

Evaluation of Immunochromatographic Antibody Test Results in Patients with Prediagnosis of COVID-19

Selçuk Kaya^{1*}, Ufuk Akbayırlı¹, Salih Atakan Nemli², Muzaffer Onur Turan³,
Ayşegül Aksoy Gökmen¹, Bünyamin Sertoğulları³, Tuna Demirdal²

1 Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey. 2 Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Izmir, Turkey. 3 Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases Izmir, Turkey.

Abstract

Background: COVID-19 is an infectious disease that starts with pneumonia and causes a pandemic in a short time. Detection of nucleic acid belonging to SARS-CoV-2, which is the cause of COVID-19, by RT PCR is the gold standard in diagnosis. Antibody response develops after 7-11 days in patients infected with SARS-CoV-2. In this study, the role of immunochromatographic antibody tests in the diagnosis of COVID-19 was investigated.

Materials and Methods: The results of the samples sent to the Medical Microbiology Laboratory for COVID-19 antibody testing of patients hospitalized with suspected COVID-19 were evaluated retrospectively. After obtaining serum from blood samples, colloidal gold-based immunochromatographic lateral flow test method was used. Laboratory values and radiological findings found simultaneously with the demographic characteristics of the patients were also included in the study.

Results: COVID-19 antibody positivity was detected in 50 (51%) of 98 patients included in the study. Eighteen (64.2%) of 28 patients in the definitive diagnosis group with PCR positivity had COVID-19 antibody positivity. Despite PCR negativity, 32 (45.7%) of the 70 patients in the pre-diagnosis group who met the radiology findings had COVID-19 antibody positivity. Eighteen of the 50 patients whose antibodies were found to be positive were found to have positive PCR results. Thirty-two patients were evaluated radiologically in favor of COVID-19 despite PCR negativity.

Conclusions: The gold standard in the diagnosis of COVID-19 is the detection of viral nucleic acid. Serological tests can be used in epidemiology, immune response monitoring and detection of asymptomatic cases. Since the role of serology in the diagnosis cannot be fully clarified and the sensitivity and specificity rates of different kits and devices are available, various studies on this subject will shed light on the diagnostic processes in the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, immunochromatography, PCR, antibody

*Corresponding Author: Selçuk Kaya. Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey. **E-mail:** selcukkayadr@hotmail.com **Received:** , 2021. **Accepted:** , 2021.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



COVID-19 Ön Tanılı Hastalarda İmmunokromatografik Antikor Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Özet

Amaç: COVID-19, pnömonilerle başlayıp kısa sürede pandemiye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'ye ait nükleik asitin RT PCR ile saptanması tanıda altın standarttır. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda 7-11 gün sonra antikor cevabı gelişmektedir. Bu çalışmada COVID-19 tanısında immunokromatografik antikor testlerinin yeri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: COVID-19 şüphesiyle yatan hastaların COVID-19 antikor çalışılmak üzere Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Kan örneklerinden serum elde edildikten sonra koloidal altın bazlı immunokromatografik lateral flow test yöntemi kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri ile eş zamanlı bulunan laboratuvar değerleri ve radyoloji bulguları da çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 50'sinde (%51) COVID-19 antikor pozitifliği saptandı. PCR pozitifliği bulunan kesin tanı grubundaki 28 hastanın 18'inde (%64,2) COVID-19 antikor pozitifliği mevcuttu. PCR negatifliğine rağmen radyoloji bulgularını karşılayan ön tanı grubundaki 70 hastanın ise 32'sinde (%45,7) COVID-19 antikor pozitifliği vardı. Antikoru pozitif saptanan 50 hastanın 18'inin PCR sonucunun pozitif olduğu görüldü. Otuz iki hasta ise PCR negatifliğine rağmen radyolojik açıdan COVID-19 lehine değerlendirildi.

Sonuç: COVID-19 tanısında altın standart, viral nükleik asitin saptanmasıdır. Epidemiyoloji, bağışık yanıt izlemi, asemptomatik olguların saptanması gibi durumlarda serolojik testlerden yararlanabilir. Serolojinin tanıdaki rolünün tam olarak netleştirilememesi, farklı kitlere ve cihazlara ait duyarlılık ve özgüllük oranlarının bulunması nedeniyle, bu konuda yapılacak çeşitli araştırmalar COVID-19 pandemisinde tanısal süreçlere ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, immunokromatografi, PCR, antikor

Giriş

COVID-19, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki deniz ürünü ve ıslak hayvan pazarı ile ilişkili ve etiyolojisi belirsiz pnömonilerle başlayan ve kısa sürede pandemiye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır (1). COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin zarf spike glikoproteini (S proteini), konak hücreye girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerini kullanır (2).

Tanıda akciğer BT bulguları, C-reaktif protein yüksekliği, lökosit düşüklüğü yol gösterici olmakla birlikte, diğer pnömoni etkenlerinden ayırmada yeterli değildir (3). Tüm dünyada COVID-19 tanısı için altın standart yöntem olarak RT PCR kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin kısıtlılıkları mevcuttur. Farklı kit ve solüsyonların kullanımı, hastalığın farklı dönemlerinde alınması gereken uygun örneğin değişkenlik gösterebilmesi, örnek alındığı sırada hastanın anti-viral kullanıyor olması gibi etmenler PCR testlerinde yalancı negatifliğe yol açabilir. PCR testi ile pozitif sonuç elde edilmesi, SARS-CoV-2 enfeksiyon tanısı koydururken, negatif sonuçlar enfeksiyonu dışlamaz (4). Klinik ve/veya radyolojik olarak SARS-CoV-2 tanısı konan olgularda negatif sonuç elde edilebilmektedir. Görüntüleme yöntemleriyle viral pnömoni görünümü saptanan ancak PCR sonucu negatif çıkan hastaların bir kısmında takip sırasında PCR testinde pozitifleşme görülmüştür.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda 7-11 gün sonra antikor cevabı gelişmektedir. Antikor yanıtı esas olarak nükleokapsid protein (N) ya da spike proteinine (S) karşı gelişir. Bu nedenle S ve N proteinleri, serolojik testlerin hedefidir. Serokonversiyon hastalığın ilk 7 gününde hastaların %50'sinde, 14. günde ise hepsinde gerçekleşmektedir (5). Virüse özgü antikorların maruziyetten en az bir hafta sonra oluşmasından dolayı serolojik testler daha erken dönemde yapılmamalıdır.

Antikor yanıtları, hastalığın küresel yükünün tespiti, asemptomatik olguların rolünün belirlenmesi, hastalığın artış oranları ve genel mortalitesinin hesaplanması için gereklidir. Sağlık çalışanlarının salgın süresince bağışıklığının kontrolünde de serolojik testlerin faydalı olduğu düşünülmektedir (6).

Bu çalışmada hastanemize COVID-19 şüphesiyle yatışı yapılan hastalar retrospektif olarak incelenerek immunokromatografik antikor testlerinin COVID-19 tanısında yeri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 01.04.2020-30.04.2020 tarihleri arasında hastanemize COVID-19 şüphesiyle yatışı yapılan hastaların COVID-19 antikor çalışılmak üzere Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. COVID-19 tanılı olup, hastane bilgi yönetim sisteminden ve laboratuvar kayıtlarından verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. COVID-19 dışı tanısı olan hastalar ve hastane bilgi yönetim sisteminden bilgilerine ulaşılamayan hastalar dışlandı.

Hastaların hastane yatışlarının ilk gününde nazofarinks ve/veya orofarinks bölgelerinden alınıp viral taşıma besiyeri içerisine aktarılan örnekler Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Laboratuvara ulaştırılan örnekler Sınıf 2 biyogüvenlik kabinine alındı. Besiyeri içinde elde edilen nükleik asit izolatlarına SARS-CoV-2'ye özgü

RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) gen bölgesini hedefleyen tek adımda ters transkripsiyon (RT) ve gerçek zamanlı PCR (qPCR) (RT-qPCR) gerçekleştiren COVID-19 RT-qPCR Tespit Kiti (Bio-Speedy®) kullanıldı. Kit, Qiagen Rotor-Gene® sistemi ile çalışıldı. RdRp geni için tespit limiti olarak 3,8 kopya-RNA/reaksiyon baz alındı. Testin internal kontrolünde kit içindeki RNase P geni kullanıldı. Sonuç RdRp pozitifse SARS-CoV-2 (2019-nCoV) pozitif, sonuç RdRp negatifse SARS-CoV-2 (2019-nCoV) negatif olarak yorumlandı. Hedef gen ve internal kontrol amplifikasyonu geçersiz ise test tekrarlandı.

Hastaların yatışının 7. gününde laboratuvara ulaştırılan kan örneklerinden serum elde edildikten sonra koloidal altın bazlı COVID-19 (SARS-CoV-2) IgG/IgM Antikor Test Kit (Anhui Deepblue Medical Technology Co., Ltd, Hefei, Çin) yöntemi kullanıldı. Test içerisinden çıkan kart üzerindeki örnek kuyucuğuna önce 10 mikrolite hasta serumu eklendi. Aynı yere daha sonra 1 damla örnek sulandırıcı damlatıldıktan sonra 10 dakika bekletildi ve sonuçlar değerlendirildi. Kontrol şeridinde çizgi oluşmayan testler geçersiz kabul edilerek çalışmaya dahil edilmedi. Test şeridinde çizgi oluşması total antikor pozitifliği olarak değerlendirildi. Testte kullanılan kart ile pozitif ve negatif hastalara ait örnek görünüm Şekil 1.de gösterilmiştir.

Antikor çalışılan hastalara ait SARS-CoV-2 RT PCR sonuçları taranarak çalışmaya eklendi. Ayrıca bu hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ile eş zamanlı istenilen lökosit sayısı, C-reaktif protein, Prokalsitonin ve D-dimer değerleri ile akciğer BT bulguları da çalışmaya dahil edildi. Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (2020-GOKAE-0478).



Şekil 1. İmmunokromatografik yöntem ile SARS-CoV-2 total antikorun gösterilmesi. (+) ile işaretli olan test hem kontrol hem de total antikor çizgisinde tutulum olduğu için pozitif, (-) ile işaretli olan sadece kontrol çizgisinde tutulum olduğu için negatif olarak değerlendirildi.

Bulgular

Bu çalışmada COVID-19 şüphesiyle İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatışı yapılan, yaşları 18 ile 93 arasında değişen toplam 130 kişi incelendi. Bunların 65'inin (%50) kadın, 65'inin (%50) erkek olduğu görüldü. Çalışmada incelenenlerin yaş ortalaması $52,64 \pm 18,85$ olarak bulundu.

Hastaların 28'inde (%21,5) SARS-CoV-2 RT PCR pozitifliği mevcuttu. Bu hastalar kesin tanı grubuna dahil edildi. PCR sonucu negatif bulunan 102 hastada ise radyolojik bulgulara göre değerlendirme yapıldı. Radyolojik olarak COVID-19 bulgularını karşılayan 70 (%53,8) hasta ön tanı grubuna alındı. On kişide radyolojik olarak enfeksiyon açısından kuşkulu/belirsiz görünüm mevcuttu. Geriye kalan 22 kişide ise radyolojik açıdan enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı ve bu kişiler negatif olarak değerlendirildi. Bu gruplar içinde PCR negatifliği bulunup radyolojik açıdan kuşkulu/belirsiz grup ile negatif grup COVID-19 negatif olarak değerlendirildi ve dışlandı. COVID-19 hastalığı açısından dışlandıktan sonra geriye kalan 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu grupların dağılımı Tablo 1.de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların COVID-19 açısından gruplara dağılımı.

Gruplar	Kişi Sayısı
Kesin Tanı	28
Ön Tanı	70
Kuşkulu/Belirsiz	10
Negatif	22
Toplam	130

Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 49'u (%50) erkek, 49'u (%50) kadındı. Yaş ortalaması ise $53,79 \pm 18,61$ olarak saptandı. Hastaların 50'sinde (%51) total antikor pozitifliği tespit edildi. Total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın yaş ortalaması $55,04 \pm 17,74$ olarak bulundu. Çalışmada dahil edilen gruplara ait COVID-19 total antikor sonuçları Tablo 2.de gösterilmiştir.

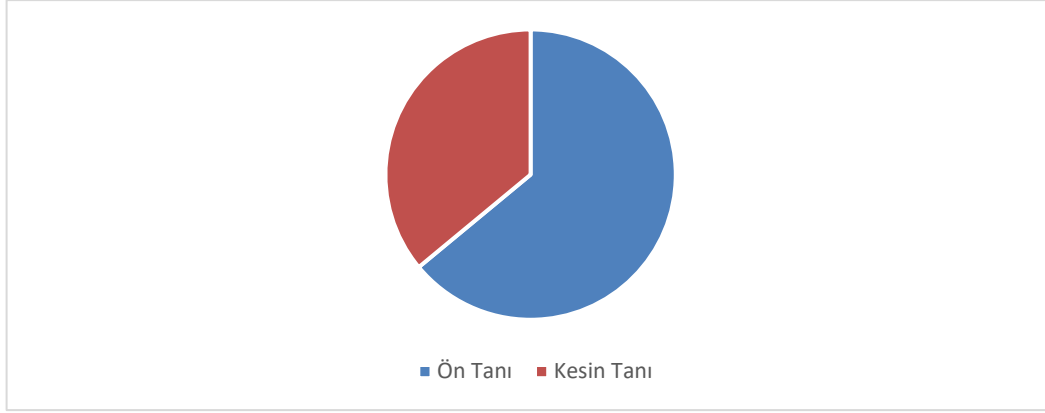
Tablo 2. Kesin tanı ve ön tanı olarak gruplandırılan hastaların COVID-19 total antikor sonuçları.

	Kesin Tanı	Ön Tanı	Toplam
Total Antikor Pozitif	18 (%64,2)	32 (%45,7)	50
Total Antikor Negatif	10 (%35,8)	38 (%54,3)	48
Toplam	28	70	98

SARS-CoV-2 RT PCR sonucu pozitif bulunup kesin tanı olarak değerlendirilen 28 hastanın 18'inde (%64,2) COVID-19 total antikor pozitifliği saptandı. Radyolojik olarak bulguları karşılayıp PCR testi negatif saptanan ön tanı grubundaki 70 hastanın ise 32'sinde (%45,7) COVID-19 total antikor pozitifliği mevcuttu.

COVID-19 total antikoru pozitif saptanan 50 hastanın 18'inin (%36) SARS-CoV-2 RT PCR sonucunun pozitif olduğu görüldü. Otuz iki (%64) hasta ise PCR negatifliğine

rağmen radyolojik açıdan COVID-19 lehine değerlendirildi. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın dağılımı Şekil 2.de gösterilmiştir.



Şekil 2. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan hastaların dağılımı.

Total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın 44'ünün akciğer BT'sinde viral pnömoni ile uyumlu olabilecek subplevral tarzda buzlu cam infiltrasyonlarının varlığı görüldü. Altı hastada akciğer parankiminde enfeksiyonla uyumlu infiltrasyon saptanmadı. Bu hastalara ait dağılım Tablo 3.te gösterilmiştir.

Tablo 3. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan hastalara ait akciğer BT bulguları.

Akciğer BT bulguları	Sayı	Yüzde
Buzlu cam infiltrasyon mevcut	44	%88
Parankimde infiltrasyon yok	6	%12
Toplam	50	

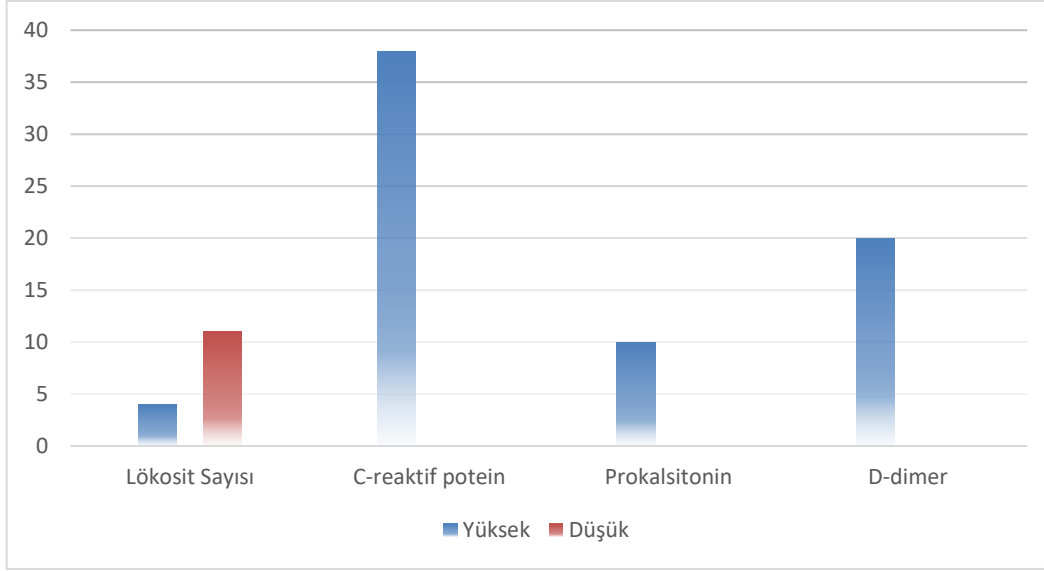
Bu veriler ışığında çalışmada kullandığımız COVID-19 total antikorunu saptamaya yönelik immunokromatografik antikor testinin duyarlılığı, tanıda altın standart test olarak kabul edilen SARS-CoV-2 RT PCR baz alındığında %64,3 ve özgüllük ise %54,3 olarak tespit edilmiştir. Duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları Tablo 4.te gösterilmiştir.

Tablo 4. SARS-CoV-2 RT PCR baz alınarak COVID-19 immunokromatografik antikor testinin duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenmesi.

COVID-19 immunokromatografik antikor testi		SARS-CoV-2 RT PCR		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
Pozitif		18	32	50
Negatif		10	38	48
TOPLAM		28	70	98

Total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın laboratuvar değerleri incelendi. Tam kan sayımında 4 hastada lökositöz (beyaz küre sayısı > 10000/mm³), 11 hastada ise lökopeni (beyaz küre sayısı <4000/mm³) varlığı dikkat çekti. İnflamasyon parametrelerine bakıldığında; 38 hastada C-reaktif protein yüksekliği (≥5 mg/L) ve 10 hastada Prokalsitonin yüksekliği (>0,1 ng/mL) saptandı. On dokuz hastada ise anormal koagülasyon göstergesi olarak D-dimer yüksekliği (>243 ng/mL) mevcuttu. Total antikor

pozitifliği saptanan hastalarda en yüksek biyokimyasal korelasyonun C-reaktif protein düzeyleri ile birlikte olduğu görüldü. Bu hastalara ait laboratuvar değerlerinin dağılımı Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan hastalarda anormal laboratuvar değerlerinin dağılımı.

Tartışma

COVID-19’un mikrobiyolojik tanısı, SARS-CoV-2’ye ait RNA’nın reverse-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunun (RT PCR) saptanması ile konulmaktadır. PCR altın standart olarak kabul görülmesine rağmen; viral yükün az olması ya da yer değiştirmesi, yanlış örnekleme, erken ya da geç örnek alımı, testten önce antiviral kullanımı, transport hatası, ortamda PCR inhibitörlerinin varlığı gibi nedenlerle yalancı negatiflikler söz konusudur (7). Tüm bu kısıtlılıklar nedeniyle PCR testlerindeki duyarlılık oranlarının %63-78 arasında değiştiği bilinmektedir (8). Bu nedenle tek başına PCR testini baz alarak diğer testleri değerlendirmek sıkıntı doğurmaktadır. Bu çalışmaya PCR pozitif hastalar (kesin tanı) ile PCR negatifliğine rağmen radyolojik olarak hastalık tablosuyla uyumlu hastaları (ön tanı) da dahil ederek antikor testlerini bu duruma göre değerlendirmek zorunda kaldık. Bu durum, çalışmanın zayıf noktası olmakla birlikte altın standart olarak kabul edilen PCR testinin tanıdaki yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.

SARS-CoV-2 antikorunu saptamak amacıyla kullanılan immunokromatografik lateral flow testleri; düşük maliyetleri, dağıtım kolaylıkları ve klinik kullanımları nedeniyle çekicidir. Bununla birlikte, COVID-19’un farklı aşamalarında SARS-CoV-2’ye karşı IgM ve IgG’nin saptanması için bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü konusunda farklı kitlelere ait farklı sonuçlar söz konusudur (9). Rashid ve arkadaşlarının tümü immunokromatografik test olmak üzere 9 farklı kit kullanarak yaptığı çalışmada duyarlılık %72,7-100 arasında, özgüllük ise %98,7-100 arasında bulunmuş (10). Pan ve arkadaşlarının immunokromatografik test yönteminin tanısal değerini saptamaya yönelik yaptığı bir çalışmada ise duyarlılık %68,6 olarak bulunmuş (11). Bu çalışmada COVID-19 total antikorunu saptamaya yönelik kullandığımız immunokromatografik test kitinin duyarlılığını %64,3 ve özgüllüğünü %54,3 olarak saptadık.

COVID-19 enfeksiyonu, primer olarak insan solunum sistemini etkiler. En sık görülen semptomlar; ateş, öksürük ve kas ağrısıdır. Bunların dışında baş ağrısı, hemoptizi, diyare, dispne gibi semptomlar da görülebilir. Birçok olguda, sistemik ve lokal inflamatuvar yanıt sebebiyle, pnömoninin yanı sıra, ARDS, akut kardiyak hasar da görülebilmektedir. SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarında çok az görülen gastrointestinal semptomlar, COVID-19'da gözlenmiştir (12). BT'de her iki akciğerde alt zonları tutan, periferik yerleşimli, dağınık, düzensiz ve sınırlı buzlu cam infiltrasyonları ve konsolidasyon alanları görülmektedir (13). Bu çalışmada total antikor pozitifliği saptadığımız 50 hastanın 44'ünün akciğer BT'sinde COVID-19 için tipik kabul edilen subplevral tarzda buzlu cam infiltrasyonlarının varlığı dikkat çekti.

Laboratuvar testleri COVID-19 hastalarında tanıyı desteklemekle birlikte, hastalığın şiddeti ve tedavinin takibi açısından çok önemlidir. Tam kan sayımında lökopeni yanıtı, ciddi hastalık belirtisi olanlarda sıkça gözlenen bir tablodur (14). Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve Prokalsitonin değerleri, COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15, 16). COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle koagülasyon parametresi olan D-dimer, hastalığın şiddeti ile ilişkili bir belirteçdir (17). Bu çalışmada total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın 4'ünde lökositoz, 11'inde ise lökopeni varlığı dikkat çekti. 38 hastada C-reaktif protein yüksekliği, 10 hastada da Prokalsitonin yüksekliği mevcuttu. Anormal koagülasyon göstergesi olarak da 19 hastada D-dimer yüksekliği saptandı.

COVID-19 enfeksiyonunda, tanı amacıyla viral RNA'nın belirlenemediği durumlarda, salgının büyüklüğünü belirlemek için asemptomatik bireylerde ve enfeksiyonu geçiren kişilerde bağışık yanıtın ortaya konulmasında serolojik testler kullanılabilir (18). SARS-CoV-2 total antikorunu saptamak için çeşitli serolojik yöntemler kullanılabilir. Bunlara örnek olarak; enzime bağlı immünosorbant testi (ELISA), kemilüminesans testi (CLIA), lateral flow testi (LFA), immune floresan antikor testi, western blot, protein mikro dizileme ve nötralizasyon testleri verilebilir (19). SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'un N proteininin benzerliği %92 civarı olduğundan dolayı SARS-CoV-2'nin N proteini ile diğer insan koronavirüslerine karşı oluşan antikorlar arasında çapraz bir reaksiyon riski söz konusudur (20).

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen antikor yanıtının, viral yük ile ters orantılı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle virüse özgü antikor yanıtının varlığı, hızlı virüs eradikasyonu ve klinik iyileşme ile ilişkilidir (21).

Sonuç

COVID-19 enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntem viral nükleik asitin saptanması olmasına karşın, epidemiyolojik araştırmalar, bağışık yanıt izlemi, asemptomatik olguların saptanması gibi durumlarda serolojik testlerden yararlanabilir. Serolojik testlerin tanıdaki rolünün tam olarak netleştirilememesi, farklı kitlere ve cihazlara ait duyarlılık ve özgüllük oranlarının bulunması nedeniyle, bu konuda yapılacak çeşitli araştırmalar COVID-19 pandemisinde tanısal süreçlere ışık tutacaktır.

Etik Kurul Onayı: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (2020-GOKAE-0478).

Bilgilendirilmiş Onay: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Açıklama: Yazar, bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 109: 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
2. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020; 10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
3. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16):2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
4. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 173:262-7. doi: 10.7326/M20-1495.
5. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. 2020. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; 58(6):e00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20.
6. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020; 11(2):e00722-20. doi: 10.1128/mBio.00722-20.
7. Hong KH, Lee SV, Kim TS, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Annals of Laboratory Medicine*. 2020; 40(5):351-360. doi: 10.3343/alm.2020.40.5.351.
8. Zitek T. The Appropriate Use of Testing for COVID-19. *Western Journal of Emergency Medicine* 2020; 21(3):470–72. doi: 10.5811/westjem.2020.4.47370.
9. Conklin SE, Martin K, Manabe YC, et al. Evaluation of Serological SARS-CoV-2 Lateral Flow Assays for Rapid Point-of-Care Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021; 59:e02020-20. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02020-20>.
10. Rashid ZZ, Othman SN, Abdul Samat MN, et al. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malaysian J Pathol*. 2020; 42(1):13-21. Available from: <http://www.mjpath.org.my/2020/v42n1/COVID-19-serology.pdf>
11. Pan Y, Li X, Yang G, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *Journal of Infection*. 2020; 81(1):e28-e32. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.051.
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
13. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *American Journal of Roentgenology*. 2020; 214: 1072-1077. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
14. Parasher A, Saini V, Saini A, et al. A study of the association of leukopenia with disease severity and mortality in patients diagnosed with COVID-19. *International Journal of Advances in Medicine*. 2020; 7(11):1721-1725. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20204526.
15. Luo X, Zhou W, Xiaojie Y, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020.

doi: 10.1101/2020.03.21.20040360.

16. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 505:190-191.

doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.

17. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021; 40:55-59.

doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.023.

18. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1343.

doi: 10.1093/cid/ciaa1343.

19. Chakraborty D, Kumar S, Chandrasekaran, N, Mukherjee, A. Viral Diagnostics and Preventive Techniques in the Era of COVID-19: Role of Nanoparticles. *Frontiers in Nanotechnology*. 2020.

doi: : 10.3389/fnano.2020.588795.

20. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1):386-389.

doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.

21. Wu J-L, Tseng WP, Lin CH, et al. Four point-of-care lateral flow immunoassays for diagnosis of COVID-19 and for assessing dynamics of antibody responses to SARS-CoV-2. *Journal of Infection*. 2020; 81(3):435-442.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.023>.



Medicine & Publishing

Published by The QMEL®.org
Medicine & Education & Librar