



# Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

## Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

### Korona Virüs Tanısı ve Biyosensörler

Corona Virus Diagnosis and Biosensors

Umut Kökbaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Nevşehir, Turkey

#### ABSTRACT

Rapidly evolving technology is increasingly expanding the use of sensor-based measurement systems, keeping pace with the development of laboratory medicine in the age of digitization in the world. Biosensors play an important role in disease monitoring and will play due to their easy use, portability, rapid and precise results.

In Wuhan, China, the coronavirus disease that emerged in 2019 has become a pandemic, affecting the world. The development of diagnostic tests for monitoring and control of pandemic has been of great importance and the selection of samples to be used for diagnostic tests.

This compilation provides information on how to diagnose and monitor the virus disease and how biomotors are used for diagnostic and monitoring purposes today.

**Key words:** COVID-19, biosensor, corona virus

#### ÖZET

Hızla gelişen teknoloji, dünyada dijitalleşme çağında laboratuvar tıbbının da bu gelişime ayak uydurarak sensör tabanlı ölçüm sistemlerinin kullanım alanları gün geçtikçe genişlemektedir. Biyosensörler kolay kullanımı, portatif olması, hızlı ve kesin sonuç vermesi gibi özelliklerinden dolayı salgın hastalık takibinde önemli rol oynamaktadır ve oynayacaktır. Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılında ortaya çıkan korona virüs hastalığı pandemi haline dönüşerek tüm dünyayı etkilemiştir. Pandeminin takibi ve kontrolü için tanı testleri geliştirilmesi ve tanı testlerinde kullanılacak örnek seçimi büyük önem kazanmıştır.

Bu derlemede korona virüs hastalığının tanı ve takibinin günümüzde nasıl yapıldığı hakkında bilgi verip, biyosensörlerin tanı ve takip amacıyla kullanılabilirliği hakkında bilgiler verilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, biyosensör, korona virüs

#### Giriş

Günümüzde otomobillerde bulunan sensörlerden, akıllı ev sistemlerinde bulunan çeşitli sensörlere kadar hayatımızın her alanında sensörler bulunmaktadır. Bu sensör sistemleri hayatımızı son derece kolaylaşmasını sağlamaktadır. Tıbbi alanda glukometre adı verilen kan glukozu ölçüm cihazları gibi biyosensörlerin kullanımı medikal uzman iş yükünü azaltmakta ve hasta refahını yükseltmektedir. Yakın gelecekte elektrobiyokimyasal analiz yöntemlerinin gelişmesiyle beraber pahalı ve büyük yer kaplayan laboratuvar cihazlarının yerini kompakt biyosensör sistemlerinin alacağı ön görülmektedir<sup>1,2</sup>.

Biyosensörler, biyolojik materyaller ile elektrokimyasal analiz sistemlerinin birleştirilmesi ile oluşan elektrobiyokimyasal analitik sistemlerdir. Biyosensörlerde fiziksel analiz sisteminin tayin duyarlılığı ile biyolojik sistemin yüksek özgüllüğü birleştirilmiştir. Literatürde tanı ve tedavide önemli biyolojik moleküllerin analizini yapabilen çeşitli biyosensör çalışmaları mevcuttur. Günümüzde biyosensörler, medikal tanı aracı olmak üzere birçok amaç için hem laboratuvar tıbbında, hem de sanayide kullanılmaktadır<sup>2-4</sup>.

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılının Aralık ayının sonlarında ortaya çıkan, SARS-CoV-2 virüsü ve bunu takiben yayılan Koronavirüs 2019 hastalığı (Covid-19) dünya çapında hızla yayılmıştır. Covid-19 salgını 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olduğu kararı duyurulmuştur. Dünya genelinde



Covid-19 test merkezleri oluşturulup test sonucu pozitif bulunan kişilere bulaş riskini azaltmak için izolasyon uygulanmıştır<sup>4,5</sup>.

Bu derlemede günümüzde Covid-19'un erken tanısının önemi vurgulanarak, yenilikçi bir yöntem olan biyosensörlerin Covid-19 tanısında kullanım alanlarından bahsedip hâlihazırda kullanılmakta olan Covid-19 testlerine göre üstünlüklerinden bahsedilmiştir.

## Laboratuvarda COVID-19

Covid-19'un hızlı tespiti ve Covid-19 virüsü bulunan kişilerin izolasyona alınması büyük önem arz etmektedir. Covid-19'un tanısı akciğer görüntüleme yöntemleri, klinik ve laboratuvar verilerinin biri ve/veya birkaçının pozitifliğiyle konulmaktadır. Covid-19'a spesifik semptomlar ve akciğer görüntüleme yöntemleri bulguları kesin tanı için spesifik değildir, Covid-19'a spesifik belirli bir RNA dizini tanıyan gerçek zamanlı (real time) polimeraz zincir reaksiyonu (Rt-PCR) yöntemiyle tanı konulmaktadır. Rt-PCT yöntemiyle tanı konulması Covid-19 virüsünün tanımlanmasının hemen ardından geliştirilmiştir<sup>6,7</sup>.

DSÖ'ye göre, ilk başta hastaların enfeksiyon kontrolü ve klinik yönetimini sağlamak amacıyla test uygulanması için genetik test ve semptomların beraber olması gerekmektedir. Ancak, asemptomatik kişilerin virüsü taşıyıp bulaşa sebebiyet vermesinden dolayı Covid-19 pozitif kişilerle teması olan kişilere de test yapılması gerekliliği ortaya konmuştur.

## COVID-19 tanısında numune türleri ve numune seçimi

Covid-19 gerek genetik olarak gerekse immünolojik veya serolojik olarak, çeşitli vücut sıvılarında ve dokularda tespit edilebilir<sup>8</sup>.

Solunum salgıları, içerik bakımından değişkenlik gösterse de, solunum salgısı örneklerinin, Covid-19 teşhisi için kullanılmasına devam edilmektedir. Covid-19 virüsünün üst solunum yolu dokularındaki miktarı, SARS-CoV 1 virüsünün aksine yüksek oranda bulunmaktadır<sup>9</sup>. DSÖ'ye göre, yatarak tedavi gerektirmeyen hastaların üst solunum yolu örneklerinden (orofaringeal ve nazofarigeal yıkama veya sürüntü) PCR testi için solunum yolu materyali kullanılmalıdır<sup>10</sup>. Hem orofaringeal hem de nazofaringeal sürüntü örneklerinin aynı tüpte birleştirilerek alınması tercih edilmektedir. Nazofaringeal sürüntülerin yanı sıra alt solunum yolu örnekleri de alınabilir. Alt solunum yolu örneklerinin duyarlılığının nazofaringeal sürüntülerden daha yüksek olmasına rağmen, örnek toplaması daha zor olduğu için tercih edilmemektedir<sup>11,12</sup>.

Solunum sistemi dışında sindirim sistemi, kan, dışkı ve anne sütü örneklerinde de Covid-19 virüsünün tespit edilebileceği literatürde belirtilmektedir<sup>8,13</sup>.

Hastalığı orta şiddetli veya hafif geçiren kişilerde virüse ait materyal derişimi solunum yolu materyallerine göre daha az olduğu için kanda tespit edilmesi daha zordur<sup>14,15</sup>. Kan ve plazma örneklerinde Covid-19 virüsünün Rt-PCR tekniğiyle tespit edilebilmesi için virüs yükünün yüksek olması gerekmektedir. Çin'in Wuhan ilinde bir kan bankasında bulunan 7,425 örnekte yapılan bir tarama çalışmasında, asemptomatik hastalardan alınan plazma örneklerinden sadece 2 tanesinde pozitif sonuç elde edildiği Chang ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir<sup>16</sup>. Bu ve bunun gibi çalışmaların sonucunda transfüzyon aracılığıyla Covid-19 bulaşının olmadığı kabul edildi<sup>17</sup>.

İdrar ve gaita örneklerinde yapılan çalışmalarda dışkıda da Covid-19 virüsüne ait genetik materyal tespit edilebildiği bildirilmiştir. Ancak sindirim sistemi enzimleri ve sindirim kanalının pH değişimlerinden dolayı sindirim sisteminde tespit edilebilecek materyal derişimi çok düşük olacaktır. Düşük derişimde viral RNA varlığı sonucunda Rt-PCR tespit sınırının altında örnek bulunmasından dolayı dışkı örneklerinde Covid-19 bakıldığında yalancı negatiflik yüksek görülecektir<sup>8</sup>.

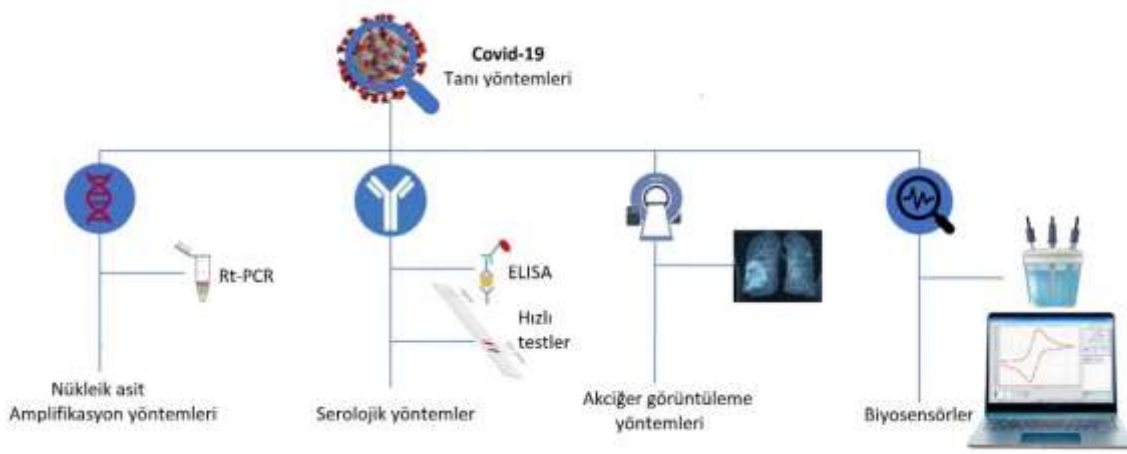
Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sindirim sistemi örneklerinde olduğu gibi, kanda ve plazmada Covid-19'a ait viral RNA'nın tespiti enfeksiyon durumunu ifade edip etmediği belirsizliğini korumaktadır.

Anne sütü örneklerinde yapılan çalışmalarda Gross ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada Covid-19 pozitif bir anneden elde edilen anne sütü örneklerinde 4 gün art arda pozitif sonuç elde edilmiştir. Ancak anne sütünde viral RNA tespit edilmesine rağmen bebekte hastalık gözlemlenmediğinden

enfeksiyon kaynağı olarak anne sütünün değerlendirilmemesi gerektiği ortaya sürülmüştür<sup>13</sup>. Birçok vaka raporunda anne sütünde antikor varlığı da tespit edilmiştir<sup>18</sup>.

## COVID-19 tayin yöntemleri

Aşağıda alt başlıklar halinde anlatılan Covid-19 tayin yöntemleri şematik olarak şekil 1’de gösterilmektedir.



Şekil 1. Covid-19 tanısında kullanılan yöntemler.

## COVID-19 tayininde Rt-PCR

Dünya genelinde Covid-19 tayini için Rt-PCR testlerini, virüsün genetik dizisinde belirli bir yere spesifik prob içeren primerler kullanmaktadır. Rt-PCR yöntemi şu an için altın standart yöntem olarak kabul edilse de yalancı negatiflik oranı preanalitik unsurlarla birleştiği zaman yadsınamayacak düzeye ulaşabilmektedir. Bu yüzden semptomatik kişilerin Rt-PCR test sonuçları negatif çıksa da birkaç gün sonra tekrar test vermeleri önerilmektedir. Bu durumun sebebi Rt-PCR hassasiyeti yüksek bir test olsa bile tayin sınırının altında kalan derişimlerdeki viral RNA tayinini yapamamasından kaynaklanmaktadır<sup>19</sup>. Düşük virüs yüküne sahip kişiler bu yüzden negatif sonuç alabilmektedirler. Loeffelholz farklı teşhis ve test yöntemlerine dair bir inceleme çalışması yapmıştır<sup>20</sup>. Rt-PCR analizleri spesifik analizler olduğu için pozitif sonuç alınması durumunda yalancı pozitif olma ihtimali çok düşüktür<sup>11-19</sup>.

Pandemi döneminde kişideki virüs yükünden ziyade kişinin Covid-19 ile ilgili tanısının pozitif veya negatif olması önemlidir. Bu bilgiye göre istatistiksel olarak bölgesel ve ülkesel vaka sayıları belirlenmiştir. Covid-19 virüsünün miktarsal analizi halen sadece araştırma çalışmalarında incelenmektedir.

Literatürde birçok çalışmada semptom göstermeyen kişilerde pozitif sonuç tespit edilmiş ve bu durumun bulaşa sebep olduğu bildirilmiştir<sup>6,21,22</sup>.

## COVID-19 tayininde kullanılan diğer tanı yöntemleri

Pandemi kontrolünün sağlanabilmesi için hızlı ve doğru teşhis çok önemlidir. Rt-PCR yöntemi doğruluğu yüksek bir yöntem olsa da işlem prosesinin uzun sürmesi ve profesyonel laboratuvar ortamıyla ekipmanı gerekliliğinden dolayı optimum verimi sağlayamamaktadır.

DSÖ Rt-PCR yöntemine alternatif olacak yeni yöntemlerin gerekliliğini 11 Eylül 2020 tarihinde yaptığı açıklamada vurgulamıştır. Bu açıklamaya göre yeni testlerin klinik ve analitik performansının doğrulanıp, muhtemel operasyonel yararının ortaya konulması, hızlı sonuç vermesi ve en önemlisi ulaşılabilir olmasının gerekliliği bildirilmiştir (DSÖ 20200911).

Alternatif test yöntemleri olarak antijen antikor etkileşimine dayalı serolojik testler bazı ülkelerde Rt-PCR testi yerine kabul edilmektedir. Bu immünolojik hızlı testler kan örneği kullanılarak yapılmaktadır. Rt-PCR yöntemine göre hızlı ve kolay ulaşılabilir olmasına rağmen hassasiyeti Rt-PCR yöntemine göre düşüktür<sup>19</sup>.

Bu durumun sebebi derlemede daha önce de belirttiğimiz gibi kan örneğinde Covid-19 viral derişimi solunum yolu örneklerine göre daha az olmaktadır. Ayrıca sadece Covid-19'a özgü belirlenmiş bir antijen ve/veya antikor bulunmadığı için benzer başka hastalıkların varlığıyla da pozitif sonuç verebilmektedir. Antijen antikor testlerinde koruyucu antikor olarak bilinen IgM ve IgG varlığına bakılmaktadır. IgM ve IgG'nin kandaki varlığı başka birçok hastalık durumunda da gözlemlenmektedir. Covid-19 virüsü bulaştıktan yaklaşık olarak 7. ila 21. günler arasında serolojik olarak IgM tespit edilebilirken IgG 40 yaklaşık gün kadar sonra tespit edilebilmektedir<sup>23,24</sup>. Tüm bunların yanı sıra antijen antikor etkileşimine dayalı hızlı testlerde Rt-PCR yönteminde tespit edilemeyen daha önce yakın dönemde hastalık geçirilmesi durumunda var olan antikorların varlığının belirlenebilmesidir. Bu avantajla herhangi bir semptom göstermeden bulaş yapmış kişilerin tespitine olanak sunmaktadır. Serolojik testlerin tüm özelliklerini birlikte değerlendirdiğimizde Rt-PCR yöntemine ek olarak doğrulayıcı bir yöntem olarak kullanılması ve doğrudan tanı koydurucu bir yöntem olarak kullanılmaması önerilmektedir<sup>9,25</sup>.

Covid-19 tanısında kullanılan bir diğer yöntem de radyolojik görüntülemedir. Covid-19 solunum yolunda yoğun olarak bulunduğu için pozitif kişilerde pnömoni görülebilmektedir. Bazı durumlarda Rt-PCR ve/veya serolojik testler negatif çıkmış bile olsa akciğer görüntüleme yöntemleri yardımıyla teşhis konulmuş hastalar da mevcuttur<sup>21,26</sup>.

### COVID-19 tanısında biyosensörler

Literatür incelendiğinde biyosensörler, spesifik bağlanma gösterdiğinden bir ön işlem gerektirmeden sonuç verebilmektedir. Kullanılan analit türüne göre değişik biyosensör teknikleri bulunmaktadır. Covid-19 tanısında da biyosensörler gerek antijen antikor etkileşimiyle sonuç veren immüno-sensörlerin kullanımıyla gerekse PCR'da olduğu gibi hibridizasyon prensibiyle çalışan genosensörlerin kullanımı olasıdır. Literatürde Covid-19 tanısı için tasarlanan biyosensörler mevcuttur<sup>27,28</sup>. Covid-19 biyosensörleri tüm vücut sıvılarında ölçüm yapabilmektedir ve mediatör gibi maddelerin kullanımıyla beraber halihazırda kullanılan yöntemlere göre tayin alt sınırları daha düşüktür. Bu özelliğinden dolayı bu yöntem hem Rt-PCR'in güvenilirliğine sahip, hem de hızlı tanı testlerinin hızına sahip bir yöntem olarak umut vadetmektedir<sup>3,29</sup>.

Hem genetik tayin yapabilen hem de serolojik tayin yapabilen biyosensör çalışmalarıyla Covid-19 tanısında detaylı bilgi ortaya koyacak biyosensör çalışmaları mevcuttur<sup>5,30,31</sup>. Yakoh ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu bir serolojik Covid-19 biyosensörü çalışmasında, alınan numune içerisinde 0.1 µg/ml derişimde bulunması durumunda biyosensörle tanı koyabildiklerini bildirmiştir<sup>31</sup>. Martinez ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı aptamer tabanlı serolojik bir biyosensör çalışmasında, tespit limitinin 1.30 pM olduğunu bildirmiştir<sup>30</sup>. Kim ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu hibridizasyon temelli bir biyosensör çalışmasında tayin alt sınırının 0.972 fg/µL olduğunu bildirmiştir<sup>5</sup>.

### Sonuç ve Tartışma

Günümüzde birçok evde kullanımda olan bir biyosensör türü olan glukometrelerin diyabet hastalarının kan glukoz düzeylerini hastane dışında ölçebildiği gibi Covid-19 biyosensörlerinin geliştirilmesiyle tanı ve tedavi takibi rahatlıkla yapılabilecektir. Bazı ülkeler önlemlerde gevşemeye gitse de kimi ülkeler halen önlemleri sıkı tutmaktadır. Bu yöntemle hasta kişilerin hızlı tayininin yapılabilmesi ve hastane dışında da kullanılabilir olması sebebiyle hastane ve laboratuvar iş yükünü hafifletecektir. Covid-19 tanısında kullanılan yöntemlerden; biyosensör yöntemi dışındaki diğer yöntemler genel olarak laboratuvar ve uzman bağımlıdır. Sadece serolojik hızlı tanı testleri laboratuvar ve uzman gereksinimi olmadan çalışmaktadır ancak, serolojik hızlı tanı testlerinin hassasiyeti düşük ve tayin alt sınırı yüksektir<sup>32,33</sup>.

Pandemi yayılımının önlenmesinde tanı koyma süresi kilit rol oynamaktadır. Tanı ne kadar erken konulursa hastalığın yayılımı o ölçüde azalacaktır. Biyosensörlerin yukarıda belirtilen özelliklerinden dolayı hastalığın ilerlemesinin önüne geçilmesinde etkisi olacaktır. Ayrıca tanı konmuş hastanın sonucunun takibi de önemlidir. Covid-19 her bireyde farklı klinik gösterebildiği için giyilebilir sensörler yardımıyla kişinin izolasyondan ne zaman çıkabileceği tespit edilebilmektedir<sup>34,35</sup>.

Biyosensörler arasında da teknik seçimi yaparken hassasiyetin yüksek olması için nanomalzeme temelli ve genetik materyal tespiti yapan tekniklerin kullanılması ölçüm hassasiyeti açısından daha etkin olacaktır.

Hastalığa karşı bu güne kadar kullanılmış tedbirler arasında sınır kapılarından geçiş, spor müsabakalarına seyirci olarak katılma, sinema-tiyatroya seyirci olarak katılım gibi toplu bulunan yerlere giriş için Covid-19 testi zorunluluğu bulunmaktadır. Bu gibi önlemlerde önceden yapılmış testler tablo 1’de verdiğimiz gibi tam anlamıyla güvenilir olmayabilmektedir. Kişi yalnızca negatif çıkmış olabilir ya da kullanılan testin türüne göre virüsü barındırıyor ancak pozitif sonuç verilmeyen dönemde olabilir. Bu yüzden testlerin test ibrazı istenilen yerde yapılması virüs bulaşının önüne geçecektir.

Bu özelliklerinden dolayı biyosensör yöntemi Rt-PCR’ın sahip olduğu güvenilirliğine ve hızlı tanı testlerinin sahip olduğu hıza sahip bir yöntem olarak gelecek vadettirmektedir<sup>29</sup>.

**Tablo 1. Rt-PCR ve Antikor Test Sonuçlarının Klinik Anlamı**

Rt-PCR Sonucu	IgM Varlığı	IgG Varlığı	Klinik Durum
Negatif	Negatif	Negatif	Kişiye Covid-19 hiç bulaşmamış
Pozitif	Negatif	Negatif	Kişi Covid-19 hastası (erken dönem)
Pozitif	Pozitif	Negatif	Kişi Covid-19 hastası (akut faz)
Negatif	Pozitif	Negatif	Kişi Covid-19 hastası (aktif faz) PCR yanlış negatif olabilir.
Negatif	Pozitif	Pozitif	Kişi Covid-19 hastası (aktif faz) PCR yanlış negatif olabilir.
Pozitif	Pozitif	Pozitif	Kişi Covid-19 hastası (aktif faz)
Negatif	Negatif	Pozitif	Kişi Covid-19 geçirmiş

## Kaynaklar

- Mugweru, A., B.L. Clark, and M.V. Pishko. Electrochemical sensor array for glucose monitoring fabricated by rapid immobilization of active glucose oxidase within photochemically polymerized hydrogels. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1:366-71.
- Kökbaş, U., L. KAYRIN, and Abdullah, T. Biyosensörler ve tıpta kullanım alanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2013;22:499-513.
- Harun-Ur-Rashid, M., T. Foyez, I. Jahan, K. Pal, and A.B. Imran. Rapid diagnosis of COVID-19 via nano-biosensor-implemented biomedical utilization: a systematic review. *RSC Adv.* 2022;12:9445-65.
- Yasri, S. and V. Wiwanitkit. Sustainable materials and COVID-19 detection biosensor: A brief review. *Sens Int.* 2022;3:100171.
- Kim, H.E., A. Schuck, S.H. Lee, Y. Lee, M. Kang, and Y.S. Kim. Sensitive electrochemical biosensor combined with isothermal amplification for point-of-care COVID-19 tests. *Biosens Bioelectron.* 2021;182:113168.
- Corman, V.M., H.F. Rabenau, O. Adams, D. Oberle, M.B. Funk, B. Keller-Stanislawski, et al. SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion.* 2020;60:1119-22.
- Eser, F., B. Kayaaslan, R. Guner, I. Hasanoglu, A. Kaya Kalem, A. Aypak et al. The Effect of prolonged PCR Positivity on patient Outcomes and Determination of Isolation period in COVID-19 patients. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14025.
- Brogna, B., C. Brogna, M. Petrillo, A.M. Conte, G. Benincasa, L. Montano et al. SARS-CoV-2 Detection in Fecal Sample from a Patient with Typical Findings of COVID-19 Pneumonia on CT but Negative to Multiple SARS-CoV-2 RT-PCR Tests on Oropharyngeal and Nasopharyngeal Swab Samples. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:
- Wolfel, R., V.M. Corman, W. Guggemos, M. Seilmaier, S. Zange, M.A. Muller et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465-69.
- Guclu, E., M. Koroglu, Y. Yurumez, H. Toptan, E. Kose, F. Guneyisu, et al. Comparison of saliva and oro-nasopharyngeal swab sample in the molecular diagnosis of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66:1116-21.
- Barrera-Avalos, C., R. Luraschi, E. Vallejos-Vidal, M. Figueroa, E. Arenillas, D. Barria, et al. Analysis by real-time PCR of five transport and conservation mediums of nasopharyngeal swab samples to COVID-19 diagnosis in Santiago of Chile. *J Med Virol.* 2021.
- Sakanashi, D., N. Asai, A. Nakamura, N. Miyazaki, Y. Kawamoto, T. Ohno, et al. Comparative evaluation of nasopharyngeal swab and saliva specimens for the molecular detection of SARS-CoV-2 RNA in Japanese patients with COVID-19. *J Infect Chemother.* 2021;27:126-29.
- Chambers, C., P. Krogstad, K. Bertrand, D. Contreras, N.H. Tobin, L. Bode, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *JAMA.* 2020;324:1347-48.
- Wang, W., Y. Xu, R. Gao, R. Lu, K. Han, G. Wu et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323:1843-44.
- Wang, A.J., Y.F. Li, Z.H. Li, J.J. Feng, Y.L. Sun, and J.R. Chen. Amperometric glucose sensor based on enhanced catalytic reduction of oxygen using glucose oxidase adsorbed onto core-shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@silica@Au magnetic nanoparticles. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2012;32:1640-7.
- Chang, L., L. Zhao, H. Gong, L. Wang, and L. Wang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1631-33.
- Kwon, S.Y., E.J. Kim, Y.S. Jung, J.S. Jang, and N.S. Cho. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang.* 2020;115:601-2.

18. Dong, Y., X. Chi, H. Hai, L. Sun, M. Zhang, W.F. Xie, et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1467-69.
19. Hamidi-Asl, E., L. Heidari, J.B. Raoof, T.P. Richard, S. Farhad, and M. Ghani. A review on the recent achievements on coronaviruses recognition using electrochemical detection methods. *Microchemical Journal.* 2022;107322.
20. Loeffelholz, M.J. and Y.W. Tang. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:747-56.
21. Castanheira, J., A. Mascarenhas Gaivao, S. Mairós Teixeira, P.J. Pereira, and D.C. Costa. Asymptomatic COVID-19 positive patient suspected on FDG-PET/CT. *Nucl Med Commun.* 2020;41:598-99.
22. Al-Zoubi, N.A., B.R. Obeidat, M.A. Al-Ghazo, W.A. Hayajneh, A.H. Alomari, T.S. Mazahreh, et al. Prevalence of positive COVID-19 among asymptomatic health care workers who care patients infected with the novel coronavirus: A retrospective study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;57:14-16.
23. Kaneko, Y., A. Sugiyama, T. Tanaka, K. Fukui, A. Taguchi, K. Tatsuno, et al. The serological diversity of serum IgG/IgA/IgM against SARS-CoV-2 nucleoprotein, spike, and receptor-binding domain and neutralizing antibodies in patients with COVID-19 in Japan. *Health Sci Rep.* 2022;5:e572.
24. Calvo-Lozano, O., M. Sierra, M. Soler, M.C. Estevez, L. Chiscano-Camon, A. Ruiz-Sanmartin, et al. Label-Free Plasmonic Biosensor for Rapid, Quantitative, and Highly Sensitive COVID-19 Serology: Implementation and Clinical Validation. *Anal Chem.* 2022;94:975-84.
25. Cady, N.C., N. Tokranova, A. Minor, N. Nikvand, K. Strle, W.T. Lee, et al. Multiplexed detection and quantification of human antibody response to COVID-19 infection using a plasmon enhanced biosensor platform. *Biosens Bioelectron.* 2021;171:112679.
26. Krupski, W., A. Gorecki, and J. Kruk-Bachonko. Diagnostic value of chest CT scanning for determination of Covid-19 severity in individual lung lobes. *Ann Agric Environ Med.* 2022;29:115-19.
27. Taha, B.A., Y. Al Mashhadany, M.H. Hafiz Mokhtar, M.S. Dzulkefly Bin Zan, and N. Arsad. An Analysis Review of Detection Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Based on Biosensor Application. *Sensors (Basel).* 2020;20:
28. Perez-Garcia, F., J. Romanyk, H. Moya Gutierrez, A. Labrador Ballesterro, I. Perez Ranz, J. Gonzalez Arroyo, et al. Comparative evaluation of Panbio and SD Biosensor antigen rapid diagnostic tests for COVID-19 diagnosis. *J Med Virol.* 2021;93:5650-54.
29. Parihar, A., P. Ranjan, S.K. Sanghi, A.K. Srivastava, and R. Khan. Point-of-Care Biosensor-Based Diagnosis of COVID-19 Holds Promise to Combat Current and Future Pandemics. *ACS Appl Bio Mater.* 2020;3:7326-43.
30. Abrego-Martinez, J.C., M. Jafari, S. Chergui, C. Pavel, D. Che, and M. Siaj. Aptamer-based electrochemical biosensor for rapid detection of SARS-CoV-2: Nanoscale electrode-aptamer-SARS-CoV-2 imaging by photo-induced force microscopy. *Biosensors and Bioelectronics.* 2022;195:113595.
31. Yakoh, A., U. Pimpitak, S. Rengpipat, N. Hirankarn, O. Chailapakul, and S. Chaiyo. Paper-based electrochemical biosensor for diagnosing COVID-19: Detection of SARS-CoV-2 antibodies and antigen. *Biosens Bioelectron.* 2021;176:112912.
32. Wong, C.K., D.T.Y. Ho, A.R. Tam, M. Zhou, Y.M. Lau, M.O.Y. Tang et al. Artificial intelligence mobile health platform for early detection of COVID-19 in quarantine subjects using a wearable biosensor: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10:e038555.
33. Narita, F., Z. Wang, H. Kurita, Z. Li, Y. Shi, Y. Jia, et al. A Review of Piezoelectric and Magnetostrictive Biosensor Materials for Detection of COVID-19 and Other Viruses. *Adv Mater.* 2021;33:e2005448.
34. Gielen, W., K.A. Longoria, and R.A. van Mourik. Two cases of COVID-19 monitored by a wearable biosensor-a case report. *Mhealth.* 2021;7:62.
35. Larimer, K., S. Wegerich, J. Splan, D. Chestek, H. Prendergast, and T. Vanden Hoek. Personalized Analytics and a Wearable Biosensor Platform for Early Detection of COVID-19 Decompensation (DeCODE): Protocol for the Development of the COVID-19 Decompensation Index. *JMIR Res Protoc.* 2021;10:e27271.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Umut Kökbaş  
Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi  
Dış Hekimliği Fakültesi  
Nevşehir, Turkey  
e-mail: umutkokbas@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 17.05.2022

Kabul tarihi/ Accepted: 09.11.2022