western blot gibi testler; viral N protein tespiti yoluyla koronavirüs ile ilgili hastalıkların tanısında kullanılmıştır (104, 111-113).



**Şekil 13:** Koronavirüs tespitinde tüm virüs ve viral N protein temelli yöntemlerin şematik gösterimi (83).

On Mayıs 2020'de, ilk FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı antijen testi, COVID-19 tanısını hızlı bir şekilde koymak için, kullanılmaya başlanmıştır. Sofia SARS Antigen FIA (Quidel Corporation, San Diego, CA), 15 dakika içinde nazofaringeal ve nazal sürüntülerden, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin N proteinlerini kalitatif olarak tespit eden floresan bazlı bir sandviç LFIA yöntemidir. Ancak, test iki virüsü birbirinden ayırt edemez. Bu yöntem için LOD, 113 TCID<sub>50</sub>/ml (Medyan doku kültürü enfeksiyöz dozu/ml) olup, klinik duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %100'dür (114, 115). Ancak; Wisconsin'deki iki üniversite kampüsünde toplum taraması sırasında bu testin asemptomatik bireylerdeki duyarlılığı %41,2 saptanmıştır (116).

Semptomatik kişilerde ve viral yükü fazla olanlarda (Ct < 30) duyarlılığın daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, antijen testlerinin; semptomları olan kişilerde, doğrulanmış vakaların yüksek riskli temaslarında

veya bilinen maruziyeti olan sağlık çalışanları gibi yüksek risk gruplarında SARSCoV-2 enfeksiyonunun tanısı için kullanıldığında daha iyi performans göstermesi beklenir. Gerçek zamanlı RT-PCR ile Ct değerleri 30'un altında olan kişileri çoğunlukla tespit edilebilen hızlı antijen testleri; izolasyonda kalması gereken COVID-19 hastalarını daha verimli bir şekilde ayırt etmektedir (117-120). Scheiblauer ve ark. (120) yapmış olduğu çalışmada 122 hızlı antijen testi ile RT-PCR test sonuçları karşılaştırılmış ve bunlardan duyarlılık kriterlerini karşılayan 96 hızlı antijen testinin duyarlılıkları %30 ila %86 arasında bulunmuştur. Tablo 1'de, bu 96 hızlı antijen testinden 16 tanesinin üretici firma, test adı, belirli Ct değerleri için test duyarlılıkları gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Hızlı antijen tanı testlerinin üretici firma, test adı, belirli Ct değerleri için test duyarlılıkları (120).

Hızlı antijen tanı testi	Üretici Firma	Test adı	Duyarlılık	
			Ct ≤25	25<Ct<30
1	AmonMed (Xiamen) Biotechnology Co., Ltd.	COVID-19 Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold)	%100	%87
2	Beijing Tigsun Diagnostics Co.,Ltd.	Tigsun COVID-19 Saliva Antigen Rapid Test	%100	%87
3	Getein Biotech, Inc.	One Step Test for SARS-CoV-2 Antigen (Colloidal Gold)	%100	%82,6
4	Hangzhou Lysun Biotechnology Co., Ltd.	Lysun COVID-19 Antigen Rapid Test Device (Colloidal Gold)	%100	%78,3
5	Jiangsu Diagnostics Biotechnology Co., Ltd	COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette (Colloidal Gold)	%100	%78,3
6	LumiQuick Diagnostics, Inc.	QuickProfile Covid-19 Antigen Test Card	%100	%91,3
7	Merlin Biomedical (Xiamen) Co., Ltd.	SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Cassette	%100	%82,6
8	Mölaboratory GmbH	mö-screen Corona Antigen Test	%100	%47,8
9	New Gene (Hangzhou) Bioengineering Co., Ltd.	Covid-19-Antigen-Testkit	%100	%87
10	ScheBo Biotech AG	ScheBo SARS-CoV-2 Quick Antigen	%100	%91,3
11	Shenzhen Lvshiyuan Biotechnology Co., Ltd.	Green Spring SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold)	%100	%95,7
12	Siemens Healthineers	CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test	%100	%87
13	Toda Pharma	Toda Coronadiag Ag	%100	%95,7
14	ulti med Products (Deutschland) GmbH	COVID-19 Antigen Speicheltest (Immunochromatographie)	%100	%95,7
15	Wantai (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd.)	SARS-CoV-2 Ag Rapid Test (FIA)	%100	%78,3
16	Zhejiang Orient Gene Biotech Co., Ltd	Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab)	%100	%87

Okullar, üniversiteler ve çoğu işyerlerinde, NAAT yerine, maliyet etkinlik açısından daha uygun olan hızlı antijen testleri; bulaştırıcı olan vakaları tespit etmek için yeterli olabilir (121). CDC (Hastalık Kontrol ve Korunma

Merkezleri); 2020 yılının sonunda yayınladığı kılavuzda, gerçek zamanlı RT-PCR testinde Ct değeri 33'ün altında olan kişileri bulaştırıcı olarak kabul etmektedir (122, 123) . Antijen testlerinin sonuçlarının doğru yorumlanması sadece tanı için değil, aynı zamanda tarama ve süreyans içinde gereklidir. Sonuçlanma süresinin kritik olduğu yerlerde; huzurevleri, evsizler, sığınaklar, gözaltı tesisleri gibi yüksek riskli yerlerde bulunan asemptomatik kişilerde antijen testleri düzenli tarama için kullanılabilir (124). Kurumlarda çalışan ve yüksek düzeyde enfekte olmuş kişilerin belirlenmesi için hızlı POC antijen testleri kullanarak bu kurumlarda enfeksiyon önleme ve kontrol stratejileri ve müdahale ile ilgili bilgiler verilmesi ileriye doğru yayılımı önemli ölçüde azaltacaktır. Daha düşük duyarlılık nedeniyle, yüksek riskli ortamlarda tarama, toplu tarama şeklinde yapılsa da yalancı negatif sonuçlarla karşılaşmak olasıdır. Hızlı antijen testlerinin pozitifliği ile hastanın enfektivitesi arasında doğrudan korelasyon vardır. Bu nedenle taramanın etkinliği açısından testlerin yüksek duyarlılığının yerine testlerin sıklığı ve sonuçlanma hızına odaklanılmalıdır (125, 126).

Örnek toplama ve testlerin yapılması, okunması ve değerlendirilmesi üzerinde anlaşmaya varılmış, evrensel ve standart bir protokol bulunmamaktadır. Test performansını değerlendirme yolları; RT-PCR için genler veya Ct değerleri; virüs hücre kültürleri için sitopatik etkiler veya RNA kopyaları vb. ile olmaktadır (127). Küresel olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonun optimal takibi ve yönetimi için bireysel testler yapılmalı ve bu testler doğru bir şekilde değerlendirilmeli, en uygun yöntemle gerçekleştirilmelidir (128).

#### **X. E. SARS-CoV-2'e Karşı Oluşan Antikorları Saptayan**

##### **Yöntemler (serolojik testler)**

Nükleik asit amplifikasyon testlerinde; yanlış negatif sonuçlar, nazofaringeal örnek toplamadaki zorluk ve viral yükün belirlenmesi gibi test performansı ile ilgili bazı sorunlar vardır. Ek olarak, yüksek arzı karşılayacak talep her zaman olmamıştır. Daha sonradan ortaya çıkan antijen testlerinin de, duyarlılığının yetersiz olması, onların çoğunlukla tarama için kullanılmasına neden olmuştur. Akut enfeksiyonu tespit etmede hem moleküler yöntemler hem de antijen testleri oldukça önemli olmasına rağmen; bu test ve yöntemler

geçirilmiş bir enfeksiyonu tespit edemez ve pencere döneminde de faydaları sınırlıdır (129, 130). Primer tanıda kullanılan NAAT'ların aksine, serolojik testler, SARS-CoV-2'ye hümorale yanıtı tespit eder ve tek başına tanıda kullanılmazlar. Bu testler, geçmişteki enfeksiyonu gösterirler (131).

Serolojik testleri geliştirmek için, SARS-CoV-2 antijenlerinden hangilerinin; immün yanıt oluşturduğunu bilmek gerekmektedir. Bu amaçla; Faj görüntüleme kitaplıkları, epitop haritaları ve peptid dizileri hızla birleştirilmiştir. Birden fazla platformda; RBD, S ve N proteinlerinin en potent immünojenler olduğu ve bu viral proteinlere karşı oluşan antikoların COVID-19 hastalarında yaygın olarak üretildiği ortaya çıkmıştır (132-135). Kesin epitoplar farklılık gösterse de, hemen hemen tüm ticari testler ve tüm acil kullanım izni alan testler, bu proteinlere veya protein kombinasyonlarına karşı oluşan antikoları ayrı ayrı tespit edebilir (136).

Birçok test üreticisi, S1 alt biriminin RBD'sine odaklansa da; bazıları S1 alt birimini veya bir bütün olarak S proteinini hedefler. Bu antijenlere karşı oluşan antikolar, viral nötralizasyon ile ilişkilidir ve klinik kullanım için gereken duyarlılığı ve özgüllüğü gösterir (137-139). Bazı serolojik testler (ör. Liaison, DiaSorin); S2 alt birimine yönelik antikoları tespit eder. S2 alt birimi immünojenik olmasına rağmen insan koronavirüslerinde benzer yapıda olmasına bağlı ortaya çıkabilecek çapraz reaktivite nedeniyle tek başına iyi bir hedef oluşturmaz. Ayrıca, S2 alt birime karşı oluşan antikolar, SARS-CoV-2'ye maruz kalmayanlarda da görülebilir (136, 140).

Nükleokapsit proteini, COVID-19 kliniği belirgin olduktan hemen sonra veya enfeksiyon sırasında immün yanıt oluşturduğu için serolojik testlerin ilgi odağıdır (141). Bu protein için saptama ve minimum çapraz reaktivite için belirlenmiş eşik değerler, birden fazla platformda (örneğin, Abbott, Bio-Rad) gösterilmektedir (136). Bazı çalışmalar; N proteinine karşı oluşan antikoları tespit eden yöntemlerin, S proteinini hedefleyenlere göre daha duyarlı olduğunu öne sürmüşlerdir (142-144).

Hangi test platformunun uygun olduğuna karar verirken, serolojik testlerin ne amaçla kullanıldığını anlamak gereklidir. Örneğin, Pfizer ve Moderna aşılarında, S proteinine karşı bir immün yanıt ortaya çıkar. Bu



yüzden, aşı yanıtını değerlendirmek için S proteinine karşı oluşan antikorları hedefleyen testler kullanılmalıdır. Öte yandan, enfeksiyon oranları için bir popülasyon (aşılanmış kişileri de içeriyorsa) inceleniyorsa, N proteine karşı oluşan antikorları hedefleyen testler, daha faydalı olacaktır (145). Ek olarak; COVID-19 hastalarından alınan plazma analiz sonuçları, SARS-CoV-2'nin S, RBD ve N proteinlerine karşı oluşan antikorları saptayan testlerin geliştirilmesi konusunda bir fikir birliği oluşturmaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların dinamikleri tam olarak anlaşılmamıştır. Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmalar; genellikle az sayıda numuneyi içermekte ve uzunlamasına verilerden yoksundur. Antikor yoğunluğu ve antikor üretim süresindeki heterojenite; antikorların dinamiği ile ilgili kafa karışıklıklarına neden olmuştur (146, 147).

Ticari olarak temin edilebilen başlıca SARS-CoV-2 antikor saptama yöntemleri; LFIA, ELISA ve CLIA'dir. LFIA, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorları saptayan basit, kalitatif bir yöntemdir. Bu testte; tam kan, serum veya plazma bir membrana uygulanır ve örnek bir test şeridi boyunca lateral olarak kılcak hareketle ilerler. Örnek, konjugat pedine ulaştığında, ilgilenilen antikorlar reporter-etiketli antijenlere bağlanır ve konjugat kompleksi oluşur. Konjugat kompleksleri, test bölgesindeki antikorlar kompleksi ile bağlanır ve sonuçta kolorimetrik veya floresan bir sinyal oluşur. Test geçerliyse, bir kontrol çizgisi mevcut olacaktır (148). LFIA, SARS-CoV-2'nin S veya N proteininin veya her ikisinin epitoplarına karşı oluşan antikorları hedefler. Çoğu LFIA, IgM ve IgG'den sadece birini tespit eder. Bazıları total antikorları (IgM ve IgG) veya tek başına IgG'yi tespit eder. Bu testler genellikle 30 dakikadan daha kısa sürede sonuç verirler. Uygulaması kolaydır, nispeten ucuzdur ve az miktarda örnek yeterlidir (136). SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların tespitinde; LFIA özgüllüğünün %95'in üzerinde olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir, ancak bağımsız duyarlılık değerlendirmeleri önemli ölçüde farklılık göstermektedir. LFIA'nın havuzlanmış duyarlılığın %66 ile %76 arasında olduğu geniş çaplı çalışmalarda gösterilmiştir (149, 150). Ek olarak, zayıf pozitif testlerin değerlendirilmesinde ve okunmasında birtakım zorluklar mevcuttur ve bu testler tekrarlandığında tutarsız sonuçların olduğu bildirilmiştir

(151). Genel olarak, LFIA'lar üretici değerlendirmelerine kıyasla daha düşük performans gösteriyor olsa da kullanım kolaylığı ve ucuz olması nedeniyle SARS-CoV-2 LFIA testlerine talep yüksektir (152). Temaslı takibi ve tanıdan sonraki serolojik durum bilgisi, LFIA'ların potansiyel kullanımlarıdır, ancak bu testlerin potansiyel eksikliklerini tanımak ve bireysel sonuçların ne anlama geldiğini iyi bilmek önemlidir. SARS-CoV-2 LFIA, serosürveyans takibi ve epidemiyolojik çalışmada kullanılan önemli bir testtir (153).

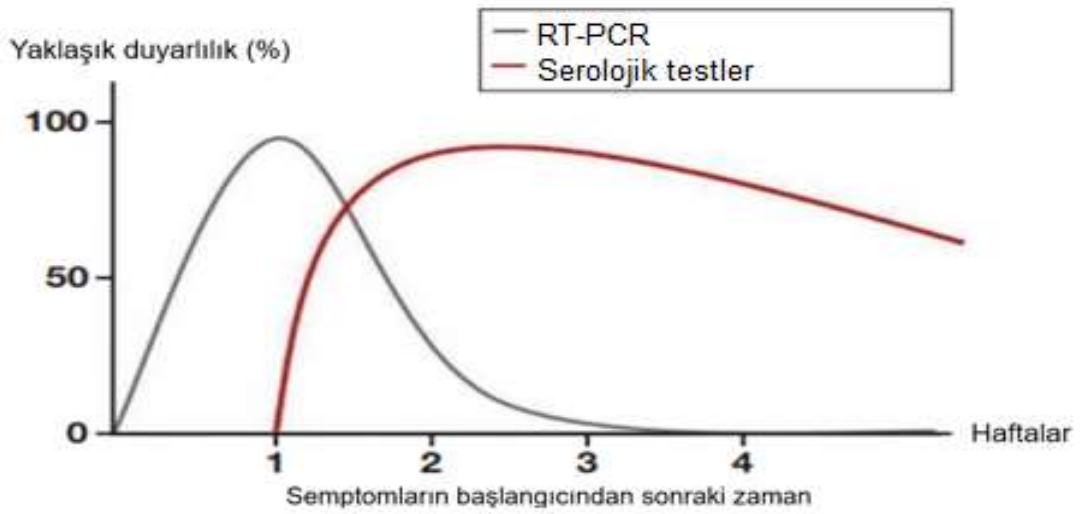
Birçok varyasyonu olan ELISA, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların tespitinde kullanılır. Bu testlerde, mikrotitre kuyuları bir SARS-CoV-2 antijeni ile kaplanır sonrasında hasta serumundaki antikorlar kuyulardaki antijenlere bağlanır ardından oluşan antijen-antikor kompleksi; enzim ile konjuge başka bir antikorla (reporter) birleşir, hemen sonra substrat eklenir. Enzim, substrat ile etkileşime girdiğinde oluşan sinyal; kolorimetrik veya floresan (ikincisi ELFA olarak tanımlanır) bir yöntemle gösterilir. Bu hassas testler, kalitatif veya yarı kantitatif analiz için kullanılabilir. Araştırmacılar ve klinik laboratuvarlarda, SARS-CoV-2 antikorunu tespit etmek için, ELISA yaygın olarak kullanılan bir testtir (145). Çoğu ELISA, S proteini üzerindeki epitoplara yönelik antikorları saptar. Bu testlerin özgüllüğü yaygın olarak %95'in üzerindedir. Havuzlanmış geniş çaplı çalışmalarda (meta-analiz), ELISA'nın IgM veya IgG için duyarlılığı yaklaşık %85'ken, total IgM ve IgG için duyarlılığı %90'ın üzerindedir (149, 450). ELISA, orta ila yüksek karmaşıklıkta bir testtir. Klinik kullanım için sertifikalı bir laboratuvarında kalifiye personel gereklidir. Bu testler, LFIA'lardan daha maliyetli ve yoğun çaba gerektirir ve bu testlerin sonuçlanması bir ila dört saat arasındadır. Standart bir mikrotitre plate kullanıldığında 96'lık bir örnek partisi çalışılabilir ve bu testler için yüksek verimli platformlar mevcuttur (154-156). ELISA; serolojik takipte, epidemiyolojik çalışmalarda ve aşı yanıtının izlenmesi gibi yüksek hacimli çalışmalarda uygun bir test adayıdır (157).

Piyasadaki en yeni antikor saptama teknolojisi olan CLIA, prensip olarak birçok açıdan ELISA'ya benzer, ancak analit tespitinde ışık emisyonu kullanılır. SARS-CoV-2 CLIA testi, polistiren kuyucuğu veya daha yaygın olarak paramanyetik boncuklar gibi antijen kaplı bir katı faz ile başlar. Hasta

örneği eklenir ve örnekteki antikörlerin antijene bağlanmasına izin verilir ve daha sonra bir enzimle konjuge anti-human antikörler bu komplekse bağlanması için eklenir. Lüminesansta; bir substrat (luminol) oksidasyon reaksiyonunu başlatır. Lüminesans, uyarılmış halden temel duruma geçerken maddenin foton yaymasıdır. Ortaya çıkan fotonlar luminometre ile ölçülür. Örnekteki antikör miktarı; reaksiyonda üretilen ışık miktarıyla ilişkilidir (157). ELISA yöntemindeki gibi; CLIA'lar niteliksel veya niceliksel olabilir ve test ihtiyaçlarının çoğunu karşılamak için faydalıdır. Ayrıca, havuzlanmış meta-analizlerde; özgüllük %95'in, duyarlılık %96'ın üzerindedir. Diğer avantajları, birçok CLIA testleri, yüksek verimlidir (high-throughput) ve birçoğu ölçümü kolaylaştıracak şekilde tamamen otomatizedir (149, 150). Ancak bu testler hızlı testler olmayıp, sonuçlanma zamanı yaklaşık bir saattir. Ayrıca, orta ile yüksek karmaşıklığı olan bu testler için kalifiye personel ve sertifikalı bir laboratuvar gereklidir. Ancak CLIA, çoğu ELISA'a göre daha az emek gerektirir. Bu testlerin en önemli bir dezavantajı maliyetidir. Bu testler; hastalık ilerlemesinin takibinde, serosürveyans çalışmalarında, epidemiyolojik çalışma ve aşı yanıtının izleminde mükemmel bir seçenektir (158).

Daha önce bahsedilen testler, bağlayıcı antikörleri tespit eder, ancak bunların tespiti virüse karşı etkili bir hümoral yanıtı her zaman gösteremez. Bu yanıtın daha iyi bir ölçüsü, nötralizan antikörlerin saptanmasıdır. Nötralizasyon testlerinde, koruyucu immunitiyi değerlendirmek için canlı virüs veya bir psödovirüs kullanılır. Hasta serumu, canlı virüs ile inkübe edilir ve karışım hücre kültürü üzerine aşılanır (inokülasyon). Nötralizasyon, hasta serumu eklenmeyen kontrollere göre viral üremenin ne kadar inhibe edildiğiyle ölçülür (159). Canlı SARS-CoV-2 viral nötralizasyon testleri için biyogüvenlik düzeyi (BSL) 3 laboratuvarı gereklidir; psödovirus testleri için BSL 2 yeterlidir. Ancak; nötralizasyon testleri yoğun emek gerektirir ve sonuçların alınması üç ile dört gün sürer. Ek olarak; pahalı, zaman alıcı ve çoğu klinik laboratuvarlar için uygun olmayan yüksek karmaşıklığa sahip olan testlerdir. Bu nedenle; ELISA ve CLIA' gibi serolojik testleri, nötralizasyon testlerine alternatiftir. IgG'nin özellikle S proteininin reseptör bağlama alanına güçlü bir şekilde bağlanması nötralizan antikör düzeyi ile ilişkilidir (160-162).

Serolojik testler; COVID-19 tanısından sonra, hastalığın bir parçası olarak hastaların antikor yanıtının süresini ve büyüklüğünü belirlemek, iyileşmeyi izlemek ve virüsün ne zaman temizlendiğini tahmin etmek için kullanılabilir. SARS-CoV-2 temizlendikçe RT-PCR testlerinin duyarlılığı azalacağından semptomlar başladıktan sonraki iki ila üç hafta sonra en yüksek duyarlılığa ulaşan serolojik testler uygun bir tanı seçeneğidir (Şekil 14). Serolojik testlerin duyarlılığı, tipik olarak bu zirveden sonra haftalarca ve uzun süre sonra yüksek kalmaya devam eder (145).



**Şekil 14:** RT-PCR ve serolojik testlerin zamana bağlı olarak duyarlılıklarındaki değişim (145).

İnterferans, herhangi bir immünolojik testte sorun oluşturur. SARS-CoV-2 immünolojik testleri için potansiyel interferans oluşturan durumlar: hemoglobin, trigliseritler ve yüksek protein gibi endojen faktörler ve asetaminofen, hidroklorokin, askorbik asit, biotin gibi ekzojen faktörlerdir. Hastaların ilaç geçmişi ve örneklerin görsel olarak değerlendirilmesi, bu tür maddelerden kaynaklanan yalancı sonuçların ayırt edilmesine yardımcı olabilir. Koronavirüsler haricindeki virüsler ile çapraz reaksiyon veren antikorlar (örneğin, HIV, CMV, influenza, hepatit B'ye karşı oluşan antikorlar), anti-nükleer antikorlar ve romatoid faktör, ticari olarak temin edilebilen SARS-CoV-2 antikor testleri için çok az tehdit oluşturur (136).

## XI. Test Öncelikleri

Test öncelikleri, CDC tarafından oluşturulan hasta testi yönergelerine göre belirlenmiştir. Daha önce “öncelikli” olarak kabul edilmeyen bazı asemptomatik bireyler, hastalık bulaşmasına yol açabilecek asemptomatik enfeksiyon ve viral bulaşma olasılığı nedeniyle artık test için “öncelikli” olarak kabul edilmektedir. Test önceliğine göre hastalar; CDC tarafından gruplara ayrılmıştır. Semptomu olan hastane yatan hastalar, sağlık tesisi çalışanları, toplu ortamlarındaki işçiler ve semptomları olan ilk yardım ekipleri, hapishaneler ve sığınma evleri dahil uzun süreli bakım tesislerinde veya diğer toplu yaşam ortamlarında semptomları olanlar; yüksek öncelikli olarak tanımlanmıştır. Ateş, öksürük, nefes darlığı, titreme, kas ağrısı, yeni gelişen tat ve koku kaybı, kusma, ishal ve boğaz ağrısı dahil olmak üzere potansiyel COVID-19 enfeksiyonu semptomları olan kişiler, devlet ve yerel yönetimlerin belirlediği kriterlere göre halk sağlığı izleme, nöbetçi sürveyans veya diğer asemptomatik bireylerin taranmasında görevli olanlar, herhangi bir nedenle sağlık kurumları veya klinisyenler tarafından öncelik verilen semptomsuz kişiler; öncelikli olarak tanımlanmıştır. COVID-19 şüphesi olan bir kişi ile temaslı olan, COVID-19'un hafif belirti ve semptomları olan, hassas hasta grupları ile temas etme durumu olan sağlık personeli testler için değerlendirilmelidir (163).

Yenidoğanlar için COVID-19 tanısında özel durumlar mevcuttur. Bunlar; yenidoğanda veya annede herhangi bir belirti ve semptom olup olmadığına bakılmaksızın, COVID-19'u doğrulanmış veya şüphelenilen annelerden doğan tüm yenidoğanlar için test yapılması ilk 24 saatte önerilir. İlk test sonuçları negatifse veya mevcut değilse, test 48 saat sonra tekrarlanmalıdır. Nazofaringeal, orofaringeal veya nazal sürüntü örnekleri için RT-PCR kullanılır. Yenidoğanlarda akut enfeksiyon tanısı için serolojik test önerilmemektedir. 48 saatten önce taburcu edilmesi planlanan asemptomatik

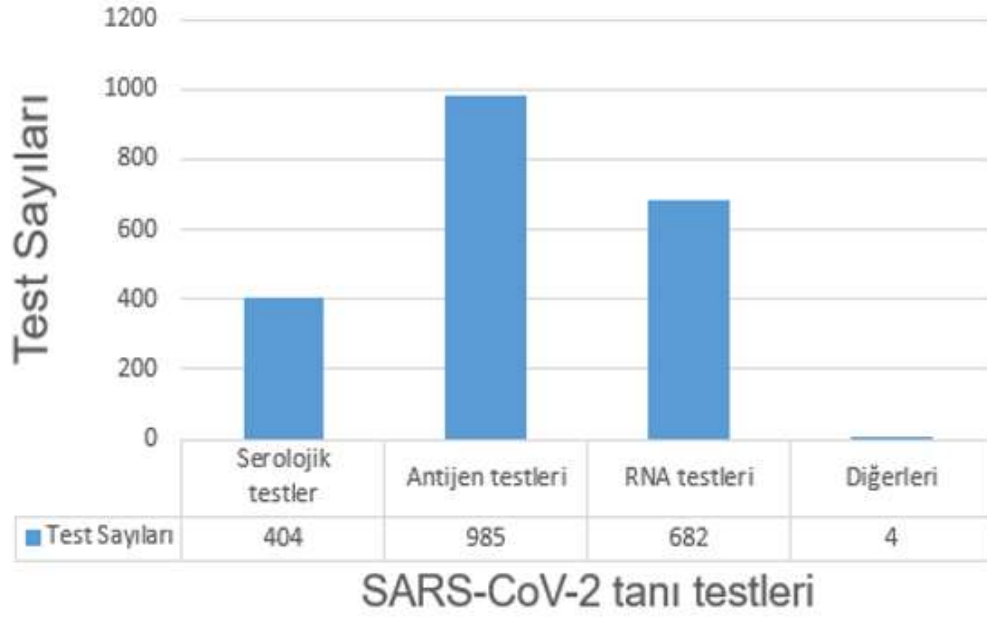
yenidoğanlar için taburcu edilmeden 24-48 önce tek bir test yapılması yeterlidir (164).

## **XII. Teknoloji Platformu**

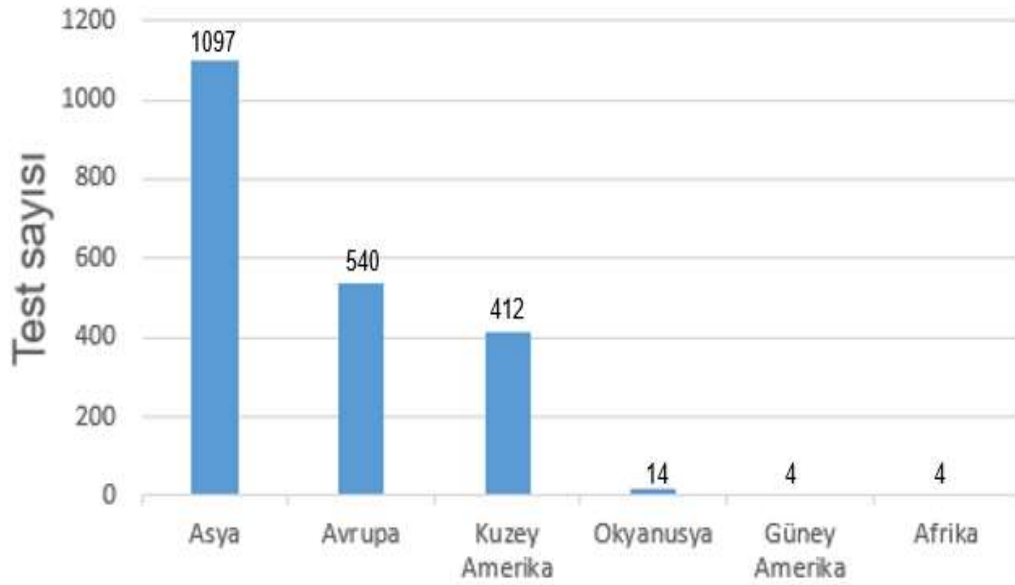
Solunum yolu örneklerinde viral RNA'nın amplifikasyonu için kalitatif gerçek zamanlı RT-PCR kullanımı, ikili veya üçlü amplifikasyon hedefleri; N, E, S genleri veya ORF1ab'den (açık okuma bölgesi 1ab) gelen genetik dizileri içermesi mevcut ticari in vitro tanı testleri tipik özellikleridir (165).

Illumina COVIDSeq, COVID-19 için acil kullanım izni alan ilk yeni nesil sekanslama testidir. Bu test amplifiye edilmiş viral RNA'nın yüksek verimli dizilenmesini gerçekleştirilir ve SARS-CoV2 genomunda 98 hedef tespit eder. Nazofaringeal, orofaringeal ve nazal sürüntü örnekleri ile çalışılabilir (166).

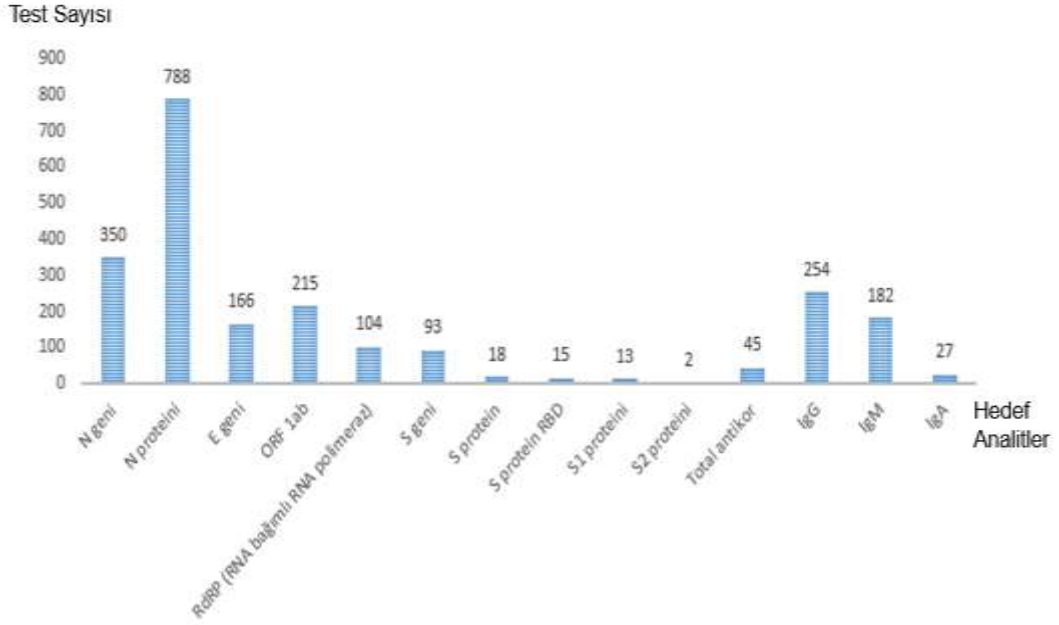
Dünya genelinde, 26 Eylül 2022 tarihinde COVID-19 tanısı için kullanılan test sayısı 2000'in üzerinde olup, bu testler heterojen bir dağılıma sahiptir. Ticari olarak, en fazla sayı antijen testlerinde olup; bunu RNA tespit eden testler (NAAT gibi) takip etmektedir. Serolojik testler üçüncü sırada yer almaktadır. Bu testlerin yarısından fazlası N geni veya N proteinini tespit etmektedir. Geçerli örnekler sayısal olarak incelendiğinde; nazofaringeal, nazal ve orofaringeal sürüntü örnekleri ezici çoğunluğu oluştururken; bunları serum ve plazma örnekleri takip etmektedir. Şekil 15, 16, 17 ve 18'de bu analizler detaylı olarak gösterilmiştir (7).



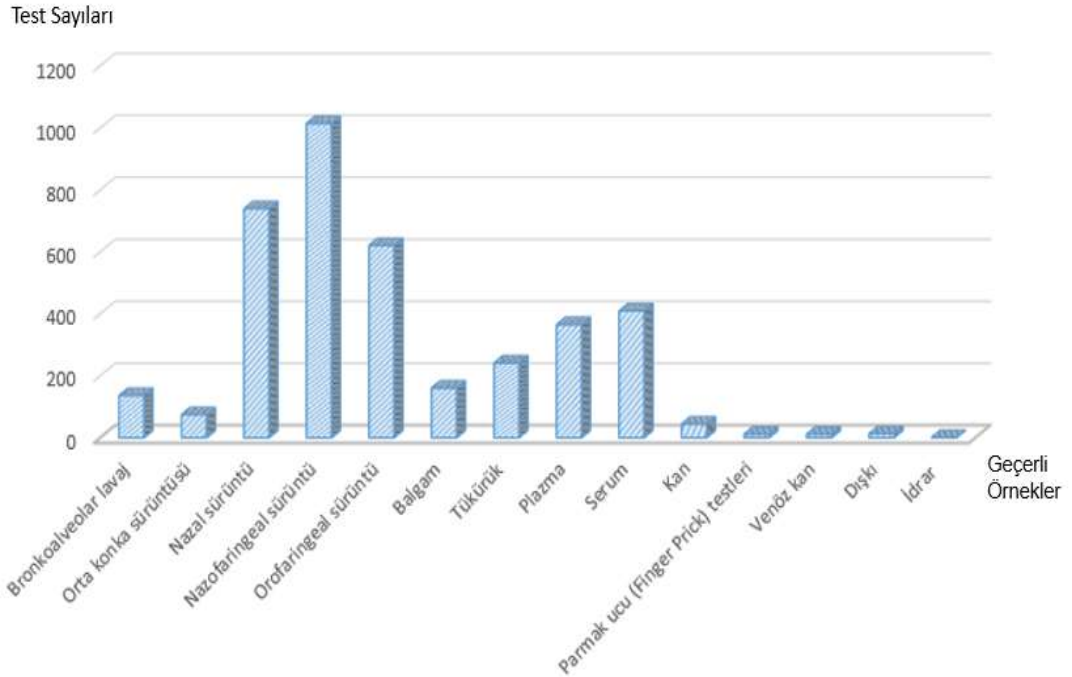
**Şekil 15:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan testler ve test sayıları (7).



**Şekil 16:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan testlerin bölgelere göre sayısı (7).



**Şekil 17:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan analitlerin sayısı (7).



**Şekil 18:** 26 Eylül 2022 tarihine göre, Dünya genelinde SARS-CoV-2 tanısında kullanılan geçerli örneklerin sayısı (7).



## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışmaya dahil edilen hastalar

Bursa Uludağ Üniversitesi SUAM acil pandemi polikliniğine 27 Ekim 2021 ve 14 Kasım 2021 tarihleri arasında başvurmuş 18 yaş ve üstü koopere ve oryante olabilen son yedi günde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan, PCR testi için seçilmiş, 200 adet gönüllü katılımcı çalışmaya dahil edildi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının olası COVID-19 vaka sorgulama kılavuzuna uygun olarak katılımcılar sorgulandı. Bu kılavuza göre hastaların ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, tat ve koku kaybı, ishal semptomlarına ek olarak halsizlik ve kırgınlık, burun akıntısı semptomları da sorgulandı ve başvuru anındaki semptomların başlangıç süresi, temas öyküsü kaydedildi. Katılımcılar hastaneye başvuru gününde semptom göstermişlerse, COVID-19 vaka sorgulama formuna sıfır olarak kayıt edildi. Bu çalışma tek merkezli, ulusal ve prospektif bir çalışma niteliğindedir.

### Örnek toplama prosedürleri

PCR testi için alınan sürüntü örneğinden hemen sonra, Mö-screen korona antijen testi için kombine burun ve boğaz sürüntü örnekleri (nazofaringeal/orofaringeal) çalışmayı kabul edenlerden alındı. Kısaca, boğaz sürüntü örnekleri için öncelikle bir dil basacağı ile dile bastırıldı ve boğaz arka duvarı görülür hâle getirildi. Ardından test çubuğunun (FLOQSwabs, Copan, Italia) ucu dile, dil köküne, bademciklere ve yumuşak damağa dokunmayacak şekilde boğazın arka kısmına rotasyon hareketiyle sürüldü hemen sonrasında aynı test çubuğu ile alınan burun sürüntü örnekleri için test çubuğu hastanın rahat nefes aldığı burun deliğinden dikkatlice burun arka duvarına doğru ilerletildi. Birkaç kez döndürüldü ve örnek, transport tüpü olarak belirlenen sarı kapaklı katkısız vakumlu tüpe (Vacufine, Makrolab, Türkiye) konuldu.

Transport tüpüne vaka sorgulama formundaki ikili kod (A-1, B-15, C-50 vb.), örnek alınma tarihi yazıldı. Hasta onam formuna bu kod kaydedildi.

### **M -screen korona antijen testi**

M -screen korona antijen testi (m -lab, Qiagen, Almanya), Son 10 günde semptom gösteren COVID-19 Şüphesi olan kişilerde; nazofaringeal sürüntü örneklerindeki SARS-CoV-2 nükleokapsit protein antijenini kalitatif olarak tespit eden immunokromatografik bir yöntemdir. Bu test SARS-CoV ve SARS-CoV-2'yi birbirinden ayırt edemez (11). Test kullanıcı talimatlarına uygun olarak aŐađıda tarif edildiği gibi koyucu ekipmanlar ( nl k, maske, g zl k, eldiven) giyen personel tarafından Sınıf-II-A2 biyogüvenlik kabininde aynı gün içinde çalışıldı. Özetle:

1. Ekstraksiyon tüpü düz bir zemine yerleştirilmiş çalışma tablasına uygun Şekilde konur.

2. 0,3 ml (10 damla) ekstraksiyon tamponu tüpe eklenir.

3. Nazofaringeal veya nazal sürüntü çubuğu ekstraksiyon tüpüne daldırılır ve t p içinde en az 6 kez baş kısmı tüpün tabanında olacak Şekilde  evrilir. Bir dakika sonra ekstraksiyon tüpünden çubuğu baş kısmı tüpün iç kısmına bastırılarak çıkarılıp atılır. (Bu aşama kombine nazofaringeal/orofaringeal sürüntü örnekleri kullanıldı).

4. T p ağızlığı sağlam Şekilde tüpe takılır.

5. Test kasetinin örnek kuyucuğuna 4 damla tüpten eklenir. 6-15 dakika sonra sonuçlar değerlendirilir. Süre takibi için dijital bir saat kullanılmıştır (11).

### **M -screen korona antijen testinin değerlendirilmesi**

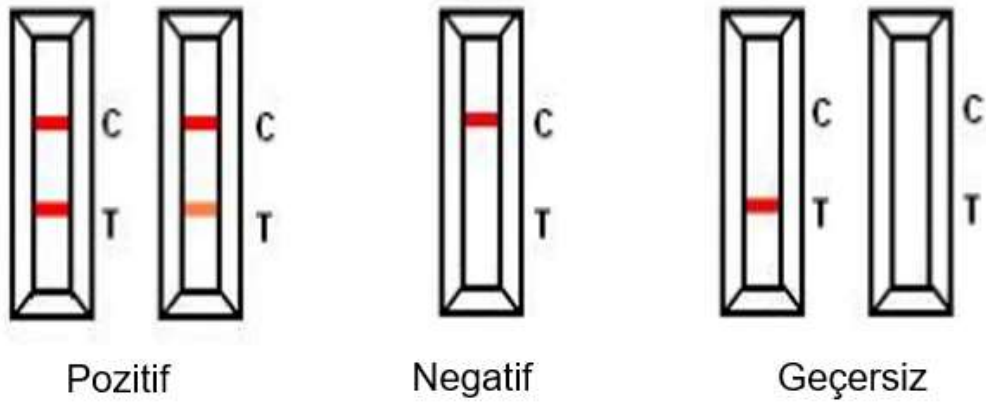
Test kasetinde bulunan kontrol (C) ve test bantlarının (T) olduğu kısımda renk değerikliği görsel olarak değerlendirilir (Şekil 19). Her iki bantta renk değerikliği varsa sonuç pozitif; sadece kontrol bandında renk değerikliği

varsa sonuç negatif; kontrol bandında renk değişikliği yoksa sonuç geçersiz olarak raporlanır (11) . Pozitiflikler kendi arasında:

Güçlü pozitif: Test bandının kontrol bandına göre daha koyu renkte görüldüğü durum,

Orta pozitif: Test bandı kontrol bandı ile aynı renk yoğunluğunda ya da ondan daha az renk yoğunluğunda görüldüğü durum,

Zayıf pozitif: Test bandının silik bir şekilde görüldüğü veya rengin tam olarak ayırt edilemediği durum olarak değerlendirildi.



**Şekil 19:** Mö-screen korona antijen testinin görsel olarak değerlendirilmesi (11).

### RT-PCR testi

Koronavirüs Hastalığı-19 şüphesi olan hastalar acil pandemi polikliniğine rutin SARS-CoV-2 RT-PCR testi alınması için başvurur. Burada Viral nükleik asit tamponu içeren tüpe alınan kombine burun boğaz sürüntü örnekleri toplandıktan sonra Bursa Uludağ Üniveristesi SUAM Tıbbi Mikrobiyoloji PCR laboratuvarına uygun transport koşullarında gönderilir. Dünya Sağlık Örgütünden acil kullanım izni almış olan SARS-CoV-2 RT-PCR testi (Biospeedy, Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kullanıcı talimatlarına uygun olarak çalışılır. Bu kit; SARS-CoV-2 spesifik N ve ORF 1a, ORF 1b gen bölgelerini hedefler ve Rotor Gene (QIAGEN®) cihazı için uyumludur. Kısaca:

- Polikliniklerden ve yataklı servislerde viral nükleik asit tamponu içeren tüpe alınan örnekler laboratuvar kabul işleminden sonra PCR laboratuvarına gönderilir.
- PCR laboratuvarında, viral nükleik asit tamponu içeren tüplerdeki örnekler; önce vortekslenir 5 dakika beklendikten sonra, sınıf-II-A2 biyogüvenlik kabinin bulunduğu bölmede uygun koruyucu ekipmanları giyen personel tarafından 1,5 ml'lik V tabanlı kapaklı eppendorflara 100 mikrolitrelik hacimlerde aktarılır.
- Farklı bir odada üretici firma önerileri doğrultusunda PCR karışımı (master mix) hazırlanır.
- Karışım; soğuk bloğa uygun sayıda yerleştirilmiş mikrotüplere 15 mikrolitre olacak şekilde eklenir.
- Kontrol kuyucuklarındaki mikrotüplere negatif ve pozitif kontroller eklendikten sonra, bu kontrol kuyucuklarındaki mikrotüplerin kapakları kapatılır. Negatif kontrol eklenip mikrotüpün kapağı kapatılır, sonra pozitif kontrol uygun mikrotüpe eklenir ve mikrotüpün kapağı kapatılır.
- Hasta örnekleri uygun mikrotüplere, sırasıyla, 5 mikrolitre olacak şekilde eklenir. Kapakları kapatılır. Örnekler cihaza yerleştirilir.
- Sonrasında Rotor-GENE Rt-PCR cihazında uygun olan çalışma prosedürü seçilir.
- Test bitince sonuçlar değerlendirilip sisteme kayıt yapılır.

### **Sonuçların raporlanması**

Bursa Uludağ Üniversitesi SUAM, Tıbbi Mikrobiyoloji PCR laboratuvarında, SARS-CoV-2 RT-PCR testi ortalama 6 saatte raporlandığı için hastalara altın standart test olan SARS-CoV-2 PCR test sonuçları çıkana kadar izolasyonda kalmaları önerildi. Hızlı antijen testi yapıldıktan 48 saat sonrasına kadar, hastalardan yapılan SARS-CoV-2 gerçek zamanlı PCR test sonuçları, mevcut hastane bilgi yönetim sisteminden sorgulandı ve sonuçlar negatif ya da pozitif olarak kayıt edildi. Pozitif ise; Tıbbi Mikrobiyoloji PCR

Laboratuvarı arşiv dosyalarından, çoğaltılan gen ürününün eşik değeri kestiği siklus sayısı olan Ct değeri çalışma dosyasına eklendi.

### **Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06 Ekim 2021 tarih, 2021-15/11 nolu karar ile onaylanmıştır.

### **İstatistiksel analiz**

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama, medyan (minimum- maksimum) ve çeyrekler açıklığı; nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin istatistiksel karşılaştırmaları Fisher's Exact Ki-Kare testi, Yates süreklilik düzeltmesi ve Pearson Ki-Kare Exact testi ile yapılmıştır. Referans test olarak SARS-CoV-2 RT-PCR testi; indeks test olarak Mö-screen korona antijen testi seçilmiştir. Duyarlılık, özgüllük, negatif kestirim değeri, pozitif kestirim değeri %95 güven aralığında hesaplanmıştır. Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. Çalışmanın verileri Microsoft Excel programına girilmiştir ve analizler için IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışma süresi boyunca; dahil etme kriterlerine uygun olan acil pandemi polikliniğinde SARS-CoV-2 RT-PCR testi yapılması gerekli görülen 200 adet katılımcıdan hızlı antijen testi için kombine nazofaringeal/orofaringeal sürüntü örnekleri alındı. Tablo 2’de de görüldüğü üzere, son bir haftada semptom gösteren 200 katılımcının yaş ortalaması 35,49 ve 104’ü (%52) kadın, 96’sı (%48) erkekti ve bu katılımcıların 120 tanesinde (%60) her iki test negatifken, 80’inde (%40) her iki test pozitifti. Testleri pozitif olan grupta yaş ortalaması 40,46 ve 45’i (%56,25) kadın, 35’i (%43,75) erkek; testleri negatif olan grupta yaş ortalaması 32,17 ve 59’u (%49,16) kadın, 61’i (50,58) erkekti. Testleri pozitif ve negatif olan gruplarda temaslı sayısı sırasıyla 18 (%22,5) ve 11 (%9,16) olarak bulundu. Temaslı sayısı testleri pozitif olan grupta daha fazla bulundu ve testleri pozitif olan grupta ile temas öyküsünün anlamlı olduğu bulundu (Ki-kare testi,  $p = 0,013$ ). Başvuru anındaki semptomların gün olarak süresinin medyan değeri ve çeyrekler açıklığı, testleri pozitif ve negatif olan gruplarda sırasıyla 2 (1-3) ve 3 (1-4) olarak hesaplandı.

**Tablo 2:** Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı, temaslı sayısı ve başvuru anındaki semptomların gün olarak süresi

Özellikler	SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve Mö screen korona antijen testi pozitif olan grup	SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve Mö screen korona antijen testi negatif olan grup	Toplam
Yaş ortalaması (min-maks)	40,46 (18-85)	32,17 (18-63)	35,49 (18-85)
Kadın cinsiyet (n-%)	45 - 56,25	59 - 49,16	104 - 52
Temaslı Sayısı (n-%)	18 - 22,5	11 - 9,16	29 - 14,5
Başvuru anındaki semptomların gün olarak süresi (medyan ve çeyrekler açıklığı)	2 (1-3)	3 (1-4)	3 (1-4)

Tablo 3’te, testleri pozitif ve negatif olan gruplarda, katılımcıların semptomları (ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ve

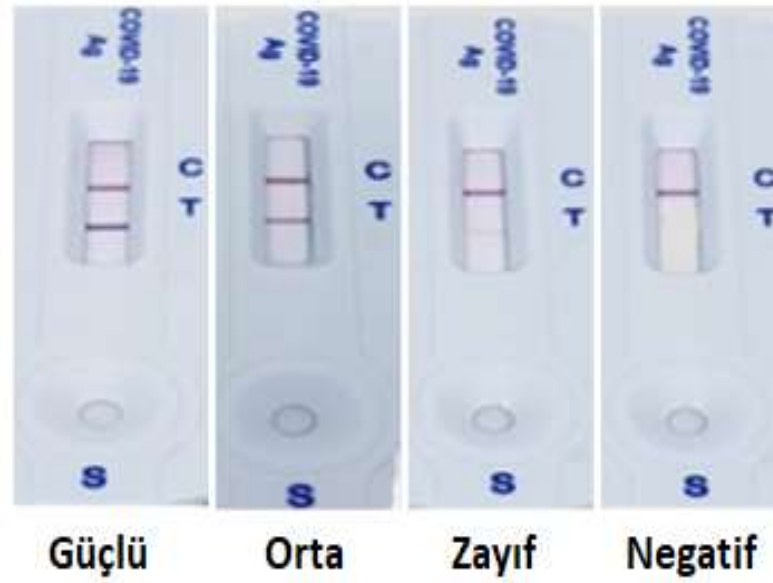
eklem ağrısı, halsizlik ve kırgınlık, tat ve koku kaybı, ishal, burun akıntısı) ve bu semptomların sayı ve yüzdeleri sunuldu. Testleri pozitif olan grupta, negatif olana göre tüm semptomlar sayısal olarak daha az bulundu. Yüzde olarak bakıldığında sadece tat ve koku kaybının pozitif olan grupta biraz daha fazla (%22,5) olduğu görüldü. Her iki grupta hem sayısal hem yüzde olarak en az olan semptom ishal idi. Semptomlardan ateş, kas ve eklem ağrısı, tat ve koku kaybı, ishal ve burun akıntısı ile testlerin pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Testleri negatif olanlarda öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik ve kırgınlık semptomlarının testleri pozitif olanlara kıyasla anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 3:** Testleri pozitif ve negatif olan gruplarda katılımcıların semptomları, bu semptomların sayı ve yüzdeleri, grupların karşılaştırılması

Özellikler	SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve Mö screen korona antijen testi pozitif olan grup		SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve Mö screen korona antijen testi negatif olan grup		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
Semptomlar					
Ateş	13	16,25	24	20	0,579
Öksürük	40	50	82	68,33	0,011
Nefes darlığı	4	0,5	23	19,16	0,005
Boğaz ağrısı	42	52,5	85	70,83	<0,001
Baş ağrısı	33	41,25	69	57,5	0,030
Kas ve eklem ağrısı	44	55	66	55	1
Halsizlik ve kırgınlık	40	50	82	68,33	0,011
Tat ve koku kaybı	18	22,5	24	20	0,724
İshal	2	0,25	7	0,58	0,320
Burun akıntısı	38	47,5	68	56,56	0,247

(Ki-kare testi, istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$ )

Testleri pozitif olan 80 kişinin medyan Ct değeri (çeyrekler açıklığı) 21,4 (18,93-24,39) olarak hesaplandı. Tek bir semptomu olanlarda medyan Ct değeri 18,52; birden çok semptomu olanlarda medyan Ct değeri 21,87 olarak bulundu. Hızlı antijen testlerinin; 19 katılımcıda zayıf pozitif, 38'inde orta pozitif, 23'ünde güçlü pozitif olduğu görüldü. Şekil 20'de, Mö-screen korona antijen testinin görsel olarak değerlendirildiği görüntülerin örnekleri gösterilmiştir.

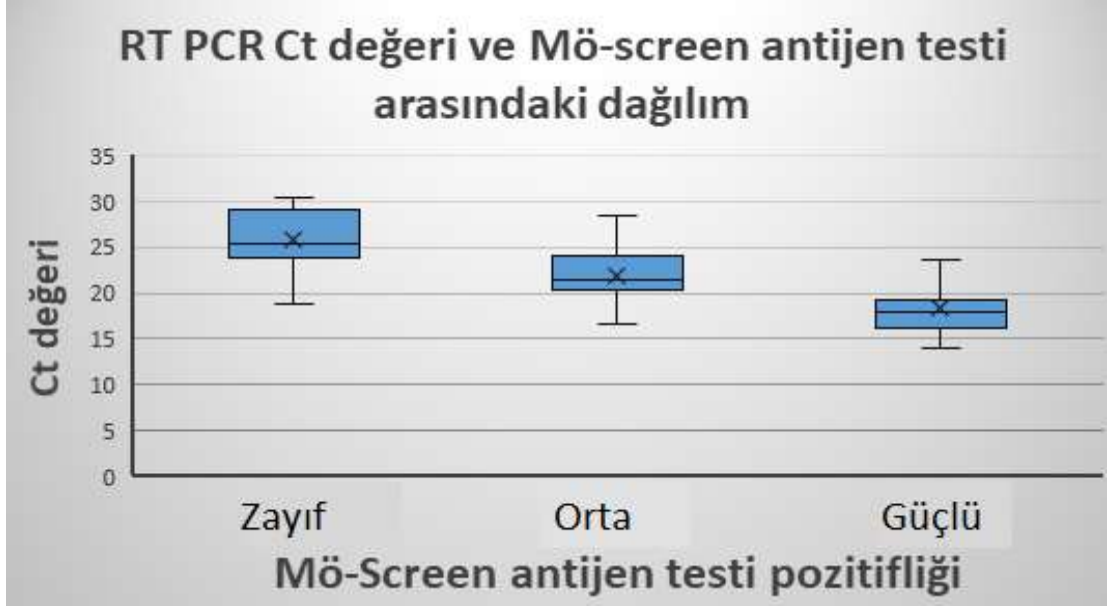


**Şekil 20:** Mö-screen korona antijen testinin kontrol ve test bantlarının renk yoğunluğuna göre görünüşleri ve test bantlarındaki renk yoğunluğuna göre sırasıyla; güçlü, orta, zayıf pozitif ve negatif olarak gösterimi

Hızlı antijen testi ile RT-PCR testlerini karşılaştırdığımız çalışmamızda duyarlık, özgüllük, negatif ve pozitif kestirim değerleri ve iki test arasındaki uyum %100 olarak bulundu.

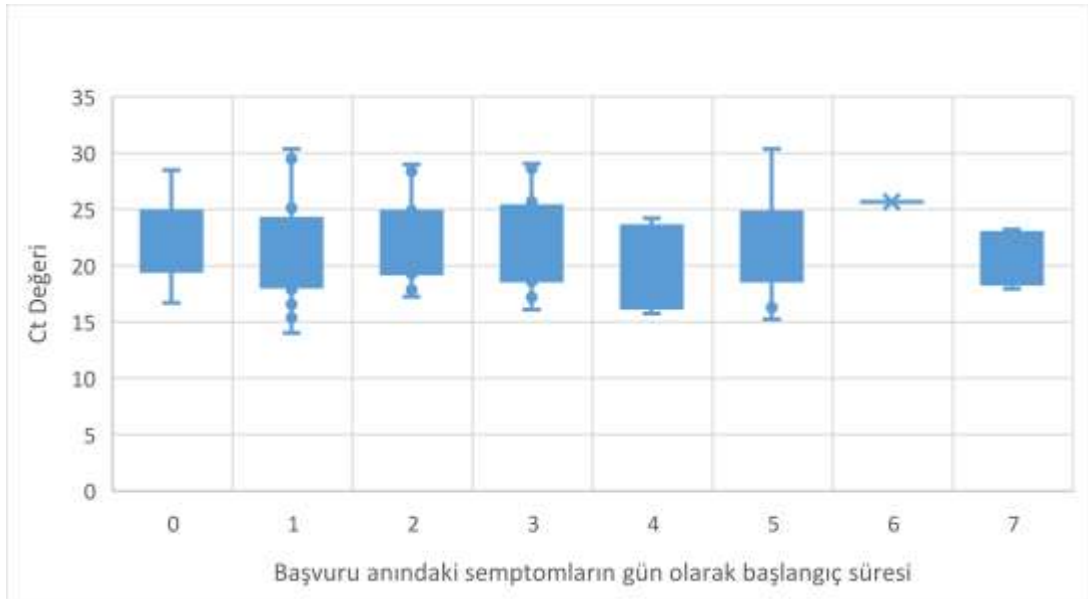
Medyan Ct değeri ve çeyrekler açıklığı sırasıyla zayıf, orta, güçlü pozitiflerde sırasıyla 25,35 (23,79-29,00), 21,48 (20,32-24,00) ve 17,95 (16,28-19,27) olarak hesaplandı. Ct değerleri ile hızlı antijen testinin pozitifliği arasındaki ilişki pearson korelasyon analizine göre r değeri (korelasyon katsayısı) -0,706 ( $p < 0,001$ ) olarak bulundu (Şekil 21).





**Şekil 21:** RT PCR testi pozitif olan kişilerde Ct değerlerinin dağılımı (Horizontal barda hızlı antijen testinin zayıf, orta, güçlü pozitif olarak karşılıkları görülmektedir. Vertikal barda Ct değerleri görülmektedir).

Semptomların başlangıç günü ve RT PCR testi pozitif olan kişilerin Ct değerleri dağılımı hesaplandı. Semptomların başladığı gün hastaneye başvuru yapanların sayısı (0. gün olarak) ve 7. güne kadar başvuran katılımcıların sayısı sırasıyla 6, 16, 20, 20, 4, 9, 1, 4 olarak bulundu (Şekil 22).



**Şekil 22:** Başvuru anındaki semptomların gün olarak süresi ile Ct değeri arasındaki dağılımı

Pozitif sonuç veren hızlı antijen testlerinin büyük bir kısmı (70/80) bir dakikadan kısa sürede sonuçlandı. Kalan on tane test bir ile beş dakika arasında sonuçlandı ve bir tanesi orta pozitif, kalan testler zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Beşinci dakikadan sonra hızlı antijen testlerindeki hem pozitif hem negatif test sonuçlarında bir değişiklik olmadı. Geçersiz sonuç gözlenmedi.

Seksen pozitif katılımcının Ct değerlerine göre dağılımına baktığımızda katılımcıların 65'inin Ct değeri 25'in altındaydı. Ct değeri 30'un altında olanlar 78 olarak bulundu. Ct değeri 30'un üzerinde olan iki katılımcı var olup bunlara ait Ct değerleri sırasıya 30,36 ve 30,37 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Ct değeri 26 ve 28 arasında olan pozitiflik bulunmamıştır (Tablo 3).

**Tablo 3:** Mö-screen korona antijen testi pozitifliği sayı ve yüzdelerinin Ct değerlerine göre dağılımı.

Ct değeri	Hızlı antijen tanı testi pozitif olanların sayısı	Pozitif olan sonuçların yüzdesi
Ct ≤25	65	%81,25
Ct ≤26	72	%90
Ct ≤29	76	%95
Ct ≤30	78	%97,5
Ct ≤31	80	%100

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hızlı antijen testleri COVID-19'da hasta başı test seçenekleri olarak yaygınlaşmaktadır. Yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçları olan hızlı antijen tanı testlerinin gerçek dünya şartlarında nasıl kullanılabileceği ve kullanılması gerektiği önemli bir sorudur. Asemptomatik yetişkinlerde ve semptomatik yetişkin ve çocuklarda hızlı antijen testlerinin optimal bir şekilde nasıl yapılacağına bilinmemesi ve karşılaştırmalı çalışmalarda tüm bu testlerin denk bir şekilde yapılamaması nedeniyle bu testlerin performans verilerinde büyük bir boşluk bulunmaktadır (5).

Mö-screen korona antijen test kasetinde birbirinden ayırt edilebilen üç adet bant görüldü. Bu bantların sınıflandırılması ile ilgili kullanıcı talimatlarında ayrıntılı bilgi olmaması nedeniyle değerlendirme kolaylığı açısından, geçerli testler için test bantlarındaki renk koyuluğuna göre hızlı antijen test sonuçları zayıf, orta, güçlü pozitif olarak belirlendi. San Francisco'da yapılan çalışmada, her test için sadece iki bağımsız okuyucu değerlendirme yapmış ve değerlendirme sonucunda uyumsuz olan testler çalışma dışı tutulmuştur (167). Ancak, biz bu uygulamayı çalışmamız için kullanmadık. Bizim çalışmamızda tek bir kişi Mö-screen korona antijen test sonuçlarını değerlendirdi. Abbott BinaxNOW hızlı antijen tanı testinin kullanıldığı geniş çaplı bir çalışmada standardizasyon için hızlı antijen tanı testlerinin tek kişi tarafından değerlendirilmesi yeterli olarak görülmektedir (5).

Mö-screen korona antijen testindeki pozitiflikler ilk beş dakika içinde gözlenmiştir. Bu nedenle, testin değerlendirilmesi için kit kılavuzunda belirlenen 15 dakikanın, beş dakikaya indirilebileceği düşünülebilir.

Mö-screen korona antijen testinin duyarlılığı referans yöntem olarak PCR kullanıldığında, Ct değeri 25 ve altı için yüzde yüz olarak bulunmuştur (120). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, Ct değeri 25 altı için duyarlılık yüzde yüz olarak bulundu.

Abbott BinaxNOW hızlı antijen tanı testinin kullanıldığı geniş çaplı bir çalışmada, semptomları yedi günden az olan yetişkinlerde, duyarlılık %96,5 olarak bulunmuştur (5). Avrupa bölgesinde yapılan, orofaringeal/nazofaringeal

sürüntü örneklerinde, hızlı antijen testi (Standart Q COVID-19 Ag; SD Biosensor) ile RT-PCR test sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada, duyarlılık %76,6, özgüllük %99,3 olarak bulunmuştur (168). San Francisco'da, RT-PCR ve Abbott BinaxNOW hızlı antijen testini karşılaştıran, yetişkinlerden anterior nazal sürüntü örneğinin alındığı bir çalışmada, Ct değeri 30'un altında olan yetişkinlerde hızlı antijen testinin duyarlılığı %93,3, özgüllüğü %99,9 olarak bulunmuştur (167). İspanya'da yapılan nazofaringeal sürüntü örneklerin kullanıldığı bir çalışmada semptomatik yetişkin ve çocuklarda Abbott Panbio hızlı antijen tanı testi ile RT-PCR karşılaştırılmış ve yetişkinler için duyarlılık %82,6, özgüllük %100 olarak bulunmuştur (169). Yukarıdaki çalışmalara göre kullandığımız testin duyarlılığı oldukça iyi çıkmıştır. Ancak, biz çalışmamızı tek merkezli olarak sınırlı sayıda hızlı antijen testi ile yürüttük. Çok merkezli ve geniş çaplı çalışmalar yapıldığında duyarlılıkta değişimler olması olasıdır.

Burada sunulan veriler hastaneye ayaktan başvuru yapan semptomatik yetişkinler (semptomları bir haftadan kısa süreli olan) için geçerlidir ve asemptomatik hastalarda, semptomatik çocuklarda ve ayaktan başvuru yapmayan hastalar için herhangi bir antijen testinin performansı bu çalışmanın sonuçlarına göre genellenemez. Ayrıca çalışma kombine nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örnekleri için geçerlidir. Diğer solunum yolu örnekleri (nazal sürüntü, orta konka sürüntüsü, balgam, bronkoalveolar lavaj gibi) için bu çalışmanın sonuçları kullanılamayacağından bu tarz örnekler için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma sırasında katılımcılardan alınan ikinci örnekten hızlı antijen tanı testi çalışılmıştır. Bu nedenle ilk veya tek örneğin antijen testi için kullanıldığı durumlarda testin performansı bilinmemektedir.

Çalışmamızda, mukozadaki inhibitörlerin miktarını azaltacak bir yöntem kullanılmamıştır. Young ve ark. (170) yapmış olduğu çalışmada mukozadaki inhibitörlerin miktarını azaltacak bir yöntem olarak değerlendirilen burun temizlemenin test performansına etki etmediği gösterilmiştir.

Viral yükün logaritması ile ters orantılı olan Ct değeri, viral yük hakkında çıkarım yapmakta kullanılabilir (43). Ancak hızlı antijen testini kıyasladığımız SARS-CoV-2 RT-PCR (Biospeedy, Bioeksen, İstanbul,

Türkiye) yönteminin kantitasyon için değil sadece kalitatif değerlendirmeler için acil kullanım izni vardır (171). Bu testin arşiv dosyasındaki Ct verilerini kullandık. Ct değerleri ile hızlı antijen testindeki renk koyuluğunu göz önüne alarak yaptığımız grupta, Ct değerlerinin dağılımında heterojenite gördük. Ayrıca Ct değeri ile hızlı antijen tanı testindeki sonuçları zayıf, orta, güçlü pozitif olarak ayırdığımız gruplar arasında ters bir korelasyon bulduk (korelasyon katsayısı -0,706,  $p < 0,001$ ). Pollock ve ark. (5) yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde ters bir korelasyon bulunmuştur.

Canlı virüs yükünün fazla olduğu, hastalığı bulaştırma açısından daha riskli olan hastaların, hızlı antijen tanı testleriyle saptanıp saptanamayacağı ve bu testlerin enfekte kişileri kaçırıp kaçırmayacağı önemli bir sorundur. Yaklaşık viral yükün  $10^5$  RNA kopya/ml'den az olan hasta örneklerinden yapılan kültürlerde virüsü üretmenin zor olduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur (122-124,169). Abbott BinaxNOW hızlı antijen tanı testinin sonuçlarının değerlendirilmesinde; eşik değer olarak kabul edilen üç Ct değeri (25, 30, 35) kullanılmıştır. Bu Ct değerlerine karşılık gelen yaklaşık RNA miktarı sırasıyla:  $5,4 \times 10^5$ , 17.000, 550 kopya/ml olarak bulunmuştur (5,172). Biz çalışmamızda pozitif sonuçlanan örneklerdeki viral RNA miktarını tespit edemedik. Yukarıdaki çalışmadaki gibi; viral RNA miktarını kopya/ml olarak tespit edebilme imkanı olsaydı, tüm örneklerdeki RNA miktarının  $10^4$  kopya/ml'nin üzerinde olacağı düşünülebilirdi. Ayrıca CDC Ct değeri 33'ün altında olan tüm örnekleri bulaşıcı kabul ettiğinden bizim çalışmamızda pozitiflik veren örneklerin hepsinin bulaşıcı olduğu düşünülmektedir (122-124).

Dünya Sağlık Örgütü, semptomların başlangıcı yedi günden az olan yetişkinlerde hızlı antijen testlerinin kullanılmasını ve sonuç negatif ise, sonuçların RT-PCR ile doğrulanmasını veya testin tekrar edilmesini önermektedir. Ek olarak salgın şüphesi durumunda, hastalık insidansındaki trendin izlenmesi, izolasyon ve hastalığın erken tespiti için taramaların yapılmasını önermektedir (173). Bizim çalışmamızda semptomları yedi gün ve daha kısa süredir devam eden yetişkinlerde testin duyarlılığı %100 bulunmuş olup FDA'nın hızlı antijen tanı testlerinin duyarlılığı için belirlediği asgari değer olan %80 hedefinin üzerinde olduğu bulunmuştur (174).

Çalışmamızda, Ct >30 olarak sadece iki örnek (30,36 ve 30,37) tespit edilmiş olup, kullandığımız antijen test kitinde belirtilen nazofaringeal sürüntü örnekleri için bağıl duyarlılıktan (%98,32) daha yüksek duyarlılık (%100) saptanmıştır. Nitekim pozitif örneklerin kendi aralarında Ct değerlerine göre <20, 20 - <25, 25 -< 30, 30-<35, ≥35 olarak gruplandırıldığı; 150 nazofaringeal örnekle (75'i RT-PCR pozitif örnekler) yapılan, hızlı antijen tanı testinin RT-PCR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; duyarlılık %95,4, özgüllük %96 olarak bulunmuştur. Nazofaringeal örneklerle yapılan bu çalışmada RT-PCR pozitif olan örneklerin yarısından fazlasında, 38 tanesinde, Ct değeri 30'un üzerindedir. (175). Çin Wuhan ve Chongqing kentlerinde 251 hastadan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri ile yapılan floresan temelli immunokromatografik hızlı antijen testi ve RT-PCR'in karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, Ct 40 değeri cut-off olarak alındığında hızlı antijen testinin duyarlılığı %75,6, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (176). Çalışmamızda; pozitif olduğu tespit edilen örneklerin 78' inin (%97,5) Ct değerlerinin 30'un altında olması nedeniyle duyarlılığın beklenenden daha yüksek çıktığı düşünülmektedir.

Viral hücre kültürü çalışmalarında Ct değeri 30'un üzerinde çıkan örneklerde virüs üremesi genelde görülmediğinden bu durum hastaların bulaştırıcılığının düşük viral yük nedeniyle daha az olmasına neden olabilir. COVID-19'un erken ve geç dönemlerindeki düşük viral yüke bağlı olarak hızlı antijen testlerinin hastaları saptamada yetersiz kalabileceği düşünülmektedir. Ayrıca PCR testleri ile canlı olmayan viral RNA da çoğaltılabilmektedir. İlaveten hızlı antijen testlerin karmaşık ekipman gerektirmemesi, kısa sürede sonuç vermesi, kullanımının kolay olması gibi nedenlerle bulaştırıcı ve bulaştırıcı olmayan kişilerin ayırımına katkı sağlayabilir.

Hasta konforu açısından nazal sürüntü örneği, kombine nazofaringeal-orofaringeal sürüntü örneklerine göre daha uygun olabilirdi. Aslında test performansı açısından bakıldığında nazal ve nazofaringeal sürüntü örnekleri arasında kit kılavuzuna göre anlamlı bir fark yoktur (11). Ancak kombine nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örnekleri için test performansı açısından bir bilgilendirme bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda, nazofaringeal sürüntü örneklerine göre nazal sürüntü ve orofaringeal sürüntü örneklerinin

duyarlılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Kombine nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örnekleri, nazofaringeal sürüntü örneklerine göre benzer ya da daha yüksek duyarlılık göstermiştir (177). Lindner ve ark. (178) yapmış olduğu çalışmada nazal sürüntü örnekleri ile nazofaringeal sürüntü örneklerinin duyarlılığının benzer olduğu bulunmuştur. Testlerin duyarlılığı büyük oranda örnekleme tekniğine, alınan örnek türüne, örnek alan personelin deneyimine bağlı olduğundan yetişkin ve pediatrik hastalarda kabul edilebilirliği anlamak için ek çalışmalar gerekebilir (177). Kombine sürüntü örneğinin kullanımının testin duyarlılığının artmasına katkı sağlamış olabileceği değerlendirildi.

Mö-screen korona antijen testinin, Ct 25'in altındaki değerler için duyarlılığı %100 olup Ct değeri 25 ve 30 arası için duyarlılığı yaklaşık %50'dir (120). Mö-screen korona antijen testinin kit kılavuzunda nazofaringeal sürüntü örnekleri için göreceli duyarlılık %98,32'dir (11). Ancak, bizim çalışmamızda duyarlılık yüzde yüzdür. Test popülasyonundaki Ct değerinin dağılımı test performansını etkileyebileceğinden Ct değeri 25'in üzerinde olan örneklerin hızlı antijen tanı testleri ile çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz. Nitekim çalışmamızda, Ct değeri 25'in üzerinde olan örnek sayısı 15 tane olup, karşılaştırma ve daha ileri analiz yapmak için örnek sayısının yeterli olmadığı düşünülmüştür.

Bu çalışmanın yapıldığı dönemde COVID-19 dışındaki diğer solunum yolu virüsleri de solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktaydı. Solunum yolu enfeksiyonlarının belirtileri birbirlerine benzemekle birlikte ayırıcı tanı için etkeni belirlemeye yönelik testler yapılmalıdır (Tablo 3). Testleri pozitif olan grupta temas öyküsünün anlamlı olarak daha fazla olduğunu görmekteyiz. Çalışmamız; COVID-19 şüphesi olan hastalarda temas durumunun dikkatle sorgulanması gerektiğini göstermektedir. Nefes darlığı, öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik ve kırgınlık semptomlarının COVID-19 testi negatif çıkan diğer solunum yolu enfeksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha fazla olması dikkat çekici bulunmuştur. Ateş, kas ve eklem ağrısı, ishal, burun akıntısı semptomları açısından testleri pozitif olan grup ile negatif olan grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tat ve koku kaybı semptomu

testleri pozitif olan grupta oransal olarak daha fazla görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu çalışmada COVID-19'a spesifik bir semptomu gösteremedik. Bu veriler iyi bir öykü alma ve fizik muayenenin önemini ortaya koymaktadır. Diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarının etken bazında sürveyans verileri ve sıklığı solunum yolu enfeksiyonlarının tanı ve takibinde önemlidir. Solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalar ülkemizde sıklıkla acil servislere ve aile sağlığı merkezlerine gitmektedir. Bu birimlerde hızlı testlerle ayırıcı tanıyı belirlemek ve etkene yönelik tedavi yaklaşımını değerlendirmek açısından Mö-screen korona antijen testinin kullanılabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda; tek bir semptomu olanlarda medyan Ct değeri 18,52 ve birden çok semptomu olanlarda medyan Ct değeri 21,87 olarak bulunmuştur. Ancak; Young ve ark. (170) yapmış olduğu çalışmada, bizim çalışmamızın tersine, tek bir semptomu olanlarda medyan Ct değeri 25,56 ve birden çok semptomu olanlarda medyan Ct değeri 22,10 olarak bulunmuştur. Tek bir semptomu olanlar ile birden çok semptomu olanlarda Ct değerlerinin dağılımını daha sağlıklı değerlendirmek ve kafa karışıklıklarını gidermek için çok sayıda, ulusal ve uluslararası çalışmalara ihtiyaç olabileceği düşünülmüştür.

Asemptomatik olan ve koopere ve oryante olamayan yetişkinleri, 18 yaş altı kişileri çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi, kısıtlı sayıda ve belirli hasta popülasyonuna test yapılması nedeniyle; elde ettiğimiz veriler ile genel bir çıkarım yapabilmek güçtür. Daha doğru veriler için ulusal ve uluslararası çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak SARS CoV-2 PCR testi ile Mö-screen korona antijen testinin uyumunun yüksek olması ve FDA tarafından belirlenen %80 duyarlılık ve %97 özgüllük hedefini karşılaması nedeniyle (179-181); okullar, bakım evleri gibi kalabalık alanlarda, NAAT'ların kısıtlı olduğu veya bulunmadığı yerlerde, Mö-screen korona antijen testinin kullanımının uygun olduğu değerlendirildi.



## KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-06.
2. Wang C, Wang Z, Wang G, et al. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6:114.
3. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (erişim tarihi 15.08.2022).
4. WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2> (erişim tarihi: 16.08.2022).
5. Pollock NR, Jacobs JR, Tran K, et al. Performance and Implementation Evaluation of the Abbott BinaxNOW Rapid Antigen Test in a High-Throughput Drive-Through Community Testing Site in Massachusetts. *J Clin Microbiol* 2021;59:83-21.
6. Arevalo-Rodriguez I, Seron P, Buitrago-Garcia D, et al. Recommendations for SARS-CoV-2/COVID-19 testing: a scoping review of current guidance. *BMJ Open* 2021;11:e043004.
7. FIND. COVID-19 pipeline; 2020. <https://www.finddx.org/covid-19/test-directory/> (erişim tarihi: 26.09.2022).
8. Paltiel AD, Zheng A, Sax PE. Clinical and Economic Effects of Widespread Rapid Testing to Decrease SARS-CoV-2 Transmission. *Ann Intern Med* 2021;174:803-10.
9. Ricks S, Kendall EA, Dowdy DW, Sacks JA, Schumacher SG. Arinaminpathy N Quantifying the potential value of antigen-detection rapid diagnostic tests for COVID-19: a modelling analysis. *BMC Med* 2021;19:75.
10. Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e290-95.
11. <https://www.porod-med.com/wp-content/uploads/2021/08/Porod-Med-Moelab-moe-screen-Corona-Antigen-Schnelltest-Gebrauchsanweisung-11-03-2021-v2.pdf> (erişim tarihi: 29.09.2022).
12. Pyrc K, Berkhout B, Van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol* 2007;81:3051–3057.
13. Wang L, Byrum B, Zhang Y. Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1227–30.
14. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;11:298
15. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February. *Lancet* 2003;362:1353–58.
16. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 2005;69:635-64.

17. Quan C, Li C, Ma H, Li Y, Zhang H. Immunopathogenesis of Coronavirus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Potential Infection-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Microbiol Rev* 2020;34:20-74.
18. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 2020;33:20-28.
19. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* 2006;13:751–52.
20. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 2016;3:237–61.
21. Arndt AL, Larson BJ, Hogue BG. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. *J Virol* 2010;84:11418 –28.
22. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 2019;16:69.
23. DeDiego ML, Alvarez E, Almazán F, et al. Severe acute respiratory syndrome corona virus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol* 2007;81:1701–13.
24. Chang CK, Sue SC, Yu TH, et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci* 2006;13:59 –72.
25. Cui L, Wang H, Ji Y, et al. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *J Virol* 2015;89:9029 –43.
26. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019- nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27:325–28.
27. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418 –23.
28. Memikoğlu O, Genç V (eds). COVID-19. E-Kitap, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020.
29. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;10:368–73.
30. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
31. To KK, Hung IF, Chan JF, Yuen KY. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J Thorac Dis* 2013;3:S103–8.
32. Gralinski E, Menachery D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020;12:135.
33. Al Awaidy ST, Khamis F. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Oman: Current Situation and Going Forward. *Oman Med. J.* 2019;34:181–3.
34. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470-3.
35. Elena SF, Sanjuán R. Adaptive value of high mutation rates of RNA viruses: Separating causes from consequences. *J Virol* 2005;79:11555–8.

36. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003;77:8801-11.
37. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4.
38. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science New York* 2020;367:1260–3.
39. Zamorano CN, Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife* 2020;9:e61390.
40. Chambers JP, Yu J, Valdes JJ, Arulanandam BP. SARS-CoV2, early entry events. *J Pathog* 2020;9238696.
41. Arya R, Kumari S, Pandey B, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol* 2021;433:166725.
42. Jeong GU, Song H, Yoon GY, Kim D, Kwon YC. Therapeutic Strategies Against COVID-19 and Structural Characterization of SARS-CoV-2: A Review. *Front Microbiol* 2020;11:1723.
43. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-9.
44. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249–51.
45. Kissler, SM, Fauver, JR, Mack C, et al. Viral dynamics of acute SARS-CoV-2 infection and applications to diagnostic and public health strategies. *PLoS biology* 2021;19:e3001333.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı. 29 Haziran 2020, Ankara.
47. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;251:228-48.
48. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681–7.
49. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172:629–32.
50. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* 2020;141:1903-14.
51. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
52. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal

- Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81-95.
53. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552–5.
  54. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, et al. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf )* 2020;e13473.
  55. Dorward DA, Russell CD, Um IH, et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 15;203:192-01.
  56. Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A\*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol* 2010;84:11849-57.
  57. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71:2027-34.
  58. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-82.
  59. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol*. 2020;92:2543-50.
  60. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:653-61.
  61. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:667-78.
  62. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
  63. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623.
  64. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-8.
  65. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-69.

66. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med* 2020;383:393-5.
67. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf> (erişim tarihi 19.08. 2022).
68. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf> (erişim tarihi 19.08. 2022).
69. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-global-cases/global-covid-19-cases-surpass-100-million-as-nations-tackle-vaccine-shortages-idUSKBN29W0B5>. (erişim tarihi 19.08. 2022).
70. [file:///C:/Users/User/Downloads/20220817\\_Weekly\\_Epi\\_Update\\_105.pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/20220817_Weekly_Epi_Update_105.pdf) (erişim tarihi 19.08. 2022).
71. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf> (erişim tarihi 19.08. 2022).
72. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
73. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med* 2020;173:262-7.
74. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol* 2020;58:512-20.
75. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med* 2020;12:eabc1931.
76. Stites EC, Wilen CB. The Interpretation of SARS-CoV-2 Diagnostic Tests. *Med (N Y)* 2020;1:78-89.
77. Baratloo A, Hosseini M, Negida A, El Ashal G. Part 1: simple definition and calculation of accuracy, sensitivity and specificity. *Emerg (Tehran)*. 2015;3:48–9.
78. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>. (erişim tarihi 21.09.2022).
79. Qiu G, Gai Z, Tao Y, et al. Dual-Functional Plasmonic Photothermal Biosensors for Highly Accurate Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection. *ACS Nano* 2020;14:5268-77.
80. Gill P, Ghaemi A. Nucleic acid isothermal amplification technologies: a review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:224-43.
81. Craw P, Balachandran W. Isothermal nucleic acid amplification technologies for point-of-care diagnostics: a critical review. *Lab Chip* 2012;12:2469-86.
82. Jalali M, Zaborowska J, Jalali M (eds). The polymerase chain reaction: PCR, qPCR, and RT-PCR. In: *Basic science methods for clinical researchers* Elsevier Inc. 2017;1–18.
83. Shabani E, Dowlatshahi S, Abdekhodaie MJ. Laboratory detection methods for the human coronaviruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:225-46.
84. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc* 2006;1:1559–82.

85. Escutenaire S, Mohamed N, Isaksson M, et al. SYBR green real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay for the generic detection of coronaviruses. *Arch Virol* 2007;152:41–58.
86. Jothikumar P, Hill V, Narayanan J. Design of FRET TaqMan probes for multiplex real-time PCR using an internal positive control. *Biotechniques* 2009;46:519–24.
87. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25:2000045.
88. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Euro Surveill* 2020;25:2000152.
89. Hirotsu Y, Mochizuki H, Omata M. Double-quencher probes improve detection sensitivity toward Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) assay. *J Virol Methods* 2020;284:113926.
90. Becherer L, Borst N, Bakheit M et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) – review and classification of methods for sequence-specific detection. *Anal Methods* 2020;12:717 -46.
91. Zhang X, Lowe SB, Justin J. Brief review of monitoring methods for loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Biosens Bioelectron* 2014;61:491–9.
92. Yan C, Cui J, Huang L, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:773-9.
93. Yang W, Dang X, Wang Q et al. Rapid detection of SARS-CoV-2 using reverse transcription RTLAMP method. *medRxiv* 2020; doi:10.1101/2020.03.02.20030130.
94. Zhu X, Wang X, Han L, et al. Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nanoparticles-based biosensor for diagnosis of COVID-19. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.03.17.20037796.
95. Butt AM, Siddique S, An X, Tong Y. Development of a dual-gene loop-mediated isothermal amplification (LAMP) detection assay for SARS-CoV-2: a preliminary study. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.04.08.20056986.
96. Lu R, Wu X, Wan Z, et al. Development of a Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *Viol Sin* 2020;35:344–7.
97. Rao AN, Grainger DW. Biophysical properties of nucleic acids at surfaces relevant to microarray performance. *Biomater Sci* 2014;2:436-71.
98. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking COVID-19 Test Sensitivity—A Strategy for Containment. *N Engl J Med*. 2020;383:e120.

99. Peto T. COVID-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: A national systematic evaluation of sensitivity and specificity for mass-testing. *EClinical Medicine* 2021;36:100924.
100. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021;105:441–55.
101. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis* 2020;99:328–33.
102. Grant PR, Garson JA, Tedder RS, et al. Detection of SARS coronavirus in plasma by real-time RT-PCR. *N Engl J Med* 2003; 349:2468–69.
103. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections more than just the common cold. *JAMA* 2020;323:707–8.
104. Lau SK, Woo PC, Wong BH, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in SARS patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2004;42:2884– 89.
105. Sun C, Chen L, Yang J, et al. SARSCoV-2 and SARS-CoV Spike-RBD structure and receptor binding comparison and potential implications on neutralizing antibody and vaccine development. *bioRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.11.17.20233726.
106. Sunwoo HH, Palaniyappan A, Ganguly A, et al. Quantitative and sensitive detection of the SARS-CoV spike protein using bispecific monoclonal antibody-based enzyme-linked immunoassay. *J Virol Methods* 2013;187:72–78.
107. Layqah LA, Eissa S. An electrochemical immunosensor for the corona virus associated with the Middle East respiratory syndrome using an array of gold nanoparticle-modified carbon electrodes. *Microchim Acta* 2019;186:224.
108. Zhang X, Qi Q, Jing Q, et al. Electrical probing of COVID-19 spike protein receptor binding domain via a graphene field-effect transistor. *arXiv* 2020;12529:1–20.
109. Zuo B, Li S, Guo Z, Zhang J, Chen C. Piezoelectric Immunosensor for SARS-associated coronavirus in sputum. *Anal Chem* 2004;76:3536–40.
110. Huang JC, Chang YF, Chen KH, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in human serum using a localized surface plasmon coupled fluorescence fiber-optic biosensor. *Biosens Bioelectron.* 2009;25:320-5.
111. Chen Y, Chan K-H, Kang Y, et al. A sensitive and specific antigen detection assay for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* 2015;4:e26.
112. Kammila S, Das D, Bhatnagar PK, et al. A rapid point of care immunoswab assay for SARS-CoV detection. *J Virol Methods* 2008;152:77–84.

113. Che XY, Qiu LW, Liao ZY et al. Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. *J Infect Dis* 2005;191:2033–7.
114. Quidel Corp. Sofia SARS antigen FIA for in vitro diagnostic use 2020. <https://www.quidel.com/immunoassays/rapid-sars-tests/sofia-sars-antigen-fia> (erişim tarihi:18.09.2022).
115. FDA issues emergency approval of new antigen test that is cheaper, faster and simpler - *The Washington Post* 2020. <https://www.washingtonpost.com/health/2020/05/09/fda-issues-emergency-approval-new-antigen-test-that-is-cheaper-faster-simpler/> (erişim tarihi:18.09.2022).
116. Pray IW, Ford L, Cole D, et al. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;69:1642-7.
117. Möckel M, Corman VM, Stegemann MS, et al. SARS-CoV-2 antigen rapid immunoassay for diagnosis of COVID-19 in the emergency department. *Biomarkers* 2021;26:213–20.
118. Koskinen JM, Antikainen P, Hotakainen K, et al. Clinical validation of automated and rapid mariPOC SARS-CoV-2 antigen test. *Sci Rep* 2021;11: 20363.
119. Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021;2:e13–22.
120. Scheiblauer H, Filomena A, Nitsche A, et al. Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked rapid diagnostic tests for SARS-CoV-2 antigen, Germany, September 2020 to April 2021. *Euro Surveill* 2021;26:2100441.
121. Otte Im Kampe E, Lehfeld AS, Buda S, et al. Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, March to August 2020. *Eurosurveill* 2020;25:2001645.
122. Favresse J, Gillot C, Oliveira M, et al. Head-to-Head Comparison of Rapid and Automated Antigen Detection Tests for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* 2021;10:265.
123. Centers for Disease Control and Prevention Common Investigation Protocol for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection. Available online :<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html> (erişim tarihi:18.09.2022).
124. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigentests-guidelines.html> (erişim tarihi; 18.09.2022).
125. Smith RL, Gibson LL, Martinez PP, et al. Longitudinal Assessment of Diagnostic Test Performance Over the Course of Acute SARS-CoV-2 Infection. *J Infect Dis* 2021;224:976–82.



126. Larremore D.B, Wilder B, Lester E, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv* 2021;7:eabd5393.
127. Muhi S, Tayler N, Hoang T, et al. Multi-site assessment of rapid, point-of-care antigen testing for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in a low-prevalence setting: A validation and implementation study. *Lancet Reg Health West Pac* 2021;9:100115.
128. Tapari A, Braliou GG, Papaefthimiou M, et al. Performance of Antigen Detection Tests for SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1388.
129. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. *PLoS One* 2020;15:e0242958.
130. American Society for Microbiology. Supply shortages impacting COVID-19 and non-COVID testing. <https://asm.org/Articles/2020/September/ClinicalMicrobiology-Supply-Shortage-Collecti-1>. (erişim tarihi 18.09.2021).
131. U.S. Food & Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA provides more regulatory relief during outbreak, continues to help expedite availability of diagnostics. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-updatefda-provides-more-regulatory-relief-during-outbreak-continues-help>. (erişim tarihi: 18.09.2022).
132. Zamecnik CR, Rajan JV, Yamauchi KA, et al. ReScan, a multiplex diagnostic pipeline, pans human sera for SARS-CoV-2 antigens. *Cell Rep Med* 2020;1:100123.
133. Rosado J, Pelleau S, Cockram C, et al. Multiplex assays for the identification of serological signatures of SARS-CoV-2 infection: an antibody-based diagnostic and machine learning study. *Lancet Microbe* 2021;2:e60–69.
134. Stoddard CI, Galloway J, Chu HY, et al. Epitope profiling reveals binding signatures of SARS-CoV-2 immune response and cross-reactivity with endemic HCoV. *Cell Rep* 2021;35:109164.
135. Poh CM, Carissimo G, Wang B, et al. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. *Nat Commun* 2020;11:2806.
136. U.S. Food & Drug Administration. EUA authorized serology test performance. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirusdisease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medicaldevices/eua-authorized-serology-test-performance>. (erişim tarihi: 19.09.2022).
137. Manthei DM, Whalen JF, Schroeder LF, et al. Differences in performance characteristics among four high-throughput assays for the detection of antibodies against SARS-CoV-2 using a common set of patient samples. *Am J Clin Pathol* 2021;155:267–79.
138. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARSCoV-2 assessed for up to eight months after infection. *Science* 2021;371:eabf4063.


139. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol.* 2020;5:eabc8413.
140. Nguyen-Contant P, Embong AK, Kanagaiah P, et al. S protein-reactive IgG and memory B cell production after human SARSCoV-2 infection includes broad reactivity to the S2 subunit. *mBio* 2020;11:1991-20.
141. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;71:778–85.
142. Burbelo PD, Riedo FX, Morishima C, et al. Sensitivity in detection of antibodies to nucleocapsid and spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222:206–13.
143. Tehrani ZR, Saadat S, Saleh E, et al. Specificity and performance of nucleocapsid and spike-based SARS-CoV-2 serologic assays. *PLoS One* 2020;15:e0237828.
144. Liu W, Liu L, Kou G, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based enzyme-linked immunosorbent assays for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020;58:461-20.
145. Smerczak E. SARS-CoV-2 Antibody Testing: Where Are We Now? *Lab Med* 2022;53:19-29.
146. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis* 2021;72:301–08.
147. Li K, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARSCoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun* 2020;11:6044.
148. O'Farrell B. Evolution in lateral flow-based immunoassay systems. In: Wong R, Tse H (eds). *Lateral Flow Immunoassay*. Totowa, NJ: Humana Press; 2009.1–33.
149. Lisboa BM, Tavaziva G, Abidi SK, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2516.
150. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD013652.
151. Ragnesola B, Jin D, Lamb CC et al. COVID19 antibody detection using lateral flow assay tests in a cohort of convalescent plasma donors. *BMC Res Notes* 2020;13:372.
152. House Committee on Oversight and Reform. Subcommittee briefing examined state of coronavirus antibody testing. <https://oversight.house.gov/news/press-releases/subcommittee-briefingexaminedstate-of-coronavirus-antibody-testing>. (erişim tarihi: 19.09.2022).

153. Augustine R, Das S, Hasan A, et al. Rapid antibody-based COVID-19 mass surveillance: relevance, challenges, and prospects in a pandemic and post-pandemic world. *J Clin Med*. 2020;9:3372.
154. Lassaunière R, Frische A, Harboe ZB, et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *bioRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.04.09.20056325.
155. Traugott M, Aberle SW, Aberle JH, et al. Performance of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody assays in different stages of infection: comparison of commercial enzyme-linked immunosorbent assays and rapid tests. *J Infect Dis*. 2020;222:362–6.
156. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020;26:1033–6.
157. Cinquanta L, Fontana DE, Bizzaro N. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? *Auto Immun Highlights* 2017;8:9.
158. Abbott. Abbott receives CE Mark for its COVID-19 IgG quantitative antibody blood test. <https://abbott.mediaroom.com/2020-12-15-AbbottReceives-CE-Mark-for-its-COVID-19-IgG-Quantitative-Antibody-BloodTest>. (erişim tarihi: 19.09.2022).
159. Dodd RY, Xu M, Stramer SL. Change in donor characteristics and antibodies to SARS-CoV-2 in donated blood in the US, June-August 2020. *JAMA* 2020;324:1677–79.
160. Wang K, Long QX, Deng HJ, et al. Longitudinal Dynamics of the Neutralizing Antibody Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Clin Infect Dis* 2021;73:531-9.
161. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Convalescent plasma anti-SARS-CoV-2 spike protein ectodomain and receptorbinding domain IgG correlate with virus neutralization. *J Clin Invest* 2020;130:6728–38.
162. Lau EHY, Tsang OTY, Hui DSC, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun* 2021;12:63.
163. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>. (erişim tarihi: 28.09.2022).
164. CDC: Evaluation and Management Considerations for Neonates At Risk for COVID-19. (erişim tarihi: 28.09.2022).
165. Vashist SK. In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:202.
166. <https://www.illumina.com/products/by-type/ivd-products/covidseq.html> (erişim tarihi: 29.09.2022).
167. Allan-Blitz LT, Klausner JD. A Real-World Comparison of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Testing versus PCR Testing in Florida. *J Clin Microbiol* 2021;59:e0110721.
168. Krüger LJ, Gaeddert M, Köppel L et al. Evaluation of the accuracy, ease of use and limit of detection of novel, rapid, antigen-detecting point-of-care diagnostics for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.10.01.20203836.

169. Albert E, Torres I, Bueno F, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio COVID-19 Ag rapid test device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:472.e7-472.e10.
170. Young S, Taylor SN, Cammarata CL, et al. Clinical Evaluation of BD Veritor SARS-CoV-2 Point-of-Care Test Performance Compared to PCR-Based Testing and versus the Sofia 2 SARS Antigen Point-of-Care Test. *J Clin Microbiol.* 2020;59:2338-20.
171. <https://www.fda.gov/media/141824/download> (erişim tarihi: 28.09.2022).
172. Pilarowski G, Lebel P, Sunshine S, et al. Performance characteristics of a rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay at a public plaza testing site in San Francisco. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.11.02.20223891.
173. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>. (erişim tarihi: 28.09.2022).
174. Food and Drug Administration. Policy for coronavirus disease-2019 tests during the public health emergency (revised). Immediately in effect guidance for clinical laboratories, commercial manufacturers, and food and drug administration staff. Food and Drug Administration, Washington, DC. <https://www.fda.gov/media/135659/download>. (erişim tarihi: 28.09.2022).
175. Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, et al. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods* 2021;288:114024.
176. Diao B, Wen K, Zhang J, et al. Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:289.e1-289.e4.
177. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denkinger CM. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2021;59:e02881-20.
178. Lindner AK, Nikolai O, Kausch F, et al. Head-to-head comparison of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test with self-collected nasal swab versus professional-collected nasopharyngeal swab. *Eur Respir J* 2021;57(4):2003961.
179. Michel J, Neumann M, Krause E, et al. Resource-efficient internally controlled in-house real-time PCR detection of SARS-CoV-2. *Virology* 2021;18:110.
180. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9.
181. Kim MC, Cui C, Shin KR, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:671-3.

## EKLER

### Ek 1: Araştırma izinleri

 T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

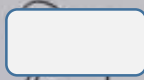
Sayı : 2011-KAEK-26/ 24  
Konu : Etik Kurul kararı

22 / 10 / 2021

Sayın Doç.Dr.Harun AĞCA  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız ve sorumlu araştırmacı olduğunuz "COVID-19 şüphesi olan hastalarda SARS-CoV-2 hızlı antijen testi çalışılması ve sonuçların SARS-CoV-2 PCR test sonuçları ile karşılaştırılması" başlıklı araştırmanız ile ilgili kurulumuzun 06 Ekim 2021 tarih, 2021-15/11 nolu kararı ekte gönderilmektedir.

Araştırmanın tamamlanma bildiriminin ve özet sonuç raporunun kurulumuza iletilmesi için bilgilerinize sunulur.

  
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL  
Kurul Başkan Vek.

EKLER:  
1-Karar (1 adet)  
2-BGO formu (1 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası, Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/Bİ/RSK  
Tel: 0-224-2950020 Fax: 0-224-2950029  
e-posta: [uakae@uludag.edu.tr](mailto:uakae@uludag.edu.tr) Elektronik Ağı: [www.tip.uludag.edu.tr](http://www.tip.uludag.edu.tr)

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	<b>COVID-19 Şüphesi Olan Hastalarda SARS-CoV-2 Hızlı Antijen Testi Çalışılması ve Sonuçların SARS-CoV-2 PCR Test Sonuçları İle Karşılaştırılması</b>
------------------------------	--

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	<b>ETİK KURULUN ADI</b>	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26
	<b>AÇIK ADRESİ</b>	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa
	<b>TELEFON</b>	0.224. 295 00 20
	<b>FAKS</b>	0.224. 295 00 29
	<b>E-POSTA</b>	aukaek@uludag.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI</b>	Doç.Dr.Harun Ağca			
	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ</b>	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD			
	<b>YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI</b>	Araş.Gör.Dr.Muhammet Çağrı Yıldız, Doç.Dr.İmran Sağlık			
	<b>YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ</b>	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD			
	<b>DESTEKLEYİCİ</b>	-			
	<b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>	Prospektif araştırma			
	<b>ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI</b>	Uzmanlık tez çalışması			
	<b>ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ</b>	27.10.2021 / 6 ay			
	<b>GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI</b>	200			
	<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Dili</b>
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	14.10.2021	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	14.10.2021	Türkçe

<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Açıklama</b>
	ARAŞTIRMA BUTÇE FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 14.10.2021
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 14.10.2021
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 14.10.2021
	İKU klavuzunun ekine eklenen taahhütname	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 14.10.2021
	SONUÇ ÖZET RAPORU	<input type="checkbox"/>
<b>DİĞER:</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	Araştırma ilk başvuru ön yazısı (Tarih: 14.10.2021) Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonunun e-mail onay yazısı, sorumlu araştırmacı özgeçmişi, tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	<b>COVID-19 Şüphesi Olan Hastalarda SARS-CoV-2 Hızlı Antijen Testi Çalışması ve Sonuçların SARS-CoV-2 PCR Test Sonuçları İle Karşılaştırılması</b>
------------------------------	--

**Karar No: 2021-15/11** **Tarih: 20 Ekim 2021**

**KARAR BİLGİLERİ**

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak ve COVID-19 pandemisi ile ilişkili Sağlık Bakanlığı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu genelgesi ve kuralları çerçevesinde incelendi.

1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna,  
 2-Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına,  
 3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine,  
 4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI</b>	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

**ÜYELER**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlgili		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	Bursa ÜÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlık ve Hastalıkları AD	E	K	E	H	E	H	Kongre
Prof.Dr.EHİFBAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek.	Anesteziyoloji	Bursa ÜÜ.Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.M.Semra YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa ÜÜ.Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Hüseyin ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	Bursa ÜÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlık ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Hakan AKI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Ahmet TÜRKCAN Üye	Halk Sağlık	Bursa ÜÜ. Tıp Fakültesi Halk Sağlık AD	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Kagan HÜYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Özge ÖZGÜL Üye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metab.	BÜÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E	K	E	H	E	H	
Doktor Öğretim Üyesi Ege SAGDILEK Üye	Biyofizik	Bursa ÜÜ.Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E	K	E	H	E	H	
Doktor Öğretim Üyesi Semra ERER KAYA Üye	Top Tarih ve Etik	Bursa ÜÜ.Tıp Fakültesi Top Tarih ve Etik AD	E	K	E	H	E	H	
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa ÜÜ.Kültürel Hukuk Bürümü	E	K	E	H	E	H	
Tolga MURİTAR Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Scheer Meslek	E	K	E	H	E	H	

\* Toplantıda Bulunma

## TEŞEKKÜR

Asistanlık süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum saydığım hocalarım Prof. Dr. Beyza ENER ve Prof. Dr. Cüneyt Özakin'a; hemen hemen her konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran, tevazu ve hoşgörüsü aklımda kalacak olan, bilimsel yaklaşımını ve karakterini örnek alacağım değerli hocam ve tez danışmanın Prof. Dr. Harun Ağca'ya,

Asistanlığım boyunca bana yol gösteren ve destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. H. Barbaros Oral, Doç. Dr. İmran Sağlık, Doç. Dr. Ayşe Melda Payaslıoğlu, Doç. Dr. Oktay Alver, Doç. Dr. Sevim Akçağlar, Dr. Öğretim Üyesi Nazmiye Ülkü Tüzemen'e; mesleğimin klinik ayağı ile ilgili bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. E. Halis Akalın, Prof. Dr. Mustafa Kemal Hacimustafaoğlu, Prof. Dr. Emel Yılmaz, Doç. Dr. Yasemin Heper, Doç. Dr. Esra Kazak'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Mehmet Tekinsoy, Dr. Sema Esen Boyacı, değerli dostum Dr. Vugar Huseynov, Dr. Osman Merdan, Dr. Beril Yakar, Dr. Zeinep Chavouz Ametoglou, Dr. Oğuzhan Yağdı, Dr. Oktay Rodoplu, Dr. Sezen Yusuf'a, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalının tüm asistanlarına,

Laboratuvar pratiği kazanmamdaki katkılarından dolayı Ayfer Aldemir, Muharrem Binici, Adem Gül, Yusuf Yalım, Cevdet Koç, Ömer Faruk Birinci, Eda Öztürk, Kemal Halis, İlknur Akgöğ, Burcu Çakır, Nilüfer Gül, Şebnem Gedikli Aydın, Muammer Arslan, Hafize Gizem Ülkü, Ferhat Üzümcü, Samet Kızıl, Elif Uğurgün, Sevim Erdüvenci Eren, Tezcan Şahin, Figen Aymak, Bilgen Gök, Raziye Ülker, Zerrin Kaldırım, Fatma Gün, Fatma Nur Albaz, Deniz Gülkaya, Özge Aktaş, Furkan Güryüz, İbrahim Ünal, Halil Kılıç, Mediha Güneş, Bekir Akça'ya ve tanımaktan mutluluk duyduğum laboratuvar teknikerleri, teknisyenler, biyologlar ve diğer personellere,



Her zaman beni destekleyen, bana güç veren ve hayatıma anlam katan annem Müşerref Yıldız, babam İsa Yıldız ve kardeşim Zeynep Merve Yıldız'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

\_\_\_\_\_ tarihinde \_\_\_\_\_ doğdum. İlköğrenimimi Çamlık İlköğretim Okulu, ortaöğrenimimi Akıncılar Mahallesi Ahmet Haşhaş İlkokulu, lise öğrenimimi Konya Lisesi'nde tamamladım. 2016 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 2017- 2018 yılları arasında sırasıyla, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Patoloji bölümlerinde araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2018 yılının sonunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.