



COVID-19 pandemisinde gelinen nokta pek çok soruna işaret etmektedir. Özellikle hastalığın tanısında kritik önem taşıyan laboratuvar testlerine ilişkin hatalı kullanım ve yanlış stratejiler başlı başına bir sorundur. Olgu sayısının artmasıyla daha fazla test kapasitesine duyulan gereksinim piyasa ekonomisinin suistimallerine açık hale gelmiştir ve uygunsuz reklamlarla test pazarlama taktikleri yeni sorunların habercisidir. Bu açıdan mikrobiyolojik tanıya yönelik özgül tanı testlerine ilişkin olarak bazı vurguları tekrarlamak ve açıklama yapmak gereği doğmuştur.

COVID-19 TANI VE TARAMASINDA MİKROBİYOLOJİK TESTLERİN KULLANIMI

COVID-19 pandemisinde vakaların **hızlı, doğru tanısı ve aynı zamanda bulaştırıcı olan asemptomatik kişilerin saptanarak izolasyon altına alınmaları**, pandeminin kontrol altında tutulabilmesi için çok büyük önem taşımaktadır. Klinik ve radyolojik bulgular nonspesifik olduğu için Tıbbi Mikrobiyoloji ve Viroloji uzmanları tarafından SARS-CoV-2'ye yönelik tanı araçlarının doğru seçimi, gerçek yaşam koşullarındaki performanslarının değerlendirilmesi ve takibi, doğru kullanılmalarının ve değerlendirmelerinin sağlanması, yorumlanması gerekmektedir. Pandemi ile mücadelenin uzun soluklu olacağı dikkate alındığında elimizdeki olanakların yerinde, doğru seçimlere odaklanarak bilinçli kullanımı, kaynakların korunması ve vakaların en etkin şekilde saptanması açısından her zamankinden daha büyük öncelik kazanmış durumdadır. Şimdiye kadar edinilen deneyimler ve güncel durum ışığında önceliklerin sadece doğru ve erken tanı ile sınırlı olmadığı, gerekli olan taramaların da kaynaklar elverdiğince uygun testler kullanılarak yapılmasının şart olduğu görülmektedir..

SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanmasında direkt testler arasında öncelikle viral nükleik asitin (RNA) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real-time PCR") ile saptanması ve viral antijen testleri; indirekt testler olarak da virüse karşı oluşan özgül antikorları saptamaya yönelik testler sayılmaktadır.

SARS-CoV-2 PCR Testleri

Günümüzde **COVID-19 laboratuvar tanısında** birinci tercihimiz “**real-time**” **PCR yöntemi ile virüs RNA’sının** saptanmasıdır. Özellikle hastalığın ilk haftasında üst solunum yolu örnekleri; öncelikle nazofaringeal, orofaringeal, nazal sürüntü örnekleri tek başlarına ya da kombine halde tercih edilmelidir. Tıbbi gözetim altında alınacak bireysel nazal sürüntü ve özellikle arka farinks kaynaklı tükürük örnekleri de kabul edilebilir. İkinci haftadan itibaren balgam, bronkoalveolar lavaj ve trakeal aspirat gibi alt solunum yolu örnekleri tercih edilmektedir. Örnek alma işlemi, test süreçleri ya da zamanlama ile ilgili hatalardan dolayı sık olmasa da yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik durumları ile karşılaşabilmektedir. Özellikle RNA’nın saptanmasına dayalı testlerde alınan negatif sonuçlar olası bir SARS-CoV-2 enfeksiyonunu maalesef dışlamaz. O nedenle, klinik şüpheli, olası olgularda ilk PCR negatifliğini takiben 48 saat içinde tercihen alt solunum yolundan elde edilecek ikinci bir örnek ile test tekrarı önerilmektedir.

SARS-CoV-2 Antijen Testleri

Antijen testlerinin, duyarlılık ve özgüllükleri nükleik asit tabanlı testlere göre daha düşük olduğundan, bu testler ancak yüksek viral yüke sahip enfekte kişileri saptayabilmektedir. Bu nedenle sadece, enfeksiyonun ilk 7 günü içerisinde olduğu düşünülen kişilerde kullanılabilirler. Antijen testlerinin formatları bu testlerin hasta başında tekil ya da laboratuvarda toplu halde yüksek sayılarda yapılmasına olanak verecek şekildedir. Bugün için, antijen testlerinde de nazofarinks sürüntü örneklerinin elde edilmesi gerektiğinden, örnek alma ve test işlemleri gerekli kişisel korunma ve diğer biyogüvenlik önlemleri koşullarına uyularak sadece bu konuda eğitilmiş sağlık personeli tarafından gerçekleştirilebilir. Antijen testleri, bu kısıtlılıkları ve gerekli koşullar göz önünde bulundurulmak kaydı ile aşağıda belirtilen durum ve amaçlar çerçevesinde kullanılabilirler:

- Antijen testleri nükleik asit tabanlı test olanağı olduğu sürece semptomatik kişilerde tanı amaçlı kullanılmamalıdır.
- Antijen testlerinde yalancı negatiflik ihtimali daha yüksek olduğundan, mümkün olduğunca kullanımları yalancı negatiflik durumunun dramatik sonuçlara yol açmayacağı kişilerin taranması ile kısıtlı tutulmalıdır.
- Antijen testleri, nükleik asit tabanlı test olanağı bulunmayan yerlerde veya PCR test, sonuçlarının kısa süre içerisinde alınamayacağı durumlarda kullanılabilir. Antijen pozitiflikleri koşullara göre ilk fırsatta nükleik asit tabanlı test ile doğrulanmalıdır.
- Antijen testlerinin faydalı olabileceği durumlar:
 - Özellikle merkezden uzak ve kapalı kurumlarda salgın şüphesi olduğunda
 - Süregiden salgın durumunda yeni vakaların saptanması ve tarama amacıyla Kanıtlanmış vakaların yakın temaslılarında, özellikle PCR test kapasitesinin zorlandığı durumlarda
 - Kritik gruplar ya da ortamlarda salgının seyrinin izlenmesinde
 - Sağlık kurumları ya da toplu bakım verilen kurumlar gibi yerlerde salgının yaygın olduğu durumlarda vakaların erken saptanması için
 - Asemptomatik temaslıların taramasında; özellikle PCR test kapasitesinin yetersiz ya da zorlandığı durumlarda (ancak, negatif sonuç karantinanın kaldırılması için yeterli olmamalıdır)

SARS-CoV-2 Antikor Testleri

Spesifik antikor testleri geçirilmiş enfeksiyonu, yani kişinin **etkenle karşılaşmış olduğunu** gösterir. Ayrıca, devam etmekte olan bir SARS-CoV-2 enfeksiyonunun geç evresinde (2. haftasından itibaren) PCR negatif olduğu durumlarda yardımcı ikinci bir test olarak kullanılabilir. Ancak, aşağıda açıklanan durumlar nedeniyle, bugün için kullanım alanları çok sınırlıdır. Antikor testlerinin kullanım kararları ve yorumlamalarında bu koşullara mutlaka dikkat edilmelidir.

- Toplumda halen seroprevalans düşük olduğu için antikor testlerinin kullanım kararı ve sonuçları test öncesi olasılık ve diğer epidemiyolojik göstergeler göz önüne alınarak dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.
 - Bulaş riskinin yüksek olduğu erken dönemde enfekte kişilerin önemli bir bölümünde henüz antikor yanıtları gelişmemiş olacağından, yalancı negatiflik yanlış bir güven verecektir. Bu nedenle özellikle erken dönemde tek başlarına kullanılmaları uygun değildir.
 - Diğer virüslerle çapraz reaksiyon olasılığı ve toplumda seroprevalansın henüz düşük olmasına bağlı olarak yanlış pozitiflik riski vardır.
 - Gerçek pozitifliğin koruyucu bağışıklığı gösterip göstermediği henüz kesin olarak bilinemediğinden şu an için antikor testi ile elde edilen sonuçlar **“bağışıklık göstergesi”** olarak **kullanılamazlar**.
 - Enfeksiyona bağlı olarak gelişen antikor yanıtlarının ne süre ile saptanabilir kaldıkları, gelişen antikorların koruyucu olup olmadıkları gibi konular da henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle antikor sonuçları hiç bir şekilde enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi ya da kişisel korunma tedbirlerinin gevşetilmesi ya da kaldırılması, izolasyon ya da karantina ile ilgili kararların alınması süreçlerinde kullanılamaz.
 - SARS-CoV-2 antikor testlerinin şu an için kullanımları, PCR negatif şüpheli COVID-19 vakalarında tanıya destek ve seroepidemiyolojik tarama ya da bilimsel araştırma amaçları ile kısıtlıdır.
- ❖ Yukarıda sayılan nedenlerle, şu anki birikimize göre akut enfeksiyonda mikrobiyolojik tanıda testlerin seçimi ve yorumu ile kullanılan malzemenin kontrol ve izleminin Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlarının; taramalarda ise örneklem ve büyüklüğünün seçiminin epidemiyologların, test tercihi ve yorumunun Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlarının ve Tıbbi Virologların sorumluluk ve yönetiminde olması önerilmektedir.

Sonuç olarak;

Reklamlarla kişisel antikor testleri özendirilmemeli, şu an için bağışıklığı ölçen bir test olarak sunulmamalı, COVID-19 tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Sürveyans için yapıldığında ise sonuçlar aşağıdaki gibi yorumlayıcı bir rapor ile birlikte sunulmalıdır:

*“Pozitif antikor test sonucu, bağışıklık kazanıldığını ve COVID-19’dan korunduğunuzu göstermez. Bu nedenle **COVID-19’a karşı korunma önlemlerine (maske, fiziksel mesafe ve el hijyeni kuralları) uyulmasına devam edilmelidir”.***

Akut enfeksiyon tanısında özellikle erken dönemde antikor testleri asla kullanılmamalıdır. Akut enfeksiyon şüphesi durumunda hastalığın ilk haftasında yalnızca PCR testleri veya belli koşullar altında antijen testleri yol gösterici olacaktır. Antikor testleri tekliflerine şu an için yukarıda açıklanan durumlar ve koşullar haricinde itibar edilmemelidir.

Kullanılan tüm testlerin performansları, uygulayan laboratuvarların güvenilirliği ve kalite kontrol süreçlerine uyumu onaylanmış olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/serology-testing.html>
2. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>
3. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests.html>
4. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests.html>
5. WHO: Diagnostic testing for SARS-CoV-2, Interim guidance, 11 September 2020, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334254/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Hanson KE: Serologic Testing, Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, 18/08/2020
7. www.idsociety.org/COVID19guidelines/serologyclinicaloptions.com , 9 Ekim 2020
8. WHO: Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays Interim guidance 11 September 2020
9. Udugama. ACS Nano. 2020;14:3822.
10. Lee. Front Immunol. 2020;11:879.
11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html>
12. ecdc:Surveillance of COVID-19 at longterm care facilities in the EU/EEA 19 May 2020
13. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888