

JSR C

E-ISSN: 2117 - 8633

Number 3

December 2022

JOURNAL OF SCIENTIFIC REPORTS C



Kutahya Dumlupınar University Scientific Reports C
Evliya Celebi Campus Tavşanlı Road 10 KM. 43270 Kutahya
Phone : (0274) 443 19 29 - 30
E-mail : journsrc@gmail.com
www.gsjrcc.com

Dumlupınar University Press

gate of
science



Sahibi

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi adına
Prof. Dr. Kazım UYSAL (Rektör)
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü adına
Doç. Dr. Arif KOLAY (Enstitü Müdürü)

Owner

On Behalf of Kütahya Dumlupınar University
Prof. Dr. Kazım UYSAL (Rector),
On Behalf of Institute of Graduate Studies
Assoc. Prof. Dr. Arif KOLAY(Director)

Yayın Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Önder UYSAL	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Maden Mühendisliği
Prof. Dr. Cengiz YENİKAYA	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Kimya
Prof. Dr. Cengiz KARAGÜZEL	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Maden Mühendisliği
Prof. Dr. Gürsel YANIK	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Jeoloji Mühendisliği
Doç. Dr. Cemal PARLAK	Ege Üniversitesi / Fizik
Doç. Dr. Nevzat BEYAZIT	Ondokuz Mayıs Üniversitesi / Çevre Mühendisliği
Doç. Dr. Levent URTEKİN	Ahi Evran Üniversitesi / Makine Mühendisliği
Prof. Dr. Fatih ŞEN	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Biyokimya
Dr. Öğr. Üyesi Ümran ERÇETİN	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Makine Mühendisliği

Journal of Scientific Reports-C dergisi, yayın hayatına 2000 yılında başlayan Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi ayrılmış olup, Haziran ve Aralık aylarında olmak üzere yılda düzenli olarak 2 kez yayımlanan ulusal hakemli bir dergidir. Derginin yazım dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergiye gönderilen makaleler, editör kurulu tarafından seçilen ve konusunda uzman en az iki hakem tarafından değerlendirilmektedir. Dergiye sunulan bütün makaleler çift-körleme yöntemiyle değerlendirilmektedir. Değerlendirilmek üzere dergimize gönderilen makalelerin, daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere kabul edilmemiş ve yayınlanmak için başka bir dergide değerlendirilme sürecinde olmaması gerekmektedir. Dergide yayınlanan yazıların her türlü sorumluluğu yazar(lar)ına aittir.

Dergi, fen ve mühendislik bilimlerinde ulusal ve uluslararası düzeyde yapılan bilimsel çalışmalarını bilim insanları ve kamuoyu ile paylaşmayı amaçlar. Dergiye, fen ve mühendislik bilim dallarında yapılan, özgün araştırma makaleleri, derleme makaleleri ve kısa notlar kabul edilir. Özgün araştırma makalelerinin başka dergilerde yayınlanmamış olması, teorik ve deneysel sonuçlar içermesi beklenir. Derleme makalelerinde ise belirli bir konu üzerinde bilimsel, teknolojik ve güncel gelişmelerin geniş bir kaynakça kullanılarak yansıtılması ve bunların doyurucu bir değerlendirilmesinin yapılması aranır. Kısa notlar, özgün bir çalışmanın ilk bulgularının duyurulması amacıyla yönelik hazırlanan kısa yazılar olmalıdır.

İçerik Politikası

Dergimiz açık erişim dergisi olup, makale değerlendirme süresi 1-2 aydır

Yazışma Adresi: Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Fen Bilimleri Enstitüsü 43270 KÜTAHYA

Telefon: 0 274 443 19 42

Faks: 0 274 265 20 60

E-posta: joursrc@gmail.com

Web Sayfası: gsjrcc.com

Journal of Scientific Reports-C was separated from Journal of Science and Technology of Dumlupınar University which started its publication life in 2000 and is a national peer-reviewed journal published regularly twice a year in June and December. The language of the journal is Turkish and English. Articles submitted to the journal are evaluated by at least two referees who are experts in the subject and selected by the editorial board. All articles submitted to the journal are evaluated by the double-blind method. Articles submitted to our journal for review should not be previously published, accepted for publication and in the process of being evaluated for publication in another journal. All responsibility for the articles published in the journal belongs to the author(s).

The journal aims to share scientific studies carried out in the fields of science and engineering at national and international level with scientists and the public. Original research articles, review articles and short notes in science and engineering disciplines are accepted for the journal. Original research articles are expected to contain theoretical and experimental results and should not be published in other journals. In the review articles, it is expected that scientific, technological and current developments on a specific subject are reflected by using an extensive bibliography and made a satisfying evaluation of these. Short notes should be brief writings prepared to announce the first findings of an original study.

Editorial Policy

The journal is open access and the article evaluation period is between 1-2 months.

Correspondence Address: Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Fen Bilimleri Enstitüsü 43270 KÜTAHYA

Phone: 0 274 443 19 42

Fax: 0 274 265 20 60

E-mail: joursrc@gmail.com

Webpage: gsjrcc.com

Bölüm Editörleri / Section Editors

İnşaat Mühendisliği / Civil Engineering Prof. Dr. M. Çağatay KARABÖRK	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Makine Mühendisliği / Mechanical Engineering Prof. Dr. Ramazan KÖSE	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Elektrik-Elektronik Mühendisliği / Electrical-Electronics Engineering Dr. Öğr. Üyesi Kadir VARDAR	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Bilgisayar Mühendisliği / Computer Engineering Doç. Dr. Doğan AYDIN	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Endüstri Mühendisliği / Industrial Engineering Dr. Öğr. Üyesi Kerem CİDDİ	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Maden Mühendisliği / Mining Engineering Dr. Öğr. Üyesi Uğur DEMİR	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Jeoloji Mühendisliği / Geology Engineering Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer ÖZBURAN	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği / Metallurgical and Materials Engineering Prof. Dr. İskender IŞIK	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Gıda Mühendisliği / Food Engineering Prof. Dr. Muhammet DÖNMEZ	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Çevre Mühendisliği / Environmental Engineering Doç. Dr. Nevzat BEYAZIT	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Matematik / Mathematics Dr. Öğr. Üyesi Cansu KESKİN	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Fizik / Physics Doç. Dr. Huriye Sanem AYDOĞU	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Kimya / Chemistry Doç. Dr. Bülent ZEYBEK	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Biyoloji / Biology Dr. Öğr. Üyesi Nüket Akalın BİNGÖL	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Biyokimya / Biochemistry Doç. Dr. Derya KOYUNCU ZEYBEK	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
İş Sağlığı ve Güvenliği / Occupational Health and Safety Prof. Dr. Cem ŞENSÖĞÜT	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

Danışma Kurulu / Advisory Board

Prof. Dr. Sibel AKAR	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi / Kimya
Prof. Dr. Abdurrahman AKTÜMSEK	Selçuk Üniversitesi / Biyoloji
Prof. Dr. Mustafa ALTUNOK	Gazi Üniversitesi / Ağaç İşleri Endüstri Mühendisliği
Prof. Dr. Uğur ARİFOĞLU	Sakarya Üniversitesi / Elektrik-Elektr. Mühendisliği
Prof. Dr. Oktay ARSLAN	Balıkesir Üniversitesi / Kimya
Prof. Dr. Şükrü ASLAN	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi / Çevre Mühendisliği
Prof. Dr. Ülfet ATAV	Selçuk Üniversitesi / Fizik
Prof. Dr. Mustafa BAYRAKTAR	TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi / Matematik
Prof. Dr. Niyazi BİLİM	Konya Teknik Üniversitesi / Maden Mühendisliği
Prof. Dr. İsmail BOZTOSUN	Akdeniz Üniversitesi / Fizik
Prof. Dr. Erdal ÇELİK	Dokuz Eylül Üniversitesi / Metalurji Malzeme Müh.
Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Biyoloji
Prof. Dr. Muhammet DÖNMEZ	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Gıda Mühendisliği
Prof. Dr. Mehmet Ali EBEOĞLU	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Elektrik-Elektr. Müh.
Prof. Dr. İsmail Göktay EDİZ	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Maden Mühendisliği
Prof. Dr. İsmail EKİNCİOĞLU	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Matematik
Prof. Dr. Kaan ERARSLAN	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Maden Mühendisliği
Prof. Dr. Zeynal Abiddin ERGÜLER	Kütahya Dumlupınar Üniversitesi / Jeoloji Mühendisliği
Prof. Dr. Seyhan FIRAT	Gazi Üniversitesi / İnşaat Mühendisliği
Prof. Dr. Remzi GÖREN	Sakarya Üniversitesi / Met. Malzeme Müh.
Prof. Dr. Rasim İPEK	Ege Üniversitesi / Makine Mühendisliği
Prof. Dr. Refail KASIMBEYLİ	Eskişehir Teknik Üniversitesi / Endüstri Mühendisliği
Prof. Dr. Hamdi Şükür KILIÇ	Selçuk Üniversitesi / Fizik
Prof. Dr. Yaşar KİBİCİ	Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi / Jeoloji Mühendisliği
Prof. Dr. İsmail KOCAÇALIŞKAN	Yıldız Teknik Üniversitesi / Moleküler Biy. ve Genetik
Prof. Dr. Mahmut KOÇAK	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi / Mat.-Bilgisayar
Prof. Dr. Muhsin KONUK	Üsküdar Üniversitesi / Moleküler Biy. ve Genetik
Prof. Dr. Mustafa KURU	Başkent Üniversitesi / Moleküler Biy. ve Genetik
Prof. Dr. Ömer İrfan KÜFREVOĞLU	Atatürk Üniversitesi / Biyokimya
Prof. Dr. Halim MUTLU	Ankara Üniversitesi / Jeoloji Mühendisliği
Prof. Dr. Ekrem SAVAŞ	İstanbul Ticaret Üniversitesi / Matematik
Prof. Dr. Murat TANIŞLI	Eskişehir Teknik Üniversitesi / Fizik
Prof. Dr. Ali Rehber TÜRKER	Gazi Üniversitesi / Kimya
Prof. Dr. Mustafa TÜRKMEN	Giresun Üniversitesi / Biyoloji
Prof. Dr. Abdülmecit TÜRÜT	İstanbul Medeniyet Üniversitesi / Fizik Mühendisliği
Prof. Dr. Eşref ÜNLÜOĞLU	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi / İnşaat Mühendisliği
Prof. Dr. Nurettin YAYLI	Karadeniz Teknik Üniversitesi / Eczacılık
Prof. Dr. Yusuf YAYLI	Ankara Üniversitesi / Matematik
Prof. Dr. Elçin YUSUFOĞLU	Uşak Üniversitesi / Matematik
Prof. Dr. Hüseyin Serdar YÜCESU	Gazi Üniversitesi / Otomotiv Mühendisliği
Prof. Dr. Mehmet Tevfik ZEYREK	Orta Doğu Teknik Üniversitesi / Fizik

JOURNAL OF SCIENTIFIC REPORTS-C

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES

- Qmc Tabanlı İmmünoşensör Uygulamaları*** 1-9
Application of QMC Immunosensor
Maria MOHAMED*, Mehmet Ali EBEOĞLU

DERLEME MAKALELER / REVIEW ARTICLES

- El Rehabilitasyonunda Kullanılan Cihazların Gelişimi*** 10-20
Development of Devices Used in Hand Rehabilitation
Hale DOĞAN^{1,*}, Nurdan Gamze TURAN²
- A Review: Severe Treatments, Drug and Vaccine Studies for Coronavirus Disease (Covid-19)*** 21-38
Elif Esra ALTUNER*, Muhammed BEKMEZCİ, Rima Nour ELHOUDA TİRİ, Ayşenur AYGÜN, Fatih ŞEN



QCM TABANLI İMMÜNOSENSÖR UYGULAMALARI

Maria MOHAMED^{1*}, Mehmet Ali EBEOĞLU²

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Bölümü, Kütahya,

mariya.mohamed@ogr.dpu.edu.tr

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Bölümü, Kütahya, mali.ebeoglu@dpu.edu.tr

*Geliş Tarihi (Received Date):*24.08.2022

*Kabul Tarihi (Accepted Date):*30.12.2022

ÖZ

Günümüzde biyosensör teknolojisi ve uygulamaları, hastalıkların hızlı teşhisi ve tedavisinin izlenmesi için vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Bu çalışmada, sensörlerin duyarlılığını ve seçiciliğini belirleyebilmek dört QCM (Kvartz Kristal Mikroterazi) sensörü kullanıştır. [1]. Deneysel olarak algılanması gereken analitlerin konsantrasyon değişimine karşı frekans farkı değişimleri alınmış ve yorumlanmıştır. Sonuçta referans sensöre karşı kaplanmış olan sensörelere tepkilerin frekans değişimleri oaransal olarak algılanan kütle değişimleri tepkileri elde edilmiştir. Sonuçta algılanan kütle değişimlerinin konsantrasyona göre değişimlerinden, yaklaşık doğrusal tepkiler alınmıştır. Bu çalışmada deneysel olarak kullanılan analitler protein fibronektin (FBN), nükleik asit (DNA), proteinaz-K ve sığır serum albümini (BSA) dört farklı biyomolekül ajanlarının farklı konsantrasyonları kullanılarak 3 farklı kaplanmış QCM sensör kullanılarak kütle değişiminin frekansa karşı olan değişimleri alınmıştır. Her bir değişimin matematiksel eşitlikleri elde edilerek olası biyosensör kullanımlarında QCM sensörlerin duyarlı olduğu ve ilgili analitlerin tespitinde kullanılabilecekleri araştırılmıştır.

BSA: Bovin Serum Albumin, FBN: Fibronektin, DNA: Deoksiribonükleik Asit.

Anahtar Kelimeler: *QCM sensör, immünosensör, sensör sistemi, duyarlılık*

APPLICATION OF QCM IMMUNOSENSOR

ABSTRACT

Today, biosensor technology and applications have become an indispensable tool for rapid diagnosis and monitoring of diseases. [1]. In this study, four QCM sensors are used to determine the sensitivity and selectivity of the sensors. The frequency difference changes against the concentration change of the analytes that should be detected experimentally were taken and interpreted. As a result, the perceived mass changes responses were obtained proportionally to the frequency changes of the responses of the coated sensors against the reference sensor. As a result, approximately linear responses were obtained from the changes in the perceived mass changes with respect to the concentration. The changes of mass change versus frequency were taken using three different coated QCM sensors using different concentrations of four different biomolecule agents experimentally used in this study, namely protein fibronectin (FBN), nucleic acid (DNA), proteinase-K and bovine serum albumin (BSA). By obtaining the mathematical equations of each change, it was investigated that

QCM sensors are sensitive in possible biosensor uses and that they can be used in the detection of related analytes.

BSA: Bovin Serum Albumin, FBN: Fibronectin, DNA: Deoxyribonucleic Acid.

Keywords: *QCM sensor, immunosensor, sensor system, sensitivity.*

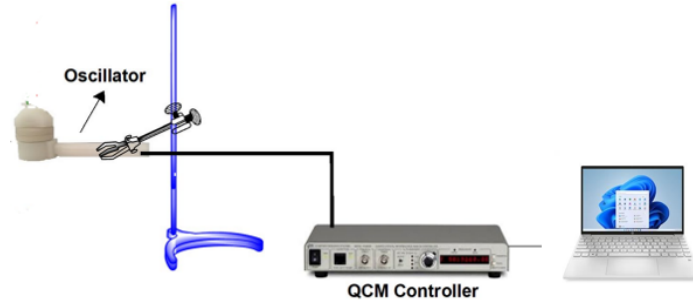
1. GİRİŞ

Günümüzde biyosensör kullanılan sistemlerin artarak kullanıldıkları gözlemlenmektedir. Özellikle ucuz ve kısa süreli tekrarlanabilir tepki vermeleri nedeniyle kullanım alanları özellikle sağlık alanında artmaktadır. Bu yeni analitik cihazlar, özellikle de sağlık alanında ve güvenli sensör sistemleri tasarımlarında yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır.

Çevremizdeki kirleticilerin belirlenmesinde biyolojik ajanların hızlı, güvenilir, ucuz ve doğru bir şekilde tespit edebilen sensör sistemlerine gereksinim duyulmaktadır. Fakat halen kullanılmakta olan geleneksel yöntemler, genellikle merkezi kurulumlarda, önemli miktarda sermaye ve yüksek nitelikli işgücü gerektiren karmaşık analitik laboratuvarların kullanılmasını gerektirmektedir. Biyolojik ajanların tespitinde düşük maliyetli ve yüksek verimli biyosensör tabanlı cihazlar geliştirilebilmektedir. Ayrıca biyomedikal izleme gibi çeşitli alanlarda da kullanılabilirler. Genellikle kütle değişimini ng mertebesinde seçici ve yüksek duyarlılığı olan SAW ve QCM sensörler bu tür sistemlerde algılayıcılar olarak kullanılmaktadır. [2]. Özellikle basit yapıları nedeniyle QCM sensörler uygulamalarda tercih edilmektedirler. Bu çalışmada deneysel olarak kullanılan analitler protein fibronectin (FBN), nükleik asit (DNA), proteinaz-K ve sığır serum albümini (BSA) gibi dört farklı biyomolekül ajanların farklı konsantrasyonları kullanılarak, üç farklı algılayıcı ile kaplanmış QCM sensörler kullanılarak kütle değişiminin frekansa karşı olan değişimleri elde edilmiştir. Bu sistemde kullanılan analitlerin değişimlerini incelemek için dört farklı QCM sensör, bunlardan bir tanesi algılayıcı kaplanmamış referans sensör olarak kullanılmıştır. QCM sensörlerin frekans farklarını algılamak için de ticari olarak geliştirilmiş QCM200 sistemi kullanılmıştır. QCM 200 kullanılarak analitlerin belirlenen konsantrasyonlarına karşı frekans değişimleri alınarak PC de kaydedilmiştir. Deneysel olarak alınan frekans değişimlerini kullanarak, sensörlerin algılanan kütleli duyarlılıkları ve seçicilikleri analiz edilmiştir.

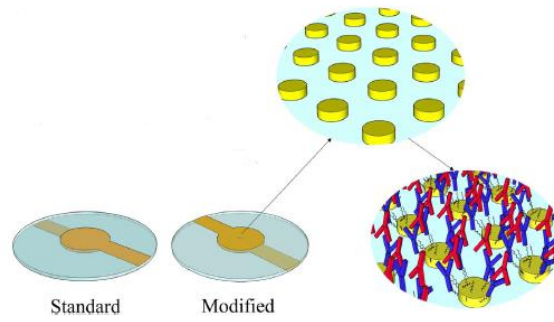
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Son yıllarda, son derece hassas bir sensör olarak QCM'ler, özellikle biyomedikal alanlar olmak üzere çeşitli alanlarda yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. [3] [4] [5]. Deneysel çalışmada QCM sensörler rezonans frekansının kütle değişimine duyarlıdır. QCM sensörlerin elektrotlara kaplanan malzemenin seçiciliği ve duyarlılığı farklılaştırmaktadır. Deneyde kullanılan analitlerin konsantrasyonuna göre kütleli bağımlılığı sensörlerde farklı rezonans değişimlerinin oluşmasına neden olmaktadır. Hem analit farklılığı ve hem de farklı konsantrasyon nedeniyle elde edilen frekans değişimleri oluşmaktadır. Elde edilen değişimler yorumlanarak algılanan analitin kimliği ve konsantrasyon verisi elde edilmeye çalışılmıştır. QCM sensörlerin frekans farklarını algılamak için QCM200 kullanılmıştır. Analitlerin değişimlerini incelemek dört farklı QCM sensör kullanılmıştır. QCM sensörlerden bir tanesi algılayıcı kaplanmamış, referans sensör olarak kullanılmıştır. Deneylerde frekans değişimini algılamak için QCM 200 kullanılmıştır. Herbir Analitin belirlenen konsantrasyonlarına karşı frekans değişimleri tüm sensörler için alınarak PC de kaydedilmiştir.



Şekil 1. Deneyde Kullanılan QCM Algılama Sistemi.

Şekil.2 de QCM sensörlerdeki analitlerin adsorbsiyonu şematik olarak gösterilmiştir. Sistemde analit ve konsantrasyon değişimi QCM sensörlerin frekansında değişime neden olmaktadır.



Şekil 2. QCM Sensörlerdeki Analitlerin Adsorbsiyonu.

Sistemde analit ve konsantrasyon değişimi veya kütleli değişim QCM sensörlerin frekansında oluşturduğu değişim Sauerbrey eşitliği ile hesaplanabilmektedir. QCM yüzeyindeki kütle-frekans ilişkisini tanımlayan Sauerbrey denklemi kullanılarak QCM sensörlerdeki frekans değişiminin, kütleli değişimin bulunmasında da halen kullanılmaktadır [6].

$$\Delta m = -C_{QCM} \times \Delta f \quad (1)$$

Eşitlikte Δm kütle değişimi ve Δf frekansdeğişimidir. C_{QCM} , 5 MHz AT-cut QCM'ler için $17.7 \text{ ng cm}^{-2} \text{ Hz}^{-1}$ değerine sahip kütle duyarlılık sabitidir. Bu temel alınarak QCM tabanlı electronic-Nose (e-nose) ve electronic-Tonque sistemleri geliştirilmiştir. Sistemlerde yaklaşık olarak duyarlılık $S=1 \text{ ng/Hz}$ olarak verilmektedir. Günümüze kadar, Sauerbrey eşitliği e-nose sistemi ile gaz ortamındaki değişimlerde ve e-tonque sistemi de sıvı ortamındaki kütleli değişimleri izlemek amaçlı olarak kullanılmaktadır [7], [8]. Bu algılama sistemlerinde QCM sensörler, yüksek seçicilik ve duyarlılık ile gerçek zamanlı çıktı, basit ve ucuz sistemlerde kullanılabilmektedir [9].

Damıtılmış su ile takviye edilmiş (FBN, BSA ve DNA) konsantrasyonları ile yapılan deneylerde, frekanstaki zamanla azalma, analitlerin (FBN, BSA ve DNA) yüzey sensörleri üzerindeki kaplama tabakasına yapıştığını göstermiştir. Deneyler sırasında farklı konsantrasyon oranlarındaki FBN, BSA

ve DNA ve saf su çözeltileri 5'er dakikalık aralıklarla ölçülmüştür. İki farklı çözelti ölçümü arasında da sistemin referans frekans değerine geldiği QCM sensöre distile su verilerek test edilmiştir. Elde edilen ölçüm sonuçlarına göre analitin konsantrasyonu artırıldıkça frekans değişimi azalmış ve referans frekansa göre de Δf frekans farkı artmıştır.

Yapılan deneylerde gözlemlenen durumda Proteinaz-K kristal yüzeyindeki adsorbsiyon sonrası absorbe olmadan kristal yüzeyinde uzun süreli olarak yıkanana kadar kalabildiği gözlemlenmiştir.



Şekil 3. QCM₀ Kaplamasız Sensör, QCM₁, QCM₂ Ve QCM₃) Kaplamalı Sensörler.

Tablo 1. QCM₁ Frekansı Ve Frekans Farkları Tablosu.

KONSANTRASYON (µg/µl)	DİSTİLE SU TEPKİSİ (Hz)	KAPLAMA FREKANSI (Hz)	FREKANS FARKI ΔF(Hz)
0,02 (FBN)	5011025,0	5009462,2	1 562,8
0,04 (FBN)	5011035,0	5008308,4	2 726,6
0,06 (FBN)	5011075,9	5005867,8	5 208,1
0,08 (FBN)	5011083,6	5005312,4	5 771,2
0,2 (BSA)	5011092,6	5009828,9	1 263,7
0,4 (BSA)	5011125,8	5008273,0	2 852,8
0,6 (BSA)	5011160,4	5007123,7	4 036,7
0,8 (BSA)	5011175,0	5005972,9	5 202,1
0,089 (DNA)	5011092,6	5007353,9	1 381,0
0,179 (DNA)	5011310,5	5004780,1	6 530,4
0,268 (DNA)	5011340,4	5004543,9	6796,5
0,358 (DNA)	5011417,2	5003567,9	7 849,3

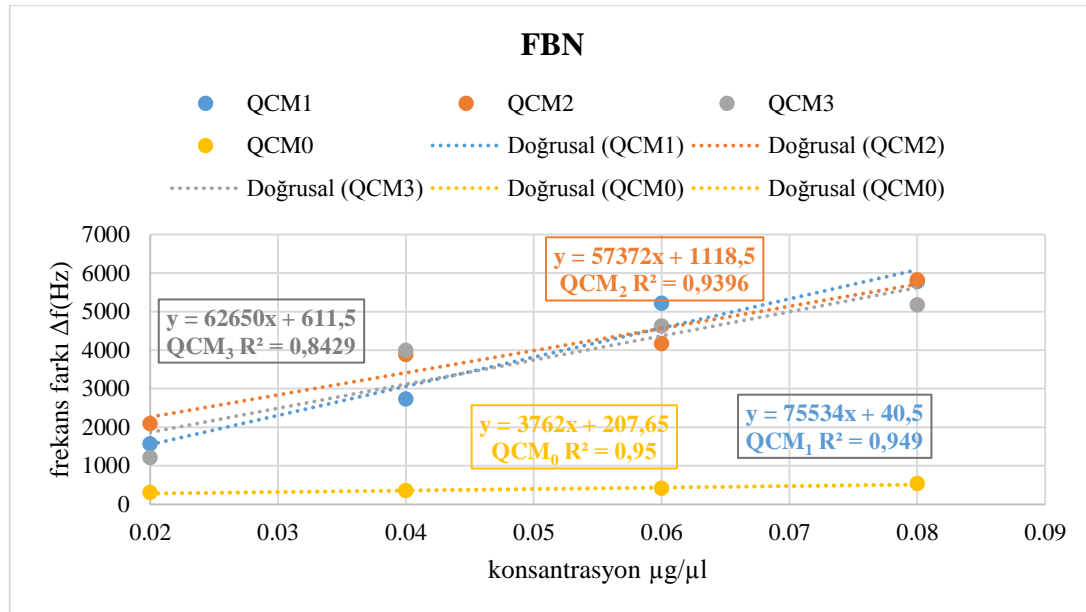
Tablo 2. QCM₂ Frekansı Ve Frekans Farkları Tablosu.

KONSANTRASYON (µg/µl)	DİSTİLE SU TEPKİSİ (Hz)	KAPLAMA FREKANSI (Hz)	FREKANS FARKI ΔF(Hz)
0,02 (FBN)	5012490,3	5010403,9	2086,4
0,04 (FBN)	5012540,3	5008658,1	3882,2
0,06 (FBN)	5012687,5	5008526,0	4161,5
0,08 (FBN)	5012735,1	5006917,0	5818,1
0,2 (BSA)	5012792,4	5010711,2	2081,2
0,4 (BSA)	5012802,4	5009774,2	3028,2
0,6 (BSA)	5012815,0	5007802,9	5012,1
0,8 (BSA)	5012853,5	5004620,7	8232,8
0,089 (DNA)	5013203,5	5009905,9	3297,6

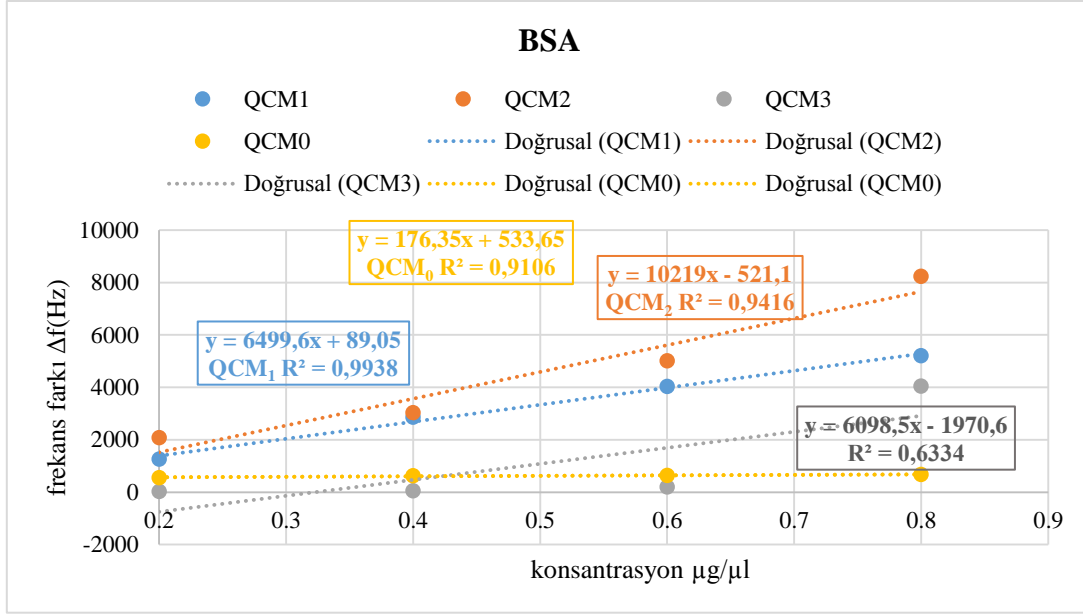
0,179 (DNA)	5013281,6	5007527,0	5754,6
0,268 (DNA)	5013321,0	5005555,1	7765,9
0,358 (DNA)	5013459,9	5005327,0	8129,9

Tablo 3. QCM₃ Frekansı Ve Frekans Farkları Tablosu.

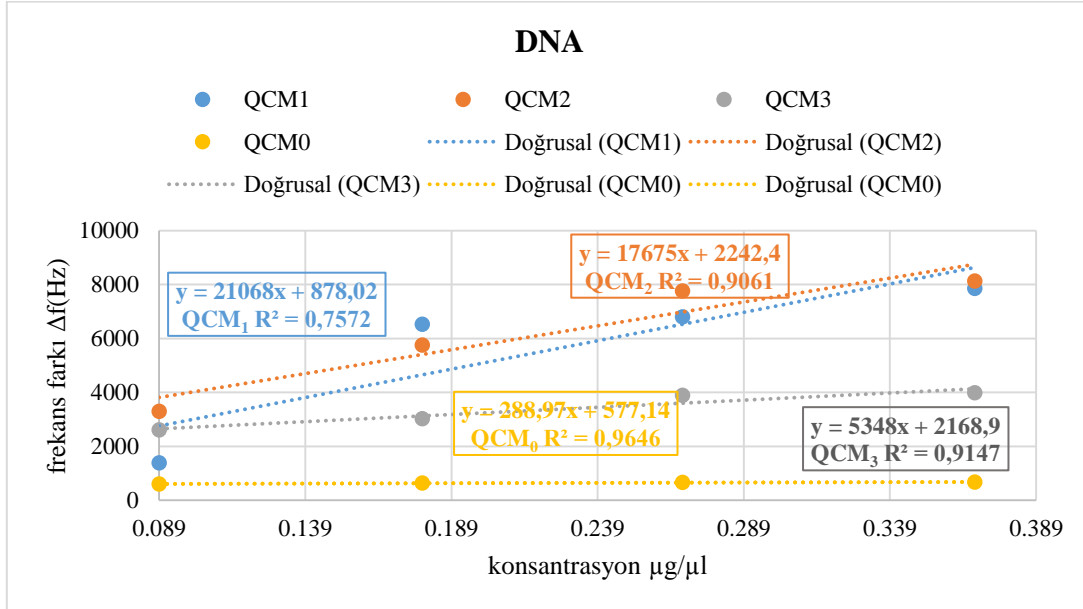
KONSANTRASYON (µg/µl)	DİSTİLE SU TEPKİSİ (Hz)	KAPLAMA FREKANSI (Hz)	FREKANS FARKI ΔF(Hz)
0,02 (FBN)	5006763,3	5005561,1	1202,2
0,04 (FBN)	5006773,1	5002787,5	3985,6
0,06 (FBN)	5007042,0	5002420,9	4621,1
0,08 (FBN)	5007045,0	5001878,0	5167,0
0,2 (BSA)	5007044,0	5007019,1	24,9
0,4 (BSA)	5007024,6	5006971,2	53,4
0,6 (BSA)	5007032,7	5006840,9	191,8
0,8 (BSA)	5007046,3	5003001,9	4044,4
0,089 (DNA)	5007047,2	5004438,9	2608,3
0,179 (DNA)	5007054,2	5004024,6	3029,6
0,268 (DNA)	5007055,4	5007034,8	1202,2
0,358 (DNA)	5007068,9	5003168,9	3985,6



Şekil 4. QCM₀, QCM₁, QCM₂ Ve QCM₃ İçin FBN Konsantrasyonlarına Göre Frekans Değişimleri.



Şekil 5. QCM₀, QCM₁, QCM₂ Ve QCM₃ İçin BSA Konsantrasyonlarına Göre Frekans Değişimleri.

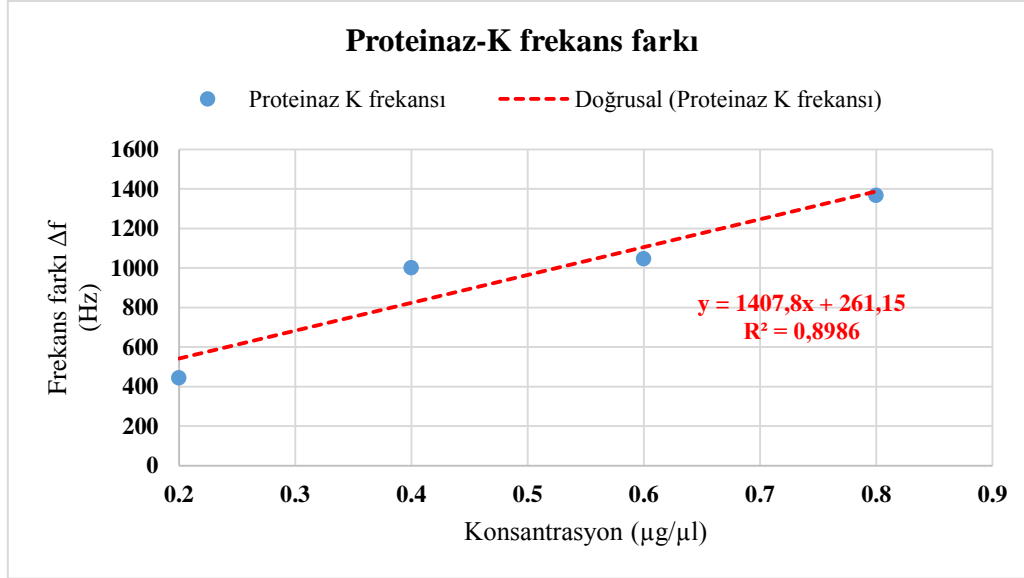


Şekil 6. QCM₀, QCM₁, QCM₂ Ve QCM₃ İçin DNA Konsantrasyonlarına Göre Frekans Değişimleri.

Yapılan deneysel ölçümlerde FBN, BSA ve DNA analitlerinin farklı konsantrasyonlarının bir sonucu olarak frekans değişimleri (Δf), Şekil 4, 5 ve 6 de verilen ölçüm sonuçlarında verilmiştir. Verilen Şekillerdeki sonuçlar için eğri uydurma yöntemi kullanıldığında QCM₀, QCM₁, QCM₂ ve QCM₃ sensörlerinin yaklaşık doğrusal tepkiler verdiği görülmektedir. Tüm sensörler için elde edilen tepkiler, FBN, BSA ve DNA ölçümlerine de duyarlıdır. QCM₀, QCM₁, QCM₂ ve QCM₃ sensörlerinin transfer fonksiyonları da eşitliklerde verilmiştir. Eşitliklerde verilen QCM₀, QCM₁, QCM₂ ve QCM₃ sensörlerinin duyarlılıkları Tablo1.5’de verilmiştir.

Tablo 4. QCM₀, QCM₁, QCM₂ Ve QCM₃ Sensörlerine Göre Ölçümlerin Sonucu.

	DUYARLILIK (Hz.µl/µg)	KORELASYON KATSAYISI	BELİRLEME KATSAYISI (coefficient of determination)
QCM _{0(FBN)}	3762	0,9746	0,95
QCM _{0(BSA)}	176,35	0,9542	0,9106
QCM _{0(DNA)}	288,97	0,9479	0,9646
QCM _{1(FBN)}	6499,6	0,97414153	0,949
QCM _{1(BSA)}	6499,6	0,99691583	0,9938
QCM _{1(DNA)}	21068	0,87016652	0,8591
QCM _{2(FBN)}	10219	0,96930412	0,9396
QCM _{2(BSA)}	10219	0,97038331	0,9416
QCM _{2(DNA)}	17675	0,95190117	0,9079
QCM _{3(FBN)}	6098,5	0,91807808	0,8429
QCM _{3(BSA)}	6098,5	0,79585132	0,6334
QCM _{3(DNA)}	5348,0	0,95640353	0,9354



Şekil 7. QCM₀ Sensörü İçin Proteinaz-K Konsantrasyonlarının Göre Ölçümlerin Sonucu.

Şekil.7 verilen transfer fonksiyonu, eğri uydurma yöntemi ile elde edilmiştir. QCM₀ sensörünün Proteinaz-K konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak duyarlılığı 1407,8Hz.µg/µl'dir. Proteinaz-K konsantrasyonlarının değerleri ile değişim frekansların değerleri arasındaki korelasyon katsayısı $r=0,9479$ olarak hesaplanmıştır. Korelasyon katsayısı +1'e yakın olduğundan, konsantrasyon değerleri ile Δf frekans değerleri arasında pozitif doğrusal bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu doğrusal ilişki, doğrusal regresyon analizi $R^2=0,8986$ ile de kanıtlanabilmektedir.

3. SONUÇLAR

Bu çalışma, QCM sensörleri kullanan sağlık alanında tasarlanabilecek imünosensörlerin kullanılacağı algılayıcı sistem tasarımında sensör tepkilerinin belirlenmesinde yapılan bir çalışma niteliğindedir. Özellikle belirli kanserli hastalıkları veya belirli virüsleri teşhis etmek için kullanılan mevcut yöntemlere alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle kanserli hastalıkların en önemli tedavilerinden birisi de FBN proteindir. Bu amaçla FBN proteinin analit olarak seçilmiştir. Elde edilen sensör tepkilerinden elde edilen Δf değişimleri yorumlanarak algılanan analitin kimliği ve konsantrasyon verisi elde edilmeye çalışılmıştır.

Bu bölümde sırasıyla; analitlerimizin (FBN, BSA, DNA ve Proteina-K) parametrelerinin belirlenmesinde sensörlerin kullanımını ve bu elementlerin (FBN, BSA, DNA ve Proteinaz K) farklı konsantrasyonlarda damıtılmış su karışımları ile seçicilik çalışmalarını incelemek.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada analitlerimizin parametreleri (FBN, BSA, DNA ve Proteinaz K) QCM sensörleri kullanılarak incelenmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Yazarların teşekkür edeceği herhangi bir kişi ve ya kurum bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Giang, T. P. L., (2013), Support immunologique pour biocapteur: caracterisations physico-chimiques et biologiques, Paris: HAL
- [2] D. F. H. S. Holford T.R.J., (2012), «Biosensors and Bioelectronics,» %1 içinde *Biosensors and Bioelectronics*, pp. 34, 12.
- [3] Procek, M., Stolarczyk, A., Pustelny T. and Maciak, E. A., (2015) «Study of a QCM Sensor Based on TiO₂ Nanostructures for the Detection of NO₂ and Explosives Vapours in Air.,» %1 içinde *Sensors*, pp. 15, 9563–9581.
- [4] Bai, Q. and Huang, X., (2016), Using Quartz Crystal Microbalance for Field Measurement of Liquid Viscosities., *J. Sens*,
- [5] Yang, L., Huang, x., Sun, L. ve Xu, L.A., (2016) piezoelectric immunosensor for the rapid detection of expression in liquid-based cervical cytology specimens., p. 863–867.
- [6] Sauerbrey, G., (1959), «Use of quartz vibration for weighing thin films on a microbalance.,» %1 içinde *Use of quartz vibration for weighing thin films on a microbalance.* , *J. Phys.* pp. 155, 206–212.
- [7] Kanazawa, K.,(1997) « Mechanical behaviour of films on the quartz microbalance.,» %1 içinde *Faraday Discuss.* pp. 107, 77–90.
- [8] Bai, Q. ve Huang,X., (2017), Effective mass layer of a single drop of liquid located on a quartz crystal microbalance., *Sens. Mater.*, pp. 9, 539–544.
- [9] Marx, K., (2003), «Quartz crystal microbalance: A useful tool for studying thin polymer films and complex biomolecular systems at the solution-surface interface.,» %1 içinde *Biomacromolecules*, pp. 4, 1099–1120.



EL REHABİLİTASYONUNDA KULLANILAN CİHAZLARIN GELİŞİMİ

Melih CANLIDİNÇ^{1,*}

^{1*}Dumlupınar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Kütahya, melih.canlidinc@dpu.edu.tr,
ORCID: 0000-0002-4011-9490

Geliş Tarihi (Received Date):08.12.2022

Kabul Tarihi (Accepted Date):25.12.2022

ÖZ

İnme vb. tıbbi durumlar veya kazalar insan vücudunda önemli nörolojik hasarlar oluşturabilir ve üst ekstremitede, hastanın ellerinde motor fonksiyon kaybına neden olabilir. İnsanlara rehabilitasyon sürecinde yardımcı olmak için dış iskelet gibi çeşitli robotik cihazlar tasarlanmıştır; ancak, bu cihazlar optimum performans elde etmeyen sınırlı özelliklere sahiptirler. Hastaların el rehabilitasyon tedavisi, kliniklerde ve çeşitli el rehabilitasyon cihazları kullanılarak bir uzman rehberliğinde gerçekleştirilir. Elin rehabilitasyonunda kullanılan cihazların görevi ele pasif, aktif veya aktif yardımcı rehabilitasyon tedavisi sağlamaktır. Ancak el rehabilitasyon cihazlarının herhangi bir standardı yoktur. Bu çalışmada, el rehabilitasyon cihazlarının mekanik tasarımları ve tahrik mekanizmaları tanımlanmakta ve karşılaştırılmaktadır.

Anahtar kelimeler: *El rehabilitasyonu, Dış iskelet, Robotik,*

DEVELOPMENT OF DEVICES USED IN HAND REHABILITATION

ABSTRACT

Medical conditions or accidents, such as stroke, can cause significant neurological damage to the human body and cause loss of motor function in the upper extremity, the patient's hands. Various robotic devices such as exoskeletons have been designed to assist humans in the rehabilitation process; however, they have limited features that do not achieve optimum performance. Hand rehabilitation treatment of patients is carried out in clinics and under the guidance of an expert using various hand rehabilitation devices. The task of the devices used in the rehabilitation of the hand is to provide passive, active or active assisted rehabilitation therapy to the hand. However, hand rehabilitation devices do not have any standards. In this study, mechanical designs and drive mechanisms of hand rehabilitation devices are described and compared.

Keywords: *Hand Rehabilitation, Exoskeletons, Robotics*

1. GİRİŞ

Robotik rehabilitasyon cihazları engelli insanlara çok yardımcı olmaktadır. Fiziksel veya nörolojik engelli hastalar için motor iyileşmeyi ve işlevsel bağımsızlığı geliştirirken terapistin manuel çalışmasını sağlar [1].

Günümüzde dünya nüfusunun %15'inde serebrovasküler kazalar, romatoid artrit, karpal tünel sendromu veya bir yaralanma nedeniyle alt veya üst ekstremitelerde bir tür motor sakatlık vardır [2]. El engelleri söz konusu olduğunda, dış iskeletler, tekrarlanan günlük yaşam aktiviteleri için eklemlerin etkin hareket aralığını artırmaya yardımcı olur. Bu, önemli rehabilitasyon hareketleri ile planlı ve kontrollü bir şekilde yapılır. Ayrıca elin karmaşık anatomisi ve yüksek hareket kabiliyeti göz önüne alındığında dış iskeletler, sağlıklı bir elin hemen hemen tüm hareketlerini gerçekleştirebilen, hatta yapılacak göreve göre yapılandırılabilen robotik cihazlardır. Ayrıca, elin boyutuna ve parmakların uzunluğuna uyum sağladıklarından hasta tarafından rahat ve kullanımı kolaydır [3].

Öte yandan, HandMATE ve Narvaez ve arkadaşlarının geliştirdikleri dış iskeletler sahip oldukları 15 derecelik serbestlik sayesinde daha iyi parmak hareketliliği sunar [4,5]. Dış iskelet tasarımında önemli bir faktör, basitlik, düşük maliyet, taşınabilirlik ve sezgisel kontrol gibi özellikleri geliştirmektir [6]. Butzer ve arkadaşları, çocuk rehabilitasyonuna odaklanan Myo bileziğine ve elektromiyografiye (EMG) dayalı taşınabilir bir 3D prototip oluşturan; Wang ve arkadaşları bir mobil uygulama aracılığıyla sesli komutlarla kontrol edilen bir el dış iskeleti tasarladı ve üretti [7]. Li ve arkadaşları, "Brainlink Lite" kullanarak beyin sinyallerine dayalı verimli bir kontrol sistemi oluşturdu [6]. Ancak, el dış iskeletlerinin her geçen gün gösterdiği ilerlemelere rağmen, elin gerçek performansını bütünüyle sağlayamayan sınırlı işlevler hala vardır.

Bu çalışmada, bu cihazların sistematik bir incelemesini sunmak ve gelecekteki projeler ve araştırmalar için bir rehber görevi görmektir. El rehabilitasyon cihazları detaylı olarak açıklanmış ve tahrik mekanizmaları sunulmuştur. Çalışmanın birincil amacı, nörolojik bir geri bildirim sistemi ile pasif, aktif ve aktif yardımcı egzersizler yapabilen bir evde rehabilitasyon cihazları için bir bilgi temeli oluşturmaktır.

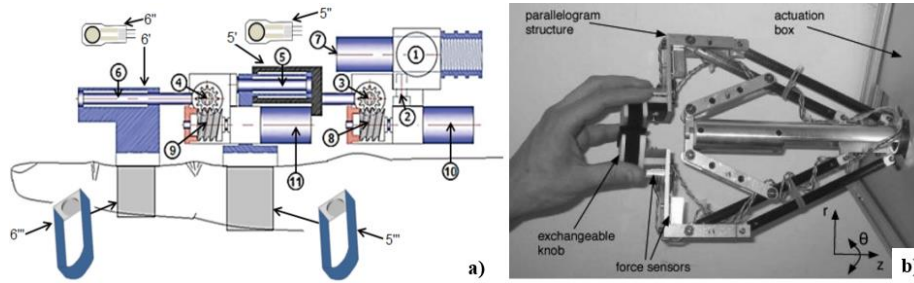
2. EL REHABİLİTASYON CİHAZLARI

El rehabilitasyon cihazları, el için rehabilitasyon tedavisinin herhangi bir aşaması için tasarlanmış cihazlar veya dış telleri olarak karakterize edilebilir. El için rehabilitasyon tedavisi, Kentucky Üniversitesi Sağlık Departmanı tarafından özetlendiği gibi belirli egzersiz aşamalarında tanımlanmıştır. Burada, el rehabilitasyonunun başlangıcından son aşamalarına kadar metakarpal falanks, proksimal falanks ve distal falanks eklemlerinin fleksiyon ve ekstansiyonunu farklı açılarda tanımlamıştır [8].

El rehabilitasyon cihazları; ortezler, dış iskeletler veya uç efektör tabanlı cihazlar olarak sınıflandırılmıştır. Her tip cihaz rehabilitasyon sürecine çok önemli faydalar sağlar. Ortezler gerekli desteği sağlar ve çoğu el breysi gibi çalışır. Dış iskeletler ve uç efektör tabanlı cihazlar, rehabilitasyon tedavisine gerekli olan pasif egzersizleri gerçekleştirir. Bu elektrikli cihazlar, pnömatik ve mafsal tabanlı sistemler dahil olmak üzere çeşitli tahrik (eyleyici) mekanizmalarını kullanarak falanksların desteklenmesini ve çalıştırılmasını sağlar. El için birkaç rehabilitasyon cihazı yalnızca aktif veya pasif

egzersizler kullanır. Aktif rehabilitasyon dışarıdan bir kuvvet uygulanmadan gerçekleştirildiğinden, sadece aktif rehabilitasyon tedavisi sağlayan cihazlar öncelikle ortezlerdir.

Dış iskeletler ve uç-efektör tabanlı cihazlar, birden fazla çözümü tek bir cihazda birleştirerek hastalara hem aktif hem de pasif rehabilitasyon sağlar. Tahriği rehabilitasyon cihazlarına dahil etmek, bir fizyoterapistle yapılan standart yüz yüze rehabilitasyona kıyasla motor iyileşmeyi ve rehabilitasyonu artırır [9,10]. Aktif ve pasif rehabilitasyon sağlayan dış iskeletler ve uç efektör tabanlı cihazlar arasında rehabilitasyon sürecinde belirgin avantajlar veya dezavantajlar net olmamakla birlikte, eklemlerin fleksiyon ve ekstansiyonunun kinematik modeli aynıdır [11,12]. Bir dış iskelet ve uç efektör cihazının mekanik tasarımları Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Bir dış iskelet ve bir uç efektör tabanlı cihazların mekanik tasarımları örnekleri a) ExoK'ab dış iskeleti ve b) HapticKnob uç efektör cihazı [13,14].

2.1. Dış İskelet Cihazları

Dış iskeletler, bir orteze benzer şekilde hedef bölgeye oturacak şekilde tasarlanmış cihazlardır, dış iskeletler güvenlik ve destek sağlar; ancak dış iskeletler, son kullanıcıya güç sağlayan işlevler sağlayan ek bileşenlere sahiptir. Dış iskeletler, kullanıcının fiziksel performansını artıran giyilebilir elektromekanik cihazlar olarak tasarlanmıştır [15]. El rehabilitasyonu için, daha ciddi yaralanmaları olan hastalar, rehabilitasyona başlamak için ek güç gerektirir.

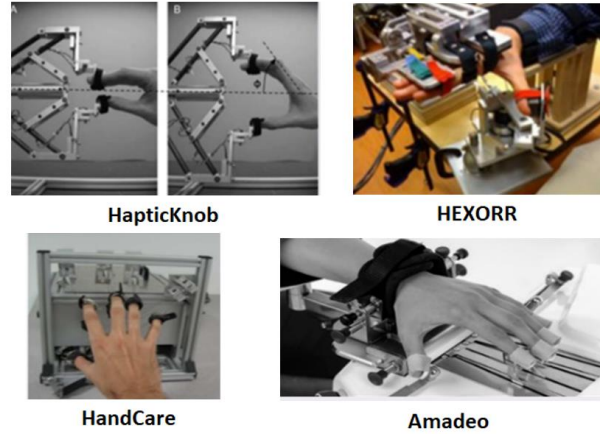
Dış iskeletler, Şekil 2'de tasarımlarına özel çözümler sunar. Dış iskeletler her bir parmağı kapsadığı için, tek tek eklemler üzerinde çalıştırma, aynı zamanda destek sağlarken ilerlemiş yaralanmaları olan hastalar için çok önemlidir. Ayrıca, dış iskeletler, yaşlı veya tedavi merkezlerine uzak hastalar için gerekli olan taşınabilir çözümleri sağlar. Dış iskeletlerle ilgili başlıca dezavantajlar, karmaşık kontrol algoritmalarını ve cihazın ayarlanabilir olması durumuyla ilgilidir. Bir dış iskelet, her eklem üzerindeki her bir uzantıyı harekete geçireceğinden, konumlandırmayı kontrol etmek karmaşık stratejiler gerektirir. Ayrıca, dış iskeletler hastanın eline uyacak şekilde uyarlanmalıdır. Uç efektör tabanlı cihazlarla, mekanik tasarımlar uç nokta kontrolüne odaklanır ve değişen el boyutlarına göre ayarlanabilir.



Şekil 2. Dış iskelet cihaz örnekleri.

2.2. Uç Efektör Cihazlar

Uç efektör cihazlar dış iskeletlerden farklıdır, çünkü eklemler üzerindeki çalıştırma uç nokta kontrolüne veya tüm parmak yerine distal falanks (DIP) eklemi üzerindeki kontrole dayanır [16]. Tipik olarak, bu cihazlar sabittir, çünkü distal falanks eklemine uygun konum kontrolü ile çalıştırılabilmesi için elin sabitlenmesi gerekir. Şekil 3, bu çalışmada incelenen son efektör el rehabilitasyon cihazlarından bazılarını göstermektedir. Taşınabilirlik, hastalar için yararlı, uzaktan rehabilitasyon sağlar ancak cihazı olası rehabilitasyon ve ilerleme takibi açısından sınırlayabilir. Aubin ve arkadaşları, uç efektör cihazlarının hastanın sağ veya sol eline ve boyutlarına nasıl uyum sağlayabileceğini not ederek, değişen yaralanma şiddeti ve el boyutu için tekil bir çözüm sunar [17].



Şekil 3. Uç efektör cihaz örnekleri.

Uç efektör cihazların ana avantajlarından biri, yüksek düzeyde kontrol ve geri bildirimdir. Doğrusal raylar ve egzersizler sırasında nörolojik tepkileri okuyan ve görüntüleyen bir kontrol sistemi kullanan Amadeo, her yaşta ve şiddetten hasta için eli çalıştırabilir ve iyileştirebilir [18]. Haptic Knob, küre üzerinde kuvvet geri beslemesi ve empedans kontrolü kullanarak doğru kontrol sağlayabilir [14]. Ek olarak, uç efektör cihazlar, taşınabilirlik artık bir tasarım yönü olmadığı için daha fazla algılama

bileşeni kullanabilir [18]. Amadeo, Gloreha, HEXORR ve My-HERO, VAEDA, PneuGlove incelenen uç efektör cihazlarıdır [18,19,20,21, 22,23].

Son efektör cihazlar, dış iskeletlere göre önemli avantajlar sağlar. Son efektör cihazlar, genel rehabilitasyon ilerlemesinden ödün vermeden çok daha basit kontrol mekanizmalarını içerir. FMA ölçeği (Fugl-Meyer Assessment-Hand) puanları önemli ölçüde farklı olmadığından, uç efektör cihazlar, karmaşık mekanik tasarımlar olmaksızın yüksek düzeyde kontrol ve güvenlik sağlar. Diğer bir avantaj ise artan kullanıcı geri bildirim miktarıdır. Amadeo gibi cihazlar, egzersizler yapılırken hastanın elinin nörolojik profillerini görüntüleyebilir. Ancak, uç efektör cihazlar her bir eklemi tek tek sınırlayamaz ve kontrolü yalnızca bir parmağın ucundan harekete geçtiğinden, yanlış hizalama riski artar [24].

2.2.1. El örtezleri

Ortez olarak sınıflandırılan cihazlar, eli korumak ve desteklemek için oluşturulmuş cihazlardır [25]. Bu cihazların tümü aktif terapi sağlar (Şekil 4), ancak yalnızca biri dirençli eğitim sağlar. Bu cihazlar tipik olarak herhangi bir güçlendirilmiş bileşen içermediğinden, terapi hasta girişi ile sınırlıdır. Bu sınırlama, daha ciddi yaralanmaları olan hastaların uygun tedaviyi almasını engeller [26].



Şekil 4. El ortez örnekleri.

Bazı ortezler, herhangi bir güçlendirilmiş bileşen olmadan güçlendirme egzersizleri sağladıkları için dirençli terapiler kullanır. SCRIPT ve Saebo ortezleri, cihazlarında direnç eğitimi sağlamak için yaylı kordlar kullanır. Dirençli egzersizler, geç dönem el rehabilitasyonunun bir parçasıdır, çünkü birincil amaçları uygun hareket ve yerleştirmeyi yeniden sağlamaktan ziyade kasları güçlendirmektir [27,28].

3. EL REHABİLİTASYON CİHAZLARININ TAHRİK MEKANİZMALARI

Tahrik (eyleyici) mekanizmaları, dış iskelet veya uç efektör cihazlarda çalıştırıcılardan iletilen gücü çevirmek için cihazlarda kullanılan mekanizmaları tanımlar. Pnömatik eyleyiciler, cihazları harekete geçirmek için sızdırmaz tüpler veya kanallar gerektirirken, mafsalsız tabanlı tahrik yalnızca eyleyiciden parmağa doğrudan bağlantı gerektirir. Kablo tahrikli sistemler, parmak boyunca bağlı kabloları kullanarak çalıştırır.

3.1. Pnömatik Tahrik

Tipik olarak, pnömatik cihazlar, metakarpal falanks, distal falanks ve proksimal falanks (MCP, DIP ve PIP) eklemlerini harekete geçirmek için pnömatik tüpler veya yollar kullanan hava pistonları tarafından çalıştırılır. Pnömatik çalıştırma, rehabilitasyon için yüksek tork ve kontrolü sağlar.

Pnömatik cihazlar arasında Rutgers Master II ve Power Assist Glove [29,30] bulunur. Pnömatik cihazların önemli bir avantajı, ağırlık-tork oranıdır. SymbiHand ele yalnızca 241 g kütle ekler ve Power Assist eldiveni yalnızca 170 g ekler [31,32]. Bununla birlikte, SymbiHand pnömatik cihazlardan sonra modellenmiş olsa da, bir elektrohidrolik sistem kullanır. Ayrıca, Gloveha eldiveni, doğrudan bir pompadan çalıştırılmak yerine hava dolu mesaneleri kullanarak eli harekete geçirir [20].

Pnömatik cihazların ana dezavantajı, gerekli alan, pnömatik ve hidrolik sistemler, kompresör, ayrı haznelere, pompalar ve ek güç kaynakları dahil olmak üzere birden fazla bileşene bağlıdır. Düşük ağırlık seçenekleri mevcuttur, ancak pnömatik cihazlar dış iskelet tasarımlarını daha fazla telerehabilitasyon ve hassas kontrol ihtiyacı ile engelleyebilir [33]. Ayrıca, basınçlı hava kapalı döngü içinde iyi çalışır, ancak cihazlar tarafından yürütülen çalıştırma olarak genellikle yavaştır. Artan dönüş hızı, daha iyi tork ve kontrol için daha yüksek maliyetli çözümler gerektirir [34].

3.2. Mafsallı Tabanlı Tahrik

Mafsallı tabanlı çalıştırma, uzaktan rehabilitasyon için popüler bir seçimdir. 3D baskılı veya işlenmiş mafsallar kullanarak, lineer aktüatörler (eyleyiciler) ve değişken motorlar, güçlendirilmiş tahriği çevirir. Bu yöntemi kullanan cihazlar arasında Hand of Hope, CyberGrasp ve HEXORR bulunur. Bu cihazlar, her bir parmak için düzlemsel hareket sağlamak, hareket aralığını güvence altına almak ve hastaların esnemesini veya düzlemden dışarı çıkmasını önlemek için bağlantılar kullanır [33]. Mafsallı tabanlı çalıştırma çok yönlüdür ve bir dizi kontrol yöntemiyle uygulanabilirken, pnömatik çalıştırma pnömatik kontrolörlerle sınırlıdır. Aktüatörleri sert bir dış iskelet ile birleştirerek, basit ve genellikle 3D baskılı bağlantılar ile esneme ve uzama hareketi elde edilebilir [33,35].

Mafsallı tabanlı çalıştırmanın bir dezavantajı vardır. Hareket basit olsa da motorlar ve gerekli aktarma mafsalları sisteme ağırlık katabilir [35]. Kompakt bir tasarım sağlamak için, Festo'nun Exo Glove ve Cyber Grasp [36,37] tarafından görüldüğü gibi, hastanın rehabilitasyon sürecine entegre olabilecek diğer algılama bileşenleri pahasına daha pahalı aktüatörler kullanılabilir. Ayrıca, bağlantıların eklenmesi, dış iskeletin kinematiğini karmaşıklaştırır. Diğer çalıştırma mekanizmaları tipleriyle, kinematik, elin boyutları açısından bağlantı tabanlı sistemler kadar değişmez. Pnömatik çalıştırma ile kinematik değişmezdi; bununla birlikte, mafsallı tabanlı sistemlerde her bir bağlantının kütlesi, ataleti ve ağırlık merkezi her el için değişir.

3.3. Kablo Tahrikli Dış İskeletler

Kabloyla tahriklenen dış iskeletler, eli iyileştirmek için yeterli tork sağlamak üzere servo vb. motorlar kullanır. WearME, SEM Glove ve Delph tarafından tasarlanan eldiven gibi sistemler, düşük ağırlıklı çözümler için kablolar kullanır. Kabloyla çalışan sistemlerin uygulanması, cihazın eyleyici bileşenlerinin ağırlığını elden uzağa kaydırmasına olanak tanır [38,39,40].

Kabloyla çalışan sistemlerin diğer bir avantajı, cihazı çevreleyen yumuşak dış iskelettir. Yumuşak dış iskelet, hastanın el boyutlarına göre ayarlanabilen bir tasarım sağlar [41,42].

Kablolu sistemlerin önemli bir dezavantajı, kayıp ve kontrol sorunlarıdır. Sistem, çalıştırmanın kablolar aracılığıyla çevrilmesine bağlı olduğundan, cihaz çalışırken iletim kayıpları yaşar [95]. Kablo tahrikli sistemler, tahrik kablosunu serbest bırakmak ve geri çekmek için bu kablonun bir makaraya dayanması gerektiğinden, sürtünme kayıplarına daha yatkındır. Sonuç olarak, kontrol ile ilgili bir sorun var. Şekil 10'da gösterildiği gibi, WearME cihazı gibi kabloyla çalışan dış iskeletler, cihazı tamamen çalıştırmak ve kontrol etmek için gereken mekanizmalar tarafından aşırı yüklenebilir. Ayarlanabilir tasarımlarda kablonun konumu değişebileceğinden, konum kontrolüne ek olarak çoklu

kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Delph'in eli, doğru kontrol sağlamak için üç kontrol yöntemi kullanır: kuvvet, konum ve sEMG [40].

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, el rehabilitasyonunda kullanılan cihazlar, tasarımları ve tahrik mekanizmaları bakımından değerlendirilmiş ve robotik rehabilitasyon yöntemleri hakkında bilgi verilmiştir. Geleneksel yöntemlere kıyasla robotik rehabilitasyonun avantajlarından bahsedilmiştir.

Ortezler esas olarak sadece aktif rehabilitasyon tedavisi sağlarken, bazı cihazlarda kullanıcı direnciyle eğitim sağlayan parçalar da bulunur. Ancak ortezlerin düşük profili ve maliyetleri, daha gelişmiş dış iskelet cihazlarıyla rekabet etmelerini engellemektedir. Dış iskeletler, güç ve desteğin mükemmel birleşimini sağlar. Dış gövde, düşük maliyetli plastiklerden basılabilirken, malzeme ihtiyacına bağlı olarak yüksek maliyetlerle dış iskeletler de geliştirilebilir. Bu cihazlar tüm rehabilitasyon terapi egzersizlerini sağlar. Dış iskelet kullanan hastalar, FMA (Fugl-Meyer Assessment-Hand) ölçeklerinde gösterildiği gibi, motor fonksiyon iyileşmesinde daha büyük bir iyileşme bildirmektedir. Uç efektör cihazlar, hastaların ilgisini çekecek daha yüksek algılama yetenekleri ve oyunları bir araya getirirerek benzer faydaları sağlar. Uç efektör cihazlar biraz daha yüksek hasta skorları sağlasa da, bunlar tekil bir konumla sınırlıdır ve taşınabilir olamazlar. Bu nedenle son zamanlarda rehabilitasyonda bir dış iskelet cihazı tercih edilir.

El rehabilitasyon cihazlarında, ortezler, dış iskeletler ve uç efektör cihazlar farklı dengelerde rehabilitasyon yararları sağlar. Daha yeni tasarımlar, her birinin avantajlarını tek bir cihazda birleştirmelidir. Rehabilitasyon cihazlarını değerlendirmek için tek tip bir ölçek olmadığı için gelecekteki araştırmaların yapılması gerekecektir.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada, el rehabilitasyonunda kullanılan cihazların tasarımları ve tahrik mekanizmaları hakkında bilgi sunulmuştur. Geleneksel rehabilitasyon süreçleri rehabilitasyon uzmanlarının uygulamalarına bağlıdır. Rehabilitasyonun uygulanması ve hastada meydana gelen iyileşmelerin elde edilmesi zorlu bir süreçtir. El rehabilitasyonunda dış iskelet ve robotik cihazların kullanılmasıyla birlikte rehabilitasyonun verimli olarak uygulanabilmesinin önünü açmaktadır. Bu cihazlarla birlikte fizyoterapistin iş yükü önemli ölçüde azalmakta ve aynı zamanda hastayla ilgili hızlı ve güvenilir bilgi alınmasını sağlamaktadır. Çalışmada incelenen dış iskeletler ve uç efektör cihazlar için klinik denemelere bakıldığında, Amadeo, Gloreha, HEXORR ve My-HERO cihazları, FMA ölçeğinde en az 7 puanlık bir artış bildirmiştir ve standart rehabilitasyon tedavisinin kontrol gruplarından daha iyi performans göstermiştir [18,19,20,21]. VAEDA, PneuGlove gibi daha küçük, taşınabilir cihazlar ise FMA puanlarını 2-4 puan iyileştirmiştir [22,23]. Hem uç efektör hem de dış iskelet, değişen ölçeklerle FMA puanlarını iyileştirmiştir. Bu sonuçlar el rehabilitasyonunda kullanılan cihazların geleneksel rehabilitasyon yöntemlerine göre güvenilirliğini ve iyileştirmeyi artırdığını göstermiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada el rehabilitasyonu için tasarlanan, üretilen ve kullanılan cihazların değerlendirilmiştir. El rehabilitasyonu için geleneksel ve robotik cihazların üretimine ve geliştirilmesine katkı sağlayan araştırmacılara teşekkür ederim.

KAYNAKÇA

- [1] Huamanchahua, D., Yalli-Villa, D., Bello-Merlo, A. and MacuriVasquez, J., (2021), "Ground Robots for Inspection and Monitoring: A State-of-theArt Review," IEEE 12th Annual Ubiquitous Computing, Electronics Mobile Communication Conference (UEMCON), 2021, pp. 0768-0774, doi: 10.1109/UEMCON53757.2021.9666648.
- [2] Huamanchahua, D., Ortiz-Zacarias, J., Asto-Evangelista J. and Quintanilla-Mosquera, I., (2021), "Types of Lower-Limb Orthoses for Rehabilitation and Assistance: A Systematic Review," IEEE 12th Annual Ubiquitous Computing, Electronics Mobile Communication Conference (UEMCON), 2021, pp. 0705-0711, doi: 10.1109/UEMCON53757.2021.9666710.
- [3] Huamanchahua, D., Tadeo-Gabriel, A., Chavez-Raraz R. and Serrano- Guzman, K., (2021), "Parallel Robots in Rehabilitation and Assistance: A Systematic Review," IEEE 12th Annual Ubiquitous Computing, Electronics Mobile Communication Conference (UEMCON), 2021, pp. 0692-0698, doi: 10.1109/UEMCON53757.2021.9666501.
- [4] Sandison, M. et al.,(2020), "HandMATE: Wearable Robotic Hand Exoskeleton and Integrated Android App for at Home Stroke Rehabilitation", Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS, vol. 2020-July, pp. 4867–4872, , doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175332.
- [5] Narvaez, V., Bolanos, B., Lopez, D.J., Guerrero, J.A., Mejia J.E., and Ruiz, S.E., (2020), "Diseno de un prototipo de exoesqueleto para rehabilitaci ~ on' postquirurgica del s ´ indrome del tunel del carpo", IX International ´ Congress of Mechatronics Engineering and Automation (CIIMA), pp. 1–6, 2020.
- [6] Li, M., et al., (2019), "An attention-controlled hand exoskeleton for the rehabilitation of finger extension and flexion using a rigid-soft combined mechanism", Front. Neurobot., vol. 13, no May, pp. 1–13, , doi: 10.3389/fnbot.2019.00034
- [7] Huamanchahua, D., et al., (2021), "A Robotic Prosthesis as a Functional UpperLimb Aid: An Innovative Review," IEEE International IOT, Electronics and Mechatronics Conference (IEMTRONICS), 2021, pp. 1-8, doi: 10.1109/IEMTRONICS52119.2021.9422648.
- [8] Hand Rehabilitation Protocols; University of Kentucky Healthcare: Lexington, KY, USA. Available online: https://ukhealthcare .uky.edu/sites/default/files/m21-0609_ortho_protocols-final.pdf (accessed on 21 April 2022)
- [9] Huang, Y.C.; Chen, P.C.; Tso, H.H.; Yang, Y.C.; Ho, T.L.; Leong, C.P. (2019) Effects of Kinesio Taping on Hemiplegic Hand in Patients with Upper Limb Post-Stroke Spasticity: A Randomized Controlled Pilot Study. Eur. J. Phys. Rehabil. Med., 55, 551–557.
- [10] Villafañe, J.H.; Taveggia, G.; Galeri, S.; Bissolotti, L.; Mullè, C.; Imperio, G.; Valdes, K.; Borboni, A.; Negrini, S. (2018), Efficacy of Short-Term Robot-Assisted Rehabilitation in Patients With Hand Paralysis After Stroke: A Randomized Clinical Trial. Hand, 13, 95–102.
- [11] Molteni, F.; Gasperini, G.; Cannaviello, G.; Guanziroli, E. (2018), Exoskeleton and End-Effector Robots for Upper and Lower Limbs Rehabilitation: Narrative Review. PM&R, 10, S174–S188.

- [12] Gull, M.A.; Bai, S.; Bak, T. A. (2020), Review on Design of Upper Limb Exoskeletons. *Robotics*, 9, 16.
- [13] Sandoval-Gonzalez, O.; Jacinto-Villegas, J.; Herrera-Aguilar, I.; Portillo-Rodriguez, O.; Tripicchio, P.; Hernandez-Ramos, M.; Flores-Cuautle, A.; Avizzano, C. (2016), Design and Development of a Hand Exoskeleton Robot for Active and Passive Rehabilitation. *Int. J. Adv. Robot. Syst.*, 13, 66.
- [14] Lamercy, O.; Dovat, L.; Gassert, R.; Burdet, E.; Teo, C.L.; Milner, T. A. (2007), Haptic Knob for Rehabilitation of Hand Function. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 15, 356–366.
- [15] Sirlantzis, K.; Larsen, L.B.; Kanumuru, L.K. (2018), Oprea, P. *Robotics. Handbook of Electronic Assistive Technology*; Academic Press: Cambridge, MA, USA,; pp. 311–345.
- [16] Proulx, C.E.; Beaulac, M.; David, M.; Deguire, C.; Haché, C.; Klug, F.; Kupnik, M.; Higgins, J.; Gagnon, D.H. (2020), Review of the Effects of Soft Robotic Gloves for Activity-Based Rehabilitation in Individuals with Reduced Hand Function and Manual Dexterity Following a Neurological Event. *J. Rehabil. Assist. Technol. Eng.*, 7, 205566832091813.
- [17] Aubin, P.M.; Sallum, H.; Walsh, C.; Stirling, L.; Correia, A. A. (June 2013), Pediatric Robotic Thumb Exoskeleton for At-Home Rehabilitation: The Isolated Orthosis for Thumb Actuation (IOTA). In *Proceedings of the IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics*, Seattle, WA, USA, 24–26.
- [18] Huang, X.; Naghdy, F.; Naghdy, G.; Du, H.; Todd, C. (2018), The Combined Effects of Adaptive Control and Virtual Reality on Robot-Assisted Fine Hand Motion Rehabilitation in Chronic Stroke Patients: A Case Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 27, 221–228.
- [19] Yurkewich, A.; Kozak, I.J.; Ivanovic, A.; Rossos, D.; Wang, R.H.; Hebert, D.; Mihailidis, A. (2020), Myoelectric Untethered Robotic Glove Enhances Hand Function and Performance on Daily Living Tasks after Stroke. *J. Rehabil. Assist. Technol. Eng.*, 7, 2055668320964050.
- [20] Lee, H.C.; Kuo, F.L.; Lin, Y.N.; Liou, T.H.; Lin, J.C.; Huang, S.W. (2021), Effects of Robot-Assisted Rehabilitation on Hand Function of People With Stroke: A Randomized, Crossover-Controlled, Assessor-Blinded Study. *Am. J. Occup. Ther.*, 75, 7501205020p1–7501205020p11.
- [21] Godfrey, S.B.; Holley, R.J.; Lum, P.S. (2013), Clinical Effects of Using HEXORR (Hand Exoskeleton Rehabilitation Robot) for Movement Therapy in Stroke Rehabilitation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 92, 947–958.
- [22] Thielbar, K.O.; Triandafilou, K.M.; Fischer, H.C.; O’Toole, J.M.; Corrigan, M.L.; Ochoa, J.M.; Stoykov, M.E.; Kamper, D.G. (2017), Benefits of Using a Voice and EMG-Driven Actuated Glove to Support Occupational Therapy for Stroke Survivors. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 25, 297–306.
- [23] Connelly, L.; Jia, Y.; Toro, M.L.; Stoykov, M.E.; Kenyon, R.v.; Kamper, D.G. (2010), A Pneumatic Glove and Immersive Virtual Reality Environment for Hand Rehabilitative Training after Stroke. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 18, 551–559. 24–26 June 2013.

- [24] Maciejasz, P.; Eschweiler, J.; Gerlach-Hahn, K.; Jansen-Troy, A. (2014), Leonhardt, S. A Survey on Robotic Devices for Upper Limb Rehabilitation. *J. NeuroEng. Rehabil.*, 11, 3
- [25] Choo, Y.J.; Boudier-Revéret, M.; Chang, M.C. (2020), 3D Printing Technology Applied to Orthosis Manufacturing: Narrative Review. *Ann. Palliat. Med.*, 9, 4262–4270.
- [26] Yurkewich, A.; Kozak, I.J.; Hebert, D.; Wang, R.H.; Mihailidis, A. (2020), Hand Extension Robot Orthosis (HERO) Grip Glove: Enabling Independence amongst Persons with Severe Hand Impairments after Stroke. *J. NeuroEng. Rehabil.*, 17, 33.
- [27] Ates, S.; Haarman, C.J.W.; Stienen, A.H.A. (2017), SCRIPT Passive Orthosis: Design of Interactive Hand and Wrist Exoskeleton for Rehabilitation at Home after Stroke. *Auton. Robot.*, 41, 711–723.
- [28] Farrell, J.F.; Hoffman, H.B.; Snyder, J.L.; Giuliani, C.A.; Bohannon, R.W. (2007), Orthotic Aided Training of the Paretic Upper Limb in Chronic Stroke: Results of a Phase 1 Trial. *NeuroRehabilitation*, 22, 99–103.
- [29] Fischer, H.C.; Triandafilou, K.M.; Thielbar, K.O.; Ochoa, J.M.; Lazzaro, E.D.C.; Pacholski, K.A.; Kamper, D.G. (2016), Use of a Portable Assistive Glove to Facilitate Rehabilitation in Stroke Survivors with Severe Hand Impairment. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 24, 344–351.
- [30] Haghshenas-Jaryani, M.; Nothnagle, C.; Patterson, R.M.; Bugnariu, N.; Wijesundara, M.B.J. (2017), Soft Robotic Rehabilitation Exoskeleton (REHAB Glove) for Hand Therapy. In *Proceedings of the ASME Design Engineering Technical Conference*, Cleveland, OH, USA, 6–9 August, Volume 3.
- [31] Borboni, A.; Mor, M.; Faglia, R. (2016), Glove-Hand Robotic Rehabilitation: Design, Mechanical Model, and Experiments. *J. Dyn. Syst. Meas. Control Trans. ASME*, 138, 111003.
- [32] Yap, H.K.; Lim, J.H.; Nasrallah, F.; Yeow, C.H. (2017), Design and Preliminary Feasibility Study of a Soft Robotic Glove for Hand Function Assistance in Stroke Survivors. *Front. Neurosci.*, 11, 547.
- [33] du Plessis, T.; Djouani, K.; Oosthuizen, C. (2021), A Review of Active Hand Exoskeletons for Rehabilitation and Assistance. *Robotics*, 10, 40.
- [34] Yue, Z.; Zhang, X.; Wang, J. (2017), Hand Rehabilitation Robotics on Poststroke Motor Recovery. *Behav. Neurol.*, 3908135.
- [35] Hussain, S.; Jamwal, P.K.; van Vliet, P.; Ghayesh, M.H. (2020), State-of-The-Art Robotic Devices for Wrist Rehabilitation: Design and Control Aspects. *IEEE Trans. Hum.-Mach. Syst.*, 50, 361–372.
- [36] CyberGrasp—CyberGlove Systems LLC. Available online: <http://www.cyberglovesystems.com/cybergrasp> (accessed on 21 April 2022)

- [37] In, H.; Kang, B.B.; Sin, M.K.; Cho, K.J. Exo-Glove (2015), A Wearable Robot for the Hand with a Soft Tendon Routing System. *IEEE Robot. Autom. Mag.*, 22, 97–105.
- [38] Nilsson, M.; Ingvast, J.; Wikander, J.; von Holst, H. (2012), The Soft Extra Muscle System for Improving the Grasping Capability in Neurological Rehabilitation. In *Proceedings of the 2012 IEEE-EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES 2012)*, Langkawi, Malaysia, 17–19 December pp. 412–417.
- [39] Zhou, Y.; Desplenter, T.; Chinchalkar, S.; Trejos, A.L. (2019), A Wearable Mechatronic Glove for Resistive Hand Therapy Exercises. In *Proceedings of the 2019 IEEE 16th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR)*, Toronto, ON, Canada,; pp. 1097–1102.
- [40] Delph, M.A.; Fischer, S.A.; Gauthier, P.W.; Luna, C.H.M.; Clancy, E.A.; Fischer, G.S. (2013), A Soft Robotic Exomusculature Glove with Integrated SEMG Sensing for Hand Rehabilitation. In *Proceedings of the 2013 IEEE 13th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR)*, Seattle, WA, USA,
- [41] Suarez-Escobar, M.; Rendon-Velez, E. (2018), An Overview of Robotic/Mechanical Devices for Post-Stroke Thumb Rehabilitation. *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.*, 13, 683–703.
- [42] Alamdari, A.; Krovi, V. (2015), Modeling and Control of a Novel Home-Based Cable-Driven Parallel Platform Robot: PACER. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Intelligent Robots and Systems, Hamburg, Germany*,; pp. 6330–6335.



**A REVIEW: SEVERE TREATMENTS, DRUG AND VACCINE STUDIES FOR
CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)**

Elif Esra Altuner¹, Muhammed Bekmezci^{1,2}, Rima Nour Elhouda Tiri¹, Aysenur Aygun¹, Fatih Sen^{1*}

¹Sen Research Group, Department of Biochemistry, University of Dumlupınar, 43000, Kutahya, Türkiye

²Department of Materials Science & Engineering, Faculty of Engineering, University of Dumlupınar, Evliya Celebi Campus, 43000 Kutahya, Türkiye

Geliş Tarihi (Received Date): 15.08.2022

Kabul Tarihi (Accepted Date): 21.10.2022

ABSTRACT

In 2019, a new type of coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS CoV 2) (COVID-19), emerged in Wuhan, China, and this virus spread all over the world and seriously threatened human life. In this review article, the drug and vaccine treatment methods applied against the COVID-19 virus, which seriously threatens the whole world and takes human health to fatal cases, are examined in detail. In some of the applied drug and vaccine treatments and negative effects can be seen as well as positive effects. Due to this reason, the application of some treatment methods has been stopped. Drug and vaccine studies vary from country to country. For this reason, this study aimed to discuss the examples of treatment practices of countries and explain the treatment process.

Keywords: *COVID-19, Coronavirus, Drug Treatment, Vaccine Treatment.*

1. INTRODUCTION

The novel respiratory disease that name is COVID-19 in the coronavirus family has caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2, which appeared in December 2019, in Wuhan city, China [1, 2], and spread worldwide [3]. As of November 12, 2020, there have reports, resulting in more than 33 million confirmed deaths, and COVID-19 has caused more than 1 million deaths in the first 6 months [4]. According to the World Health Organization (WHO) report from 30 December through 11 October, the number of infections has been over 37 million, and the number of deaths via COVID-19 has been one million [5]. In 2022, the number of people who died from COVID-19 worldwide will be around 1 million per year [6]. Tyrell and Bynoe made the first definition of coronavirus in 1966 [7]. Coronaviruses are zones of infectious diseases, and coronaviruses can be transmitted from a range of animals, as found in humans, pigs, chickens, bats, and dogs [8]. The ways of transmission of COVID-19 to humans are divided into two indirect and direct via contacting the infected surfaces, and mouth, nose, and eyes [9]. Another way of transmission is from person to person by inhalation of droplets [10]. Coronaviruses cause severe diseases in the respiration system and pathology, gastrology, and neurology fields. The first coronavirus (SARS-CoV) caused severe respiration disease which was thought to originate in Foshan, China in 2002-2003[11], [12]. The second coronavirus MERS-CoV originated from Arabian Peninsula in 2012 [13]. The third coronavirus COVID-19 has caused severe diseases in humans to spread globally in the past 2 decades

[14]. These CoV viruses of them are zoonotic, and they cause infection in humans [15]. CoV viruses (SARS-CoV, MERS-CoV, and COVID-19) are enveloped single-stranded RNA beta coronaviruses, positive-polarity, and they have non-structural proteins [16–18]. Ongoing vaccine trials are testing with several immune antiviral modulators.

A wide variety of COVID-19 treatment methods have been applied to date. While some of the treatment methods are the methods of application on drugs, some of them are studies on vaccines for the prevention of the disease. It is in the form of favipiravir, chloroquine and its derivatives, Lopinavir, Ritonavir, and various supportive drugs, etc., for patients who have the disease. Various vaccine studies have been carried out to prevent and minimize the transmission of the disease from the beginning, and some of these vaccine studies are being applied today. Vaccine studies are in the form of DNA and RNA-based studies. The most common vaccine treatment method applied today is Biotech and Sinovach vaccines. Apart from these, there are various vaccine studies such as Moderna, Sputnik, recombinant vaccines, and Live Attenuated vaccines. In this review, detailed information about the drug and vaccine studies applied in the treatment of COVID-19 is explained in the relevant places.

2. PATHOLOGICAL PROCESS OF COVID-19

When the COVID-19 species enter the human body, it poses a great danger to humans because it affects cellular and humoral immunity of the human. However, this situation is difficult because the COVID-19 virus uses (Angiotensin Converting Enzyme) ACE 2 and hides inside the cell [19]. Because the COVID-19 virus uses cell membranes, the cell surface serine protease TMPRSS2 and CD147 proteins [37,38,39] and thus it is very difficult to hold and die in the cell [19–22]. The mortality rate of COVID-19, which is an acute disease, is generally around 2% according to the reports in the literature. The onset of severe discomfort due to massive alveoli can cause respiratory failure [12, 23, 24]. Xu et al. reported the pathological findings of COVID-19 and the findings of clinical tests [23]. According to this report, a 50-year-old man presented with symptoms such as fever, chills, and dry cough when he was admitted to the fever clinic. It was stated that this patient had a dry cough with mild tremors on the first day of his illness but did not go to the doctor and continued his work until the 9th day of his illness. On the 9th day, it was stated that he caught COVID-19 with inverse time PCR performed by the doctors. Oxygen therapy has been initiated. Subsequently, a moxifloxacin (0-4 g once a day, intravenously) supplement was initiated to prevent secondary infection with 5 million units of interferon alfa-2b twice a day and 500 mg lopinavir plus ritonavir twice daily. 80 mg methylprednisolone was administered twice to reduce respiratory distress. However, the cough and weakness did not decrease. On the 12th day of the disease, progressive infiltration and widespread grid shadow occurred in both lungs. Although the oxygen saturation was 95% on the 13th day, other symptoms did not improve. On the 14th day, the oxygen saturation dropped to 60 percent and the patient died due to a heart attack. According to these results, desquamation and hyaline membrane formation were observed in the right lung tissue of the patient. This was observed to cause shortness of breath in the patient. It was stated that pulmonary edema and hyaline membrane formation in the left lung wall membrane suggested early stage acute (Respiratory Distress Syndrome) ARDS. In liver biopsy test results, microvascular steatosis and mild lobular and portal activity were observed. These were caused by the drugs given. There were no significant signs of damage to the heart tissue [23]. The death rate of COVID-19 due to diseases is as in Figure 1.

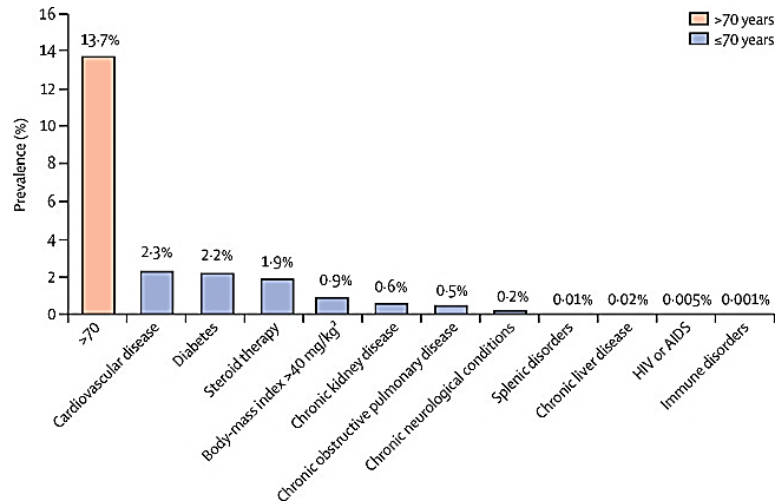


Figure 1. COVID-19-related death rate of diseases [25].

“Reprinted from [25]-Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines- Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study-2022).

3. DRUG THERAPY AGAINST COVID-19

It can be evaluated under two headings as antimicrobial drugs and supportive drugs.

3.1. Antimicrobial Drugs against COVID-19

Drugs showing antimicrobial effects against COVID-19 virus are Remdesivir, Favipiravir, Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Lopinavir / Ritonavir. Remdesivir treatment is an antiviral for research purposes and clinical studies are still ongoing. Similarly, Favirapir continues for research purposes. Chloroquine and hydroxychloroquine have a limited number of uses[26].

3.1.1. Remdesivir (GS-5734)

This drug application is in the investigational nucleoside analog classification [26]. It is from the antimicrobial class with Remdesivir activity and has been used against COVID-19 as an antiviral in a wide-broad range [26–28]. Remdesivir (Gilead Sciences Inc., Foster City, CA, USA) is administered to the patient during the 10-day, 200 mg on the first day and 100 mg on the other days as a supplement [29]. This drug can bind to the RNA enzyme RNA polymerase (RNARp) in the form of a substrate, thus integrating as part of the virus RNA loops [29, 30]. When the cases in the past are examined, this drug has been used for SARS-CoV, MERS-CoV, and Ebola virus for patients [27, 29]. In the studies performed in mice, it was observed that viral load decreased after virus exposure, and early Remdesivir drug use (i.e., > 2 orders of magnitude on day 2–5 post-infection). Thus, it has been observed that Remdesivir clearly improves the respiratory distress observed because of the disease caused by the virus, significantly reduces the disease caused by the virus, and stops its progression [31, 32]. According to data obtained from various countries, patients exposed to COVID-19 virus were treated with the Remdesivir drug, and the recovery rate was statistically 68% with this drug. 53

out of a total of 58 patients improved with this drug supplement [29, 33]. However, it is a drug used in antiviral treatment methods, and it is an antiviral drug used in the treatment of COVID-19 (SARS-CoV 2) [29, 31].

3.1.2. Favipiravir

Another RNA polymerase inhibitor drug, like Remdesivir, is Favipiravir. Favipiravir (Fujifilm Toyama Chemical Co. Ltd, Tokyo, Japan) is used in the treatment of COVID-19 [31, 34]. This drug is known for its effectiveness against oseltamivir-resistant influenza A, B, and C viruses in vitro. This drug is known for its effectiveness against oseltamivir-resistant influenza A, B, and C viruses in vitro. It is a wide range of broad spectral antiviral spectrum against COVID-19 and coronavirus family [28, 35]. In COVID-19 patients, favipiravir (n = 35) treatment was supplemented in combination with inhaled interferon alfa compared to ritonavir (n = 45) [35]. In the favipiravir application, it is given to the patient in two ways. For this, after 1600 mg is given on the first day, it is given at intervals of 600 mg for 2-5 days. In the second application, 1800 mg is given on the first day. 800 mg administered at intervals of 2-5 days. Tocilizumab 22 and Chloroquine 23 can be used together as supplements [36]. Favirapy-induced maximum plasma protein binding is two hours after dosing and 54% for humans [35].

3.1.3. Chloroquine

This drug is antimalarial classification [26]. Chloroquine is one of the drugs used against the SARS-CoV 2 virus with its immunomodulating property [26, 28, 37, 38]. The mechanism of this drug is likely to involve viral DNA or RNA assembly, and viral protein glycosylation. ACE2 inhibition and the emergence of the immunomodulating property of the released cytokine are other mechanisms [26, 39–41]. In in vitro tests, this drug has been observed to inhibit the development of the COVID-19 virus. This situation has also been supported by clinical tests. According to these clinical tests, the virus-inhibiting properties of chlorogenic were also supported in approximately 100 patients with COVID-19 disease [28, 38]. The long-term use of chloroquine seriously affects human life negatively, so long use is not recommended [42]. This drug has been used previously in MERS-CoV and SARS-CoV 1, which are members of the coronavirus family, and its effectiveness in inhibiting viruses is reported. It has been proven to inhibit the COVID-19 virus (SARS-CoV 2) in Vero E6 cells with a value of 1.13 μM in 48 hours. For 39 cases diagnosed with COVID-19, 2 X 300 mg of hydroxychloroquine was administered for 10 periods [42, 43]. On day 6, a significantly higher loss of viral RNA was observed in nasopharyngeal sampling [42, 43]. Using azithromycin and hydroxychloroquine in six patients, viral clearance was 100% on day 6. For the monthly study, 78 of 80 COVID-19 cases were achieved by clinical regression, and the rate of obtaining negative data in PCR results after one week was 83%. On the 8th day, this rate increased to 93% [42, 44]. This drug has the status of a drug that prevents the virus from entering the cell.

3.1.4. Hydroxychloroquine

This drug is a derivative of chloroquine and this drug is in the antimalarial class [25]. Like chloroquine, it has immunomodulating properties of the COVID-19 virus [26, 28]. Chloroquine and hydroxychloroquine are used for antiviral prophylaxis due to their ability to prevent the COVID-19 virus from entering cells [26, 42]. However, enough clinical studies and statistical data have not been reported for this treatment use [45]. Steps such as inhibition of viral enzymes, transport of DNA or RNA polymerase, transport of new virus particles, and virus release can be observed in the process of mechanism. In addition, processes such as ACE 2 cell receptor inhibition, and cytokine release immunomodulation can be observed [28, 38–40, 46, 47].

3.1.5. Lopinavir / Ritonavir

Similarly, another drug is Lopinavir. Lopinavir is a protease inhibitor. It is produced from ritonavir and is usually co-administered with lopinavir. It has been shown that when co-formulated drugs are administered, the viral load is significantly suppressed in adults and children [48]. These two drugs are in the HIV protease inhibitor classification [49–51]. While International Chest Diseases experts recommend the administration of these two drugs to COVID-19 patients with moderate levels [52], it is given to patients with moderate and severe COVID-19 disease in Europe. Of the 199 patients who had COVID-19 disease and were laboratory-confirmed, 99 received lopinavir/ritonavir therapy. Gastrointestinal adverse side effects were not commonly observed in the standard group in this observation. While the percentages of patients with different time intervals with viral RNA showed a similar effect, clinical improvement was reported 1 day earlier in lopinavir/ritonavir therapy than in standard care [48].

3.2. Supportive Drugs

Drugs in this group support other treatment applications used against the COVID-19 virus. It is recommended to use heparin together with venous thromboembolism prophylaxis. Since the molecular weight of heparin (LMWH) is not very high, it is recommended to use this pair. Azithromycin is used in adjunctive therapy according to theoretical knowledge. It is a metered dose inhalation application of bronchodilators against the risk of viral COVID-19 transmissions [53, 54].

3.2.1. Anticoagulation

In cases caused by COVID-19 infection, thrombosis is a very common condition. This is thought to be due to infection, advanced age, and comorbidities. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis is stopped for a fibrinogen count less than 0.5 g / L [26, 53, 55, 56]. Anticoagulation is not recommended for patients diagnosed with COVID-19 in the absence of venous thromboembolism [26, 57]. It has been reported in the literature that vasculitis and increased occlusion of small pulmonary vessels in patients infected with postmortem lung infection materials [58], [59].

3.2.2. Azithromycin

Azithromycin is a drug in macrolide antibacterial in classification [60]and, is used against COVID-19 virus for supportive and adjunctive drugs. The macrolide class in which this drug is present shows its role as an immunomodulator in pulmonary inflammatory conditions. This means that reactive oxygen type radicals that accumulate in the lungs and damage cells are reduced, inhibited, and their negative effects are eliminated [42, 61–64]. Drugs such as Clarithromycin, erythromycin, bafilomycin A1 and telithromycin are the counterparts of azithromycin and have immunomodulating activity [65]. Therefore, they are used in COVID-19 viral therapy [65, 66]. It is given to the patient with other drugs and is an additional drug. In a clinical trial on 20 patients in France, patients were administered hydroxychloroquine and compared 16 times with controls. These controlled patients refused the combination of contraindication and hydroxychloroquine. He was treated with a combination of six 200 mg hydroxychloroquine 3 times a day for 10 roses of the process. For the 4-day process, 500 mg azithromycin was administered on the first day and 250 mg azithromycin was administered on the other days. According to the results, 100% of the patients treated with the combination in the 6 days showed that using only hydroxychloroquine, the azithromycin combination, or the control groups, 100% of the patients were cured. In treatment with hydroxychloroquine, 57.1% of patients are cured and 12.5% are under control [65].

3.2.3. Interleukin-1 (IL-1) antagonists

Franzetti et al reported the first treatment of interleukin-1 (IL-1) antagonists anakinra with available therapy for COVID-19 disease [67]. According to this report, it was observed that he got COVID-19 disease when he applied at the hospital with symptoms such as 39 C fever, cough, and sore throat on March 10, 2020. This patient did not have any health problems except that he was a smoker and his body mass index was 30.8 kg / m². Various drug treatments were started for this patient, whose oxygen saturation was 92%. Although the treatment process was initiated with certain doses of drugs such as lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, azithromycin, and remdesivir, this patient's condition became very critical. On the 7th day, the ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen (P / F) was 50%. Fever, asthenia, and anorexia also got worse. This patient was immediately started on anakinra treatment with a dose of 100 mg every 6 hours for 7 days. The patient's test turned negative, but permanent critical respiratory functions occurred during the normalization process. On the 32nd day, the oxygen saturation of this patient was 93% [67].

4. VACCINE STUDIES

One of the most steps in the fight against Covid -19 is vaccination studies. Vaccine studies are generally of two types. These are passive and active immunity. Vaccines constitute one of the biggest success stories in the healthcare industry [68].

The vaccination trial should also have a high benefit for each population. According to WHO, "The vaccine should provide a reasonably positive benefit-risk distribution; it should show high efficacy, show only moderate or transient side effects, and not cause extreme pain." The vaccine should be safe enough to be prescribed to women of all ages, including pregnant and lactating women, and should include an accelerated onset of protection with a single dose and at least one year of protection [69].

4.1. Traditional Viral Vaccines

Inactivated or attenuated viruses are used in conventional viral vaccines. Thanks to advances in molecular virology consistent with viral immunology, it is now possible to genetically engineer vectors expressing only viral antigens that cause immune correlates of defense [70].

However, there are significant trust issues in terms of vaccine trials. Public issues regarding vaccination should include vaccine safety, vaccine costs, and the latest scientific results, in addition to vaccination policy and guidelines. Public vaccine admission decisions are based on a combination of scientific, psychological, sociocultural, and political considerations, all of which need to be better understood. These problems are very difficult to overcome. Conditions such as lot size required for production, release controls to market, shelf life required for the drug, filling into single or multiple dose vials or syringes, and the production of freeze-dried or stabilized liquid formulations cause global uncertainty in vaccine supply. The transport of vaccines can also pose a problem. It must follow various specifications, including cold chain standards as well as packaging and labeling in various languages for various markets [71, 72].

Different cell lines can be used in animal cell culture. Each cell line, virus type, and vaccine definition require a separate production and purification method. Each cell line also feels different environmental conditions and stabilization requirements [73, 74].

4.2. Live Attenuated Vaccines

Pathogens in live attenuated vaccines have been selected to be less virulent. They cannot reproduce the true disease or soberly mimic the disease in its altered state [75]. The pathogens in live attenuated vaccines are attenuated, so they mimic the normal infection cycle. By continuously moving the pathogen to tissue cultures, damaged types of microorganisms may be collected. In either one or two doses, live attenuated vaccines will offer lifetime protection in the body against the disease-causing microorganisms. Measles, smallpox, and yellow fever virus vaccines, as well as the tuberculosis vaccine as a bacterial vaccine, are examples of these vaccines [76]. Pathogenic or genetically engineered microorganisms capable of expressing one or more defensive genes from another microorganism make up live recombinant vector vaccines. These vectors cannot grow into the original virulent virus, and they are not pathogenic in hypersensitive species [77].

4.3. Recombinant Vaccines

Recombinant protein vaccines are a central component of second-generation vaccines, and they've been thoroughly investigated since the 1990s. Such research relies on live recombinant bacteria, fungi, or viruses that can express antigens from Leishmania parasites. In these systems, bacteria, parasites, or viruses serve as antigen carriers and adjuvants [76]. The artificial realization of genetic recombination events is the basis of rDNA science. The technology entails using an appropriate vector to move DNA fragments of a target gene sequence from several sources to another host (expression systems). This technology, which has a wide range of uses, could address critical life problems such as improving health, rising food supplies, and reducing the harmful impacts of various environmental factors. Aside from the safe use of recombinant pharmaceuticals, this technology is used in biotherapy and intervention in major diseases, as well as gene therapy and genetic engineering [78].

The following coronavirus vaccine experiments have begun phase III trials and have been published in the literature. Only the most commonly available vaccines are discussed in this publication. Figure 2 shows the achievements of some countries in vaccination studies [79].

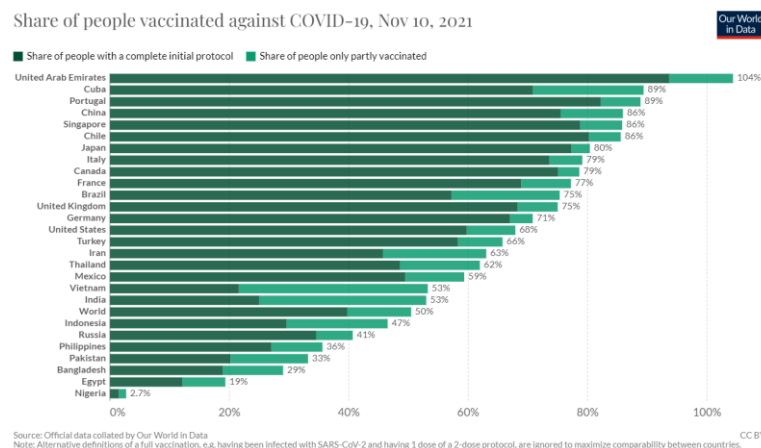


Figure 2. Share of people vaccinated against COVID-19 (Nov.2021) (“Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Our World in Data,” 2021) “Reprinted (adapted) from [80] Official data collated by Our World in Data (2021).”

4.4. Sinovac/Coronavac

In collaboration with the Bhutan Institute, Sinovac has started a Phase III vaccine trial to evaluate the efficacy and safety of 9,000 volunteer healthcare professionals in six Brazilian states [81].

It is a company managed by Helen Yang headquarters based in China. SinoVac Biotech Ltd. has prepared a vaccine called "CoronaVac". Volunteers in Indonesia and Brazil carried out the first phase of the studies. CanSino Biologics Inc. announced that it achieved a satisfactory immune response against the COVID-19 virus in a phase 2 trial on 508 volunteers [82]. The vaccine is manufactured by Sinovac Life Sciences (Beijing, China) and contains 3 µg / 0.5 mL inactivated SARS-CoV-2 virus and aluminum hydroxide as an adjuvant [83].

Sinovac is currently the main covid-19 vaccine in many low- and middle-income countries. The first trials of Sinovac in China have only been reported in Indonesia on adults under 60 years of age [84]. [82]. Sinovac/CoronaVac has fully inactivated virus vaccines as an adjuvant. [85].

Conducted Phase III, randomized, multicenter, endpoint-guided, double-blind, placebo-controlled clinical trials to evaluate the efficacy and safety of the adsorbed COVID-19 vaccine (inactivated) produced by Sinovac [83].

They published a publication for business officials for Phase III research. Sinovac: "This is a phase III clinical trial involving healthcare professionals to evaluate the efficacy and safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine. It will be a placebo-controlled, double-blind study in which participants will be randomly assigned to either arm (placebo or vaccine). In the vaccination method, two doses of intramuscular doses (deltoid) are used at 14-day intervals. After the second week after vaccination, the study will evaluate cases of COVID-19 reported as symptomatic SARS-CoV-2 infections. Adults (18-59 years old) and Elderly (18-59 years old) are divided into two age classes for protection and immunogenicity (60 years and over). The safety database aims to identify adverse reactions with a frequency of 1: 1000 or more in adults and 1: 500 in the elderly. Two groups were evaluated for 12 months. (Clinical experience background: NCT04456595 Change History for the Study), Actual Register ICMJE (Submitted on February 10, 2021)"[83].

4.5. Pfizer/Biontech

Pfizer and BioNTech announced on November 9 that Covid-19 vaccine candidates are closer to being accepted. After seven days of testing on 43,500 people in phase III phase clinical trials, it was found to be met with a 90 percent efficacy rate. It has been reported that the vaccine is free from safety concerns [86]. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine contains the following components: "mRNA, lipids ((4-hydroxybutyl) azanediyl) bis (hexane-6,1-diyl) bis (2-hexyldecanoate), 2 [(polyethylene glycol) -2000] -N N-ditetradecylacetamide, 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and cholesterol), potassium chloride, monobasic potassium phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate dihydrate and sucrose" [87, 88]. During the delivery, packaging, and storage of the vaccine, the cold chain should be noted. Pfizer vaccine must be stored at 70 °C [89]. On December 10, an independent advisory panel of the US Food and Drug Administration (FDA) recommended the Pfizer BioNTech covid-19 vaccine for emergency use. Following this consent, work on implementation will continue in all 50 states. It is expected that full FDA approval will be issued in a limited period [90]. This permission: On December 11, 2020, the FDA will take place by the use of the Pfizer-BioNTech COVID Pathogens in live attenuated vaccines have been selected to be less virulent. They cannot reproduce the true disease or soberly mimic the disease in its altered state. -19 vaccine to prevent COVID-19, administered in 2 doses 21 days apart. Likewise, the European Medicines Agency (EUA) has issued an emergency use permit. The first dose of Pfizer-BioNTech

COVID-19 vaccine was administered, which was reported on December 12, 2020, in the United States. In the United States of America; 4.393 (0.2%) adverse events were reported after the Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine was received (Usually anaphylaxis and severe allergic reactions - to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)) (as of January 3, 2021) [91].

Based on the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine clinical trials (Phase II/III); A large randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted involving more than 43,000 people (median age = 52, range = 16). The vaccine was stated to be 95.0% effective in preventing the disease [87].

In the sample, there were reportedly 170 confirmed cases of covid-19, of which 162 were in the placebo category. Phase III trial commencement started on 27 July with the participation of 43,661 people. In the United States, 45 percent of the participants were between the ages of 56 and 85. Pfizer claims the potential is the same regardless of age or gender. In people over 65 years of age, racial, racial, and ethnic demographic characteristics are 94 percent effective [92].

4.6. Moderna/ MRNA-1273

Messenger RNA (mRNA) is a very unstable molecule that cells employ to make proteins. In a laboratory, mRNA may be generated, and when injected into cells, it can induce protein fragments to be produced. When these little protein fragments (peptides) exit the cell, the body might mount an immunological response against them. Using this approach to vaccinate people against COVID-19 infection in Moderna, USA [93]. The MRNA-1273 vaccine is based on mRNA encapsulated in lipid nanoparticles encoding the prefusion-stabilized full-length spike protein of SARS-CoV-2, the virus that causes Covid-19. It has been stated that there are no known safety risks other than intermittent local and systemic reactions [94] The European Emergency Use Authorization (EUA) for a lipid nanoparticle encapsulated Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine was released by the Food and Drug Administration (FDA) on December 18, 2020. (ModernaTX, Inc; Cambridge, Massachusetts) [95] Moderna COVID-19 vaccine, efficacy: 94.1%; 95% CI: 89.3%, 96.8% reported. Vaccine composition; Based on the SARS-CoV-2 spike glycoprotein (S) antigen encoded by RNA; Formulated in lipid nanoparticles (LNP). According to the company's statement; *“Dosing regimen Intramuscular 2 series of doses 28 days apart; It has been explained that individuals aged 18 years and older should be given 100 µg each caused by SARS-CoV-2”* [96]. Moderna needs to be kept at -20 ° C [89]. On December 8, 2020, the Food and Drug Administration (FDA) issued an Emergency Use Permit (EUA) for the Moderna COVID-19 vaccine, administered in 2 doses 1 month apart to prevent COVID-19. The Vaccination Practices Advisory Committee (ACIP) issued another provisional recommendation for the use of the Moderna COVID-19 vaccine on December 19, 2020 [97].

4.7. AstraZeneca/ ChAdOx1 nCoV-19/ University of Oxford

This vaccine has been obtained in collaboration with UK research centers and AstraZeneca. Older individuals seem to tolerate the disease better than younger individuals. It has also been reported to have similar immunogenicity in all age groups [98].

4.8. Sputnik V/ Gam-COVID-Vac

Gamaleya National Center for Epidemiology and Microbiology in Moscow, Russia reported from the beginning of the pandemic that it was working on a prototype of Sputnik V funded directly by the country's sovereign wealth fund (RDIF) [99]. The Sputnik V vaccine of Russia was developed and registered by the Gamaleya National Center for Epidemiology and Microbiology. The vaccine is

currently not widely used, although phase III clinical trials have not been completed. Latin America (Mexico and Brazil), Russia, and several Gulf countries (Saudi Arabia and UAE) hosted phase III trials with 2,000 volunteers [86]. Sixty-two (1-3%) of the 4902 participants in the placebo group and 16 (01%) of the 14,964 participants in the vaccination group chose to accept the second dose of vaccine 21 days after the first dose. According to the graph of the event rate in the two groups that resolved over time, the immunity required to avoid disease was achieved within 18 days after the first injection. This security applies to individuals of all ages, including those over the age of 60. Those affected but vaccinated show that the severity of the disease decreases as immunity improves. Three deaths in the vaccination community resulted in patients with common comorbidities and were considered unrelated to the vaccine. A negative result was not found regarding the side effect of the vaccine. Based on the number of confirmed COVID-19 cases, it was confirmed that the vaccine efficacy was 91 percent 21 days after the first injection, with a predicted reduction in disease incidence. It has been stated that the vaccination after one dose is very useful in terms of maintenance [100, 101].

4.9. Vaccine Treatment Results

The results of different vaccine studies conducted in 2021 as a result of clinical examinations are as in Table 1. According to the findings, some vaccines give a cure result of about 100%, while the lowest rate is 83%.

Table 1. Recovery vaccine results against COVID-19 in 2021 [102].

Vaccine name	Doses	Who get vaccine	Protection from COVID-19 (at home)
Moderna	2	~15000	97%
Pfizer / Biontech	2	~18600	100%
Sinovac/ Coronavac	2	~12500	83%
Astrazenaca	2	~8588	100%
Johnson&Johnson	1	~22000	85.4%
Sputnic V	2	~14964	100%
Novavax	2	~8833	100%

5. CONCLUSION

In this review article, detailed information about the drugs and vaccine applications used in the treatment process from the onset of COVID-19 disease is given. Clinical reports from treatment methods are discussed. Drug treatments are generally applications in the form of antimicrobial drugs and supportive drugs. Drugs used in drug treatments are generally as follows: Emdesivir, Favipiravir, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Lopinavir / Ritonavir, Chloroquine / Hydroxychloroquine, and supporting agents. Some of these drugs are in clinical practice. DNA and RNA-based vaccines have been developed for patients with COVID-19 disease. The main ones of these vaccines are Sinovac, Biotech, Moderna, AstraZeneca, Sputnik V, etc. Although there are many vaccines, they include the most effective and those that have been authorized and implemented by the FDA and EUA. Vaccine studies continue in developed and developing countries. In this way, it is aimed to get away from the economic pressure on countries and psychological factors on people. COVID-19 drug and vaccine studies are also applied to the structure of the coronavirus family. Therefore, these treatment methods

will be applied against new coronavirus mutations in the future and will guide new drug and vaccine studies.

ACKNOWLEDGEMENT

E.E.A, M.B., R.N.E.T., F.S. A.A. collected all review article contents. E.E.A. took care of the writing and layout of the publication.

REFERENCES

- [1] Fauci, A.S., Lane, H.C., Redfield, R.R., (2020), Covid-19- Navigating the Uncharted, New England Journal of Medicine, 382, 1268-1269.
- [2] Rastogi, Y.R., Sharma, A., Nagraik R., (2020), The novel coronavirus 2019-nCoV: Its evolution and transmission into humans causing global COVID-19 pandemic, International Journal of Environmental Science and Technology 17:4381-4388.
- [3] Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., (2020), A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019, New England Journal of Medicine, 382, 727-733.
- [4] Hodgson SH, Mansatta K., Mallett, G., (2021), What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines .
- [5] Who, (2020), Coronavirus disease (COVID-19) Global epidemiological situation.
- [6] Watson, O.J., Barnsley, G., Toor, J., (2022), Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study, Lancet, Infect Dis, 22,1293-1302.
- [7] Tyrrell, D.A.J, Bynoe, M.L., (1966), Cultivation of Viruses from a High Proportion of Patients with Colds, Lancet, 76-7.
- [8] Pal, M., Berhanu, G., Desalegn, C., Kandi, V. (2020), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. Cureus 12, e00221-18.
- [9] Qu, G., Li, X., Hu, L., Jiang, G., (2020), An Imperative Need for Research on the Role of Environmental Factors in Transmission of Novel Coronavirus (COVID-19), Environ Sci Technol, 54, 3730-3732.
- [10] Lai, C.C., Shih, T.P., Ko W.C., (2020), Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges, Int J Antimicrob Agents, 55,105924.
- [11] Zhong, N.S., Zheng, B.J., Li, Y.M., (2003), Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003, Lancet, 362, 1353-1358.

- [12] Huang, C., Wang, Y., Li, X., (2020), Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *The Lancet*, 395, 497-506.
- [13] Zaki, A.M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., (2012), Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia, *New England Journal of Medicine*, 367, 1814-1820.
- [14] Wu, D., Wu, T., Liu, Q., Yang, Z., (2020), The SARS-CoV-2 outbreak: What we know, *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 44-48.
- [15] Cui, J., Li, F., Shi. Z.L., (2019), Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol*, 17, 181-192.
- [16] Gil, C., Ginex, T., Maestro, I., (2020), COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments, *J Med Chem*, 63,12359-12386.
- [17] Stadler, K., Masignani, V., Eickmann, M., (2003), SARS — beginning to understand a new virus, *Nat Rev Microbiol*, 1, 209-218.
- [18] Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., (2019), Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain, *Viruses*, 11,60.
- [19] Zamaro, A., Kulchitsky, V., (2020), Is COVID-19 a Systemic or Local Pathological Process? *SSRN Electronic Journal*.
- [20] Liu, C, von Brunn A, Zhu D., (2020), Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19, *Med Drug Discov*, 7, 100056.
- [21] Ulrich, H, Pillat MM., (2020), CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement, *Stem Cell Rev Rep*, 16, 434-440.
- [22] Leonardi, A., Rosani U., Brun P., (2020), Ocular Surface Expression of SARS-CoV-2 Receptors. *Ocul Immunol Inflamm* 28, 735-738.
- [23] Xu, Z., Shi, L., Wang Y., (2020), Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet Respir, Med* 8, 420-422.
- [24] Chan, J.F.W., Yuan, S., Kok, K.H., (2020), A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster, *The Lancet*, 395, 514-523.
- [25] Banerjee, A., Pasea, L., Harris, S., (2020), Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study, *The Lancet*, 395, 1715-1725.
- [26] Smith, T., Bushek, J., Leclaire, A., Prosser, T., (2020), COVID-19 Drug Therapy.

- [27] Agostini, M.L., Andres, E.L., Sims, A.C., (2018), Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease, *mBio.*, 9, 2.
- [28] Wang, M., Cao, R., Zhang, L., (2020), Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, *Cell Res*, 30, 269-271.
- [29] Huang, L., Chen, Y., Xiao, J., (2020), Progress in the Research and Development of Anti-COVID-19 Drugs, *Front Public Health*, 8, 365.
- [30] Warren, T.K., Jordan, R., Lo, M.K., (2016), Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys, *Nature*, 531, 381-385.
- [31] Jean, S.S., Lee, P.I., Hsueh, P.R., (2020), Treatment options for COVID-19: The reality and challenges, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 53, 436-443.
- [32] Sheahan, T.P., Sims, A.C., Graham, R.L., (2017), Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses, *Sci., Transl., Med.*, 9,369.
- [33] Grein, J., Ohmagari N, Shin D., (2020), Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19, *New England Journal of Medicine*, 382, 2327-2336.
- [34] Wang, Y., Fan, G., Salam, A., (2020), Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients With Influenza Virus Infection, *J., Infect., Dis.*, 221,1688-1698.
- [35] Cai, Q., Yang, M., Liu, D., (2020), Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, *Engineering* 6,1192-1198.
- [36] Krishna, V.K., Prf, S.B., (2020), Comprehensive Review of Pharmacological Approaches in Treatment of COVID 19, *International Journal of Futuristic Research in Health Sciences* 1, 28-35.
- [37] Gao, J., Tian, Z., Yang, X., (2020), Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies, *Biosci Trends*, 14.
- [38] Yao, X., Ye, F., Zhang, M., (2020), In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*, 71,732-739.
- [39] Fox, R., (1996), Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development., *Lupus*, 5, 4-10.
- [40] Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., (2020), A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *J., Crit., Care.*, 57, 279-283.

- [41] Fox, R.I., (1993), Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug, *Semin Arthritis Rheum*, 23, 82-91.
- [42] Uğuz, M., Eşkut. B., (2020), Covid 19 Enfeksiyon Tedavisi, *Rewie Med Res Rep*, 3, 17-31.
- [43] Henry, B.M., Lippi, G., Plebani, M., (2020), Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019, *Clin Chem Lab Med*, 58, 1135-1138.
- [44] Miller, A., Reandelar, M.J., Fasciglione K., (2020), Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19, *MedRxiv*, 2020.03.24.20042937.
- [45] T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, (2020), Covid-19 (SARS-CoV Enfeksiyonu) Rehberi, Ankara, Türkiye.
- [46] Ben-Zvi, I., Kivity, S., Langevitz P., Shoenfeld, Y., (2012), Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity, *Clin Rev Allergy Immunol*, 42, 145-153.
- [47] Savarino, A., Di Trani, L., Donatelli, I., (2006), New insights into the antiviral effects of chloroquine, *Lancet, Infectious Diseases* 6, 67-69.
- [48] Cvetkovic, R.S., Goa, K.L., (2003), Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection, *Drugs*, 63, 769-802.
- [49] Chu, C.M., Cheng, V.C.C., Hung, I.F.N., (2004), Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings, *Thorax*, 59, 252-256.
- [50] Chen, F., Chan, K.H., Jiang, Y., (2004), In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds, *Journal of Clinical Virology*, 31, 69-75.
- [51] Yao, T, Qian J, Zhu, W., (2020), A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option, *J., Med., Virol*, 92, 556-563.
- [52] Chen, L., Xiong, J., Bao, L., Shi, Y., (2020), Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19, *Lancet, Infect Dis*, 20, 398-400.
- [53] Barrett, C.D., Moore, H.B., Yaffe, M.B., Moore, E.E., (2020), ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18, 2060-2063.
- [54] Tritschler, T., Mathieu, M.E., Skeith, L., (2020), Anticoagulant interventions in hospitalized patients with COVID-19: A scoping review of randomized controlled trials and call for international collaboration, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18, 2958-2967.
- [55] Tleyjeh, I.M., Kashour, Z., Damlaj, M., (2020), Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 27, 215-227.

- [56] Lin, L., Lu, L., Cao, W., Li, T., (2020), Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 9, 727-732.
- [57] American Society of Hematology (ASH)., (2020), COVID-19 and Pulmonary Embolism-Hematology.org.
- [58] CPC., (2020), Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) [v4] | Preprints.
- [59] Fox, S.E., Akmatbekov, A., Harbert, J.L., (2020), Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans, *Lancet, Respir Med* 8, 681-686.
- [60] Beigelman A., Mikols CL., Gunsten SP., (2010), Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis, *Respir Res*, 11, 90.
- [61] Amsden, G.W., (2005), Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions?, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55, 10-21.
- [62] Kanoh, S., Rubin, B.K., (2010), Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications, *Clin Microbiol Rev*, 23, 590-615.
- [63] Beigelman, A., Mikols, C.L., Gunsten, S.P., (2010), Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis, *Respir Res*, 11, 90.
- [64] Zarogoulidis, P., Papanas, N., Kioumis, I., (2012), Macrolides: From in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases, *Eur J Clin Pharmacol*, 68,479–503.
- [65] Pani, A., Lauriola, M., Romandini, A., Scaglione, F., (2020), Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents* 56, 106053.
- [66] Min, J.Y., Jang, Y.J., (2012), Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm* 2012.
- [67] Franzetti, M., Pozzetti, U., Carugati, M., (2020), Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe coronavirus disease 2019: A case report, *International Journal of Infectious Diseases*, 97, 215-218.
- [68] Hajj Hussein, I., Chams, N., Chams, S., (2015), Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health, *Front Public Health*, 3.
- [69] Kaur, S.P., Gupta, V., (2020), COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report, *Virus Res* 288, 198114.

- [70] Tatsis, N., Ertl, H.C.J., (2004), Adenoviruses as vaccine vectors. *Molecular Therapy* 10, 616-629.
- [71] Smith, J., Lipsitch, M., Almond, J.W., (2011), Vaccine production, distribution, access, and uptake, *The Lancet*, 378, 428-438.
- [72] Mason, H.S., Arntzen, C.J., (1995), Transgenic plants as vaccine production systems, *Trends Biotechnol*, 13, 388-392.
- [73] Genzel, Y., Reichl, U., (2007), *Vaccine Production*. Humana Press, pp 457-473.
- [74] Cañizares, M.C., Nicholson, L., Lomonosoff, G.P., (2005), Use of viral vectors for vaccine production in plants. *Immunol Cell Biol* 83, 263-270.
- [75] Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L.R., (2018), Understanding modern-day vaccines: what you need to know, *Ann Med.*, 50, 110-120.
- [76] Pınar Kahraman, E., Altındis, M., (2020), COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru? COVID 19 Vaccines; Towards e end of e Pandemic?.
- [77] Büyüktanır, Ö., (2010), Günümüzde Biyoteknolojik Bakteriyel Aşılar, *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg.*, 5, 97–105.
- [78] Fındık, A., Sezener M.G., Çiftci, A., Tarihi, G., (2018), Rekombinant DNA Teknolojisinin Veteriner Aşılarında Kullanımı The Use of Recombinant DNA Technologies in Veterinary Vaccines. *Etlık Vet Mikrobiyol Derg* 29, 162–166.
- [79] WHO., (2020), Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines, In: WHO. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed 29 Mar 2021.
- [80] Owid., (2021), Coronavirus (COVID-19) Vaccinations- Our World in Data. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, Accessed 23 Sep 2022.
- [81] Okyay, P., (2020), Covid-19 Pandemisi Altıncı Ay Değerlendirme Raporu.
- [82] Shervani, Z., Khan, I., Khan, T., Qazi, U.Y., (2020), COVID-19 Vaccine, *Adv Infect Dis*, 10, 195-210.
- [83] Palacios, R., Patiño, E.G., De Oliveira Piorelli, R., (2020), Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac – Profiscow: A structured summary of a . *Trials* 21, 1-3.
- [84] Lloyd-Sherlock, P., Muljono P., Ebrahim S., (2021), Ageism in Indonesia’s national covid-19 vaccination programme, *The BMJ* 372.

- [85] Kim, JH, Marks F., Clemens JD., (2021), Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials, *Nat Med*, 27, 205-211.
- [86] Bloom, BR., Nowak GJ., Orenstein W., (2020), “When Will We Have a Vaccine?”- Understanding Questions and Answers about Covid-19 Vaccination, *New England Journal of Medicine*, 383, 2202-2204.
- [87] Oliver, SE., Gargano JW., Marin M., (2020), The Advisory Committee on Immunization Practices’ Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020, *MMWR, Morb Mortal, Wkly Rep* 69,1922-1924.
- [88] FSFHPAV., (2021), Fact Sheet For Healthcare Providers Administering Vaccine, (Vaccination Providers).
- [89] Murphy, A., Mbau L., McKee, M., (2021), Can we do for other essential medicines what we are doing for the COVID-19 vaccine? *BMJ, Glob Health*, 6, 5158.
- [90] Tanne, J.H., (2020), Covid-19: FDA panel votes to approve Pfizer BioNTech vaccine, *BMJ*, 371, m4799.
- [91] Shimabukuro, T., (2021), Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020, *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep* 70, 46-51.
- [92] Mahase, E., (2020), Covid-19: UK approves Pfizer and BioNTech vaccine with rollout due to start next week, *The BMJ*, 371.
- [93] Livingston, E.H., (2021), Necessity of 2 Doses of the Pfizer and Moderna COVID-19 Vaccines, *JAMA*, 325, 898–898.
- [94] Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., (2021), Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, *New England, Journal of Medicine*, 384,403-416.
- [95] Oliver, S.E., Gargano, J.W., Marin, M., (2021), The Advisory Committee on Immunization Practices’ Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020, *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep*, 69, 1653-1656.
- [96] Zhang, R., (2020), Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Presentation-FDA Review of Efficacy and Safety of Moderna COVID-19 Vaccine Emergency Use Authorization Request.
- [97] Tom, S., (2021), Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021, *MMWR Morb Mortal, Wkly Rep*, 70, 125-129.

- [98] Ramasamy, MN, Minassian, AM., Ewer KJ., (2020), Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial, *The Lancet*, 396:1979-1993.
- [99] Baraniuk, C., (2021), Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? , *BMJ* 372:n743.
- [100] Jones, I., Roy, P., (2021), Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective, *The Lancet*, 397, 642-643.
- [101] Logunov, D.Y., Dolzhikova, I.V., Shcheblyakov, D.V., (2021), Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia, *The Lancet*, 397, 671-681.
- [102] COVID-19 Vaccines | HIV, ID., and Global Medicine, <https://hividgm.ucsf.edu/covid-19-vaccines>, Accessed 11 Sep 2022.