

Omicron varyantının RT-PCR ve hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antijen Hızlı Testi) ile değerlendirilmesi

Evaluation of the Omicron variant by RT-PCR and rapid antigen testing (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test)

Sedef Zeliha Öner, Büşra Dönmez, İlknur Kaleli, Melek Demir, Ergun Mete, Ahmet Çalışkan, Çağrı Ergin

Gönderilme tarihi:11.08.2022

Kabul tarihi:18.08.2022

Öz

Amaç: Çalışmamızda, koronavirüs hastalığı (COVID-19) şüphesi olan kişilerin örneklerinde COVID-19 hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2022-Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi ile gönderilen örneklerde eş zamanlı COVID-19 RADT (Rapid Antigen Detection Test) ve RT-PCR çalışılan 299 örnek retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Real-Time PCR testi, DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real Time-qPCR Test Kiti (DS Nano and Biotechnology Product Tracing and Tracking Co., Türkiye) ile ve hızlı antijen testi immünokromatografi yöntemi ile ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette (General Diagnostica inc., California, USA) kitiyle çalışılmıştır. RADT testi sonuçları floresan immünoassay analiz cihazı (FIATEST Analyzer, Hangzhou Alltest Biotech Co.,Ltd. China) ile değerlendirildi.

Bulgular: RT-PCR testi 53 (%17,7) örnekte pozitif olarak saptanmıştır. RADT duyarlılığı 88,7 (%95 CI 77,0-95,7), özgüllüğü 98,0 (%95 CI 95,3-99,3), pozitif öngörü değeri 90,4 (%95 CI 79,7-95,8), negatif öngörü değeri 97,6 (%95 CI 95,0-98,8) ve doğruluğu 96,3 (%95 CI 93,5-98,2) olarak bulunmuştur. 18 yaş altı ve 18 yaş ve üstü hastaların örnek duyarlılıkları sırasıyla 75 (%95 CI 19,4-99,4), 89,8 (%95 CI 77,8-96,6) olarak tespit edilmiştir. Semptomu olan ve olmayan hastaların duyarlılığı sırasıyla 95,5 (%95 CI 77,2-99,9), 83,9 (%95 CI 66,3-94,6) olarak saptanmıştır. Döngü eşiği (Ct) <20, 20-<25, 25-<30, 30-<35 olan örneklerde testin uyumu sırasıyla %100, %92,9, %78,9, %80 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışılan hızlı antijen kiti dünya sağlık örgütünün önerdiği kullanılabilirlik kriterleri ile uyumludur ve semptomatik hastaların COVID-19 tanısında hızlı sonuç alınması açısından oldukça yararlıdır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, RT-PCR, RADT, immünokromatografi yöntemi.

Öner SZ, Dönmez B, Kaleli İ, Demir M, Mete E, Çalışkan A, Ergin Ç. Omicron varyantının RT-PCR ve hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antijen Hızlı Testi) ile değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:804-812.

Abstract

Purpose: The present study aims to compare the results of the COVID-19 rapid antigen test (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test) and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test in samples of people suspected of coronavirus disease (COVID-19).

Materials and methods: Among the samples submitted between January 2022 and March 2022 with suspicion of COVID-19, 299 samples subject to simultaneous COVID-19 RADT (Rapid Antigen Detection Test) and RT-PCR were evaluated retrospectively. The Real-Time PCR test was studied with the DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real time-qPCR Test Kit (DS Nano and Biotechnology Product Tracing and Tracking Co., Turkey) and the rapid antigen test was studied by the immunochromatographic method with ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette kit (General Diagnostica inc., California, USA). Ag-RDT test results were evaluated with the fluorescent immunoassay analyzer (FIATEST Analyzer, Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd. China).

Results: RT-PCR test was positive in 53 (17.7%) samples. The RADT's sensitivity was found 88.7 (95% CI 77.0-95.7), specificity 98.0 (95% CI 95.3-99.3), positive predictive value 90.4 (95% CI 79.7-95.8), negative

Sedef Zeliha Öner, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: soner@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9964-2526) (Sorumlu Yazar)

Büşra Dönmez, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: bdonmez48@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5156-789X)

İlknur Kaleli, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ikaleli@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-9689-8297)

Melek Demir, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mdemir@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-1551-9265)

Ergun Mete, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ergunmete@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-0854-2440)

Ahmet Çalışkan, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: acaliskan@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-1156-3787)

Çağrı Ergin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: cagri@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-7783-8723)

predictive value 97.6 (95% CI 95.0-98.8), and accuracy 96.3 (95% CI 93.5-98.2). Sample sensitivities of patients under and over 18 years of age have been identified as 75 (95% CI 19.4-99.4) and 89.8 (95% CI 77.8-96.6), respectively. The sensitivity of patients with and without symptoms was 95.5 (95% CI 77.2-99.9) and 83.9 (95% CI 66.3-94.6), respectively. For samples with a cycle threshold (Ct) of <20, 20-<25, 25-<30 and 30-<35, the concordance of testing was 100%, 92.9%, 78.9% and 80%, respectively.

Conclusion: The rapid antigen kit studied complies with the use criteria recommended by the World Health Organization and is quite useful for the rapid diagnosis of symptomatic patients in COVID-19.

Key words: COVID-19, RT-PCR, RADT, immunochromatography method.

Oner SZ, Donmez B, Kaleli I, Demir M, Mete E, Caliskan A, Ergin C. Evaluation of the Omicron variant by RT-PCR and rapid antigen testing (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test). Pam Med J 2022;15:804-812.

Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tanı testleri, ateş, öksürük, koku kaybı, alerji, balgamlı öksürük, nefes almada zorluk, karın ağrısı gibi semptomların varlığında yapılmaktadır [1]. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-2) ile enfekte olmuş hastaların çoğunun semptomları, diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarının semptomlarından farklı değildir. Bu nedenle hastalıkların tanılarının ayırt edilmesi için SARS-CoV-2 için tanı testleri ve diğer solunum yolu hastalıkları tanısı için kullanılan ayırıcı testlerden yararlanılmaktadır [2]. COVID-19; kardiyovasküler komplikasyonlara (miyokard hasarı, akut miyokard enfarktüsü, aritmi, miyokardit, tromboembolik olaylar), enfeksiyonun otoimmüniteyi tetiklemesiyle meydana gelen romatolojik hastalıklara, nörolojik sistemde komplikasyonlara (akut nekrotizan hemorajik ensefalopati, akut serebrovasküler olaylar, hemofagositik lenfositik ensefalit), Guillain-Barré sendromu, ensefalit) neden olabildiğinden hızlı bir şekilde tanının konması önemlidir [3-5]. Ayrıca bulaş zincirinin kırılması açısından hızlı sonuç veren testlerinin kullanımı önem kazanmaktadır. SARS-CoV-2 tanı testleri, COVID-19'un önlenmesi ve kontrolünde kritik bir öneme sahiptir. Testler güvenilir, uygun maliyetli, erişilebilir olmalı ve hastalara uygun klinik bakım ve desteği sağlamak için hızlı sonuç vermelidir. Hızlı antijen testleri (RADT: Rapid Antigen Detection Test), aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı için nükleik asit amplifikasyon testlerinden (NAAT) daha hızlı ve daha ucuz bir alternatif tanı olanağı sunmaktadır [6].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), minimum performans gereksinimlerini karşılayan antijen saptayan hızlı antijen tespit testlerinin; birincil vaka tespitinde, temaslı takibinde, topluluklardaki hastalık insidansı tespitinde ve salgın araştırmalarında kullanılmasını önermektedir

[6]. CDC'de (Centers for Disease Control and Prevention), orta ve yüksek COVID-19 düzeyine sahip topluluklarda yüksek risk altındaki kişilere, yaşlılara, engellilere, gebelere, altta yatan kronik hastalığı olanlara, orta ve şiddetli immunsupresyona sahip hastalara ve bu kişileri korumak için onlarla sosyal teması olan veya ev içi teması olan kişilere kendilerinin yapabileceği hızlı testleri önermektedir [7-9]. Aynı zamanda hızlı antijen testleri, kapalı ortamlarda yapılan toplu etkinliklerde kitle taraması için uygun testlerdir [10]. NAAT, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teşhisi için referans test olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü; COVID-19 vaka tanımını karşılayan tüm kişilerin, aşı veya hastalık geçmişine bakılmadan solunum örneklerinde SARS-CoV-2'nin test edilmesini önermektedir. Asemptomatik kişiler ise RADT ile test edilmişse ve bu kişinin doğrulanmış bir vakayla bağlantısı yoksa veya bir COVID-19 hastasının bakım gördüğü bir alanda değilse sonuçlar varsayımsal olarak kabul edilmeli ve ideal olarak NAAT tarafından doğrulanmalıdır. Yüksek prevalansa sahip bölgelerdeki semptomatik kişilerde, pozitif RADT sonuçlarının doğrulanması gerekli değildir. Negatif RADT sonuçları, kliniğin takdirine göre doğrulanabilir. Yüksek prevalansa sahip bölgelerdeki semptomatik kişilerde negatif RADT sonuçlarının doğrulanması gerekli değildir. Pozitif RADT sonuçları, kliniğin takdirine göre doğrulanabilir. Doğrulanmış vakalarla temas halinde olan veya sıklıkla COVID-19'a maruz kalan asemptomatik bireylerde (sağlık hizmeti ve uzun süreli bakım tesisi çalışanları gibi) RADT sonuçları NAAT tarafından doğrulanması gerekli değildir ancak kliniğin takdirine göre doğrulanabilir [11]. Her ne kadar COVID-19 tespitinde gerçek zamanlı RT-PCR altın standart kabul edilse de RT-PCR sonuçlarını da etkileyen durumlar meydana gelebilmektedir. SARS-CoV-2 genomundaki primer ve prob hedef bölgelerindeki mutasyonlar,

örnekleme yapılan yerlerin farklılığı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Hastalığın farklı periyotlarında yapılan örneklemelerde viral yük kinetiği değişiklik gösterdiği için RT-PCR sonuçlarında önemli farklılıklar meydana gelebilmektedir [12].

Duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) farklı birçok hızlı antijen testi bulunmaktadır. Duyarlılık ve özgüllük; çalışma popülasyonunun (yaş, semptom varlığı veya yokluğu) özelliği, antijen testinin kullanım amacı, örneklerin nereden alındığı (oral, nazal, nazofarengeal gibi) ve kullanılan kite göre değişmektedir [13-16]. Pozitif ve negatif öngörü değeri ise özellikle hastalığın toplumdaki prevalansına göre değişiklik göstermektedir [17]. Çoğu antijen testi için az sayıda klinik çalışma raporlanmıştır [18].

Çalışmamızda, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına COVID-19 şüphesi ile gönderilen örneklerde çalışılan COVID-19 hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test) sonuçlarının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2022-Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi ile gönderilen örneklerde eş zamanlı COVID-19 hızlı antijen testi ve RT-PCR testi çalışılan 299 örnek retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalardan RADT ve RT-PCR testinde kullanılmak üzere iki nazofaringeal sürüntü örneği alınmıştır. Hastaların nazofaringeal sürüntü örnekleri protokole uygun olarak Real-Time PCR testi, DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real Time-qPCR Test Kiti (DS Nano and Biotechnology Product Tracing and Tracking Co., Türkiye) ile ROCHE LIGHTCYCLER480 ve QIAGEN ROTOR-GENE Q cihazları kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Eş zamanlı olarak COVID-19 antijen testi, üreticinin talimatları doğrultusunda ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette kiti (General Diagnostica Inc., California, ABD) ile floresan immünoassay analiz cihazı (FIATEST Analyzer, Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd. China) kullanılarak immunokromotagrafi yöntemiyle çalışılmıştır. SARS-CoV-2 antijeni

test sonuçları kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Hızlı antijen testi sonucu; Cut off <1,00 negatif, ≥1 pozitif ve RT-PCR test sonuçları; Ct (amplifikasyon eğrisinin eşik değeri aştığı döngü sayısı) <40 sigmoidal saptanan eğriler pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada RT-PCR testi altın standart kabul edilerek hızlı antijen testinin performansı değerlendirilmiştir. Örnekler döngü eşiğine göre (Ct) <20, 20-<25, 25-<30, 30-<35 olarak gruplandırılmıştır. Hastaların demografik verilerine Halk Sağlığı Yönetim Sisteminden (HSYS) ulaşılmıştır. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu (2022-03-09T16_03_43) onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Ver.25 (Armonk, NY: IBM ABD) istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Antijen testinin tanısal performansı; duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri, toplam doğruluk oranı ve Cohen kappa uyum katsayısı ile incelenmiştir. Ayrıca RT-PCR/RADT sonuçlarına göre Ct değerlerinin karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma kapsamında 299 hastanın nazofaringeal sürüntü örneği değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 54,01±26,35 (min:0-max:95) idi. Örneklerin 117'si (%39,1) kadın, 182'si (%60,9) erkek hastalara aitti. 18 yaş altı 43 (%14,4), 18 yaş ve üstü 256 (%85,6) hasta bulunmaktadır.

RT-PCR testi 53 (%17,7) ve RADT 52 (%17,4) hastada pozitif olarak tespit edilmiştir. Hastaların 81'inin (%27,1) semptomu vardı. Semptom başlangıç zamanı <5 gün olan 69 (%85,2) ve ≥5 gün olan 12 (%14,8) hasta mevcuttu. Semptomu olan hastalarda semptom başlangıcından <5 gün sonra yapılan testin %26 (18/69) RT-PCR pozitif ve %27,5 (19/69) RADT pozitif, duyarlılık %94,4, özgüllük %96,1 ve semptom başlangıcından ≥5 gün sonra yapılan testin %33,3 (4/12) RT-PCR pozitif ve %41,7 (5/12) RADT pozitif, duyarlılık %100, özgüllük %87,5 olarak bulunmuştur.

RT-PCR altın standart kabul edildiğinde hızlı antijen testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PPD), negatif öngörü değeri (NPD), toplam doğruluk oranı ve kappa uyum katsayısı (κ) değerlendirilmiştir. RADT duyarlılığı 88,7 (%95 CI 77,0-95,7), özgüllüğü 98,0 (%95 CI 95,3-99,3), pozitif öngörü değeri 90,4 (%95 CI 79,7-95,8), negatif öngörü değeri 97,6 (%95 CI 95,0-98,8) ve doğruluğu 96,3 (%95 CI 93,5-98,2) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

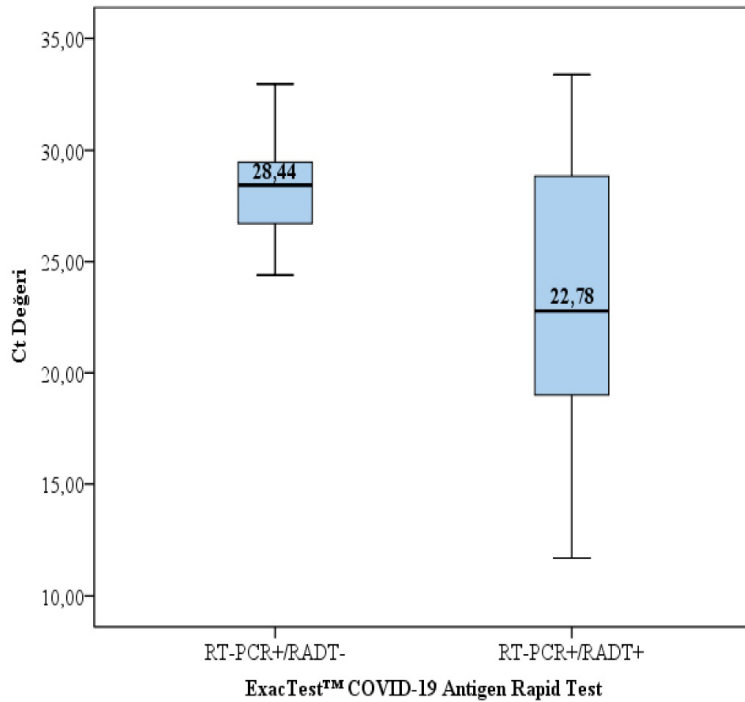
Yaş gruplarına göre RT-PCR sonuçları ile antijen sonuçları arasındaki uyumlara bakıldığında, her iki uyum düzeyinin de istatistiksel olarak yüksek derecede ve anlamlı olduğu görülmüştür (<18 $k=0,628$; ≥ 18 $k=0,897$). 18 yaş üzerinde uyumun, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin 18 yaş altına oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

RT-PCR testi pozitif olan 6 örnek RADT'de negatif olarak saptandı. Yanlış negatiflik oranı %2 olarak saptanmıştır. RADT'deki yanlış negatiflerin 1'i (%16,7) semptomlu ve

semptom başlangıcının 1. gününde, 5'i (%83,3) semptomsuz hasta ve 1'i (%16,7) <18 yaş, 5'i (%83,3) ≥ 18 yaş da gözlenmiştir. Ct değerleri 1 hastada 20-<25 ve 5 hastada 25-<35 değerleri arasındaydı. RT-PCR pozitif sonuçları ile RADT arasındaki Ct değerlerine ilişkin uyum değerlendirilmiştir (Tablo 2).

RT-PCR testi negatif olan 5 örnek RADT'de pozitif olarak saptandı. Yanlış pozitiflik oranı %1,7 olarak saptanmıştır. RADT'deki RT-PCR testine göre 3'ü (%60,0) semptomlu, 2'si (%40,0) semptomsuz hasta ve 2'si (%40,0) <18 yaş, 3'ü (%60,0) ≥ 18 yaş da gözlenmiştir.

RT-PCR testi ve RADT pozitif olan 47 örneğin medyan Ct değeri 22,8 (IQR:18,7-28,9) ve RT-PCR testi pozitif / RADT negatif olan 6 örneğin medyan Ct değeri 28,4 (IQR:26,1-30,3) olarak saptanmıştır ($p=0,005$). Ct değeri <25 olan örneklerde duyarlılık, Ct değeri ≥ 25 olan örneklerdeki duyarlılıktan yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Antijen pozitifliği ile Ct değeri arasındaki ilişki

Tablo 1. SARS-CoV-2 tespiti için hızlı antijen testinin analitik performansı

	Duyarlılık		Özgüllük		PPV		NPV		Doğruluk		Cohen's Kappa*	
	%	CI (%95)	%	CI (%95)	%	CI (%95)	%	CI (%95)	%	CI (%95)	kappa	CI (%95)
Tümü	88,7	77,0-95,7	98,0	95,3-99,3	90,4	79,7-95,8	97,6	95,0-98,8	96,3	93,5-98,2	k=0,873	0,80-0,95
<18 yaş	75	19,4-99,4	94,9	82,7- 9,4	60	25,8-86,6	97,4	87,1-99,5	93	80,9-98,5	k=0,628	0,24-1,01
≥18 yaş	89,8	77,8-96,6	98,6	95,8-99,7	93,6	82,6-97,8	97,6	94,7-98,9	96,9	93,9-98,6	k=0,897	0,83-0,97
Semptomlu	95,5	77,2-99,9	94,9	85,9-98,9	87,5	69,8-95,5	98,2	89,2-99,7	95,1	87,8-98,6	k=0,879	0,80-0,95
Semptomsuz	83,9	66,3-94,6	98,9	96,2-99,9	92,9	76,5-98,1	97,4	94,3-98,8	96,8	93,5-98,7	k=0,863	0,76-0,96
Semptom başlangıç <5	94,4	72,7-99,9	96,1	86,5-99,5	89,5	68,5-97,1	98	87,9-99,7	95,7	87,8-99,1	k=0,889	0,77-1,01
Semptom başlangıç ≥5	100	39,8-100	87,5	47,4-99,7	80	39,0-96,2	100	-	91,7	61,5-99,8	k=0,824	0,5-1,15

*p=0,0001, CI: Güven aralığı, PPV: pozitif öngörü değeri, NPV: negatif öngörü değeri

Tablo 2. Ct gruplarına göre RT-PCR pozitifliği ve hızlı antijen testi pozitifliği arasındaki uyum (RADT pozitif/RT-PCR pozitif)

	< 20	20-<25	25-<30	30-<35	Total
Hastaların Tümü	%100 (15/15)	%92,9 (13/14)	%78,9 (15/19)	%80 (4/5)	%88,7 (47/53)
Semptomlu	%100 (8/8)	%100 (3/3)	%87,5 (7/8)	%100 (3/3)	%95,5 (21/22)
Semptomsuz	%100 (7/7)	%90,9 (10/11)	%72,7 (8/11)	%50 (1/2)	%83,9 (26/31)
Semptom başlangıcı <5	%100 (7/7)	%100 (3/3)	%80 (1/5)	%100 (3/3)	%94,4 (1/18)
Semptom başlangıcı ≥5	%100 (1/1)	-	%100 (3/3)	-	%100 (4/4)

Tartışma

Bu çalışmada RT-PCR testi altın standart kabul edilerek hızlı antijen testinin performansı değerlendirilmiştir. Değerlendirilen ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test kiti Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) hızlı antijen kitleri için önerdiği minimum şartları (\geq %80 duyarlılık ve \geq %97 özgüllük) sağlamaktadır [19]. Çalışmamızda kitin duyarlılığı, üreticinin bildirdiği duyarlılıktan daha düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla %88,7, %97,7). Bunun nedeni, çalışmamızda seçilen popülasyonun (COVID-19 şüpheli hasta) ve hasta profilinin (yaş, klinik özellikler, semptom, vb) farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Özgüllük ise üreticinin bildirdiği özgüllükle yaklaşık benzer bulunmuştur (sırasıyla %98,0 %99,0).

Bu çalışmada RADT ve RT-PCR testinde nazofaringeal sürüntü örneği kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda nazofaringeal örnekleme yönteminin en iyi tanısal performansa sahip olduğu bulunmuştur [20].

Çalışmamızda COVID-19 prevalansı 17,7 olarak saptanmıştır. Pozitif öngörü değeri 90,4, negatif öngörü değeri 97,6 olarak bulunmuştur. Hastalık prevalansının %10,2 olduğu bir çalışmada PPV %91,1 ve NPV %98,1 olarak bulunmuştur [21]. Hastalık prevalansının %22 olduğu başka bir çalışmada ise PPV %100 ve NPV %94,7 olarak raporlanmıştır [22]. Hastalık prevalansı düşük olduğu zaman, PPV'nin düşük ve NPV'nin yüksek olması beklenir. Prevalans arttıkça PPV artacak ve NPV azalacaktır [17].

Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla, ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test kiti performansını değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızla aynı yöntemi kullanılarak yapılan saha değerlendirme araştırmalarında, semptomu

olan ve olmayan hastalarda duyarlılık için farklı sonuçlar bildirilmiştir [21-23]. Birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da RADT duyarlılığı semptomu olan hastaların örneklerinde semptomu olmayan hastaların örneklerine göre daha yüksek bulunmuştur [21, 22].

Çalışmamız omicron varyantının yaygın olduğu bir zaman diliminde yapılmıştır. Semptom başlangıç zamanı beş günden az olan hastaların test duyarlılıkları beş gün ve sonrasında yapılan test duyarlılıklarından düşük ve özgüllük ise yüksek bulunmuştur. RT-PCR'ye dayalı SARS-CoV-2 testleri, maruziyetten hemen sonraki günlerde çok az tanısal değere sahiptir [24]. Hızlı antijen testi ile yapılan bazı çalışmalarda ilk günlerde alınan örneklerde duyarlılığın daha yüksek olduğu raporlanmıştır [25, 26]. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi omicron varyantı ile yapılan hızlı antijen test çalışmalarında ise duyarlılığın semptomların başlamasından sonra geçen zamanla arttığı görülmüştür [27].

Çalışmamızda pediatrik hasta örneklerinin duyarlılıkları yetişkin hasta örneklerinin duyarlılığından daha düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde yapılmış başka bir çalışmada da benzer şekilde semptomlu hasta örneklerinde daha yüksek pozitif sonuca ulaşılmış olduğu bildirilmiştir [28]. Çalışmamızda ki pediatrik hasta örneklerinde duyarlılığın daha düşük olmasının nedeni, pediatrik yaş grubunun örnek alımına uyumlarındaki güçlük, erişkinlere göre pediatrik hastalardan örneklerin daha zor alınması ve bunun da verimliliği (yeterli miktarda ve doğru alımı) etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Dört RADT ve bir otomatik antijen saptama testinin klinik performansının karşılaştırıldığı bir çalışma da, immunokromatografik yöntemle

analiz edilmiş dört hızlı antijen testi için pozitif ve negatif testler arasında Ct değerinde önemli bir fark rapor edilmiştir [29]. Benzer şekilde çalışmamızda da RT-PCR+/RADT+ ve RT-PCR+/RADT- olan örneklerin Ct değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,005$).

Çalışmamızda Ct değeri <25'e sahip örneklerde ki duyarlılık Ct değeri ≥ 25 olan örneklerin duyarlılığından yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, 133 analitik ve klinik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde tüm RADT'lerde daha düşük RT-PCR Ct değerlerine sahip örneklerin duyarlılığının belirgin şekilde daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır [30]. Altı farklı hızlı antijen testinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada RT-PCR Ct değerleri 25'in altında olan numuneler için duyarlılık daha yüksek rapor edilmiştir [28].

Çalışmamızda hızlı antijen testi altı hastayı tespit edememiştir. Hastaların beşi asemptomatikti. Yanlış negatiflik oranı %2 olarak saptanmıştır. Antijen testi negatif RT-PCR testi pozitif olan hastalar yüksek Ct değerlerine sahipti (medyan Ct=28,4). Semptomatik ve asemptomatik hastaların dahil edildiği bir çalışmada, asemptomatik 17 hastanın RT-PCR testi pozitif ve bunlardan 10 kişinin antijen testi negatif (%58,8); semptomatik 40 hastanın RT-PCR testi pozitif ve bunlarında 8'inin (%20,0) antijen testi negatif saptanmıştır. Yanlış negatif antijen sonuçları olan örneklerin Ct değerleri ortalaması 32,3, antijen ve RT-PCR testi pozitif örneklerin Ct değerleri ortalaması 23,7 olarak saptanmıştır [1]. Yanlış negatif sonuçlar hem semptomatik hemde asemptomatik hastalarda ortaya çıkabilir. Ancak asemptomatik hastalar ve daha yüksek Ct değerleri olan hastalar için yanlış negatiflik olasılığı daha yüksek olarak bildirilmiştir [31].

Hızlı antijen testlerinin asemptomatik hastaları saptamada ne kadar etkin olduğunun araştırıldığı bir çalışmada hastaların %3,7'si tespit edilememiştir ve bu hastaların medyan Ct değerleri 24,5 olarak raporlanmıştır [32]. Çalışmamızda hızlı antijen testi beş hastada yanlış pozitif olarak bulunmuştur. Yanlış pozitiflik oranı %1,7 olarak saptanmıştır. SARS-CoV-2 için hızlı antijen testlerinde yanlış pozitiflik sonuçlarını araştıran bir metaanalizde yanlış pozitiflik oranlarının %0,0-%4,0 arasında değiştiği raporlanmıştır [33].

Çalışmamızın kısıtlılıkları; örnek büyüklüğünün küçük olması, çalışmanın yapıldığı süre boyunca örneklerin farklı kişilerce alınmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışmada değerlendirilmiş olan hızlı antijen kiti dünya sağlık örgütünün önerdiği kullanılabilirlik kriterleri ile uyumlu bulunmuştur. Hızlı tanı açısından özellikle semptomatik hastaların COVID-19 tanısında kullanılması oldukça yararlı olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Pray IW, Ford L, Cole D, et al. Performance of an antigen-based test for asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 testing at two university campuses. Wisconsin, September-October 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;69:1642-1647. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm695152a3>
2. Si Y, Zhao Z, Chen R, et al. Epidemiological surveillance of common respiratory viruses in patients with suspected COVID-19 in Southwest China. BMC Infect Dis 2020;20:688. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05392-x>
3. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. American Journal of Emergency Medicine 2020;38:1504-1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
4. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. Autoimmunity Reviews 2021;20:102883. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102883>
5. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. American Journal of Emergency Medicine 2020;38:1549.e3-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>
6. World Health Organization (2021). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: interim guidance. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345948>. Accessed June 7, 2022
7. CDC. Summary of Guidance for Minimizing the Impact of COVID-19 on Individual Persons, Communities, and Health Care Systems-United States, August 2022. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7133e1.htm>. Accessed August 17, 2022
8. CDC. People who are immunocompromised. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-who-are-immunocompromised.html>. Accessed August 17, 2022

9. CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Accessed August 17, 2022
10. Revollo B, Blanco I, Soler P, et al. Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1365-1372. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00268-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00268-1)
11. World Health Organization (2021). Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities: interim guidance. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng>. Accessed June 7, 2022
12. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:453-454. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
13. Drain P, Sulaiman R, Hoppers M, Lindner NM, Lawson V, Ellis JE. Performance of the LumiraDx Microfluidic immunofluorescence point-of-care SARS-CoV-2 antigen test in asymptomatic adults and children. *Am J Clin Pathol* 2022;157:602-607. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab173>
14. Wöfl Duchek M, Bergmann F, Jorda A, et al. Sensitivity and specificity of SARS-COV-2 rapid antigen detection tests using oral, anterior nasal, and nasopharyngeal swabs: a diagnostic accuracy study. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0202921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02029-21>
15. Elli S, Blasi F, Brignolo B, et al. Diagnostic accuracy of rapid antigen test for COVID-19 in an emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022;102:115635. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115635>
16. Jääskeläinen AE, Ahava MJ, Jokela P, et al. Evaluation of three rapid lateral flow antigen detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Virol* 2021;137:104785. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104785>
17. Lau CS, Aw TC. Disease prevalence matters: challenge for SARS-CoV-2 testing. *Antibodies (Basel)* 2021;10:50. <https://doi.org/10.3390/antib10040050>
18. Khalid MF, Selvam K, Jeffry AJN, et al. Performance of rapid antigen tests for COVID-19 diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:110. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010110>
19. World Health Organization (2020). SARS-CoV-2 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Tests: An Implementation Guide. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>. Accessed June 10, 2022
20. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1233-1245. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00146-8)
21. Turcato G, Zaboli A, Pfeifer N, et al. Rapid antigen test to identify COVID-19 infected patients with and without symptoms admitted to the Emergency Department. *Am J Emerg Med* 2022;51:92-97. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.022>
22. Torres I, Poujois S, Albert E, Álvarez G, Colomina J, Navarro D. Point-of-care evaluation of a rapid antigen test (CLINITEST®Rapid COVID-19 Antigen Test) for diagnosis of SARS-CoV-2 infection in symptomatic and asymptomatic individuals. *J Infect* 2021;82:11-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.02.010>
23. Chiu RYT, Kojima N, Mosley GL, et al. Evaluation of the INDICAID COVID-19 rapid antigen test in symptomatic populations and asymptomatic community testing. *Microbiol Spectr* 2021;9:e0034221. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00342-21>
24. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med* 2020;173:262-267. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>
25. Siddiqui ZK, Chaudhary M, Robinson ML, et al. Implementation and accuracy of BinaxNOW Rapid Antigen COVID-19 test in asymptomatic and symptomatic populations in a high-volume self-referred testing site. *Microbiol Spectr* 2021;9:e0100821. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01008-21>
26. Mitchell SL, Orris S, Freeman T, et al. Performance of SARS-CoV-2 antigen testing in symptomatic and asymptomatic adults: a single-center evaluation. *BMC Infect Dis* 2021;21:1071. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06716-1>
27. de Michelena P, Torres I, Ramos García Á, et al. Real-life performance of a COVID-19 rapid antigen detection test targeting the SARS-CoV-2 nucleoprotein for diagnosis of COVID-19 due to the Omicron variant. *J Infect* 2022;84:64-66. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.02.022>
28. Albert E, Torres I, Bueno F, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:472.e7-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.004>
29. Favresse J, Gillot C, Oliveira M, et al. Head-to-head comparison of rapid and automated antigen detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med* 2021;10:265. <https://doi.org/10.3390/jcm10020265>

30. Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: a living systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2021;18:e1003735. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003735>
31. Ford L, Lee C, Pray IW, et al. Epidemiologic characteristics associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antigen-based test results, real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) cycle threshold values, subgenomic RNA, and viral culture results from university testing. Clin Infect Dis 2021;73:1348-1355. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab303>
32. Kanaujia R, Ghosh A, Mohindra R, et al. Rapid antigen detection kit for the diagnosis of SARS-CoV-2 - are we missing asymptomatic patients? Indian J Med Microbiol 2021;39:457-461. <https://doi.org/10.1016/j.ijmb.2021.07.003>
33. Yang YP, Huang LL, Pan SJ, Xu D, Jiesisibieke ZL, Tung TH. False-positivity results in rapid antigen tests for SARS-CoV-2: an umbrella review of meta-analyses and systematic reviews. Expert Rev Anti Infect Ther 2022;20:1005-1013. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2070152>

Etik kurul onayı: Bu çalışma; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (07.04.2022/sayı: E.192934) ve Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu (2022-03-09T16_03_43) onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Yazarların makaleye olan katkıları

S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D., E.M., A.Ç., Ç.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D., E.M., A.Ç., Ç.E. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.Z.Ö. tarafından yazılmış, S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D., E.M., A.Ç., Ç.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.