

Koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) şüpheli olgularda laboratuvar testleri

Geçici rehber
19 Mart 2020



Dünya Sağlık
Örgütü

1. Giriş:

İnsanlarda enfeksiyon oluşturabilen çeşitli koronaviruslar (CoV); hafif solunum yolu hastalığına neden olan HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 gibi küresel endemik koronaviruslar, zoonotik orta doğu solunum sendromu koronavirusu (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) ve daha yüksek mortalite oranına sahip olan ağır akut solunum sendromu koronavirusu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV)'dur.

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde, bir grup hastada yeni bir koronavirus tanımlandı (1). Başlangıçta 2019 yeni koronavirus (novel Coronavirus, 2019-nCoV) olarak isimlendirildi, virus şu anda Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi (International Committee of Taxonomy of Viruses, ICTV) tarafından SARS-CoV-2, bu virusun neden olduğu hastalık Coronavirus hastalığı 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) olarak isimlendirildi. Dünya sağlık Örgütü (DSÖ) güncel dökümantasyonunda virusa COVID-19 virüsü olarak atıf yapmaktadır.

Bu dökümanın amacı, Covid-19 virus laboratuvar testlerini çalışan laboratuvarlara ve paydaşlara geçici rehberlik sağlamaktır.

Bu geçici rehberin tasarlanmasında MERS laboratuvar testleri geçici rehberi de dahil olmak üzere mevcut DSÖ dökümanlarına başvurulmuştur (3-9). İnsanlardaki COVID-19 virus enfeksiyonları ile ilgili bilgiler değişmeye devam ediyor ve DSÖ gelişmeleri izlemeyi ve gerektiğinde önerileri revize etmeyi sürdürüyor. WHElab@who.int. sitesine geribildirimlerinizi gönderebilirsiniz.

2. Şüpheli olgu tanımına uyan hastalar için laboratuvar test rehberi ilkeleri

Test kararı, klinik ve epidemiyolojik faktörlere dayanarak ve enfeksiyon olasılığının değerlendirilmesi ile bağlantılı olarak alınmalıdır. Temas öyküsü olan asemptomatik ve hafif semptomatik olgulara PCR testi çalışılması COVID-

19 olgusu ile daha önce teması olmuş olan bireylerin değerlendirilmesi ile düşünülebilir. Tarama protokolleri yerel koşullara adapte edilmelidir. Olgu tanımları düzenli olarak gözden geçirilmeli yeni bilgiler dikkate alınarak güncellenmelidir. DSÖ şüpheli olgu tanımı için bakınız: [“Global Surveillance for human infection with coronavirus disease \(COVID-2019\)”](#) (10).

COVID-19 şüpheli olgu tanımına uyan hastaların uygun örneklerinin hızlı toplanması ve çalışılması klinik yönetim ve salgın kontrolü için önceliklidir ve bir laboratuvar uzmanının rehberliğinde yürütülmelidir. Şüpheli olgular RT-PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile virus için taranmalıdır. COVID-19 için ulusal test henüz mevcut değilse örnekler refere edilmelidir. COVID-19 için konfirmasyon testi çalışan DSÖ referans laboratuvarlarının ve gönderim talimatlarının listesi aşağıdaki web sitesi Bölüm 4’de yer almaktadır: [“<https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/laboratoryguidance>”](#).

Eğer olgu yönetimi gerektirirse, toplumdan kazanılmış pnömoni (community-acquired pneumoniae) için yerel rehberlerin önerileri dikkate alınarak hastalar, diğer solunum yolu patojenleri için rutin laboratuvar prosedürleri kullanılarak test edilmelidir. Ek testler COVID-19 testi çalışılmasını geciktirmemelidir. Koenfeksiyonlar olabileceği için şüpheli olgu tanımına uyan her hasta diğer solunum yolu patojenlerinin bulunup bulunmaması dikkate alınmaksızın COVID-19 virusu için test edilmelidir.

Wuhan’da yapılan ilk çalışmalardan birinde, 425 olgudaki enkübasyon periyodu, bireyler arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte ortalama 5.2 gün olarak bulunmuştur (11, 12, 13). Virus saçılım paternleri henüz iyi anlaşılammıştır, en uygun örnek toplama konusunda bilgi verebilmek için viral saçılımın zamanlaması, virusun bölgesel olarak bulunduğu anatomik bölge ve miktarını daha iyi anlamamızı sağlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Virus en yoğun olarak solunum örneklerinde bulunmakla birlikte, dışkı ve kan gibi diğer klinik örneklerde de saptanabilmektedir (14,15,16). Örnek toplanması, testler ve gelecekteki potansiyel araştırmalar için hastanın veya vasinin bilgilendirilmiş onamının alınmasında lokal rehberler takip edilmelidir.

3. Örnek toplanması ve gönderilmesi

Örnek toplanması sırasındaki güvenlik prosedürleri

Yeterli miktarda kişisel koruyucu ekipmanın kullanımda olduğundan ve personelin uygun örnek toplanması, saklanması, paketlenmesi ve transportu konusunda eğitim aldığından emin olun. Laboratuvar incelemeleri için toplanan bütün örnekler potansiyel enfeksiyöz olarak kabul edilmelidir. Örnekleri

toplayan sağlık personelinin enfeksiyon önleme ve kontrol rehberlerine titizlikle uyması sağlanmalıdır. Spesifik DSÖ geçici rehberleri: [“Infection prevention and control during health care when novel coronavirus \(nCoV\) infection is suspected, interim guidance, January 2020”](#) (17) ve [“WHO interim guidance for laboratory biosafety related to 2019-nCoV”](#) (18).

Kutu 1. Laboratuvarda biyogüvenlik pratikleri

Şüpheli olgu tanımına uyan hastaların klinik örnekleri uygun donanımlı laboratuvarlarda, teknik ve güvenlik prosedürlerinin eğitimini almış personel tarafından çalışılmalıdır. Laboratuvar güvenliği ile ilgili ulusal rehberler her koşulda uygulanmalıdır. COVID-19 tarafından oluşturulan risk hakkında hala sınırlı bilgi vardır fakat bütün prosedürler risk değerlendirmesi yapılarak gerçekleştirilmelidir. Moleküler testlerin yapılacağı örnekler BSL-2 veya eşdeğer biyogüvenlik düzeyi gerektirir. Virus kültürü ise minimum BSL-3 biyogüvenlik düzeyi gerektirir. COVID-19 risk değerlendirmesi ile ilişkili olarak daha fazla bilgi için spesifik geçici rehber dökümanını inceleyiniz: [‘DSÖ ara 2019-nCoV ile ilişkili laboratuvar WHO interim guidance for laboratory biosafety related to 2019-nCoV’](#) (18).

Polio açısından potansiyel enfeksiyöz olan materyallerin DSÖ dökümanında tanımlandığı gibi ele alınması ve saklanması gerekmektedir” [“Guidance to minimize risks for facilities collecting, handling or storing materials potentially infectious for polioviruses \(PIM Guidance\)”](#) (23). Genel laboratuvar biyogüvenlik rehberleri, DSÖ Laboratuvar Biyogüvenlik Manueli, 4. baskıdan önceki 3. baskı.

Toplanan örnekler

Öncelikle solunum yolu materyali toplanmalıdır:

- üst solunum yolu örnekleri: ayaktan tedavi edilen hastalarda, nazofaringeal ve orofaringeal swab veya yıkama.
- ve/veya alt solunum yolu örnekleri: daha ağır solunum yolu hastalığı olan olgularda balgam (hasta balgam çıkarıyorsa) ve/veya endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj. (Yüksek aerosolizasyon riskine dikkat edilmelidir; enfeksiyon önleme ve kontrol prosedürlerine kesinlikle uyulmalıdır).

COVID-19 virusu kanda ve dışkıda saptanabildiğinden ayrıca SARS ve MERS’den sorumlu koronavirüsler da klinik örneklerde bulunabileceğinden ek klinik örnekler toplanmalıdır (14,16,19-21). COVID-19 virusunun dışkıda ve potansiyel olarak idrarda atılma süresi ve sıklığı bilinmemektedir. Vefat eden hastalarda akciğer dokusu dahil olmak üzere otopsi materyalleri incelenmelidir. Hayatta kalan hastalardan akut ve konvelesan dönemde alınan eşleştirilmiş serum örneklerinde serolojik testlerin çalışılması olguları retrospektif olarak tanımlamak için yararlı olabilir. Materyallerin toplanması ile ilgili,

asemptomatik bireylerde çalışılacak testleri de içeren daha ayrıntılı öneriler Tablo 1’de bulunabilir.

Klinik örneklerin paketlenmesi ve gönderilmesi

Örnekler virus saptanması için toplandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Transport sırasında örneklerin doğru bir şekilde işlenmesi önemlidir. Hemen laboratuvara teslim edilebilen örnekler 2-8°C’de saklanıp gönderilebilir. Eğer örneklerin laboratuvara ulaştırılmasında bir gecikme olacaksa viral transport mediumun kullanılması kesinlikle önerilmektedir. Daha fazla gecikme bekleniyorsa örnekler - 20°C’de veya ideal olarak -70°C’de dondurulup kuru buz üzerinde gönderilebilir (bakınız Tablo 2). Örneklerin tekrarlayan dondurma ve çözündürme işleminden sakınılması önemlidir. Örneklerin ulusal sınırlar içinde transportu geçerli ulusal düzenlemelere göre yapılmalıdır. Potansiyel COVID-19 virus içeren örneklerin uluslararası transportunda, BM Model Düzenlemeleri ve transport şekline bağlı olarak diğer uygulanabilir tüm düzenlemeler takip edilmelidir.

Daha fazla bilgi için bakınız: [“WHO Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2019-2020”](#) (22) ve [“WHO interim guidance for laboratory biosafety related to 2019-nCoV”](#) (18).

Laboratuvar ile iyi iletişim kurun ve ihtiyaç duyduğu bilgiyi sağlayın

Örneklerin gönderilmesinden önce laboratuvarı uyarın, örneklerin doğru ve zamanında çalışılıp raporlanması için teşvik edin. Örnekler doğru bir şekilde barkodlanmalı ve bir tanı istem formu ile birlikte gönderilmelidir (Şablon Ek 1’de verilmiştir).

4. COVID-19 virus için laboratuvar testleri

COVID-19 virusu için test çalışan laboratuvarlar uygun biyogüvenlik uygulamalarına sıkı sıkıya bağlı kalmalıdır.

COVID-19 virus için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

COVID-19 olgularının rutin confirmasyonu gerçek- zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT testi ile virus RNA’sının özgün dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanır. Hedef viral genler şimdiye kadar N, E, S ve RdRP genlerini içermektedir. Kullanılan protokollerin örnekleri [burada](#) bulunabilir. RNA ekstraksiyonu BSL-2 veya eşdeğer düzeydeki

biyogüvenlik kabini içinde yapılmalıdır. RNA ekstraksiyonu öncesi örneklerin ısıtılması önerilmez.

Bilinen COVID-19 virus dolaşımı olmayan bölgelerde olguların NAAT ile laboratuvar konfirmasyonu

COVID-19 virusunun dolaşımında olmadığı bölgelerde bir olguyu NAAT ile laboratuvar tarafından konfirme edilmiş olarak değerlendirmek için aşağıdaki koşullardan birinin karşılanması gerekmektedir:

- COVID-19 virus genomu üzerinde en az iki farklı hedef için pozitif NAAT sonucu olup, bunlardan en az biri tercihen valide edilmiş bir yöntemde kullanılan COVID-19 virusu için spesifik bir hedef olmalıdır (şu anda insan popülasyonunda başka SARS benzeri koronavirüsler dolaşımında bulunmamaktadır, COVID-19 veya SARS-benzeri koronavirus spesifik olup olmadığı tartışılabilir); VEYA
- Betakoronavirus varlığını gösteren bir pozitif NAAT sonucu ve sekans hedefi NAAT yönteminde kullanılan problemlenmiş amplikondan daha büyük ya da farklı olmak koşulu ile COVID-19 virusunun kısmi ya da tüm genom dizileme yöntemi ile daha ileri tanımlamasının yapılması.

Uyumsuz sonuçlar olduğunda güvenilir bir test sonucu elde etmek için; hastadan yeni örnek istenmeli ve eğer uygunsa orijinal örnekten veya başlangıçta kullanılan farklı, uygun bir NAAT yönteminden elde edilen amplikondan virusun nükleik asit dizi analizi çalışılmalıdır. Laboratuvarlardan, herhangi bir beklenmeyen sonucun uluslararası bir referans laboratuvarında konfirmasyonu istenmektedir.

COVID-19 virusunun dolaşımında olduğu yerlerde NAAT ile konfirme edilmiş olgular

COVID-19 virusunun yaygın bir şekilde görüldüğü yerlerde örnek olarak tek bir tanımlayıcı hedefe yönelik rRT-PCR ile tarama yapılması gibi daha basit bir algoritma benimsemenin yeterli olacağı düşünülmektedir.

Bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 virus enfeksiyonu olasılığını dışlayamayız. Enfekte bireyde aşağıda belirten faktörler negatif sonuca neden olabilir:

- hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek (kontrol olarak, PCR testine bir insan hedefi eklenerek örnekte yeterli miktarda insan DNA'sı olup olmadığının saptanması değerlendirilebilir),
- örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması,
- örneğin uygun bir şekilde işlenip ve gönderilmemesi,
- PCR inhibisyonu veya virus mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik nedenler.

COVID-19 virus şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde, özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örneklerini içeren ek örnekler alınmalı ve çalışılmalıdır. Her NAAT çalışması eksternal ve internal kontrolleri içermeli ve kullanılabilir olduğunda laboratuvarların eksternal kalite kontrol programlarına katılımı teşvik edilmelidir. Ayrıca kendi primer ve problemlerini sipariş eden laboratuvarlara fonksiyonellik ve potansiyel kontaminantlar üzerine validasyon çalışmalarını gerçekleştirmeleri önerilir.

COVID-19 virus testleri ile ilgili sınırlı deneyime sahip laboratuvarların başlangıçtaki test sonuçlarının doğruluğunu ve kendi performanslarını geliştirmek için bu patojen ile daha fazla deneyime sahip laboratuvarlarla birlikte çalışması teşvik edilmelidir.

COVID-19 virusunun henüz dolaşımında olmadığı ülkelerde, DSÖ test sonuçlarının doğruluğunu tavsiye etmektedir:

- ilk beş pozitif örnek,
- ilk on negatif örnek (olgularına uyumlu hastalardan toplanan),

Bu örnekler COVID-19 testleri için doğruluğu yapan DSÖ referans laboratuvarlarından birine gönderilmelidir. Test doğruluğunu için örneğin gönderilmesi konusunda desteğe ihtiyaç duyan ulusal COVID-19 laboratuvarları için bir DSÖ sevkiyat fonu bulunmaktadır. Lütfen bakınız: [“WHO website for the most updated list of reference laboratories and shipment instructions.”](#)

Serolojik testler

Serolojik testler süregelen salgının araştırılmasına yardımcı olur, atak hızı ve salgının şiddetinin retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlar. NAAT testlerinin negatif olduğu ve COVID-19 enfeksiyonu ile kuvvetli epidemiyolojik ilişkisi olan olgularda akut ve konvelesan fazda alınan serum örneklerinde valide edilmiş serolojik testlerin çalışılması tanıyı destekleyebilir. Bu amaçla serum örnekleri saklanabilir. Diğer koronavirüslerle olan çapraz reaksiyon bir sorun olabilir fakat ticari ve ticari olmayan serolojik testler halihazırda geliştirilmektedir. Bazı çalışmalarda klinik örneklerdeki COVID-19 ile ilgili ilgili serolojik veriler yayınlanmıştır (25,26).

Virusun varlığının doğruluğunu sağlamak için klinik olgulara ait örneklerin belirli bir oranda düzenli olarak dizilmesi, tanı testleri ve medikal önlemlerin performansını etkileyebilecek viral genomdaki mutasyonların monitorizasyonu için yararlı olabilir. Virus tüm genom dizisi analizi de moleküler epidemiyolojik çalışmalara veri sağlayabilir. Mevcut nükleik asit dizileme verilerinin

depolanması için gönderen tarafın haklarını korumayı amaçlayan GSAID de dahil olmak üzere pek çok halka açık veritabanı bulunmaktadır (27).

Viral Kültür

Virus izolasyonu rutin tanı prosedürü olarak önerilmemektedir.

6. Olguların ve test sonuçlarının raporlanması

Laboratuvarlar ulusal sonuç raporlama gerekliliklerini yerine getirmelidir. Genellikle pozitif ya da negatif tüm test sonuçları en kısa sürede ulusal otoritelere rapor edilmelidir.

IHR Taraf Devletlerinin, IHR (2005) (1) Ek 1'deki karar gereği, DSÖ'ye bildirdikleri olaylar için ilgili halk sağlığı bilgilerini DSÖ ile paylaşma yükümlülükleri bulunmaktadır.

7. COVID-19 virusunun saptanmasına yönelik ileri araştırmalar

Virus ve hastalık pek çok yönden henüz tam anlaşılammıştır. Daha gelişmiş bir rehberlik sağlamak için daha ileri düzeyde bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin:

viral dinamikler: moleküler testler için örneklenecek klinik materyal tipi ve en ideal zamanlama

- immünolojik cevabın dinamiği,
- çeşitli popülasyonlarda hastalığın şiddeti, ör. yaşa bağlı,
- viral yük ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişki,
- viral saçılımın süresi ve klinik tablo ile ilişkisi (ör.klinik iyileşme viral temizlenme ile olur veya saçılım klinik iyileşmeye rağmen devam edebilir)
- serolojik testlerin geliştirilmesi ve validasyonu önemlidir,
- mevcut moleküler ve serolojik testlerin karşılaştırmalı çalışmaları,
- moleküler testlerin performansını etkileyebilecek mutasyonların monitorizasyonu için sekans analizi gerektiren pozitif olguların optimal oranda olması.

DSÖ, COVID-19 salgınını daha iyi anlamak, yönetmek ve önlemler geliştirmek için verilerin paylaşımını teşvik etmektedir.

Tablo 1: Semptomatik hastalar ve temashılardan örnek toplanması

	Test	Örnek tipi	Zamanlama
Hasta	NAAT	Alt solunum yolu -balgam -aspirat -lavaj	başvuruda Mimkünse tekrarlayan örneklerde çalış Tekrarlayan örneklerin güvenilirliğini ve etkinliğini saptayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç var
		Üst solunum yolu Nazofaringeal swab Orofaringeal swab Nazofaringeal yıkama Nazofaringeal aspirat	
		Dışkı, tam kan, idrar ve eğer hastalanmış ise otopsi materyalini değerlendir	
Hasta	seroloji	Serolojik testler için serum, valide edilmiş olmalı	Konfirmasyon için çift serum örneği gereklidir; ilki hastalığın ilk haftası, ikincisi ideal olarak 2-4 hafta sonra toplanmalıdır. (Konvelesan örnek için en iyi zamanlamanın belirlenmesi gerekmektedir).
Temashı (Sağlık merkezi ilişkili salgınlarda veya temashıların semptomatik olduğu ya da asemptomatik temashıların COVID-19 olgusu ile yakın temasının olduğu durumlarda)	NAAT	Nazofaringeal swab ve Orofaringeal swab	Son dökümante edilen temas sonrası enkübasyon periyodu içinde iken
	seroloji	Serolojik testler için serum, valide edilmiş olmalı	İlk serum örneği temas sonrası enkübasyon periyodunda iken mümkün olduğunca erken alınmalı konvelesan serum son temasdan 2-4 hafta sonra alınmalı (Konvelesan örnek için en iyi zamanlamanın belirlenmesi gerekmektedir.)

Tablo 2. Örnek toplanma ve saklanması (ref 6 ve ref 29,30'dan uyarlanmıştır).

Örnek tipi	Toplanan materyal	Ulusal laboratuvarında test edilene kadar saklama sıcaklığı	Kargo ile gönderim için beklenen sevkiyat süresine göre önerilen sıcaklık
Nazofaringeal ve orofaringeal swab	Dacron veya polyester flocced swabs*	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 5 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 5 gün
Bronkoalveolar lavaj	Steril taşıma kabı*	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 2 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 2 gün
(Endo) trakeal aspirat, nazofaringeal veya nazal yıkama/aspirat	Steril taşıma kabı*	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 2 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 2 gün
Balgam	Sterile taşıma kabı*	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 2 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 2 gün
Biyopsiden alınan doku veya akciğeri içeren otopsi örneği	Steril fizyolojik tuzlu su veya VTM ile steril taşıma kabı	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 24 saat -70 °C (kuru buz) eğer > 24 saat
Serum	Serum ayırıcı tüpler (erişkinden 3-5 mL tam kan toplayın)	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 5 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 5 gün
Tam kan	Toplama tüpü	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 5 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 5 gün
Dışkı	Dışkı toplama kabı	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 5 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 5 gün
İdrar	Steril idrar toplama kabı	2-8 °C	2-8 °C eğer ≤ 5 gün -70 °C (kuru buz) eğer > 5 gün

* Viral saptama için örneklerin transportunda, antifungal ve antibiyotik supplementleri içeren viral transport medium (VTM) kullanın. Örnekleri tekrarlayan dondur-çöz yapmaktan sakının. VTM temin edilemiyorsa onun yerine steril tuzlu su kullanılabilir (böyle bir durumda örneğin 2-8 °C'de saklama süresi yukarıda belirtilenden farklı olabilir).

Tabloda belirtilen özel örnek toplama materyallerinin yanı sıra, diğer materyallerin ve ekipmanların da mevcut olduğundan emin olun: ör. transport kapları, örnek toplama çantaları, paketleme malzemeleri, buz aküleri veya kuru buz, steril kan alma ekipmanı (ör. iğneler, enjektörler ve tüpler), barkodlar ve etiketler, PPE, yüzeylerin dekontaminasyonu için malzemeler vs.

Teşekkür

Aşağıdaki kişiler bu rehber dokümanın gelişen versiyonlarının hazırlanmasına katkıda bulunmuştur:Katrin Leitmeyer, European Center for Disease Control, Maria Zambon, Public Health England, UK;Christian Drosten, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany; Marion Koopmans, Erasmus MC,Rotterdam, The Netherlands; Leo Poon, Hong Kong University, China, Hong Kong SAR; George Gao,Chinese CDC, China.WHO: Karen Nahapetyan, Francis Inbanathan, Dmitriy Pereyaslov, Christine Uhlenhaut, Varja Grabovac, Katelijin Vandemaele, Magdi Samaan, Christian Fuster, Wenqing Zhang, Lisa Stevens,Chris Oxenford, Sebastian Cognat, Kazunobu Kojima, Carmen Dolea, Caroline Brown, Céline Barnadas, Maria Van Kerkhove, Lisa Carter, Mark D Perkins and Karin von Eije.

8. Referanslar

- 1) Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, Weifeng Shi, Roujian Lu, Peihua Niu, Faxian Zhan, Xuejun Ma, Dayan Wang, Wenbo Xu,Guizhen Wu, George F. Gao, Wenjie Tan,et al. A novel coronavirus from patientswith pneumonia in China, 2019, N Engl J Med. 2020 Jan 24.
- 2) Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Alexander E. Gorbalenya, Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten, Anastasia A. Gulyaeva, Bart L. Haagmans, Chris Lauber, Andrey M Leontovich, Benjamin W. Neuman, Dmitry Penzar, Stanley Perlman, Leo L.M. Poon, Dmitry Samborskiy, Igor A. Sidorov, Isabel Sola, John Ziebuhr. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv2020.02.07.937862; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- 3) Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, interim guidance (revised), January 2019,WHO/MERS/LAB/15.1/Rev1/2019, World Health Organization, 2018. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259952/WHO-MERS-LAB-15.1-Rev1-2018-eng.pdf;jsessionid=08939A780A5A4552E C8279D0E6D650E4?sequence=1>)
- 4) Managing epidemics, key facts about major deadly diseases. Geneva: World Health Organization; 2018. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272442>).
- 5) WHO Global Influenza Surveillance Network Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza, WHO, 2011 (https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/).
- 6) Protocol to investigate non-seasonal influenza and other emerging acute respiratory diseases. Geneva: World Health Organization;2018. (https://www.who.int/influenza/resources/publications/outbreak_investigation_protocol/en/).
- 7) WHO Recommended Surveillance Standards WHO/CDS/CSR/ISR/99.2 (<https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr992.pdf>).
- 8) Guideline for the collection of clinical specimens during field investigation of outbreaks WHO/CDS/CSR/EDC/200.4 (https://www.who.int/ihr/publications/WHO_CDS_CSR_EDC_200_4/en/).
- 9) WHO laboratory biosafety manual, third edition. Geneva: World Health Organization; 2004. (http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2004_11/en/).
- 10) Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-2019), Interim guidance, Geneva, World Health Organization, 2020. ([https://www.who.int/publicationsdetail/global-surveillance-for-humaninfection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publicationsdetail/global-surveillance-for-humaninfection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))).
- 11) Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China,of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia.N Eng Jour Med.January 29, 2020.

- 12) Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, Guang Zeng, Kwok-Yung Yuen, Ru-chong Chen, Chunli Tang, Tao Wang, Ping-yan Chen, Jie Xiang, Shi-yue Li 1, Jin-lin Wang, Zi-jing Liang, Yi-xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-hua Hu, Peng Peng, Jian-ming Wang, Ji-yang Liu, M.D, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-jian Zheng, Shao-qin Qiu, Jie Luo, Chang-jiang Ye, Shao-yong Zhu, Nan-shan Zhong, Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- 13) Nathalie M Linton, Tetsuro Kobayashi, Yichi Yang, Katsuma Hayashi, Andrei R. Akhmetzhanov, Sung-mok Jung, Baoyin Yuan, Ryo Kinoshita, Hiroshi Nishiura. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J. Clin. Med.* 2020, 9(2), 538; <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>.
- 14) XU Kaijin, CAI Hongliu, SHEN Yihong, et al. Management of Corona Virus Disease-19 (COVID-19): the Zhejiang Experience. *Jour Zhejiang Univ.* DOI : 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
- 15) Wei Zhang, Rong-Hui Du, Bei Li, Xiao-Shuang Zheng, Xing-Lou Yang, Ben Hu, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao, Bing Yan, Zheng-Li Shi & Peng Zhou (2020) Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 386-389 (<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729071>).
- 16) Yong Zhang, Cao Chen, Shuangli Zhu, Chang Shu, Dongyan Wang, Jingdong Song, Yang Song, Wei Zhen, Zijian Feng, Guizhen Wu, Jun Xu, Wenbo Xu. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020, *CCDC Weekly / Vol. 2/ No. 8*.
- 17) Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected, interim guidance, January 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. ([https://www.who.int/publicationsdetail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publicationsdetail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)).
- 18) Laboratory biosafety guidance related to the novel coronavirus (2019-nCoV), World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/laboratory-biosafetynovel-coronavirus-version-1-1.pdf?sfvrsn=912a9847_2).
- 19) Shi X, Gong E, Gao D, et al. Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus is detected in intestinal tissues of fatal cases. *Am J Gastroenterol.* 2005;100 (1):169–176.
- 20) Zhou J, Li C, Zhao G, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv.* 2017;3(11).
- 21) Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004;203(2):622–630.
- 22) Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020. Geneva: World Health Organization; 2019. (<https://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/en/>).
- 23) Guidance to minimize risks for facilities collecting, handling or storing materials potentially infectious for polioviruses (PIM Guidance). Geneva: World Health Organization; 2018. <http://polioeradication.org/wpcontent/uploads/2016/07/PIM-guidance-20190122-EN.pdf>.
- 24) Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014 Dec 19;194:175-83.
- 25) Bai Shaoli, Wang Jianyun, Zhou (Yingquan, Yu Desheng, Gao Xiaomin, Li Lingling, Yang Fan. Analysis of the first family epidemic situation of new coronavirus pneumonia in Gansu Province. *Chinese Journal of Preventive medicine*, 2020, 54.
- 26) Shu-Yuan Xiao, Yingjie Wu, Juan Li, Evolving status of the 2019 novel coronavirus infections: proposal of conventional serologic assays for disease diagnostics and infection.
- 27) GISAIID.org (<https://www.gisaid.org/>), accessed on 19 February 2020

- 28) World Health Organization. International Health Regulations (2005), third edition. Geneva: World Health Organization; 2016
(<http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>).
- 29) Protocol to investigate non-seasonal influenza and other emerging acute respiratory diseases. Geneva: World Health Organization; 2018.
(https://www.who.int/influenza/resources/publications/outbreak_investigation_protocol/en/).
- 30) Bruce et al. JCM. 2011. Evaluation of Swabs, Transport Media, and Specimen Transport Conditions for Optimal Detection of Viruses by PCR.

Ek 1

COVID 19- virus LABORATUVAR TEST İSTEM FORMU¹

İstem Yapan Kişinin Bilgileri			
İSTEM YAPAN HASTANENİN ADI, LABORATUVAR veya DİĞER BİRİM*			
Doktor:			
Adres:			
Telefon No:			
Olgu tanımı ² :	<input type="checkbox"/> Şüpheli olgu	<input type="checkbox"/> Olası olgu	
Hasta Bilgileri			
Adı:			Soyadı:
Protokol No:	Doğum tarihi:		Yaş:
Telefon No:			
Örnek Bilgileri			
Örnek tipi:	<input type="checkbox"/> Nazofaringeal ve orofaringeal swab <input type="checkbox"/> Bronkoalveolar lavaj <input type="checkbox"/> Endotrakeal aspirat <input type="checkbox"/> Nazofaringeal aspirat <input type="checkbox"/> Nazal yıkama <input type="checkbox"/> Balgam <input type="checkbox"/> Akciğer dokusu <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Tam kan <input type="checkbox"/> İdrar <input type="checkbox"/> Dışkı <input type="checkbox"/> Diğer:		
Tüm örnekler potansiyel enfeksiyöz kabul edilerek toplanmalıdır ve örnekleri göndermeden önce referans laboratuvar ile temas kurun.			
Tüm örnekler kategori B transport gerekliliklerine uygun olarak gönderilmelidir.			
Eğer klinik örneğiniz postmortem alınmışsa kutucuğu işaretleyin <input type="checkbox"/>			
Örnek alım tarihi:			Örnek alım saati:
Öncelik durumu:			
Klinik Detaylar			
Semptomların başladığı tarih:			
Hastanın yakın zamanda etkilenen ülkelere seyahat öyküsü varmı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	Ülke:	
		Dönüş tarihi:	
Hastanın konfirme edilmiş olgu ile teması varmı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Diğer maruziyet		
Ek yorum:			

© Dünya Sağlık Örgütü 2020. Tüm hakları saklıdır.

Bu bir taslaktır. Bu belgenin içeriği kesin değildir ve metin yayınlanmadan önce revizyonlara tabi olabilir. Belge, Dünya Sağlık Örgütü'nün izni olmadan hiçbir şekilde gözden geçirilemez, soyutlanamaz, alıntı yapılamaz, çoğaltılamaz, iletilemez, dağıtılamaz, tercüme edilemez veya uyarlanamaz.

DSÖ referans numarası: [WHO/COVID-19/laboratory/2020.4](https://www.who.int/laboratory/2020.4)

¹ Form ISO 15189:2012 gerekliliklerine uyumludur.

² [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))