

COVID-19 Tanısal Yaklaşım

COVID-19 Diagnostic Approaches

 Berna EREN KÖMÜRÇÜOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp
Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

*Department of Pulmonology, University
of Health Sciences, Izmir Faculty of
Medicine, Izmir, Türkiye*

ORCID ID

BEK : 0000-0002-2877-242X



ÖZ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), ilk tanımlandığı Aralık 2019 tarihinden günümüze dünya çapında yayılmaya ve ciddi bir mortalite nedeni olmaya devam ediyor. Hastalığın kliniği ilk olarak ateş ve üst solunum yolu semptomlarıyla başlayan ve hızla alt solunum yollarına inerek, pnömoni ile solunum yetmezliğine sebep olan bir viral enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Günümüzde COVID-19 enfeksiyonu, yeni gelişen varyantlarla bu-
laşıcılığı artarak, semptomlarında ve klinik seyrinde bazı değişikliklerle seyretmekle beraber, standart tanı yöntemleri ve ana semptomlar belirlenmiştir. En sık görülen semptomlar; akut başlayan ateş, öksürük, halsizlik, tat ve koku kaybı, miyalji ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Tanı, solunum yolu örneklerinde gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral RNA saptanması altın standarttır. Serolojik testlerle viral antikor ve antijen saptanması tanıda yardımcı olabilir. Günümüzde tanı ve tedavide birçok yeni yöntem ve ajan araştırılmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, semptomlar, tanı, tanısal yöntemler.

ABSTRACT

The COVID-19 infection continues to spread worldwide and is a serious cause of mortality since it was first identified in December 2019. The disease was defined as a viral infection that initially started with fever and upper respiratory tract symptoms and rapidly descended to the lower respiratory tract, causing pneumonia and respiratory failure. Today, although the contagiousness of COVID-19 infection has increased with newly developed variants, some changes have been observed in its symptoms and clinical course, the main symptoms and diagnostic methods have been determined. The most common symptoms are; acute onset of fever, cough, malaise, loss of taste, and smell is the signs of myalgia and upper respiratory tract infection. Detection of viral RNA by RT-PCR in diagnostic respiratory tract samples is the gold standard. Detection of viral antibodies and antigens by serological tests may also help in diagnosis. Many new tests continue to be investigated in diagnosis.

Keywords: COVID-19, diagnosis, diagnostic methods, symptoms.

Cite this article as: Eren Kömürçüoğlu B. COVID-19 Diagnostic Approaches. Journal of Izmir Chest Hospital 2022;36(Supp 1):5–9.

Geliş (Received): Nisan 22, 2022 **Kabul (Accepted):** Haziran 16, 2022 **Çevrimiçi (Online):** Ağustos 16, 2022

Sorumlu yazar (Correspondence author): Berna EREN KÖMÜRÇÜOĞLU, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Tel: +90 232 324 82 05 **e-mail:** bernaeren@hotmail.com

© Copyright 2022 by Journal of Izmir Chest Hospital - Available online at www.ighdergisi.org

GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ilk kez tanımlanan "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" virüsü, hızla yayılarak bir pandemiye neden oldu. Günümüzde ilk tanımlanmasından 30 ay sonra halen yeni gelişen varyantlarla yayılmaya, ciddi iş gücü kaybı, mortalite ve morbiditeye neden olmaya devam etmektedir.^[1,2]

SARS-CoV-2, koronavirüs ailesinden tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Hastalığın tanısı uyumlu klinik ve radyolojik bulgular ile viral RNA'yı tanımlamaya yönelik testler ile konulabilir.^[3,4]

COVID-19'un Semptomlar

Hastalık ilk tanımlandığında klinik tablo akut başlayan ateş, öksürük ve üst solunum yolu semptomlarıyla tarif edildi. Alt solunum yollarına hızla ilerleyerek pnömoni ve solunum yetmezliği gelişmesi durumunda, COVID-19 pnömonisi öncelikli tanılar içinde düşünülmalıdır.^[1]

En sık semptomlar; ateş (%70–99), halsizlik (%70), kuru öksürük (%59), tat ve koku almada bozulma (%52–44), anoreksiya (%40), miyalji (%35), dispne (%31), balgam çıkarma (%27) ve hemoptizi (%5) olarak tespit edilmiştir. Daha nadir semptomlar olarak da baş ağrısı (%5), boğaz ağrısı (%5) ve rinore (%5) ile birlikte gastrointestinal sistem semptomları [bulantı (%10), kusma (%5) ve ishal (%3)] izlenmektedir.^[4,5] Varyantlarda da klinik bulgular ve seyir değişebilmektedir. Delta ve omikron varyantlarında üst solunum yolu semptomları olan boğaz ağrısı, burun akıntısı, tat ve koku kaybı, halsizlik ve miyaljinin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.^[6,7]

COVID-19'da Spesifik Tanı

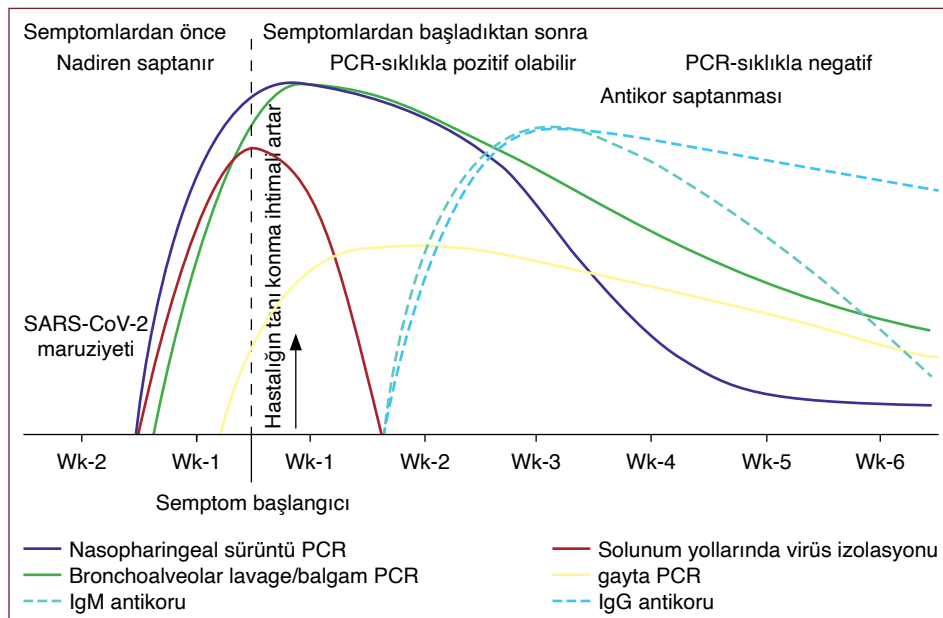
Virüsü tanımlamaya yönelik spesifik tanısal yöntemler başlıca; viral RNA-2'nin izolasyonuna dayanan "moleküler incelemeler" ve "immünojenik testler" olarak sınıflandırılabilir. İmmünojenik testlerde ise serumda virüse karşı olmuş viral antikorların varlığı ya da sekresyonlarda viral antijen varlığını tespit eden yöntemlerdir.^[7,8]

a. Viral RNA'yı tanımlamaya yönelik moleküler testler; Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)

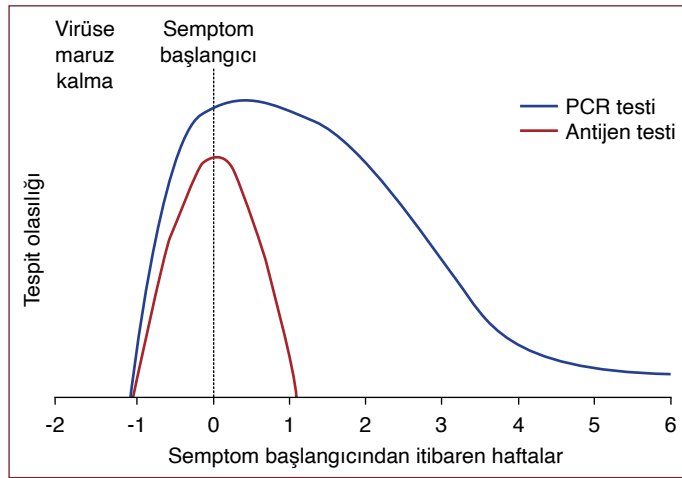
NAAT'lar virüse spesifik RNA'nın saptanması esasına dayanır, aktif enfeksiyonu işaret eder. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), viral genomda en az iki farklı spesifik gen bölgesindeki hedefleri tarayan NAAT'ları önermektedir.^[9-12]

COVID-19'un tanısında en sık kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen test ise, solunum yolu sekresyonlarından viral RNA'nın izole edilmesine dayanan gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. RT-PCR, viral genom revers transkriptaz ile DNA'ya çevrilerek örnekte spesifik DNA izi araştırılır. Diğer bir yöntem olan high through put (yüksek akım hızlı) sekanslamadır, ancak RT-PCR'ye göre daha pahalı ve ekipman yatırımı gerektirmesi nedeniyle yaygın kullanımı sınırlıdır.^[11-14]

Hastalığın başlangıcında virüsler, özellikle üst solunum yollarında yerleştiği için sıklıkla nazofarengeal sürüntü örnekleri tanıda değerlidir. Hastalık ilerledikçe üst solunum yollarındaki viral yük azalarak, alt solunum yollarında viral yükün arttığı gösterilmiştir. Bu dönemde nazofarengeal örneklerin yanı sıra tükürük ve alt solunum yolu örneklerinde, balgam, bronş aspirasyonu ve bronkoalveoler lavaj örneklerinde virüs izole edilebilir.^[9-13] RT-PCR için alınan sürüntü örnekleri; tercihen 2–8°C'de saklanarak laboratuvara ulaştırılmalıdır. RT-PCR ile düşük düzey viral RNA'yı dahi saptayabilmesine rağmen, duyarlılığı ve özgüllüğü alım tekniğine, materyallerin saklanma koşullarına ve test merkezi deneyimi ve koşullarına göre değişebilmektedir. RT-PCR ile klinik örneklerin duyarlılıkları nazal sürüntüde %63, farengeal sürüntüde %32, feçeste %48, balgamda %72–75 ve bronkoalveoler lavajda %93–95 olarak bildirilmiştir. RT-PCR'nin özgüllüğü %90 ile %95 arasında değişmektedir. Yanlış negatif sonuçlar, yetersiz örnek alınması, örneklerin yanlış yerde toplanması, hatalı depolama ya da transfer, depolama gibi birçok nedene bağlı oluşabilir. Yalancı negatiflik çalışmalarda %5–40 arasında bildirilmiştir. Özellikle yüksek klinik riskli hastalarda negatifliğin NAAT ya da seroloji ile doğrulanması önerilmektedir.^[14-18] Hastalığın seyri ve tanısal yöntemlerin etkinliği Şekil 1'de gösterilmiştir.^[18]



Şekil 1: Hastalığın seyri ve tanısal yöntemlerin etkinliği.^[18]



Şekil 2: Semptomların başlangıcı ve antijen testlerinin ilişkisi.^[17]

b. Antijen testleri

İmmünassay yöntemleri ile akut enfeksiyonu gösteren viral antijen varlığı belirlenir. Hızlı tanı kitleri şeklinde hızlı ve kolay kullanım avantajı sağlar, evde de yapılabilir. Temaslı ve asemptomatik geniş kitle taramalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Semptomların başlamasından itibaren erken dönemde de tanıda yararlıdır. En yüksek duyarlılığa semptomların önceki ve sonraki beş veya yedinci gününde ulaşılır (Şekil 2). Bu nedenle antijen testlerinin negatifliği hastalığı reddetmez. Pozitifliği tanı koydurur, ancak duyarlılıkları NAAT testlerine göre daha düşüktür ve kullanılan kitin özelliğine göre değişmekle beraber, duyarlılıkları %60,5 ve özgüllükleri %99,5 civarında bildirilmiştir. Yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen semptomatik hastalarda yalnızca negatiflik açısından NAAT ile doğrulanmalıdır.^[14-17] (Şekil 3).

Semptomlar başlamadan önce her iki test de (RT-PCR ve antijen testleri) pozitifleşir. Antijen testleri semptomlar başladıktan sonra hızlıca düşerken, RT-PCR bir aya kadar pozitif kalabilir.^[17] Şüpheli hastalarda tekrarlanan testler tanı oranını artırabilir. Li ve ark.^[19] çalışmasında, ilk testleri negatif olan hastalarda, ikinci testte 48 (%12,5) pozitiflik, üçüncü testte 7 (%1,8) pozitiflik, dördüncü testte (%1) pozitiflik,

beşinci testte ise (%0,3) pozitiflik saptanmıştır. Genel yaklaşım olarak üçten fazla test yapılması önerilmemiştir.

Tanıda Serolojik Testler (Antikor Testleri)

SARS-CoV-2'ye karşı olan antikorların tespit edilmesi olgunun daha önceden enfeksiyonu geçirdiğini gösterir. Spesifik antikorların kanda saptanması genelde haftalar içinde olur, IgG genelde semptomların başlamasından 14 günden sonra pozitifleşir. Bu nedenle akut dönemde tanıya katkısı düşüktür. Yüksek özgüllük ancak göreceli düşük pozitif prediktif değer nedeniyle sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. Diğer koronavirüslerle çapraz pozitif reaksiyon verebilirler.^[19-24]

Aşılamanın Tanısal Testlere Etkisi

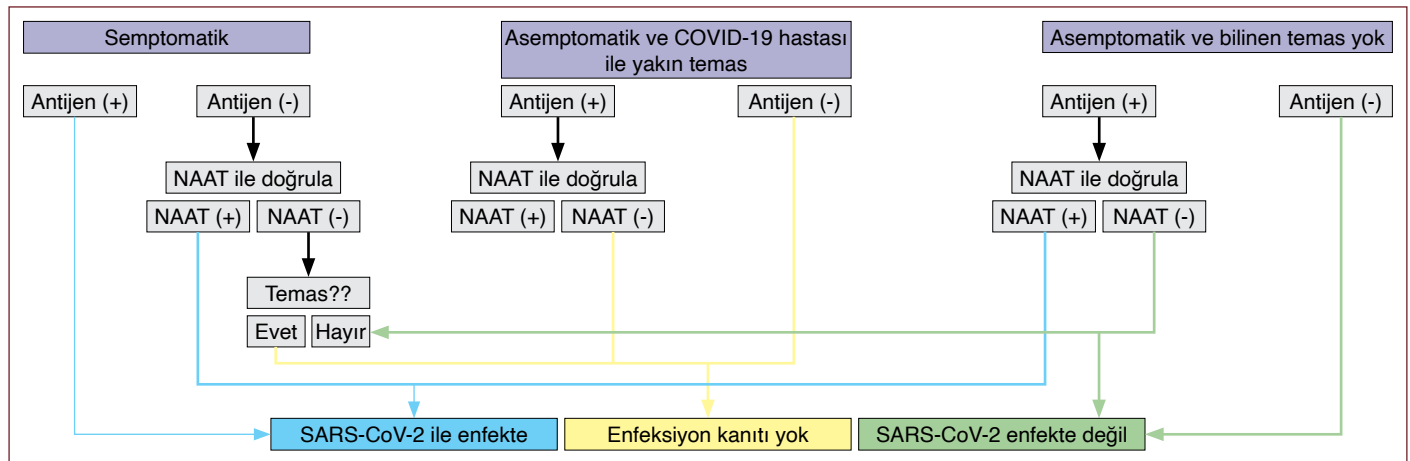
Aşılama ile, viral RNA tespitine dayanan NAAT ve antijen testlerinin etkinlikleri ve doğruluk oranları değişmez. Antikor araştıran serolojik testlerde farklı proteinler çalışılmakla birlikte çoğu tanıda nükleokapsid proteini kullanılmaktadır. Aşılama sonrası spike proteine karşı oluşan antikorlarda yükselme izlenir. Bu nedenle sadece spike proteine karşı oluşan antikorlarında yükselme olur ve spike antikorlarıyla aşı ile geçirilmiş hastalık ayrımı yapılamaz.^[25-27]

Omikron varyantı gibi spike proteinde mutasyon gösteren varyantlarda NAAT ile tanı duyarlılığı (%90) düşmektedir.^[28-31]

Diğer tanı yöntemleri; özellikle PCR negatif olgularda, toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide tipik akciğer tutulumunun gösterilmesinin, uyumlu klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde, COVID-19 tanısında yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ancak omikron varyantında akciğer tutulumunun az olması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. Yine bazı çalışmalarda, COVID-19'un sık kardiyak tutulum yapması nedeniyle tanı konulamayan olgularda kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin tanıda yararlı olabileceği gösterilmiştir.^[27-31]

DSÖ Şüpheli Olgu Tanımları^[12]

Akut başlangıçlı ateş ve öksürük veya ≥ 3 ateş, öksürük, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, boğaz ağrısı, dispne, anoreksi, bulantı ve kus-



Şekil 3: "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" SARS-2 antijen test algoritması (CDC. Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2. Last updated December 16, 2020).^[17]

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri.

ma, ishal, değişen bilinç durumu olan ve yüksek bulaş riskine sahip işte çalışmak ya da bölgede oturmak, toplumsal bulaş riskinin yüksek olduğu bölgede yaşamak veya sağlık çalışanı gibi bulaş riski yüksek olgular,

Veya ciddi akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) bulguları (10 gün içinde ateş ve öksürükle başlayan akut solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatış gereksinimi) olan olgular,

Veya asemptomatik kişide pozitif SARS-CoV-2 antijen testi pozitif olgular (NAAT doğrulanması gereklidir).

DSÖ Olası Olgu Tanımları^[12]

Akut başlangıçlı ateş ve öksürük veya ≥ 3 ateş, öksürük, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, boğaz ağrısı, dispne, anoreksi, bulantı ve kusma, ishal, değişen bilinç durumu olan olguda, olası ya da doğrulanmış olgu ile temas öyküsü olması. Semptomatik bireyde, yer zaman olarak uygun temas öyküsü ve ≥ 1 NAAT ile doğrulanmamış olgu veya ≥ 2 epidemiyolojik olarak uygun bölgedeki kişilerde pozitif antijen testi varlığı,

Veya şüpheli olguda akciğer radyolojisinde COVID-19'u destekler bulgular (tipik akciğer radyogramında alt zonlarda periferik yamasal opasiteler, toraks bilgisayarlı tomografide bilateral alt zon hakimiyetinde olan multipl bilateral buzlu cam lezyonlar, plevral kalınlaşmalar, Kerley B çizgileri, ultrasonlarda konsolidatif lezyonların varlığı),

Yakın zamanda tat ve koku kaybı veya olası/doğrulanmış olgu ile temas sonrası, ARDS'li olguda açıklanamayan veya COVID-19'a bağlanan ölüm.

Sonuç olarak; COVID-19'un tanısında altın standart halen nazofarengeal sürüntü örneklerinde RT-PCR'dır. Ancak tanısal verimlilik, teste ve uygulayan merkeze göre değişebilir. Şüpheli hastalarda; klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemeler bir arada kullanılarak tanıya ulaşılabılır. Varyant virüslerde testlerin tanısal duyarlılığı biraz düşmekle beraber halen mevcut yöntemlerimiz etkili kabul edilmektedir, ancak zaman içinde tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gerekebilir.

Disclosures

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakemli.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Accessed Feb 12, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for healthcare professionals. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>. Accessed Feb 14, 2020.
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. Accessed Feb 14, 2020.
- Komurcuoglu B. Clinical and laboratory findings of COVID-19. *Eurasian J Pulmonol* 2020;22:S16-8.
- Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013665.
- Akinbami LJ, Petersen LR, Sami S, Vuong N, Lukacs SL, Mackey L, et al. Coronavirus disease 2019 symptoms and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody positivity in a large survey of first responders and healthcare personnel, may-july 2020. *Clin Infect Dis* 2021;73:e822-5.
- Menni C, Valdes AM, Poldori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022;399:1618-24.
- IDSA. Infectious diseases society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19, updated December 23, 2020. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>. Accessed Jan 14, 2021.
- IDSA. Infectious diseases society of America. COVID-19 prioritization of diagnostic testing. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-prioritization-of-dx-testing.pdf>. Accessed March 22, 2020.
- World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>. Accessed Sep 21, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. Overview of testing for SARS-CoV-2. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>. Accessed Sep 21, 2020.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions>. Accessed Feb 28, 2020.
- Hansen KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic testing. August 18, 2020. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>. Accessed Aug 19, 2020.
- World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>. Accessed Apr 22, 2020.
- Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus 2: A narrative review. *Ann Intern Med* 2020;172:726-34.
- Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med* 2020;12:eabc1931.
- CDC. Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2. Last updated December 5, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html#previous>
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249-51.
- Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR

- testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:903–8.
20. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>. Accessed Sep 21, 2020.
 21. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019- frequently asked questions. *Clin Infect Dis* 2020;71:2996–3001.
 22. Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zhang Z. Longitudinal change of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222:183–8.
 23. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD013652.
 24. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020;26:845–8.
 25. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing antibody responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in coronavirus disease 2019 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis* 2020;71:2688–94.
 26. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2516.
 27. 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;21:1233–45.
 28. Hanson KE, Altayar O, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen testing. *Infectious Diseases Society of America* 2021; Version 1.0.0. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-antigen-testing>. Accessed Jun 14, 2021.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>. Accessed Jun 14, 2021.
 30. Brümmer LE, Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaedert M, Erdmann C, Schmitz S, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18:e1003735.
 31. Madhi SA, Kwatra G, Myers JE, Jassat W, Dhar N, Mukendi CK, et al. Population immunity and Covid-19 severity with omicron variant in South Africa. *N Engl J Med* 2022;386:1314–26.