

Laboratory Diagnosis Methods of Today's Pandemic COVID-19

Dilek DÜLGER¹, Seda EKİCİ²

¹Department of Microbiology, Karabük University Faculty of Medicine, Karabük, TURKEY

²Veterinary Control Central Research Institute, Ankara, TURKEY

ORCID: ¹0000-0003-3640-5686 ²0000-0002-7982-5261

ABSTRACT

This review is based on the laboratory diagnostic methods of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Disease 19 (Covid-19) caused by a new type of corona virus (SARS-CoV-2) in Wuhan, Hubei province, China, causing a pandemic in a short time. It is prepared to provide relevant information. In order to prevent the Covid-19 pandemic, which causes a serious global destruction, the development of sensitive and specific laboratory diagnostic methods is crucial to identify cases quickly and reliably. Molecular and serological tests are used for the diagnosis of Covid-19 as in the diagnosis of all viral diseases. For accurate and reliable test results, it is decided which test should be done by considering the serological response and the stage of the disease. The virus reaches its peak concentration on the 5th day after infection begins. Therefore, the virus can be easily detected in the samples from the nasopharynx up to seven days after the onset of the disease by PCR testing. In our country, real-time PCR-based analysis method targeting RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) gene fragment is routinely used to diagnose Covid-19 disease. For the diagnosis of Covid-19; ideal samples for PCR-based analysis procedures are; swab samples taken from the nasopharynx and / or oropharynx and bronchoalveolar lavage fluid and sputum samples in patients with pneumonia. Besides, for the serological diagnose of Covid-19; ELISA kits that provide detection of spike proteins and recombinant nucleocapsid protein and rapid diagnostic kits have been developed to detect the antibodies or viral components in nasopharyngeal secretions The World Health Organization (WHO) recommends the use of rapid antigen and antibody tests for the diagnosis of Covid-19 for surveillance studies.

Key words: Covid-19, Molecular, SARS-Cov-2, Serological.

Günümüz Pandemi COVID-19'un Laboratuvar Tanı Yöntemleri

ÖZET

Bu derleme, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde yeni bir korona virüs türünden (SARS-CoV-2) kaynaklanan ve kısa bir süre içinde pandemiye sebep olan, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs Hastalığı 19 (Covid-19) un laboratuvar teşhis metotları ile ilgili bilgi vermek amacıyla hazırlanmıştır. Global olarak ciddi bir tahribata yol açan Covid-19 pandemisini önleyebilmek adına, hassas ve spesifik laboratuvar teşhis metotlarının geliştirilmesi, vakaların hızlı ve güvenilir şekilde tanımlanabilmesi için oldukça önemlidir. Tüm viral hastalıkların tanısında olduğu gibi Covid-19'un tanısı için de moleküler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Doğru ve güvenilir test sonuçları için, serolojik yanıt ve hastalığın evresi göz önünde bulundurularak, hangi testin yapılması gerektiğine karar verilmektedir. Virüs pik konsantrasyonuna enfeksiyon başladıktan sonraki 5. günde ulaşmaktadır. Bu nedenle virüs, hastalığın başlangıcından sonraki yedi güne kadar nazofarenksten alınan örneklerde, PCR testi ile kolayca tespit edilebilir. Ülkemizde RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) gen fragmanını hedefleyen gerçek zamanlı PCR tabanlı analiz metodu, Covid-19 hastalığını teşhis etmek üzere rutin olarak kullanılmaktadır. Covid-19 tanısına yönelik PCR tabanlı analiz işlemleri için ideal numuneler; nazofarenks ve/veya orofarenksten alınan sürüntü örnekleri ve pnömonili hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısı ile balgam örnekleridir. Ayrıca, Covid-19'un serolojik olarak teşhis edilebilmesi için spike proteinlerinin ve rekombinant nükleokapsid proteini tespitini sağlayan ELISA kitleri ve nazofarengeal sekresyonlardaki antiikorların ya da viral bileşenlerin tespiti amacıyla geliştirilen hızlı tanı kitleri kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Covid-19 tanısında hızlı antijen ve antikor testlerinin kullanımını sürveyans çalışmaları için tavsiye etmektedir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Moleküler, SARS-Cov-2, Serolojik.

GİRİŞ

Çin'in Wuhan şehrinde canlı hayvan pazarında ortaya çıktığı düşünülen Koronavirüs hastalığı-19 (Covid-19), insanlarda ciddi mortalite ve morbiditeyle seyreden bulaşıcılığı oldukça yüksek bir hastalıktır. Yeni bir virüsten kaynaklanan bu salgın 30 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak ilan edilmiştir (Wang ve ark. 2020). Virüsün kısa sürede ve hızlı bir şekilde dünya geneline yayılmasının ardından, 11 Mart 2020 tarihinde bu durum pandemi olarak tanımlanmıştır (Lauer ve ark. 2020). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından bu yeni virüs SARS-CoV-2 ve sebep olduğu hastalık da Covid-19 olarak adlandırılmıştır (Gorbalenya ve ark. 2020).

Yeni bir virüsten kaynaklı Covid-19 için henüz spesifik bir tedavi veya aşı bulunmamaktadır. Hastalığın seyri için zamanında gerçekleştirilen hızlı ve doğru teşhis ile şüpheli ve pozitif vakalarda izolasyon uygulanması toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. SARS-CoV-2'nin kesin teşhisi için, spesifik bir gen dizilimini çoğaltmayı amaçlayan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı analizler önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 19 Mart 2020 tarihinde şüpheli Covid-19 vakaların teşhisi için geçici bir rehber yayınlamıştır (WHO 2020).

Covid-19 tarama testlerinde, tüm viral etkenlerde olduğu gibi tanı için iki temel prensip mevcuttur. Bu prensiplerden birincisinde virüsün kendisi, ikincisinde ise konak canlının virüse verdiği yanıt belirlenmeye çalışılmaktadır (Bruning ve ark. 2017; Patel ve ark. 2020; Hodinka 2020). Serolojik tabanlı antikor ve antijen tespitine yönelik analizlerde çapraz reaksiyon nedeniyle hatalı pozitif sonuçlar meydana gelebilir (Park ve ark. 2020). Bu nedenle, gerçek zamanlı ters transkriptaz (real time reverse transkriptaz) polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) temeline dayalı metod, dünya genelinde Covid-19 tanısı için en etkili laboratuvar tanı testi olmayı sürdürmektedir (Zou ve ark. 2020).

COVID-19 Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri

1. Moleküler testler

Covid-19 tanısı için PCR tabanlı metodlar ve virüs genomunu tespit etmeye yönelik dizileme metodları kullanılan mevcut moleküler testlerin temelini oluşturur. SARS-CoV-2' ye ait tam genom, hastalık başlangıcından kısa bir süre sonra bilim dünyası ile paylaşılmıştır (Zou ve ark. 2020). Ardından,

Alman bilim insanları tarafından geliştirilen ve bir hastanın burun ve boğaz sürüntü örnekleri ile çalışılan PCR tabanlı ilk Covid-19 tanı protokolü Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edilmiştir (WHO 2020). Covid-19'un tanısı için kullanılan bu mevcut protokole, SARS-CoV-2 ile aynı aileden olan SARS virüsü arasındaki benzer genetik özellikler göz önünde bulundurulmuş ve bu genomik veriler ışığında SARS-CoV-2'nin sahip olduğu E geni ile RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzim geninin tespit edilmesi hedeflenmiştir. Elde edilen bu protokolün ardından, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), virüsün kapsid yapısında yer alan N genindeki üç ayrı genomik dizi ile RNA'ya bağımlı RNA polimeraz genini tespit etmeye yönelik bir başka test protokolünü geliştirmiştir.

Covid-19 vakalarının tanımlanması, nükleik asit dizilemesi ile doğrulanan, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi virüse ait nükleik asit dizilerinin saptanması esasına dayanır (Gorbalenya ve ark. 2020). Bu PCR tabanlı tanı metodlarında, pozitif kontrolün sentetik gen olarak kullanılması testin sonucunun güvenilirliği açısından tavsiye edilir (Wang ve ark. 2020; Winichakoon ve ark. 2020). Yapılan çalışmalarda N, E ve S genlerini hedefleyen moleküler teknikler için farklı protokoller yayınlanmış olsa da, SARS-CoV-2'deki tek bir tanımlayıcı genin amplifikasyonunu hedefleyen rRT-PCR analizinin doğrulama için yeterli olacağı bildirilmektedir. Ülkemizde buyaklaşım kapsamında T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı tarafından yetkilendirilmiş laboratuvarlarda yapılan testler; RdRp gen fragmanını hedefleyen gerçek zamanlı PCR (qPCR) (RT-qPCR) analizlerini kapsamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020).

PCR tabanlı analiz işlemlerinde Covid-19 için ideal numuneler; nazofarenks ve/veya orofarenksten alınan sürüntü örnekleri ve pnömoni hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısı ile balgam örnekleridir. Wang ve ark. (2020), Covid-19 pozitif 205 hasta ile yaptıkları çalışmada, elde ettikleri 1070 numunede SARS-CoV-2 virüsünün RNA' sını en yoğun şekilde alt solunum yolu numunelerinde belirlemişlerdir. Covid-19 hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada, SARS-CoV-2 konsantrasyonunun 5. günden önce pik noktasına ulaştığı ve boğaz sürüntüsünden elde edilen numunelerde canlı virüs izolasyonunun kolaylıkla yapılabildiği gösterilmiştir. Hastalık semptomlarının genellikle ilk haftanın sonuna doğru azaldığı, ancak boğaz sürüntüsü numunelerinde ikinci haftaya kadar SARS-

CoV-2'nin saptandığı gözlenmiştir. Bu klinik çalışmada, üç hafta boyunca altı pozitif vakanın (n=9) dışkı ve balgam örneklerinde viral RNA tespit edilmiş, ancak klinik semptom gözlenmemiştir (Wölfel ve ark. 2020). Wu ve ark. (2020)'nin, dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik çalışmasında % 55 oranında pozitif sonuç elde edilmiş, ayrıca hastalarda ilk belirtilerin görünmesinin ardından SARS-CoV-2 virüsünün solunum yolu örneklerinde ortalama 16.7 gün, dışkı örneklerinde ise ortalama 27.9 gün boyunca tespit edildiği belirlenmiştir. Toplum sağlığı açısından, SARS-CoV-2'nin balgam ve dışkı yoluyla uzun süreli saçılım yapabilmesi göz önünde bulundurulması gereken önemli bir durumdur (Pan ve ark. 2020).

Covid-19'un tanımlanması ve doğrulanması için en uygun standart yöntem nükleik asit amplifikasyon testi ile sekanslama analizidir ve PCR tabanlı tanı testinin yaygınlaştırılması gerekmektedir (DSÖ 2020). Güvenilirliği yüksek Covid-19 tanı testleri salgının kontrol altına alınabilmesi için kritik bir öneme sahiptir (European Commission 2020).

2. Serolojik Testler

Mevcut test stratejisi ECDC ve DSÖ'nun da önerdiği gibi Covid-19 tanısında SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik moleküler tanımlamaları içerir. Ancak, moleküler testlerin donanımlı laboratuvarlar, kalifiye çalışanlar gibi birçok özel durum gerektirmesi sebebiyle, konakçının SARS-CoV-2'ye karşı geliştirdiği antikorları belirlenebilmesi için serolojik tabanlı, güvenilir ve hızlı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Hızlı antijen ve antikor testleri, virüs yayılımının izlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi açısından oldukça önemlidir. Serolojik testler, enfeksiyon kontrol stratejilerini desteklemekle birlikte semptom gösteren ve daha da önemlisi virüsü yayma potansiyeline sahip asemptomatik vakaların da tanımlanabilmesini hızlı bir şekilde sağlar (Health BSoP 2020).

Mevcut veriler ışığında Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın sürveyansı ve epidemiyolojik araştırmaları için antikor testlerinin faydasını ortaya koyan çalışmaların sürdürülmesini önermektedir (WHO 2020).

Pandeminin ortaya çıkmasıyla, araştırma ve geliştirme çalışmaları yürüten ticari firmalar tanı kiti üretimine ağırlık vermiş durumdadır. SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların belirlenmesi testlerdeki önemli hedeflerden biridir. SARS-

CoV-2 antikor tespitinde, rekombinant nükleokapsid proteini ve spike proteinini hedefleyen ELISA tabanlı metodlar kullanılmaktadır. Viral yüzeyde bulunan ve konakçı hücreye girişi sağlayan spike proteini, hastalarda nötralize edici antikorların gelişmesini sağlayan ana antijendir. Bundan dolayı, antikor tespitinde SARS-CoV-2 spike proteininin hedeflenecek en uygun bölge olduğu düşünülür (Guo ve ark. 2020). Ayrıca, Covid-19 için kullanılan hızlı tanı testleri SARS-CoV-2'ye karşı oluşan IgG ve IgM antikorlarını kalitatif olarak kan, serum ya da plazma örneklerinde belirleyebilir (Li ve ark. 2020). SARS-CoV-2 virüsüne karşı hastalarda oluşan humoral immün yanıt ile ilgili yapılan ilk çalışmada, oluşan humoral yanıtın tüm Covid-19 vakalarının tanısında yardımcı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan bu kapsamlı çalışmada, doğrulanmış 82 ve olası 58 Covid-19 vakasından elde edilen 208 plazma örneği enzim bağımlı immunosorbent (ELISA) yöntemi (rekombinant viral nükleokapsid proteininin kullanıldığı) ile çalışılmış ve bu örneklerde IgA, IgM ve IgG yanıtları incelenmiştir. Ortaya çıkan sonuçlara göre; IgM ve IgA antikorlarının saptanma süresi ortalama 5 gün, IgG antikorlarının saptanmasının semptom başladıktan 14 gün sonra tespit edildikleri sonucuna ulaşılmıştır (Guo ve ark. 2020).

Zhao ve ark. (2020), yaptıkları bir çalışmada 173 SARS-CoV-2 pozitif hastada hastalığın seyrinde antikor seviyelerini belirlemeye çalışmışlardır. Hastalardan hastaneye yatış sırasında alınan örneklerde (n = 535), SARS-CoV-2'ye karşı oluşan toplam antikorlar (Ab), IgM ve IgG antikorları açısından test edildiğinde; 173 hastanın %93.1 Ab, %82.7 IgM ve %64.7 IgG serokonversiyon oranlarının olduğu belirlenmiştir. Ab, IgM ve IgG antikorları için medyan serokonversiyon zamanları 11., 12. ve 14. günler olarak saptanmıştır (Zhou ve ark. 2020). Antikorların hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkması sebebiyle, akut hastalığın acil teşhisi için antikor tayinine yönelik analizler yararlı bulunmamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020). Mevcut bilgiler ışığında, SARS-CoV-2 pozitif bireylerin kısmen ya da tamamen iyileşme durumunda bağışıklık kazanıp kazanmadığı, bağışıklık kazanılması halinde bağışıklık süresi hakkında henüz kesin bir bilgi mevcut değildir.

SONUÇ

Covid-19 pandemisinde vakaların ulusal rehberlere uygun biçimde doğrulanması ve pozitif vakalara yönelik izolasyonunun etkili bir şekilde gerçekleştirilmesi, yapılan moleküler ve serolojik tanı testleri ile mümkündür. Doğru ve güvenilir test sonuçları hastalığın önlenmesini, hızlı bir şekilde kontrol altına alınabilmesini ve hastaya gereken desteğin zamanında sağlanmasını mümkün kılar. Covid-19 gibi küresel pandemilerde tanı testlerinin uygunlukları, uygulanacak kişiler ve uygulama zamanı ulusal sağlık otoriteleri tarafından dikkatle belirlenmelidir. SARS-CoV-2 tanısı için belirlenen testler numune tipi, test metodu ve virüsün potansiyel mutasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir ve mevcut veriler güvenilirlik analizleri yapılmalıdır. Numune tipi ve numunenin alınma zamanı test duyarlılığını ve özgüllüğünü etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Covid-19 gibi pandemiye sebebiyet veren yeni bir virüs için tanı testi optimizasyonunun sağlanması, ciddi anlamda klinik ve laboratuvar tecrübesi gerektirir ve çok aşamalı işlemler içermesi nedeniyle oldukça zordur. Toplumun ve özellikle de pandemi sürecinde en ön saflarda yer alan sağlık çalışanlarının enfeksiyona maruziyetinin saptanabilmesi ve gereken önlemlerin bir an önce alınabilmesi için, geliştirilmekte olan hızlı hasta başı testlerinin kullanımın yaygınlaşması pandemi sürecinde oldukça önemlidir. Tanıda kullanılan PCR tabanlı testler için SARS-CoV-2'de oluşabilecek potansiyel mutasyonlar ciddi bir sorun teşkil edebilir ve tanı testlerinde hatalı sonuçlara neden olabilir. Bunu nedenle, düzenli olarak pozitif vakalardan izole edilen virüsün tüm genom sekansı yapılmalı ve PCR tabanlı testlerde kullanılan primer ve prob sekanslarının uygunluğu incelenmelidir. Günümüzde teknolojisi ile bu çalışmaların teorik olarak yürütülmesi mümkün olsa da, acil durumlarda ortaya çıkan zaman kısıtlaması ciddi bir sorun teşkil eder. Test sayısının artırılması ve test sonuç verme süresinin kısılması, hastalar ve sağlık çalışanları açısından sürecin daha iyi yönetilmesine olanak tanır. Ancak, laboratuvarların moleküler test kapasitelerinin kısıtlı olması, serolojik tabanlı hızlı testlerin dezavantajları ve tanı kiti geliştirecek üreticilerin yetersiz olması diğer sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Covid-19 gibi küresel boyutta pandemiye neden olan etkenlerin tanısının yapılarak hastalığın kontrol altına alınabilmesi için, hızlı, doğruluk payı yüksek ve ekonomik test kitleri geliştirilmeli ve kullanımının

yaygınlaştırılmalıdır. Bu amaçla, bilim camiası ile endüstri işbirliği hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Bruning AHL, Lee ang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, Pajkrt D. (2017). Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(6), 1026-32.
- CDC (2020). 'CDC 2019–Novel Coronavirus (2019–nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel.' CDC-006-00019, Revision: 02. Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/media/134922/download>. Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- European Commission (2020): 'EU Recommendations for testing strategies 2020. Erişim Adresi: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon L, Samborskiy D, Sidorov IA, Solá GI, Ziebuhr J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 5: 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis:* ciaa310.
- Health BSOP. (2020). Serology testing for COVID-19' Johns Hopkins Center for Health Security. Erişim Adresi: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-fact-sheets/200228-Serology-testing-COVID.pdf>. Erişim tarihi: 28 Mart 2020.
- Hodinka RL. (2020). Point: is the era of viral culture over in the clinical microbiology laboratory? *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):2-4.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med,* 172(9): 577-582.
- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, Sun R, Wang Y, Hu B, Chen W, Zhang Y, Wang J, Huang B, Lin Y, Yang J, Cai W, Sun K, Pan W, Zhan Z, Chen L, YE F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* ,10.1002/jmv.25727.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis,*

20:411-412.

- Park WB, Kwon NJ., Choi SJ, Kang CK, Choe PG, Kim JY, Yun J, Lee G-W, Seong MW, Kim NJ, Seo JS, Oh M. (2020). Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci*, 35(7):e84.
- Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, Smith TC, Bertuzzi S. (2020). 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*, 26:11(2). pii: e00722-20.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395:470-473.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, e203786.
- Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonaa A, Limsukon A. (2020). Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swab does not rule out COVID-19. *Journal of Clinical Microbiology*, 58 (5): e00297-20.
- World Health Organization (WHO) (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329> Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- World Health Organization (2020). Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>. Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 10.1038/s41586-020-2196-x.
- Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X. (2020). Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5,434-435.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y. ve diğerleri (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019, *Clin Infect Dis.*, 28;ciaa344.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. ve diğerleri (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.*, 382:1177-1179.