



SARS-CoV-2 Hızlı Antijen Testlerinin Sahada Kullanımına İlişkin Bilgilendirme Notu

Pandemi sürecinde Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT), viral ribonükleik asidi (RNA) saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu için SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak farklı ülkelerin son dönemdeki test stratejilerinde; kullanımı kolay, NAAT testlerine kıyasla daha düşük maliyetle, hızlı sonuçlar elde edilmesini sağlayan, nazal ya da nazofarengeal sürüntü örnekleri için standardize edilmiş hızlı antijen testlerine (HAgT) yer verilmiştir. Bu testlerin bazıları DSÖ ve FDA tarafından acil kullanım için onaylanmıştır.

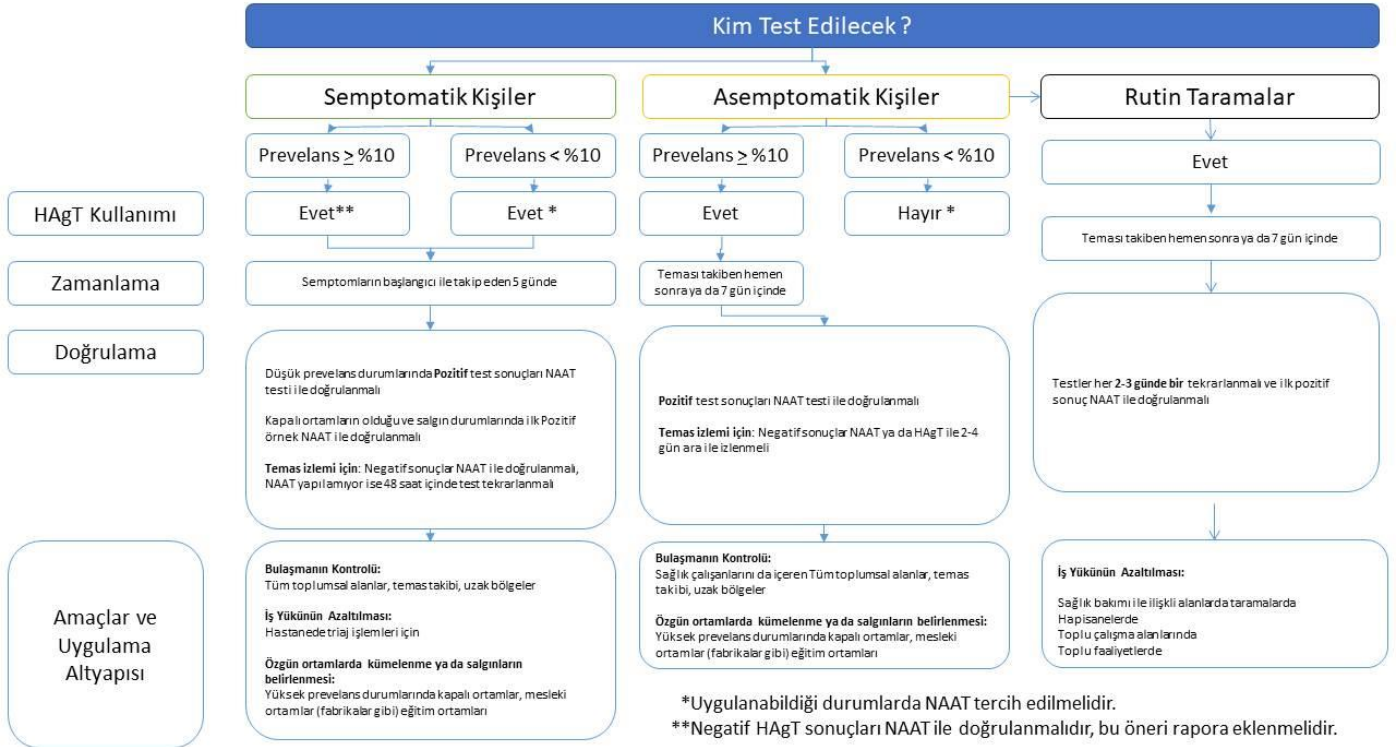
SARS-CoV-2 virüsünün saptanmasında, HAgT, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testleri v.b. NAAT'lara kıyasla bazı operasyonel faydalar sağlamaktadır. Gerekliğinde hasta başı (bakım noktasında, servislerde ya da acil servislerde hastaneye yatışlarda) test olarak kullanılabilen ve sonuçlar 10 ila 30 dakika içinde elde edilebilmektedir. Teknik donanım gereksinimlerinin minimum olması ve sonuçları yorumlama kolaylığı sağlamaları diğer avantajlarıdır. Bu nedenle pandeminin gelinen aşamasında, hızlı yayılım ve artan vaka sayıları karşısında NAAT kapasitesinin yetmediği durumlarda, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olan HAgT'nin, uygun gruplarda ve belirlenmiş algoritmalar çerçevesinde tanı ya da tarama amacı ile kullanılması değerlendirilmelidir. Standart RT-PCR testi ile karşılaştırıldığında mevcut birçok HAgT, daha düşük bir duyarlılık gösterirken, özgüllükleri genellikle yüksek olarak bildirilmektedir. HAgT'nin yüksek viral yükü (Ct değeri <25) olan vakaları ve erken semptomatik vakaları (semptomların başlangıcından iki öncesinde ve sonrasında beş güne kadar) tespit etmek için yeterince duyarlı olduğu bildirilmektedir. Bulaşmaların çoğu bu dönemde gerçekleşmektedir. **Dolayısıyla HAgT, yüksek düzeyde bulaşıcı vakaların erken tespiti ve hızlı izolasyonu ile toplumda bulaşmayı azaltmada ve salgının kontrolünde etkili olmaktadır.**

HAgT'nin tanısal değeri, virüsün toplumdaki prevalansına ve testin performans özelliklerine (duyarlılık ve özgüllük) bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. Şu an içinde bulunduğumuz durumda olduğu gibi yüksek prevalans durumunda pozitif prediktif değer yüksek olması beklenen bir durumdur. Bu durumda klinik ve epidemiyolojik özellikleri COVID-19 ile uyumlu olan vakalarda pozitif sonuçların; test öncesi COVID-19 olma olasılığı düşük olan vakalarda da negatif sonuçların ikinci bir test ya da NAAT ile doğrulanması gerekmez.

Test performansları açısından kabul edilebilir asgari sınırlar ECDC ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kabul ettiği ≥ 80 duyarlılık ve ≥ 97 özgüllük olması önerilir ve bu nedenle ülkemizde kullanılacak HAgT için kalite performans (validasyon) testleri uluslararası standartlara uygun bir şekilde yapılarak şeffaf bir biçimde paylaşılmalıdır. Bunların asgari sınırlar olduğu göz önüne alınmalı, ECDC önerisinde olduğu gibi daha yüksek performans gösteren (≥ 90 duyarlılık ve > 98 özgüllük) testlerin kullanılması tercih edilmelidir. Düşük prevalansta ve/veya düşük riskli kişiler ile topluluklarda, enfeksiyonun sonlanmasını öngörmek/izolasyonu kaldırmak için bu testler kullanılacaksa, yanlış pozitif/negatif sonuçları azaltmak için birinci basamak testlerin daha yüksek özgüllüğe (> 98) sahip olması tercih edilir. Tablo 1'de örnek olarak, farklı enfeksiyon prevalanslarında, duyarlılık ve özgüllükleri farklı iki ayrı testin kullanılması durumunda bu testlerin negatif ve pozitif prediktif değerleri sunulmuştur.

HAgT'nin tanımlanmış performans kriterlerini karşılaması gerekmektedir. Bu performans kriterleri her yeni/mevcut varyantı (örneğin günümüzde Omicron varyantını) saptama kapasitesi açısından değerlendirilmelidir. Kullanıcılar, yeni SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması ve sirkülasyonu nedeniyle testlerin duyarlılığında veya özgüllüğünde azalmaların yaşanabileceğini unutmamalıdır. Ayrıca re-enfeksiyonlar nedeniyle yeniden enfekte olmuş bireylerde ya da aşıli bireylerde kit performanslarının değişebilme olasılığı da akılda tutulmalıdır.

Şekil 1'de örnek test kullanım algoritması verilmiştir.



Şekil 1. Örnek test kullanım algoritması.

ÖNERİLER

Kullanım alanları ve sonuçların yorumlanması ile ilgili öneriler

Test sayısı arttığında ve pozitiflik oranı %10'nun üzerine çıktığında HAgt rutin işi yükünü hafifletmek için yardımcı test olarak kullanılabilir.

- COVID-19 tanısı alan bireylerde izolasyonun sonlandırılması kararının alınması için 8. günde HAgt kullanılabilir.
- Kapalı ortamlarda meydana gelebilecek olası vaka kümelenme olasılığı durumunda HAgt çalışılabilir ancak pozitif vakanın NAAT ile doğrulanması gerekmektedir.
- Şehirlerarası seyahatlerden önceki 24 saat içinde yolcuların taranması için HAgt çalışılabilir.
- HAgt, NAAT test imkanı olmadığı ya da test kapasitesinin yetersiz olduğu durumlarda, hastanelerde zamanında sonuç alınmasının kritik olduğu (acil servis triyaj, izolasyon ve temas izleme vb) vakaların erken tespiti için kullanılabilir. **Bu durumda semptomatik vakalarda pozitif HAgt sonucu tanı için anlamlı kabul edilirken negatif sonuç alınması durumunda RT-PCR testi ile doğrulanması ve bu yorumun sonuç raporuna eklenmesi gereklidir.**
 - HAgt, hastanelerde çalışıldığında Sars CoV-2 RT-PCR testi için vNAT tampon içine alınan kombine nazofarengial/orofarengial örnekler uygun olmayacaktır. Ülkemizde halen RT-PCR için örnek alımında vNAT'ın kullanıldığı göz önüne alındığında, HAgt için ikinci bir örnek alınması gerekecektir. Üretici firmanın önerdiği, testin valide edildiği örnek tipinin (nazofarengial sürüntü ya da nazal sürüntü) kullanılması, örneğin laboratuvara transportunun da yine üretici firmanın önerdiği koşullar (gerekli ortam ısısında, VTM ya da farklı bir ekstraksiyon tamponu ile) sağlanarak ve biyogüvenlik kuralları dahilinde yapılması, örneklerin üretici firma tarafından belirtilen bekleme sürelerini aşmadan test prosedürüne uygun bir şekilde çalışılması elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından çok büyük önem taşımaktadır.
- Bulaşma riski yüksek alanlarda, taramanın zorunlu olduğu durumlarda (hastanelerde sağlık çalışanlarının taranması, üretim sektörü ve fabrikalarda çalışanlar, tedarik zincirinde görev alanlar, dağıtım ve haberleşme çalışanları, toplu taşıma araç kullanıcıları, turizm sektörü, market çalışanları, mevsimlik tarım işçileri, şantiyede kalan inşaat işçileri gibi) çalışanlar ve toplu yaşam-kalabalık, ortak yaşam alanlarında/kapalı alanlarda (cezaevleri, yaşlı bakım evleri, okullar (lise ve üniversite), kreşler gibi), bulunan bireylerin **belirli aralıklarla taranması ve asemptomatik bireylerin belirlenmesi için tarama amacıyla** duyarlılık ve özgüllükleri yüksek, DSÖ ve FDA onayı bulunan, bağımsız bir grubun güncel varyanta göre yapılmış validasyon çalışmasından geçmiş antijen testleri kullanılabilir. Bu amaçlar doğrultusunda aynı anda çok sayıda örneğin analizine olanak veren ELISA formatındaki antijen testleri de kullanılabilir. Hızlı antijen testleri ile yapılacak aralıklı taramalar, toplu yaşam ortamlarında bulaş zincirinin kırılması açısından önemli olacaktır. Hızlı antijen saptama testlerinin ve/veya kendi kendine yapılan hızlı antijen testlerinin iş yerlerinde ve diğer ortak yaşam alanlarında kullanılması ancak işyerindeki **mesleki güvenlik ve sağlık önlemleri ve toplumsal önlemler ile birlikte** uygulanması durumunda tamamlayıcı olup, bu koşullar sağlanarak kullanılmalıdır.
 - HAgt'i çalışacak kurumlarda bu testleri çalışacak kişiler belirlenmeli, öncelikle biyogüvenlik kuralları ve test prosedürü konusunda gerekli eğitimler verilmeli, uyulması gereken yönergeler yazılı ve görsel prosedürler haline getirilmeli, testlerin üretici firmanın önerdiği örnek ile üretici firmanın belirlediği test prosedürüne (örnek miktarı, pipetlenmesi, değerlendirme için önerilen bekleme süresi) uygun şekilde çalışılması sağlanmalıdır. Bu eğitimler bir Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı gözetiminde gerçekleştirilmelidir.

- Testin performansı yanında, diğer pratik ve stratejik yönler, bir testin kullanılıp kullanılmayacağına ve hangi koşullarda kullanılabileceğine karar vermede önemli bir rol oynar. Ölçeklenebilirlik, kullanım kolaylığı, teknik alt yapı mevcudiyeti, insan ve malzeme kaynakları, numune alma, test etme ve maliyetler için genel lojistik düzenlemeler, dikkate alınması gereken noktalardır. Doğrulayıcı testlere gereksinim ve sarf malzemelerin temini de dikkate alınmalıdır. Ortam, yerel alan, bölge ve ülke çapındaki epidemiyolojik durum da test stratejisini etkiler. Bu nedenle kararlar ve süreçler gereğinde gözden geçirilmeli ve değiştirilebilmelidir.

Genel Öneriler

- Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlarının yeterli çoğunlukta temsil edileceği bir bilimsel değerlendirme kurulu önerileri doğrultusunda, Sağlık Bakanlığının açıkladığı durumlar bağlamında kullanımı uygun görülen, ülkemizin test stratejileriyle uyumlu, bağımsız grup tarafından güncel varyantlara göre validasyonu yapılmış COVID-19 hızlı antijen testlerinin ortak bir listesinin acilen oluşturulması gerekmektedir,
- Halk sağlığı önlemleri için test sonuçlarının izlenebilir olması, test kayıt sisteminin test amacını belirtecek şekilde yapılandırılması, COVID-19 antijen test sonuçlarının halk sağlığı laboratuvar bilgi yönetim sisteminde kayıt altına alınmasının sağlanması gereklidir.
- COVID-19 antijen test sonuçlarının farklı kitler açısından değerlendirilebilmesi için COVID-19 test sonucu sertifikalarına dahil edilecek ortak bir standart örnek paneli oluşturulmalıdır.
- Tarama testlerinin çalışılması için sağlık merkezlerinde Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlarının denetiminde bu testleri uygulayacak ek personel görevlendirilmesi gereklidir,
- **Rutin taramalar ile tanı testlerini uygulayacak merkezlerin hasta yararına hızlı sonuç üretebilmesi ve tarama testlerinden dolayı oluşan işyükünün yayılabilmesi için tanı ve rutin tarama laboratuvarlarının ayrılması önerilmektedir,**
- Kullanılmaya başlandığında mutlaka üretici önerileri ve validasyon sonuçlarına uygun örnek alım ve transport şartlarına uyum ve raporlama yapılmalıdır,
- Ülkemizde SARS COV-2 RT-PCR testleri merkezi bir ihale ve toplu alım yöntemi ile temin edildiğinden birim test maliyetleri düşük olmaktadır. HAgt'nin COVID-19 tanısında konumlandırılabilmesi için ülkemizde bulunan Sars CoV-2 Antijen test kitlerinin maliyetlerinin belirlenmesi/açıklanması maliyet etkinliği konusunda karar alınabilmesi açısından önemli olacaktır.
- Hızlı testlerin kullanıma sokulması NAAT testlerine gereksinimi ortadan kaldırmayacaktır, bu nedenle NAAT testi yapan laboratuvar ağının organizasyonu gözden geçirilmeli, alt yapı sorunları giderilmeli, yetişmiş personel ihtiyacının sürdürülebilir bir şekilde karşılanabilmesi için gerekli idari önlemler alınmalı ve özlük hakkı düzenlemeleri hızla yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK, 19 November 2020, https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf.
2. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, World Health Organization Interim guidance 6 October 2021, <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
3. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2, Updated Jan. 20, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
4. COVID-19 SALGININDA TEST STRATEJİLERİ DEĞERLENDİRME RAPORU (TTB Pandemi Çalışma Grubu), https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/pb6_rapor_son.pdf
5. Uygulanabilir /Gerçekçi, Etkin Yöntemlerle Mücadele Mümkün (Klimud), [https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/Pandemide Uygulanabilir Etkin Onlemler%20.pdf](https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/Pandemide_Uygulanabilir_Etkin_Onlemler%20.pdf)
6. EU health preparedness: A common list of COVID-19 rapid antigen tests; A common standardised set of data to be included in COVID-19 test result certificates; and A common list of COVID-19 laboratory based antigenic assays. Common list of COVID-19 rapid antigen tests (Annex I), *Ninth update: 21 December 2021*.

Ekler:**Tablo 1.** Belirli bir ortamda farklı duyarlılık ve özgüllüklere sahip iki farklı testin kullanıldığı farklı enfeksiyon prevalansında bir testin negatif ve pozitif prediktif değerleri (kavramsal örnek)

Prevalans	Duyarlılık	Özgüllük	NPD	PPD	Gerçek Pozitif Vaka Sayısı	Yalancı Pozitif Vaka Sayısı	Gerçek Negatif Vaka Sayısı	Yalancı Negatif Vaka Sayısı	Gerçek Pozitif Vaka Sayısı	Gerçek Pozitif Vaka Sayısı
50/100000 %0,05	%80,00	%98,00	%100,00	%2,00	40	1.999	97.951	10	50	2.039
	%98,00	%99,90	%100,00	%32,90	49	100	99.850	1	50	149
500/100000 %0,50	%80,00	%98,00	%99,90	%16,70	400	1.990	97.510	100	500	2.390
	%98,00	%99,90	%100,00	%83,10	490	100	99.401	10	500	590
1000/100000 %1,00	%80,00	%98,00	%99,80	%28,80	800	1.980	97.020	200	1.000	2.780
	%98,00	%99,90	%100,00	%90,80	980	99	98.901	20	1.000	1.079
5000/100000 %5,00	%80,00	%98,00	%98,90	%67,80	4.000	1.900	93.100	1.000	5.000	5.900
	%98,00	%99,90	%99,90	%98,10	4.900	95	94.905	100	5.000	4.995
10000/100000 %10,00	%80,00	%98,00	%97,80	%81,60	8.000	1.800	88.200	2.000	10.000	9.800
	%98,00	%99,90	%99,80	%99,10	9.800	90	89.910	200	10.000	9.890
20000/100000 %20,00	%80,00	%98,00	%95,10	%90,90	16.000	1.600	78.400	4.000	20.000	17.600
	%98,00	%99,90	%99,50	%99,60	19.600	80	79.920	400	20.000	19.680
	%98,00	%99,90	%98,00	%99,90	49.000	50	49.950	1.000	50.000	49.050

Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK, 19 November 2020, https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf sitesinden alınmıştır.

Testlerin performans özelliklerini göstermek için yapılacak çalışmaların özellikleri

- Özel kuruluşlarla işbirliği veya özel kuruluşlar tarafından finanse edilebilecek bir çalışma olabilir, ancak her zaman bir üniversite veya bir kamu kuruluşu dahil olmalı ve çalışma kamu yararına gerçekleştirilmelidir.
- Testin üreticisi veya sponsoru olmayan bağımsız ve akredite bir laboratuvar tarafından yapılmalıdır.
- Tercihen seçilmemiş semptomatik ve asemptomatik katılımcıları SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından test eden prospektif bir klinik saha çalışması tasarımına dayanmalıdır.
- 'Seçilmemiş', SARS-CoV-2 tanısı hakkında önceden bilgi sahibi olunmadığı anlamına gelir; bu durumda kişinin çalışmaya dahil edilmesine olası COVID benzeri semptomlar (veya COVID-19 vakalarıyla yakın temas) temelinde izin verilir. Çocukların (örn. 16 yaşından küçük) veya başka vakaların dışlanmasında tıbbi etik kurallara uyulmalıdır.

Doğrulama çalışmaları için kabul edilen klinik performans kriterleri:**Prospektif klinik saha çalışmaları:**

- Tanı bağımsız saha çalışmalarında RT-PCR ile doğrulandığında, seçilmemiş semptomatik katılımcılar semptom başlangıcından sonraki ilk yedi gün içinde veya asemptomatik katılımcılar test edildiğinde %80'in üzerinde bir duyarlılık kabul edilecektir.

VEYA

Seçilmemiş katılımcıların bağımsız değerlendirmelerinde, testler Ct < 25 olan denekler için %90 veya daha fazla duyarlılığa sahip olmalıdır.

- Çalışma popülasyonu, katılımcıların dahil edilme kriterleri (semptomatik bireyler, yakın temaslılar veya bilinen maruziyeti olmayan asemptomatik bireyler) belirtilerek açıkça tanımlanmalıdır. RT-PCR protokolü ve Ct değerlerinin dağılımı tanımlanmalıdır. Örnekler, doğal olarak oluşan viral yükleri temsil etmelidir.
- Bağımsız bir doğrulama çalışması kapsamında değerlendirilen hedef popülasyon, en az 100 RT-PCR pozitif numuneye ve en az 300 RT-PCR negatif numuneye dayanmalıdır. Her numune tipi ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
- Minimum pozitif ve/veya negatif numune sayısını ayrı ayrı karşılamayan, ancak kabul edilen diğer tüm kriterleri karşılayan farklı çalışmaların aynı veya benzer metodolojileri uyguladığı ve çalışma tasarımına ilişkin yeterli detayın sağlandığı durumlarda birden fazla küçük prospektif klinik saha çalışmasına ait numune sayısı birleştirilebilir;
- Testlerin özgüllüğü %98'in üzerinde olmalıdır.
- SARS-CoV-2 in vitro diagnostik tıbbi cihazların performans değerlendirmesine ilişkin Kılavuzlara uygun olarak, nazofarengeal sürüntülerdeki RT-PCR sonuçlarıyla karşılaştırılan örnekler tercih edilir. Bununla birlikte, bağımsız doğrulama çalışmalarında, akıl yürütme sağlanırsa (örneğin, çocuklar arasında hızlı antijen testlerinin klinik performansını değerlendirirken) örnekler orofarengeal veya nazal sürüntülerdeki RT-PCR sonuçlarıyla da karşılaştırılabilir.

Retrospektif in vitro çalışmalar:

- Referans panelindeki tüm numuneleri test ederken %80'in üzerinde bir hassasiyet kabul edilecektir;
VEYA
Testler, Ct < 25 olan denekler için %90 veya daha fazla duyarlılığa sahip olmalıdır.
- Referans panelinin bileşimi aşağıdaki gibi olmalıdır:
 - Farklı SARS-CoV-2 konsantrasyonuna sahip viral yükleri kapsayan en az 50 havuzlanmış klinik örnekten oluşan bir panel ($1,1 \times 10^9$ ila $4,2 \times 10^2$ genom kopyası veya 17 ila 36 arasında Ct değerleri arasında).
 - Tüm değerlendirme paneli üç alt gruba ayrılmalıdır:
 - Çok yüksek viral yük (Ct değeri 17-25; havuzda toplanan klinik örneklerin toplam sayısının yaklaşık %40'ı);
 - Yüksek viral yük (Ct değeri 25-30; birleştirilmiş klinik örneklerin toplam sayısının yaklaşık %40'ı);
 - Orta düzeyde viral yük (Ct değeri 30-36; birleştirilmiş klinik örneklerin toplam sayısının yaklaşık %20'si).
 - Her havuz için, farklı virüs yükleriyle rutin tanı için elde edilen on adede kadar klinik solunum yolu örneği (nazofarengeal/orofarengeal) kullanılabilir. Panel başına numune hacmi değerlendirmeye dahil edilen farklı testlerle karşılaştırmalı değerlendirmeye izin verecek kadar yeterli olmalıdır.
 - Havuz başına RNA yükünü belirlemek için RT-PCR uygulanması gerekir.
 - Kurumsal bir inceleme kurulu tarafından etik onay zorunludur.
 - Her hızlı antijen testi ve panel üyesi için, önceden tanımlanmış bir alikotun ilgili testle birlikte verilen swab kullanılarak tamamen absorbe edilmesi gerekir,
 - Kitin kullanım talimatlarını takip ederek diğer adımların kesinlikle gerçekleştirilmesi gerekir.
 - Panelin (antijen) stabilitesi, panelin hazırlanması ve teste kadar olan iş akışı boyunca dikkate alınmalıdır.

- Testler, geriye dönük in vitro değerlendirme çalışmasıyla ölçüldüğü gibi veya üretici tarafından belirtildiği şekilde %98'in üzerinde bir özgüllüğe sahip olmalıdır.
- SARS-CoV-2 in vitro diagnostik tıbbi cihazların performans değerlendirmesine ilişkin Kılavuzlara uygun olarak, nazofaringeal sürüntülerdeki RT-PCR sonuçlarıyla karşılaştırılan örnekler tercih edilir. Bununla birlikte, bağımsız doğrulama çalışmalarında, akıl yürütme sağlanırsa (örneğin, çocuklar arasında hızlı antijen testlerinin klinik performansını değerlendirirken) örnekler orofarengial veya nazal sürüntülerdeki RT-PCR sonuçlarıyla da karşılaştırılabilir.