



# COVID-19 Tanısında Kullanılan Farklı Mikrobiyolojik Yöntemlerin Performanslarının Değerlendirilmesi

## An Investigation on the Performance of Different Microbiological Methods Used in the Diagnosis of COVID-19

Şerife YILMAZ (iD), Demet HACİSEYİTOĞLU (iD), Füsün CÖMERT (iD)

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

*Cite this article as: Yılmaz Ş, Haciseyitoğlu D, Cömert F. COVID-19 tanısında kullanılan farklı mikrobiyolojik yöntemlerin performanslarının değerlendirilmesi. FLORA 2022;27(2):202-8.*

### ÖZ

**Giriş:** Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi küresel bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Amacımız COVID-19 şüphesiyle SARS-CoV-2 RNA saptanmasına yönelik ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi çalışılan hastaların bir immünokromatografik yöntem ve bir ELISA yöntemiyle SARS-CoV-2 antikorlarının bakılması ve sonuçların değerlendirilmesidir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamız; COVID-19 pandemisinin başlarında 27 Mart-14 Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanemiz SARS-CoV-2 yetkili tanı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların nazofarenks ve orofarenks sürüntü örneklerinden SARS-CoV-2 RT-PCR (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) testi, serum örneklerinden ise immünokromatografik test (Beijing Hotgen Biotech Co., Ltd, Çin) ve anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG (Euroimmun, Luebeck, Almanya) testi çalışılmıştır. Hastaların semptomlarının başlama tarihi, RT-PCR ve serolojik test için örnek verdikleri tarihler kaydedilmiştir. Hastaların klinik bilgilerinin ve mikrobiyolojik sonuçlarının yer aldığı dosyalarından elde edilen verilere dayanarak hastalar COVID-19 tanısı alanlar ve COVID-19 tanısı dışlananlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızdaki 115 hastanın 92'si (%80) COVID-19 kliniğine benzer semptomlarla başvururken, 23'ü (%20) COVID-19 tanılı hastalarla temaslı kişilerdir. Semptomları olan 92 hastanın 61'ine (%66.3) COVID-19 tanısı konulurken, semptomları olmayan temaslı 23 kişinin ise 6'sına (%26) COVID-19 tanısı konulmuştur. COVID-19 tanılı 67 hastanın 51'inde (%76.1) RT-PCR pozitif bulunmuştur. RT-PCR negatif bulunan COVID-19 tanılı 16 kişinin Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testi pozitifdir. COVID-19 tanılı 67 hastanın 61'i (%91) semptomatik olup hastaların semptom başlangıç tarihi ile RT-PCR için örnek verdikleri tarih arasındaki süre arttıkça PCR pozitifliğinin azaldığı gözlenmiştir ( $p=0.01$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda COVID-19 şüpheli hastalarda RT-PCR testi negatif bile olsa antikor testlerinin de tanıya katkıda bulunacağı gösterilmiş ve bu testlerin performansları değerlendirilebilmiştir. COVID-19 tanısı için %100 doğru sonuç verebilen bir test olmadığından kullanılan testlerin hangi durumlarda daha faydalı olabileceği ile ilgili literatüre katkıda bulunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; SARS-CoV-2; RT-PCR

## ABSTRACT

**An Investigation on the Performance of Different Microbiological Methods Used in the Diagnosis of COVID-19**

Şerife YILMAZ, Demet HACİSEYİTOĞLU, Füsün CÖMERT

Department of Medical Microbiology, Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Zonguldak, Türkiye

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic continues to be a global public health problem. The present study aimed to investigate SARS-CoV-2 antibodies and evaluate the results using an immunochromatographic method and an ELISA method, in patients with suspected COVID-19, who were tested by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) technique to detect SARS-CoV-2 RNA.

**Materials and Methods:** The study was conducted at the SARS-CoV-2 authorized diagnostic laboratory of our hospital at the beginning of the COVID-19 pandemic, between 27 March and 14 May 2020. The nasopharynx and oropharynx swab samples of the patients included in the study were tested by the SARS-CoV-2 RT-PCR (Bioeksen, İstanbul, Turkey), where the serum samples were tested by an immunochromatographic test (Beijing Hotgen Biotech Co., Ltd, China) and Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG (Euroimmun, Luebeck, Germany) test. The dates the patients' symptoms started and the samples were collected for RT-PCR and serological testing were recorded. The patients were divided into two groups based on the data retrieved from the files containing the clinical information and microbiological results of the patients: individuals, who were diagnosed with COVID-19, and individuals, for whom the COVID-19 diagnosis was excluded.

**Results:** Of the 115 patients included in the study, 92 (80%) individuals presented to the clinic with COVID-19 similar symptoms, while 23 (20%) individuals had contact with patients diagnosed with COVID-19. Sixty-one (66.3%) of 92 patients with symptoms were diagnosed with COVID-19, where 6 (26%) individuals out of 23 without symptoms were diagnosed with COVID-19. Fifty-one (76.1%) individuals out of 67 patients diagnosed with COVID-19 had positive RT-PCR results. Sixteen individuals with COVID-19, who were tested negative for RT-PCR, had positive Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG results. Of the 67 patients diagnosed with COVID-19, 61 (91%) were symptomatic and the extended time periods between the onset of the symptoms and the date of sampling for the RT-PCR test was associated with lower rates of being tested positive for the RT-PCR test ( $p= 0.01$ ).

**Conclusion:** The present study investigated the performance of the COVID-19 tests and showed that antibody tests intended for patients with suspected COVID-19, even in cases where the RT-PCR test is negative, would contribute to the diagnosis. The study contributes in the relevant literature as to which tests would be more useful in certain conditions, considering the fact that there is no test available that can provide 100% accurate results for the diagnosis of COVID-19.

**Key Words:** COVID-19; SARS-CoV-2; RT-PCR

**GİRİŞ**

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu ve 2019'da Çin'in Wuhan kentinde başlayan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını 2021 yılında halen en tehdit edici küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir<sup>[1]</sup>. COVID-19 tanısı için birçok tanı testi mevcut olmakla birlikte tanıyı doğrulamak için kullanılan öncelikli test RT-PCR'dir<sup>[2,3]</sup>. Ancak örnek alma, transport, enzim inhibitörleri, RNA ekstraksiyon yöntemleri ve PCR için kullanılan kimyasallardaki farklılıklar nedeniyle viral nükleik asitlerin saptanmasında yanlış negatif sonuçlarla karşılaşmaktadır. Bu durum özellikle asemptomatik kişilerde COVID-19 tanısını zorlaştırmaktadır<sup>[4]</sup>.

Güvenilir doğrulama testlerine olan yüksek talep nedeniyle, kısa süre içinde enzim bağlı immünoorbent testi (ELISA), kemilüminesans immünoassay (CLIA) ve immünokromatografik testler dahil olmak üzere çok sayıda serolojik test geliştirilmiştir<sup>[5,6]</sup>. Serolojik testlerin, özellikle PCR ile tespit edilemeyen COVID-19 hastaları için güçlü bir tamamlayıcı test olduğu düşünülmektedir<sup>[7]</sup>. Serolojik testler arasında koloidal altın immünokromatografik testler, COVID-19 hastalarının zamanında teşhisi ve geniş ölçekli taraması için uygun olan basit ve hızlı bir test yöntemidir. Bu testlerin çoğunluğu, hasta serumlarında SARS-CoV-2'ye karşı IgM/IgG antikorlarını tespit etmek için SARS-CoV-2 ye ait rekombinant antijen ve ikincil antikorlar kullanılarak geliştirilmiştir<sup>[8,9]</sup>.

Bu çalışmada COVID-19 şüphesiyle RT-PCR testi çalışılan hastaların bir immünokromatografik yöntem ve bir ELISA yöntemiyle serum örneklerinde SARS-CoV-2 antikorlarının bakılması ve bu yöntemlerin performanslarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### MATERYAL ve METOD

COVID-19 pandemisinin başlarında hastanemiz SARS-CoV-2 yetkili tanı laboratuvarı olan mikrobiyoloji laboratuvarında 27 Mart-14 Mayıs 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu prospektif çalışmaya 115 hasta dahil edilmiştir. Hastalar kliniğe COVID-19 şüphesiyle başvurmuş olup bu hastalardan hem RT-PCR için nazofarenks ve orofarenks sürüntü örneği, hem de immünokromatografik test (Beijing Hotgen Biotech Co., Ltd, Çin) için serum örneği gönderilmiştir. Hastaların serum örnekleri -20°C'de saklanmış ve sonrasında toplu bir şekilde ELISA yöntemiyle (Euroimmun, Luebeck, Almanya) de çalışılmıştır. Hastaların semptomlarının başlama tarihi, PCR için örnek verdikleri tarih ve serolojik test için örnek verdikleri tarihler kaydedilmiştir. Semptomların başlama tarihleri ile antikor ve PCR için örnek verdikleri tarih arasında geçen süre sekiz günün altı, sekiz ile 14 gün arası ve 14 günden fazla olmak üzere üçe ayrılmış ve hastalar ile ilgili klinik bilgilere hastane bilgisayar sisteminden ulaşılmıştır. Ayrıca hastaların klinik bilgilerinin ve mikrobiyolojik sonuçlarının yer aldığı dosyalarından elde edilen verilere dayanarak hastalar COVID-19 tanısı alanlar ve COVID-19 tanısı dışlananlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

### SARS-CoV-2 RT-PCR Testi

Orofarinks ve nazofarinksten alınan örneklerde SARS-CoV-2 tespiti, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) genini hedefleyen RT-PCR yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Sürüntü örnekleri alınır alınmaz Viral Transport Medium (VTM) içine konularak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiş ve laboratuvarında bekletilmeden çalışılmıştır. Örneklerden RNA ekstraksiyonu Biospeedy Viral Nükleik Asit İzolasyon Tamponu (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapılmıştır; VTM'deki sürüntü örnekleri 15 saniye boyunca vortekslenmiş ve ardından 100 mL'lik bir örnek, üretici tarafından sağlanan 100 µL viral nükleik asit ekstraksiyon tamponu içeren 1.5 mL'lik bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılmıştır.

Gerçek zamanlı RT-PCR, Bio-Speedy COVID-19 RT-qPCR saptama kiti (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) üreticinin talimatları doğrultusunda kullanılarak Rotor-Gene 5r Plex gerçek zamanlı PCR sisteminde (Qiagen, Almanya) gerçekleştirilmiştir.

### Serolojik Testler

#### ELISA Testi

Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testi (Euroimmun, Luebeck, Almanya), üreticinin ELISA otomatik sistemleri için talimatlarına göre serum numuneleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu test, SARS-CoV-2'ye karşı IgG antikorlarının yarı kantitatif tespitini sağlamaktadır. Mikroplaka kuyuları rekombinant S1 yapısal proteini ile kaplanmıştır. Sonuçlar yarı kantitatif olarak, numunelerin sonuçlarının kalibratörün sonuçlarına oranının hesaplanmasıyla değerlendirilmiştir. Oranların yorumu şu şekildedir: <0.8= negatif; 0.8-1.1= sınır; >1.1= pozitifdir.

#### İmmünokromatografik Test

#### (Beijing Hotgen Biotech Co., Ltd, Çin)

COVID-19 IgG/IgM antikor hızlı testi (kolloidal altın) SARS-CoV-2'ye karşı IgG ve IgM antikorlarının in vitro kalitatif tespiti için tasarlanmıştır. Bu yöntem serum örneklerinde çalışılmakta olup immünokromatografik sistem kullanılmaktadır. Bu test kasetindeki saptama çizgisi (T çizgisi) CoV rekombinan antijenle kaplıdır. Kontrol çizgisi (C) ise keçi poliklonal IgG ile kaplıdır. Test sırasında örnek test kasetine damlatılır ve sıvı yukarı doğru hareket eder. Örnekteki IgM/IgG antikorları öncelikle rekombinan antijene bağlanır. T ve C bölgesinde kırmızı çizgi belirmesi testin IgM/IgG antikorları açısından pozitif olduğunu gösterir. C bölgesinde kırmızı çizgi varken T bölgesinde çizgi olmaması antikorun olmadığını, iki bölgede de çizginin olmaması ise testin tekrarlanması gerektiğini gösterir.

#### İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS version 22.0 (Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde (%) ve median değer olarak verilmiştir. Gruplar için Pearson'un ki-kare testi kullanılmış ve p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/10-17 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın 60'ı (%52.2) kadın, 55'i (47.8) erkek olup yaş ortalaması 49'dur (18-93). Tüm hastaların 92'si (%80) COVID-19 kliniğine benzer semptomlarla hastanemize başvururken, 23'ü (%20) COVID-19 tanılı hastalarla temas eden kişilerden oluşmaktadır. Semptomları olan 92 hastanın dosyasından edinilen klinik bilgilere ve mikrobiyolojik verilere dayanarak 61'ine (%66.3) COVID-19 tanısının konulduğu, semptomları olmayan temaslı 23 kişinin ise 6'sına (%26) RT-PCR test sonuçlarına dayanarak COVID-19 tanısı konulduğu görülmüştür. Böylece hastaların 67'si (%58.2) COVID-19 tanılı olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların PCR, immunokromatografik test ve Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testi sonuçları Tablo 1'de belirtilmiştir.

COVID-19 tanılı 67 hastanın 51'inde (%76.1) RT-PCR pozitif bulunmuştur. RT-PCR negatif bulunan COVID-19 tanılı 16 kişinin Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testi, 15 kişinin ise COVID-19 IgG/IgM antikor hızlı test sonucu pozitifdir.

Bu 16 hasta ayrıntılı incelendiğinde dördünün temaslı olduğu, 12'sinin ise semptomatik olduğu belirlenmiştir. Bu semptomatik hastalarda antikor testi için serum örneği semptom başlangıcından sonraki 11-46 gün içinde alınmıştır.

COVID-19 tanılı hastaların 61'i (%91) semptomatik olup hastaların semptom başlangıç tarihi ile PCR için örnek verdikleri tarih arasındaki süre ise 0 ile 25 gün arasında değişmektedir. Bu süreler sekiz günün altı, 8-14 gün ve 14 günün üstü olarak üçe bölündüğünde aradaki süre arttıkça RT-PCR pozitifliğinin azaldığı gözlenmiş olup aradaki bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p= 0.01$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1. COVID-19 tanısı alan ve COVID-19 olmayan hastaların serolojik test ve RT-PCR test sonuçları [n (%)]**

	COVID-19 tanılı hasta	COVID-19 dışı hasta	Toplam
SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif	51 (44.4)	-	51 (44.4)
SARS-CoV-2 RT-PCR negatif	16 (13.9)	48 (41.7)	64 (55.6)
Toplam	67 (58.3)	48 (41.7)	115 (100)
COVID-19 IgG/IgM antikor pozitif hızlı test	52 (45.2)	3 (2.6)	55 (47.8)
COVID-19 IgG/IgM antikor negatif hızlı test	15 (13.1)	45 (39.1)	60 (52.2)
Toplam	67 (58.3)	48 (41.7)	115 (100)
Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG pozitif	55 (47.8)	-	55 (47.8)
Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG negatif	12 (10.5)	48 (41.7)	60 (52.2)
Toplam	67 (58.3)	48 (41.7)	115 (100)

**Tablo 2. COVID-19 tanılı semptomatik hastalarda semptom sonrası günlere göre PCR sonuçları**

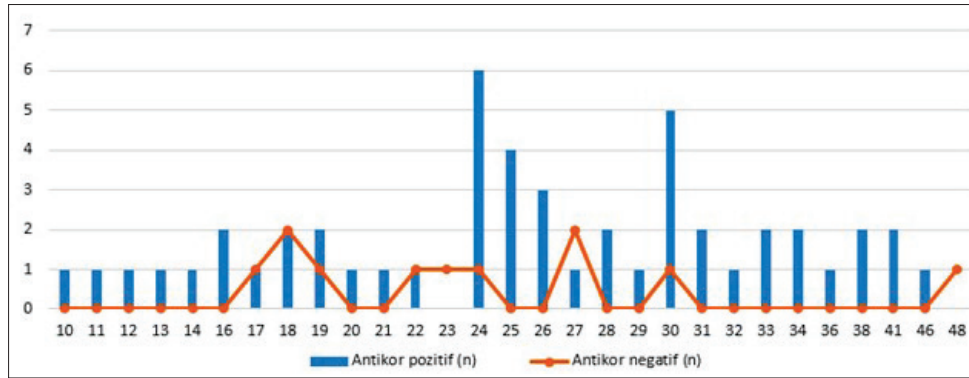
	SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif	SARS-CoV-2 RT-PCR negatif	Toplam
Semptom başlangıç tarihi ile RT-PCR testi arasındaki süre			
<8 gün	41 (87.2)	6 (12.8)	47 (100)
8-14 gün	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (100)
>14 gün	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (100)
Toplam	49 (80.3)	12 (19.7)	61 (100)

( $p= 0.01$ ).

**Tablo 3. COVID-19 tanılı hastalarda semptomların başlangıç tarihi ile antikor testi arasında geçen süreye göre Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testi sonuçlarının karşılaştırılması (n)**

Semptom başlangıç tarihi ile antikor testi arasındaki süre	Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG	
	Pozitif	Negatif
<8 gün	-	-
8-14 gün	5	-
>14 gün	45	11
Toplam	50	11

(p= 0.3).

**Şekil 1. COVID-19 tanılı hastalarda seropozitifliğin semptom sonrası günlere göre değişimi**

COVID-19 tanılı hastalarda semptom başlangıç tarihi ile antikor testi için serum örneği verme tarihi arasındaki süre 10 ile 48 gün arasında değişmektedir. Bu süreler ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p= 0.3) (Tablo 3).

Seropozitifliğin semptom sonrası günlere göre değişimi ise Şekil 1'de belirtilmiştir.

### TARTIŞMA

COVID-19 tanısında mikrobiyolojik testlerden RT-PCR ve antikor testleri önemli bir yere sahiptir. Çalışmamıza dahil edilen 115 hastanın 67 (%58)'si klinik ve mikrobiyolojik veriler doğrultusunda COVID-19 tanısı almış ve tedavi planlanmıştır. COVID-19 tanılı semptomatik hastalarda semptom başlama tarihlerinin de kaydedilmesi testlerin performans analizinde yol gösterici olmuştur. RT-PCR yönteminde hatalar çoğunlukla preanalitik dönem kaynaklıdır. Çok erken veya çok geç örnek alınması, yetersiz numune, örneklerin uygun koşullarda taşınmaması, düşük viral yük ve PCR inhibitörlerinin varlığı gibi faktörler yanlış PCR negatifliklerine neden olmaktadır. Örnek

alma zamanı preanalitik hataların ana kaynağı gibi görünmektedir<sup>[10]</sup>. Çalışmamızda semptomları olan 61 hastanın 47'sinden (%77) semptomlar başladıktan sonraki ilk sekiz günde RT-PCR için örnek alınmış ve test sonuçları çoğunlukta 41'inde (%87.2) pozitif saptanmıştır. Semptom başlangıcından sonraki bir hafta içinde PCR için örnek alınması tanıya büyük oranda katkı sağlamıştır. Süre arttıkça RT-PCR pozitifliği de azalmış olup bu iki parametre arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde semptom başlangıcı ile RT-PCR için örnek alma tarihi arasındaki süre arttıkça PCR testinin duyarlılığının azaldığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada seropozitifliğin ise semptom başlangıç tarihi ile antikor testi için örnek verme tarihi arasındaki süre uzadıkça arttığı gözlenmiştir<sup>[11]</sup>. Bläckberg ve arkadaşları<sup>[12]</sup> da çalışmalarında IgG seviyesinin semptomlar başladıktan 15 gün sonra pik yaptığını, 38. güne doğru ise azaldığını belirtmişlerdir. Başka bir metaanaliz çalışmasında IgG antikor pozitifliğinin semptom sonrası 0-7 gün aralığında %25; 8-14 gün arasında %62; 14. günden sonra ise %90 olduğu bildirilmiştir<sup>[13]</sup>.



Lagerqvist ve arkadaşları<sup>[14]</sup> COVID-19 tanısı için 11 serolojik testi karşılaştırdıkları çalışmalarında Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testinin semptom başlangıcından sonraki 1-21 gün aralığındaki duyarlılığını %71.8; 22 günden sonraki duyarlılığını ise %87.6 olarak bulmuşlardır. Güney Afrika'da Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA kitinin performansını inceleyen başka bir çalışmada ise semptom sonrası 14. güne kadarki duyarlılık %70.4; 14 günden sonra ise %82.6 olarak bildirilmiştir<sup>[15]</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde COVID-19 tanılı hastaların çoğunluğundan (56/61) antikor testi için kan örneği semptomların başlangıcından 15 gün veya daha sonrasında alınmış ve bu örneklerin büyük çoğunluğunda (%80.3) da antikor testi pozitif saptanmıştır.

Çalışmamızda antikor saptayan immünokromatografik yöntem ve ELISA yöntemi için aynı serum örnekleri kullanılmış, böylece objektif bir analiz gerçekleştirilebilmiştir. Bu iki yöntem değerlendirildiğinde Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testiyle pozitif saptanan üç hasta için immunokromatografik test yanlış negatif sonuç verirken, üç hasta için ise yanlış pozitif sonuç vermiştir. İmmünokromatografik testler maliyet-etkin olup uygulaması kolay ve hızlı olsa da bu testlerde yalancı pozitiflik ve yalancı negatifliklerle karşılaşabilmektedir<sup>[16]</sup>.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, semptomların başlangıç tarihleri hastalardan edinilen bilgilere göre kaydedildiğinden subjektif veriler içermesidir. Ayrıca Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG testi (Euroimmun, Luebeck, Almanya) yalnızca rekombinant S1 yapısal proteinine yani spike proteinine karşı oluşan antikorları saptamaktadır. Yapılan çalışmalarda, ELISA prensipli testler için, SARS-CoV-2'nin N ve S proteinlerine özgü antikorları tespit etmedeki duyarlılığın, sadece S proteinine özgü IgG'yi tespit eden testlerden daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>[17]</sup>.

Sonuç olarak çalışmamızda COVID-19 şüpheli hastalarda RT-PCR negatif bile olsa antikor testlerinin de tanıya katkıda bulunacağı gösterilmiş ve bu testlerin performansları değerlendirilmiştir. COVID-19 tanısı için %100 doğru sonuç verebilen bir test olmadığından kullanılan testlerin hangi durumlarda daha faydalı olabileceği ile ilgili literatüre katkıda bulunulmuştur.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2021/10, Tarih: 26.05.2021).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

## KAYNAKLAR

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
2. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>
3. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, 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. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.009>
4. Wolf J, Kaiser T, Pehnke S, Nickel O, Lübbert C, Kalbitz S, et al. Differences of SARS-CoV-2 serological test performance between hospitalized and outpatient COVID-19 cases. *Clin Chim Acta* 2020;511:352-9. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.10.035>
5. Favresse J, Eucher C, Elsen M, Tré-Hardy M, Dogné JM, Douxfils J. Clinical performance of the elecsys electrochemiluminescent immunoassay for the detection of SARS-CoV-2 total antibodies. *Clin Chem* 2020;66(8):1104-6. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa131>
6. Montesinos I, Gruson D, Kabamba B, Dahma H, Van den Wijngaert S, Reza S, et al. Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *J Clin Virol* 2020;128:104413. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104413>
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

8. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020;92(9):1518-24. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
9. Pegoraro M, Militello V, Salvagno GL, Gaino S, Bassi A, Caloi C, et al. Evaluation of three immunochromatographic tests in COVID-19 serologic diagnosis and their clinical usefulness. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021 Apr;40(4):897-900. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04040-1>
10. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
11. Miller TE, Garcia Beltran WF, Bard AZ, Gogakos T, Anahtar MN, Astudillo MG, et al. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *FASEB J* 2020;34(10):13877-84. <https://doi.org/10.1096/fj.202001700RR>
12. Bläckberg A, Fernström N, Sarbrant E, Rasmussen M, Sunnerhagen T. Antibody kinetics and clinical course of COVID-19 a prospective observational study. *PloS one* 2021;16(3):e0248918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248918>
13. Wang H, Ai J, Loeffelholz MJ, Tang YW, Zhang W. Meta-analysis of diagnostic performance of serology tests for COVID-19: Impact of assay design and post-symptom-onset intervals. *Emerg microbes & infect* 2020;9(1):2200-11. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1826362>
14. Lagerqvist N, Maleki KT, Verner-Carlsson J, Olausson M, Dillner J, Wigren Byström J, et al. Evaluation of 11 SARS-CoV-2 antibody tests by using samples from patients with defined IgG antibody titers. *Sci Rep* 2021;11(1):7614. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87289-6>
15. Gededzha MP, Mampeule N, Jugwanth S, Zwane N, David A, Burgers WA, et al. Performance of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay for detection of IgA and IgG antibodies in South Africa. *PloS one* 2021;16(6):e0252317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252317>
16. Fujigaki H, Takemura M, Osawa M, Sakurai A, Nakamoto K, Seto K, et al. Reliability of serological tests for COVID-19: Comparison of three immunochromatography test kits for SARS-CoV-2 antibodies. *Heliyon* 2020;6(9):e04929. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04929>
17. Çakal B. Antibody responses against SARS-Cov-2 in COVID-19 and serological assays. *J Health Sci* 2020;5(2):394-400. <https://doi.org/10.5336/healthsci.2020-76285>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Şerife YILMAZ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Zonguldak-Türkiye

E-posta: mdserifeyilmaz@gmail.com