



DERLEME/REVIEW

## Yeni Koronavirüs Hastalığında (Covid-19) Tanı ve Tarama Testlerinin Kullanımı

Usage of Diagnosis and Screening Tests in New Coronavirus Disease (Covid-19)

Kübra Doğanay Bulduk<sup>1</sup>, Meltem Çöl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

In the fight against COVID-19; It is extremely important to detect and subsequently isolate people infected with the disease. For this purpose, the diagnostic tests used around the world differ in terms of diversity and application criteria. In this review, from a public health perspective; The tests used for the diagnosis of COVID-19, for whom and how they are used, as well as approaches to test use are discussed. Polymerase chain reaction (PCR) based tests are considered the gold standard due to their high sensitivity and specificity. Although comparisons are made for different sampling methods, the general view is in the direction of nasopharyngeal swab. Although it is accepted as the gold standard diagnostic method, it has some disadvantages. The most important thing is that it takes a long time to result and high cost. In order to reduce the cost, it may be preferable to evaluate several samples as a single sample, that is, to pool them. As an alternative to these disadvantages, rapid antigen tests can be considered. There are many different market forms of rapid antigen tests. There are many studies on the specificity and sensitivity of these tests and there are different values. In general, it has been determined that their specificity is high and their sensitivity is lower. Community screening may be a solution for the difficulty of symptomatic diagnosis of the disease and the problems that some people do not show symptoms even though they are contagious. With the emergence of new variants, changes in testing policies and different approaches have been observed around the world. Efforts were made to make the tests available to the general public or for community screening in order to conduct more comprehensive screening. However, due to the increasing PCR test load, testing policies such as limiting the people to be tested or the additional use of alternative test methods such as rapid antigen tests had to be implemented in some countries.

**Keywords:** COVID-19 testing, diagnostic tests, mass screening

### ÖZET

COVID-19 ile mücadelede; hastalıkla enfekte olmuş kişilerin tespiti ve sonrasında izole edilmesi son derece önemlidir. Bu amaçla dünya genelinde kullanılan tanı testleri, çeşitlilik ve uygulama kriterleri açısından farklılık göstermektedir. Bu derlemede halk sağlığı bakış açısıyla; COVID-19 tanısı için kullanılan testler ile kimlere yönelik ve nasıl kullanıldığının yanısıra test kullanımı konusundaki yaklaşımlar ele alınmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı testler, yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri dolayısıyla altın standart olarak kabul edilmektedir. Farklı örnek alma yöntemlerine yönelik karşılaştırmalar yapılmakla birlikte genel görüş, nazofaringeal sürüntü yönündedir. Altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmesine karşın bazı dezavantajları vardır. En önemlisi sonuçlanmasının uzun sürmesi ve yüksek maliyettir. Maliyeti azaltmak için birkaç örneğin tek bir örnek gibi değerlendirilmesi yani havuzlandırılması tercih edilebilir. Bu dezavantajlara alternatif olarak hızlı antijen testleri göz önünde bulundurulabilir. Hızlı antijen testlerinin pek çok farklı piyasa formu vardır. Bu testlerin özgüllükleri ve duyarlılıklarına yönelik pek çok çalışma yapılmakta olup farklı değerler bulunmaktadır. Genel olarak özgüllüklerinin yüksek ve duyarlılığının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın semptomatik tanısının zorluğu, bazı kişilerin hastalığı bulaştırmasına karşın semptom göstermemesi sorunları için toplum taramaları çözüm yolu olabilir. Yeni varyantların ortaya çıkması ile dünya genelinde test politikalarında değişiklikler ve farklı yaklaşımlar gözlenmiştir. Daha geniş kapsamlı tarama yapmak amacıyla testlerin tüm halka açık hale getirilmesi veya toplum taramaları yönünde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ancak artan PCR test yükü dolayısıyla bazı ülkelerde test yapılacak kişilerin kısıtlanması veya hızlı antijen testleri gibi alternatif test yöntemlerinin ek olarak kullanılması gibi test politikalarının uygulanması gerekmiştir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19 testi, tanısal testler, kitle taraması



## Giriş

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. COVID-19 ile mücadelede; yeni varyantların varlığı, etkili aşılamanın gerçekleştirilememesi ve net bir tedavisinin olmaması gibi durumlar göz önüne alındığında hastalıkla enfekte olmuş kişilerin tespiti ve sonrasında izole edilmesi son derece önemlidir. Yüksek bulaşma kapasitesi ve asemptomatik kişilerin bulaştırıcı olabilmesi bu durumu daha da önemli hale getirmektedir. Erken tanı, hastalığın yayılmasının dışında hastalar açısından komplikasyonları önlemede de kritik önem taşımaktadır<sup>1-3</sup>.

Dünya genelinde kullanılan tanı testleri, çeşitlilik ve uygulama kriterleri açısından farklılık göstermektedir. Hatta bunlar aynı ülke içinde dahi zaman içinde değişiklik göstermektedir. Bir test tasarlanırken veya kullanılacak test seçilirken; testin enfeksiyonu doğrudan ya da dolaylı olarak tespit etmesi, testin sonuç verme süresi, birden fazla örneği aynı anda değerlendirebilme yeteneği, sonuç vermesi için gerekli minimum numune sayısı ve testi düşük altyapı imkanında gerçekleştirme yeteneği, pek çok noktada kullanım potansiyeli ve testin karmaşıklığı değerlendirilmelidir<sup>3</sup>. Bunun dışında önemli olan diğer konular ise maliyet, uygulanabilirlik, kabul edilebilirlik, özgüllük ve duyarlılıktır<sup>1</sup>.

COVID-19 şüphesi olan bir kişinin izole edilmesi, yakın temaslarının tespit edilmesi ve gerekli tedaviyi alabilmesi için hızlı ve doğru tanı koymak gerekmektedir. Bu nedenle hızlı ve doğru sonuç veren testlere ihtiyaç duyulmaktadır<sup>4</sup>. Bu derlemede halk sağlığı bakışıyla, COVID-19 tanısında kullanılan testlerin özellikleri ve kullanımlarının yanı sıra, Türkiye’de ve dünyadaki test uygulamaları ele alınacaktır.

## PCR

Gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tabanlı testler, SARS-CoV-2 tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>1,3</sup>. Genel olarak şüpheli kişiden alınan sürüntü örneğinde (nazofaringeal, orofaringeal, tükürük, bronkoalveolar lavaj, derin balgam, idrar v.b.) SARS-CoV-2 nükleik asitinin (Geleneksel PCR’den farklı olarak DNA değil de RNA’nın ters transkripsiyonu sonrası) saptanması şeklinde gerçekleştirilir<sup>2</sup>. Farklı sürüntü seçenekleri içinde tercih edilen nazofaringeal sürüntüdür. Ancak doğru şekilde sürüntü almak için eğitimli personel gerekirken örnek alan personele hastalık bulaşma riski de yüksektir. Bir diğer önemli nokta ise örnek alınan kişi için rahatsız edici olabilir ve bu, testin kabul edilebilirliğini ve yeterli numune elde etme çabasını riske atabilir. Yetersiz numune toplanması da, yanlış negatif sonuçlara neden olabilir<sup>3</sup>. Bu nedenle farklı örnek alma yöntemleri üzerinde araştırmalar yapılmıştır<sup>5,6</sup>. Orofaringeal sürüntü de tercih edilebilmekle birlikte Çin’de yapılan bir çalışma, orofaringeal sürüntüler ile SARS-CoV-2 tespit edilen kişi oranının nazofaringeal sürüntü ile tespit edilenden %63 daha az olduğunu tespit etmiştir<sup>1</sup>. Bu ikisi dışında elde edilmesi daha kolay olan yöntemler bulmak için yapılan çalışmaların sonucunu değerlendiren bir sistematik derleme ve metaanaliz; tükürük örneği için %92,1 doğruluk, %83,9 duyarlılık ve %96,4 özgüllük değerleri tespit ederek orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü örneklerine alternatif olarak kullanılabilirliği sonucuna varmıştır. Aynı çalışmada derin balgam ve arka farinks tükürüğü için ise genel doğruluk %79,7, tahmini duyarlılık %90,1 ve özgüllük %63,1 olarak tespit edilmiştir<sup>5</sup>. Nazofaringeal sürüntü örneğine alternatif arayan bir diğer metaanaliz ise sürüntü yöntemleri için duyarlılık değerlerini sırasıyla bronkoalveolar lavaj için %97, çift nazo/orofaringeal sürüntü için %92, nazofaringeal sürüntü için %87, tükürük için %83, derin balgam için %82, ve orofaringeal sürüntü için %44 olarak tespit edilmiş olup, diğer çalışma ile benzer şekilde tükürük örneğinin alternatif olarak kullanılabilirliğini belirtmiştir<sup>6</sup>. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde orofaringeal veya nazofaringeal örnek alma yöntemleri ile yakın duyarlılık ve özgüllük değerine sahip olan daha az invaziv yöntem arayışında tükürük örneği tercih edilebilir. Bu yöntemde tükürük doğrudan bir kaba toplanabileceği gibi örnek alma çubuğunun 15 saniye kadar ağızda tutulup emilmesi şeklinde (lolipop yöntemi) de gerçekleştirilebilir. Bu yöntem özellikle okul vb ortamlarda toplu test uygulamalarında son derece yararlıdır<sup>5-8</sup>.

PCR testi protokolüne göre, numuneler bir pozitif kontrol geni ile birlikte 40 döngüye tabi tutulmaktadır. Döngü eşiği (Cycle Threshold-Ct) değeri çalışılan kite göre değişebilmekle birlikte belli değerlere göre pozitif ya da negatif olarak değerlendirilmektedir. Bazı değerler ise gri bölge olarak tanımlanmaktadır ve bu durumda test tekrar edilmez. Bu belirsizlik yaratan durum, testin uzun sürede sonuçlanması ile de birleşince PCR testinin kullanımındaki dezavantajlardan biridir. Bir diğeri ise yanlış negatif sonuç olasılığıdır. Bunun nedeni;

numunenin naklinde, taşınmasında veya depolamasında gerçekleşen bir hata sonucu viral RNA'nın bozulması, sürüntünün uygun olmayan şekilde alınması, RT-PCR inhibitörlerin varlığı veya teknik uzmanlık eksikliğinin bir sonucu olabilir. Asemptomatik veya hastalığın erken dönemindeki kişilerde (örnek alındığı sırada viral yük düşük olduğundan) de yanlış negatif sonuç verme ihtimali vardır. Özellikle bu dezavantaj toplum sağlığı açısından son derece önemlidir. Üçüncü dezavantaj, hasta ve aile için travmatik olan yanlış pozitifliktir. Dördüncüsü ise yüksek maliyettir. Bunun özellikle, test edilmesi gereken kişi sayısının yüksek olduğu ve insanların pahalı testleri karşılamaının mümkün olmadığı gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde ciddi etkileri vardır<sup>2,3,9</sup>. Beşinci dezavantaj ise laboratuvara göre 2 saat ile 7 gün arasında değişebilen test sonuçlanma süresinin görece uzunluğudur<sup>10</sup>. Bir diğer dezavantaj ise COVID-19 pozitif kişilerde PCR testinin pozitifliği (canlı virüs partikülü olmamasına rağmen) hastalık geçirildikten sonra da devam edebilir. Bu durumda COVID-19 sonrası benzer şikayetle gelen kişide test sonucu negatif olması gerekirken pozitif gelebilir<sup>11,12</sup>.

COVID-19 tanısında dünya genelinde altın standart olarak kullanılan PCR testinin yanlış negatif sonuç vermesi durumu insanların testi kesin olarak algılaması gibi bir yanlışlığı nedeniyle salgınla mücadelede daha da önem kazanan bir durumdur. Test yaptıran ve sonucu negatif gelen kişiler test yaptırmadığında alacağı önlemleri, negatif sonucu görünce bir kenara bırakabilir. Ayrıca PCR'in yüksek duyarlılığı olduğunu belirten politikalar da bu nedenle tehlike oluşturmaktadır. COVID-19 için herhangi bir tanı testi uygulanan kişinin yanlış negatif sonuç konusunda bilgilendirilmesi ve kişisel önlem almaya devam etmesinin önerilmesi son derece önemlidir<sup>13</sup>. Yanlış negatif sonuç varlığı nedeniyle yeni bazı çalışmalar en az 24 saat arayla 2 PCR testi yapılmasını önermektedir. Bu da rutin uygulamada maliyeti artıracak olsa da yalancı negatifler nedeniyle bulaş zincirinin kırılmaması ihtimalini azaltacaktır<sup>14</sup>.

PCR'in kullanımındaki bir diğer ciddi dezavantaj ise test sonucunun açıklanmasından önceki uzun bekleme süresidir. Daha erken sonuç elde etmek için izotermal amplifikasyon ve CRISPR (kümelenmiş düzenli aralıklarla kısa palindromik tekrarlar) tabanlı testler (4 kattan daha fazla hızlı, %100 duyarlı ancak taşınabilir değil) gibi yeni moleküler test yöntemlerinin kullanılması gibi yaklaşımların yanı sıra hızlı antijen testleri vb yöntemlerin kullanılması yönünde yaklaşımlar geliştirilmiştir<sup>12</sup>.

Bir RT-PCR testinin maliyeti ülkelere göre değişebilmektedir. Ülkemizde üretimi yapılan kitlerde daha düşük maliyette olmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde bir testin maliyeti 15 ABD doları civarındadır<sup>15</sup>. Bu tekrarlayan testler veya belli bir topluluğun taranması gibi amaçlarla gerçekleştirilince yüksek bir maliyete neden olmaktadır. Bu konuda iyileştirme sağlamak amacıyla örneklerin havuzlandırılması (birkaç örneğin tek bir örnek gibi değerlendirilmesi) akla gelmiş ve bu, havuzlanmış PCR üzerinde çeşitli araştırma ve uygulamaların yapılmasını sağlamıştır.

## Havuzlanmış PCR

COVID-19 tanısında altın standart olan RT-PCR testinin yüksek maliyeti büyük ölçekte uygulanmasının önünde bir engeldir<sup>16</sup>. Havuzlama işlemi sayesinde laboratuvar işlemleri için gerekli olan maliyetin %80 kadar azalabileceği görülmüştür<sup>17</sup>. İlk olarak 1940'larda tanıtılan havuzlanmış test, birden fazla bireysel numunenin bir araya getirilerek incelenmesi ve bu pozitif çıkarsa tek tek havuzu oluşturan numunelerin test edilmesi şeklinde yapılmaktadır. Bu, çalışılacak test sayısının azalması sonucu hem zaman hem de maliyet açısından kazanç sağlayacaktır<sup>18</sup>. PCR testinin doğru sonuç vermesinin hastanın viral yüküne bağlı olması havuzlanma ile oluşacak seyreltme de yanlış negatif sonuçlar için risk taşıyan bir durumdur<sup>16</sup>. ABD, İsrail ve Almanya'da SARS CoV-2 için kullanımlarıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar, ilave polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyon döngülerinin %96'lık bir hassasiyetle gerçekleştirilmesi koşuluyla, 32 numuneye kadar (hatta 64 numuneye kadar) oluşturulan havuzlarda tek bir pozitif numunenin tespit edilebileceğini göstermiştir. Optimal havuz boyutunu ve havuzlama tekniklerini belirlemek için ayrıca simülasyon çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmalara dayanarak, havuzlanmış testin pozitif örnekleri yeterli doğrulukla tespit edebildiği ve popülasyon çapında tarama için mevcut ekipman ve personelle kolayca kullanılabilirliği gösterilmiştir<sup>17,18</sup>. Ancak duyarlılık ve özgüllük konusunda, PCR'a göre düşebileceği tahmin edilmekle birlikte nasıl değişeceği yönünde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Duyarlılık değeri belirtmekle birlikte havuzlama yöntemine ve havuzlanan numunelerin özelliklerine göre de bu değerler değişmektedir<sup>19</sup>. Nazofaringeal sürüntünün rahatsız edici yönü ve PCR'in yüksek maliyetini azaltmak için

tükürük örneklerinin havuzlanması alternatifini üzerine yapılan bir çalışma havuzlanmış tükürük örneklerinden yapılan PCR için %96,6 hassasiyet, %96,8 özgüllük, %96,6 pozitif prediktif değer ve %96,8 negatif prediktif değer sonuçları bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada 10 ve 20'lik örnek havuzları da karşılaştırmıştır: 10'lu havuzda duyarlılık %96,9 iken 20'li havuzda %87,5'tir<sup>20</sup>. Genel anlamda DSÖ tarafından kabul edilen  $\geq 80$  duyarlılık ve  $\geq 97$  özgüllük değerlerini sağladığı görülmüştür<sup>19</sup>. Havuzlanmış test kullanımı özellikle sınırlı kaynak ortamlarında kullanıma uygundur ve düşük riskli popülasyonlardan alınan tüm numunelerin tek tek test edilmesinden daha ekonomiktir<sup>17,21</sup>. Almanya'da 9 Kasım-23 Aralık 2020 tarihleri arasında 14 ilk ve ortaokulda çok merkezli bir çalışmada tükürük örneği ile tarama uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda tükürük örneğinden yapılan havuzlanmış PCR'ın rutin olarak kullanım için uygun olduğu belirtilmiştir<sup>7</sup>.

## Hızlı Antijen Testleri

Şüpheli kişilerden alınan örneklerden ya da kandan virüsün dışındaki proteinlerin tespit edilmesi mantığıyla çalışmaktadır. İnfluenza ve Respiratuar Sinsityal Virüs tanısında kullanılmakta olan bir yöntemdir<sup>3,10,22</sup>. COVID-19'a yönelik yapılan hızlı antijen testleri genel olarak yanıl akış testi şeklindedir. Yanıl akış testleri genel olarak hastadan alınan kan veya sürüntü örneğinde belirlenen biyobelirteçlerin bulunup bulunmadığını test eden kalitatif kromatografik bir testtir. Çalışma prensibi alınan sıvı numunenin kılcal kuvvetler yoluyla test şeridinin farklı bölgelere hareketine dayanmaktadır. Sonuç, test şeridinin hangi bölgesinin renklendiğine göre belirlenir. Alınan numunenin özelliğine (sıvının hızı, kılcal kuvveti, akışkanlığı, ) göre de sonuçlar etkilenmektedir<sup>4,12,23,24</sup>. Bu testler; uzman bir personele ihtiyaç duymadan kısa bir sürede sonuç verebilmektedir. Ayrıca numune alımı sonrası tekrar bir laboratuvar ortamında işlem yapmaya gerek olmadan hasta başında sonuç elde edilebilir<sup>11,24</sup>. Antijen testleri de, PCR'daki gibi sürüntü örneği ile çalışmaktadır<sup>12</sup>. Sürüntü örneğinin gerekmesi, doğru şekilde sürüntü almak için eğitilmiş personel gerekliliği, artan bulaşma riski ve rahatsız edici olabilmesi gibi nedenlerle doğru ve yeterli numune toplanamaması ile yanlış negatiflik sorunlarını da beraberinde getirebilir<sup>3</sup>. Tek kullanımlık, 15-20 dakika gibi kısa sürede hasta başında sonuç verebilen ve büyük ölçekli dağıtımı mümkün olan görece ucuz testlerdir. Özgül olmakla birlikte, duyarlılığı (özellikle hastalığın erken döneminde) düşüktür<sup>1,10,25</sup>.

Bazı görüşler, hızlı antijen testlerinin salgının kontrolündeki rolü yanında hastaların erken tedavisi ve olası komplikasyonların önüne geçilmesini sağlanabileceği yönündedir<sup>26</sup>. Ayrıca Almanya'da bir hastanenin acil servisinde gerçekleştirilen çalışmada antijen testi (Sofia), nazofaringeal PCR ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre, hızlı antijen testi sayesinde sonucun erken ortaya konması hastaneye yatışları (pandeminin başında şüpheli kişilerin tamamı hastaneye yatırılmaktaydı) ve dolayısıyla maliyeti azaltmaktadır<sup>27</sup>.

Hızlı antijen testlerinin piyasada çok sayıda farklı ticari formu bulunmaktadır. Her birinin özgüllüğü ve duyarlılığının değerlendirildiği pek çok çalışma mevcuttur. Ancak yapılan değerlendirmeler; genel olarak dahil edilen vakaların seçimindeki yanlılık vb. nedenlerle daha yüksek duyarlılık ve doğruluk değerleri verebileceğini vurgulamaktadır<sup>4</sup>. Ayrıca testin yapılması için en uygun sürenin tayini için de çalışmalar gerçekleştirilmektedir.

Brezilya'da 3 klinikte yapılan bir çalışmada (Panbio ve ECO markalı testlerde) medyan 4. günde çoğu semptomatik hastada %87'lik bir genel duyarlılık ve %96'lık bir özgüllük sonucu ile testin özellikle sınırlı kaynaklara sahip ortamlarda test stratejilerini iyileştirmede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır<sup>28</sup>. Tayland'da 454 örnek ile yapılan çalışmada (Standart Q ve Allplex ticari formları), medyan 3. günde alınan testlerde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %98,33 ve %98,73 bulunmuştur. Ve tarama testi olarak kullanılabileceği önerilmiştir<sup>29</sup>. Çok merkezli bir çalışmada (Clinitest) ise 450 hastadan örnek alınmış, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %93,3 ve %99,2 olarak bulunmuştur<sup>30</sup>.

Bunun dışında bazı çalışmalarda duyarlılık düşük bulunmuş ancak hızlı sonuç verme ve yüksek viral yükü olan dolayısıyla da bulaş riski yüksek kişilerin belirlenmesinde faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (30). Bir sistematik derleme sonuçlarına göre duyarlılık tahminleri, çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Semptomatik vakalar duyarlılık %72,0 iken asemptomatik katılımcılarda %58,1 değeri ortaya konmuştur. Ortalama duyarlılık, semptom başlangıcından sonraki ilk haftada daha yüksek bulunmuştur (%78,3) Testin değişken duyarlılığı nedeniyle, negatif test sonucu olan kişilerde farklı hızlı antijen testlerinin birbiriyle ya da PCR ile kombinasyonu önerilmiştir<sup>4</sup>.

Bir başka meta analizde hızlı antijen testlerinin özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %99,4 ve %68,4 olarak bulunmuştur. Negatif örneklerin PCR ile yeniden test edilmesi önerilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde veya kırsal alanlarda uygulanabilir olduğu belirtilmiştir<sup>32</sup>.

PCR testinde olduğu gibi, asemptomatik kişilerde veya düşük viral yük olan dönemdeki kişilerde yapıldığında yanlış negatiflik söz konusudur. Aseptomatik yakın temaslılarda yapılan antijen testinin duyarlılığı %48,1 bulunmuştur. Test için uygun zamanın belirlenmesinin duyarlılığı artırabileceği belirtilmiştir<sup>33</sup>.

## Serolojik Testler

Diğer test yöntemlerinden farklı olarak, geçmiş ve mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonunu hastanın serum, plazma vb vücut sıvılarında antikor (IgA, IgM, IgG) tespiti ile, hastalık dönemlerinin ilerlemesini ve bağışıklık tepkisini izlemek için kullanılmaktadır. Antikor testleri olarak da adlandırılabilir<sup>23</sup>. İmmünglobulinlerin tespiti ELİSA (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi) veya CLİA (Kemilüminesans İmmünolojik Testler) ile yapılabileceği gibi LFA (Yanal Akış Testleri) ile hızlı ve pratik olarak hasta başında da gerçekleştirilebilir<sup>4,12</sup>.

Hastalığın başlangıcından birkaç gün sonra IgM artışı görülür ve 2 hafta kadar yüksek seyreder. Bunu IgG üretimi izler ve daha uzun süre pozitif kalır. Bu özellik dolayısıyla COVID-19'un erken tanısından çok geriye yönelik tanısından daha fazla ön plana çıkmaktadır. Taramada kullanılmasının önündeki bir diğer dezavantaj ise diğer koronoviridea ailesi üyelerinin enfeksiyonları sonucu gelişen antikorlar ile çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış sonuçlardır. Bunun dışında genel olarak da özgüllüğü ve duyarlılığı diğer test yöntemlerine göre düşüktür<sup>23</sup>. COVID-19 aşılarının ortaya konması ve yaygınlaşması ile daha çok aşuların etkililiğinin değerlendirilmesi için kullanılmaya başlanmıştır.

## Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri de COVID-19 tanısında yer almaktadır. Pandeminin özellikle ilk döneminde yeterli test alt yapısı mevcut değilken şüpheli hastalar (COVID-19 tanısı için) hastanelerde Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile değerlendirilmekteydi. Hatta kaynak yetersizliği olan durumlarda akciğer grafisi de kullanılmaktaydı. Ayrıca PCR'a göre çok daha kısa sürede sonuç vermesi sayesinde bu yöntem ile olası bulaşların ve ölüm veya komplikasyonların önüne geçileceği düşünülmekteydi<sup>15,34,35</sup>. BT'nin COVID-19 tanısındaki yeri, duyarlılığı gibi konularda pek çok çalışma yapılmıştır. Pandeminin başında yayınlanan çalışmalarda, PCR'a göre BT taramaları için yüksek duyarlılık (%67-100) ve nispeten düşük özgüllük (%25-80) rapor edilmiştir<sup>36</sup>. Yapılan bir başka çalışma acil serviste BT taraması için %95,48 duyarlılık ve hastalığın sık görüldüğü bir ortamda da yüksek bir negatif prediktif değer (> %90) ve pozitif öngörücü değer (%69 - 84) sahip olduğunu belirtmiştir<sup>37</sup>. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar erken dönemde PCR'ın daha yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yüksek maliyeti, radyasyon yükü ve yüksek düzeyde eğitimli personel gerekliliği yaygın uygulanmasının önündeki bir diğer engeldir<sup>12,15</sup>.

BT ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı COVID-19 pnömonisinin tanısını koymaya yönelik olup semptomatik hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu da toplum taramasında ortaya konacak değerden daha yüksek sonuçlar elde edilmesine sebep olmuştur. Çünkü hastalığın erken döneminde akciğerlerde herhangi bir bulgu görülmeyebilir. Ayrıca BT bulguları (akciğerlerde iki taraflı gölge ve/veya buzlu cam opasitesi<sup>9</sup>) COVID-19'a özgü değildir, genel anlamda viral pnömoninin varlığına işaret etmektedir<sup>34</sup>. Bu nedenle COVID-19 tanısında tek başına kullanılmasındansa diğer yöntemlerle birlikte kullanılması önerilmektedir<sup>9,15,34,35</sup>. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri gerek ülkemizde gerekse de dünya da COVID-19 tanısında diğer tanı yöntemlerine yardımcı olarak ya da COVID-19'un pnömonisinin varlığı ve akciğer tutulumunun büyüklüğünü değerlendirmekte kullanılmaktadır<sup>9</sup>.

## Topluluklara Yönelik Test Uygulaması

COVID-19 pandemisinde salgın kontrol altına alınamadığı gibi yeni varyantların da varlığı ile hastaların tespiti ve izole edilmesi önemini daha da arttırmaktadır. Ancak hastalığın semptomatik tanısının zorluğu, bazı kişilerin hastalığı bulaştırmasına karşın semptom göstermemesi, uygulanan test yöntemlerinin doğruluklarının düşüklüğü gibi sorunları en aza indirebilmek için toplum taramaları bir çözüm yolu olabilir<sup>11</sup>. Özellikle de salgının erken döneminde toplum taramaları yapılması salgının ilerlemesinin önüne geçmede ve kontrolünde daha etkili olabilmektedir<sup>38</sup>.

Toplum taramasında kullanılacak yöntem seçimi de son derece önemlidir. Bu konuda seçim yaparken kullanılacak testin duyarlılığı, maliyeti, kabul edilebilirliği, uygulanabilirliği ve etkinliği önem taşımakla birlikte uygulanacak toplumdaki hastalık prevalansı da test seçiminde önemlidir. Örneğin yüksek hastalık prevalansı olan bir toplulukta PCR ile tarama yapılmaya karar verildiğinde duyarlılığı yüksek olmakla birlikte maliyet ve uzun süre pozitif kalma durumu sorun oluşturabilir. PCR'a göre hızlı antijen testleri daha düşük duyarlılık değerlerine sahip olsa da, bu ortamlarda uygun sıklıkla yapıldığında daha başarılı sonuçlar verebilir. Toplum taramalarında testlerin uygun aralıklarla tekrarlanması söz konusudur. Bu nedenle yeni çalışmalar maliyet açısından PCR yerine hızlı antijen testleri veya havuzlanmış PCR taramalarını önermektedir<sup>11,39</sup>.

Büyük topluluklara yapılan testlerin çok daha fazla vakayı tanımlamaya ve koronavirüs bulaşma zincirini kırmaya yardımcı olabileceği varsayılmaktadır. Bu amaçla geniş çaplı toplum taramaları yapılmıştır. Pandeminin ikinci dalgası sırasında Slovakya'da 31 Ekim – 1 Kasım 2020 tarihleri arasında 5,5 milyonluk nüfusun 3,6 milyonu hızlı antijen testleri ile taranmıştır. Hatta öncesinde ülkenin kuzeyinde yapılan pilot çalışma ile 1 hafta arayla hızlı antijen testi kullanılarak yapılan iki tarama arasında vaka sayılarında %60'lık bir düşüş görülmüştür<sup>40</sup>.

İngiltere genelinde 100 milyar Euro maliyetinde bir çalışma planında isteğe bağlı olarak katılan herkese standart PCR ve 1 saate sonuç veren hızlı antijen testi (Innova) uygulanması yer almıştır. Her iki testi de pozitif olan kişinin kendini izole etmesi ve temaslı takibi gerçekleştirilecektir<sup>41</sup>. Ancak bu çalışma için çeşitli görüşler ortaya çıkmıştır. Ülke genelinde haftalık PCR testleri ve devamında iyi temaslı takibi ve izolasyonla 2 ay gibi bir sürede salgının ortadan kaldırılabilmesi yönünde görüşe karşılık, tüm nüfusun taranmasının yeterli olmayacağı bunun yerine kendi kendine uygulanan testlerin kullanılması gerektiği görüşleri de ortaya konmuştur<sup>42,43</sup>. Sonuçta; asemptomatik kişilerin taranmasının gereksiz olduğu ve düzenli tarama ile ortaya çıkacak maliyet nedeniyle proje askıya alınmış; talep durumunda kişilerin ücretsiz olarak hızlı antijen testine ulaşabilmesi yaklaşımı tercih edilmiştir<sup>44</sup>.

Tüm toplumun taranması yerine okul, huzurevi, işyeri gibi daha küçük ve riskli toplumların taranması yaklaşımı daha çok uygulanmaktadır. Bu yerlerde bulaşma riski yüksek olduğundan COVID-19'lu kişilerin bir an önce tanısının konup izole edilmesi daha da önem taşımaktadır<sup>7,45</sup>. Uzun süreli bakım verilen merkezlerde kalan kişilerde daha yüksek morbidite ve mortalite görülmektedir. Ayrıca bu merkezlerde kalanlar COVID-19'a karşı savunmasızdır. Bu kişilerin, çalışanlar tarafından bakım ihtiyacının karşılanması veya kendilerinin önlemlere uyamaması gibi nedenlerden bu kurumlarda salgın riski daha yüksektir. Bu kurumlarda dışardan ziyaretçi girişi önlenbilse de personel giriş-çıkışı engellenememekte ve özellikle asemptomatik çalışanlardan ciddi bir bulaş oluşabilmektedir. Bu nedenle Nisan 2020'de San Francisco'da uzun süreli bakım tesislerinde toplu PCR test uygulanmasına yönelik düzenleme ile, semptom temelli takip yerine daha katı bir toplu test yaptırımı uygulanmaya başlanmıştır<sup>46</sup>. Benzer dönemde Birleşik Krallık'ta da uzun süreli bakım tesislerinde toplu taramalar yapılmıştır. 8 gün arayla PCR ile toplu test yapılması sonucu ikinci toplu testte birinciden daha az kişi tespit edildiği görülmüştür. San Francisco'da yapılan çalışma ile benzer şekilde asemptomatik kişilerden bulaşın önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucunda tek semptomatik vaka varsa tesisin toplu taranması ya da çalışanların her hafta ve tesiste kalanların ise her ay düzenli olarak taranması önerilmiştir<sup>47</sup>. Toplum taramasının toplu yaşam alanlarındaki faydasının görülmesi üzerine Amerika'da CDC (Centers for Disease Control and Prevention-Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri) bu konu ile ilgili bir algoritma hazırlamıştır. Bu algoritmaya göre bu ortamlardaki kişilerin tamamı öncelikle hızlı antijen testleri ile taranacaktır. Semptomatik olanlar ve hızlı antijen testi sonucu pozitif olan asemptomatik kişiler PCR testi verecektir. Bu iki testin sonucu ve yakın temas vb. değerlendirilerek kararlar verilecektir<sup>48</sup>.

Toplu testin gerekli olduğu özellikli yerlerden biri de okullardır. Pandeminin başında salgınla mücadele kapsamında eğitim kurumları kapatılmıştır. Ancak kapalılık süresinin uzaması eğitim sisteminin aksamasına ve öğrenciler arası başarı farkının artmasına neden olmuştur. Gerek bu, gerekse de normalleşme politikalarının bir parçası olarak okulların açılması, bu kurumlarda olası salgınların önüne geçmek için bir strateji oluşturmayı gerektirmektedir. Kişisel koruyucu ekipman kullanımı, sosyal mesafe, dezenfeksiyonun dışında uygun yöntemle ve aralıklarla toplu tarama yapılması da bu stratejinin bir parçası olabilir<sup>7,45</sup>. Almanya'da ikinci pandemi dalgasının etkisiyle toplu taramalara yönelik bazı çalışmalar yapılmıştır. Hızlı antijen testlerinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle genel kabul edilebilirliği yüksek olan tükürük örneği

ile tarama uygulanmıştır. Hatta havuzlanmış tükürük örneklerinin değerlendirildiği çalışmanın sonuçlarına dayanarak havuzlanmış tükürük testlerinin rutin olarak kullanımı önerilmiştir<sup>7</sup>.

Toplu test uygulaması yapılabileceği bir diğer yer de işyerleridir. Aile içi bulaştıktan sonra en yüksek bulaş riskini iş yerleri oluşturmaktadır. Buralarda işin ve iş yerinin özelliklerine göre uygun sıklıkla test stratejileri oluşturulmalıdır<sup>45</sup>.

**Tablo 1. COVID-19 tanı yöntemlerinin bazı özelliklerinin karşılaştırılması**

	RT-PCR	Havuzlanmış PCR	Hızlı Antijen testleri	Serolojik testler	Toraks bilgisayarlı tomografi
Yöntem	Genel olarak şüpheli kişiden alınan sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 nükleik asitinin saptanması	RT-PCR'dan farklı olarak 32 numuneye kadar oluşturulan havuzlarda tek bir pozitif numunenin tespit edilebilmesi	Genel olarak hastadan alınan kan veya sürüntü örneğinde belirlenen biyobelirteçlerin bulunup bulunmadığını test eden kalitatif kromatografik bir testtir	Geçmiş ve mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonunu hastanın vücut sıvılarında antikor tespiti ile, hastalık dönemlerinin ilerlemesini ve bağışıklık tepkisini izlemek için kullanılmakta	Akciğerlerde iki taraflı gölge ve/veya buzlu cam opasitesi gibi viral pnömoni varlığının değerlendirilmesi
Doğruluk	%63-96,4	RT-PCR'a göre düşük olabilir	Kitlere ve semptom durumuna göre değişmekte	Diğer yöntemlere göre düşük	-
Duyarlılık	%83,9-92,0	Havuzlama yöntemine ve havuzlanan numunelerin özelliklerine göre değişebilir. %87,5-96,9 gibi. RT-PCR'a göre düşük olabilir	Kitlere ve semptom durumuna göre değişmekte %48,1-98 RT-PCR'a göre düşük	Diğer yöntemlere göre düşük	%67-100 RT-PCR'a göre yüksek
Özgüllük	%63,1-96,4	RT-PCR'a göre düşük	Kitlere göre değişmekte %98,3-99,4 RT-PCR'a göre yüksek	Diğer yöntemlere göre düşük (Diğer coronaviridea ailesi ile çapraz reaksiyon)	%25-80 RT-PCR'a göre düşük (viral pnömoni etkenlerinin birbirinden ayıramamakta)
Personel	Doğru alım tekniği için ve örneğin çalışılması için	Doğru alım tekniği için ve örneğin çalışılması için	Kendi kendine olduğu için gerek yok	Doğru alım tekniği için ve örneğin çalışılması için	Gerekli
Bulaş riski	Mevcut (yüksek)	Mevcut	Düşük	Düşük	Düşük
Örnek alma	Rahatsız edici Kabuledilebilirlik düşük Yetersiz numune sorunu	Rahatsız edici Kabuledilebilirlik düşük Yetersiz numune sorunu	Kendi kendine (sürüntü alma şeklinde olanlar PCR ile aynı sorunlara neden olmaktadır)	Kan, serum, plazma	-
Sonuç süresi	2 saat – 7 gün	2 saat – 7 gün	15-20 dakika	Yavaş	RT-PCR'a göre kısa

Maliyet	Yüksek	PCR'a göre %80'e kadar düşük	Görece ucuz	Yüksek	Yüksek
Sonuç	Altın Standart Nazofaringeal sürüntü	Sınırlı kaynak varlığı ve düşük risk durumunda tercih	İlk şüphede durumunda yapıp PCR testi ile doğruluğunun sağlanması gerekmekte	Daha çok aşılardan etkililiğinin değerlendirilmesi için kullanılmakta	Tek başına kullanılmıyorsa diğer yöntemlerle birlikte

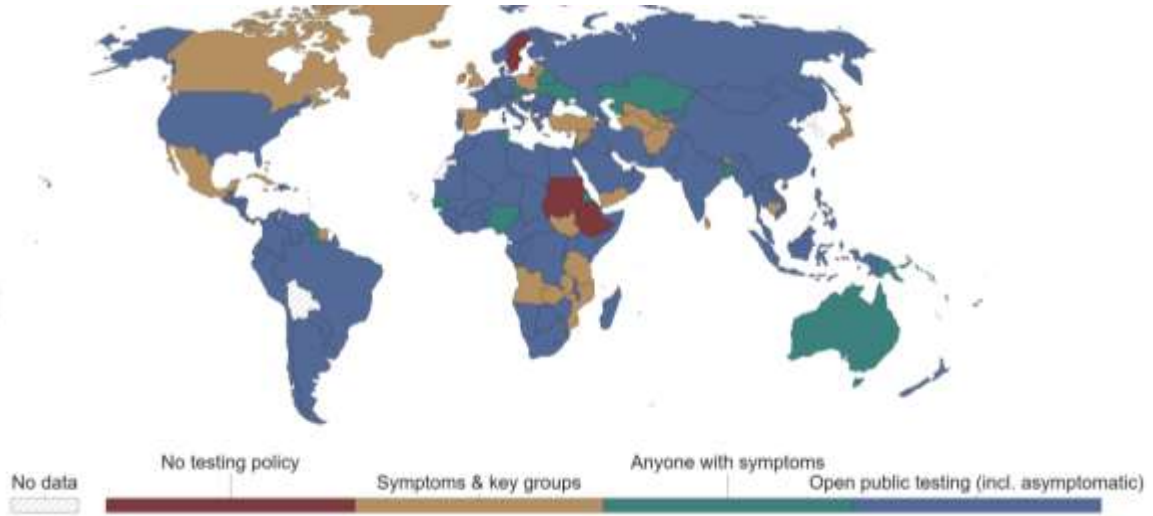
## Türkiye'de ve Dünyada Test Uygulamaları

COVID-19 pandemisi süresince gerek dünya genelinde gerekse de ülkemizde test politika uygulamaları sürekli bir değişim halindedir. Ülkemizde pandeminin başından itibaren resmi tanı yöntemi olarak PCR kullanılmıştır. Test alınacak kişi kriterleri ise değişmektedir. Pandeminin başında semptomatik kişilere ve temaslılara test uygulaması ile birlikte bazı özellikli durumlarda (huzurevi vb. kurumlarda) tarama yapılmaktayken 2021 yılında aşısız kişilere yönelik seyahat öncesi ve eğitim kurumlarında öğretmenlerin derse girmeden önce negatif test sonucu göstermesi istenmiştir. Ocak 2022'de alınan kararlara göre ise, sadece semptomatik hastalara PCR test yapılacaktır. Daha önce uygulanan temaslı (semptomu olan temaslılara test yapılmaktadır) ve karantina sonu örnek alınması ile seyahat öncesi tarama uygulaması da kaldırılmıştır<sup>49</sup>. Ayrıca pilot olarak başlanan eğitim kurumlarının toplu taranması uygulaması da devam ettirilmemiştir. Pek çok ülkede PCR testine ek olarak hızlı antijen testleri uygulanmakla birlikte Türkiye'de bu testlerin; devlet tarafından dağıtılması, buna yönelik bir düzenleme veya kişinin kendi isteği ile rahatça bu testi alıp uygulanması gibi bir durum söz konusu değildir. Ameliyat, solunum fonksiyon testleri gibi girişimsel işlemlerin öncesinde PCR testi uygulaması ise pandeminin başından günümüze değişmeden uygulanmaktadır.

Dünya'daki test uygulamalarına genel olarak bakıldığında CDC'nin semptom varlığında, COVID-19 tanılı veya şüpheli biri ile temastan en az 5 gün sonra, toplu tarama amacıyla, seyahat öncesi ve sonrası ile sağlık çalışanlarının önerisi durumlarında bir kişiye test (PCR) yapılmalıdır. Birleşmiş Milletlere göre sınırlı PCR kapasitesi varlığında, genel test kapasitesini artırmak ve test geri dönüş süresinin kısaltılması gerekliliğinde PCR testine ek olarak hızlı antijen testleri kullanılmalıdır. Bu bağlamda üye devletlerin kullanımı için uygun olan hızlı antijen testlerinin tespitine yönelik bir konsey oluşturulmuştur. Pek çok test bu listededir. Omikron varyantının da olduğu gibi yeni varyantların hızlı yayılımı dolayısıyla laboratuvarların PCR testi için kapasitelerinin yetersiz kalabileceği öngörülerek Almanya, Avusturya, ABD, Birleşik Krallık, Güney Kore, Fransa ve Kanada gibi pek çok ülkede hızlı antijen testlerinin tanındaki önemi arttırılmış, belli durumlarda sadece hızlı antijen testleri ile karar verilmeye başlanmıştır<sup>50</sup>.

Dünya genelinde test politikaları pandeminin başında sadece semptomu olan ve belli gruplara yönelik iken ilerleyen süreçte PCR kapasitelerinin arttırılması ve diğer test yöntemlerinin kullanılmaya başlanması sayesinde halka açık test stratejisi yaygınlaşmaya başlamıştır. 13 Aralık 2022 itibarıyla dünyanın büyük bir kısmında halka açık test politikaları uygulanmaktadır. Türkiye, Kanada, Meksika, İspanya, Japonya ve birkaç ülkede ise daha çok semptomu olan ve bazı özellikli gruplara test politikası uygulanmaktadır. Avusturya, Kazakistan ve Ukrayna gibi bazı ülkelerde ise semptomu olan herkese test yapılmaktadır<sup>51</sup>. Dünyada test uygulaması ile ilgili güncel durumu şekil 1'de gösterilmektedir:





**Şekil 1.** Ülkelere göre test erişimi olan gruplar <sup>51</sup>.

Kaynak: COVID-19 Testing Policies, Dec 2, 2022. Our World in Data. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-19-testing-policy?time=2022-12-02> Accessed: 14 December 2022.

## Sonuç

COVID-19 tanısında kullanılan testler içinde PCR hala önemini korumaktadır. Ancak uzun sürede sonuç vermesi ve yüksek maliyeti açısından farklı testler ve yaklaşımlar da gündeme gelmiştir. Hızlı antijen testleri ve örneklerin havuzlandırılması bu amaçla kullanılmaktadır. Ülkemizde ve dünyada süreç içerisinde test politikalarında farklılıklar olmuştur. Bazı toplumlarda taramalar yaygınlaştırılmış, bazı toplumlarda da artan test yükü nedeniyle test kullanımında kısıtlamalar gündeme gelmiştir. Türkiye’de genelde semptomatik kişilere test yaklaşımı ön planda tutulmuştur. Halen test kullanımında alternatif yaratma çabaları sürdürülmektedir. Son değişikliklerle PCR testi uygulamasını azaltma durumu, semptomatik kişilerin dışında bazı ülkelerde de uygulandığı gibi huzurevi gibi yüksek riskli yerlerde belli aralıklarla önce hızlı antijen testi uygulaması sonrası pozitif sonucu olan kişilere ya da doğrudan PCR (ya da havuzlanmış PCR) testi uygulanması yapılabilir. Pandemi süreci içerisinde aşılamanın yaygınlaşması ile birlikte daha sıkı test politikalarının uygulanması pandeminin kontrolü açısından etkili olacaktır.

## Kaynaklar

1. Yi-Wei T, E. SJ, H. PD, W. SC, J. MA. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2021;58:e00512-20. doi:10.1128/JCM.00512-20.
2. Syal K. Guidelines on newly identified limitations of diagnostic tools for COVID-19 and consequences. *J Med Virol.* 2021;93:1837-1842. doi:10.1002/jmv.26673.
3. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;172:726-734. doi:10.7326/M20-1301.
4. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013705. doi:10.1002/14651858.CD013705.pub2.
5. Moreira VM, Mascarenhas P, Machado V et al. Diagnosis of SARS-Cov-2 Infection by RT-PCR Using Specimens Other Than Naso- and Oropharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:doi:10.3390/diagnostics11020363.
6. Khiabani K, Amirzade-Iranaq MH. Are saliva and deep throat sputum as reliable as common respiratory specimens for SARS-CoV-2 detection? A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2021;49:1165-76. doi:10.1016/j.ajic.2021.03.008.
7. Joachim A, Dewald F, Suárez I et al. Pooled RT-qPCR testing for SARS-CoV-2 surveillance in schools - a cluster randomised trial. *EClinicalMedicine.* 2021;39:101082. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101082.
8. Harikrishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *J Craniofac Surg.* 2020;31:e653-e655. doi:10.1097/SCS.0000000000006724.
9. Dong GP, Guo XJ, Sun YA, Zhang Z, Du LP, Li MY. Diagnostic Techniques for COVID-19: A Mini-review of Early Diagnostic Methods. *J Anal Test.* Published online October 2021;1-13. doi:10.1007/s41664-021-00198-5.
10. Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:e290-e295. doi:10.1016/S1473-3099(21)00048-7.

11. Mistry DA, Wang JY, Moeser ME, Starkey T, Lee LYW. A systematic review of the sensitivity and specificity of lateral flow devices in the detection of SARS-CoV-2. *BMC Infect Dis.* 2021;21:828. doi:10.1186/s12879-021-06528-3.
12. Nguyen NNT, McCarthy C, Lantigua D, Camci-Unal G. Development of diagnostic tests for detection of SARS-CoV-2. *Diagnostics.* 2020;10:1-28. doi:10.3390/diagnostics10110905.
13. Zitek T. The appropriate use of testing for Covid-19. *Western Journal of Emergency Medicine.* 2020;21:470-72. doi:10.5811/westjem.2020.4.47370.
14. Kanji JN, Zelyas N, MacDonald C et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Virology.* 2021;18:1-6. doi:10.1186/s12985-021-01489-0.
15. Fields BKK, Demirjian NL, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) diagnostic technologies: A country-based retrospective analysis of screening and containment procedures during the first wave of the pandemic. *Clin Imaging.* 2020;67:219-225. doi:10.1016/j.clinimag.2020.08.014.
16. Armendáriz I, Ferrari PA, Fraiman D, Martínez JM, Menzella HG, Ponce Dawson S. Nested pool testing strategy for the diagnosis of infectious diseases. *Sci Rep.* 2021;11:18108. doi:10.1038/s41598-021-97534-7.
17. Wacharapluesadee S, Kaewpom T, Ampoot W et al. Evaluating the efficiency of specimen pooling for PCR-based detection of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:2193-99. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.26005.
18. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Pooled Testing for Expanding COVID-19 Mass Surveillance. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14:e42-e43. doi:DOI: 10.1017/dmp.2020.246.
19. Daniel EA, Esakialraj L BH, S A et al. Pooled Testing Strategies for SARS-CoV-2 diagnosis: A comprehensive review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;101:115432. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115432.
20. Esteves E, Mendes AK, Barros M et al. Population wide testing pooling strategy for SARS-CoV-2 detection using saliva. *PLoS One.* 2022;17:e0263033. doi:10.1371/journal.pone.0263033.
21. Abdalhamid B, Bilder CR, McCutchen EL, Hinrichs SH, Koepsell SA, Iwen PC. Assessment of specimen pooling to conserve SARS CoV-2 testing resources. *Am J Clin Pathol.* 2020;153:715-718. doi:10.1093/AJCP/AQAA064.
22. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;172:726-734. doi:10.7326/M20-1301.
23. Dhamad AE, Abdal Rhida MA. COVID-19: molecular and serological detection methods. *PeerJ.* 2020;8:e10180. doi:10.7717/peerj.10180.
24. Posthuma-Trumpie GA, Korf J, Van Amerongen A. Lateral flow (immuno)assay: Its strengths, weaknesses, opportunities and threats. A literature survey. *Anal Bioanal Chem.* 2009;393:569-582. doi:10.1007/s00216-008-2287-2.
25. Kowada A. Greater public health impact of COVID-19 antigen detection tests. *BMC Med.* 2021;19(1):82. doi:10.1186/s12916-021-01956-z.
26. Greninger AL. Test it earlier, result it faster, makes us stronger: how rapid viral diagnostics enable therapeutic success. *Curr Opin Virol.* 2021;49:111-116. doi:https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.05.007.
27. Diel R, Nienhaus A. Point-of-care COVID-19 antigen testing in German emergency rooms – a cost-benefit analysis. *Pulmonology.* 2021;000(xxxx). doi:10.1016/j.pulmoe.2021.06.009.
28. Matsuda EM, de Campos IB, de Oliveira IP, Colpas DR, Carmo AMDS, Brígido LF de M. Field evaluation of COVID-19 antigen tests versus RNA based detection: Potential lower sensitivity compensated by immediate results, technical simplicity, and low cost. *J Med Virol.* 2021;93:4405-10. doi:10.1002/jmv.26985.
29. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology J.* 2020;17:177. doi:10.1186/s12985-020-01452-5.
30. Merino-Amador P, González-Donapetry P, Domínguez-Fernández M et al. Clinitest rapid COVID-19 antigen test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A multicenter evaluation study. *J Clin Virol.* 2021;143:104961. doi:10.1016/j.jcv.2021.104961.
31. Aoki K, Nagasawa T, Ishii Y et al. Evaluation of clinical utility of novel coronavirus antigen detection reagent, Espline® SARS-CoV-2. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):319-322. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.015.
32. Khandker SS, Hashim NHHN, Deris ZZ, Shueb RH, Islam MA. Diagnostic accuracy of rapid antigen test kits for detecting SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis of 17,171 suspected COVID-19 patients. *J Clin Med.* 2021;10(16). doi:10.3390/jcm10163493.
33. Torres I, Poujois S, Albert E, Colomina J, Navarro D. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:636.e1-636.e4. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.022.
34. Waller J V., Kaur P, Tucker A, et al. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. *American Journal of Roentgenology.* 2020;215:834-838. doi:10.2214/AJR.20.23418.
35. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296:E32-E40. doi:10.1148/radiol.20200642.
36. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *Eur Radiol.* 2021;31:2819-2824. doi:10.1007/s00330-020-07347-x.
37. Esposito A, Palmisano A, Scotti GM. et al. Why is chest CT important for early diagnosis of COVID-19? Prevalence matters. *medRxiv.* 2020. doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047985.
38. Žilinskas J, Lančinskis A, Guarracino MR. Pooled testing with replication as a mass testing strategy for the COVID-19 pandemics. *Sci Rep.* 2021;11:1-7. doi:10.1038/s41598-021-83104-4.
39. Larremore DB, Wilder B, Lester E et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* 2021;7:1-11. doi:10.1126/sciadv.abd5393.
40. Burki T. Mass testing for COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1:317.
41. Gill M, Gray M. Mass testing for covid-19 in the UK. *The BMJ.* 2020;371:10-11. doi:10.1136/bmj.m4436.

42. Peto J. Covid-19 mass testing facilities could end the epidemic rapidly. *BMJ*. 2020;368:m1163. doi:10.1136/bmj.m1163.
43. Iacobucci G. Covid-19: Mass testing at UK universities is haphazard and unscientific, finds BMJ investigation. *The BMJ*. 2021;372:1-2. doi:10.1136/bmj.n848.
44. UK COVID-19 testing free rapid tests home delivered 2022. <https://www.businessinsider.com/uk-covid-19-testing-free-rapid-tests-home-delivered-2022-1>.
45. Lyng GD, Sheils NE, Kennedy CJ, Griffin DO, Berke EM. Identifying optimal COVID-19 testing strategies for schools and businesses: Balancing testing frequency, individual test technology, and cost. *PLoS One*. 2021;16:e0248783.
46. Louie JK, Scott HM, Dubois A et al. Lessons from Mass-Testing for Coronavirus Disease 2019 in Long-Term Care Facilities for the Elderly in San Francisco. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72:2018-2020. doi:10.1093/cid/ciaa1020.
47. Tang S, Sanchez Perez M, Saavedra-Campos M et al. Mass testing after a single suspected or confirmed case of COVID-19 in London care homes, April-May 2020: implications for policy and practice. *Age Ageing*. 2021;50:649-56. doi:10.1093/ageing/afab054.
48. CDC Rapid Antigen Tests Guidelines for COVID-19. CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>.
49. Koronavirüs Bilim Kurulu Toplantısına İlişkin Açıklama (12.01.2022). T.C. Sağlık Bakanlığı. Published 2022. <https://www.saglik.gov.tr/TR,87133/koronavirus-bilim-kurulu-toplantisina-iliskin-aciklama-12012022.html>.
50. Common list of COVID-19 rapid antigen tests. EU. [https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-01/covid-19\\_rat\\_common-list\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-01/covid-19_rat_common-list_en.pdf).
51. COVID-19 Testing Policies, Mar 11, 2022. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/grapher/covid-19-testing-policy?time=2022-02-02>.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Kübra Doğanay Bulduk  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı  
Ankara, Turkey  
e-mail: kubra-afort@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 29.12.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 10.11.2023