

SARS-CoV-2 ile İlgili Farklı Prensipli Ticari Antikor Testlerinin COVID-19 Hastalarındaki Tanısal Performanslarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Diagnostic Performance of Different Principles of SARS-CoV-2 Commercial Antibody Tests in COVID-19 Patients

Harika Öykü DİNÇ¹(ID), Yusuf Emre ÖZDEMİR²(ID), Sena ALKAN³(ID), Zeynep GÜNGÖRDÜ DALAR⁴(ID), Nesrin GAREAYAGHI⁵(ID), Serhat SİREKBASAN⁶(ID), Yeşim TUYJİ TOK⁷(ID), Mert Ahmet KUŞKUCU⁷(ID), Rıdvan KARAALI³(ID), Doğukan ÖZBEY⁷(ID), Gökhan AYGÜN⁷(ID), Kenan MİDİLLİ⁷(ID), Bekir KOCAZEYBEK⁷(ID)

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

² Bezmialem Vakıf University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, İstanbul, Turkey.

³ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

⁴ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey.

⁵ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁶ İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey.

⁷ İstanbul Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁸ İstanbul Altınbaş University Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology, İstanbul, Turkey.

⁹ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İstanbul.

¹⁰ İstanbul Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Blood Center, İstanbul, Turkey.

¹¹ Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çankırı.

¹² Çankırı Karatekin University, Eldivan Vocational School of Health Services Department of Medical Laboratory Techniques, Çankırı, Turkey.

¹³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹⁴ İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Turkey.

Makale Atfı: Dinç HÖ, Özdemir YE, Alkan S, Güngördü Dalar Z, Gareayaghi N, Sirekbasan S ve ark. SARS-CoV-2 ile ilgili farklı prensipli ticari antikor testlerinin COVID-19 hastalarındaki tanısal performanslarının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2021;55(2):207-222.

ÖZ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS CoV-2)'nin ortaya çıkmasının ve tanıda yalnız polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılması nedeniyle, antikor testleri hızla çeşitli ticari firmalar tarafından geliştirilmiştir. Farklı viral hedef proteinleri ve antikor alt sınıflarını saptayan bu testlerin, duyarlılık ve özgüllüğü de farklılık göstermektedir. Çalışmada, testlerin tanı amaçlı kullanımını değerlendirmek için çeşitli firmaların (Abbott, Roche, Euroimmun, Dia.Pro, Anshlabs, Vircell, UnScience ve

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Bekir S. Kocazeybek, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Yerleşkesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocamustafapaşa Cad. No:53 Fatih/İstanbul, Türkiye.

Tel (Phone): +90 (532) 616 81 50, **E-posta (E-mail):** bzeybek@iuc.edu.tr

RedCell) farklı prensiplere sahip (ECLIA/CLIA, EIA, LFA) SARS-CoV-2 IgM, IgA ve IgG testlerinin duyarlılık ve özgüllük başta olmak üzere tanısal performanslarının incelenmesi amaçlanmıştır. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa (İÜC), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Hastanesi, Pandemi Polikliniğine COVID-19 şüphesi ile başvuran, sonrasında COVID-19 klinik ve moleküler tanısı almış, 180 akut ve 180 geçirilmiş COVID-19 hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Semptomların başlangıcından itibaren ilk üç hafta içerisinde alınan hastalar akut hasta grubuna, üçüncü hafta ve sonrasında alınan hastalar geçirilmiş hasta grubuna dahil edilmiştir. Nisan-Haziran 2018 tarihleri arasında COVID-19 pandemisi öncesinde, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi biriminden temin edilen 180 serum örneği kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen tüm testler üretici firmaların önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. COVID-19 geçirilmiş hastalarda farklı prensiplere sahip IgG saptayan testler arasında en etkili testlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %86.7/%99.4 (Abbott), %86.1/%98.9 (Dia. Pro), %91.3/%95 (RedCell)'tir. Akut COVID-19 hastalarında farklı prensiplere sahip IgM saptayan testler arasında ise duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %67.8/%99.4 (Abbott), %68.9/%98.6 (Vircell), %50/%97.5 (RedCell)'tir. Akut COVID-19 hastalarında en iyi uyumu 0.67 kappa katsayısı ile Abbott IgM ve 0.65 kappa katsayısı ile Vircell IgM + IgA testi göstermiştir. Geçirilmiş COVID-19 hastalarında ise en iyi uyumu 0.86 kappa katsayısı ile Abbott IgG ve 0.85 kappa katsayısı ile Dia.Pro IgG testi göstermiştir. IgM saptayan antikor testlerinin duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle rutin tanıda gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yerine tercih edilmemelidir. IgG saptayan testler ise, toplumsal seroprevalans ve özellikle terapötik immünoplazma üretimi için COVID-19 geçirmiş kişilerde antikor yanıtını ve titrelerini saptamak için tercih edilebilir. Bununla birlikte, bu çalışmayı yürütenlerce SARS-CoV-2 IgG testleri için rutin kullanımda hem ECLIA/CLIA prensipli çalışan testler hem de EIA/ELISA prensipli testlerin birlikte kullanımının daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19; IgA; IgG; IgM; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Following the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2) and using only PCR for diagnosis, antibody tests have been rapidly developed by various commercial companies. There are differences between the sensitivity and specificity of these tests due to the usage of different viral target proteins and antibody subclasses. In order to evaluate the diagnostic use of these tests, we aimed to examine the diagnostic performance, especially sensitivity and specificity, of SARS-CoV-2 IgM, IgA and IgG tests of various companies (Abbott, Roche, Euroimmun, Dia.Pro, Anshlabs, Vircell, UnScience and RedCell), which have different principles (ECLIA/CLIA, EIA, LFA). Current (n= 180) and past (n= 180) COVID-19 patients with clinical and molecular diagnosis of COVID-19 admitted to Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine Hospital, Pandemic Polyclinic with suspected COVID-19 infection, were included in our study. The patients admitted within the first 3 weeks after the onset of symptoms were included in the current patient group, and those admitted at the third and after the third week were included in the past patient group. Serum samples (n= 180) obtained from Istanbul Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Blood Center between April and June 2018 before the COVID-19 pandemic were included in the study as a control group. All the tests included in our study were studied with the recommendations of the manufacturer companies. Between the IgG detection tests with different principles in patients with past COVID-19, the sensitivity and specificity values of the most effective tests were; 86.7%/99.4% (Abbott), 86.1%/98.9% (Dia.Pro), 91.3%/95% (RedCell). Between the IgM detection tests with different principles in current COVID-19 patients, the sensitivity and specificity values were; 67.8%/99.4% (Abbott), 68.9%/98.6% (Vircell), 50%/97.5% (RedCell). Abbott IgM with a kappa coefficient of 0.67 and Vircell IgM + IgA test with a kappa coefficient of 0.65 showed the best fit in patients with current COVID-19 infection. In patients with past COVID-19, Abbott IgG with 0.86 kappa coefficient and Dia.Pro IgG test with 0.85 kappa coefficient showed the best match. Due to the low sensitivity of IgM detection antibody tests, they should not be preferred instead of real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction in routine diagnosis. IgG detection tests may be preferred to detect the antibody response and the titers in people who have had COVID-19 for population seroprevalence and especially therapeutic immune plasma production. However, it is thought that the combined use of both ECLIA/CLIA-based and EIA/ELISA-based tests together may be more effective in routine use for SARS-CoV-2 IgG tests.

Keywords: COVID-19; IgA; IgG; IgM; SARS-CoV-2.

GİRİŞ

Çin'in Wuhan kentindeki deniz ürünü ve ıslak hayvan pazarıyla ilişkili ve etiyolojisi belirsiz pnömonilerle Aralık 2019'da başlayan salgının kaynağının yeni tipte bir koronavirüs olduğu anlaşılmıştır. Uluslararası virüs sınıflandırma komisyonu tarafından ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan virüsün neden olduğu hastalık ise, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "coronavirus disease-2019" (COVID-19) olarak tanımlanmıştır¹. SARS-CoV-2'nin dünyanın birçok ülkesine hızla yayılması ve COVID-19 olgularına bağlı ölümlerin artmasıyla birlikte DSÖ, 12 Mart 2020'de COVID-19 salgınını pandemi olarak ilan etmiştir². SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların klinik belirti ve bulguları atipik olmakla birlikte; öksürük, ateş, dispne ve viral pnömoni en sık görülen belirtilerdir. COVID-19'un klinik tanısı esas olarak epidemiyolojik öyküye, var olan klinik belirtilere, bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına ve nükleik asit tespitine dayanmaktadır³. Serolojik testlerin doğrulama ve tanı amaçlı kullanımı henüz önerilmemekle birlikte, özellikle COVID-19'un seroprevalans temelli epidemiyolojisini anlamak için tarama ve aynı zamanda immün plazma tedavi amaçlı yaklaşımında immün yanıtın niteliği ve antikor niceliğini saptamak amaçlı kullanılabilir. Bu amaçlar doğrultusunda ticari firmalarca validasyonu tamamlanarak, toplum sağlığı için tarama ve bazen tanı amaçlı kullanıma sokulan farklı prensipli ticari antikor saptayan serolojik test kitlerinin performanslarının belirlenmesi çok önemlidir. COVID-19'a karşı yürütülen uluslararası ortak mücadelenin kazanılması ve optimize, etkin serolojik test kitlerinin elde edilmesi için ülkelere veya kıtasal bölgelere göre tanısız ve tarama performansların tespit edilmesi gereklidir. Bu çalışmada, COVID-19 klinik tanısı alan ve gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) temelli SARS-CoV-2 RNA test sonucu pozitif saptanan olgularla birlikte, COVID-19 salgınından önce farklı çalışmaların kontrol grubunu oluşturmak için etik kurallara uygun olarak alınan sağlıklı kan donörlerinin serumlarında; SARS-CoV-2 IgG, IgM ve IgA antikor yanıtlarını kalitatif ya da semikantitatif olarak saptayarak ticari farklı prensipli (kemilüminesans, enzim immünassay ve lateral flow assay) serolojik test kitlerinin tanı ve tarama performanslarını saptama amaçlanmıştır. Ayrıca, COVID-19 olgularının serokonversiyonuna dönük prensipleri farklı serolojik kitlerin etkinliği de değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Çalışmaları Komisyonu (Tarih: 29.05.2020), İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırma ve Değerlendirme Komisyonu (Tarih: 17.06.2020 ve Sayı: 73645) ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 09.07.2020 ve Karar No: 86928).

Hastaların Seçimi ve Örneklerin Alınması

Bu çalışmaya İÜC, CTF COVID-19 İlk Başvuru Polikliniğine COVID-19 şüphesiyle başvuran, klinik ve moleküler tanı almış ve bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınan, 360

hasta dahil edildi. Hastaların 180'i semptomların başlangıcından itibaren ilk üç hafta içerisinde, diğer 180'i ise semptomların başlamasından üçüncü hafta ve sonrasında olacak şekilde çalışma gruplarına dahil edildi. Kontrol grubu olarak, COVID-19 pandemisi öncesinde alınan (Nisan-Haziran 2018) 180 (8 kadın, 172 erkek; yaş ort.= 46.3) serum örneği Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezinden temin edildi. Hastaların ilk başvuru zamanı, PCR pozitiflik tarihi, belirti başlangıcı zamanı ve kronik hastalık varlığı sorgulanarak kaydedildi. Hastaların demografik verileri geriye dönük olarak İÜC, CTF Hastanesinin Doktor ve Laboratuvar Bilgilendirme Sisteminden elde edildi. SARS-CoV-2 antikor tayini için hastalardan alınan serum örnekleri uygun transport koşullarında laboratuvara ulaştırıldı. Serum örnekleri çalışılana kadar -80°C'de muhafaza edildi. Akut COVID-19 olgularının 73'ü kadın 107'si erkek olup, yaş ortalaması 40.1'dir. Geçirilmiş COVID-19 olgularının ise 85'i kadın 95'i erkek olup, yaş ortalaması 41.4'dür. Çalışmanın hasta ve kontrol grupları sadece yaş ortalaması açısından benzerdir ($p > 0.05$).

Çalışılan Ticari Antikor Testleri

Araştırmaya alınan ECLIA/CLIA, EIA ve LFA ticari kitleri hizmet sunan firmalardan temin edilmiştir. Buna göre, akut COVID-19 hastası ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde açık tam otomatize sistemde (Triturus, Grifols, İspanya) Euroimmun IgA, Euroimmun NCP IgM, Dia.Pro IgM, Vircell IgM + IgA, Anshlabs IgM ve kapalı tam otomatize sistemde (Architect i1000SR, Abbott, ABD) Abbott IgM testleri çalışıldı. Geçirilmiş COVID-19 hastaları ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde ise, açık tam otomatize sistemde (Triturus, Grifols, İspanya) Euroimmun IgG, Euroimmun NCP IgM, Dia.Pro IgG, Vircell IgG, Anshlabs IgG ve kapalı tam otomatize sistemde (Cobas e 601 analizörü, Roche, Almanya ve Architect i1000SR, Abbott, ABD) Roche Total Ab ve Abbott IgG testleri çalışıldı. Bununla birlikte; 80 akut, 80 geçirilmiş COVID-19 hastasında immünokromatografik yöntem ile UnSciense IgM + IgG ve RedCell IgM + IgG hızlı kart testleri çalışıldı. Roche Total Ab testi hariç tüm testler İÜC, CTF Mikrobiyoloji Laboratuvarı Seroloji Biriminde üretici firmaların prospektüsünde belirtilen öneriler doğrultusunda çalışılarak kalitatif ve semikantitatif sonuçlar elde edildi. Roche Total Ab testi ise İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Kan Merkezinde üretici firmaların önerileri doğrultusunda çalışıldı. Farklı antijenik belirteçleri kullanan testlerle ilgili detaylı bilgiler Tablo I'de yer almaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı ve Microsoft Excel versiyon 2013 ile yapıldı. Toplanan verilerin analizinde frekans (n), yüzde (%) ve ortalama değerleri belirlendi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), olası olma "likelihood" ve doğruluk değerleri hesaplandı. rRT-PCR ve antikor testleri arasındaki uyum düzeyini değerlendirmek için Cohen'in kappa katsayısı kullanıldı; uyumda > 0.6 temel alındı. Test duyarlılığının hesaplanmasında sınırdaki sonuçlar negatif olarak kabul edildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Farklı Prensiplerle Çalışılan Test Kitlerinin Özellikleri

Test adı	Test yöntemi	Solid faz	Firma adı	Sonuç birimi	Sonuçların yorumlanması	Duyarlılık değeri (üretici firmaya göre)	Özgüllük değeri (üretici firmaya göre)
SARS-CoV-2 IgM	CMIA	N proteini	Abbott, Illinois, ABD	Endeks (S/C)	< 1.0= negatif, ≥ 1.0= pozitif	%46.7/85.7 (< 7 gün/8-14 gün)	%99.5
SARS-CoV-2 IgG	CMIA	N proteini	Abbott, Illinois, ABD	Endeks (S/C)	< 1.4= negatif, ≥ 1.4= pozitif	%100 (> 14 gün)	%99.6
Elecsys Anti-SARS-CoV-2	ECLIA	N proteini	Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, İsviçre	COI	< 1.0= negatif, ≥ 1.0= pozitif	%100 (> 14gün)	%99.8
Anti-SARS-CoV-2 IgA	ELISA	S proteini	Euroimmun Lübeck, Almanya	Ratio	< 0.8= negatif, 0.8-< 1.1= şüpheli, ≥ 1.1= pozitif	%60-98.6 (< 10-> 10 gün)	%92
Anti-SARS-CoV-2 NCP IgM	ELISA	N proteini	Euroimmun Lübeck, Almanya	Ratio	< 0.8= negatif, 0.8-< 1.1= şüpheli, ≥ 1.1= pozitif	%88.2 ve %70.6 (< 10 gün ve 11-15 gün)	%98.6
Anti-SARS-CoV-2 IgG	ELISA	S proteini	Euroimmun Lübeck, Almanya	Ratio	< 0.8= negatif, 0.8-< 1.1= şüpheli, ≥ 1.1= pozitif	%43.7-94.4 (< 10-> 10 gün)	%96.6
Anti-SARS-CoV-2 NCP IgG	ELISA	N proteini	Euroimmun Lübeck, Almanya	Ratio	< 0.8= negatif, 0.8-< 1.1= şüpheli, ≥ 1.1= pozitif	%80-94.4 < 10-> 10 gün)	%99.8
SARS-CoV2 IgM	ELISA	Anti-Human IgM µ-capture	Ansh Labs LLC, Texas, USA	Arbitrary units (AU/ml)	< 10= negatif, 10-12= şüpheli, ≥ 12= pozitif	%40	%80
SARS-CoV2 IgG	ELISA	S ve N proteini	Ansh Labs LLC, Texas, USA	Arbitrary units (AU/ml)	< 10= negatif, 10-12= şüpheli, ≥ 12= pozitif	%83.6	%91.3
COVID-19 IgM + IgA	ELISA	S ve N proteini	Vircell, S.L., Granada, İspanya	Antibody index	< 6= negatif, 6-8= şüpheli, > 8= pozitif	%66	%99

Tablo 1. Farklı Prensiplerle Çalışılan Test Kitlerinin Özellikleri (devamı)						
Test adı	Test yöntemi	Solid faz	Firma adı	Sonuç birimi	Sonuçların yorumlanması	Duyarlılık değeri (üretici firmaya göre)
COVID-19 IgG	ELISA	S ve N proteini	Vircell, S.L., Granada, İspanya	Antibody index	< 4= negatif, 4-6= şüpheli, > 6= pozitif	%98
COVID-19 IgM	ELISA	S ve N proteini	Dia.Pro Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, İtalya	S/Co	< 0.9= negatif, 0.9 -1.1= ara değer, > 1.1= pozitif	>%98
COVID-19 IgG	ELISA	S ve N proteini	Dia.Pro Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, İtalya	S/Co	< 0.9= negatif, 0.9-1.1= ara değer, > 1.1= pozitif	>%90
COVID-19 IgM + IgG	LFA	RBD, S ve N proteini	UNscience Biotechnology Co, Wuhan, Çin	Kalitatif	Kalitatif	%98.81
COVID-19 IgM + IgG	LFA	RBD, S ve N proteini	RedCell Biyoteknoloji A.Ş., İstanbul, Türkiye	Kalitatif	Kalitatif	IgM= %89.6/IgG= %99 %100

BULGULAR

Akut COVID-19 hastalarında kemilüminesans yöntem ile çalışılan tek test olan Abbott SARS-CoV-2-IgM testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %67.8 ve %99.4 olarak saptanmıştır. ELISA prensipli testler arasında S protein temelli Euroimmun IgA testinin duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %61.7 ve %91.5 idi. N protein temelli Euroimmun IgM testi ise, %35.6 duyarlılık ve %99.4 özgüllük göstermiştir. S ve N protein temelli testler arasında Vir-cell IgM + IgA testi %68.9 duyarlılık ve %98.6 özgüllük ile en etkili test olarak saptanmıştır. İmmünokromatografi temelli hızlı testlerde ise, RedCell IgM testi %50 duyarlılık ve %97.5 özgüllük ile en etkili test olarak bulunmuştur (Tablo II). ELISA ve kemilüminesans prensipli testler, akut hastalarda PCR pozitiflik tarihine göre değerlendirildiğinde ikinci haftadan itibaren duyarlılığın daha yüksek olduğu görülmüş ve Anshlabs IgM testi hariç istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo III). Akut COVID-19 hastalarında en iyi uyumu 0.67 kappa katsayısı ile Abbott IgM ve 0.65 kappa katsayısı ile Vircell IgM + IgA testi göstermiştir.

Geçirilmiş COVID-19 hastalarında kemilüminesans prensipli N protein temelli Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (Total Ab) ile Abbott SARS-CoV-2 IgG testlerinin özgüllükleri aynı olup (%99.4), duyarlılık açısından Abbott SARS-CoV-2 IgG testi daha etkili (%86.7) bulunmuştur. ELISA prensipli testler arasında, S protein temelli Euroimmun IgG testinin duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla, %80.6 ve %98.9 bulunmuştur. N protein temelli Euroimmun IgM testi ise, %76.7 duyarlılık ve %98.1 özgüllük göstermiştir. S ve N proteinlerini hedef alan Dia.Pro SARS-CoV-2 IgG testi %86.1 duyarlılık ve %98.9 özgüllük ile en etkili test olarak saptanmıştır. İmmünokromatografi temelli hızlı testlerde ise RedCell COVID-19 IgG testi %91.25 duyarlılık ve %95 özgüllük ile en etkili test olarak saptanmıştır (Tablo IV). ELISA ve kemilüminesans prensipli testler, geçirilmiş hastalarda PCR pozitiflik tarihine göre değerlendirildiğinde üçüncü haftada duyarlılığın daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo V). Geçirilmiş COVID-19 hastalarında en iyi uyumu 0.86 kappa katsayısı ile Abbott IgG ve 0.85 kappa katsayısı ile Dia.Pro IgG testi göstermiştir.

Akut ve geçirilmiş COVID-19 hastalarında çalışılan örneklerin spesifikasyonunda her test için ROC eğrileri Şekil 1 ve 2'de verilmiştir. Çalışılan tüm testlerin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPĐ, pozitif likelihood, negatif likelihood ve doğruluk değerleri Tablo II ve IV'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonunun erken ve doğru tanısı, hastaların uygun tedaviye başlayabilmesi için önemli olmakla birlikte özellikle asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda virüsün toplum içindeki yayılımını engellemek için oldukça önemlidir. Günümüzde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun mikrobiyolojik tanısı için solunum yolu örneklerinden gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) yöntemine dayanan moleküler testler kullanılmaktadır⁴⁻⁶. Moleküler testler yüksek özgüllükleri nedeniyle genelde doğrulama amaçlı kullanılırken, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda tarama amaçlı ve altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak SARS-COV-2 tanısında klinik örneğin türü ve alınma şekli,

Tablo II. Akut COVID-19 Hastalarında Yapılan IgM Temelli Ticari EIA/ELISA, CLIA ve Hızlı LFA Test Yöntemlerinin Performans Parametreleri

EIA/ELISA	Duyarlılık (%95 CI)	Özgüllük (%95 CI)	PPD (%95 CI)	NPĐ (%95 CI)	Doğruluk (%95 CI)	Pozitif likelihood (%95 CI)	Negatif likelihood (%95 CI)	Kappa
Euroimmun sIgA	61.7 (54.1-68.8)	91.5 (86.2-95.3)	88.8 (82.6-92.9)	68.6 (64.4-72.6)	75.9 (71.2-80.4)	7.3 (4.4-12.2)	0.4 (0.4-0.5)	0.53
Euroimmun NCP IgM	35.6 (28.6-43)	99.4 (96.7-99.9)	98.5 (89.9-99.8)	58.6 (55.9-61.2)	66.1 (60.8-71.1)	58.7 (8.2-418.1)	0.7 (0.6-0.7)	0.34
Anshlabs IgM	23.3 (17.4-30.2)	99.4 (96.7-99.9)	97.7 (85.4-99.7)	54.6 (52.6-56.6)	59.9 (54.6-65.1)	39.9 (5.4-279.9)	0.8 (0.7-0.8)	0.22
Vircell IgM + IgA	68.9 (61.6-75.6)	98.6 (94.9-99.8)	98.4 (93.9-99.6)	70.8 (66.1-75.1)	81.8 (77.1-85.9)	47.5 (11.9-188.8)	0.3 (0.3-0.4)	0.65
Dia.Pro IgM	62.8 (55.9-69.9)	98.8 (95.9-99.9)	98.3 (93.4-99.6)	71.7 (67.7-75.4)	80.4 (75.9-84.4)	53.9 (13.6-215.1)	0.4 (0.3-0.5)	0.61
CLIA								
Abbott IgM	67.8 (60.4-74.5)	99.4 (96.9-99.9)	99.2 (94.5-99.9)	75.5 (71.4-79.2)	83.6 (79.4-87.3)	122 (17.2-863.6)	0.3 (0.3-0.4)	0.67
LFA								
Unscienze IgM	31.25 (21.35-42.59)	95 (83.08-99.39)	92.59 (75.7-98.05)	40.86 (36.97-44.87)	52.5 (43.18-61.69)	6.25 (1.56-25.08)	0.71 (0.61-0.85)	-
RedCell IgM	50 (38.61-61.39)	97.5 (86.84-99.94)	97.56 (85.08-99.64)	49.36 (43.78-54.97)	65.83 (56.62-74.24)	20 (2.85-140.25)	0.51 (0.41-0.64)	-

EIA/ELISA: Enzyme immunoassay/Enzyme linked immunosorbent assay, CLIA: Chemiluminescence immunoassay, LFA: Lateral flow assay, PPD: Pozitif prediktif değer, NPĐ: Negatif prediktif değer, CI: Confidence interference.

Tablo III. Akut COVID-19 Hastalarından Alınan Serumlarda Çalışılan Testlerin Haftalara Göre Duyarlılıkların (%) Değerlendirilmesi

EIA/ELISA	1h (0-7) n= 51, %	2h (8-14) n= 72, %	3h (15-21) n= 57, %	Toplam n= 180, %	p
Euroimmun IgA	37.3	63.9	80.7	61.7	< 0.001
Euroimmun NCP IgM	15.7	44.4	42.1	35.6	< 0.001
Anshlabs IgM	17.6	25.0	26.3	23.3	0.518
Vircell IgM + IgA	37.3	80.6	82.5	68.9	< 0.001
Dia.Pro IgM	29.4	73.6	78.9	62.8	< 0.001
CLIA					
Abbott IgM	29.4	75	93	67.8	< 0.001

EIA/ELISA: Enzyme immunoassay/Enzyme linked immunosorbent assay, CLIA: Chemiluminescence immunoassay.

transport ve saklama koşulları, hastalığın evresi ve klinik tablosu gibi birçok faktör rRT-PCR testlerinin duyarlılığını etkilemektedir. Bununla birlikte, RNA testlerinin veriminin düşük olması, örnek hazırlama prosedürü için tecrübeli personele ihtiyaç duyulması, biyogüvenlik açısından uygun laboratuvar koşullarının sağlanması sınırlayıcı diğer faktörler arasındadır. Enfeksiyon etkenlerinin tanısında sıklıkla tarama amaçlı kullanılan seroloji temelli testlerin, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için kullanımı tartışmalı bir konudur. Bununla birlikte, COVID-19 tanısında tamamlayıcı bir testtir ve salgının ikinci aşamasında epidemiyolojik çalışma için gerekli olan stratejik bir araçtır. Bu çalışmada, piyasada ticari olarak bulunan farklı prensiplere sahip SARS-CoV-2 IgA, IgM ve IgG saptayan antikor testlerinin performansını değerlendirme amaçlanmıştır. Türkiye’den ilk kez bildirilecek olan bu çalışmadaki verilerin, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanı ve takibine yönelik bir bakış açısı sunacağı kanaati bulunmaktadır.

Kemilüminesans yöntemine dayanan Roche Total Ab ve Abbott SARS-CoV-2 IgG testleriyle yapılan bir çalışmada, duyarlılık oranları sırasıyla %90.4 (%95 CI: 81.2-96.1) ve %82.2 (%95 CI: 71.5-90.2) olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, PCR pozitiflik tarihinden itibaren dördüncü haftadan sonra alınan serum örneklerinde artan duyarlılık gösterilmiştir⁷. Naaber ve arkadaşları⁸ tarafından 97 COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada Roche %83.5, Abbott ise %84.5 duyarlılık göstermiş olup, her iki testte de %100 özgüllük saptanmıştır. PCR pozitif 45 COVID-19 hastasında yapılan bir diğer çalışmada ise Roche %75.6 ve Abbott %77.8 duyarlılık göstermiş olup, özgüllükleri sırasıyla %97 ve %100 olarak saptanmıştır⁹. Bizim çalışmamızda da Roche %79.3, Abbott %86.7 duyarlılık göstermiş olup, her iki testte özgüllük oranı %99.4 olarak saptanmıştır. Kemilüminesans yöntemine dayanan testler arasında en etkili olarak Abbott IgG testi saptansa da aynı firmaya ait IgM test duyarlılık oranının (%68.14) düşük olduğu görülmüştür.

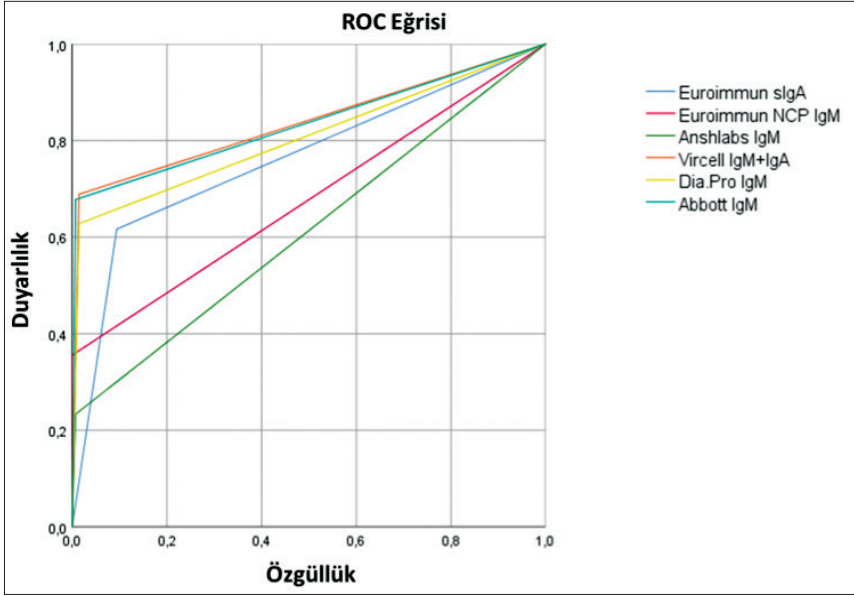
Bu çalışmada enzim immunoassay (EIA) yöntemine dayanan testler değerlendirildiğinde; genel olarak IgM saptayan testlerin duyarlılıklarının, IgG saptayan testlere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Buna karşın, akut hastalarda Vircell IgM + IgA testi %68.9 duyarlılık ve %98.6 özgüllük ile en etkili test olarak saptanmıştır. Hem S ile N protein temelli olmasının, hem de IgA ile IgM antikorlarını saptayabilmesinin test duyarlılığını

Tablo IV. Geçirilmiş COVID-19 Hastalarında Yapılan IgG Temelli Ticari EIA/ELISA, ECLIA/CLIA ve Hızlı İK Test Yöntemlerinin Performans Parametreleri								
EIA/ELISA	Duyarlılık (%95 CI)	Özgüllük (%95 CI)	PPD (%95 CI)	NPD (%95 CI)	Doğruluk (%95 CI)	Pozitif likelihood (%95 CI)	Negatif likelihood (%95 CI)	Kappa
Euroimmun slgG	80.6 (74-86.1)	98.9 (96-99.9)	98.6 (94.8-99.7)	83.6 (79.1-87.3)	89.7 (86.1-92.7)	72.5 (18.2-288.2)	0.2 (0.2-0.3)	0.79
Euroimmun NCP IgG	76.7 (69.8-82.6)	98.1 (94.6-99.6)	97.9 (93.7-99.3)	78.9 (74.1-82.9)	86.8 (82.7-90.2)	40.9 (13.3-125.8)	0.2 (0.2-0.3)	0.74
Anshlabs IgG	62.2 (54.7-69.3)	98.8 (95.7-99.9)	98.3 (93.4-99.6)	70.7 (66.6-74.4)	79.8 (75.1-83.9)	51.6 (12.9-205.7)	0.4 (0.3-0.5)	0.6
Vircell IgG	80.6 (74-86.1)	96.3 (91.6-98.8)	96.7 (92.4-98.6)	78.8 (73.4-83.4)	87.3 (83.1-90.8)	21.8 (9.2-51.6)	0.2 (0.2-0.3)	0.75
Dia.Pro IgG	86.1 (80.2-90.8)	98.9 (96-99.9)	98.7 (95.1-99.7)	87.7 (83.2-91.1)	92.5 (89.3-95)	77.5 (19.5-307.9)	0.1 (0.1-0.2)	0.85
ECLIA/CLIA								
Roche Elecsys total Ab	79.4 (72.8-85.1)	99.4 (96.9-99.9)	99.3 (95.3-99.9)	82.9 (78.4-86.6)	89.4 (85.8-92.4)	143 (20.2-1011.1)	0.2 (0.2-0.3)	0.79
Abbott IgG	86.7 (80.8-91.3)	99.4 (96.9-99.9)	99.4 (95.7-99.9)	88.2 (83.7-91.5)	93.1 (89.9-95.5)	156 (22.1-1102.4)	0.1 (0.1-0.2)	0.86
LFA								
Uniscience IgG	85 (75.3-92)	95 (83.1-99.4)	97.1 (89.8-99.3)	76 (65.2-84.3)	88.3 (81.2-93.5)	17 (4.4-65.8)	0.2 (0.1-0.3)	-
RedCell IgG	91.3 (82.8-96.4)	95 (83.1-99.4)	97.3 (90.4-99.3)	84.4 (72.7-91.7)	92.5 (86.2-96.5)	18.3 (4.7-70.6)	0.1 (0.04-0.2)	-
EIA/ELISA: Enzyme immunoassay/Enzyme Linked immunosorbent assay, ECLIA/CLIA: ElektroChemiluminescence immunoassay/Chemiluminescence immunoassay, LFA: Lateral flow assay; PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif prediktif değer, CI: Confidence interference.								

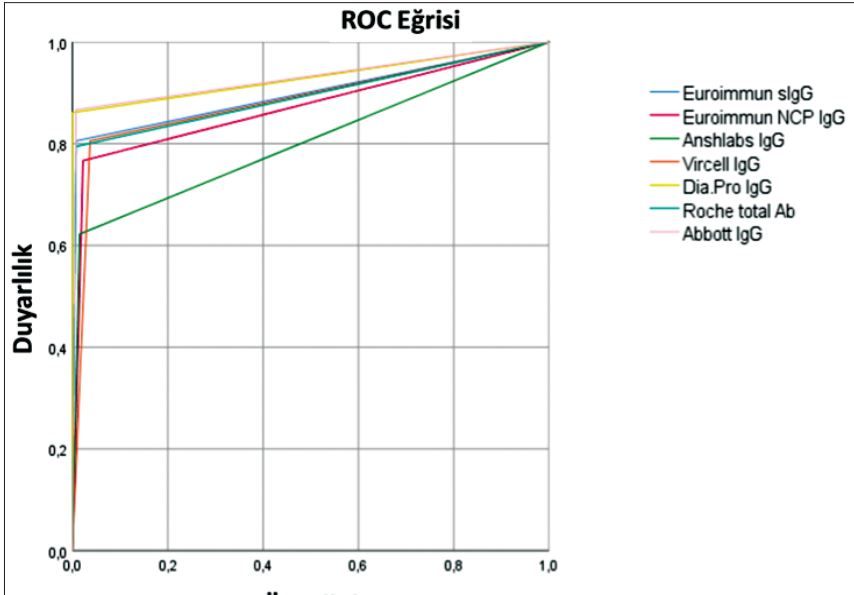
EIA/ELISA: Enzyme immunoassay/Enzyme Linked immunosorbent assay, ECLIA/CLIA: ElektroChemiluminescence immunoassay/Chemiluminescence immunoassay, LFA: Lateral flow assay; PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif prediktif değer, CI: Confidence interference.

Tablo V. Geçirilmiş COVID-19 Hastalarından Alınan Serumlarda Çalışılan Testlerin Haftalara Göre Duyarlılıkların Değerlendirilmesi

EIA/ELISA	3h (15-21) n= 20, %	4h (22-28) n= 29, %	5h (29-35) n= 26, %	6-8h (36-56) n= 36, %	9-12h (57-84) n= 37, %	+13h (> 90) n= 32, %	Toplam n= 180, %
Euroimmun sIgG	85	93.1	88.5	77.8	70.3	75	80.6
Anshlabs IgG	80	65.5	57.7	61.1	51.4	65.6	62.2
Euroimmun NCP IgG	95	86.2	76.9	75	64.9	71.9	76.7
Vircell IgG	90	82.8	84.6	86.1	73	71.9	80.6
Dia.Pro IgG	95	82.8	84.6	88.9	91.9	75	86.1
CLIA							
Abbott IgG	90	72.4	88.5	97.2	86.5	84.4	86.7
Roche Elecsys Total Ab	90	79.3	84.6	77.8	75.7	75	79.4
EIA/ELISA: Enzyme immunoassay/Enzyme linked immunosorbent assay, CLIA: Chemiluminescence immunoassay.							



Şekil 1. Akut COVID-19 hastalarında farklı prensipli antikor testlerinin ROC analizi.



Şekil 2. Geçirilmiş COVID-19 hastalarında farklı prensipli antikor testlerinin ROC analizi.

olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Brezilya'dan yapılan bir çalışmada, Vircell IgM + IgA testinin duyarlılığı %90.2 (84.9-93.8) olarak saptanırken Vircell IgG testinde duyarlılık %76.8 (70.0-82.5) olarak bulunmuştur¹⁰. Yine aynı çalışmada Euroimmun IgA

duyarlılığı %76.1 (67.1-83.1) iken, Euroimmun IgG (spike) duyarlılığı %58.7 (49.3-67.5) olarak bulunmuştur¹⁰. İncelenebildiği kadarıyla antikor testleri arasında en sık Euroimmun IgG (spike) çalışılmış olup, çeşitli çalışmalarda duyarlılıkları %70.7 ila %83.6 arasında olduğu görülmektedir^{7-9,11,12}. Yassine ve arkadaşları¹³ yapmış oldukları çalışmada Dia. Pro COVID-19 IgG testinin duyarlılığını %66.3 olarak saptarken, bu çalışmada %86.1 (80.2-90.8) duyarlılıkla en etkili test olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan kitlerle ilgili benzer çalışmaların karşılaştırmalı verileri Tablo VI'da sunulmuştur.

Elde edilen bulgulardan yola çıkarak; ELISA prensipli testler için, SARS-CoV-2'nin N ve S proteinlerine özgü antikorları tespit etmedeki duyarlılığın, sadece S proteinine özgü IgA veya IgG'yi tespit eden testlerden daha yüksek olduğu görülmektedir.

LFA testleri değerlendirildiğinde, diğer yöntemlere kıyasla duyarlılık oranlarının düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, çalışmaya dahil edilen her iki ticari kitle de IgM tespit duyarlılığının IgG'ye göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kolay ve hızlı performansları nedeniyle özellikle de işyerlerinde yaygın kullanımı olan LFA testlerinin kanıtlanmış duyarlılık ve özgüllükleri bulunmamaktadır¹⁴ bu nedenle tek başına kullanılması önerilmemektedir¹⁵.

Bu çalışmada yer alan kitlerin duyarlılığı, yapılan çalışmalarla kıyaslandığında farklılık gösterebilir ancak özgüllükleri benzerdir. Duyarlılıklarındaki bu farklılığın çalışmamıza dahil edilen COVID-19 hastalarının klinik tablo ve/veya komorbidite durumlarına bağlı olarak değişebilen immün yanıtın kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalığını hafif semptomatik geçiren kişilerde 14. güne kadar %72'sinde SARS-CoV-2 IgM ve %83'ünde SARS-CoV-2 IgA ve yanıtı geliştirirken, %95'i SARS-CoV-2 IgG yanıtı (30. gün %100) geliştirdiği gösterilmiştir¹⁶. Asemptomatik kişilerde ise 14. günde %20'sinde SARS-CoV-2 IgA, %22'sinde SARS-CoV-2 IgM yanıtı ve enfeksiyondan sonraki 30. günde ise %45'inde SARS-CoV-2 IgG yanıtı geliştiğinin gösterilmiş olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Bununla birlikte özellikle IgG için, PCR pozitifliğinden 4 hafta sonra alınan serum örneklerinde 2-3. haftaya kıyasla pozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür⁷. Her ne kadar bu çalışma hastaların serokonversiyon takibine yönelik olmasa da, antikor testlerinin tanısıl performanslarının IgM için ikinci haftada, IgG için ise üçüncü haftada daha etkili olduğunu gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, Kohmer ve arkadaşlarının¹⁷ yapmış olduğu bir çalışmada, enfeksiyonun erken fazı için (5-9. gün) duyarlılık %58.8 ile %76.5 arasında saptanırken, ileriki dönemde (10-18. gün) %93.8 ile %100 arasında değiştiği gösterilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada ise, hastalığın başlamasından sonra IgG için ortalama serokonversiyon süresinin 11 gün (8-16 gün), IgM için ise 14 gün (8-28 gün) olduğu gösterilmiştir¹⁸.

Serolojik test kapsamında validasyonları tamamlanarak ticari kullanıma giren tüm serolojik test kitleri arasından araştırmamızdaki ECLIA/CLIA temelli iki firma (Roche, İsveç ve Abbott, ABD) dışında, diğer firmaların da (Siemens, Almanya) davet edilmesine karşın yanıt alınamadığından dolayı bu çalışmaya dahil edilememiştir. Bu durum, yapılan çalışmanın kısıtlılığı olarak görülmekle birlikte, çeşitli firmalardan bu serolojik testlerin sadece araştırma amaçlı alınmasına bağlı olarak temin edilen kitlerin kısıtlı sayıda olmasından dolayı çok fazla sayıda olgu-kontrol örneklerinin çalışılmaması bir diğer sınırlayıcı unsurdur.

Tablo VI. Farklı Prensipli Ticari SARS-CoV-2 Antikor Testleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar							
Yayın	Ülke	Test adı	Test prensibi	Hedef antikor	Çalışma grubu	Duyarlılık	Özgüllük
Pérez-García ve arkadaşları ¹⁹	İspanya	Elecsys (Roche)	CLIA	Total Ab	80 PCR pozitif serum 60 Pandemi öncesi serum	%88	%100
Kohmer ve arkadaşları ⁹	Almanya	Dia.Pro	ELISA	IgG		%85.9	%100
		Abbott	CMIA	IgG	45 PCR pozitif serum	%77.8	%94.6
		Elecsys (Roche)	CLIA	Total Ab	37 Pandemi öncesi serum	%75.6	%91.7
Nicol ve arkadaşları ¹²	Fransa	Euroimmun	ELISA	slgG		%71.1	%100
		Abbott	CMIA	IgG	293 COVID-19 hasta serum	%81.8	%99.3
		Euroimmun	ELISA	slgA	50 Pandemi öncesi serum	%86.7	%82.7
		Euroimmun	ELISA	slgG		%78.3	%96.7
Chew ve arkadaşları ²⁰	Singapur	Abbott	CMIA	IgG	177 PCR pozitif serum 163 Pandemi öncesi serum	%84.4	%100
Yassine ve arkadaşları ²¹	Katar	Anshlabs	ELISA	IgG	101 PCR pozitif serum	%85.1	%75.7
		Dia.Pro	ELISA	IgG	70 Pandemi öncesi serum	%66.3	%97.1
Cota ve arkadaşları ¹⁰	Brezilya	Vircell	ELISA	IgM + IgA	173 PCR pozitif serum	%90.2	-
		Vircell	ELISA	IgG		%76.8	-
		Euroimmun	ELISA	slgA	109 PCR pozitif serum	%76.1	-
Patel ve arkadaşları ²²	ABD	Euroimmun	ELISA	slgG		%58.7	-
		Abbott	CMIA	IgG	146 PCR pozitif serum 500 Pandemi öncesi serum	%92.5	%99.6
		Elecsys (Roche)	CLIA	Total Ab	214 PCR pozitif serum	%93.9	%99.6
		Euroimmun	ELISA	slgG	500 Pandemi öncesi serum 146 PCR pozitif serum 562 Pandemi öncesi serum	%87.0	%97.5

Sonuç olarak, SARS-CoV-2'nin mikrobiyolojik olarak rutin tanısında bugün moleküler yöntemler kullanılsa da serolojik yöntemleri toplumsal seroprevalans (asemptomatik veya semptomatik tanı) ve özellikle terapötik immünplazma üretimi için COVID-19 geçirilmiş ya da aşı olan kişilerde IgG nötralizan antikor yanıtı ve titreleri saptamak için tercih edilebilir. SARS-CoV-2 IgG testlerinin tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında, COVID-19 ilintili hastalara dönük rutin hizmet amaçlı kullanımlarında, hastalara olan test maliyeti ve tarama amaçlı performanslarının bugünkü validasyon performansları ile EIA/ELISA yöntemlerinin ve özellikle "rastgele erişim/STAT" girişli otomatik kapalı analizörlerde uygulanabilirliği ile özgün test tekniğinden (paramanyetik mikropartikül solid fazdaki antijenin saptanacak antikor ile bağlanmasını tespit eden lüminesans molekülle işaretli konjugat-substrat reaksiyonuna dayalı olarak gelişen sinyalin ölçümü) dolayı birlikte bulundurulmalarını önermekteyiz. Ayrıca ikili test sistemini ekonomik nedenlerle bulunduramayan ve sadece tek test sistemini bulunduran merkezlerde kullanılan tek test ile sonucu şüpheli veya negatif bulunan kişilerde ise, en az 14-21 gün sonra bu test sistemi ile serokonversiyonun izlenmesi yararlı olabilir.

Akut hastaların serolojik tanısı için moleküler yöntem olarak PCR'nin kullanılmadığı, PCR kit temininin yapılamadığı kısa süreli acil veya herhangi özel durumlarda (atipik olgular, klinisyenin özel talebi doğrultusunda ya da bilimsel araştırmalarda) IgM ya da IgA saptayan testlerin kullanımı önerilebilir. Ancak, rutin tanıda duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle tercih edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Tercih edilmesi durumunda ise; SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı konak immün yanıtta ilk gelişen antikorlar N antijenine özgü olduğundan dolayı, akut enfeksiyonun serolojik tanısında kullanılan antijenik hedefe dikkat edilmelidir. COVID-19 pandemisinde birinci yılın tamamlandığı bu süreçte halen gerçek antikor pozitifliğinin koruyucu bağışıklığına yönelik etkisi tartışmalı bir konu olmakla birlikte henüz kesin bir veri yoktur. Bu nedenle, antikor testlerine karşı her zaman temkinli yaklaşılmalı ve bağışıklık göstergesi olarak henüz kabul edilmemelidir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Çalışmaları Komisyonu (Tarih: 29.05.2020), İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırma ve Değerlendirme Komisyonu (Tarih: 17.06.2020 ve Sayı: 73645) ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 09.07.2020 ve Karar No: 86928).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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): 270-73.
2. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---12-march-2020>. (Accessed date: 21.03.2021)

3. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Analysis* 2020; 10(2): 102-8.
4. Favresse J, Eucher C, Elsen M, Marie T-H, Dogné J-M, Douxfils J, et al. Clinical performance of the Elecsys electrochemiluminescent immunoassay for the detection of SARS-CoV-2 total antibodies. *Clin Chem* 2020; 66(8): 1104-6.
5. Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, Hayes JE, Gronowski AM, Anderson NW, et al. Clinical performance of two SARS-CoV-2 serologic assays. *Clin Chem* 2020; 66(8): 1055-62.
6. Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, Hayes JE, Gronowski AM, Anderson NW, et al. Clinical Performance of the Roche SARS-CoV-2 Serologic Assay. *Clin Chem* 2020; 66(8): 1107-9.
7. Schnurra C, Reiners N, Biemann R, Kaiser T, Trawinski H, Jassoy C. Comparison of the diagnostic sensitivity of SARS-CoV-2 nucleoprotein and glycoprotein-based antibody tests. *J Clin Virol* 2020; 129: 104544.
8. Naaber P, Hunt K, Pesukova J, Haljasmägi L, Rumm P, Peterson P, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody response in PCR positive patients: Comparison of nine tests in relation to clinical data. *PLoS One* 2020; 15(10): e0237548.
9. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. *J Clin Virol* 2020; 104480.
10. Cota G, Freire ML, de Souza CS, Pedras MJ, Saliba JW, Faria V, et al. Diagnostic performance of commercially available COVID-19 serology tests in Brazil. *Int J Inf Dis* 2020; 101: 382-90.
11. Jääskeläinen AJ, Kuivanen S, Kekäläinen E, Ahava MJ, Loginov R, Kallio-Kokko H, et al. Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *J Clin Virol* 2020; 129: 104512.
12. Nicol T, Lefevre C, Serri O, Pivert A, Joubaud F, Dubée V, et al. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech). *J Clin Virol* 2020; 129: 104511.
13. Yassine HM, Al-Jighefee H, Al-Sadeq DW, Dargham SR, Younes SN, Shurrah F, et al. Performance evaluation of five ELISA kits for detecting anti-SARS-COV-2 IgG antibodies. *Int J Inf Dis* 2020; 102: 181-7.
14. Lassaunière R, Frische A, Harboe ZB, Nielsen AC, Fomsgaard A, Krogfelt KA, et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *J Medrxiv* 2020.
15. Serrano MM, Rodríguez DN, Palop NT, Arenas RO, Córdoba MM, Mochón MDO, et al. Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARS-CoV-2 antibody detection. *J Clin Virol* 2020; 129: 104529.
16. Shirin T, Bhuiyan TR, Charles RC, Amin S, Bhuiyan I, Kawser Z, et al. Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh. *Int J Inf Dis* 2020; 101: 220-5.
17. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. *J Med Virol* 2020; 92(10): 2243-7.
18. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of immunoglobulin G and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71(16): 2255-8.
19. Perez-Garcia F, Perez-Tanoira R, Iglesias ME, Romanyk J, Arroyo T, Gomez-Herruz P, et al. Comparative evaluation of six immunoassays for the detection of antibodies against SARS-CoV-2. *J Virol Methods* 2021; 289: 114047.
20. Chew KL, Tan SS, Saw S, Pajarillaga A, Zaine S, Khoo C, et al. Clinical evaluation of serological IgG antibody response on the Abbott Architect for established SARS-CoV-2 infection. *J Clin Microbiol* 2020; 26(9): 1256. e9-1256.
21. Yassine HM, Al-Jighefee H, Al-Sadeq DW, Dargham SR, Younes SN, Shurrah F, et al. Performance evaluation of five ELISA kits for detecting anti-SARS-COV-2 IgG antibodies. *Inter J of Inf Dis* 2021; 102: 181-7.
22. Patel EU, Bloch EM, Clarke W, Hsieh Y-H, Boon D, Eby Y, et al. Comparative performance of five commercially available serologic assays to detect antibodies to SARS-CoV-2 and identify individuals with high neutralizing titers. *J Clin Microbiol* 2021; 59(2): e02257-20.