

ORIGINAL ARTICLE / ÖZGÜN MAKALE

COVID-19 Şüpheli Hastalarda Total Antikor Testlerinin Bilgisayarlı Tomografi ve Polimerize Zincir Reaksiyon Test Sonuçları ile Değerlendirmesi

Evaluation of Total Antibody Tests in Patients with Suspected COVID-19 by Computed Tomography and Polymerized Chain Reaction Test Results

 Hacer İşler¹  Melek Bilgin¹  Eşe Başbulut¹  Selim Görgün¹  Cemanur Aygün²
 Alper Tahmaz²  Eda Köksal²  Eylem Burcu Reşörlü³  Mirşad Yalçinkaya³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye

Geliş Tarihi: 12.12.2022 **Kabul Tarihi:** 02.02.2023

Öz

Amaç: COVID-19'un erken tanımlanması, hastalık tedavisi ve yönetiminde çok önemlidir. Kanda spesifik antikorların tespitiyle solunum yolu örneklerinden kaynaklanan yanlış negatif sonuçların önüne geçilebilir. Çalışmada COVID-19 şüphesi olan hastaların nazofaringeal sürüntülerinden alınan Hızlı Antikor Testleri, Akciğer BT taramaları ve polimeraz zincir reaksiyonu testlerinin sonuçlarını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 15.03.2020-15.06.2020 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi olan hastalardan ve şikayeti olan sağlık çalışanlarından alınan venöz kan örnekleri, Hodget Card Hızlı Antikor Testi (IgM + IgG) ile SBU Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarımızda test edildi. Çalışmada 295 kişinin hızlı antikor testi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 52±17,9 olup %55,4'ü erkekti. %39,3'ü poliklinikte, %39'u serviste, %19'u yoğun bakımda hastasıydı. Hızlı antikor testi yapılan 295 hastanın %56,6'sında PCR testinin pozitif çıktığı, %9,8'inde negatif olduğu, %33,6'sında PCR testi çalışılmadığı belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda toraks BT'nin COVID-19'u tanımlamada PCR'den duyarlı olduğu gösterildi. Altın standart olan PCR testi negatif kişilerde hızlı antikor testlerinin pozitifliği, antikor testinin, CT veya PCR testi ile gözden kaçan hastalarda hasta doğrulaması için yararlı olduğunu, PCR testinin antikor testleri ile kombine kullanılmasının gerekliliğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Hızlı Antikor Testi, Toraks BT, PCR

Sorumlu Yazar: Hacer İŞLER, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye. **E-mail:** hacerturkisler@gmail.com, **Telefon:** +90 506 851 48 01
Nasıl Atıf Yapılmalı: İşler H, Bilgin M, Başbulut E, Görgün S, Aygün C, Tahmaz A, Köksal E, Reşörlü EB, Yalçinkaya M. COVID-19 Şüpheli Hastalarda Total Antikor Testlerinin Bilgisayarlı Tomografi ve Polimerize Zincir Reaksiyon Test Sonuçları ile Değerlendirmesi. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2023;8(1):1-6

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Objectives: Early identification of COVID-19 is crucial in disease treatment and management. False negative results from respiratory tract samples can be avoided by detecting specific antibodies in the blood. The aim of the study was to evaluate the results of Rapid Antibody Tests, Lung CT scans and polymerase chain reaction tests taken from nasopharyngeal swabs of patients with suspected COVID-19.

Methods: Venous blood samples taken from patients with suspected COVID-19 and healthcare workers with complaints between 15.03.2020 and 15.06.2020 were tested in our microbiology laboratory with Hodget Card Rapid Antibody Test (IgM + IgG) at SBU Samsun Training and Research Hospital. Rapid antibody testing was performed on 295 people in the study.

Results: The mean age of the patients was 52±17.9 years and 55.4% were male. 39.3% of them were in the outpatient clinic, 39% were in the service, and 19% were in the intensive care unit. It was determined that of 295 patients who underwent rapid antibody test, the PCR test was positive in 56.6%, negative in 9.8%, and no PCR test in 33.6%.

Conclusion: In our study, it was shown that thorax CT is more sensitive than PCR in identifying COVID-19. The positivity of rapid antibody tests in people with negative PCR testing, which is the gold standard, showed that antibody testing is useful for patient confirmation in patients missed by CT or PCR testing, and that PCR testing should be used in combination with antibody tests.

Keywords: COVID-19, SARS COV-2, Rapid Antibody Test, Thorax CT, PCR

GİRİŞ

Coronavirus Disease 2019 (Koronavirüs Hastalığı 2019; COVID-19) etkeni yeni koronavirüsün (SARS-CoV-2) doğru ve hızlı saptanması için farklı tanı testleri geliştirilmektedir. Birçok biyomedikal şirket, COVID-19'un tanısı için farklı çalışmalar yürütmektedir. Bununla birlikte, tanıda kullanılan yöntemlerin sınırlamaları vardır ve özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde tanı zorlukları ile karşılaşmaktadır (1).

PCR, SARS-CoV-2 akut enfeksiyonunu teşhis etmek için şu anda önerilen laboratuvar yöntemi olmasına rağmen, özel ekipman gereksinimi ve kalifiye personel gibi çeşitli faktörler bu zaman alan moleküler testlerin kullanımını sınırlar. Son zamanlarda hızlı antijen testleri geliştirilmiş ve tanı amaçlı olarak ilk yapılması önerilen testler arasına girmiştir. Bu nedenle sessiz enfeksiyonları tanımlama, hasta bağışıklık yanıtını değerlendirme, hastalığın ilerlemesini

daha iyi tahmin etme, virüsün bulaşma şekillerini anlayabilme noktasında ve plazma tedavisinin uygulanması için donör tespit edilmesinde testler büyük önem taşımaktadır (1,2).

Serolojik testlerde numune gereksinimi nükleik asit amplifikasyon testleri kadar zahmetli değildir. Ayrıca virüs örnekleri solunum sisteminde bulunurken, spesifik antikorlar ise düzenli olarak kanda belirlenebilir; bu da örneklemeden kaynaklanan yanlış negatif sonuçları önler (3,4). Çalışmamızda COVID-19 şüphesi ile hastanemizde takip edilen hastaların hızlı antikor testlerinin toraks BT bulguları ve nazofarenks sürüntüsünden elde edilen PCR test sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2020–Haziran 2020 tarihleri arasında SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi COVID-19 şüphesi ile COVID-19

servislerinde takip edilen hastalardan ve şikayeti olan sağlık çalışanlarımızdan alınan venöz kan örneklerinden hızlı Antikor Testleri (IgM, IgG) Hodget kart test kiti ile Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Toraks BT sonuçları ile nazofarenks sürüntü örneklerinden çalışılan PCR sonuçları (negatif/pozitif) karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Hastaların antikor test sonuçları, toraks BT'leri, retrospektif olarak otomasyon sisteminden PCR Test sonuçları ise HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi) verilerinden elde edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 295 kişiye ait hızlı antikor test sonuçları dahil edildi. Hastaların 164'ü (%55.4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 52±17.9 (Aralık: 20-94) idi. Hastaların 116'sı (%39.3) ayakta tedavi alırken, 115'i (%39) serviste, 64'ü (%39) yoğun bakım ünitelerinde takip edilmekteydi. 295 Antikoru bakılmış kişinin PCR için 99 (%33.6)'na bakılmadığı 167(%56.6)'si pozitif çıktığı 29(%9.8)'unun negatif çıktığı görülmüştür (Tablo 1).

bulgular ve görüntüleme bulguları COVID-19 tanısında daha sensitif kabul edilmelidir (8). Bir başka çalışmada COVID-19 tanısı için göğüs BT'sinde %97 duyarlılık bildirirken, ilk negatif ve pozitif PCR arasındaki ortalama zaman aralığı yaklaşık 5 gün olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle BT, en azından üç günden fazla semptomatik olan hastalar için COVID-19 pnömonisinin erken saptanması ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (15). Ancak bilinmelidir ki bazı hastalarda semptom başlangıcını takip eden ilk iki gün içinde görüntülenen hastaların %56'sında BT bulguları normal olabilir (26).

COVID-19 tanısında serolojik testler, devam eden bir salgının araştırılmasına ve salgın hızının gösterilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca salgının retrospektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. PCR testlerinin negatif olduğu ve COVID-19 enfeksiyonu ile güçlü bir epidemiyolojik bağlantı olduğu düşünüldüğü durumlarda akut ve iyileşme evresi ile serolojik tanı doğrulandıktan sonra tanıyı destekleyebilir (10). Güvenilmez ve kanıtlanmamış testler

Tablo 1: Hastaların antikor, BT ve PCR sonuçlarının karşılaştırılması

Antikor	PCR	CT								Toplam	
		CT uyumlu		CT uyumlu değil		CT şüpheli		CT Bakılmamış		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	Negatif	41	%27.9	50	%34	46	%31.3	10	%6.8	147	%100
	Pozitif	2	%18.2	5	%45.5	3	%27.3	1	%9.1	11	%100
	Bakılmamış	0	%0	11	%11.1	1	%1	87	%87.9	99	%100
Pozitif	Negatif	19	%95	0	%0	0	%6	1	%5	20	%100
	Pozitif	13	%72.2	3	%16.7	1	%5.6	1	%5.6	18	%100

TARTIŞMA

Klinisyenler COVID-19 tanısında PCR testini hastalığın ilk üç gününde doğrulama; dördüncü gün ve sonrasında ise konversiyonun değerlendirilmesi için istemektedirler. Toraks BT akciğer bulgularının ortaya konması, PCR testi negatif tespit edilen hastaların atlanmaması için istenmektedir. Yapılan bir çalışmada PCR negatiften pozitive dönen hastaların ilk radyolojilerinin %60'ı tipik COVID-19 görüntüleri var iken; median sekiz günde (0-21 gün) çekilen seri BT görüntüleri %93 oranda tipik bulgular saptanmıştır. Negatif PCR testi olanlarda temas öyküsü, klinik

aktif enfeksiyonu olan hastaları tespit etmeyebilir veya COVID-19-negatif hastaları pozitif olarak gösterebilir. SARS-CoV-2'yi saptamak için kullanılan altın standart moleküler testlerdir. Ayrıca yardımcı amaçlar için serolojik antikor-tespit ve antijen-tespit testleri kullanılmaktadır (12,13). Ancak serolojik IVD testler COVID-19 enfeksiyonunu teşhis etmek, dışlamak veya enfeksiyonun durumu hakkında bilgi vermek için kullanılmamalıdır. Aşı sonrası bu durum daha da farklı bir hal almıştır (14). Antikor saptayan testler koronavirüs ile teması doğrulama/aşılama sonucu antikor varlığını ortaya koymaya

hizmet eder. Semptomsuz taşıyıcıların keşfini (süper bulaştırıcıları) sağladığı için epidemiyolojik açıdan çok önemlidir. Bir de, COVID-19 enfeksiyonunun popülasyonda yayılmasını belirlememize de izin verir (17). Ancak enfeksiyonun ilk aşamasında, antikör üretimi düşük olduğundan test sonuçları negatif sonuçlanabilir. Yapılan bir çalışmada anti- SARS-CoV-2 total antikör testinde duyarlılıkları 0-6 gün %60, 27-13 gün %85, 3≥ 14 gün %100 Özgüllük (Spesifite) %98 üzerinde idi (18).

PCR testinin zaman alması ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle kontrastsız BT tanı aşamasında tercih edilmektir. Çin'de yapılan bir çalışmada BT'nin %88 tanısaldığı, PCR pozitif hastalarda %97 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir (15). Abdollahi ve ark. (19) yaptıkları çalışmada PCR ile IgM seroloji test uyum oranını %32-66.6 arasında, PCR ile IgG serolojik testi arasındaki uyumu ise %43,5-55,5 arasında bulmuşlar ve akut semptomları olan COVID-19 hastalarında sadece üst solunum yolundan yapılan örnekleme ile uygulanan PCR testinin serolojik testlerin yerini alamayacağı sonucuna ulaşmışlardır. Soeorg ve ark. (20) COVID-19 taramasında seroprevalans oranının PCR testi ile onaylanmış COVID-19 tanılı hasta sayısının dört katı olduğunu saptamışlar, serolojik testle pozitif çıkan hastaların %38.3-43.1 arasındaki orandaki hastanın PCR ile negatif sonuçlandığını saptamışlar. Buntinx ve ark. (21) bir huzurevinde yaptıkları çalışmada PCR negatif çıkan hastaların %11.1 gibi yüksek bir oranının serolojik test ile pozitif sonuç verdiğini saptamışlar ve tek başına yapılan PCR testinin salgının kontrol edilmesinde yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Aziz ve ark. (22) hastalığın başlaması ya da PCR testinin pozitif sonuçlanmasının ardından iki haftadan uzun süre geçmiş hastalarda serolojik testlerin yüksek düzeyde duyarlılığa sahip olduğunu saptamışlardır. Kanji ve ark. (23) yanlış negatif PCR sonuçlarıyla ilgili olarak yaptıkları çalışmada sadece negatif PCR sonucu ile COVID19 hastalarını ekarte etmemek gerektiğini belirtmişlerdir. Arevalo-Rodriguez ve ark. (24) yaptıkları geniş meta analizde çalışmalar arasında yanlış negatif RT-PCR sonucu oranlarının çok

değişken olduğunu, COVID-19 olgularında yanlış negatif PCR sonucu oranının %54'e kadar çıkabildiğini belirlemişlerdir. Wu ve ark. (25) asemptomatik ve PCR sonucu negatif olan hastalarda da serolojik testlerin pozitif çıkabileceğini göstermişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca örnek alımı, işleme süreci ve viral yük ile immün yanıt farklılıklarından dolayı testlerin duyarlılıklarının düşebileceğini, bu nedenle COVID-19 tanısında testlerin kombine kullanımının doğruluk oranını belirgin şekilde arttıracaklarını belirtmişlerdir. Chaimayo ve ark. (26) hem PCR hem de serolojik test kullanarak yaptıkları çalışmada iki test arasındaki uyumu %98.7 bulmuşlardır. Bu yüksek oran bile PCR ile hastaların hepsinin yakalanmadığını göstermektedir. Ashtiani ve ark. (27) yaptıkları COVID-19 taramasında hastaların %22'sinde PCR testinin pozitif çıktığını, ancak IgM pozitif hasta oranının %38 olduğunu saptamışlardır. Bu bulgu iki test arasında uyum oranının yüksek olmadığını ve PCR ile yakalanamayan hasta sayısının yüksek olduğunu göstermektedir. Parmar ve ark. (39) PCR negatif olan hastalarla yaptıkları çalışmada bu hastaların yarısından fazlasında IgM pozitifliği saptamışlardır. Çalışmamızda PCR testi yapılan hastaları içinde PCR negatifliği oranı %14.8 olarak bulunmuştur. Bu bulgu PCR testinin yakalayamadığı hasta oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca serolojik test ile PCR arasındaki uyum %5.6 olarak gerçekleşmiştir. Bu uyum oranı tek test ile COVID-19'lu hastayı yakalama şansının yüksek olmadığını, en az iki tanı testinin birlikte kullanılması halinde hastanın yakalanma şansının belirgin şekilde artacağını göstermektedir. COVID-19 için altın standart bir tanı yönteminin bulunmaması nedeniyle tanı konusunda testlerin birlikte kullanılması önem taşımaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, PCR testi hastane yatışı ve hasta izolasyonunda önemli role sahip olsa da; düşük sensitivitesi ve zaman gerektirmesi nedeniyle hastalığın tanı ve takibinde yetersiz kaldığı görülmüştür. Toraks BT, COVID-19 PCR negatif hastalarda

tanıda daha sensitif olarak kabul edilmelidir. Antikor testi tanıya yardımcı olabilen üçüncü bir testtir. Ancak aşı uygulaması sonrası hastalardaki COVID-19 antikor pozitifliklerinin aşı yanıtına bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması:

Yoktur

Finansal Destek:

Hastanemiz laboratuvarında rutin çalışılan testlerdi

Etik Onay:

SDÜTF 2. Sağlık Hizmetleri Sempozyumu (5 Eylül 2020-online) –Covid 19 şüpheli hastalarda total antikor testlerinin bilgisayarlı tomografi ve polimeraz zincir reaksiyon test sonuçları ile değerlendirilmesi isimli çalışma sözlü bildiri 01.07.2020 tarih ve SBÜSEAH-GOKA/2020/11/1 protokol nolu onayı alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir: Hİ, SG Tasarım: SG, MB, Gözetim: MB, Araç gereç: MY, AT, EB, Veri toplama ve işleme: Hİ, MB, Analiz ve yorumlama: Hİ, SG, Literatür tarama: AT, MY, Yazma: Hİ, Eleştirel inceleme: MB

KAYNAKLAR

1. Chan JF, Yip CC to KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, et al. Enhanced molecular diagnosis of COVID-19 with new, high-precision and specific COVID-19-RdRp / hel real-time reverse transcription-PCR assay validated with in vitro and clinical samples. J. Clin. Microbiol. 2020; 23: 58 10.1128 / JCM.00310-20.
2. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A ve Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. J Clin Virol.2020 Aug;129:104455.
3. Johns Hopkins Üniversitesi'nde (JHU) Sistem Bilimi ve Mühendisliği Merkezi (CSSE) tarafından COVID-19 Kontrol Paneli: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. 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.

5. Casais R, Davies M, Cavanagh D, Britton P. Gene 5 of avian coronavirus infectious bronchitis virus is not required for replication. J Virol. 2005; 79: 8065-78.
6. Current status, challenges, and countermeasures Yan Y et al. (Rev Med Vrol 2020;e2106; do: 10.1002/rmv.2106).
7. Haijema BJ, Volders H, Rottier PJ. Through the directed deletion of group-specific genes, live attenuated coronavirus vaccines protect against feline infectious peritonitis. J Virol. 2004; 78: 3863-32.
8. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology, In Press (2020;xx:xx).
9. Kubina R, Dzedzic A. Molecular and Serological Tests for COVID-19 a Comparative Review of SARS-CoV-2 Coronavirus Laboratory and Point-of-Care Diagnostics. Diagnostics (Basel). 2020 Jun 26;10(6):434.
10. World Health Organization (WHO), Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance:Laboratory testingfor2019- nCoV inhumans,Interimguidance. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novelcoronavirus-insuspected-human-cases-20200117>, 2020.
11. Xiao S, Zhu B, Zhang M, Zhang T, Zheng Z, Xiang J. A sequential study of serum specific IgM antibody responses in patients with epidemic hemorrhagic fever and its relationship to the severity of illness. Chinese J Immunol. 1986;4:218-21.
12. World Health Organisation (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: WHO 2020. Available at <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 1 April 2020.
13. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3).
14. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). SARS-2 Diagnostic Pipeline. Available at <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline>. Accessed 1 April 2020.
15. Ai T, Yang Z, HouH, Zhan C, ChenC, Lu W et al.

- Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, In Press.
16. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, Qin Le, Pan Z, Yan F et al. Clinical features and Chest CT manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China. *AJR* 2020; 215: 1-6.
 17. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q., Jones FK, Zheng Q., Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. ve Uygulama. *Ann. Stajyer. Med.* 2020 .
 18. Rashid Z Z, Othman, Abdul Samat MN, Ali UK, Wong KK. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):13-21.
 19. Abdollahi A, Salarvand S, Mehrtash V, Jafarzadeh B, Salehi M, Ghalehtaki R, Nateghi S. The Performance of SARS-CoV-2 Serology Testing in the Diagnosis of COVID-19. *Iran J Pathol.* 2022 Winter;17(1):65-70.
 20. Soeorg H, Jögi P, Naaber P, Ottas A, Toompere K, Lutsar I. Seroprevalence and levels of IgG antibodies after COVID-19 infection or vaccination. *Infect Dis (Lond).* 2022 ;54(1):63-71.
 21. Buntinx F, Claes P, Gulikers M, Verbakel J, Jan L, Van der Elst M, Van Elslande J, Van Ranst M, Vermeersch P. Added value of anti-SARS-CoV-2 antibody testing in a Flemish nursing home during an acute COVID-19 outbreak in April 2020. *Acta Clin Belg.* 2022;77(2):295-300.
 22. Aziz H, Fatima S, Mahmood H, Muhammad S, Saeed MA, Khurshid S, Aslam W, Aziz S, Faheem M. Antibody Response to SARS-CoV-2 in Relation to the Contributing Factors in COVID-19 Patients. *Viral Immunol.* 2022;35(2):142-149.
 23. Kanji JN, Zelyas N, MacDonald C, Pabbaraju K, Khan MN, Prasad A, Hu J, Diggle M, Berenger BM, Tipples G. False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Virol J.* 2021; 9;18(1):13.
 24. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponi A, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020 ;10;15(12):e0242958.
 25. Wu J, Liu X, Zhou D, Qiu G, Dai M, Yang Q, Pan Z, Zhou N, Wu P. Identification of RT-PCR-Negative Asymptomatic COVID-19 Patients via Serological Testing. *Front Public Health.* 2020; 5;8:267.
 26. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, Angkasekwinai N, Sutthent R et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 2020;13;17(1):177.
 27. Haghi Ashtiani MT, Sadeghi Rad P, Asnaashari K, Shahhosseini A, Berenji F, Mamishi S. Role of serology tests in COVID-19 non-hospitalized patients: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2022; 14;17(4):e0266923.