

SARS-CoV-2 RNA (Nükleik Asit Amplifikasyon Yöntemi) Testlerinin Etkin Kullanılmasına Yönelik Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu Yayınlandı

Yeni bir koronavirüsün etken olduğu COVID-19 pandemisi tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. Ağır akut solunum yolu hastalığı korononavirüsü – 2 (SARS-CoV-2) laboratuvar tanısına yönelik bilgiler halen gelişmeye devam etmektedir. Virüs dinamiklerinin, özgül immün yanıtın, testlerin doğasının anlaşılması ve test sonuçlarının yorumlanması önemlidir. Bu anlamda kılavuzların dikkate alınması ve kendi koşullarımıza göre değerlendirilmesi anlamlıdır.

COVID-19 pandemisinin yavaşlamasıyla birlikte, uygulanan tedbirler ve kısıtlamaların gevşetilmesine yönelik planlamalar yapılmaya başlamıştır. Normalleşmeye geçiş olarak tanımlanan bu dönemde laboratuvar tanının etkin ve verimli kullanılması önemlidir ve çeşitli önerileri içeren kılavuzlar yayımlanmaktadır.

COVID-19 kesin tanısı solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA testleriyle konmaktadır. Virüs ile karşılaşmayı gösteren antikor testlerinin ise tek başına tanı ve olgu yönetiminde kullanımı için henüz yeterli kanıt yoktur. Ancak salgının durumunu ortaya koymak için seroepidemiolojik çalışmalarda anlamlıdır. Antikor testlerinin RNA ile birlikte yardımcı test olarak kullanımı ise değerlendirilmelidir.

COVID-19 testleriyle ve laboratuvar tanının anlamı ile ilgili bilgi ve veri birikiminin çok dinamik olduğu bu süreçte, kanıta dayalı bir şekilde testlerin kullanılması önemlidir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America - IDSA) SARS-CoV-2 RNA testlerinin tanı kullanımına yönelik kanıta dayalı tanı kılavuzu hazırlamıştır. Bu kılavuzun klinisyenlere, tanı laboratuvarlarına ve politika geliştiricilere algoritmalar konusunda karar verirken faydalı olmasının ve farklı klinik durumlarda ve ortamlarda testlerin en uygun şekilde kullanılmasının amaçlandığı belirtilmektedir. Ayrıca, COVID-19 tanı testleri ile ilgili ihtiyaç bulunan önemli araştırma konularına da dikkat çekilmektedir.

Kılavuzun hazırlanmasında enfeksiyon hastalıkları klinisyenleri, klinik mikrobiyologlar ve sistematik literatür değerlendirmesinde uzman olanlardan multidisipliner bir çalışma yapıldığı açıklanmıştır. Önerilerin ölçülmesi, geliştirilmesi ve değerlendirilmesi metodolojisi ile yapılan çalışma sonunda panel 15 öneri sunmaktadır. Bu öneriler ve kanıtların değerlendirilmesi aşağıda paylaşılmaktadır. Ayrıca kılavuzun çevirisine katkıda bulunan Dr. Selda Erensoy, Dr. Zeynep Ceren Karahan, Dr. Esra Karakoç, Dr. Gül Erdem, Dr. Yeşim Beşli ve Dr. Osman Sezer Cirit'e teşekkür ederiz.

www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx

Güncelleme: 6 Mayıs 2020

Kimberly E. Hanson, Loeb , Robin Patel , Abdallah El Alayli , Mohamad A. Kalot , Yngve Falck-Ytter , Valery Lavergne, Rebecca L. Morgan, M. Hassan Murad, Shahnaz Sultan, Adarsh Bhimraj, Reem A. Mustaf

ÖNERİ 1

Toplumdaki tüm COVID-19 şüpheli semptomatik bireylere, klinik olarak COVID-19 şüphesi zayıf olsa bile, SARS-CoV-2 nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) uygulanmalıdır. (Kuvvetli öneri, kanıt kesinliği çok düşük)

- Semptomatik hastalar, COVID-19 ile uyumlu en sık belirtilerin en az birine sahip hastalardır (Tablo-1)
- COVID-19 tanısını koymada tek başına klinik değerlendirme doğru değildir.
- SARS-CoV-2 NAAT sonuçlarının zamanında alınması, hasta bakımı, sağlık hizmeti sunumu ve toplum sağlığı açısından önemlidir. Ayaktan hastalarda sonuçların 48 saat içinde alınması uygundur.

Kanıtın Özeti: Toplumda COVID-19 şüphesi olan semptomatik bireylerde test yapma ve yapmamayı karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Değişik klinik belirti ve bulgulara (solunum semptomları, radyolojik bulgular, biyobelirteçler) dayanarak COVID-19 olma ihtimali bulunan heterojen topluluklarda (yatan ve ayaktan hastalar) elde edilen yalancı pozitif sonuçların sıklığına dair sekiz çalışma değerlendirildi. Farklı tanı kriterlerinin kullanılması, farklı hasta gruplarının çalışılması gibi belirtilen çekinceler ve çalışmalar arası tutarsızlık nedeniyle önerinin kanıt değeri düşük olarak belirlenmiştir.

Faydalar ve Zararlar: Panel, yalancı-pozitif COVID-19 tanılarının sayısını azaltmayı bir öncelik olarak belirlemiştir. COVID-19 tanısının konmasında sadece klinik değerlendirmeye dayanılması, hastalığı olmadığı halde büyük bir topluluğun COVID-19 olarak tanı almasına neden olmuştur (aşırı tanılama oranı %62-98 arasında değişmektedir). Pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan hastalarda bile yalancı pozitif tanılarının oranının %62'ye vardığı çalışmalar bulunmaktadır. Aşırı tanı koymanın (örn; yalancı pozitif sonuçlar) olası zararları arasında gereksiz izolasyon/karantina uygulamaları ve gereksiz tedavi yer almaktadır. Ek olarak kişiler, hâlihazırda SARS-CoV-2 ile enfekte olduğuna inanarak yeterli korunma önlemlerini almayı bırakabilir ve gelecekte hastalığın yayılmasında rol oynayabilirler. Mevcut kanıtlara dayanarak ve kısıtlarına rağmen, test etmenin yalancı pozitiflikleri anlamlı oranda azaltacağı kesindir. Panel, test etmenin, test etmemeye kıyasla kritik yararı olduğu sonucuna varmıştır. Asemptomatik hastaların oranının yüksekliği dikkate alındığında, sadece klinik bulgulara dayalı tanının yüksek sayıda yalancı-negatifliklere de neden olacağı iddia edilebilir. Panel aynı zamanda, yalancı-negatifliklerin, test etmenin olası bir zararı olabileceğini değerlendirmiştir. Yalancı negatif test sonuçları semptomatik bireylerin izolasyon/karantina yönergelerine uymamasına neden olabilir. Maalesef, dahil edilen çalışmalarda yalancı negatifliklerin oranını doğrudan ortaya koyan veri bulunmamaktadır.

Ek Değerlendirmeler: SARS-CoV-2 testi hem hastalar hem de sağlık sunucuları açısından uygundur. Bununla birlikte bazı bölgelerde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: SARS-CoV-2 testi, toplumdaki tüm semptomatik hastalar için önerilmektedir. Bununla birlikte, test sarflarının-örnek toplama araçlarının ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) yetersizlikleri, öncelikli olarak kimlerin test edileceğini değiştirebilir. Kaynaklar dikkate alındığında, öncelikli olarak yüksek riskli grupların test edilmesi gerekebilir. CDC, IDSA ve diğer organizasyonlar, şüpheli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kimlerin öncelikli olduğunu yayınlamışlardır. Toplumda, özellikle hafif-orta şiddette belirtileri olan hastalarda yalancı-negatif NAAT sonuçlarının sıklığını ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo-1. COVID-19 Uyumlu Semptomlar

Semptomlar, virüsle karşılaşma sonrası 2-14 günde ortaya çıkabilir Bu belirtilerin biri ve kombinasyonları olan hastalarda COVID-19 olabilir*	<i>Sadece solunum belirtileri</i> <ul style="list-style-type: none">• Öksürük• Nefes darlığı veya nefes almada güçlük <i>VEYA aşağıdaki belirtilerden en az ikisi</i> <ul style="list-style-type: none">• Ateş• Üşüme• Üşüme ile birlikte tekrar eden titreme• Kas ağrısı• Baş ağrısı• Boğaz ağrısı• Yeni gelişen tat/koku alma duyusu kaybı
--	---

Çocuklar, erişkinlerle benzer belirtiler gösterir ancak genellikle hastalık hafif seyreder

*Bu listeye tüm belirtiler dâhil değildir

Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus.

ÖNERİ 2

COVID-19'dan şüphelenilen, grip benzeri hastalığı veya üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olan semptomatik bireylerden SARS-CoV-2 RNA testi için nazofarengeal VEYA burun orta meatus VEYA nazal sürüntülerin alınması, tek başına orofarengeal sürüntülere VEYA tükürük örneklerine tercih edilmelidir (koşullu öneri, kanıt kesinliği çok düşük).

- Yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle örnek türlerinin kombinasyonunun test edilmesini işaret etmez.
- Semptomatik hastalar, COVID-19 ile uyumlu en sık belirtilerin en az birine sahip hastadır (Tablo-1).

Kanıtın Özeti: On üç çalışma bu öneriyi vurgulamış ve örnek türüne dair değişik tanımlamalar yapmışlardır (Ek C). Kanıt analizinde tutarlılığı sağlamak açısından, belirtilen örnek türleri nazofarengeal (NF), orta meatus (OM), nazal, boğaz veya tükürük olarak gruplandırılmıştır. "Nazal" örnek alım tekniğinin tanımlanmadığı çalışmalarda bununla derin-nazal veya nazofarengeal değil anterior nazal örneğin kastedildiği kabul edilmiştir. Tükürük toplama yöntemleri de birbiriyle uyumsuzdur. Öksürtülerek alınan örneklere dair tükürük çalışmaları, olasılıkla tükürük ve balgam karışımı içermesi nedeniyle analizden çıkartılmıştır. Dil sürüntülerine dair analizler de çıkartılmıştır. Tüm örneklerin aynı hastadan aynı zamanda alınmadığına, semptomların başlangıcından itibaren örneklerin alınmasına kadar geçen sürenin tüm çalışmalarda belirtilmediğine ve SARS-CoV-2 pozitif sonuçların tanımlanmasında farklı yaklaşımların varlığına (klinik değerlendirme, farklı gen hedeflerinin tespiti, nükleik asit sekans analizi vb) dikkat çekmek yerinde olur.

Toplam 11 raporda farklı örnek türlerinin test doğruluğuna dair veri sunulmuştur: Sekizinde iki veya daha fazla örnek türü için karşılaştırmalı veri sunulurken üçünde sadece bir örneklem alanı için veri sağlanmıştır. Karşılaştırmalı veri sunan çalışmalarda NF, OM veya nazal örnekleme kıyasla oral örneklemin duyarlılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. İki çalışma, nazal sürüntü örneklerini doğrudan referans yöntem olan NF sürüntü örnekleri ile karşılaştırmış ve nazal örneklerin duyarlılığının NF örneklerle benzer olduğu sonucuna varmıştır. Tu ve ark. çalışmasında hastaların kendilerinin aldığı OM ve nazal örnekleri karşılaştırmış, Peres ve ark. ise sağlık merkezinde alınan OM örneğini değerlendirmiştir. İki ayrı çalışma, tanısal test doğruluğu verisi sunmadan dolaylı kanıt ortaya koymuştur. Osterdahl M. ve ark., semptomların başlangıcından sonra üçüncü günde alınan boğaz örneklerinin negatif, dördüncü günde ise pozitif olduğu üç hasta bildirmiştir. Zou L. ve ark., boğaz sürüntü örneklerine kıyasla burun örneklerinde daha yüksek viral yük tespit etmiştir. Tek bir çalışmada NF sürüntü örnekleri ile saf tükürük örneklenmesi karşılaştırılmış; tükürüğün duyarlılığı %85 [%95 CI %69-94] bulunmuş, PCR Ct değerine göre daha düşük viral yüke sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, farklı örnek türleri arasında dolaylı karşılaştırma yapılması ve aralarındaki tutarsızlıklar gibi belirtilen çekinceler nedeniyle, panel bu önerinin kanıt kesinliğini çok düşük olarak değerlendirilmiştir.

Faydalar ve Zararlar: Solunum virüslerinin NAAT ile tespiti için uzun zamandır tercih edilen üst solunum yolu (ÜSY) örneği NF sürüntü örnekleridir. Alternatif ÜSY örneklerinin kullanımının olası zararları yalancı negatif test sonuçları olabilir ki bu da kontrolsüz SARS-CoV-2 bulaşmasına neden olabilir. Alternatif yöntemlerin bir olası yararı, nazal, OM ve boğaz sürüntüleri veya tükürüğün, NF örneklere kıyasla daha az invazif oluşudur. Ek olarak, öksürüğü indüklemeyen örneklerin alınmasında personelin KKE gereksinimi daha az olabilir. Son olarak, NF örnek dışındaki örnekler hastaların kendileri tarafından alınabilir ki bu da sağlık çalışanının enfeksiyöz damlacıklara ve damlacık çekirdeklerine maruziyet riskini azaltır.

Ek Değerlendirmeler: Influenza ve respiratuvar sınırsız virüs çalışmalarından elde edilen dolaylı kanıtlar, anterior nazal ve OM sürüntüleri gibi alternatif nazal kavite örnekleme yöntemlerinin, NF sürüntülerle benzer duyarlılıklara sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Referans yöntem olarak NF sürüntü alınması, karşılaştırılan yöntemin değerlendirilmesinde yan tutmaya neden olacaktır. Tükürük, kolay alınabilen bir örnek olup son zamanlarda SARS-

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

CoV-2 tespiti için kullanımına dair ilgi artmıştır. Bu literatür derlemesinin yapıldığı esnada örnek türü olarak saf tükürük kullanan tek çalışma bulunmaktaydı. Örnek alınmasının kolaylığı nedeniyle, bu örnek türü ümit vaat etmektedir. Panel, birçok çalışmanın bunu izleyeceğini öngörmektedir, bu çalışmalar sonraki rehber güncellemelerine dâhil edilecektir. Panel, nazal sürüntüler ve OM sürüntülerinin tükürüğe tercih edilmesi gerektiğine dair dolaylı kanıtları diğer solunum virüslerinden elde etmiştir. Ek olarak, tükürük karmaşık bir matris olduğundan laboratuvarların, örnek transportu esnasında RNA stabilitesini ve kendi yöntemleri ile nükleik asit ekstraksiyonunun etkinliğini dikkatle değerlendirmesi gerekecektir. Örneklerin kombinasyonunu değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: Her ne kadar orofarengal sürüntüler veya tükürük COVID-19 tanısı için kullanılabilirse de mevcut kanıtlar ve diğer solunum virüslerinden elde edilen dolaylı kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, anterior burun, OM veya NF sürüntülerin alınmasının duyarlılığının daha yüksek olacağı anlaşılmaktadır. Hâlihazırda orofarengal sürüntü veya tükürük örneklerinin tek başına kullanımını destekleyecek kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 tespiti için örnek türü olarak tükürüğün kullanıldığı çalışmaların artması beklenmektedir. Eküvyonlar, transport vasatları ve KKE gibi sarfların yetersizliği dikkate alındığında, alternatif örnek toplama araç ve yöntemlerinin dikkatle değerlendirilmesi kritik bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır. NF sürüntü alınması, ticari SARS-CoV-2 test platformlarında sıklıkla kullanılan öncelikli örnek türü olsa da, mevcut kanıtlar, klinik uygulamalar ve test kaynaklarına ulaşılabilirlik dikkate alındığında panel, nazal pasajların örneklenmesinde karşılaştırılabilir alternatif yöntemler bulunabileceğine inanılmaktadır. Klinik laboratuvarlar, farklı örnek türlerinin kullanımını valide etmelidir. Tükürükle yapılacak ilerideki çalışmalar, örnek alım yöntemlerini, örnek transportunu ve örneğin işlenmesi için gereken şartları açıkça anlatmalıdır. Buradan hareketle, bu işlemlerin standardizasyonu kritik olacaktır.

ÖNERİ 3

COVID-19'dan şüphelenilen, grip benzeri hastalığı veya ÜSYE olan semptomatik bireylerden SARS-CoV-2 RNA testi için nazal VEYA burun orta meatus sürüntü örnekleri hastaların kendileri VEYA sağlık hizmeti sunucuları tarafından alınabilir. (Koşullu öneri, kanıt kesinliği düşük)

- Örneğin uygun şekilde alınması ve laboratuvara transportu kritiktir. Sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 test edilmesi için talimatlar Tablo-2'de (orijinal kılavuzda tablo 4) verilmiştir.
- Kendinden örnek alacak hastalara açık ve anlaşılır şekilde, adım adım tüm basamakların açıklandığı bir sunum verilmelidir. Bu sunum kısa bir video olabileceği gibi resimli bir broşür de olabilir.
- Kendinden örnek alma çalışmalarının çoğu, bir sağlık çalışanının varlığında gerçekleştirilmiştir.
- Nazal ve orta meatus sürüntülerinin sağlık çalışanı tarafından alınmasına alternatif olarak hastaların kendileri tarafından alınmasına dair kanıtlar, semptomatik hastaların değerlendirilmesinden elde edilmiştir. Henüz asemptomatik hastaların kendilerinden aldıkları örneklerle dair veri bulunmamaktadır.
- Semptomatik hastalar, COVID-19 ile uyumlu en sık belirtilerin en az birine sahip hastadır (Tablo-1).

Kanıtın Özeti: Bu öneri kohort çalışmalarına dayanmaktadır (Ek D). İlk çalışmada, test doğruluğu sonuçları, kendi kendine alınan non-invaziv örneklerin standart olarak sağlık çalışanları tarafından alınan NF sürüntülerle karşılaştırılmasından elde edilmiştir. Kendi kendine örnek alımı için çalışmaya katılanlara talimatlar verilmiş ve kendilerinden sırasıyla dil, burun ve OM sürüntüleri almaları istenmiştir. Dil örnekleri naylon-flok eküvyonlarla alınmıştır. Nazal örnekler, iki taraftan köpük eküvyonla alınmıştır. Orta meatus örnekleri naylon-flokeeküvyonlarla iki taraflı olarak alınmıştır. Hastanın kendinden örnek alması tamamlandıktan sonra bir sağlık çalışanı tarafından ince tel üzerinde bulunan polyester uçlu eküvyon ile NF örnekler alınmıştır. İkinci çalışmada gönüllü COVID-19 örnek toplama kliniklerine başvuran hastalara önce kendilerinin kendi nazal ve boğaz sürüntülerini aldıktan sonra sağlık çalışanı tarafından burun, boğaz veya orofarengal sürüntü alınması seçeneği sunulmuş, sonuçların uyumu

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

karşılaştırılmıştır. Üçüncü çalışmada gözlem altında alınan oral sıvı örneklenmesi, gözlem altında alınan derin nazal sürüntüler, gözlemsiz alınan oral sıvı örnekleme ve sağlık çalışanınca alınan NF sürüntüler karşılaştırılmıştır. Bu analizde, indeks test de dâhil olmak üzere tanımlanan örnek alma yöntemlerinden herhangi biri ile elde edilen herhangi bir pozitif test gerçek pozitif olarak değerlendirilmiştir. Her ne kadar çalışmanın sonuçları “oral sıvı” sonuçlarını raporlamışsa da bu örneklerin balgamla karışık olması olasıdır. Son olarak panel, örneklerin evden laboratuvara taşınması esnasında universal transport vasatı (UTM) içinde örneğin saklanması iyi stabilite sağladığı ve kendi kendine alınan örneklerle sağlık çalışanınca alınan örneklerin karşılaştırılabilir miktarda virüs bulunduğunu belirten, evde toplanan örneklerle ilgili olarak FDA’ya sunulan yayımlanmamış veriyi de değerlendirmiştir.

Önerileri geliştirmede değerlendirilen çalışmalar küçük ve heterojendi. Heterojenite kaynakları arasında değişik eküvyon ve transport vasatlarının kullanımı yanı sıra kendi kendine tek taraflı veya çift taraflı burun örneği alımı yer almaktaydı. Semptomların başlangıcından itibaren örnek alınmasına kadar geçen süre önemli olmakla birlikte mevcut veride yeterince ortaya konmamıştı. Belirtilen çekinceler ve aynı hasta popülasyonunda farklı örnek tiplerinin doğrudan karşılaştırılmasına dair veri bulunmaması nedeniyle panel, önerinin kanıt kesinliğinin düşük olduğunda hemfikir olmuştur.

Faydalar ve Zararlar: Panel, sağlık çalışanlarının örnek alımı esnasında hastaların damlacıkları ve olası damlacık çekirdekleri ile yakın temasının önlenmesine büyük önem vermektedir.

Anterior nazal sürüntüler, OM sürüntüleri ve tükürük (öksürtülmeden alınan) gibi kendi kendine alınan örneklerin, sağlık çalışanının temas riskini, maske veya respiratör kullanım gerekliliğini azaltacağı farz edilmiştir. Genel olarak, hastaların kendileri tarafından örnek alımı ile tespit edilen duyarlılık, sağlık çalışanlarınca alınanla benzer idi.

Ek Değerlendirmeler: Kendi kendine örnek alımının diğer yararları arasında sağlık sistemi dışında test yapılabilirliğini arttırması ve hasta memnuniyetinin artması yer almaktadır. Kendi kendine örnek alınmasına dair çekinceler arasında hastaların örnek alım yöntemleri konusunda deneyimsizliği, dokümantasyon eksikliği, uygunsuz örnek alımı ve/veya taşınmasının neden olabileceği geçersiz sonuçlar yer almaktadır.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: Veriler kısıtlı olsa da sağlık çalışanı tarafından alınan ve hastanın kendi kendine aldığı nazal veya OM sürüntü örnekleri benzer oranlarda SARS-CoV-2 tespitine olanak vermektedir. NF sürüntülerin kendi kendine alınması pek olası görünmemektedir. Klinik örneklerin alımında çoklu strateji kullanımının avantajları arasında özellikle KKE’nin yetersizliği durumunda sağlık çalışanının veya diğer hastaların temasını azaltması veya sağlık sistemine erişimi güç olan hastalardan örnek alınabilmesi yer almaktadır. Kendi kendine alınan non-invaziv örneklerle (nazal, orta meatus ve boğaz sürüntüleri ve tükürük) sağlık çalışanı tarafından alınan NF sürüntülerin karşılaştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Semptomların başlangıcından itibaren değişik zamanlarda alınan örneklerin karşılaştırıldığı, tek veya iki taraflı örneklemin karşılaştırıldığı, farklı örnek toplama yöntemleri ile tespit edilen virüs sayısının karşılaştırıldığı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Semptomatik ve asemptomatik bireylerde örnek alma yöntemlerinin karşılaştırılması da gereklidir. Son olarak, asemptomatik bireylerde evde örnek alımı ve çocuklarda velilerin sürüntü örneği alması karşılaştırılmalıdır.

Tablo-4 (orijinal kılavuzda tablo 4). Sürüntüden SARS-CoV-2 testi için genel talimatlar

	Nazofarengeal*	Orofarengeal	Orta Meatus	Nazal/Anterior Burun
Kim alır	Sağlık çalışanı	<ul style="list-style-type: none">Sağlık çalışanıSağlık çalışanı gözetiminde hastanın kendisi	<ul style="list-style-type: none">Sağlık çalışanıSağlık çalışanı gözetiminde hastanın kendisi	<ul style="list-style-type: none">Sağlık çalışanıSağlık çalışanı gözetiminde hastanın kendisi
Malzeme	Plastik veya metal gövdeli, flok, sentetik fiber mini-	Plastik gövdeli sentetik fiber eküvyonlar	Flok konik uçlu eküvyon	Plastik gövdeli flok, sentetik fiber veya köpük eküvyon

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

	uçlu eküvyonlar			
Nasıl alır	<p>1. Hastanın başı geriye doğru 70° yatırılır</p> <p>2. Fleksibl gövdeli mini uçlu eküvyon damağa paralel şekilde (yukarı doğru değil) burun deliğinden;</p> <p>a. Direnç hissedene kadar</p> <p>b. Sokulan mesafe hastanın kulağından burun kenarına kadar olan mesafeye eşit olana kadar sokulur.</p> <p>3. Eküvyon nazikçe çevrilerek sürtülür.</p> <p>4. Sekresyonları absorbe etmesi için eküvyon birkaç saniye yerinde bırakılır.</p> <p>5. Kendi etrafında çevrilerek yavaşça dışarı çıkartılır.</p> <p>6. Hemen transport vasatı içeren steril tüpün içine konur.</p> <p>OF ile birlikte alınacaksa tek tüpe yerleştirilir → kaynakların sınırlı kullanımı için</p>	<p>1. Eküvyon posterior farinks ve tonsiller bölgeye sokulur.</p> <p>2. Posterior farinks ve bilateral tonsillerin üzerine eküvyon sürülür. Dile, dişlere ve yanaklara değmemesine dikkat edilir.</p> <p>3. Hemen transport vasatı içeren steril tüpün içine konur.</p> <p>OF ile birlikte alınacaksa tek tüpe yerleştirilir → kaynakların sınırlı kullanımı için</p>	<p>1. Hastanın başı geriye doğru 70° yatırılır.</p> <p>2. Eküvyon kendi etrafında nazikçe döndürülürken yaklaşık 2,5 cm kadar, güvenli durma noktası dışarı değene dek burun deliğinden doğrudan arkaya (yukarı doğru değil) doğru sokulur.</p> <p>3. Eküvyon birkaç kere döndürülerek duvarlara sürülür.</p> <p>4. Sekresyonları absorbe etmesi için eküvyon birkaç saniye yerinde bırakılır.</p> <p>5. Aynı eküvyonla her iki burun deliğinden örnek alınır.^φ</p> <p>6. Hemen transport vasatı içeren steril tüpün içine konur.</p>	<p>1. Eküvyon burun deliklerinden yaklaşık 1 cm içe sokulur.</p> <p>2. Döndürülerek 10-15 saniye yerinde tutulur.</p> <p>3. Aynı eküvyonla diğer burun deliğinden de örnek alınır.</p> <p>4. Hemen transport vasatı içeren steril tüpün içine konur.</p>

*Dikkat: Nükleik asit amplifikasyonunu bozabilecek maddeler içerebilen kalsiyum alginat veya tahta gövdeli eküvyonları KULLANMAYIN. Rayon eküvyonlar tüm moleküler platformlarla uyumlu olmayabilir. Test validasyonu esnasında laboratuvarlar örnek alım materyallerinin uyumunu doğrulamalıdır.

^φÇocuklarda: Çocuk hastalarda eküvyonun sokulma mesafesi değişir. Durdurucuları olan eküvyonlar kendi kendine OM örneği alınmasını kolaylaştırır. İki taraftan OM örneği alınması her zaman yapılmayabilir.

ÖNERİ 4

COVID 19 alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) şüphesi olan yatan hastalarda SARS-CoV-2 RNA testi için başlangıçta alt solunum yolu (ASY) örneği yerine ÜSY örneği (nazofarengeal sürüntü vb) alınmalıdır. ÜSY örneğinde sonuç negatifse ve klinik şüphe sürüyorsa; yeni bir ÜSY örneği yerine ASY örneği (balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), trakeal aspirat vb) alınmalıdır (koşula bağlı öneri, kanıt kesinliği çok düşük).

- Hasta bakım ve izolasyon kararlarına olan etkisi bakımından SARS-CoV-2 NAAT sonuçlarının zamanında raporlanması kritiktir. Hastane ortamında sonuçların örnek alınmasından sonraki 24 saatte raporlanması tercih edilir.

Kanıtın Özeti: Aynı hastadan ardışık olarak hem ÜSY, hem de ASY örneklerinin alındığı dokuz çalışma incelendi. İkisinde viral yük raporlanmış; duyarlılık raporlanmamıştı. Yedi çalışmada duyarlılık raporlanmıştı; bunların üçü vaka kontrol çalışmasıydı; bir çalışmada da sonuçlar hasta değil örnek başına raporlanmıştı. Karar sürecini açıklamak için üç kohort çalışması kullanıldı. Çalışmalarda örnek türü farklıydı; ÜSY örnekleri olarak boğaz ve burun sürüntüsü ve ASY örnekleri olarak balgam ve BAL sıvısı alınmıştı. Üç kohort çalışmasının ÜSY örneklerine karşılık ASY örneklerini karşılaştıran özet istatistikleri Tablo-3'de (orijinal kılavuzda tablo 6) gösterildi. Çalışmaların hiçbirinde hastalığın klinik gidişine göre örnek toplama zamanı raporlanmamıştı ve farklı tanısal referans standartlar kullanılmıştı. Bunların sonucunda ÜSY örneklerine karşılık ASY örneklerinin karşılaştırmasında test doğruluğunun kesinlik düzeyi çok düşük oldu.

Faydalar ve Zararlar: Kanıtlar ASY örneklerinin test edilmesinin hatalı negatif sonuç sayısını azaltarak SARS-CoV-2 RNA testinin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. Verilerin analizinde hatalı negatiflerin sayısının en düşük olmasının en önemli öncelik olduğu düşünülmüştür. Bu yaklaşım test sonucunun kişi ve topluma etkisi yönünden de önemlidir. ASY örneklerinin test edilmesinin faydası enfeksiyonu olan ve tespit edilemeyen; böylece diğer kişiler için risk oluşturan hastaların sayısının azaltılmasıdır. Enfekte kişilerde ASY örneklerinin toplanmasının riskleri ise; aerosolizasyon ve KKE gereksiniminin artmasıdır.

Ek Değerlendirmeler: Klinik yönden COVID-19 pnömonisi şüphesi bulunan ve hastanede yatan hastalarda gerçek enfeksiyonun bulunma olasılığı oldukça yüksektir. ASY örnekleri hospitalize olan, özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar için geçerli olan örneklerdir. ASYE belirti/bulguları olan hastalarda örnek almanın uygulanabilirliği de değerlendirilmiştir. Hastaların tümünün balgam çıkarması mümkün olmayabilir; KKE temini invaziv örnek alma yöntemlerinin uygulanmasını sınırlayabilir; tüm laboratuvarlar ASY örneklerinin test edilmesinde validasyonu olan yöntemler kullanmıyor olabilir. Entübe hastalarda BAL yerine trakeal aspirat alınması daha kolay olan örneklerdir. Bazı hastalarda ASY örneklerinin alınması oldukça kolaydır ve nazofarengeal sürüntü alınmasına gerek olmaz. Aerosol riskinden dolayı indüklenen balgam örneğinden kaçınılmalıdır. ASY örneklerinde özellikle kullanılan testin bu örnek çeşitleri için validasyonunun olup olmaması da önemlidir.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: ASY örnekleri ile duyarlılığın artması, daha doğru klinik ve enfeksiyon kontrol kararlarının verilmesini sağlar; ancak ASY örneklerinin alınması ile ilgili zorluklardan ötürü, hem ÜSY, hem de ASY örneklerinin alınmasını içeren bir tanısal strateji önerilmektedir; böylece ASY örneklerinin alınmasına daha az ihtiyaç duyulacaktır. COVID-19 pnömonisi tanısında ÜSY ve ASY örneklerinin doğruluğunu değerlendirmek için aynı hastadan örneklerin aynı anda ve birlikte alındığı çok merkezli, büyük karşılaştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır. NF sürüntü ve balgamın aynı anda toplanması önemlidir. Çalışmalar örnek toplama zamanının semptomların başlangıcı ile ilişkisini değerlendirmeli; yaygın olan valide yöntemler ve COVID-19 ASY enfeksiyonu için standart tanım kullanılmalıdır.

Tablo-3 (orijinal kılavuzda tablo 6).

Üst solunum yolu örnekleri	Duyarlılık: 0.76 (%95 CI: 0.51 to 1.00) Özgüllük: 1.00 (%95 CI: 0.99 to 1.00)
Alt solunum yolu örnekleri	Duyarlılık: 0.89 (%95 CI: 0.84 to 0.94) Özgüllük: 1.00 (%95 CI: 0.99 to 1.00)

ÖNERİ 5

Klinik yönden COVID 19 şüphesinin düşük olduğu semptomatik kişilerde tek bir viral RNA testi yapılmalıdır; testin tekrarlanmaması önerilmemektedir (koşullu öneri, düşük kanıt kesinliği).

- Düşük klinik şüphe ile ilgili karar, bölgeye ait epidemiyolojik veri ve klinik değerlendirme birlikte gözönüne alınarak verilir.
- Semptomatik hastada Tablo-1'deki COVID-19 ilişkili, en sık görülen semptomlardan en az birinin bulunması beklenir.

ÖNERİ 6

Klinik yönden COVID-19 şüphesinin orta veya yüksek olduğu semptomatik kişilerde başlangıçtaki viral RNA testi negatif sonuçlandırıldığında viral RNA testi tekrarlanmalıdır (koşullu öneri, düşük kanıt kesinliği).

- Orta/yüksek klinik şüphe kararı hastanede olma ve klinikle uyumlu belirti/bulguların sayısı, ciddiyeti ve zamanlaması esas alınarak verilir.
- Tekrar testi; başlangıçtaki NAAT sonucu negatif gelince ve ilk testten genellikle 24-48 saat sonra istenmelidir.
- Hastada ASYE belirti/bulguları varsa; tekrar testi için; farklı örnek, tercihen ASY örneğinin alınması düşünülmelidir.
- Semptomatik hastada Tablo-1'deki COVID-19 ilişkili, en sık görülen semptomlardan en az birini bulunması beklenir.

Kanıtın Özeti: Bu öneriler üç kohort çalışmasını temel almaktadır (Ek F). Bu çalışmalarda ASYE bulguları olan semptomatik hastalardan alınan NF sürüntülerinde NAAT testleri çalışılmıştır. Tanısal referans standart metagenomik dizileme ile SARS-CoV-2 tespitidir. İlk NAAT sonucu negatif ise, tekrar testi için 2-3 gün sonra ikinci NF sürüntü örneği alınmıştır. Tek teste karşılık tekrar testi sonuçlarına ait özet istatistikler tablo-4'de (orijinal kılavuzda tablo-7) verilmektedir. Tekrar testlerinin hasta ve topluma etkileri, fayda ve zararlarını değerlendiren çalışma bulunamamıştır. Tek teste karşılık tekrar testinin sonuçlarının direkt değerlendirmesinin eksik olması ve değerlendirilen çalışmalardaki hasta sayılarının düşük olmasından dolayı kanıt kesinliği düşüktür.

Faydalar ve Zararlar: Hastanelerde COVID-19 hastalarının hatalı tanı almasının (hatalı negatiflik) önlenmesi önemlidir. Hatalı olarak COVID-19 negatif tanımlanan hastalar virüsü topluma, hastanede sağlık çalışanlarına ve diğer hastalara bulaştırma riski taşımaktadır. Hatalı negatiflik oranının < %2 olması kabul edilebilirdir. Tekrar testi yapılmasına göre tek test yapılması klinik şüphenin düşük olduğu grupta 1000 olguda yaklaşık 10-20 hatalı negatiflik oranına yol açarken, klinik şüphenin orta ve yüksek olduğu grupta daha yüksek hatalı negatiflik oranına (1000 olguda > 60) yol açmaktadır.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

Ek Değerlendirmeler: Birçok faktör mevcut verilerin tekrar testine karşı ya da yanında yorumlanmasını etkilemektedir. Öncelikle seçilen çalışmalar epidemiyolojik ve klinik açıdan COVID-19 olasılığının yüksek olduğu hastaları içermektedir. Hastalığın prevalansını dikkate almak önemlidir. Hastalığın prevalansı azaldıkça, tanısal bir testin negatif kestirim gücü yükselir. Dolayısıyla, düşük hastalık prevalansının olduğu bölgelerde tek bir negatif COVID-19 testi sonucunun kestirim gücü, yüksek hastalık prevalansının olduğu bölgelerdekine göre daha yüksektir. Çalışmalarda kullanılan kitlerin performansının ticari NAAT platformları ile karşılaştırılabilir olduğu varsayılmıştır. Tekrar testinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda farklı altın standartlar, örneğin göğüs BT bulguları; NF sürüntüsünden daha az duyarlı olabilen boğaz sürüntüsü örnekleri kullanılmıştır. İkinci testin tanısal verimi aynı zamanda semptomların süresi ve örnek alınan klinik bölge ile de ilişkilidir. Klinik bulgular (örneğin pnömoni varlığı veya yokluğu) ve hastalığın ilerlemesine göre alternatif örneklerin örneğin ASY örnekleri gibi, alınması düşünülmelidir. Virüsün farklı anatomik bölgelerdeki dağılımı da test sonuçlarını etkilemektedir; virüs miktarı ASY örneklerinde daha yüksek olabilir.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: Klinik tanı için tekrar testine göre tek negatif SARS-CoV-2 testi sonucunun kestirim gücünü araştıran yüksek kalitede kanıtlara ihtiyaç vardır. Mevcut kanıtlar, klinik uygulamalar, test olanakları dikkate alındığında; solunum yolu örneklerinin tekrar moleküler testleri konusunda hasta ile ilgili klinik değerlendirme ile birlikte lokal epidemiyoloji verilerinin dikkate alınması önerilmektedir. Toplumda SARS-CoV-2 dolaşımının düşük oranlarda olduğu koşullarda COVID-19 için tipik bulguların olmadığı kişilerde tekrar testlerinin faydaları düşük olacaktır. Tekrar testinin yapılması durumunda örnek toplama bölgesi dikkatle değerlendirilmelidir. Yatan ve ayaktan hastalarda semptomların süresi ile tekrar testinin zamanı ve potansiyel faydalarının değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo-4 (orijinal kılavuzda tablo-7).

Tek test	Duyarlılık: 0.71 (%95 CI: 0.65 to 0.77) Özgüllük: 1.00 (%95 CI: 0.99 to 1.00)
Tekrar testi	Duyarlılık: 0.88 (%95 CI: 0.80 to 0.96) Özgüllük: 1.00 (%95 CI: 0.99 to 1.00)

ÖNERİ 7

IDSA paneli COVID-19 olduğundan şüphelenilen semptomatik bireylerde standart RNA testine karşı hızlı test (örn., test süresi ≤ 1 saat) yapılması yönünde ya da aksine bir öneride bulunmamaktadır (Bilgi boşluğu)

Kanıtın Özeti: Hızlı NAAT (34,56-59) kullanımının tanımlandığı yedi çalışma saptandı, bunlardan yalnızca ikisi EUA testler hakkında idi (60,61)(Ek G). Hızlı izotermal EUA'nın duyarlılık ve özgüllüğü standart laboratuvar yöntemlerine kıyasla %75-94 ve %99-100 arasında değişmekteydi.

Genel kanıtlar; enfekte hasta sayısının azlığı, tanımlanmış referans standartların yetersizliği ve aynı hastalarda karşılaştırma yapmak yerine farklı hasta gruplarından alınan örneklerde çalışılması nedeniyle kısıtlıdır. Erişilebilen çalışmaların hiçbirisi iki test tekniğini (hızlı ile standart) üçüncü bir tanısal altın standart ile karşılaştırmamıştır. İlave çoğu çalışma vaka kontrollü çalışmalar olduğundan testin doğruluğunu yapay olarak artırmaktadır [34, 56-59, 61]. Çalışmalarda klinik semptomların başlangıcı ile örneğin alınması arasında geçen süre ve testte kullanılan örnek bilgileri verilmemiştir. Ayrıca farklı hızlı testlerin performans ve doğruluğu tutarsızdır. Tüm bunlara dayanarak genel olarak hızlı testlerin hastalarda kullanılmasının güvenilirliği çok düşüktü.

Faydalar ve Zararlar: Hızlı testin en önemli yararı hasta hakkında zamanında klinik karar verilmesinin ve diğer kişilerin korunması için önlemlerin alınmasının sağlanmasıdır. Hızlı testlerin muhtemel zararı ise, duyarlılıklarının

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

hızlı olmayan testlerden düşük olması potansiyeli nedeniyle yanlış negatif sonuçların artmasına, tanı konulamamasına ve hastaların enfekte oldukları dönemlerde izole edilmemesine yol açabilmesidir.

Ek Değerlendirmeler: Hızlı NAAT tanımlarken, testin yapılması için gereken gerçek zaman, testin yapıldığı yer (hasta başında ya da klinik laboratuvarında, örneğin alınması ile testin çalışılmaya başlanması arasında ne kadar zaman geçtiği), o testin laboratuvarında hangi sıklıkta çalışıldığı, testlerin toplu mu çalışıldığı gibi faktörlerin dikkate alınması gerekir. EUA onaylı testler için, test için gereken zaman 15 dakika gibi kısa bir süre ile birkaç saat arasında değişmektedir.

CLIA-muaf EUA testleri arasında kullanımı çok kolay olan ve laboratuvar personeli olmayan kişiler tarafından hasta başında yapılabilen testlerin yanı sıra eğitimli kişiler tarafından klinik laboratuvarlarda yapılması gereken oldukça kompleks testler de bulunmaktadır. Laboratuvarında çalışılan testler toplu olarak (testlerin biriktirilip tek çalışmada sonuçlandırılması) ya da istem yapıldığında (test laboratuvara geldiğinde testin hemen çalışılması) çalışılmaktadır. İşin tamamlanma süresi test istem yapılırca çalışıldığında, biriktirerek çalışmaya göre hızlı olacaktır, ancak bu durumda laboratuvarında örneklerin laboratuvara ulaştığı anda bunları çalışacak yeterli personelin gündüz ve gece bulunması gerekir. Benzer şekilde toplu çalışmalarda işin tamamlanma süresi testin günde bir kez mi, vardiyada bir kez mi çalışıldığına, laboratuvarın 7/24 açık olup olmadığına bağlıdır. Tüm bu değerlendirmelerde sonra; bir saat veya daha az sürede çalışılan test panelleri ‘hızlı’ test olarak tanımlanırken, diğerleri ‘standart’ testler olarak tanımlanmaktadır.

Belirlenen çalışmalarda değerlendirilen hızlı testlerin çoğunda laboratuvarında geliştirilmiş “reverse transcription-loop mediated isothermal amplification” (RT-LAMP) teknolojisi kullanılmıştır. Bu RT-LAMP testleri ABD’de klinik kullanımda değildir ve EUA onaylı hızlı testlerin hiçbirisi RT-LAMP teknolojisini kullanmamaktadır. Tüm hızlı testlerin (EUA veya EUA dışı) aynı performans özelliklerine sahip olduğu düşünülemez. Bu nedenle, spesifik bir hızlı testten elde edilen veriyi tüm hızlı testlere genellemek mümkün değildir. Son çalışmalar bir hızlı EUA testinin laboratuvarında çalışılan testlerden daha az duyarlı olduğunu göstermiştir [60, 61].

Hızlı testleri değerlendiren mevcut çalışmaların kalitesi zayıf olduğundan klinik uygulamada kullanımlarına dair bir tavsiyede bulunmak mümkün değildir. Eğer hızlı NAAT’ler standart NAAT’ler ile eşdeğer performansla sapseler, klinik kararı etkileyecek bir zaman diliminde sonuç elde etmek mümkün olabilir. Standart NAAT’lerden daha az duyarlıysalar, hızlı NAAT’lerin yararı, alınacak yanlış negatif sonuçların yol açacağı yanlış klinik kararlar dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Hızlı testlerin incelenen çalışmalardaki doğruluğunun düşük olmasının; testin performans özelliklerinden mi, yoksa örnek türü (nazofarengeal ya da orofarengeal sürüntü), uygun olmayan örnek alma tekniği, direkt sürüntüden ya da transport besiyerinden çalışma (özellikle hasta başı testlerde önemli), ya da örneğin alındığı hastalığın evresi gibi dış nedenlerden mi kaynaklı olduğu belirgin değildir.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: Genel olarak, herhangi bir semptomatik hasta popülasyonunda, ayaktan ya da yatan hastalarda, hızlı testlerin standart nükleik asit amplifikasyon testleri ile performans özelliklerini karşılaştırmak için yetersiz bilgi vardır. Panel, şu anda kaliteli kanıtların bulunmaması nedeniyle COVID-19 olduğundan şüphelenilen semptomatik bireylerde hızlı NAAT’lerin lehine veya aksine bir öneride bulunmamaktadır. Hızlı SARS-CoV-2 testinin rolünün ve hızlı sonuçların klinik sonuçlara etkisinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hızlı ve standart testlerin klinik duyarlılık ve özgüllüğünü tanımlamak için geçerli sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalar yapılmalıdır. Her iki test için aynı örnek kullanılmalı, mümkün olmadığında ise ardışık toplanan örnekler araştırılmalıdır. Tanısal doğruluk semptomların süresi ve hastalığın ciddiyeti ile değerlendirilmelidir. Ek olarak tanısal referans standartlar açıkça tanımlanmalıdır. EUA hızlı testlerinin performans özellikleri, özellikle de CLIA-muaf olanlar, sahada toplanmalı ve laboratuvar çalışanı olmayan kişiler tarafından (gerçek yaşamda kullanıldığı gibi) uygulanmalıdır. Araştırmalar hızlı sonuçların, zamanında ve uygun tedavi gibi, klinik sonuç üzerindeki etkisini değerlendirmelidir.

ÖNERİ 8

IDSA paneli SARS-CoV-2 RNA testini COVID-19'a temas ettiği bilinen ya da şüphelenilen asemptomatik bireylerde önermektedir (Koşullu öneri, çok düşük kanıt değeri).

- Kesin maruziyet, laboratuvar onaylı COVID-19 vakası ile direkt temas olarak tanımlanır.
- Şüpheli maruziyet COVID-19 salgını yaşanan toplu bir ortamda çalışmak ya da bulunmak (uzun süreli bakımevi, fabrika, gemi seyahati vb) olarak tanımlanır.
- SARS-CoV-2'den etkilenme riski, farklı maruziyet koşullarında değişebilir.
- Bu öneri maruz kalan bireyin uygun KKE kullanmadığını varsayar.
- Asemptomatik hastaları test etme kararı, test kaynaklarının ulaşılabilirliğine bağlıdır.

Kanıtın Özeti: SARS-CoV-2'ye maruz kalan asemptomatik bireylerin test edilmesi ya da edilmemesine karşı stratejiyi doğrudan değerlendiren herhangi bir çalışma tespit edilmedi. Bu nedenle, test yapılmasının önceden belirlenmiş sonuçlar üzerindeki etkisi doğrudan değerlendirilemedi. Ayrıca asemptomatik bireylerde SARS-CoV-2 NAAT'lerin performansını doğrudan değerlendiren test doğruluk çalışmaları da tespit edilmedi. Bununla birlikte, asemptomatik veya pre-septomatik hastaların, semptomatik olanlarla karşılaştırıldığında benzer viral yüklerle ve saçılma sahip olabileceğine dair kanıtlara dayanarak [15, 62, 63], panel, semptomatik hastalardan elde edilen test doğruluğu verilerinin asemptomatik popülasyonlara uygulanabileceğini kabul etti. Bu nedenle asemptomatik gruplarda COVID-19'un ön test olasılığının veya prevalansının belirlenmesi gerektiğine karar verdi.

COVID-19 prevalansını asemptomatik bireylerde, ev halkı [15, 17, 19], huzurevi salgını[14], bir gezinti gemisinde karantinaya alınan yolcuların aktif sürveyansı veya ülkeye dönüş yapan uçakların yolcuları [18], COVID-19 pozitif hastalarla yakın temasta olan hastane çalışanları [13], ve COVID-19 salgını olan restoran müşterileri ve çalışanları [16] arasında, bildiren çalışmalar değerlendirildi. Genel olarak test öncesi önemli bir bulaş şüphesi varlığında prevalans %10-50 arasında değişmekteydi. Tek testlerin ve test tekrarlarının özet istatistikleri tablo-5'de (orijinal kılavuzda tablo-8) ve Ek H 'de gösterilmiştir.

Bireysel temas ile ilgili bilgilerin kanıt olarak sınırlı olduğu kabul edilmektedir. Genel olarak tüm bu kısıtlamalar nedeniyle kanıtlar çok düşük değerdedir.

Faydalar ve Zararlar: Maruziyet ya da şüpheli maruziyetli asemptomatik bireylerin test edilmesi pozitif olanların izole edilmesini sağlar. Kurum içerisinde ya da daha geniş bir topluluk salgınında, izolasyon daha fazla bulaşın azalmasını sağlar. Aslında enfekte olan temaslı bireyde yanlış negatif NAAT sonucu, bu bireyin kendini enfekte olmamış kabul ederek, diğer kişilere farkında olmadan SARS-CoV-2 bulaştırmasına yol açabilir. Yetersiz kanıt nedeniyle, temas sonrası negatif bir sonuç karantinanın sonlandırılması anlamını taşımaz. Bazı bireyler halen inkübasyon döneminde olabileceklerinden, aktif olarak virüs saçabilir ve yanlış olarak kendilerini enfekte-değil kabul edebilirler. Sonuç olarak, temas sonrası negatif test karantinaya engel değildir. Ancak pozitif bir sonuç, izolasyon, izlem, kohortlama gibi önlemlerin alınmasına sağlar.

Ek Değerlendirmeler: Asemptomatik bireylerde tanısal test performansı belirlenmemiştir. Genel test duyarlılığının %75-%95 arasında [35, 36, 38-40, 44] olduğu varsayılırsa, yanlış negatiflerin olması beklenen bir durumdur. Temaslı asemptomatik bireylerin test edilmesinin de bir maliyeti vardır, çünkü test sonucundan bağımsız olarak karantina devam edecektir ve test yapmak bu uygulamayı değiştirmeyeceğinden maliyeti artıracaktır. Yakın temas tanımları için de veriler sınırlıdır. Belirli bir maruziyetin risk sınıflandırması, halk sağlığı yetkililerine danışılarak yapılabilir. CDC, sağlık hizmeti maruziyeti ve maruziyet risklerinin sınıflandırılması konusunda kılavuz yayınlamıştır[64].

Bilinen ya da şüpheli bir COVID-19 vakası ile temastan sonra asemptomatik temasının ideal test zamanı da bilinmemektedir. Zamanlama, devam eden maruziyetlerde, ev halkı temaslıları için daha da karışık hale gelmektedir. SARS-CoV2 ortalama inkübasyon süresi beş gündür[65]. Bu nedenle temas sonrası test için, teması takiben 5-7 gün sonrası uygun olabilir. Ayrıca önemli maruziyet veya yakın temas tanımını bildiren veriler de sınırlıdır. Bilinen bir

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

temas varlığında maruziyetin süresi ve COVID-19 hastasının klinik semptomları (örn; öksürük) da risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklikleri: Bilinen ya da şüpheli teması olan asemptomatik bireylerin test edilmesi yerel halk sağlığı birimleri ile birlikte koordine edilmelidir. Özellikle asemptomatik ya da pre-semptomatik enfeksiyon bilgisinin, ev içerisinde hassas bireyler, toplu yaşanan yerler ya da hastane ortamının tıbbi takibi için gerekli olduğu durumlarda test endikedir.

Sağlık hizmeti sırasında uygun KKE olmadan maruziyeti olan sağlık çalışanlarına özellikle önem verilmelidir. Uygun KKE ile tanımları CDC web sayfasında bulunmaktadır[66]. Asemptomatik popülasyonlarda test stratejileri ile ilgili, maliyet analizi ile birlikte karşılaştırmalı çalışmalara (tercihen randomize kontrollü çalışmalar) ihtiyaç vardır. COVID-19'a maruz kalan asemptomatik bireylerin testinde ideal zaman ve örnek toplama yöntemine yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Ek olarak test yapılmasını gerektirecek maruziyetlerin de daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır. COVID-19'un erken tanısının, tedavi sürecine müdahale etme ve enfeksiyon seyrini değiştirme (örn. ciddi pnömoniye önleme) fırsatı olup olmadığı gösterilirse, temaslı kişilerin taranması için haklı bir gerekçe olabilir.

Tablo-5 (Orijinal kılavuzda tablo-8). GRADE Özet bulguları ile SARS CoV-2 PCR için Prevalans/Pre-Test %10 %25 ve %50 Olasılık için Test Doğruluk Sonuçları yer almaktadır. Bu tablo, 1000 kişilik bir varsayım popülasyonunda gerçek ve yanlış pozitifler ile negatiflerin hesaplanması için duyarlılık ve özgüllük tahminlerinin uygulanmasına dayanmaktadır.

Duyarlılık	0.75 (%95 güvenlik aralığı: 0.55 – 0.95)				
Özgüllük	0.99 (%95 güvenlik aralığı: 0.99 – 1.00)				
Sonuç	Test edilen 1000 hastada etkisi ^d			Hasta sayıları (çalışmalar)	Testin doğruluğu (kanıt değeri)
	Pre-test olasılık %10	Pre-test olasılık %25	Pre-test olasılık %50		
Gerçek pozitifler (COVID-19 hastalar)	75 (55-95)	188 (138-238)	375 (275-475)	385 (6)	ÇOK DÜŞÜK ^{abc}
Yalancı negatifler (hatalı olarak COVID-19 değil olarak sınıflandırılanlar)	25 (5-45)	62 (12-112)	125 (25-225)		
Gerçek negatifler (COVID-19 olmayan hastalar)	900 (891-900)	750 (742-750)	500 (495-500)	457 (2)	ÇOK DÜŞÜK ^{abc}
Yalancı pozitifler (hatalı olarak COVID-19 olarak sınıflandırılanlar)	0 (0-9)	0 (0-8)	0 (0-5)		

a. Referans standart olarak nazofarengeal örnek RT-PCR kabul edilmektedir. **b.** Çalışmalarda test doğruluk sonuçları raporlanmış ancak bu sonuçlara göre hasta açısından önem taşıyan sonuçlar belirtilmemiştir. **c.** Az sayıda hasta dahil

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

edilmiştir. d. COVID-19'a maruz kalan asemptomatik bireylerde COVID-19 prevalansını bildiren çalışmalar değerlendirilmiş ve ev halkı, huzurevi salgını, bir gezinti gemisinde karantinaya alınan yolcuların aktif sürveyansı veya ülkeye dönüş yapan uçakların yolcuları, COVID-19 pozitif hastalarla yakın temasta olan hastane çalışanları, ve COVID-19 salgını olan restoran müşterileri ve çalışanları arasında prevalansın %10-%50 arasında değişebildiği görülmüştür.

ÖNERİ 9

IDSA paneli SARS-CoV-2 RNA testinin, toplumda COVID-19 prevalansının düşük olduğu birimlerde yatan, bilinen bir COVID-19 teması olmayan hastalarda yapılmasını önermemektedir.

(koşullu öneri, çok düşük kanıt değeri).

- Asemptomatik bireyler COVID-19 bulgu ve belirtisi olmayan kişilerdir.
- COVID-19 prevalansı düşük toplum, prevalansı < %2 olan toplumlardır.
- Bu öneri immün yetmezlikli kişiler için geçerli değildir.
- Bu öneri zamana duyarlı büyük ameliyat ya da aerosol oluşturan işlemlere alınan bireyler için geçerli değildir.

ÖNERİ 10

COVID-19 prevalansı yüksek olan bölgelerde (örn. sıcak noktalar), COVID-19 ile bilinen bir teması olmayan ve asemptomatik olan bireylere hastane yatışı planlanıyorsa doğrudan SARS-CoV-2 RNA testi yapılması önerilmektedir (koşullu öneri, kanıt kesinliği düşük).

- COVID-19 semptom veya bulgusu olmayan kişiler asemptomatik bireyler olarak tanımlanır.
- COVID-19 prevalansı \geq %10 olan bölgeler, COVID-19 prevalansı yüksek bölge olarak kabul edilir.
- Yüksek prevalans olmayan bölgelerde asemptomatik bireylerin test edilmesi kararı (prevalansın %2 ile 9 arasında olan bölgeler de dahil) test olanaklarına göre verilmelidir.

Kanıtın Özeti: COVID-19 ile ilgili olmayan nedenlerle hastaneye başvuranlarda hastaneye yatış öncesinde SARS-CoV-2 için nükleik asit testi uygulanmasına yönelik stratejinin doğrudan değerlendirildiği herhangi bir çalışma tespit edilmemiştir. Ayrıca asemptomatik bireylerde SARS-CoV-2 viral RNA testlerinin performansını doğrudan değerlendiren test doğruluğunu ("*test accuracy*") belirlemeye yönelik bir çalışma da tespit edilmemiştir. Ancak asemptomatik bireylerde veya semptomatik dönem öncesinde hastalarda, semptomatik hastalardakine benzer virüs yükü ve viral atılım özellikleri olabileceğini gösteren mevcut kanıtlara dayanarak, hastaneye yatış öncesinde asemptomatik bireylerde testin doğruluğunun ("*test accuracy*") değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca hastaneye herhangi bir sebeple başvuran asemptomatik bireylerde hastalığın prevalansının ya da ön-test imkanlarının değerlendirilmesine de ihtiyaç vardır.

Asemptomatik bireyler arasında COVID-19 prevalansını bildiren çalışmalar değerlendirildiğinde, prevalansın < %1 ila %10 arasında değişebileceğini görülmüştür. Bu oran, toplumlarda COVID-19 bulaşımının yüksek oranda ya da düşük oranda olması ile ilişkilidir. Mevcut kanıtlarda önemli kısıtlılıklar olması nedeniyle, genel test uygulaması ile ilgili kanıtların doğruluğu da düşüktür. Hem bireysel hem de popülasyon düzeyinde bir COVID-19 vakasında tanı konulmamasının eksikliğini sonuçlarını değerlendirildikten sonra ve mevcut testlerin duyarlılığını dikkate alınarak, en fazla 1000'de < 10-20 vakanın kaçırılmasının kabul edilebilir olduğu kararlaştırılmış ve bu oran "kaçırılan vaka sayısı eşik değeri" olarak belirlenmiştir. Düşük prevalanslı (< %2) bölgelerde bireylerin test edilmemesi durumunda bu eşik değer aşılmamaktadır. Ancak orta ila yüksek prevalanslı (> %2) bölgelerde test yapılmaması fazla sayıda vakanın atlanmasına yol açacak ve söz konusu eşik değerin aşılmasına neden olacaktır.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

Faydalar ve Zararlar: SARS-CoV-2'nin yaygın olduğu bölgelerde ("sıcak noktalar") asemptomatik hastaların hastaneye yatış öncesinde taranması pozitif hastaların tanımlanması ve izole edilmesini sağlayarak nozokomiyal bulaş riskini azaltmaya yardımcı olacaktır. Ancak, yanlış negatif NAAT sonuçları olabileceğinden enfekte olmuş bireylerin atlanması söz konusu olabilir. Bu durumda sağlık çalışanlarına veya diğer hastalara bulaş olabilir. Genel test duyarlılığının %75- 95 arasında olduğu var sayıldığından yanlış negatif test sonuçları beklenir ve test tekrarı gerekli olabilir. Ayrıca, yanlış pozitif sonuçlar da gereksiz izolasyon uygulamalarına ve KKE kullanımına, hastanın diğer pozitif vakalar ile bir araya getirilmesine neden olabilir.

Ek Değerlendirmeler: Toplulukta COVID-19'un gerçek prevalansını belirlemek zordur ve özellikle testin kullanılabilirliği sınırlı ise hastalık prevalansı daha az hesaplanmaktadır. Ayrıca, atlanan vakalar için kabul edilebilir eşik değeri uzman görüşü olup maliyet etkinlik verilerine göre hesaplanmamıştır. Hastaneye yatış öncesinde SARS-CoV-2 taramasının maliyet ve lojistik açısından zorlukları vardır. İdeal olarak, mevcut yatak kapasitesinin yönetimi ve izolasyon ihtiyacının belirlenebilmesi için test sonuçların hızla bildirilmesi gerekir. Ayrıca, test malzemeleri sınırlı olduğunda da semptomatik hastalara öncelik verilmesi gerekebilir.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: Asemptomatik hastaların hastaneye kabulünde test edilmesi önerisi, orta prevalansa sahip (%2-9) bölgeleri kapsamamaktadır. Kurumlar test stratejilerini mevcut kaynaklarına göre belirlemelidir. Asemptomatik popülasyona test yapılması stratejisinin maliyet-etkinlik analizlerinin ve bu uygulamaya yönelik tercihen randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Yerel ve bölgesel prevalans tahminlerini daha iyi belirleyebilmek için iyi tasarlanmış nokta yaygınlık çalışmalarına da ihtiyaç vardır. Bazı sağlık kuruluşlarında kişisel koruyucu ekipman ve / veya SARS-CoV-2 testlerinde eksiklikler olması pratikte bu önerilere uyumu etkileyebilir. "Sıcak nokta" veya "yüksekprevalans" tanımlamalarının hangi prevalans aralığını kapsayacağını belirlenmesi gerekir. Bu önerinin pandemi süresince koruyucu bağışıklık kazanmış sağlık çalışanı ve enfekte hasta oranındaki değişikliğe göre güncellenmesi gerekebilir.

ÖNERİ 11

COVID-19'la temasının olup olmamasına bakılmaksızın hastaneye başvuran immün yetmezliği olan asemptomatik bireylere SARS-CoV-2 RNA testi yapılmasını önermektedir (güçlü öneri, çok düşük kanıt kesinliği).

- Bu öneri, sitotoksik kemoterapi, solid organ veya kök hücre nakli, uzun etkili biyolojik terapi, hücrel immünoterapi veya yüksek doz kortikosteroid gibi immünsüpresif uygulanan bireyleri kapsar.

ÖNERİ 12

Bilinen COVID-19 maruziyetine bakılmaksızın asemptomatik bireylere uygulanacak immünosüpresif prosedürlerden önce SARS-CoV-2 RNA testi yapılmasını önerilir (güçlü öneri, çok düşük kanıt kesinliği).

- Bu öneri sitotoksik kemoterapi, solid organ veya kök hücre nakli, uzun etkili biyolojik terapi, hücrel immünoterapi veya yüksek doz kortikosteroid gibi immünsüpresif uygulamalarını kapsar.
- Test ideal olarak planlanan tedaviye / prosedüre mümkün olduğunca yakın zamanda yapılmalıdır (örn. 48-72 saat içinde).
- Bu hastaların çoğunun tedavi almak için hastaneye sık sık, tekrar tekrar gelmeleri veya uzun süre hastanede kalmaları gerektirir.
- Bu öneri, infüzyon merkezleri gibi ayakta tedavi ortamlarında SARS-CoV-2 bulaşımı ile ilgili riskleri veya stratejileri ele almaz.

Kanıt özeti: Kemoterapi almadan veya transplantasyondan önce asemptomatik bireyler için SARS-CoV-2 test stratejisinin uygulanıp uygulanmamasının karşılaştırmasını doğrudan değerlendiren herhangi bir çalışma tespit edilmemiştir. Ayrıca eğer test etmek mümkün değilse ve karantina uygulaması ya da tedavinin ertelenmesi ihtiyacı ortaya çıkarsa, gerekli tedaviler veya nakillerin ertelenmesiyle oluşacak riskler değerlendirilememiştir. Asemptomatik bireylerde NAAT'ın performansını doğrudan değerlendiren herhangi bir test doğruluğu ("*test accuracy*") çalışması da

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

tespit edilmemiştir. Asemptomatik bireylerde veya semptomatik dönem öncesinde hastalarda, semptomatik hastalardakine benzer virüs yükü ve viral atılım özellikleri olabileceğini gösteren mevcut kanıtlara dayanarak; semptomatik bireylerde yapılan testlerin sonuçlara göre belirlenmiş test doğruluğu (“*test accuracy*”) verilerinin hastaneye yatışı yapılacak asemptomatik bireyler için de kullanılması önerilmiştir.

COVID-19 prevalansının asemptomatik bireyler ve kanser hastalarında <math><1\%</math> ila 10% arasında olduğunu belirten çalışmalar değerlendirilmiştir. COVID-19 hastalarında kanser prevalansı ve bu hastalar arasındaki komplikasyonların yüzdesi (örn. YBÜ kabulü, ölüm) hakkında veri bildiren üç çalışma saptanmıştır. Liang ve ark. COVID-19 hastalarında kanser prevalansının 1% olduğunu ve bu oranın çalışmanın yapıldığı genel popülasyona ($0,2\%$) göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yu ve ark., radyasyon ve tıbbi onkoloji kliniğine başvuran hastalarda COVID-19 prevalansını $0,8\%$ olarak bildirmiştir. Son olarak, Desai ve ark. COVID-19 vakaları arasında havuzlanmış kanser prevalansının $2-3\%$ olduğunu göstermiştir. Bağışıklığı baskılanmış popülasyona ait verilerin son derece sınırlı olması nedeniyle bu bireylerde test uygulamasının etkisine ilişkin kanıtların kesinliği çok düşüktür. Bu hasta grubu için en fazla 1000'de 2-5 vakanın kaçırılmasının kabul edilebilir olacağı kararlaştırılmış ve bu oran “kaçırılan vaka sayısı eşik değeri” olarak belirlenmiştir. Bölgede COVID19 prevalansının düşük mü yüksek mi, olduğuna bakılmaksızın test yapılmaması fazla sayıda vakanın atlanmasına yol açacak ve söz konusu eşik değerin aşılmasına neden olacaktır.

Faydalar ve Zararlar: Yoğun bakıma yatış oranları, COVID-19'lu kanser hastalarında (39%) kanser olmayan COVID-19'lulara (8%) kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır. Kemoterapi alacak veya nakil yapılacak hastalarda tanı konmamış bir COVID-19 hastalığının sonuçları feci olabilir. Yüksek riskli hastaların bulunduğu bir serviste olası bir nozokomiyal bulaş, kötü sonuçlanacak ciddi hastalıklara sebep olabilir.

Ek Değerlendirmeler: Tek bir işlemde veya tedaviden 48 saat önce test yapmak lojistik açıdan çok daha basittir. Tekrarlayan kemoterapi döngüleri olan hastalarda hastaneye gelişleri arasında toplumsal temas riski vardır. Bu öneri kapsamında tedavi dönemi boyunca test tekrarı gerekliliği ya da böyle bir süreçte optimum test zamanlaması değerlendirmeye alınmamıştır.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: Mevcut veriler, bağışıklığı baskılanmış hastaların COVID-19'un ciddi sonuçları açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, asemptomatik hastaların hastaneye yatışı sırasında veya immünsüpresif tedaviye veya transplantasyon cerrahisine başlamadan önce test edilmesi gerekir (örn;ıdsa 48 saat içinde test edilmesi şeklinde). Polikliniklere veya infüzyon odasına sık gelmesi gereken hastalar düzenli olarak, ziyaretler arasında semptomları ve bilinen temasları açısından standart bir anketle yardımcıyla taranmalıdır.

Her ne kadar malignitesi olan veya nakil alıcısı olan hastalara ait vaka bildirimleri artıyor olsa bile daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Bu hasta grubunda viral yük, viral atılımının longitidüal takibi ve immünsüpresiflerde birden fazla altta yatan klinik durumla ilişkili klinik sonuçlar hakkında araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu yüksek riskli popülasyon için antiviral tedavinin etkisi tanımlanmalıdır.

ÖNERİ 13

Zamana duyarlı majör cerrahi planlanan asemptomatik olan bireylere (COVID-19 ile bilinen bir teması olmayan) doğrudan SARS-CoV-2 RNA testi yapılması önerilmektedir (koşullu öneri, kanıt kesinliği çok düşük).

- IDSA, zamana duyarlı cerrahiye üç ay içinde yapılması gereken tıbben gerekli ameliyatlara olarak tanımladı.
- Test ideal olarak planlanan cerrahiye mümkün olduğunca yakın zamanda yapılmalıdır (örn. 48-72 saat içinde).
- Potansiyel kötü sonuçları sınırlamak için, SARS-CoV-2 pozitif hastalar için acil olmayan ameliyatlara ertelenmesi düşünülmelidir.
- Aerosol oluşturan işlemler için KKE kullanımına ilişkin prosedürlerle ilgili kararlar, KKE'lerin sınırlı kullanılabilirliği durumunda test sonuçlarına bağlı olabilir. Bununla birlikte, yanlış negatif test sonuçları için bir risk vardır, bu nedenle ÜSY ile yakın temasta bulunacak / maruz kalacak kişiler (örn. Anestezi personeli, entübasyon prosedürleri) için dikkatli olunmalıdır.
- Asemptomatik hastaları test etme kararı, test kaynaklarının mevcudiyetine bağlı olacaktır.
- Bu öneri, hastaların zaman içinde birden fazla ameliyat geçirmeleri gerektiğinde tekrar test etme ihtiyacını ele almaz.

ÖNERİ 14

KKE varlığında zamana duyarlı bir aerosol oluşturan prosedür (örn. Bronkoskopi) geçiren, COVID-19'a bilinen bir maruziyeti olmayan asemptomatik bireylerde SARS-CoV-2 RNA testini önermemektedir (koşullu öneri, kanıt kesinliği çok düşük).

- IDSA, zamana duyarlı prosedürleri üç ay içinde yapılması gereken tıbbi olarak gerekli prosedürler olarak tanımladı.
- Aerosol oluşturduğu düşünülen prosedürler Tablo-6'da (orijinal kılavuzda tablo 9) listelenmiştir.

ÖNERİ 15

KKE sınırlı olduğunda ve test mevcut olduğunda, zamana duyarlı bir aerosol oluşturan prosedür (örn. Bronkoskopi) uygulanan COVID-19 ile bilinen bir teması olmayan ve asemptomatik olan bireylere SARS-CoV-2 RNA testi yapılması önerilmektedir (koşullu öneri, kanıt kesinliği çok düşük).

- IDSA, zamana duyarlı prosedürleri üç ay içinde yapılması gereken tıbbi olarak gerekli prosedürler olarak tanımladı.
- Test ideal olarak planlanan prosedüre mümkün olduğunca yakın zamanda yapılmalıdır (örn. 48-72 saat içinde).
- KKE'lere ilişkin kararlar, KKE'lerin sınırlı kullanılabilirliği durumunda test sonuçlarına bağlı olacaktır. Bununla birlikte, yanlış negatif test sonuçları için bir risk vardır, bu nedenle hastanın hava yollarıyla yakın temasta bulunacak /maruz kalacak kişiler için dikkatli olunmalıdır.
- Aerosol oluşturduğu düşünülen prosedürler Tablo 6'de (orijinal kılavuzda tablo 9) listelenmiştir.
- Asemptomatik hastaları test etme kararı, test kaynaklarının mevcudiyetine bağlı olacaktır.
- Bu öneri, hastaların zaman içinde birden fazla prosedür geçirmeleri gerektiğinde tekrar test etme ihtiyacını ele almaz.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

Kanıt özeti: Major cerrahi ya da aerosol oluşturan prosedürlerden önce asemptomatik bireyler için SARS-CoV-2 test stratejisinin uygulanıp uygulanmamasının karşılaştırmasını doğrudan değerlendiren herhangi bir çalışma tespit edilmemiştir. Asemptomatik bireylerde SARS-CoV-2 NAAT'ın performansını doğrudan değerlendiren herhangi bir test doğruluğu ("*test accuracy*") çalışması da tespit edilmemiştir. Asemptomatik bireylerde veya semptomatik dönem öncesinde hastalarda, semptomatik hastalardakine benzer virüs yükü ve viral atılım özellikleri olabileceğini gösteren mevcut kanıtlara dayanarak; semptomatik bireylerde yapılan testlerin sonuçlara göre belirlenmiş test doğruluğu ("*test accuracy*") verilerinin cerrahi öncesi asemptomatik bireyler için de kullanılması önerilmiştir.

Ayrıca operasyon geçirecek asemptomatik bireylerde hastalığın prevalansının ya da ön-test imkanlarının değerlendirilmesine de ihtiyaç vardır.

Faydalar ve Zararlar: Zamana duyarlı majör cerrah planlanan asemptomatik hastalara test önermenin yararı, enfekte olmuş hastaların işlemde önce belirlenmesine imkan tanınması; böylece test sonucu pozitif olan hastaların kötü prognoza sahip olabileceğini düşündüren sınırlı verilere dayanarak cerrahinin ertelenmesine izin verilmesidir.

Bu yaklaşım, özellikle kişisel koruyucu ekipmanların sınırlı olduğu alanlarda, kişisel koruyucu ekipman kullanımı konusunda sağlık çalışanlarını bilgilendirme potansiyeline sahiptir.

Büyük bir cerrahi veya aerosol oluşturan işlemlerden önce immünokompetan, asemptomatik hastaların test edilmesinin potansiyel bir zararı, test malzemelerinin tükenmesi ve semptomatik hastalara test yapılamasıdır. Testin ek bir zararı, SARS-CoV-2 NAAT'ın duyarlılığıyla ilişkili olarak COVID-19 enfeksiyonu olan tüm asemptomatik hastalar tespit edilemeyecektir. Bu nedenle bazı hastalar gözden kaçacak ve sağlık çalışanları yüksek riske maruz kalabilecektir. Bu nedenle IDSA, cerrahi prosedürler sırasında (örneğin entübasyon veya KBB prosedürleri uygulayanlar) en yüksek risk altındaki sağlık çalışanlarının test sonuçlarına bakılmaksızın her zaman KKE giymesini önermektedir. Bu durum yüksek prevalans bölgelerinde özellikle önemli olacaktır. SARS-CoV-2 için yanlış pozitif test sonuçları zamana duyarlı büyük bir cerrahiye gereksiz yere geciktirebilmesi de bir diğer dezavantajdır.

Ek Değerlendirmeler:İdeal olarak, KKE mevcudiyeti sınırsız olsaydı. tüm sağlık çalışanları, tüm aerosol oluşturan prosedürler ve zamana duyarlı büyük ameliyatlar için KKE kullanmalıdır.

Test yapmama stratejisi COVID-19 enfeksiyonu olan asemptomatik hastaların yanlış negatif test sonuç riskini ortadan kaldırır ama KKE kullanımını artırır. Aksine, test yapılmadan, zamana duyarlı cerrahi geçiren SARS-CoV-2 hastalarının kötü sonuç alma riski altında olabilecek asemptomatik hastaları tanımlamak mümkün olmayacaktır.

Sonuçlar ve Bu Öneri İçin Araştırma Gereklilikleri: Acil ameliyatlar ve aerosol oluşturan işlemler test için geciktirilmemelidir. Test zamanlaması genellikle işlemde önceki 48 saat içinde olmalıdır. Acil olmayan, zamana duyarlı büyük ameliyatlar ve aerosol oluşturan işlemlerden önce SARS-CoV-2 RNA testi etrafındaki kararlar, sonuçların ameliyatın ve/veya KKE gerekliliklerinin optimal zamanlamasını bildirmek için kullanılıp kullanılmayacağına bağlıdır.

Tablo-6 (orijinal kılavuzda tablo 9). Çeşitli Organizasyonların Aerosol Oluşturan İşlemler Listesi

Organizasyon	CDC (COVID-19 rehberi) ¹	CDC (Mevsimsel influenza rehberi) ²	WHO (COVID-19 rehberi) ³	WHO (Epidemik ve pandemik eğilimli akut solunum yolu hastalıkları) ⁴
Prosedür Listesi	Hava yollarının açık aspirasyonu, balgam indüksiyonu, kardiyopulmoner resüsitasyon, endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon, invazif olmayan ventilasyon (örn. BiPAP, CPAP), bronkoskopi, manuel ventilasyon	Bronkoskopi, balgam indüksiyonu, elektif entübasyon ve ekstübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon, acil entübasyon, hava yollarının açık aspirasyon	Trakeal entübasyon, non invazif ventilasyon, trakeotomi, kardiyopulmoner resüsitasyon, entübasyondan önce manuel ventilasyon ve bronkoskopi	Solunum yolu aspirasyonu, entübasyon, resüsitasyon, bronkoskopi, otopsi

1. CentersforDisease Control andPrevention. HealthcareInfectionPreventionand Control FAQsfor COVID- 19.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-faq.html>.

2. CentersforDisease Control andPrevention. PreventionStrategiesforSeasonalInfluenza in HealthcareSettings.

<https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/health caresettings.htm>.

3. World HealthOrganization. Advice on theuse of masks in thecontext of COVID-19.

[https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak).

4. World HealthOrganization. Epidemic- andpandemic-proneacuterespiratorydiseases - Infectionpreventionandcontrol in healthcare.

<https://www.who.int/csr/resources/publications/aidememoireepidemicpandemid/en/>.

DEĞERLENDİRİLMEKTE OLAN TANI YAKLAŞIMLARI

Antikor testlerinin kullanımı. Toplum sağlığı surveyansında anlamlı olabilecek serolojik testlerin tanı amaçlı kullanımı da tartışılmakla birlikte, henüz kanıtlar yeterli değildir. IDSA paneli, öneriler geliştirmek için ek verilere ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

Ticari antikor testlerinin duyarlılık, özgüllük değerlendirmesinin genişletilmesi, koruyucu immüntenin belirlenmesi ve antikor yanıtlarının zaman içinde ölçülmesi alanlarının netleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sağlık çalışanlarının işe geri dönüşleri konusunda serokonversiyonun bilgi vermesi konusunda ise değerlendirmelerin yetersiz olduğu açıklanmaktadır.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

IDSA Tanı Kurulu, klinisyenler için serolojinin potansiyel yararlarını, sınırlılıklarını ve ihtiyaç duyulan araştırma alanlarını açıklayan bir doküman yayımlamıştır (73).

Antijen testlerinin gelecekte kullanımda yer bulabileceği belirtilmektedir. Başlangıçta geliştirilen antijen testlerinin duyarlılıkları düşük bulunmuş, güvenilirleri yeterli görülmemiş. Yeni geliştirilen antijen testlerinde umut görülmekle birlikte, nükleik asit testleri ile karşılaştırılmaları yapılmalı ve değerlendirilmelidir.

Nükleik asit testleri virüs RNA'sını saptar, ancak enfeksiyöz olup olmadığını ayırt edemez. Enfeksiyözitenin belirlenebilmesi için virüs kültürüne ihtiyaç vardır ve biyogüvenlik nedenleriyle rutin tanı laboratuvarlarında kullanılamaz. Virüs kültürünün duyarlılığı nükleik asit testlerine göre daha düşüktür.

İyileşmeden sonra nükleik asit veya antijen pozitifliğinin ne kadar sürdüğünün belirlenmesi ve bulaştırıcılık ile ilişkisinin araştırılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik nükleik asit testleri hem COVID-19 tanısı, hem de pandemiyi sınırlamak için toplum sağlığı açısından gereklidir.

Bu kılavuzda ortaya konan öneriler, SARS-CoV-2 testinin ulaşılabilir olduğu varsayımı ile yapılmıştır. Ancak, NAAT ve kişisel koruyucu ekipman kaynaklarının toplumlara göre farklılıklar gösterdiği de bir gerçektir.

Hasta popülasyonlarının özellikleri, koşullar ve kaynaklara uygun olarak test stratejileri belirlenmelidir. Semptomatik hastaların tanısı önceliklendirilmelidir.

İmmünespresif hastaların da hastaneye girişlerinde ve immünespresif tedavilerin uygulanmasından önce test edilmeleri önem arz etmektedir.

RNA saptanma oranları hastadan hastaya ve zaman içinde değişmektedir. SARS-CoV-2 viral dinamiklerini anlamak için prospektif, çok merkezli, longitudinal ve farklı anatomik bölgelerden alınan örneklerle yapılan çalışmalar değerlendirilmelidir.

Kılavuz paneli mevcut tanı literatürünün metodolojik değerlendirmesiyle önerilerini hazırlamıştır. Ancak, mevcut kanıtların kalitesi sınırlıdır. Düşük düzeyde kesin kanıtlar olduğuna dayanarak, tüm semptomatik hastalara NAAT uygulanması önerilmektedir. Seçilmiş asemptomatik kişilerin test edilmesi ise test sonuçlarının izolasyon / karantina / KKE kullanımı, ameliyata uygunluğu ve immünespresif tedavi konusunda anlamlı bilgi vermesi durumunda önerilmektedir.

Teşekkür. IDSA, Yönetim Kurulu, Board Direktörleri, Dana Wollins, Genet Demisashi, and Rebecca Goldwater, SHEA, PIDS, ASM üyeleri

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England journal of medicine 2020; 382(8): 727-33.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet 2020; 395(10224): 565-74.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology 2020; 5(4): 536-44.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

4. Organization WH. Novel coronavirus-2019 events-as-they happen.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>. Erişim 30 Nisan 2020.

5. Administration FaD. Coronavirus Disease In Vitro Diagnostics EUAs. Available at:

<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#coronavirus>. Erişim 30 Nisan 2020.

6. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, et al. Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health Res Policy Syst* 2018; 16(1): 63.

7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 395-400.

8. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. 2020.

9. Tolia VM, Chan TC, Castillo EM. Preliminary Results of Initial Testing for Coronavirus (COVID-19) in the Emergency Department. *The western journal of emergency medicine* 2020.

10. Huang G, Zeng W, Wang W, et al. Triaging patients in the outbreak of the 2019 novel coronavirus. 2020: 2020.03.13.20035212.

11. Ai J-W, Zhang H-C, Xu T, et al. Optimizing diagnostic strategy for novel coronavirus pneumonia, a multi-center study in Eastern China. 2020: 2020.02.13.20022673.

12. Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta* 2020; 505: 172-5.

13. Folgueira MD, Munoz-Ruiperez C, Alonso-Lopez MA, Delgado R. SARS-CoV-2 infection in Health Care Workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020. 2020: 2020.04.07.20055723.

14. Kimball A, Hatfield K, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69.

15. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections with COVID-19 Screened among Close Contacts in Nanjing, China. 2020: 2020.02.20.20025619.

16. Jianyun L, Jieni G, Kuibiao L, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging Infectious Disease journal* 2020; 26(7).

17. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. 2020: 2020.03.03.20028423.

18. Gostic K, Gomez ACR, Mummah RO, Kucharski AJ, Lloyd-Smith JO. Estimated effectiveness of symptom and risk screening to prevent the spread of COVID-19. *eLife* 2020; 9: e55570.

19. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(14): 411-5.

20. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. 2020.

21. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. 2020: 2020.02.22.20025320.

22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-36.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği COVID-19 Tanısı Kılavuzu. 06.05.2020

23. Schunemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol* 2020.
24. Schunemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2020.
25. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc): Available from gradepro.org.
26. Alexander PE, Bero L, Montori VM, et al. World Health Organization recommendations are often strong based on low confidence in effect estimates. *J Clin Epidemiol* 2014; 67(6): 629-34.
27. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(5): 597-600.
28. Bordi L, Nicastri E, Scorzolini L, et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(8).
29. Hsieh WH, Cheng MY, Ho MW, et al. Featuring COVID-19 cases via screening symptomatic patients with epidemiologic link during flu season in a medical center of central Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2020.
30. Pu H, Xu Y, Doig GS, Zhou Y. Screening and managing of suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) patients: experiences from a tertiary hospital outside Hubei province. 2020: 2020.03.20.20038679.
31. Infectious Diseases Society of America. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. [https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-Available at: prioritization-of-dx-testing.pdf](https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-Available%20at%20prioritization-of-dx-testing.pdf). Erişim: 30 Nisan 2020.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Priorities for testing patients with suspected COVID-19 infection. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/priority-testing-patients.pdf>. Erişim: 30 Nisan 2020.
33. Lin C, Xiang J, Yan M, Li H, Huang S, Shen C. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2) infected pneumonia (COVID-19). 2020: 2020.02.21.20026187.
34. Osterdahl MF, Lee KA, Ni Lochlainn M, et al. Detecting SARS-CoV-2 at point of care: Preliminary data comparing Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to PCR. 2020: 2020.04.01.20047357.
35. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020.
36. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. 2020: 2020.02.11.20021493.
37. Gao Y, Yuan Y, Li TT, et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-Cov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). 2020: 2020.03.26.20042044.
38. Pere H, Podglajen I, Wack M, et al. Nasal swab sampling for SARS-CoV-2: A convenient alternative in time of nasopharyngeal swab shortage. *Journal of clinical microbiology* 2020.
39. Tu Y-P, Jennings R, Hart B, et al. Patient-collected tongue, nasal, and mid-turbinate swabs for SARS-CoV-2 yield equivalent sensitivity to health care worker collected nasopharyngeal swabs. 2020: 2020.04.01.20050005.
40. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2020.
41. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. 2020: JCM.00776-20.
42. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. 2020;

43. Kojima N, Turner F, Slepnev V, et al. Self-Collected Oral Fluid and Nasal Swabs Demonstrate Comparable Sensitivity to Clinician Collected Nasopharyngeal Swabs for Covid-19 Detection. 2020: 2020.04.11.20062372.
44. Wehrhahn MC, Robson J, Brown S, et al. Self-collection: an appropriate alternative during the SARS-CoV-2 pandemic. 2020: 2020.04.09.20057901.
45. Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. 2020: 2020.03.24.20042382.
46. Seaman CP, Tran LTT, Cowling BJ, Sullivan SG. Self-collected compared with professional-collected swabbing in the diagnosis of influenza in symptomatic individuals: A meta-analysis and assessment of validity. *J Clin Virol* 2019; 118: 28-35.
47. Kim JY, Ko JH, Kim Y, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea. *Journal of Korean medical science* 2020; 35(7): e86.
48. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020.
49. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020: 2020.02.11.20021493.
50. Gao Y, Yuan Y, Li TT, et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-Cov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). *medRxiv* 2020: 2020.03.26.20042044.
51. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2020.
52. Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv* 2020: 2020.03.24.20042382.
53. Lin C, Xiang J, Yan M, Li H, Huang S, Shen C. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2) infected pneumonia (COVID-19). *medRxiv* 2020: 2020.02.21.20026187.
54. Ai J, Gong J, Xing L, et al. Analysis of factors associated early diagnosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020: 2020.04.09.20059352.
55. Zhou F, Yu X, Tong X, Zhang R. Clinical features and outcomes of 197 adult discharged patients with COVID-19 in Yichang, Hubei. 2020: 2020.03.26.20041426.
56. Yu L, Wu S, Hao X, et al. Rapid colorimetric detection of COVID-19 coronavirus using a reverse tran-scriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) diagnostic plat-form: iLACO. 2020: 2020.02.20.20025874.
57. Yang W, Dang X, Wang Q, et al. Rapid Detection of SARS-CoV-2 Using Reverse transcription RT-LAMP method. 2020: 2020.03.02.20030130.
58. Zhang Y, Odiwuor N, Xiong J, et al. Rapid Molecular Detection of SARS-CoV-2 (COVID-19) Virus RNA Using Colorimetric LAMP. 2020: 2020.02.26.20028373.
59. Zhu X, Wang X, Han L, et al. Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nanoparticles-based biosensor for diagnosis of COVID-19. 2020: 2020.03.17.20037796.
60. Harrington A, Cox B, Snowden J, et al. Comparison of Abbott ID Now and Abbott m2000 methods for the detection of SARS-CoV-2 from nasopharyngeal and nasal swabs from symptomatic patients. 2020: JCM.00798-20.
61. Rhoads DD, Cherian SS, Roman K, Stempak LM, Schmotzer CL, Sadri N. Comparison of Abbott ID Now, Diasorin Simplexa, and CDC FDA EUA methods for the detection of SARS-CoV-2 from nasopharyngeal and nasal swabs from

62. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382(12): 1177-9.
63. Danis K, Epaulard O, Benet T, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa424.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Public Health Management of Healthcare Personnel with Potential Exposure in a Healthcare Setting to Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assesment-hcp.html>. Erişim 5 Mayıs 2020.
65. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>. Erişim 4 Mayıs 2020.
67. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* 2020; 21(3): 335-7.
68. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. 2020; (6): 557-9.
69. Abbas S, Raybould JE, Sastry S, de la Cruz O. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. *Clinical syndromes and infection prevention principles. Int J Infect Dis* 2017; 62: 86-93.
70. Pochon C, Voigt S. Respiratory Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Frontiers in microbiology* 2018; 9: 3294.
71. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* 2020: 100331.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html> Erişim 4 Mayıs 2020.
73. America IDSo. IDSA COVID-19 Antibody Testing Primer. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-covid-19-antibody-testing-primer.pdf>. Erişim 29 Nisan 2020.
74. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 411-2.
75. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020; 58(5).
76. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.