

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Covid-19 TANISI İÇİN SARS-CoV-2 HIZLI ANTİJEN  
TEST KİTİNİN PERFORMANSININ RT-q-PCR TESTİ  
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sena ÖLÇER**

**Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ**

**Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Kenan TUNÇ**

**Haziran 2022**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Covid-19 TANISI İÇİN SARS-CoV-2 HIZLI ANTİJEN  
TEST KİTİNİN PERFORMANSININ RT-q-PCR TESTİ  
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sena ÖLÇER**

**Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ**

**Bu tez tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.**

**Jüri Başkanı**

**Üye**

**Üye**

## **BEYAN**

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Sena ÖLÇER

11.06.2022

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince, değerli bilgi ve katkılarını esirgemeyerek göstermiş olduğu sabır ve özen nedeniyle danışman Hocam, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kenan TUNÇ'a, araştırmalarım sırasında yardımlarıyla ve kıymetli fikirleriyle bana destek olan Arş. Grv. Sayın Alican Bahadır SEMERCİ'ye, değerli önerilerini esirgemeyen ve laboratuvar çalışmalarımda gösterdiği sabır ve özen nedeniyle Sayın Nursel AYDEMİR'e, E-80929729-000-11896 no'lu Etik Kurul Onayı kararınca çalışmayı SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapmama izin veren Sayın Dr. Selen Zeliha MART KÖMÜRCÜ'ye, benim bugünlere gelmemi sağlayan, destek ve güvenleriyle her zaman yanımda olan annem Nefiye ÖLÇER'e, babam Mustafa Hüsnü ÖLÇER'e ve kardeşim Berra ÖLÇER'e en içten sevgilerimi ve teőekkürümü sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET .....	viii
SUMMARY .....	ix

### BÖLÜM 1.

GİRİŞ .....	1
-------------	---

### BÖLÜM 2.

KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1. Virüslerin Genel Özellikleri .....	3
2.2. Koronavirüsler .....	3
2.2.1. SARS-CoV-2'nin virolojik özellikleri .....	4
2.2.2. SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi .....	4
2.2.3. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immün yanıtlar .....	5
2.2.4. Sitokin aşırı salınımı .....	7
2.3. Tanı Yöntemleri.....	7
2.3.1. q-RT-PCR testi .....	8
2.3.2. Rapid antijen testi .....	10
2.4. Alnabilecek Önlemler .....	12

### BÖLÜM 3.

MATERYAL YÖNTEM .....	15
-----------------------	----

3.1. Materyal .....	15
3.2. Yöntem.....	15
3.2.1. q-RT-PCR testi .....	15
3.2.1.1. Numune alımı .....	15
3.2.1.2. Numunenin izolasyon süreci.....	15
3.2.1.3. q-RT-PCR cihazı kullanımı .....	16
3.2.1.4. Analiz ve yorumlama .....	16
3.2.1.4.1. Kontrollerin değerlendirilmesi .....	16
3.2.1.4.2. Sonuçların yorumlanması .....	17
3.2.2. Hızlı tanı kiti antijen testi .....	17
3.2.2.1. Numune alımı .....	18
3.2.2.2. Test prosedürü.....	19
3.2.2.3. Sonuçların okunması ve yorumlanması .....	20
3.2.3. İstatistiksel veri analizi.....	21
BÖLÜM 4.	
ARAŞTIRMA BULGULARI .....	22
BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	26
KAYNAKLAR.....	31
ÖZGEÇMİŞ.....	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\alpha$	: Alfa
ACE-2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ADE	: Antibody-dependent enhancement / antikor bağımlı güçlendirme
Ag	: Antijen
B	: Beta
Ct	: cycle threshold
dk	: Dakika
ER	: Endoplazmik Retikulum
E	: Envelop Proteini
Kb	: Kilobaz
M	: Membran Proteini
Nm	: Nanometre
N	: Nükleokapsid Proteini
ORF	: Open reading frame
RAS	: Renin-antjiotensin Sistemi
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
S	: Spike Protein
Sn	: Saniye
°C	: Santigrat
%	: Yüzde
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
≤	: Küçük Eşit
≥	: Büyük Eşit
$\mu$ l	: Mikrolitre

$\Gamma$  : Gama  
 $\Delta$  : Delta



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. SARS-CoV-2 test seçim algoritma önerisi .....	12
Şekil 3.1. Test sonuçlarının görünüm şekli .....	18
Şekil 3.2. Numune alımında kullanılan swablar ve diğer materyaller .....	19
Şekil 3.3. Testin uygulanması .....	20
Şekil 3.4. Testin yorumlanması .....	21

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. Pozitif ve Negatif kontrol sonuç tablosu .....	17
Tablo 3.2. Sonuç değerlendirme tablosu.....	17
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan erkek ve kadınların sayısı.....	22
Tablo 4.2. Çalışmaya katılan deneklerin yaşları.....	22
Tablo 4.3. q-RT-PCR ve AG test ilişkin çapraz tablo .....	22
Tablo 4.4. CT değeri için antijen test için Roc Curve sonuçları .....	23
Tablo 4.5. Negatif uyumsuz sonuçlara ilişkin bilgiler .....	23
Tablo 4.6. Negatif uyumsuz sonuçlara ilişkn hastaların bilgileri .....	24

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Antijen test, Covid-19, PCR test

Günümüzün pandemisi olarak tarihe geçen SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu COVID-19 salgınının, SARS-CoV-2 özelinde rutin mikrobiyolojik tanıda altın standartı, uygun klinik örneklerde viral RNA varlığının tespitini yapan gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (q-RT-PCR)'dur. COVID-19 hastalığının serolojik tanısında viral proteinlerin saptanması amacıyla geliştirilen antijen testleri de yaygınlaştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, SARS-CoV-2 antijeninin saptanması için hızlı bir immünokromatografik test olan Hızlı Antigen test performansının PCR'a kıyasla değerlendirilmesidir.

Bu amaç kapsamında gönüllülerden nazofarengeal sürüntü yöntemiyle alınan numuneler, eş zamanlı olarak çalışıldı ve çıkan sonuçlar, yaş, cinsiyet, Ct değeri, görülen semptomlar gibi parametreler ışığında değerlendirildi. 185 kişilik çalışma grubumuzdan 148 kişinin PCR ve Hızlı Antijen test sonuçları uyumluluk gösterirken, 37 kişinin sonuçlarında uyumsuzluk görülmüştür. Genel olarak antijen testinde SARS-CoV-2 enfeksiyonun saptanması için duyarlılığına ve özgüllüğüne bakıldığında sırasıyla %63 ve %100 olduğu görülmüştür. Antijen testinin doğruluğunun %80 (Cohen's K=0,690, %95,p<0,001) olduğu saptanmıştır.

Covid-19 pandemisinde, negatif-pozitif sonuçların teşhisi için, RT-PCR testinin yüksek duyarlılığı ile Rapid antijen testinin duyarlılığı ve özgüllüğünün araştırılması ve bu çalışmaların verilerinin genişletilmesine yardımcı olmak adına önemli bir veri literatüre kazandırılmıştır. Enfekte bireylerin erken teşhis edilmesi, tedavisi, izolasyonu ve temaslıları da içeren hasta yönetimi gibi stratejiler, virüsün yayılım hızını yavaşlatmak, enfeksiyonu kontrol altında tutmak gibi yararlar sağlar. Bu bakımdan,

COVID-19'un zamanında ve doğru laboratuvar tanısının konması için yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve yeni yöntemlerin duyarlılıklarının araştırılmasına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

# **COMPARISON OF THE PERFORMANCE OF THE SARS-CoV-2 RAPID ANTIGEN TEST KIT FOR DIAGNOSIS OF COVID-19 WITH RT-q-PCR TEST**

## **SUMMARY**

Keywords: Antigen test, Covid-19, PCR test

Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (q-RT), which detects the presence of viral RNA in appropriate clinical samples, is the gold standard in routine microbiological diagnosis of the COVID-19 epidemic, which is caused by the SARS-CoV-2 virus, which has gone down in history as today's pandemic. -PCR). Antigen tests developed to detect viral proteins in the serological diagnosis of COVID-19 disease have also started to become widespread.

The aim of this study is to evaluate the performance of the Rapid Antigen test, which is a rapid immunochromatographic test for the detection of SARS-CoV-2 antigen, compared to PCR. For this purpose, samples taken from volunteers by nasopharyngeal swab method were studied simultaneously and the results were evaluated in the light of parameters such as age, gender, Ct value, and symptoms. While the PCR and Rapid Antigen test results of 148 people from our study group of 185 people were compatible, the results of 37 people were inconsistent. In general, the sensitivity and specificity for the detection of SARS-CoV-2 infection in the antigen test were 63% and 100%, respectively. The accuracy of the antigen test was found to be 80% (Cohen's K=0.690, 95%,  $p<0.001$ ).

In the Covid-19 pandemic, an important data has been brought to the literature in order to investigate the sensitivity and specificity of the Rapid antigen test with the high sensitivity of the RT-PCR test for the diagnosis of negative-positive results and to help expand the data of these studies.

Strategies such as early detection, treatment, isolation of infected individuals and patient management including contacts provide benefits such as slowing the spread of the virus and keeping the infection under control. In this regard, we believe that there is a need to develop new methods and investigate the sensitivities of new methods for timely and accurate laboratory diagnosis of COVID-19.

## **BÖLÜM 1. GİRİŞ**

Koronavirüsler (CoV), MERS-CoV, SARS gibi soğuk algınlığından, ağır solunum yolu yetmezliği olan daha ciddi hastalıklara kadar birçok hastalığın etkeni olan büyük bir virüs ailesidir. Günümüze kadar genellikle koronavirüslerin pek çok alt tipi insanlarda soğuk algınlığına neden olmaktadır. Covid-19 ise, hastalığın tüm dünyada yayılması ve pek çok ülkede hızlı bir şekilde ciddi seyretmeye başlaması sebebiyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından “pandemi” olarak ilan edilmiştir. Covid-19 pandemisi ile ilgili tüm dünyada hastaların tedavisi ve virüsün yayılımının önlenmesi amaçlanmışken, diğer taraftan da edinilen yeni bilgiler ışığında bilimsel çalışmalar yapılmaktadır.

Hastalık temel olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bununla birlikte hasta kişilerin, hapşırarak ya da öksürerek, havaya saçtığı damlacıkların, diğer kişilere teması ile birlikte, ellerini ağız, burun ya da göz mukozasına götürmesi sonucunda da bulaşmanın gerçekleştiği gözlemlenmiştir. SARS-CoV-2'nin epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde, hastalık belirtilerinin ortaya çıkması için gereken sürenin (inkübasyon süresi) ortalama 5-6 gün olduğu bildirilmiştir. Koronavirüsler dış ortama çok dayanıklı olmamakla birlikte, ortamın nem, sıcaklık ve kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi etmenlere göre de farklılık göstermektedir.

Covid-19 hastalığında çoğunlukla ateş, öksürük, nefes darlığı gibi belirtiler gözlemlenmiştir. Pnömoni, böbrek yetmezliği, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, ve hatta ölüm, daha ağır seyreden hastalıklarda, bireylerde görülen diğer semptomlardır. Covid-19 teşhisi konulmuş çoğu insanın hastalığı hafif- orta şiddette geçirmesi beklenmekle birlikte yaşlı insanların ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum hastalığı ve kanser gibi herhangi bir sorunu olan insanların ciddi hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir. Bulaş yollarını engellemek amacıyla alınabilecek en kolay ve etkili önlemler el yıkama ve sosyal mesafeyi korumaktır. 20

saniye su ve sabun ile ellerin yıkanması, su ve sabuna ulaşılamayan durumlarda %60-70 alkol içeren kolon-ya veya dezenfektan kullanımı, öksürük, hapşırık sırasında mendil kullanımı, mendil yoksa dirsek içiyle ağız ve burnun kapatılması, günlük yaşantımızda sosyal mesafeyi en az 1 metre olacak şekilde korumak, hastalığın bulaşma hızını azaltmaktadır [1].

Bu çalışmanın amacı, SARS-CoV-2 antijeninin saptanması için hızlı bir immünokromatografik test olan Hızlı Antigen test performansının PCR'a kıyasla değerlendirilmesidir. Enfekte bireylerin erken teşhis edilmesi, tedavisi, izolasyonu ve temaslıları da içeren hasta yönetimi gibi stratejiler, virüsün yayılım hızını yavaşlatmak, enfeksiyonu kontrol altında tutmak gibi yararlar sağlar. Bu bakımdan, COVID-19'un zamanında ve doğru laboratuvar tanısının konması için yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve yeni yöntemlerin duyarlılıklarının araştırılmasına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## **BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI**

### **2.1. Virüslerin Genel Özellikleri**

Virüsler, protein veya kompleks bir kılıf içinde DNA veya RNA barındıran çok küçük hastalık ajanlarıdır. Latince zehir-zehirli demek olan virüsler in-vitro olarak üreyemezler. Çoğalabilmeleri ve devamlılığını sürdürebilmeleri için zorunlu olarak canlı organizmaya gereksinimleri vardır. Sayıca artışlarını, enfekte ettikleri hücrenin organellerini kullanarak oluştururlar. Virüsler incelendiklerinde boyutları büyük farklılıklar göstermektedir. İncelenen virüslerin geneli, boyut olarak, 20 nanometre ile 300 nanometre arasında çapa sahiptirler.

Birçok virüs ışık mikroskopunda görülemez, o yüzden virüslerin görüntülenebilmesi için elektron mikroskobu daha sık olarak kullanılır. Virüslerin bazıları sadece hayvanları enfekte ederken (şap, sığır vebası vs.), bazıları insanları enfekte eder (kızamık, kabakulak, Polio vs.). Hem hayvanları hem de insanları enfekte eden gruplar da (kuduz, avian enflüanza vs.) bulunmaktadır. Şekillerine göre virüsleri Flamentöz, Mermi Benzeri, Yuvarlak, Briket tuğla benzeri formlular diye tanımlayabiliriz. Elektron mikroskobuyla incelendiğinde virüslerin 3 ana kısımdan meydana geldiği görülmektedir. Bunlar; Kapsomerler veya Kapsit, Zarf, Nükleik asitler şeklindedir. Günümüzde sayıları 30.000'den fazla olan virüsler, 164 cins ve 71 ailede gruplandırılmıştır [2].

### **2.2. Koronavirüsler**

COVID-19 pandemisi, koronavirüslerin neden olduğu ilk pandemidir. Yeni tip koronavirüsün izole edilmesinden sonra birçok ülkede Covid-19 pandemisi ve SARS-CoV-2 virüsü ile ilgili önemli araştırmaların temelleri atılmıştır.

Koronavirüsler Orthocoronavirinae alt ailesinden olan tek zincirli, zarflı, segmentsiz, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Covid-19 öncesi insana duyarlı 6 farklı koronavirüs tanımlanmıştır. Wuhan'da görülen pnömoni vakalarından alınan bronkoalveoler lavaj örneklerinde yeni cins koronavirüsün genomu ilk kez belirlenmiş ve bu tespit sonucunda üç farklı suş tanımlanmıştır. Bu İzole edilen farklı yeni tip, koronavirüs ailesinin 7. üyesi olmuştur [3,4].

### **2.2.1. SARS-CoV-2'nin virolojik özellikleri**

Virüs, yuvarlak, çevresi çıkıntılarla sarılıdır. Ortalama çapı 60-140 nm olan koronavirüsün genomu 40 kb'dır. RNA virüsleri içerisinde oldukça büyük genoma sahiptir. SARS-CoV-2 genomu tipik koronavirüslere benzemekle birlikte 10 farklı ORF (open reading frame) içermektedir. ORF1a/b; poliprotein/1a ve poliprotein/1ab olmak üzere iki büyük poliproteini kodlarlar. Poliprotein 1a ve 1ab, genomik RNA esas alınarak sentezlenen virüsün yapısal olmayan proteinleridir. Bu 1a ve 1ab poliproteini, viral replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturan 16 yapısal olmayan proteine (nsp1-nsp16) dönüşür. Viral replikasyon ve transkripsiyon, Nsp1-16 proteinlerinin, endoplazmik retikulum (ER)'dan kökenlenen membranları, daha sonra veziküllerde virüsün çift katmanlı zarflarını oluşturur [5].

### **2.2.2. SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi**

SARS-CoV-2, SARS-CoV ile benzerlik göstererek birçok farklı mekanizma ile hücre içine girebilmektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilen direkt membran füzyonu bu mekanizmalardan ilki ve en önemlisidir. S proteini ACE-2 reseptörlerine bağlanan ve plazma membranı ile birleşen bir membran füzyon proteinidir. S proteini-ACE reseptör bağlanmasıyla birlikte viral inklüzyon cisimcikleri şeklinde hücre içerisine girer. Böylelikle RNA genomu serbestleşerek ribozomlarda viral ürünlerin translasyonunu yönlendirir. ACE-2 reseptörlerinin bulunduğu akciğer, bağırsak, kalp, böbrek gibi birçok doku insan vücudunda mevcuttur.



Endotel hücrelerinde de ACE-2 reseptörü bulunmaktadır ve endotel hücrelerinin içerisinde virüsle karşılaştıktan sonra viral inklüzyonlar gözlenebilir. Anjiotensin-2 artışına sebep olan durum ise ACE-2'nin virüs girişi sırasında penetrasyonu ve parçalanmasıyla renin-anjiotensin sistemini (RAS) etkilemesidir. Endotel hücrelerinin enfeksiyonu neticesinde oluşan endotelitis, apoptosis ve RAS dengesindeki değişiklikler; iskemi, ödem, hiperkoagülabilité ve benzeri rahatsızlıklara neden olur. Ayrıca COVID-19; hastalık sırasında ve sonrasında hastalarda rastlanılabilen inme ve hipertansif kriz gibi sekonder gelişmelerle de ilişkili olabilir.

SARS-CoV-2'nin hücre içerisine giriş mekanizmalarından bir diğeri ise ADE (antibody-dependent enhancement/antikor-bağımlı güçlendirme) olabilir. Anti-S antikorlarının varlığında virüs, yüzeyinde Fc-gama-2 (CD32) reseptörü bulunan hücrelere antikor-virüs kompleksi oluşturarak sitopatik etki gösterebilmektedir. ADE aracılığıyla monositmakrofaj hücrelerine giren virüsün, sitokin/kemokin salınımı ve hücre apoptozu gibi durumlarda etkileri olabilmektedir [6].

### **2.2.3. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immün yanıtlar**

Evrimsel süreçte en eski ve alışkın olduğumuz savunma mekanizmamız olan doğal bağışıklık yanıtları ile enfeksiyonların önlenmesi, virüs, bakteri, maya ve parazitlere karşı verilen ilk yanıt olması ve fiziksel olarak patojenin girişini engellemesi ve biyolojik olarak patojeni parçalayarak yok etmesi doğal bağışıklığın mekanizmasını oluşturmuştur. Hızlı olması doğal bağışıklık mekanizmasının en önemli özelliğidir.

Makrofajlar doğal bağışıklık hücreleridir ve mast hücreleri, bazı epitel hücreleri, B ve T hücreleri, inflamatuvar sitokinleri (inflamasyonu düzenleyen moleküller) salgılayarak viral çoğalmayı baskırlar ve özgün bağışıklık tepkisi oluştururlar. Granülositler hücre dışı patojenlere yanıt olarak içerdikleri enzimleri ve zehirli proteinleri ortama bırakırlarken ("degranulation") monositler, gerekli olduğu durumlarda dokularda hareketlenmeyi sağlayarak makrofajlara ve dendritik hücrelere (meyveleri antijen olan ağaca benzer hücreler) dönüşürler [7,8].

Doğal bağışıklık mekanizması, virüslere karşı ortaya çıkan bağışıklık yanıtının ilk savunma mekanizmasıdır. SARS-CoV-2’de de bu bağışıklık yanıtının diğer türlere benzer bir şekilde gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Bu benzerliklerden biri de konakta Sitosolik RIG-I like reseptörler (RLR’ler), hücre dışı ve endozomal Toll-like reseptörler (özellikle TLR3 ve TLR7) gibi kalıp tanıma reseptörlerinin, viral tek zincirli RNA (ssRNA) ile etkileşimi sonrası doğal bağışıklık yolunun başlatılmasıdır. PRR aktifleşmesi sonrasında, Transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonu kappa B ve IRF3 sinyal yollarının aktivasyonu özellikle doğal bağışıklıkla ilişkili sitokinlerin salgılanmasını tetikler.

Antiviral etkili tip I / III interferonlar (IFN’ler) yanında, proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi sitokinler ve IL-18’in de salgılanmasına katkı sağlar. Aktif CD8 (+) sitotoksik T hücreleri, virüs bulaşmış hücreleri yok eder ve B hücreleri virüse spesifik antijenlere karşı antikor üretir. Bu sayede bu hücreler SARS-CoV-2’ye karşı savunmada önemli bir rol oynamış olurlar. SARS-CoV-2 gibi virüslerin sitopatik etkileri sebebiyle konak hücrenin ölümü ve hasarının meydana geldiği “piropitoz (pyroptosis)” adı verilen sürecin gelişimine neden olan programlı hücre ölümü gerçekleşir.

Hücrede oluşan DAMP’ların tanımlanması için gerekli olan NLR protein ailesi nükleotid ilişkili lösin zengin tekrar bölgeleri içeren proteinlerdir. NLR gruplarının (NLRP3) DAMP’lara bağlanmasıyla birlikte “İnflamazom (inflammasomes)” adı verilen multiprotein sitoplazmik kompleksler oluşur ve caspase-1’i aktive eder. Aktive edilen Caspase-1, önemli bir proinflamatuvar sitokin olan aktive IL-1 $\beta$ ’nin ve IL-18’in dönüşümü için gerekli bir adımdır. Bu aşama esnasında komşu konak epitel hücreleri ve alveolar makrofajlarda gelen etkiyi proinflamatuvar kemokinlerin ve sitokinlerin üretimi, makrofaj inflamatuvar protein 1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$  ve Monosit Kemotaktik Proteini uyarır. Sitokin ve kemokinler aracılığıyla monosit, makrofaj ve T hücreleri enfeksiyonlu bölgeye çekilir ve immün yanıt T hücrelerinin IFN- $\gamma$  salgılamasıyla güçlenir.

Covid-19 hastalığında meydana gelen CD56dim CD16+, IgG1 ve IgG3 antikorları NK hücrelerini Fc reseptörleri aracılığıyla aktive ederek, immun bileşikler gibi ekstraselüler viryonlar ve enfekte hücrelerin yüzeylerinde eksprese olan antijenlere bağlanarak “antikor aracılı hücre sel sitotoksinite” yolunu aktif hale getirir. Bu sayede NK selüler sitokin üretimi ve enfekte hücrelerin lizisine katkı sağlarlar. Covid-19 pozitif olan hastalar ile yapılan analizlerde, hastaların plazma sitokin konsantrasyonları incelendiğinde, hem T-Helper (Th)1 (IL-1 $\beta$  ve IFN $\gamma$  gibi) hem de Th2 (IL-4 ve IL-10 gibi) yoluyla ilişkili sitokinlerin konsantrasyonlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. COVID-19, MERS ve SARS'ta T1IFN, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın artmış ekspresyonunun, doğuştan immun sistemi aktive etmesinin mortalite ve morbiditeyi asıl belirleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bir diğer açıklama ise, endotelial ve vasküler hücre zararı ve ölümünün indüklemesine sebep olan viral replikasyondur. Nekroz ve piropitoz içeren virüs aracılı enflamatuar hücre ölümünün; proenflamatuar sitokin ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir [9].

#### **2.2.4. Sitokin aşırı salınımı**

ARDS ve Sitokin Fırtınası içeren COVID-19 olgularında, bilindiği üzere, bazı sistemik otoimmün veya enflamatuar hastalıklarda, immun yanıtın kontrolsüz bir şekilde tetiklenmesi sonucu sınırlanmamayan doğuştan immun sistem yanıtı gerçekleşebilir. Hücre ve doku hasarı ile oluşan nükleer antijenlerin uyarısı ve proenflamatuar sitokin üretimiyle uyum sağlayan immun yanıt aktive olur. Enfeksiyondan itibaren 7-10. günden sonra “ikinci dalga” olarak tekrar eden enflamasyon durumu oluşabilir. Bu şekilde geç dönem enflamasyonların influenza ve diğer bazı viral enfeksiyonlarda görüldüğü de bilinmektedir. COVID-19 hastalarında sık görülen Sitokin Fırtınası sırasında lenfopeni görülmektedir ve bunun dışında bazen de lenf nodları ve dalak gibi lenfoid dokularda şişme görülmektedir [10].

#### **2.3. Tanı Yöntemleri**

Covid-19 pandemisinde görülen vakaların ulusal kriterlerde doğru biçimde tanımlanması ve hastalık gösteren vakalara yönelik izolasyonunun etkin şekilde

gerçekleştirilmesi, uygulanan moleküler ve serolojik tanı testleri sayesinde olmuştur. Güvenilir ve doğru test sonuçları pandeminin ve aynı zamanda hastalığın önlenmesini, hastaya gereken desteğin zamanında sağlanmasını ve hastalığın hızlı bir şekilde kontrol altına alınabilmesini mümkün kılar. Küresel pandemilerde sağlık otoriteleri tarafından tanı testlerinin uygunluğu, uygulanacak bireyler ve uygulama zamanı dikkatle belirlenmelidir. SARS-CoV-2 tanısında kullanılan testlerin numune tipi (Bronşiol sıvı, balgam, mukus vb), test metodu değişkenlik gösterebilir.

Numunenin alınma zamanı ve numune tipi test hassaslığını ve özgüllüğünü etkileyebilme özelliğine sahiptir. Hızlı antijen testlerinin kullanımı, toplumun ve hastane çalışanlarının enfeksiyona maruziyetinin belirlenebilmesi ve gerekli önlemlerin hızlı alınabilmesi için oldukça önemlidir. Toplumda uygulanan test sayısının artırılması ve bu testlerin sonuç verme süresinin kısılması sürecin daha hızlı ve iyi yönetilmesine katkı sağlar [11,12]. Covid-19'a yönelik organizmada gelişen özgül antikor tepkilerini belirlemek için geliştirilen laboratuvar testleri, hastalık tanısı ve toplum sağlığı için alınan kararlarda yol gösterici olabilir. Buna rağmen bu testlerin sınırlamaları olabilir ve her zaman klinik ve epidemiyolojik bilgilerle birlikte yorumlanmalıdır [13].

### **2.3.1. q-RT-PCR testi**

Gerçek zamanlı ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonu (real time reverse-transcriptase PCR, RT-qPCR), SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için kullanılan en yaygın yöntem olmuştur. Virüsün ortalama 30 kb'lik RNA'sının bir parçasının çoğaltılarak saptanması, hedef bölge olarak virüsün nükleokapsid (N), zarf (E), dikensi glikoprotein (S), polimeraz (RdRp) veya ORF1 gen bölgelerinden bir veya ikisinin kullanılması prensibine dayanır. Bu testte negatif kontrol için insan genine ait bir bölüm de çoğaltılarak kullanılmaktadır.

Testten alınan pozitif sonuç, Covid-19 enfeksiyonu tanısı koydurmaktadır. Pozitiflik, belirtilerin ortaya çıkmasından sonra, haftalarca sürebileceği gibi, kısa süreli olabilir

veya dalgalanmalar gösterebilir, Covid-19 hastalarında, negatiflik sonrası tekrar pozitiflik saptanabilir. Hafif-orta şiddette kliniği seyreden yetişkin hastalarda semptomların başlangıcından sonraki 10 gün içerisinde, canlı (replike olabilen) virüs izolasyonu sonlanmaya başlayabilir, ağır kliniği olanlarda veya immünsüpresif hastalarda süre daha uzun olabilir. Negatif sonuç, çoğunlukla kişinin hasta olmadığı anlamına gelse de, hasta klinik şüphe barındırıyorsa, negatif sonuçtan 24-48 saat sonra analizin yinelenmesi tavsiye edilir.

Yalancı negatiflik sonucunun alınmasını etkileyen birçok faktör vardır. En temel RNA ekstraksiyonu, hedef gen bölgesi, analitik duyarlılık vb. gibi test yönteminin özellikleri gelmektedir. Ayrıca örneğin alım zamanına, kullanılan swab çubuğunun niteliği, örnek alımı sırasında nazofarinkse ulaşılması vb. gibi yeri ve kalitesine, taşıma koşullarına, hastadaki viral dinamiklere (virüsün hangi anatomik bölgede, ne miktarda bulunduğu) göre değişkenlik de göstermektedir [14,15].

COVID-19 için bulunan ticari amaçlı gerçek zamanlı RT-PCR testlerinin tek veya iki basamaklı seçenekleri vardır. Tek basamaklı RT-PCR kitlerinde, RT ve PCR adımları uygun enzimlerin kullanılması ile tek bir tüp içinde gerçekleştirilir. İki basamaklı kitlerde ise RT ve PCR, farklı enzimlerin kullanıldığı tüplerde ayrı olarak gerçekleştirilir. Her iki şekilde de kontrol ve örneklerden elde edilen floresan ölçümler değerlendirilir. Tek basamaklı RT-PCR testleri, çift basamaklı testlere kıyasla daha kısa sürede sonuç verdiği ve daha az işleme gerçekleştirildiği için daha yaygın olarak kullanılmaktadır [16].

Genel olarak hastalığın tanısı; virüs ile teması olan hastada enfeksiyon bölgesinden alınan uygun klinik materyalde hastalık etkeninin mikroskopik olarak görüntülenmesi, üretilmesi, nükleik asitlerinin antijenlerinin tespitini sağlayan yöntemlerle direk konulabileceği gibi, hasta kan serumunda patojene karşı oluşan spesifik antikörlerin tespiti ile dolaylı olarak da konabilir. Enfekte bireylerin erken teşhis edilmesi, tedavisi, izolasyonu ve temaslıları da içeren hasta yönetimi gibi stratejiler, virüsün yayılım hızını yavaşlatmak, enfeksiyonu kontrol altında tutmak gibi yararlar sağlar. PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

kullanılarak, virüsün spesifik bir veya birden fazla gen bölgesinin laboratuvar ortamında çoğaltılarak doğrulanması gerekmektedir. Mikrobiyolojik tanının konması için, uygun örnek türü ve miktarı, örneğin alınması için en uygun zaman, immün yanıt farkı gibi birçok etmene dikkat edilmelidir. Ayrıca farklı yaş gruplarında ve farklı komorbiditelere sahip hastalarda hastalığın seyri, virüs atılım yolları gibi birçok durum da tanının konmasında belirleyici etmenlerdir. Viral veya bakteriyel ko-enfeksiyonlar bu hastalığa eşlik edebilir. Bu sebeple şüpheli durum taşıyan tüm hastalara test uygulanmalıdır. Belirtileri Covid-19 hastalığına uyan ve hastalığın bulguları ilerleyerek devam eden kişilerden alınan RT-PCR testi sonucunun birden fazla kez negatif çıkması, Covid-19 şüphesini ortadan kaldırmaz. Bu hastalarda klinik, radyolojik ve diğer laboratuvar bulguları ışığında hasta yönetimi sağlanmaya devam etmelidir. Bu sebeple hastalara uygulanan Covid-19 testi dışındaki diğer testler, Covid-19 testini geciktirmemelidir [17].

### **2.3.2. Rapid antijen testi**

Çalışmamızın bir diğer test yöntemi olan antijen testleri, SARS-CoV-2'ye özgül bir proteinin (viral antijenin) varlığını tespit eder. SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test, nazofaringeal veya birleşik nazofaringeal/orofaringeal numunelerde bulunan spesifik SARS-CoV-2 antijenlerinin kalitatif saptanması için hızlı bir kromatografik immünolojik testtir. SARS-CoV-2 Rapid Antijen Test'in önceden kaplanmış iki çizgisi vardır: Nitroselüloz membran yüzeyinde bir "C" Kontrol çizgisi ve bir "T" Test çizgisi. Herhangi bir numune uygulanmadan önce kontrol çizgisi ve test çizgisi sonuç penceresinde görünmez.

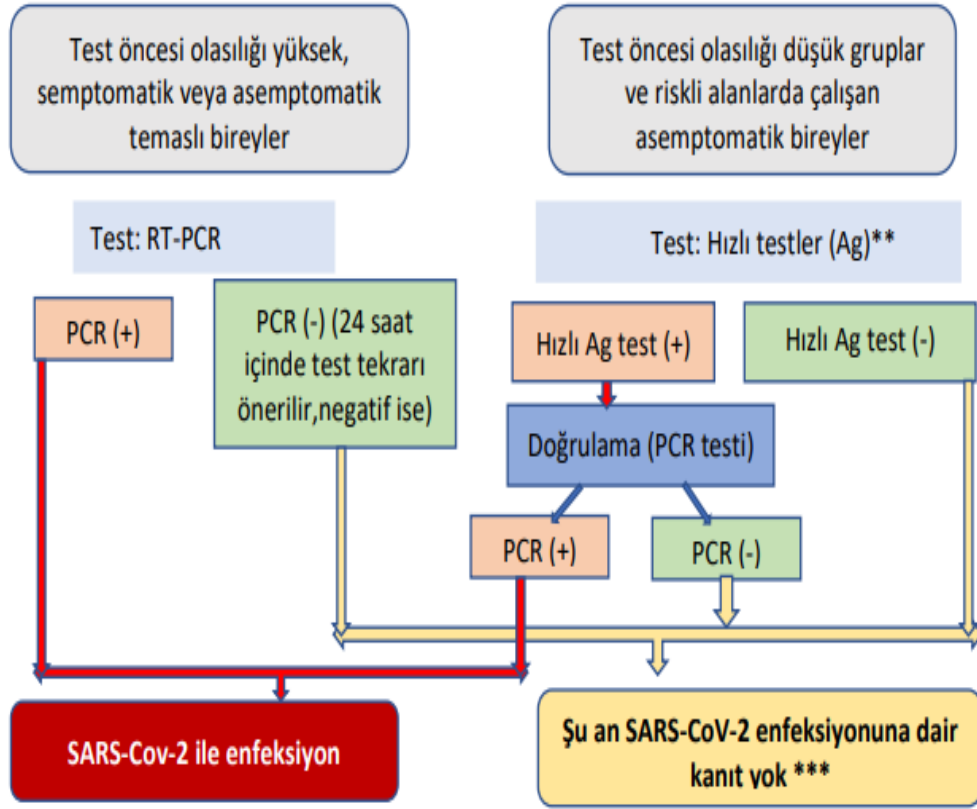
Fare monoklonal anti-SARS-CoV-2 antikorunu test çizgi bölgesinin üzerinde kaplıdır ve fare monoklonal anti-tavuk IgY antikorunu kontrol çizgi bölgesinin üzerinde kaplıdır. SARS-CoV-2 antijen testi için saptayıcı olarak boya partikülleri ile konjuge edilmiş fare monoklonal anti-SARS-CoV-2 antikorunu kullanılır. Test sırasında numunedeki SARS-CoV-2 antijeni boya partikülleri ile konjuge edilmiş monoklonal anti-SARS-CoV-2 antikorunu ile etkileşime girerek antijen-antikor boyalı partikül kompleksi oluşturur. Bu kompleks fare monoklonal anti-SARS-CoV-2 antikorunu

tarafından yakalanacağı test çizgisine kadar membran üzerinde kapiller hareketle taşınır.

Eğer numunede SARS-CoV-2 antijenleri mevcutsa sonuç ekranında renkli bir test çizgisi görünür. Bu çizgisinin yoğunluğu örnekte bulunan SARS-CoV-2 antijen miktarına bağlı olarak değişir. Test çizgisinin çok uçuk renkte olması veya tekdüze olmaması durumunda dahi sonuç pozitif kabul edilmelidir.

Kontrol çizgisi test kontrolü için kullanılır ve test sonucunun geçerli olduğu durumlarda her zaman görünmelidir. Eğer hiç kontrol çizgisi görünmüyorsa test sonucu geçersiz kabul edilmelidir. [18,19] Antijen testlerinin RT-PCR ile doğrulanması gereken durumlar vardır. Hastalığın yoğunluğunun az olduğu durumlarda pozitif test sonuçlarının, yüksek yoğunluk durumunda ve semptomlu bireylerin değerlendirilmesinde ise negatif test sonuçlarının RT-PCR ile doğrulanması önemlidir. Kullanılan test kitinin özelliğine göre değişiklik gösterebilse de genel olarak 15-30 dakika içinde sonuç alınabilmektedir. 30. dakikadan sonra alınacak sonuçlar genellikle yanlış sonuçlardır. Antijen testlerinin başarılı olabilmesi için en önemli kriter örnekte virüs yükünün(Ct) yüksek olmasıdır [20].

SARS-CoV-2 antijen testleri solunum yolu örnekleri kullanılarak yapılır. Genellikle virüsün nükleokapsid antijeninin saptanmasına yönelik testlerdir. Hızlı sonuç alınması gereken durumlarda ve PCR testinin uygulanamadığı zamanlarda Antijen testleri kullanılabilir. Antijen testinin negatif sonuç vermesi hastalık şüphesini ortadan kaldırmaz. Bunun bir çok etkeni olabilir. Bu yüzden, bu gibi durumlarda hasta örneğinin daha yüksek duyarlılıkta olan PCR yöntemi ile değerlendirilmesi hastanın durumu açısından daha güvenilir bir şekilde sonuç alabilmesi için tavsiye edilir [21].



Şekil 2.1. SARS-CoV-2 test seçim algoritma önerisi

## 2.4. Alınabilecek Önlemler

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2, sadece insan sağlığını değil, bununla birlikte küresel ölçekte ekonomiyi, siyaseti ve sosyal hayatı da etkilemiştir. Bu hastalığa karşı kullanabileceğimiz en etkili silah, virüsün yayılmasını önlemek amacıyla alınacak bireysel ve toplumsal önlemleri uygulamaktır. Salgının yayılma hızını düşürmek için alınan kararlar neticesinde, uygulanan korunma yöntemlerine uygun ve etkili biçimde hareket etmek, sağlık sistemlerinin kapasitesini de zorlamayacaktır. Mevcut verilere göre, SARS-CoV-2 damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bununla birlikte hasta kişinin solunumu ve mukozalarının bulaştığı yüzeylere temas ettikten sonra, ellerin ağız, burun ve göz gibi organlara temasıyla da bulaş gerçekleşmektedir. Semptomları bulunmayan kişilerin de bulaştırıcılığının yüksek olması göz ardı edilmemelidir. Bu yüzden alınan her önleme, her türlü ortamda uymak büyük önem taşımaktadır. Bulaş yollarından korunmaya yönelik alınan önlemlerin en önemlisi ellerin, doğru bir şekilde sık sık yıkanmasıdır. Etkili bir hijyen sağlamak için eller en



az 20 saniye su ve sabun ile yıkanmalıdır. Ayrıca öksürük ve hapsirik esnasında yayılan mukozaların ellere bulaşmasını önlemek için, ağız ve burun tek kullanımlık mendil ile kapatılmalı, mendilin olmadığı durumlarda ağız ve burun dirsek içiyle kapatılmalıdır. Bireylerin el hijyeni açısından, halka açık alanlarda eldiven takması, sadece kısa süreli kullanımıyla yararlı olabilir. Eldivenin koruyuculuğundan yararlanmak için, ellerin ağız, burun ve göz ile temasından kaçınılmalıdır.

Damlacık yoluyla bulaşan hastalık salgınlarında en önemli korunma yöntemlerinden biri de diğer insanlarla arada yeterli fiziksel mesafe bulundurmadır. Günlük hayatta alışkanlık haline getirilen 2 metrelik sosyal mesafe ve kişiler arası yakın temaslardan kaçınmak virüsün yayılım hızını azaltacaktır. Özellikle topluluk halinde bulunduğumuz alanların temizliğine gereken önem verilmeli, sık sık havalandırılmalı ve ortak kullanılan yüzeyler her fırsatta dezenfekte edilerek temizlenmelidir [22].

Pandemi sonrası hayatımıza giren maskeler ise virüsün yayılım hızını önemli ölçüde azaltmıştır ancak maske kullanımı usulüne uygun şekilde gerçekleştirilmelidir. Maske takılırken ağız ve burnun tamamen kapatılması gerekir. Sosyal izolasyon ve mesafe de diğer bulaş önleme yöntemidir. Pek çok araştırmada virüsün damlacıklarla ortalama 1-2 metrelik mesafeye ulaşabildiği açıklanmıştır. Özellikle kalabalık ve havasız ortamlarda yakın temastan uzak durmak ve kişiler arası 1,5 ya da 2 metrelik mesafeler bırakmak enfeksiyona karşı koruma sağlar [23,24].

Genel olarak hastalıktan korunmak ve virüsün yayılım hızını azaltmak için alınması gereken önlem ve uyulması gereken kuralları DSÖ ve diğer kuruluşlar yayınlamışlardır. Bu kurallar:

1. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerle yakın temastan kaçının.
2. Özellikle enfekte insanlarla veya çevreleriyle temastan sonra ellerinizi sık sık yıkayın.
3. Akut hava yolu enfeksiyonu semptomları olan kişiler mesafelerini korumalı, öksürük veya hapsiriklerini tek kullanımlık mendiller veya giysilerle kapatmalı ve ellerini yıkamalıdır.

4. Özellikle acil tıp departmanlarında enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolüne yönelik katı hijyen önlemlerinin uygulanması artırılmalıdır.
5. Bağışıklığı zayıflamış kişiler halka açık toplantılardan kaçınmalıdır [25].

Küresel olarak sosyal mesafeyi artırma önlemleri, hala yaygınlığı azaltmanın en etkili yolu olarak görülmektedir. [26] Alınabilecek bütün önlemlerle birlikte, immün sistemi güçlendirmek için dengeli beslenme, ağız sağlığı ve bakımı, yeterli egzersiz, aşırı yorgunluktan kaçınmak gibi bireysel olarak dikkat edilebilecek tüm bu durumlar virüse karşı korunmada büyük önem taşımaktadır [27,28].

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi genellikle destekleyici tedavidir. İmmünsüprese ve ek hastalığı bulunan kişilerde antiviral tedavilerin kullanımı hastalığın erken evrelerinde daha yararlıdır. SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle tüm dünyada alınan önlemlerden maske, sosyal mesafe ve bunların yanı sıra aşı uygulamaları hala devam etmektedir. Piyasadaki aşılar; virüsün etkisiz hale getirilmesi ile elde edilmiş aşılar, mRNA aşıları, protein aşıları ve vektör aşılarıdır [29,30].

## **BÖLÜM 3. MATERYAL YÖNTEM**

### **3.1. Materyal**

Bu çalışmada Temmuz-Eylül 2021 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, solunum semptomları veya ateşi olan 185 hastadan alınan örnekler incelenmiştir. Örnek alımı steril swap yardımıyla nazofarengeal sürüntü şeklinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmada, vakalardan alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri, BIORAD CFX96 Touch Real Time PCR ve Roche SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test için kullanılmıştır.

### **3.2. Yöntem**

#### **3.2.1. q-RT-PCR testi**

##### **3.2.1.1. Numune alımı**

Numune alımı biyolojik güvenlik önlemlerine uyularak, steril swap yardımıyla nazofarengeal sürüntü şeklinde gerçekleştirilmiştir. Swap ve içerisinde vNAT bulunan numune tüpüne konularak nazofarengeal sürüntü numunesi çalışma anına kadar laboratuvarında bulunan +4° lik dolaplarda bekletilmiştir.

##### **3.2.1.2. Numunenin izolasyon süreci**

Vakalardan alınan nazofarengeal sürüntü numuneleri, izolasyon aşamasında biyogüvenlik kabinlerinde İzolasyon Plate'lerine dağıtılmıştır. Aynı süre içerisinde Mix için kullanılan bir başka biyogüvenlik kabininde numunelerin reaksiyon için birleşeceği Mix hazırlanmıştır. Çalışmamızda bu reaksiyon için DIAGNOVİTAL-

DİAGNO3plex NS SARS-CoV-2 Real Time PCR Kit'i kullanılmıştır. Mix'in çalışıp çalışmadığını kontrol edebilmek adına çalışmada pozitif kontrol, numunenin yeterli miktarda eklenip eklenmediğini ve kontaminasyon olup olmadığını kontrol edebilmek adına çalışmada negatif kontrol kullanılmıştır

### **3.2.1.3. q-RT-PCR cihazı kullanımı**

Mix ile birleştirilen ve üzeri seal ile kapatılan numunelerin olduğu plate, laboratuvarında bulunan BIORAD CFX96 Touch Real Time PCR cihazına uygun şekilde yerleştirilmiştir. Sonrasında bilgisayarda yüklü olan DİAGNO3plex NS SARS-CoV-2 Real Time PCR Kit Protokolü seçilerek cihaz çalıştırılmıştır. Protokol gereğince, Ters Transkripsiyon 52 °C de 5 dk olmak üzere 1 döngü, İlk Denatürasyon 95 °C de 20 sn olmak üzere 1 döngü, Amplifikasyon 95 °C de 1 sn ve 60 °C de 1 sn olmak üzere 40 döngü şeklinde ilerlemektedir. Çalışma bittikten sonra kontaminasyona sebebiyet vermemek adına cihaza koyulan plate'ler tıbbi atık kutularına atılmıştır.

### **3.2.1.4. Analiz ve yorumlama**

#### **3.2.1.4.1. Kontrollerin değerlendirilmesi**

Pozitif kontrolün FAM, HEX, CY5 kanalında  $Ct \leq 38$  arasında amplifiye olması beklenir. Uygun kalitede örnek materyalinin var olduğundan emin olmak için HEX kanalındaki internal kontrolde (Rnase P) artış saptanmalı ve Ct değerinin 32 altında olması gerekmektedir. Internal kontrolün amplifiye edilememesi hatalı bir RNA ekstraksiyonu veya RNA kontaminasyonu nedeniyle RNA ekstrakt kaybını gösterir.

FAM ve CY5 kanallarında, eşik değeri altında şüpheli sigmodial eğriye sahip örnekler için internal kontrol Ct değeri incelenmiştir. HEX Ct değeri >30 olduğu durumlarda, numunenin tekrar test edilmesi gerekmektedir. Bu işlemden sonra problem hala devam ediyorsa, hastadan yeni numune örneği istenmelidir. Kontroller için beklenen sonuçlar tablosu Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Pozitif ve Negatif kontrol sonuç tablosu

FAM	CY5	HEX	SONUÇ
+	+	+	SARS-CoV-2 Pozitif Kontrol Ct ≤ 38
-	-	-	SARS-CoV-2 Negatif Kontrol

### 3.2.1.4.2. Sonuçların yorumlanması

İşlem sonucunda floresan okuma ile alınan kanallardan elde edilen amplifikasyon eğrileri incelenerek ve sigmoidal olmayan eğriler negatif olarak kaydedilmiştir. Eğri sigmoidal ve Ct ≤ 38 olduğu durumlarda sonuç pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3.2. Sonuç değerlendirme tablosu

ORF1ab + N (FAM)	VOC-202012/01 (CY5)	YORUM
- (Ct <38)	- (Ct <38)	Örnek, SARS-CoV-2 ve VOC-202012/01 bakımından NEGATİF kabul edilir.
+ (Ct <38)	+ (Ct <38)	Örnek, SARS-CoV-2 ve VOC-202012/01 bakımından POZİTİF kabul edilir.
+ (Ct <38)	- (Ct <38)	Örnek, SARS-CoV-2 bakımından POZİTİF, VOC-202012/01 bakımından NEGATİF kabul edilir.

FAM ≤ 38 ise, pozitif olarak sonuçlandırılmıştır. Aksi halde sonuç negatif sonuçlandırılmıştır. Cy5 ≤ 38 ise Cy5 ile FAM arasındaki Ct farkı hesaplanarak eğer aradaki fark <6 ise, örnek Cy5 kanalı için pozitif olarak değerlendirilmiştir. Aksi halde Cy5 kanalı negatif olarak sonuçlandırılır.

### 3.2.2. Hızlı tanı kiti antijen testi

SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test, nazofaringeal veya birleşik nazofaringeal/orofaringeal numunelerde bulunan spesifik SARS-CoV-2 antijenlerinin kalitatif saptanması için hızlı bir kromatografik immünolojik testtir. Kullanılan test kiti Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.

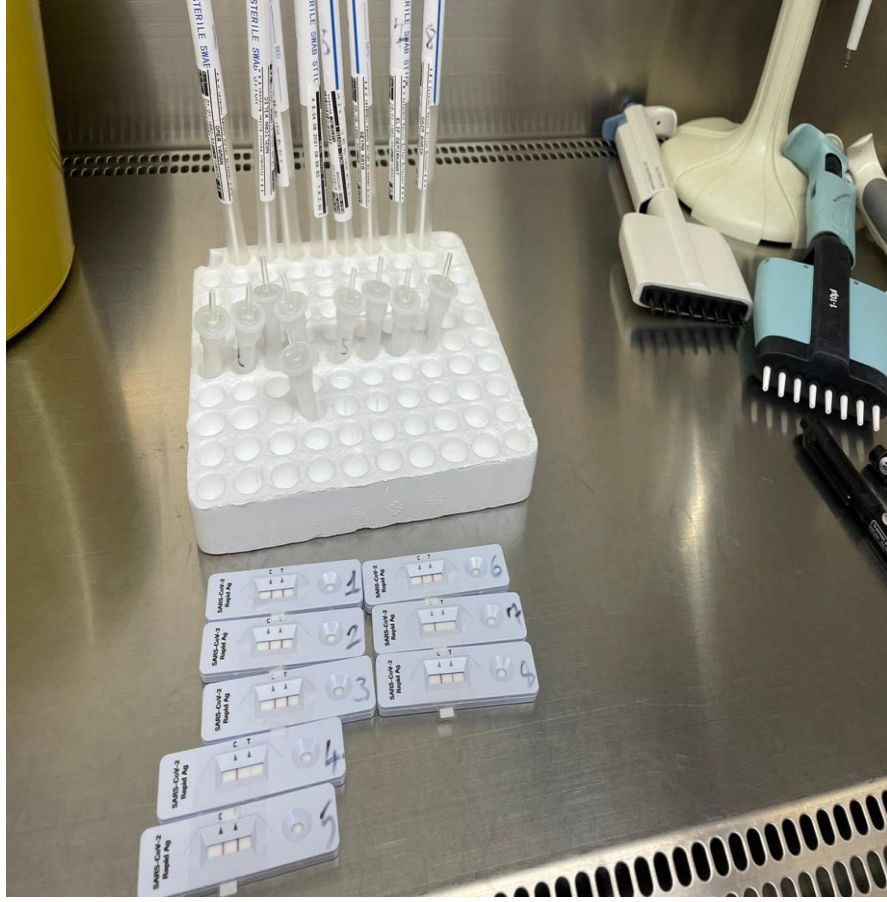


Şekil 3.1. Test sonuçlarının görünüm şekli

### 3.2.2.1. Numune alımı

Nazofarengal sürüntü numunesi almak için hastanın burun deliğinden içeri bir steril eküvyonu nazofarenks posterior yüzeyine ulaşana kadar sokulur. Eküvyon yavaşça döndürülerek burun kemiği seviyesinde dirençle karşılaşana kadar itilir. Eküvyon nazofarengal duvara dayayarak 3-4 kez döndürülür.

Eküvyon dikkatlice burun deliğinden çıkarılır. SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test, nazofaringeal veya birleşik nazofaringeal/orofaringeal numunelerde bulunan spesifik SARS-CoV-2 antijenlerinin kalitatif saptanması için hızlı bir kromatografik immünolojik testtir. Kullanılan test kitleri Şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Numune alımında kullanılan swablar ve diğer materyaller

### 3.2.2.2. Test prosedürü

Test kiti düz bir yüzeye yerleştirilip, ekstrakte edilen numuneden 3 damla test cihazının örnek kuyucuğuna 90° açıyla konulmuştur. Test sonucu 15-30. dk. sürede okunmuştur. İşlem basamakları Şekil 3.3.'te gösterilmiştir.

## Testin uygulanması



Şekil 3.3. Testin uygulanması

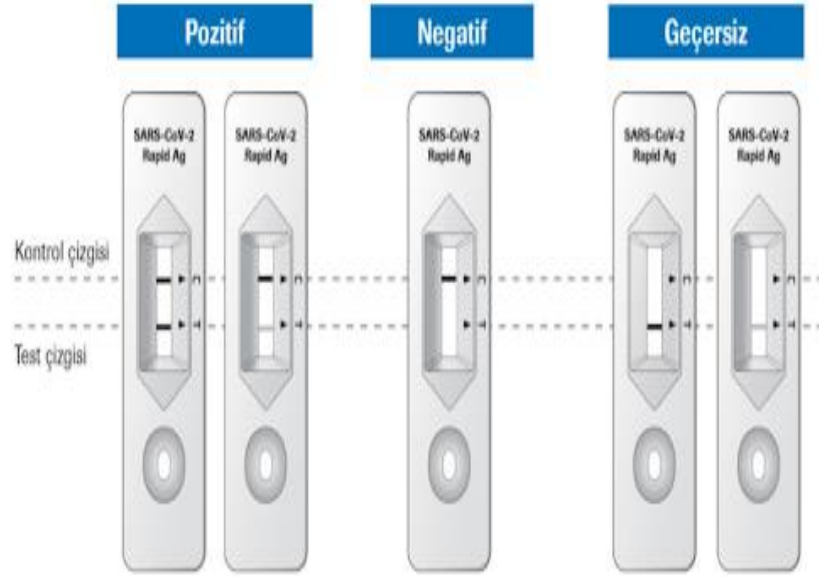
### 3.2.2.3. Sonuçların okunması ve yorumlanması

Testin düzgün çalıştığını göstermek için sonuç penceresinin üst bölümünde renkli bir çizgi görünür. Bu çizgi kontrol çizgisidir (C). Kontrol çizgisinin soluk olması veya eşit dağılımlı olmaması durumunda bile, testin düzgün yapıldığı kabul edilmelidir. Eğer hiç kontrol çizgisi görünmüyorsa test sonucu geçersiz kabul edilmiştir.

Sonuç penceresinin alt kısmında renkli bir çizgi görüldüğünde sonuç Pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu çizgi SARS-CoV-2 antijeninin test çizgisidir (T). Test çizgisinin soluk olması veya eşit dağılımlı olmaması durumunda bile, test sonucu pozitif olarak değerlendirilmiştir. Sonuçların yorumlanma şekli Şekil 3.4.'te gösterilmiştir.



## Sonuçların yorumlanması



Şekil 3.4. Testin yorumlanması

### 3.2.3. İstatistiksel veri analizi

Veri analizinde; elde edilen veriler analiz edilirken betimleyici istatistiksel yöntemler (frekans, yüzde alma ve ortalama), kullanılmıştır ve tablolar 2x2 çapraz tablolar ile gösterimleri sağlanmıştır. Testin gücünü ve performansı ölçebilmek adına; özgüllüğü ve duyarlılığı analiz edilerek hesaplanmıştır. Testin doğruluğuna ve birbiri ile uyum ve güvenilirliğini ölçmek için Cohen'in Kappa testi uygulanmıştır. Araştırma sonucunda elde edilen verilerin analizinde istatistiksel paket programının 25. Sürümü kullanılmıştır.

## BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada toplam 185 bireyden alınan örneklerin SARS-CoV-2 sonucu Hızlı Antigen test kiti ve PCR'a yöntemleri kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Çalışmada örnek alınan bireylerin cinsiyet durumları ve sayıları Tablo 4.1.'de verilmiştir. Buna göre çalışmada kullanılan örneklerin %46.5 i erkek, %53.5'i ise kadın bireylere aittir.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan erkek ve kadınların sayısı

Değişken	Değişken Düzeyleri	Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	86	46.5
	Kadın	99	53.5
	<b>Toplam</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

Araştırmaya katılan bireylerin yaş dağılımları Tablo 4.2.'de verilmiştir. Araştırmaya katılan deneklerin yaş aralık dağılımları incelendiğinde; %9,2'si yani 17 kişisi 20 yaş altı, %32,4'ü yani 60 kişisi 21-30 yaş, %28,1'i yani 52 kişisi 31-40 yaş, %20'si yani 37 kişisi 41-50 yaş ve son olarak %10,3'ü yani 19 kişisi 51 yaşından büyük yaş grupları oluşturmaktadır.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan deneklerin yaşları

Değişken	Değişken Düzeyleri	Sayı	Yüzde (%)
Yaş	20>	17	9.2
	21-30 Yaş	60	32.4
	31-40 Yaş	52	28.1
	41-50 Yaş	37	20.0
	51<	19	10.3
	<b>Toplam</b>	<b>185</b>	<b>100</b>

Tablo 4.3. q-RT-PCR ve AG test ilişkin çapraz tablo

	SARS-CoV-2 rt-PCR+	SARS-CoV-2 rt-PCR-	Total
SARS-CoV-2 Ag-Test+	63	0	63
SARS-CoV-2 Ag-Test-	37	85	122
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>185</b>
<b>Sensitivity</b>	63.0%		
<b>Specificity</b>	100.0%		
<b>Positive Predictive Value</b>	100.0%		
<b>Negative Predictive Value</b>	69.7%		
<b>Accuracy (correctly classified)</b>	80.0%		

Çalışmada Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesine Covid-19 acil servisinden başvurmuş 185 hasta değerlendirilmiş olup hızlı antijen testi ve PCR-RT testleri değerlendirilmiştir. Başvuran hastaların %34 (63/185) RT PCR (+) ve AG TEST(+) sonuçları uyumlu çıkmıştır. %45'i(85/185) RT PCR(-) ve AG TEST(-) uyumlu olarak negatif çıkmıştır. %21'i RT PCR(+) ve AG TEST(-) olarak sonuçları uyumsuz çıkmıştır. Genel olarak antijen testinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun saptanması için duyarlılığına ve özgüllüğüne bakıldığında veriler sırasıyla %63 ve %100 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda antijen testinin doğruluğunun %80 (Cohen's K=0,690, %95,p<0,001) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.4. CT değeri için antijen test için Roc Curve sonuçları

Risk Faktör	AUC(%95)	Cutt Off	P	Hassasiyet(%)	Özgülük(%)
CT	0.806(0.704-0.909)	23.7850	0,001	75.7%	73.0%

RT-qPCR'ın çalışma prensibi, önce RNA'yı DNA'ya ters transkripsiyona sokmak ve ardından bir floresan sinyalinin amplifiye edilmiş nükleik asit miktarıyla orantılı olarak arttığı qPCR gerçekleştirmek ve kantifikasyon sağlamaktır. Floresanın belirli sayıda PCR döngüsü içinde belirli bir eşığe ulaşması test sonucunun pozitif olduğunu gösterir. Ct değeri dediğimiz bu döngü eşığı, viral yük ile ters orantılıdır. Niteliksel bir PCR testinde viral yük miktarının göstergesi olarak Ct değerleri ile ilgili olarak dikkatli olunması gerekir. Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında, Ct değeri için gözlemlenen cutt-off noktası 23.785 olarak saptanmıştır. Ct'in 23.785 kesme değeri için hassasiyet %75.7, özgünlük %73.0 'dır (p<0,001).

Tablo 4.5. Negatif uyumsuz sonuçlara ilişkin bilgiler

Negatif Uyumsuz Sonuç	
<b>Kadın</b>	%54.1
<b>Erkek</b>	%45.9
<b>Yaş Ortalama</b>	34.08
<b>Vital Durum</b>	
-Normal	%90
-SP0290	%3
-Yok	%7
<b>Temas Durumu</b>	%32.43
<b>Covid-19 Semptom</b>	%67.6
Tat Koku	%2.7
Eklemler Ağrısı	%16.2
Halsizlik	%27.0
Öksürük	%10.8
<b>Covid-19 Semptom Hiç Yok</b>	%32.4
<b>Ct Ortalama</b>	26.71

Negatif uyumsuz sonuçlarda cinsiyete bakıldığında katılımcıların %54 kadın, %45 erkek katılımcılardan oluşmaktadır. Negatif uyumsuz yaş ortalaması 34.08'dir. Ayrıca Tablo 4.5.'te negatif uyumsuz sonuç gösteren katılımcıların vital durumlarına bakıldığında %90'nunda vital durum normal olarak %7'si normal ve %3'lük kısmı SP0290 olarak gözlenmektedir. Katılımcıların temas durumuna bakıldığında %32'si temaslı olduğu saptanmıştır. Negatif uyumsuz sonuçları bulunan katılımcıların %67'si Covid-19 semptomu göstermektedir. Bu semptomlarda en çok rastlanan semptom %27 ile halsizlik gözlemlenirken sonrasında eklem ağrısı gözlemlenmiştir.

Tablo 4.6. Negatif uyumsuz sonuçlara ilişkin hastaların bilgileri

Numara	Yaş	Cinsiyet	Temas	Covid-19 Semptom	CT
1	66	E	YOK	VAR	20.00
2	56	K	YOK	VAR	29.00
3	52	E	VAR	VAR	34.13
4	50	E	YOK	VAR	25.00
5	49	E	YOK	YOK	20.29
6	47	E	YOK	YOK	29.00
7	47	E	YOK	YOK	26.80
8	46	E	YOK	VAR	26.58
9	44	K	YOK	VAR	17.00
10	44	K	YOK	YOK	25.13
11	42	K	YOK	VAR	17.00
12	41	K	VAR	VAR	26.44
13	41	K	VAR	VAR	30.99
14	39	E	VAR	VAR	21.00
15	38	K	YOK	YOK	25.00
16	37	K	YOK	YOK	26.90
17	34	K	YOK	YOK	23.33
18	30	E	YOK	VAR	29.81
19	30	E	VAR	VAR	21.00
20	29	E	VAR	VAR	32.67
21	29	K	YOK	YOK	28.90
22	28	E	YOK	YOK	25.00
23	26	E	YOK	VAR	27.38
24	26	K	YOK	VAR	30.81
25	26	E	YOK	VAR	23.00
26	25	K	YOK	VAR	31.43
27	24	K	YOK	VAR	29.36
28	24	E	VAR	VAR	29.00
29	24	K	YOK	VAR	26.00
30	23	K	YOK	YOK	25.77
31	22	E	VAR	VAR	36.2
32	22	K	VAR	VAR	23.00
33	21	K	YOK	YOK	29.00
34	20	K	VAR	VAR	28.30
35	20	E	YOK	VAR	30.66
36	20	K	VAR	VAR	29.49
37	19	K	VAR	VAR	28.17

Tablo 4.6.'da negatif uyumsuz sonuç verenlerin Ct değerlerinin ortalaması 26.59 olarak belirlenmiştir. Antijen testi negatif veren hastalarda mikrobiyal yükün düşük olduğu görülmüştür. 35 kişiden 26'sında semptomlar görülürken 9 kişide herhangi bir semptom görülmemiştir.

## BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Covid-19 pandemisinde de her hastalıkta olduğu gibi; tanı yöntemlerinin doğruluğu, çeşitliliği, geniş kitlelerce kullanılabilir ve kolay uygulanabilir olması hastalıkla savaşta önemli olgulardır. Çalışmamıza, hastane bünyesine Covid-19 şüphesiyle test yaptırmaya gelmiş 185 vaka dahil edildi. Dahil edilen vakalardan 86'sı kadın, 99'u erkekti. Yapılan çalışmada kontrol grubumuz olan q-RT-PCR testine göre, toplamda 100 pozitif, 85 negatif hasta vardı. Çalışmada altın standart olarak q-RT-PCR testi kullanıldı ve Rapid Antijen testi ile uyumlu olup olmadığı incelendi. Çalışma sonucunda ise 148 sonuç Ag – PCR uyumlu, 37 sonuç Ag – PCR uyumsuz çıktı.

Çalışmamıza dahil edilen bireyler çoğunluk olarak erkekti ve çalışmaya dahil olan bireylerin yaşları çoğunlukla 21-40 arasındaydı. Bireylerde semptom olarak çoğunlukla halsizlik gözlemlenirken ikinci olarak eklem ağrısı gözlemlenmiştir. Genel olarak antijen testinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun saptanması için duyarlılığına ve özgüllüğüne bakıldığında sırasıyla %63 ve %100 olduğu görülmüştür. Antijen testinin doğruluğunun %80 (Cohen's K=0,690, %95,p<0,001) olduğu saptanmıştır. Değerlendirme sonucunda CT değeri için elde edilen cutt-off noktası 23.785 olarak saptanmıştır. Ct'in 23.785 kesme değeri için hassasiyet %75.7, özgünlük ise %73.0 'dır(p<0,001).

Elde ettiğimiz bilgilerin ışığında, yaptığımız çalışmadaki en önemli parametrelerden birinin Ct değeri olduğu ve Ct değerinin ters orantıya sahip, yani düşük olması durumunda viral yükün yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumda özellikle antijen testlerin, hastalığın ilk günlerinde yani viral yükün yüksek olduğu dönemlerde yapılması daha güvenilir sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.Çalışma portföyümüzde, yalnızca yüksek Ct değerlerinde, yani nazofaringeal materyalde düşük viral yükte yanlış negatif sonuçlar gözlemlendi. Bu, enfeksiyonun çok erken

döneminde (presemptomatik evre) viral replikasyon zirvelerinden önce veya replikasyon azaldığında enfeksiyonun geç bir evresinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle, 7 günden uzun süredir semptomları olan bireylerin nazofaringeal sürüntülerde, semptomların başlangıcından kısa bir süre sonra test edilenlerden daha düşük viral yüke sahip olma olasılığı daha yüksek olabilir.

Altın standart olarak kabul edilen yöntemlerde, RT-qPCR' gibi önce RNA'yı DNA'ya ters transkripsiyona sokarak ve ardından bir floresan sinyalinin amplifiye edilmiş nükleik asit miktarıyla orantılı olarak arttığı qPCR gerçekleştirerek kantifikasyon sağlar. Floresan çok sayıda PCR siklusu içinde referans değere ulaşırsa test pozitif kabul edilir. Standart olarak kullanılan Ct değeri, mikrobiyal yük ile ters orantılı olduğu bilinmektedir. . qPCR testlerinin birçoğunda, düşük miktarda RNA molekülünün belirlenmesine neden olan 40 Ct kesimi kullanılır [31]. Konuyla ilişkili olarak literatür oldukça genişler ve her geçen gün hızlıca yenilenmektedir.

Hendrick ve ark.'nın Utrecht çalışma sahasında yaptığı çalışmaya 1369 denek dahil edilmiş ve bunlardan 139'u RT-qPCR ile SARS-CoV-2 için pozitif test edilmiştir. Ortalama Ct değerleri sırasıyla 24.74 (5.73), 27.51 (6.01) ve 26.35 (5.60) idir. Aruba çalışma sahasına 208 denek dahil edilmiş ve bunlardan 63'ü SARS-CoV-2 için pozitif çıkmıştır. Aruba bölgesindeki değerleri sırasıyla 25.69 (5.96), 26.56 (6.41) ve 26.26 (6.36) idir. Utrecht çalışma alanındaki bireylerin büyük çoğunluğu kadındı (%61,7). Neredeyse tüm bireyler semptomlarını ateş, boğaz ağrısı olarak bildirdiler. Semptomların süresi 387 denekte (%33.2) 13 gün, 560 denekte (%48.0) 4-7 gün ve 191 denekte (%16.4) bir haftadan fazlaydı.

Utrecht çalışma sahasında, 101 denek LFA ile pozitif olarak test edildi ve %72.6'lık bir genel duyarlılık (%95 Güven Aralığı, GA:64.5 %79.9) elde edilmiştir. Yanlış pozitif LFA sonuçları gözlemlenmemiştir. (özgüllük %100, %95 GA: %99.7 %100). Aruba çalışma sahasında %81,0 (%95 GA %69,0 %89,8) , genel duyarlılık ve %100 (%95 GA: %97,5 %100) özgüllük ile benzer sonuçlar elde edilmiştir [32].

Aoki ve ark. ETS ile tedavi edilen, 9'u Covid-19 olmayan hasta örneği ve 33'ü nazofaringeal sürüntü örneği olan, Covid-19 hastalarından toplanan ve UVT'de süspanse edilen 96 nazofaringeal sürüntü örneğini RT-PCR ile test etmiştir. Reaksiyonlardaki SARS-CoV-2 RNA kopyalarının sayısı, referans materyal ve standart RNA ile elde edilen değerlere dayalı formül kullanılarak Ct değerlerinden hesaplandı ve 129 örnek arasından 63'ü RT-PCR yoluyla pozitif olarak test edilmiştir. Espline reaktif antijeni 25 örnekte ve 63 RT PCR pozitif örnekten 2 örnekte (duyarlılık: %39.7 (25/63)) ve 66 RT-PCR'de tespit etti

Negatif örnekler (özgüllük: %97,0 64/66)), Antijen-pozitif örneklerin SARS-CoV-2 RNA kopya sayısı, antijen-negatif örneklerdekinden önemli ölçüde daha yüksekti, çünkü antijen(+) örneklerin ve antijen(-) örneklerin medyanı 1.702 kopya/reaksiyon ve 81 kopya/reaksiyon olarak elde edilmiştir. Karşılık gelen Ct değerleri sırasıyla 28.0 ve 32.7 idi. Antijen pozitif numunenin en düşük RNA kopya sayısı 31'dir [33]. Literatürdeki çalışmalar ve yaptığımız çalışmada numunelerin viral yüklerinin antijen test duyarlılığını etkileyeceğini göstermektedir

Diao ve ark.'nın çalışmasına 251 katılımcı (%99,2) tanısal doğruluk kapsamına alındı. Kohort, yaşları 16 ile 75 arasında değişen (ortalama 40,2) 122 erkek (%48,6) ve 129 kadın (%51,4) kişiden oluşuyordu. Toplam 201 katılımcıda %80.1 Ct vardı. NP antijen tespitinin, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %75.6 (%95 güven aralığı, 69.0-81.3), %100 olmuştur [34].

Scohy ve ark.'nın çalışmasına göre 86 semptomatik hastadan 34'ünde (%39.5) RT-qPCR ile hızlı test arasında uyumlu sonuçlar vardı ve 9 negatif sonuç elde edildi ve her iki tespit yöntemiyle de 25 pozitif sonuç elde edildi. 52 numune için pozitif RT-PCR ve negatif hızlı antijen test ile uyumsuz sonuçlar gözlemlendi [35].

Çoğu katılımcı (%70,6) maruziyetten sonraki 5 gün içinde test edildi. Pan-bio™ testinin duyarlılığının, temastan sonraki 7 günden daha kısa sürede yakın temaslarda çok düşük olduğunu bildirdi. Özetle, Panbio™ testinin Covid-19 hastalarının asemptomatik temaslarında düşük genel duyarlılık gösterdiğini ancak testin daha



bulaşıcı olduğu varsayılan daha yüksek SARS-CoV-2 mikrobiyal yük sergileyenleri tanımlayabileceğini bildirmişlerdir [36].

Peto'nun yaptığı çalışmada %78,8 viral antijen tespiti (hassasiyeti) ve spesifik olmayan bir Innova SARS-CoV-2 Antijen Hızlı Kalitatif Testi değerlendirildi. Pozitif ve negatif durum için 'altın standart' olarak RT PCR kullanarak, %99.7. SARS CoV-2 pozitif numuneleri saptamak için test performansı, daha düşük Ct değerlerinde/daha yüksek viral yüklerde iyileştirildi ve <25 Ct değerlerinde >%90 idi.

Literatürdeki çalışmalar viral yükün/antijenin önemli olduğunu öne sürer niteliktedir çünkü en yüksek viral yüke sahip bireyler, en bulaşıcı ve viral antijenlerin varlığı/yokluğu LFD'ler tarafından belirlenen bir viral kültür ile RT-PCR pozitifliğinden daha güçlü bir şekilde ilişkilidir [37].

Courtellemont ve ark. nın. COVID-VIRO® üzerine yaptıkları çalışmada test duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %96,7 ve %100 olduğunu tespit etmişlerdir [38]. Bouassa ve ark. bu çalışmasında yeni bakım noktası Ag-RDT SIENNA COVID-19 Antigen Rapid TestCassette'in (Nazofaringeal Swab) analitik performanslarını değerlendirdi. Önemli viral atılım durumunda (yani, referans rRT PCR ile Ngene Ct değerleri 33'ün altında), Ag-RDT çalışması, SARS-CoV-2 RNA tespiti için yüksek duyarlılık (%94.0) ve özgüllük (%99.0) gösterdiğini ve mükemmel referans mültipleks q-RT-PCR ile uyumluluk, güvenilirlik ve doğruluğun %98.0 olduğunu bildirdi [39].

Nalumansi ve ark. Bir ticari antijen RDT olan STANDARD Q COVID-19 Ag Testinin bu değerlendirmesinde, testin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %70 ve %92 olduğunu bulmuştur. Genel olarak, hem pozitif hem de negatif örnekleri birleştirdikten sonra, testin doğruluğu %84 olarak belirlenmiştir. Mevcut değerlendirmede, duyarlılık üretici tarafından bildirilenden daha düşüktü (%84.38 ile karşılaştırıldığında %70) ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Benzer

şekilde, bu değerlendirmedeki özgüllük, üretici tarafından bildirilenden önemli ölçüde daha düşüktü (%100'e kıyasla %92) [40].

Villaverde ve ark. Panbio COVID-19 Ag Hızlı Testinin sonuçlarını RT-PCR testiyle karşılaştırdığı çalışmalarında, duyarlılığını (%45,4) ve özgüllüğü (%99,8) bildirmişlerdir. RT-PCR ve Ag testi arasındaki uyum sadece orta düzeydeydi ( $k = 0.6$ ) [41].

Salvagno ve ark. 2021 İtalya'da 381 hasta üzerinde, RT-PCR ile Roche SARS-CoV-2 hızlı antijen kitini karşılaştırdıkları çalışmalarında doğruluğun %80-86, hassasiyetin %63.9-71.1 ve özgüllüğün %99.4 olduğunu belirlemişlerdir. Ct değeri  $<20$  olduğunda hassasiyetin %97> olduğunu, Ct 25-30 aralığında %50.3-80.6 ve Ct  $>35$  durumda %4'lere kadar düştüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızla benzer şekilde viral yükteki azalma hızlı antijen testinin duyarlılığını düşürdüğü görüldü. Japonya'da yapılan benzer çalışmada Roche SARS-CoV-2 hızlı antijen kitini %77 doğruluk, %70 duyarlılık ve %100 özgüllük gösterdiği görüldü [42].

"Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu SARS-CoV-2 Enfeksiyonunu Nazofaringeal Kombine Sürüntü Numuneleri ile Klinikte Teşhis Etmek Üzere Roche SARS-CoV-2 Rapid Antijen Test Kitinin q-RT-PCR Testi ile Karşılaştırılmasında Effectivitesinin Değerlendirilmesi" adlı araştırmamız prospektif çalışma olup, bu araştırma sonucunda elde edilen veriler ile SARS-CoV-2'nin hızlı teşhisi ve ardından temas takibi, bulaşmanın kontrol altına daha hızlı alınması amaçlanmıştır. Elde edilen veriler ışığında Antigen testlerinin PCR testleri ile uyumlu sonuç vermesi için gereken parametrelerden en önemlisinin Ct değeri olduğu gözlemlendi ve numunelerin viral yüklerinin antijen test duyarlılığını etkileyeceği sonucuna varıldı. Bu veriler ışığında çalışmamız, q-RT-PCR yöntemi ile Rapid Antijen testi yönteminin güvenilirlik ve hassasiyet bakımından karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçların, ülkemizde, topluluklarda daha hızlı, güvenilir yeni yöntemlerin yaygınlaştırılması, SARS-CoV-2'nin hızlı teşhisinin gerekli olduğu hastane ve hastane dışı diğer ortamlarda bakım noktası olarak kullanılmasını uygun kılan mükemmel analitik performanslar barındırdığını göstermiş bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] Til, A., Yeni koronavirüs hastalığı, Covid-19 hakkında bilinmesi gerekenler. Göller Bölgesi Aylık Ekonomi ve Kültür Dergisi, 8(85), 54-55, 2010.
- [2] Kabil, E., Onat, A., Virüslerin özellikleri ve pandemi süreçlerinde (Covid-19) iklimlendirme sistem parametrelerinin değerlendirilmesi. Termodinamik, 29(340), 2020.
- [3] Uğraş Dikmen, A., Kına, H. M., Özkan, S., İlhan, M. N., Covid-19 epidemiyolojisi: Pandemiden ne öğrendik?. J Biotechnol and Strategic Health Res. 1(Özel Sayı), 29-36, 2020. Doi: 10.34084/bhsr.715153
- [4] Koh, D., Cunningham, A., Counting coronavirus disease-2019 (Covid-19) cases: Case definitions, screened populations and testing techniques matter. Ann Acad Med Singapore, 49(3), 161-165, 2020.
- [5] Mavi, D., İnkaya, A. Ç., Covid-19; İmmün patogenezi. Flora, 25, 2020. Doi: 10.5578/flora.69606
- [6] Sönmezer, M. Ç., İnkaya, A. Ç., Covid-19: Viroloji, patogenezi, klinik özellikler ve tedavi, İçinde: Arpaş, B. Ş. Editör, Covid-19 Pandemisi ve Romatolojik Hastalıkları. 1. Baskı, Türkiye Klinikleri, Ankara, 1-8, 2020.
- [7] Bayrakal, V., Baskın, H., Covid-19 ve doğal immün sistem cevabı, Atak Yücel, A. Editör, İmmünoloji ve Covid-19. 1. Baskı, Türkiye Klinikleri, Ankara, 1-8, 2020.
- [8] Richard, M., Hong, Y. vd., Emergency Use Authorization and Antigen Diagnostic Tests for Covid-19, The Evidence Forum, Spring 2021.
- [9] Demirci, M., Ünlü, Ö., Yiğit, A., Yıldız Zeyrek, F., Sars-CoV-2 patogenezi ve Covid-19'da immün yanıt. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg., 50(4), 183-191, 2020.
- [10] Kurtuluş, M., Pirim, İ., Covid-19 ve sitokin fırtınası. Forbes J Med., 1(3), 55-60, 2020. Doi: 10.5222/forbes.2020.79188
- [11] Dülger, D., Ekici, S., Günümüz pandemisi Covid-19'un laboratuvar tanı yöntemleri. Eurasian Journal of Health Sciences 3(Covid-19 Özel), 111-115, 2020.

- [12] Dalal, A., Sonika, U. vd., Covid-19 rapid antijen test: Role in screening prior to gastrointestinal endoscopy. *Clin Endosc*, 54, 522-525, 2021. Doi: 10.5946/ce.2020.295
- [13] Ekici, S., Covid-19 için moleküler tanı yöntemlerine genel bakış. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11(2), 72-79, 2020. Doi: 10.38137/vetfarmatoksbulleten.772452
- [14] Saymer, A., Covid-19'da mikrobiyolojik tanı testleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.*, 2020.
- [15] James, A., Gulley, T., Performance of the BinaxNOW coronavirus disease 2019 (Covid-19) antigen card test relative to the severe acute respiratory coronavirus 2, real time reverse transcriptase polymerase chain reaction assay among symptomatic and asymptomatic healthcare employees. *Infection Control&Hospital Epidemiology*, 1-3, 2021. Doi10.1017/ice.2021.20
- [16] Saymer, A., Appak, Ö., Dinç, F., COVID-19 mikrobiyolojik tanı testleri. *DEU Tıp Derg.*, 35(Özel Sayı 1), S55-S69, 2021. Doi: 10.5505/deutfd.2021.25593
- [17] Memikoğlu, O., Genç, V. Covid-19. *Ankara Tıp Fakültesi*, 2020.
- [18] Roche, SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test, Ref No: 9901-NCOV-01G.
- [19] Trueline Packungsbeilage, Trueline Covid-19 Ag Rapid Test, REF: MICOG-502(B25), Nummer: B0304.099 VOI, Datum des Inkrafttretens:30:10.2020.
- [20] TTB Pandemi Çalışma Grubu, Covid-19 Salgınında Test Stratejileri Değerlendirme Raporu, [ttb.org.tr/userfiles/files/pb6\\_rapor\\_son.pdf](http://ttb.org.tr/userfiles/files/pb6_rapor_son.pdf), Erişim Tarihi: 20.02.2021.
- [21] Temel, A., Ateş, A., Eraç, B., Covid-19 pandemisinde mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 54(2), 99-108, 2021. Doi: 10.5222/TMCD.2021.47550
- [22] Kanmaz, F., COVID-19 pandemisi sürecinde toplumun bireysel sağlığı koruma hakkındaki bilgi düzeyleri ve farkındalıklarının değerlendirilmesi. *T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi*, 2021.
- [23] Kızıltepe, C., Kars ilinde Covid-19 tanısı alan bireylerin sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi. *Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı*, 2021.

- [24] Carvana, G., Lebrun, L. vd., The dark side of SARS-CoV-2 rapid antigen testing screening asymptomatic patients. *New Microbe and New Infect*, 42, 100899, 2021. Doi:10.1016/j.nmni.2021.100899
- [25] Yılmaz, A. F., SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid-19 pandemisi döneminde servisimizde takip edilen hastalarda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021.
- [26] Arıkan, N., Türkiye’de pandemi yönetimi politikaları ve sağlık ekonomisine etkileri: Covid-19 etkileri. İstanbul Rumeli Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2021.
- [27] Özdemir, Ö., Pala, A., Çocuklarda Covid-19 enfeksiyonunun tanısı, tedavisi ve korunma yolları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1(Özel Sayı), 14-21, 2020. Doi; 10.34084/bshr.711208
- [28] Türkekul Şen, E., Covid-19 pandemisi döneminde solunum yolu enfeksiyonuna neden olan etkenlerin araştırılması. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021.
- [29] Kumar, A. vd., Covid-19 rapid diagnostic kits. *Springer Briefs in Forensic and Medical Bioinformatics*, Doi: 10.1007/978-981-15-7918-9\_10
- [30] Mohanty, A., vd., Role of rapid antigen test in the diagnosis of Covid-19 in India, *Journal of Advances in Medicine Research*, 32(18), 77-80, 2020.
- [31] Kamps, B., Hoffmann, C., Covid Reference. [www.CovidReference.com](http://www.CovidReference.com), Erişim Tarihi: 10.12.2021.
- [32] Gremmels, H., Winkel, B., vd., Real life validation of the panbio Covid-19 Antigen rapid test in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection. *Eclinical Medicine*, 31, 100677, 2021. Doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100677
- [33] Aoki, K., Nagasawa, T., vd. Evaluation of clinical utility of novel coronavirus antigen detection reagent, espline SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(2), 319-322, 2021. Doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.015
- [34] Diao, B., Wen, K., vd., Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 289. 2021. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.057
- [35] Scohy, A., Ananthorajah, A., vd., Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for Covid-19 diagnosis. *Journal of Clinical Virology*, 129, 104455, 2020, Doi: 10.1016/j.jcu.2020.104455

- [36] Torres, I., Poujois, S., vd., Evaluation of a rapid antigen test (Panbio Covid-19 ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of Covid-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), 1-4, 2021. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.022
- [37] Peto, T., Covid-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: a National systematic for mass-testing. Doi: 10.1101/2021.01.13.21249563
- [38] Courtellemant, L., Guinard, J., vd., High performance of a novel antigen detection test on nasopharyngeal specimens for diagnosing SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*, 93, 3152-3157, 2021. Doi: 10.1002/jmv.26986
- [39] Bouassa, R., Veyer, D., vd., Analytical performances of the point-of-care SIENNA Covid-19 antigen rapid test for the detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in nasopharyngeal swabs: A prospective evaluation during the covid-19 second wave in France. *International Journal of Infectious Diseases*, 106, 8-12, 2021. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.051
- [40] Nolumansi, A., Lutalo, T., vd., Field evaluation of the performance at a SARS-CoV-2 antigen rapid diagnostic test in Uganda using nasopharyngeal samples. *International Journal of Infectious Diseases*, 104, 282-286, 2021. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.073
- [41] Villaverde, S., Rodriguez, S., vd., Diagnostic accuracy of the panbio severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 antigen rapid test compared with reverse-transcriptase polymerase chain reaction testing of nasopharyngeal samples in the pediatric population. *The Journal of Pediatrics*, 232, 287-289, 2021. Doi: 10.1016/j.jpeds.2021.01.027
- [42] Hirotsu, Y., Sugiura, H., Maejima, M., Hayakawa, M., Mochizuki, H., Tsutsui, T., Omata, M., Comparison of roche and lumipulse quantitative SARS-CoV-2 antigen test performance using automated systems for the diagnosis of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 108, 263-269, 2021.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Sena Ölçer

### ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Biyoloji Ana Bilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi / Biyoloji	2019
Lise	Selçuk Anadolu Meslek Lisesi	2012

### İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer	Görev
2022-Halen	FUNNY Gıda Pazarlama San. Tic. A.Ş.	Kalite Güvence Uzmanı
2021-2022	TÜSEB- Covid-19 Tanı Merkezi	Uzman Biyolog
2020-2021	TÜSEB-Kanuni Sultan Süleyman EAH	Uzman Biyolog
2016-2017	Özel Sante Plus Hastanesi	Stajyer Biyolog
2016 -2017	Agrolab Gıda Su Çevre Analiz	Stajyer Biyolog
2012-2013	Agrolab Gıda Su Çevre Analiz	Stajyer Gıda Teknisyeni
2010-2011	İski Kağıthane İçme Suyu Arıtma Tesisi	Stajyer Gıda Teknisyeni

### YABANCI DİL

İngilizce

**ESERLER (makale, bildiri, proje vb.)**

1. International Zeugma Conference on Scientific Research, Comparison of RocheSARS-CoV-2 Rapid Antigen Test Kit With q-RT-PCR Test in Clinical Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection in Nasopharyngeal Combined Swab Specimens, January 21-23,2022 / Gaziantep, TURKEY.