

Fabrika Çalışanlarının COVID-19 Antikor Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the COVID-19 Antibody Screening Results of Factory Employees

Selçuk Kaya[✉], Ufuk Akbayırlı[✉], Tamer Arkalı[✉]

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Kaya S, Akbayırlı U, Arkalı T. Fabrika çalışanlarının COVID-19 antikor tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2022;52(4):310-315.

Öz

Amaç: Aralık 2019'da başlayan ve kısa sürede pandemiye yol açan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tanısının doğru ve hızlı konulması, salgın önlemlerinin etkin biçimde alınabilmesi için gereklidir. Enfeksiyon geçiren birçok hastada 14 gün içinde antikor yanıtı gelişir. Antikor ölçümünü esas alan seroloji testleri, tanıyı desteklemenin yanı sıra toplumdaki yaygınlığın anlaşılmasında da yararlıdır. Bu çalışmada, fabrika çalışanlarında COVID-19 antikor pozitifliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ağustos 2020-Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 antikor taraması amacıyla hastanemize ulaştırılan 6.836 fabrika çalışanına ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Kan örneklerinden elde edilen serumlar kemiluminesans immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet verileri de çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 37.6 ± 10.1 yıl olan toplam 6.836 kişi dâhil edildi. Fabrika çalışanlarının %8.1'inde (554) COVID-19 total antikor pozitifliği saptandı. COVID-19 total antikor sonuçlarına göre oluşturulan pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık görüldü ($p=0.008$). COVID-19 antikor sonuçlarına göre dağılım yapıldığında, pozitiflik saptanan kişilerin daha büyük kısmı (%6.2) düşük düzeyde pozitifliğe sahipti. Yaş grupları arasında da COVID-19 total antikor sonuçları arasında anlamlı farklılık izlendi ($p=0.002$).

Sonuç: Salgının erken döneminde fabrika çalışanlarında %8.1 oranında COVID-19 antikor pozitifliği saptanması, salgının büyüklüğünü belirlemek için yapılacak serveyans taramalarında serolojik testlerin yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2 antikor, serolojik test

ABSTRACT

Objective: Accurate and rapid diagnosis of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), which started in December 2019 and caused a pandemic in a short time, is necessary for effective epidemic measures. Most infected patients develop an antibody response within 14 days. Serology tests based on antibody measurement are useful in understanding the prevalence in the population as well as supporting the diagnosis. In this study, it was aimed to evaluate COVID-19 antibody positivity in factory workers.

Methods: The results of 6836 factory workers who were sent to our hospital for COVID-19 antibody screening between August 2020 and September 2020 were evaluated retrospectively. Sera obtained from blood samples were studied by chemiluminescence immunoassay method. Age and gender data from demographic characteristics were also included in the study.

Results: A total of 6836 people with a mean age of 37.6 ± 10.1 years were included in the study. COVID-19 total antibody positivity was detected in 554 (8.1%) of factory workers. There was a significant difference in the mean age between the positive and negative groups formed according to the COVID-19 total antibody results ($p=0.008$). When the distribution is made according to the COVID-19 antibody results, the greater part (6.2%) of the people who were found to be positive had a low level of positivity. There was also a significant difference in the COVID-19 total antibody results between age groups ($p=0.002$).

Conclusion: The detection of COVID-19 antibody positivity at a rate of 8.1% in factory workers in the early period of the epidemic shows that serological tests can be useful in surveillance scans to determine the size of the epidemic.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 antibody, serological test

Alındığı tarih / Received:
16.06.2022 / 16.June.2022

Kabul tarihi / Accepted:
11.09.2022 / 11.September.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

S. Kaya 0000-0002-8637-6345
U. Akbayırlı 0000-0002-6176-9855
T. Arkalı 0000-0001-7186-6504

✉ akbayirliufuk@gmail.com

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki Huanan deniz ürünleri marketi ile ilişkilendirilen atipik pnömoni salgınıyla başlayan ve birkaç ay sonra pandemi olarak ilan edilen bir enfeksiyon hastalığıdır⁽¹⁾. COVID-19 hastalığının etkeni olan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), temel olarak endotel hücrelerini enfekte eder. Virüsün zarf spike glikoproteinini (S proteini), konak hücreye anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerini kullanarak ulaşır⁽²⁾. Virüs temel olarak insandan insana solunum damlacıkları yoluyla bulaşır⁽³⁾. Enfeksiyonun yayılması hem belirti gösteren hem de belirti göstermeyen kişilerce olabilmektedir⁽⁴⁾. Bu zamana kadar saptanan enfeksiyonların yaklaşık %20'si yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) tablosuna yol açar⁽⁵⁾. İzolasyon ve temas takibi gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanabilmesi için COVID-19 etkeninin diğer respiratuar patojenlerden ayrılarak doğru ve hızlı tanı konulması gereklidir⁽⁶⁾.

COVID-19 tanısında, radyolojik olarak akciğer bilgisayarlı tomografide parankim infiltrasyonu olması ve laboratuvar parametrelerinden C-reaktif protein yüksekliği ile lenfopeni izlenmesi yol göstericidir. Ancak, bu bulgular hastalığı diğer pnömoni etkenlerinden ayırmada yeterli değildir⁽⁷⁾. Mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntem, nazofarengeal ve/veya orofarengeal örneklerden viral RNA'nın moleküler analizidir⁽⁸⁾. Bu amaçla en yaygın kullanılan analiz yöntemi RT-PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testidir⁽⁹⁾. Viral RNA, antikor serokonversiyonundan önce saptanabildiği için erken enfeksiyon durumunda en duyarlı tanı testi olarak kabul edilir⁽¹⁰⁾. Bununla birlikte, yetersiz viral yük, uygun olmayan örnek alımı ve kullanılan kitlere ait duyarlılık sorunları gibi kısıtlılıklar nedeniyle yalnızca negatif sonuçlar gözlemlenmektedir⁽¹¹⁾.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan birçok hastada 14 gün içinde antikor yanıtı söz konusu olur⁽¹²⁾. Viral komponentlerden nükleokapsid proteinine (N) ve spike proteinine (S) karşı antikor gelişmektedir.

Bu nedenle S ve N proteinleri, serolojik testlerde hedef olarak kullanılır⁽¹³⁾. Antikor saptamaya dayalı serolojik testler, pandemide hastalığın artış oranıyla birlikte küresel çaptaki yükünün belirlenebilmesi amacıyla toplum tabanlı taramada kullanılır. Ayrıca sağlık çalışanları gibi riskli bireylerde salgın süresince bağışıklık kontrolünde de serolojik testlerin yararlı olduğu düşünülmektedir⁽¹⁴⁾. Hastalığın tanısında RNA saptanmasıyla birlikte antikor yanıtlarını içeren kombine bir yaklaşımdan yararlanmak en yüksek duyarlılığı sağlar⁽¹⁵⁾.

Seroloji testleri, COVID-19 tanısını desteklemenin yanı sıra hastalık takibi için de esastır. Asemptomatik veya hafif belirtilerle seyreden enfeksiyon durumunda viral yaygınlığın anlaşılmasında yararlıdır. Popülasyonda SARS-CoV-2 virüsüne karşı antikorların değerlendirilmesi, mevcut hastalarda ve iyileşmiş olgularda hastalık yayılımının anlaşılmasına yardımcı olur⁽¹⁶⁾.

Bu çalışmada Ege Bölgesi Sanayi Odası çalışanlarının COVID-19 antikor tarama sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Kâtip Çelebi Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır (Tarih: 18.11.2021 ve Karar No. 0501). Çalışmaya başlamadan önce T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bilimsel Çalışma Platformu tarafından COVID-19 araştırma izni alınmıştır.

Çalışmanın özellikleri: Bu çalışmada, 01.08.2020-30.09.2020 tarihleri arasında Ege Bölgesi Sanayi Odası bünyesinde yer alan fabrikalara ait çalışanların COVID-19 antikor testi çalışılmak üzere laboratuvarımıza gönderilen örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş üzeri 6836 kişi dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen fabrika çalışanlarına ait demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet verileri kaydedildi. Fabrika çalışanlarından iş yerinde alınan kan örnekleri, hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Kan örnekleri 4.000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek serum elde edildi ve bekletilmeden çalışıldı.

COVID-19 antikor düzeylerinin ölçülmesi: Çalışmada, COVID-19 antikor düzeyleri, kan örneklerinden elde edilen serumların ELISA yöntemiyle incelenmesiyle elde edildi. SARS-CoV-2 total (IgM+IgG) antikor düzeyleri, kemiluminesans immunoassay (CLIA) yöntemi ile otoimmünanalizörde (Advia Centaur, Siemens, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Otoimmünanalizörün ve kullanılan kitlerin iç ve dış kalite kontrolleri ile cihaz kalibrasyonu düzenli bir şekilde takip edildi. Kit içinde belirtilen test aralığı 0.05-10.00 indeks şeklindeydi. Test sonuçlarına göre sonucu <1.0 indeks olanlar SARS-CoV-2 total antikor için negatif kabul edilirken, sonucu ≥ 1.0 indeks olanlar SARS-CoV-2 total antikor için pozitif kabul edildi. Firma verilerine göre analiz için kullanılan testin duyarlılığı %85.9, özgüllüğü ise %99.8 şeklindeydi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Statistical Package for the Social Sciences programı (Ver 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde; normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında "bağımsız gruplarda t testi", nominal verilerin karşılaştırılmasında ise "ki-kare analizi" kullanıldı. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 ile 65 arasında değişen toplam 6.836 kişi dâhil edildi. Çalışmaya alınanların yaş ortalaması 37.6 ± 10.1 yıl olarak bulundu. Bunların 2.468'inin (%36.1) kadın, 4.368'inin (%63.9) erkek olduğu görüldü.

Test sonuçlarına göre, fabrika çalışanlarının 554'ünde (%8.1) COVID-19 total antikor pozitifliği saptandı. Pozitif 554 kişinin yaş ortalaması 38.7 ± 10 yıl olarak bulundu. Cinsiyet dağılımına göre pozitif 554 kişinin 215'i (%38.8) kadın, 339'u (%61.2) erkekti. COVID-19

total antikor sonuçlarına göre pozitif ve negatif olarak dağılan iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık görüldü ($p=0.008$). Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.181$). Çalışmaya alınan fabrika çalışanlarına ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan kişilerin COVID-19 antikor sonuçlarındaki dağılıma bakıldığında pozitiflik saptanan kişilerin 426'sında test sonucunun 1-10 indeks aralığında olduğu görüldü. Kalan 128 kişinin test sonucu ise ≥ 10 indeks şeklindeydi. Fabrika çalışanlarının COVID-19 total antikor sonuçlarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen kişiler yaş gruplarına göre değerlendirildi. Yaş dağılımına göre 4 grup oluşturuldu (20-29, 30-39, 40-49 ve 50-59) ve bu gruplar COVID-19 total antikor sonuçları açısından karşılaştırıldı. Fabrika çalışanlarının en fazla 30-39 yaş grubunda dağıldığı görüldü. Yaş grupları arasında COVID-19 total antikor sonuçları bakımından anlamlı farklılık izlendi ($p=0.002$). Yaş gruplarına göre COVID-19 total antikor sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Fabrika çalışanlarına ait demografik özellikler

| | COVID-19 total antikor | | p |
|--------------------------------|------------------------|------------------|-------|
| | Pozitif (n=554) | Negatif (n=6282) | |
| Yaş (Ortalama± Standart sapma) | 38.7 ± 10 | 37.5 ± 10.1 | 0.008 |
| Cinsiyet N (%) | | | |
| Kadın | 215 (38.8) | 2253 (35.9) | 0.181 |
| Erkek | 339 (61.2) | 4029 (64.1) | |

Tablo 2. Fabrika çalışanlarının COVID-19 total antikor sonuçlarına göre dağılımı

| COVID-19 total antikor sonucu (İndeks) | Sayı | % |
|----------------------------------------|------|-------|
| <1 | 6282 | 91.9 |
| 1-10 | 426 | 6.2 |
| ≥ 10 | 128 | 1.9 |
| Toplam | 6836 | 100.0 |

Tablo 3. Yaş gruplarına göre COVID-19 total antikor sonuçları; n (%)

| COVID-19 total antikor | Yaş Grubu | | | | p |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-------|
| | 20-29 (n=1563) | 30-39 (n=2259) | 40-49 (n=2044) | 50-59 (n=733) | |
| Pozitif | 116 (7.4) | 155 (6.9) | 201 (9.8) | 68 (9.3) | 0.002 |
| Negatif | 1447 (92.6) | 2104 (93.1) | 1843 (90.2) | 665 (90.7) | |

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinde hastalığın erken tanısı, tedavi ve enfeksiyon kontrolü için çok önemlidir. Tanının doğru ve hızlı konması gerektiği gibi yöntemin de maliyet etkin olması gereklidir. Bu amaçla moleküler tanı yöntemleriyle beraber radyolojik taramaları ve serolojik testler kullanılmaktadır⁽¹⁷⁾.

COVID-19 tanısında altın standart yöntem, SARS-CoV-2'ye ait RNA'nın gösterilmesine dayanan RT-PCR testidir⁽¹⁸⁾. Bu yöntem mikrobiyolojik tanıda referans kabul edilmekle birlikte, yalancı negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Viral yükün az olması ya da yer değiştirmesi, hatalı örnek alımı, taşıma sorunları, test ortamında inhibitör varlığı gibi nedenlerle yalancı negatif sonuçlar görülebilir⁽¹⁹⁾. Ancak, PCR yöntemini temel alan ticari kitler güvenlik önlemleri ve özel ekipmanlar gerektirmesi nedeniyle yalnızca laboratuvar ortamlarında yapılmaktadır. Bu nedenle PCR kitleri kullanılarak toplum tabanlı tarama yapılması veya hızlı sürveyansların gerçekleştirilmesi zordur. Ayrıca, zaman alıcı ve pahalı bir tanı yöntemidir⁽²⁰⁾.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde bağışıklık durumunun izlenmesi ve salgının büyüklüğünü belirlemek için asemptomatik kişilerin taranmasında serolojik testler kullanılabilir. Ticari olarak antijen ve antikor saptamaya yönelik kitler mevcuttur⁽²¹⁾.

Antikor testlerinde, etkene yönelik IgM, IgG veya total antikor (IgM+IgG) ölçümü yapılabilir. Yapılan çalışmalar, total antikor ölçümü yapılan serolojik testlerin kullanımının tek başına IgM veya IgG'den daha erken tanı olanağı sağlayabileceğini göstermektedir⁽²²⁾.

COVID-19 total antikorunun saptanmasında çok çeşitli serolojik yöntemler kullanılabilir. Lateral flow immunokromatografi (LFA) gibi hızlı sonuç veren kart testler ile birlikte otomatize sistemlere de uyarlanabilen enzim immunoassay (EIA) ve kemiluminesans immunoassay (CLIA) testleri yaygın kullanılmaktadır⁽²³⁾. Literatürde kart test yöntemiyle antikor ölçümüne dayalı serolojik testlere ait duyarlılık ve özgüllük sorunlarının bildirildiği çalışmalar mevcuttur⁽²⁴⁾.

Bu çalışmada, fabrika çalışanlarının COVID-19 taramasında total antikor yanıtları kemiluminesans immunoassay yöntemi ile araştırılmıştır. Fabrika çalışanlarında %8.1 oranında COVID-19 total antikor pozitifliği saptanmıştır. Pozitiflik saptanan çalışanlar incelendiğinde, çalışanların daha büyük bölümünün (%6.2) düşük düzeyde (1-10 indeks) pozitifliğe sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, total antikor pozitifliği saptanan gruptaki yaş ortalamasının daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Seroprevalans üzerine yapılan çalışmaların çoğu sağlık çalışanlarına odaklanmaktadır. Galanis ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından yayınlanan meta-analizde 49 çalışma incelenmiş ve 127.480 sağlık çalışanında yapılan ölçümlerde antikor pozitifliği %8.7 olarak bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan başka bir meta-analizde ise, SARS-CoV-2 seroprevalansının dünya çapında %3 ila %15 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu orandaki düşüklük, dünyada artan aşılama rağmen, birçok insanın hala SARS-CoV-2'ye duyarlı olduğunu göstermektedir⁽²⁶⁾.

Ülkemizde de sağlık çalışanlarında COVID-19 antikorunu saptamaya yönelik çalışmalar bildirilmiştir. Gümüş ve ark.'nın⁽²⁷⁾ aşı öncesi dönemde yaptıkları bir çalışmada, 572 sağlık çalışanı incelenmiş ve SARS-CoV-2 seroprevalansı %3.7 olarak bulunmuştur. Kaya ve ark.'nın⁽²⁸⁾ ülkemizde yaptığı çalışmada, 150 sağlık personeli taranmış ve COVID-19 total antikor pozitiflik oranı %4.6 olarak bulunmuştur.

Serolojik testlerle ilgili en büyük endişe çapraz reaktivitedir. SARS-CoV-2'nin S proteini ile SARS-CoV ve MERS-CoV'un S proteini arasında çapraz reaktivite izlendiği bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Hastaların çoğu

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıt olarak yaklaşık 14 günde antikor geliştirmektedir. Antikor yanıtının geç olması ise yalancı negatif sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle antikor testinin negatif sonuçlanması hastanın enfekte olmadığını göstermemektedir⁽³⁰⁾. Yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçların değerlendirilebilmesi için testlerin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin iyi belirlenmesi esastır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dâhil edilen kişilerin COVID-19 özgeçmişlerinin elde edilememesi, çalışmada elde edilen antikor düzeylerinin rastlantısal olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu çalışmalara ait PCR sonuçlarının çalışmada olmayışı, serolojik testin yalnızca tarama amaçlı kullanımına ait veriler sunmuştur. Bu kişilerin kapsamlı olarak tarandığı ve ardışık örnekler üzerinde yapılan ölçümlerin yer aldığı daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, COVID-19 tanısında altın standart yöntem viral RNA'nın saptandığı PCR testi olmasına rağmen, virüsün test edilen örnekte bulunmayıp akciğerlere yayılması veya düşük viral yük nedeniyle PCR testinin yalancı negatif sonuç verebileceği durumlarda, aşı çalışmalarında, epidemiyolojik çalışmalarda ve geç komplikasyonlarda serolojik testler geriye dönük olarak yararlı olabilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Kâtip Çelebi Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 18.11.2021 ve Karar no: 0501).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Kâtip Çelebi University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (11.18.2021; 0501).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
3. Huang C, Wang Y, Li X, 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)
4. Lai CC, Liu YH, Wang CY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404-12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
5. Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: Review of current understanding of critical illness from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49(3):108-18. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02895-6>
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
7. 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):2027-34. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
8. CDC. Coronavirus Disease 2019: Evaluation and testing page. Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria] (Erişim tarihi: Eylül 2020).
9. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans page. World Health Organization. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance] (Erişim tarihi: Eylül 2020).
10. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>

11. Kanji JN, Zelyas N, MacDonald C, et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: A discordant testing analysis. *Virol J.* 2021;18(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01489-0>
12. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv. 2020.03.30.20047365. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
13. Lee CYP, Lin RTP, Renia L, Ng LFP. Serological approaches for COVID-19: Epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front Immunol.* 2020;11:879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>
14. 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. <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>
15. Kubina R, Dziedzic 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;10(6):434. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060434>
16. Ashtiani MTH, Rad PS, 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;17(4):e0266923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266923>
17. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: Recent advances and emerging trends. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):202. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040202>
18. Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(5):140-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905e1>
19. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, 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;17(1):177. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01452-5>
20. Teymouri M, Mollazadeh S, Mortazavi H, et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. *Pathol Res Pract.* 2021;221:153443. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153443>
21. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
22. Li Z, Yi Y, Luo X, 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>
23. Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: An early overview. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(1):21-33. <https://doi.org/10.1111/imcb.12397>
24. Ong DSY, de Man SJ, Lindeboom FA, Koeleman JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected Coronavirus Disease 2019 presenting to the hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(8):1094.e7-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.028>
25. Galanis P, Vraka I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2021;108:120-34. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.008>
26. Azami M, Moradi Y, Moradkhani A, Aghaei A. SARS-CoV-2 seroprevalence around the world: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):81. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00710-2>
27. Gümüş HH, Demirođlu YZ, Alıőkan HE, ve ark. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarının antikor taraması ve risk değerlendirmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(3):357-73. <https://doi.org/10.5578/mb.20219806>
28. Kaya S, Akbayırlı U, Aksoy Gökmen A, Müderris T, Gül Yurtsever S. Sağlık personelinin COVID-19 antikor pozitifliğinin değerlendirilmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Dergisi.* 2022;7(2):209-13.
29. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in Coronavirus Disease patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478-88. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
30. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>