




COVID-19 Pandemisinde Biyoteknoloji Kullanımı

The Use of Biotechnology in the COVID 19 Pandemic

 Hilal KOÇDOR^a,
 İpek GÜRKEBACI^a,
 Duygu HARMANCI^b

^aDokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü,
Temel Onkoloji ABD,
İzmir, Türkiye
^bEge Üniversitesi
Merkezi Araştırma ve
Analiz Laboratuvarı Uygulama ve
Araştırma Merkezi (MATAL),
İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hilal KOÇDOR
Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü,
Temel Onkoloji ABD,
İzmir, Türkiye
hilal.kocdor@deu.edu.tr

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Koçdor H, Gürkebacı İ, Harmancı D. COVID-19 pandemisinde biyoteknoloji kullanımı. Koçdor H, Pabuççuoğlu A, Zihnioğlu F, Sağın F, editörler. Sağlık Biyoteknolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.154-68.

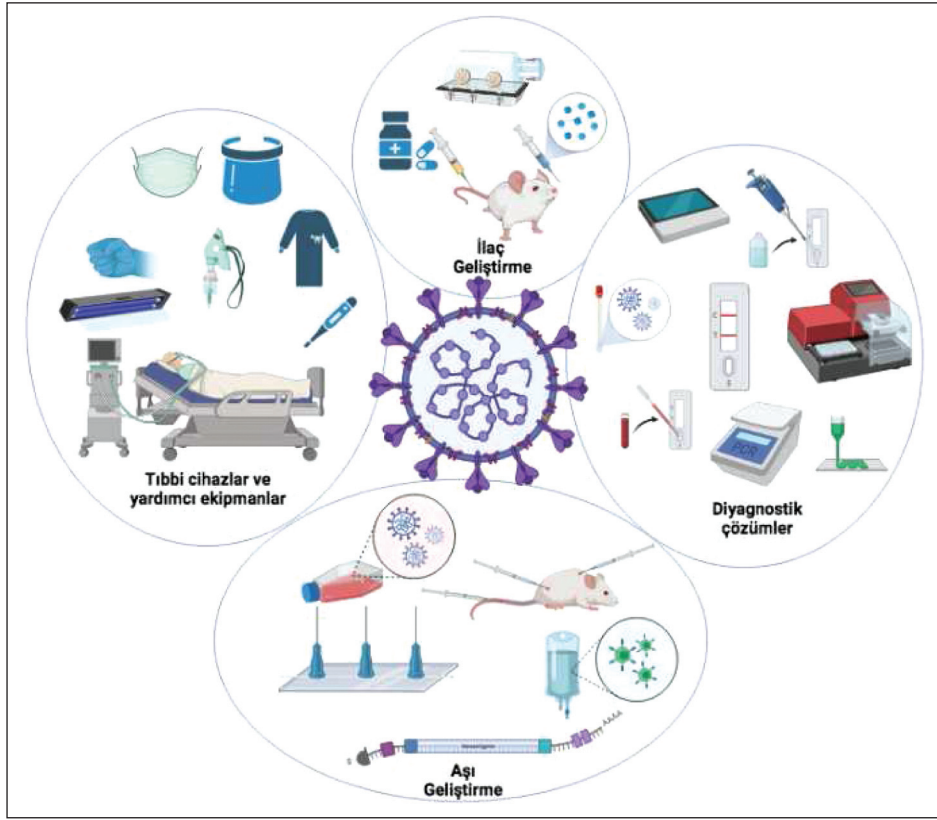
ÖZET Tüm dünyanın 2019 yılında tanıştığı koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi, insanlığa yaşattıklarıyla, bilim ve teknolojinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koydu. Bu yazıda yaşantımıza artık geri dönüşü olmadan giren davranış ve yaşam değişikliklerimize de neden olan teknolojik değişiklikler, üst bakışla ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: IVD tıbbi cihazlar; biyoteknoloji; 5G; biyosensörler; mobil sağlık

ABSTRACT The coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic has revealed how important science and technology are with what it has brought to humanity. In this article, we have discussed the technological changes that cause behavioral and life changes in our lives with a top view.

Keywords: IVD medical devices; biotechnology; 5G; biosensors; mobile health

G eçmişten günümüze giderek daha da yaygınlaşan, hayatımızın her alanına giren biyoteknoloji ile ilgili süreçler ve ürünler, karşılaştığımız koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinde de baş rolde yer almıştır. Pandeminin başladığı ilk andan itibaren “in vitro Diyagnostik” (IVD) kapsamında tanımlayabileceğimiz pek çok tıbbi cihaz ve diyagnostik test kullanımı ve yenilerinin geliştirilmesi söz konusu olmuştur. Biyoteknolojinin sağladığı yol haritası öncülüğünde ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları yapılmış, bunlara acil kullanım onayları alınmıştır. Konuyla ilgili Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilmiş aşılarda mevcuttur. Tıbbi biyoteknoloji araştırmaları kapsamında yer alan aşı geliştirme ve ilaç keşfi de dahil olmak üzere bu salgınla mücadele için önemli müdahalelerin geliştirilmesini ilerletmek için, dünyadaki çoğu akademik araştırma grubu, 2020-2022 arasında faaliyetlerini durdurmak veya büyük ölçüde değiştirmek zorunda kaldı. Hatırlamak gerekirse, “in vitro Diyagnostik Tıbbi Cihaz” insan vücudundan alınan materyallerin in vitro (vücut dışında) incelenmesi için, kullanma amacı ve hedefi üretici tarafından belirtilen, tek başına ya da başlıca tanı, izleme veya uyumlu hedefler için bilgi sağlamak amacıyla tek veya birleşik kullanılan tıbbi cihaz, anlamına gelir.¹ IVD tıbbi cihazlar; tanı/teşhis, tanıya yardım, tarama, izleme, eğilim, prognoz, öngörme, fizyolojik durumun saptanması amaçlarıyla yapılan testlerde kullanılan reaktifler, kalibratörler, kontrol materyalleri, örnek/numune kapları, yazılım ve ilişkili enstrümanlar, aparatlar, aygıtlar veya diğer malzemeleri kapsar. Bu anlamda pandemi boyunca karşılaştığımız *in vitro* diyagnostik ürünleri; tıbbi cihazlar ve diyagnostik testler olarak sınıflandırmak mümkündür. Ayrıca, ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları da pandemi dönemlerinde karşımıza çıkan diğer “Tıbbi Biyoteknolojik” gelişmelerdir (Şekil 1).



ŞEKİL 1: Pandemiye IVD tıbbi cihazlar, tanı, önlem ve tedavi döngüsü şeması.

Diğer taraftan yaşadığımız pandemi, yaşantımıza artık geri dönüşü olmadan giren, davranış ve yaşam değişikliklerimize de neden olan teknolojik değişikliklere yol açtı.

COVID 19 PANDEMİSİ İLE GELEN TEKNOLOJİK GELİŞMELER

5G TEKNOLOJİSİ

Uzaktan hasta izleme, sağlık uzmanlarının uzaktaki hastaların durumunu izlemelerine olanak tanır. Hastanın vücuduna takılan giyilebilir cihazlar, hastanın kendi akıllı mobil cihazı ve hasta odasına yerleştirilen sensörler gibi farklı kaynaklardan toplanan veriler izleme için kullanılabilir. Farklı kaynaklardan toplanan veriler, sağlık uzmanı tarafından hastanın durumu hakkında bir yargıya varmak ve ilgili önlemleri almak için incelenir.

Teletıp, yüksek kaliteli ses ve video akışlarını kullanarak hastalara uzaktan klinik hizmetler sunar. **Uzaktan cerrahi**, bir cerrahın cerrahi konsolu ile uzaktaki tesisten cerrahi prosedürler gerçekleştirmesini sağlar, pandemiye son derece yararlıdır. Robotik bir mekanizma hasta üzerinde cerrahi işlemi gerçekleştirir ve uygun dokunsal geribildirim cerraha geri gönderilir. Doğruluğu sağlamak için

ameliyathanedeki farklı sensörlerden gelen veriler bütünleştirilerek geri bildirim gerçekleştirilir.

AR (Augment Reality) teknolojisi, deneyimli cerrahların hastanın yanında ameliyatı gerçekleştiren diğer cerrahlara rehberlik ettiği tele cerrahide faydalıdır. AR teknolojisi, uzaktan rehberlik sağlayarak hizmetin verimliliğini artırmak için kullanılabilir. Hastaların uzaktan izlenmesi, çeşitli düşük güçlü cihazların entegrasyonunu gerektirdiğinden, hastalar için uygun bir uzaktan izleme altyapısı oluşturmak için 5G hizmetlerinden etkin bir şekilde yararlanılır.

Temas, izleme ve kişisel izolasyonda da 5G önemlidir. **BLE (Bluetooth Low Energy)** tabanlı izleme ise, çok fazla insan katılımı gerektiren kişi izlemelerinde daha iyi bir alternatiftir. BLE tabanlı giyilebilir cihazlar, diğer uyumlu cihazlarla zaman, GPS konum verileri gibi önemli ayrıntıları yakalar ve saklar. Enfekte bir COVID-19 hastası tespit edildiğinde, BLE çözümü, tanımlanmış bir süre boyunca yakın temaslıların kimliklerini sağlar. BLE tabanlı çözümler birkaç metre aralığındaki teması tanımlarken, saf GPS tabanlı çözümler bunu yapamaz. Mobil cihaz tabanlı çözümler de kendi kendine izolasyonun izlenmesi, temasın veya enfekte COVID-19 hastalarının yönergelerinin izlenmesini sağlar.

IHA (İnsansız Hava Aracı) tabanlı çözümler, hastanın durumunu ve kendi kendine izolasyon uyumluluğunu uzaktan izleyebilir. Kızılötesi termografi ile vücut sıcaklığının ölçülmesi, yüz tanıma algoritmaları ile kişinin tanınması, IHA tabanlı çözümlerde kullanılabilir (Resim 1).

Eğitimde 5G

Üniversitelerin ve okulların sunduğu online eğitim platformları, öğrencilerin eğitimlerini aksatmadan gerçekleştirmelerine olanak sağlamaktadır. AR ve VR tabanlı uzaktan öğrenme çözümleri öğrencilerin eğitim programlarını evlerinden kendilerinin yönlendirmesine olanak tanır, çevrimiçi sınav platformları üniversiteler ve okullar, öğrencilerin sınavlarını zaman çizelgelerine göre tamamlamalarını destekler (Şekil 2).²

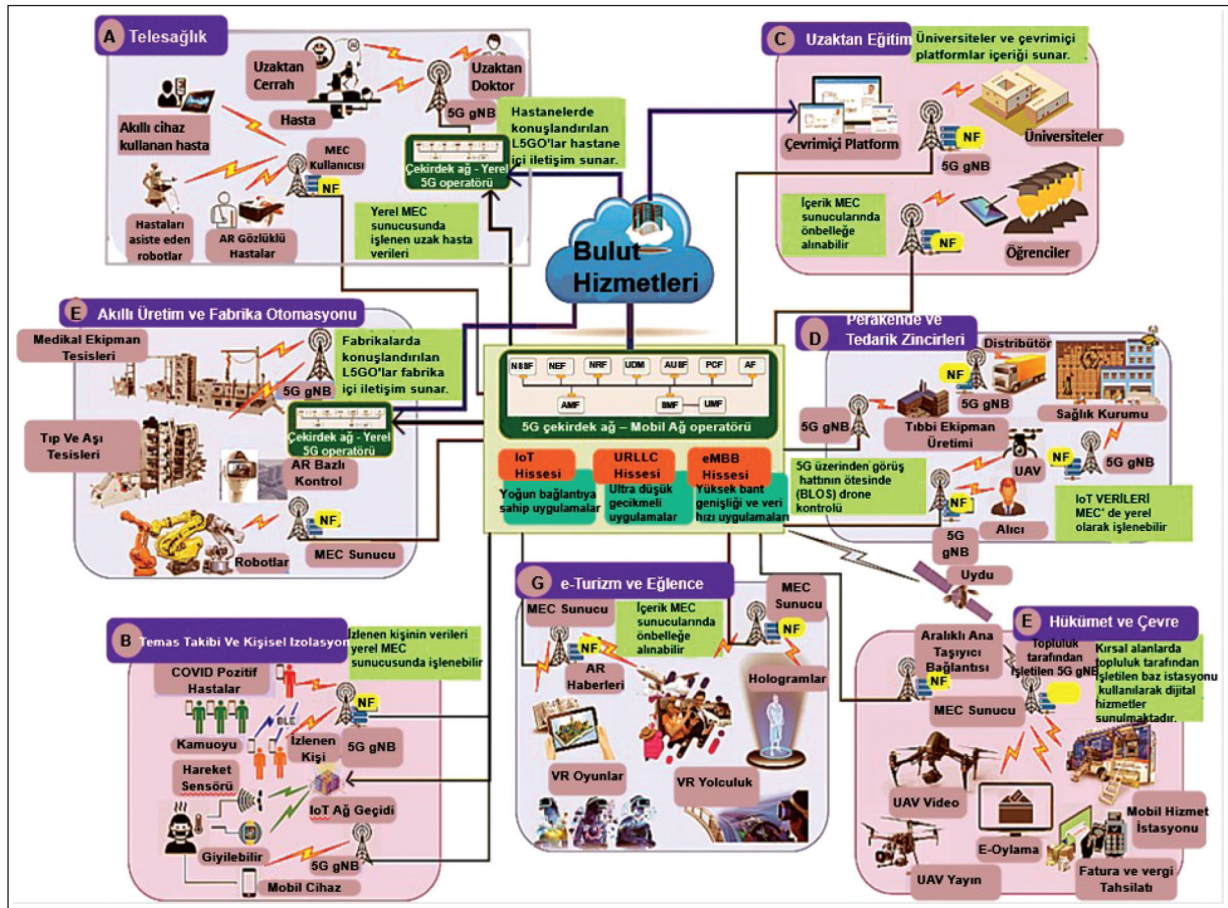
Mobil Sağlık (MHealth)

Mobil sistemin öğrenilmesi kolaydır, bu sistemle hızlı hasta ayırımı, sağlık güvenliği ve kamu hizmeti dağıtımı gibi adımlar atılabilir. İnternete bağlı tanısal biyosensör-

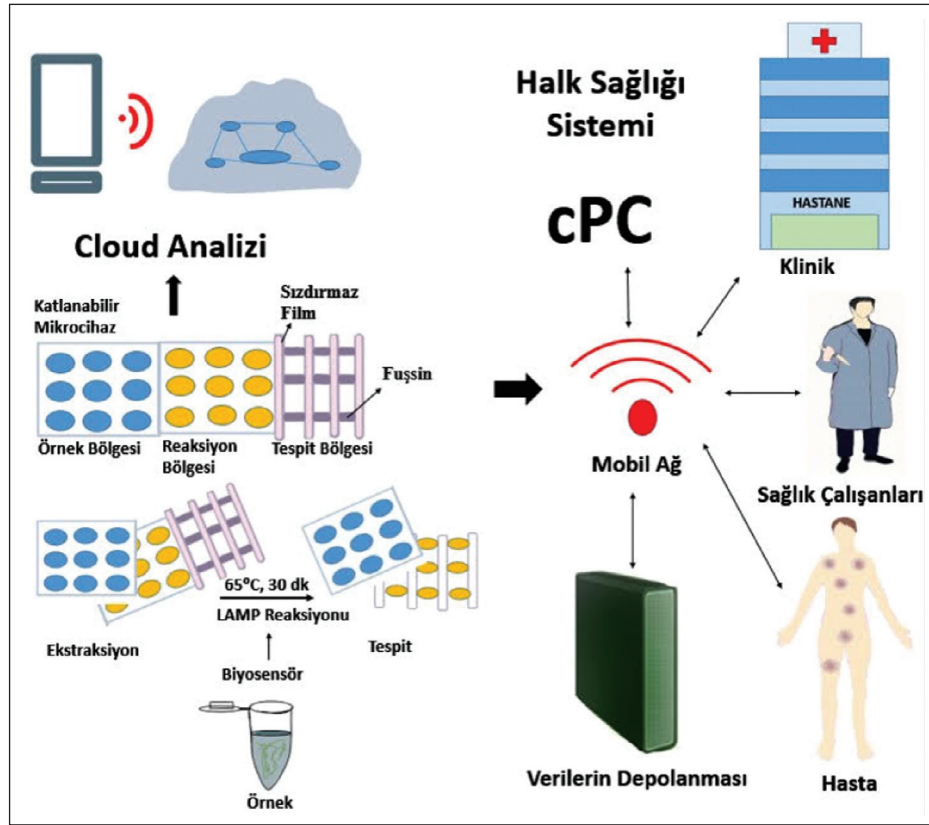


RESİM 1: IHA tabanlı çözümler (10. kaynaktan modifiye edilmiştir).

lere uygun olarak, mobil ağlar, sağlık sistemi performansını artırırken bulaşıcı hastalıkların tespiti, gözetimi ve yönetimi için modern yaklaşımlar sağlar. Mobil sağlık biyosensörleri, tedavi hizmetlerinin sıkıntılarını aşma konusunda önemli bir yere sahiptir. **MHealth**, sağlık bakımı alanında mobil cihazların, malzemelerin ve ilgili altyapının kullanılmasıdır (Şekil 3). MHealth, özel yaşam tarzı iyileştirmeleri (etkileşimli uygulamalar aracılığıyla), toplum temelli veya klinik tedavi yol haritaları, ilgili teşhisin



ŞEKİL 2: 5G, COVID-19 ile mücadele stratejileri (2. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).



ŞEKİL 3: Biyosensör tabanlı MHealth sistemi (4. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

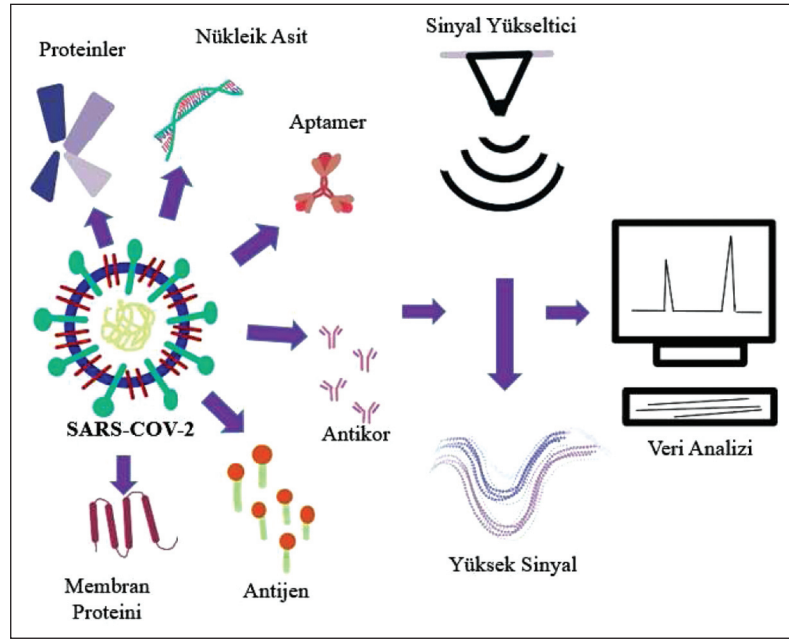
takibi ile gerçekleştirilen gerçek zamanlı sağlık bakımı ve hastalık önleme için platform sağlar. MHealth sistemi, temel olarak iki yolla sağlık hizmeti ve tıbbi salgın yanıtının verimliliğini, güvenilirliğini ve uygunluğunu artırır: 1) Klinik olmayan sağlık hizmetlerine gelişmiş erişim (kendi kendine test dahil) 2) Teşhis sonuçlarının tedavi sağlayıcılara ve sağlık kuruluşlarına rapor edilmesi.

Hastalar test bulgularını mobil cihaz aracılığıyla hastaneye ve sağlık hizmetlerine bildirir ve hastanın mevcut durumuna göre değerlendirme ve ilaç önerileri istenir. Bu süreçler, verilerin hızlı aktarımını ve depolanmasını ve tümü teknolojik destek ve donanım için uygun kaynakları gerektiren ilgili tarafların bağlantısını içerir. COVID-19 salgını küresel ölçekte sağlık, sosyal yaşam ve ekonomiler üzerinde büyük bir etkiye neden oldu. Görünüşe göre **teknoloji**, pandemi koşullarında ve pandemi sonrası bir çağda COVID-19 hastalığının “yeniden ortaya çıkmasına” karşı her yerde ve erişilebilir dijital sağlık hizmetleri sağlamak için yaşamsal bir role sahip oldu.^{3,4}

BIYOSENSÖRLER

Biyosensörler üç ana bileşenden oluşur: hedef analit ile etkileşime giren **reseptör**, sinyalleri fiziksel olarak ölçülebi-

li çıkıya dönüştüren bir **dönüştürücü** ve çıkıyı görüntüleyen bir **elektronik bileşen** (Şekil 4). Reseptör, analit ile güçlü bir bağlanma sağlayarak ona hedef molekülü tanımlama ve ölçme özelliği kazandırır. Dönüştürücü, ilgili analit ile etkileşimin türüne bağlı olarak, dijital işlemci tarafından kaydedilen ve görüntülenen elektriksel, optik veya termal sinyaller sağlar. Mevcut biyo-algılama seçenekleri, virüslü savaşı için enfekte kişinin bağışıklık sistemi tarafından üretilen viral nükleik asitler (DNA ve RNA), viral proteinler ve antikorlar dahil olmak üzere biyomoleküllerin saptanmasına olanak tanır. Nanomalzemelerin olağanüstü fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri ile birleştiğinde, biyosensörler viral teranostik alanında temel bir araç haline gelecektir.⁵ Tedavi sınırlamalarının üstesinden gelmek için birçok nanomalzeme araştırılmıştır (Şekil 5). 1)Tasarlanmış nanomalzemeler organ, hücresel ve hücreler arası düzeyde COVID-19’un spesifik patofizyoloji bölgelerini hedefleyebilir. 2) Nanomalzemeler, yüksek ilaç yüklerini verimli bir şekilde tutabilen ve onları nispeten karmaşık bir fizyolojik mikro-ortamda erken salım ve bozulmadan koruyabilen geniş spesifik yüzey alanına sahiptir. 3) Yüklenen ilacın kontrol edilebilir salımını sağlayarak potansiyel yan etkileri azaltır.



ŞEKİL 4: COVID-19 (analit) tespiti için bir biosensörün parçalarını temsil eden şematik diyagram (5. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Birçok nanomalzeme, viral enfeksiyonla savaşmak için kullanılabilecek bir antiviral aktivite göstermiştir. Cho ve ark. bakteri, mantar ve virüslerin büyümesini engellemek için titanyum dioksit nanoparçacıkları, gümüş kolloid ve bir dağılım stabilizatörü karışımı kullanarak bir nanoplatform geliştirmişlerdir.⁶ Bu platformun, 1000 kat seyreltilmiş konsantrasyonla “Domuz Epidemisi Diare Virüsü” (PEDV) ve “Bulaşıcı Gastroenterit Virüsü” (TGEV) gibi koronavirüslerin büyümesini etkili bir şekilde engelleyebilir olduğunu gözlemlemiştir. Ek olarak Chen grubu dört gümüş nanomalzemenin TGEV’e karşı antiviral aktivitesini araştırmıştır.⁷ Sonuçlarına göre, gümüş nanoparçacıklar ve farklı uzunluklara sahip iki gümüş nanotel, domuz testis hücrelerini TGEV enfeksiyonuna karşı koruyabilirken, gümüş kolloidler TGEV enfeksiyonu üzerinde hiçbir inhibitör etki göstermemiştir.

Küçük enterferans yapan RNA (siRNA) kullanarak uygulanan gen tedavisi, RNA virüslerinin replikasyonunu inhibe etmek için potansiyel olarak umut verici bir stratejidir. Ancak siRNA kararsızdır ve negatif yüklüdür. Fizyolojik ortamda kolayca parçalanabilir. Bu kısıtlamaların üstesinden gelmek için, dendrimerler, polimerler, lipidler, demir oksit nanoparçacıkları, silika ve altın nanoparçacıkları gibi siRNA’yı in vivo çalışmalarda saptamak için çeşitli nanomalzemeler geliştirilmiştir. Son zamanlarda, tarama yoluyla şiddetli akut solunum sendromu- koronavirus-2’ye (SARS-CoV-2) karşı üç siRNA tanımlanmış



ŞEKİL 5: Pandemi biyosensörlerinin karakteristik özellikleri (4. ve 5. kaynaklardan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

tır. Eşzamanlı olarak, bu siRNA’ları akciğerlere ve diğer organlara iletmek için iki yeni lipid nanoparçacık dağıtım sistemi de geliştirilmiştir. Farelere siRNA kapsülleyen lipid nanopartiküllerinin intravenöz enjeksiyonu yoluyla, virüslerin replikasyonu akciğerde güçlü bir şekilde bastırılmış ve COVID-19 semptomlarının başlamasını geciktirmiştir.⁷

Yeni Nanomalzemelere Dayalı Elektrokimyasal Sensörler (LFA)

Yeni nanomalzemelere dayalı elektrokimyasal sensörler, MHealth platformlarına kolayca entegre edilebilen hızlı, oldukça hassas testler sağlamak için geliştirilmiştir. Biyosensörler, yüksek düzeyde özgüllük ve duyarlılık ile viral hastalıkların hızlı ve verimli bir şekilde saptanmasını sağlamalıdır. Bu kriterler, sensör teknolojisinin başarısında çok önemlidir. Burada izlenen iki strateji vardır: Viral nükleik asit ve spesifik proteinler veya Biyobelirteçler.

Nanoteknoloji tabanlı biyosensörler, immobilizasyon ve biyofonksiyonelleştirme yoluyla son derece özelleştirilebilir olma avantajlarına ek olarak umut verici sonuçlarıyla da bilinir.⁸

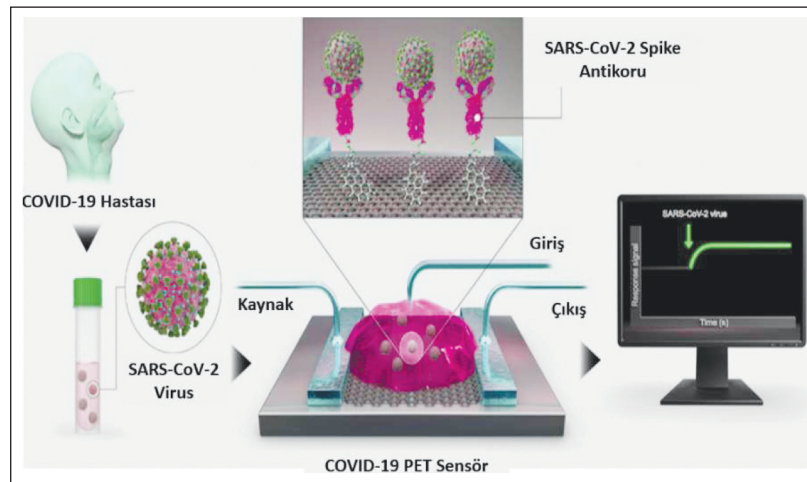
SARS-CoV-2 S proteininin tespiti için son zamanlarda ultra hassas, alan etkili transistör (FET) tabanlı bir biyosensör geliştirildi (Şekil 6). Sensör, FET'in grafen tabakalarına bağlanan antikorlar bir 1-pirenbutirik asit (PBA) N-hidroksisüksinimit ester bağlayıcı kullanılarak hazırlandı. Bu elektrokimyasal tekniği kullanan cihaz, nazofaringal örneklerde 242 c/mL saptama sınırıyla fg/mL düzeyinde spike proteini saptayabilme yeteneğine sahip olarak üretildi. Sinyal yanıtı, bir dakikadan kısa sürede elde edilen stabil sinyallerden oluşarak, antijen bağlanması üzerine kantitatif saptama yapılır. Son derece hassas bir sensör geliştirmek yerine sinyal, algılanabilir bir aralığa yükseltilebilir.⁸

FET biyosensörlerinin yanı sıra kolorimetrik tabanlı biyosensörler de viral yükü saptama alanında ilgi toplamıştır. Moitra ve ark. SARS-CoV-2'yi tespit etmek için tiyol ile modifiye edilmiş bir antisens oligonükleotidi (ASO'lar) adı verilen altın nanoparçacıkları sentezlemiş-

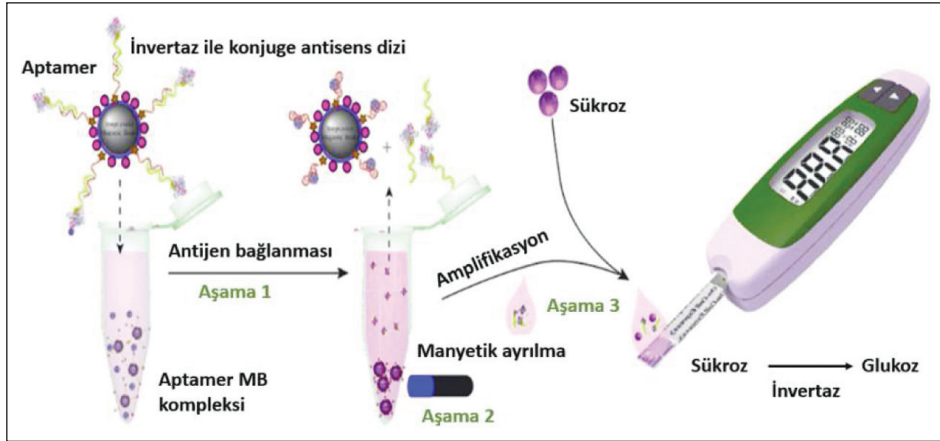
lerdir.⁷ ASO dizileri, SARS-CoV-2'nin nükleokapsid fosfoprotein geninin iki bölgesini içerir. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin nükleik asitlerinin varlığında, ASO'larla kaplı altın nanoparçacıkları agregatlaşarak yüzey plazmon rezonansının renginin mordan maviye değişmesine neden olur.⁶ Ayrıca, RNaseH'nin eklenmesi ile altın nanoparçacıkları çökür/çöker. Bu strateji, belirli bir alete ve uzman insanlara ihtiyaç duymadan izole edilmiş RNA örneklerinden COVID-19'u tespit etmek için uygulanabilir.⁷ Daha önce tartışılan tüm çalışmalarla karşılaştırıldığında, kolorimetrik testler, klinik örneklerdeki değişiklikleri çıplak gözle fark etme yeteneği nedeniyle virüsün hızlı tespiti için mükemmel bir alternatiftir.⁸

Singh ve ark. gerçekleştirdikleri bir çalışmada, tükürükteki sükrözu glukozla dönüştürerek sinyali yükseltmek için invertaz kullanan POC (Point of Care) aptamer bazlı bir sensör geliştirmiştir (Şekil 7).⁹ Antijen-aptamer bağlanması üzerine, invertaz-konjuge antisens iplikler işlevselleştirilmiş manyetik boncuklardan salınır ve ayrılır. Ticari bir glikometre kullanılarak, glukoz konsantrasyonu, antijen konsantrasyonuna göre etkin bir şekilde kalibre edilir. Şeker ölçüm cihazlarının ticari olarak kullanılabilirliği ve MHealth ağlarına bağlanabilirliği göz önüne alındığında, bu tanı platformu hazır POC dağıtımı için mevcut teknolojiyi akıllıca kullanır ve entegre olabilir.

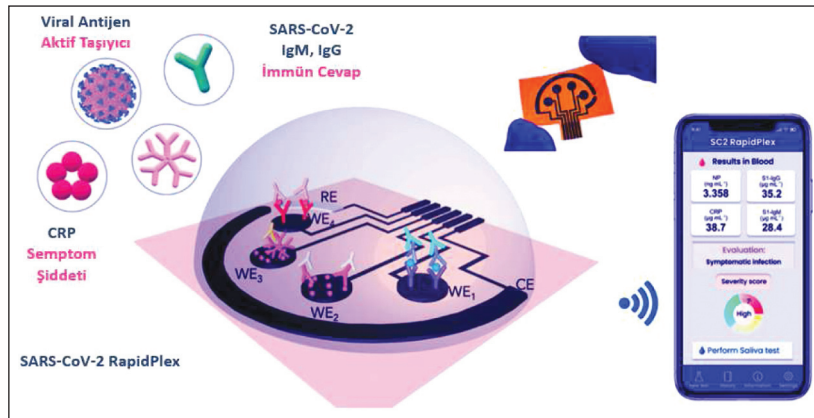
SARS-CoV-2 antijeni, antikorlar ve CRP'nin eşzamanlı tespiti yoluyla evde tanı ve izlem için elektrokimyasal bir platform olan SARS-CoV-2 RapidPlex geliştirilmiştir (Şekil 8). Platform, tek bir testte viral hastalıklar hakkında nicel bilgiler sağlar (Enfeksiyon, bağışıklık tepkisi ve hastalık şiddeti). Platform, dört adet 1-pirenbutirik asit (PBA) kaplı lazerle oyulmuş grafen çalışma elektrot-



ŞEKİL 6: Alan etkili transistör tabanlı bir biyosensör kullanarak SARS-CoV-2 antijeninin aşırı duyarlı ve hızlı tanısı şematize edilmiştir (9. kaynaktan modifiye edilmiştir).



ŞEKİL 7: Ticari bir glikometre aracılığıyla sinyal amplifikasyonu için invertaz kullanılarak tükürükte SARS-CoV-2 antijeninin aptamer bazlı tespiti şeklindeki gibi gösterilmiştir (9. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

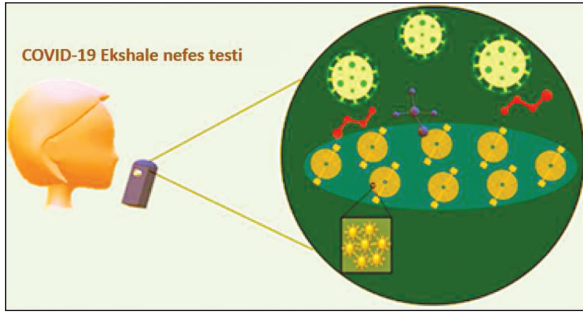


ŞEKİL 8: SARS-CoV-2 antijeni, antikorlar ve C reaktif proteininin, lazerle oyulmuş grafen bazlı bir immünosensör kullanılarak hızlı çoğaltılarak tespiti ve tükürükte kullanımı gösterilmiştir (9. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

larına dayalı bir immünosensör dizisinden oluşur. Tasarım, SARS-CoV-2 N proteini, anti-S1 IgG, anti-S1 IgM ve CRP'nin ultra hassas, seçici ve eşzamanlı amperometrik tespitine olanak tanır. Veriler, Bluetooth aracılığıyla bir kullanıcı arayüzüne kablosuz olarak iletilir ve uzaktan raporlama ve izlemeye olanak tanır. Platform, tüm biyobelirteçler için COVID-19 pozitif ve negatif numuneler arasında önemli farklılıklar olan hem serum hem de tükürük numunelerine uygulanmıştır. SARS-CoV-2 RapidPlex platformu, grafinin özelliklerinden yararlanarak, basit ve iyi kurulmuş yüzey işlevselleştirme ve bağışıklık algılama tekniklerini kullanarak, COVID-19 biyobelirteçlerinin kantitatif panel testi için bir temel sağlar.

Sitokin biyobelirteçlerinin hızlı, elektrokimyasal algılanması, çeşitli hastalıklarda vücudun inflamatuvar yanıtını izlemenin tanısal kullanımı göz önüne alındığında,

potansiyel bir araştırma alanı olmuştur. Hao ve ark.nın yaptığı bir çalışmada HfO₂ dielektrik katmanına sahip aptamer bazlı bir grafen FET'in tükürükte IL-6'yı pikomolar seviyede tespit ettiği gösterilmiştir.⁹ Viral kaynaklı inflamasyona dayalı COVID-19 teşhisi için, bir elektrokimyasal sensörün tükürükteki IL-6'yı seçici olarak tespit ettiği bildirilmiştir. Enfeksiyon sırasında mitokondriyal ROS, akciğerlerde sitokin düzensizliğini indükler. İşlevselleştirilmiş çok duvarlı karbon nanotüpleri kullanan sensör, döngüsel voltametri yoluyla 30 saniyede ROS seviyelerini tespit eder (Şekil 9). Test %97 duyarlılık ile göğüs BT taraması sonuçlarıyla iyi korelasyon göstermiştir. Bu elektrokimyasal sensör, COVID-19'u veya benzeri viral inflamasyonları teşhis etmek ve enfeksiyon süresince akciğer sağlığını izlemek için kullanımı kolay, güvenilir, evde test için uyarlanma potansiyeline sahiptir.⁹



ŞEKİL 9: Makine öğrenimi destekli COVID-19 teşhisine yönelik ekshalde nefes analizi için bir dizi nanomateryal tabanlı hibrit sensör kullanan bir COVID-19 nefes testi şematize edilmiştir (8. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

SARS-CoV-2 için teşhis araçlarının hızlı gelişimi önemli teşhis bilgilerini sağlamak için viral ürünlerden ve bağışıklık tepkisinden yararlanmanın yaratıcı yollarının keşfine yol açmıştır. Ancak, günümüzde bu araçlardan çok azı kitlesel kullanıma hazırdır. Araştırmacıların öncelikleri, klinisyenlerin öncelikleriyle aynı olmadığı zamanda bu keşiflerin hayat bulabilmesi zaman alır. Pratikte, güvenilirlik duyarlılıktan daha ağır basar. Elektrokimyasal sensörler, anında temas takibi ve Teletıp erişimine izin vererek, MHealth platformlarıyla entegrasyon için birinci sınıf sensörlerdir. Hızlı sonuç ile geri dönüşleri nedeniyle, bu araçlar, hastalığın ilerlemesini daha iyi izlemek için enfeksiyondan önce ve enfeksiyon sırasında sürekli olarak kullanılabilir.⁹

Sürekli ve İnvaziv Olmayan COVID-19 Erken Algılama ve İzleme İçin Cilt Arayüzlü Giyilebilir Sensörler

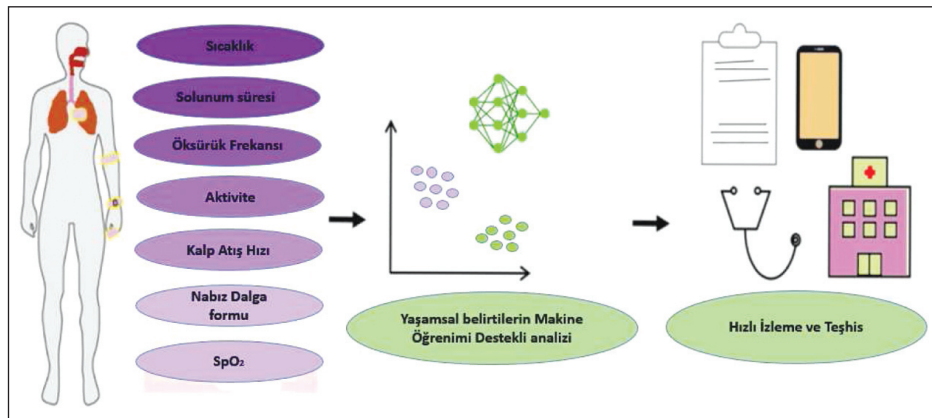
Yaygın testlerin uygulanmasındaki zorluklar göz önüne alındığında, genel yaşamsal belirtileri izleyen giyilebilir sensörler, erken uyarı işaretlerini ve semptomların kötü-

leşmesini sürekli olarak izlemek için kullanılabilir (Şekil 10). COVID-19 enfeksiyonlarının erken semptomları spesifik değildir ve tipik olarak ateş, öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk olarak ortaya çıkar. Tele tıp cihazları kullanılarak fizyolojik sinyallerin gerçek zamanlı olarak evden izlenmesi, tıbbi müdahale için hastanın sağlık durumu hakkında fikir verebilir.

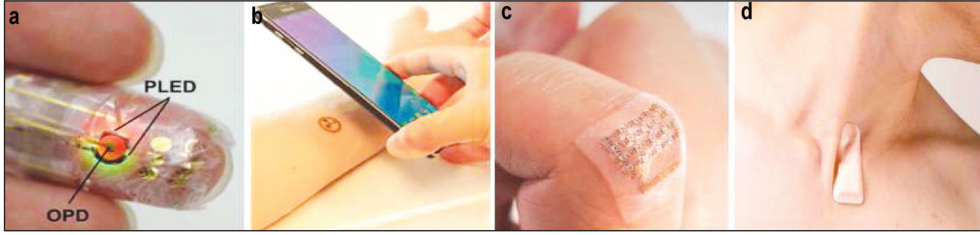
Cilt arayüzlü giyilebilir cihazlar ve mobil sağlık (MHealth) monitörleri, kilo takibi ve günlük yaşam için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu giyilebilir cihazlar, potansiyel maruz kalma riski olan sağlıklı bireylere, asemptomatik kişilere ve hafif semptomları olan, mevcut klinik kılavuzlar kapsamında evde kalması ve daha fazla tıbbi bakıma gerek kalmadan kendi kendini karantinaya alması önerilen kişilere yerleştirilebilir (Resim 2). İzleme, hastaların COVID-19 enfeksiyonlarının gelişiminin yanı sıra iyileşme süreci hakkında daha derin bir bakış açısı sunabilir. Nüfus düzeyinde MHealth izleme, topluluklar arasındaki gerçek insidansı ortaya çıkararak, viral bulaşma ve ölüm oranını azaltmaya yardımcı olmak için bir erken uyarı sistemi sağlayacaktır.⁹

Giyilebilir Kimyasal Sensörler

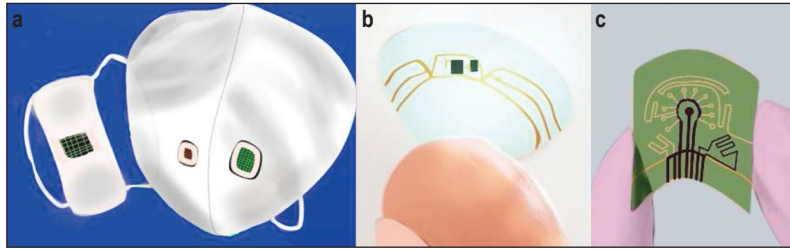
Giyilebilir biyosensörler interstisyel sıvı, ter, tükürük ve gözyaşı gibi erişilebilir vücut sıvılarının gerçek zamanlı ve sürekli analizi yoluyla, pandemi sırasında metabolik izleme ve enfeksiyon riski değerlendirmesi için önemli bir rol oynamaktadır (Resim 3). Kan şekeri seviyesini gerçek zamanlı olarak izlemek için sürekli glukoz izleme (CGM) cihazları gibi düşük maliyetli, ticari olarak temin edilebilen giyilebilir biyosensörler sayesinde, klinisyenlerin, COVID-19 sonrası kan şekerinde gözlemlenen artışa dayalı olarak hastaları daha verimli bir şekilde değerlendirmesi ve tedavi etmesi mümkündür.⁹



ŞEKİL 10: Hayati işaret veri analizi ve COVID-19'u tahmin sisteminin iş akışı gösterilmiştir (9. kaynaktan modifiye edilmiştir).



RESİM 2: a: Bir deneğin parmağına monte edilmiş ve O₂ satürasyon seviyesini ölçen esnek bir nabız oksimetresi. b: Bir akıllı telefon ile oksijenasyonun kablosuz ölçümü. c: Merkezi kan basıncı dalga biçimini izleyen epidermal ultrasonik bir cihaz. d: COVID 19 izleme için tasarlanmış yumuşak cilt arayüzlü sensör platformu (9. kaynaktan alıntı yapılmıştır).



RESİM 3: a: COVID-19 ile ilişkili solunum belirtilerini izleyen akıllı bir maske. b: Gözyaşında sürekli ve non-invaziv glukoz analizi için giyilebilir sensör ve c: Tükürük yoluyla dolaşımdaki metabolitleri ve besinleri izlemek için giyilebilir kimyasal sensörler görülmektedir (9. kaynaktaki görüntüler modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Metabolik Biyosensörler

Birçok çalışmada, obezite, diyabet, karaciğer yağlanması ve alkolizm gibi kronik hastalıklar ve metabolik bozuklukları olan bireylerde COVID-19 hastalığının şiddeti ve ölüm riskinin son derece yüksek olduğu ortaya konmuştur. Metabolik biyobelirteçlerle, diyet ve egzersiz gibi hekim rehberliğinde yaşam tarzı değişiklikleri altında hastalığın durumu takip edilebilir. Genel metabolik biyobelirteçleri sürekli olarak izleyebilen ve klinisyenleri hastanın durumunun ağırlaşmasından önce uyarabilen, ciddi prognozlu yüksek riskli hastalarda erken müdahaleye izin veren küçük ve ucuz tele-tıp araçlarına yönelmek gerekir.

Son zamanlarda, COVID-19 hasta serumundan üre, kreatinin, ürik asit, iyonlar (potasyum, sodyum, demir, kalşiyum, bikarbonat, klorür), glukoz ve laktik asit gibi çok sayıda metabolik biyobelirteç tespit edilmiştir. Bu metabolik biyobelirteçlerden bazıları, COVID-19 şiddeti ile doğrudan korelasyonları nedeniyle dikkat çekmiştir. Nükleik asit replikasyonu için gerekli bir element olan demir, şiddetli prognoz için değerli bir biyobelirteçtir. Bağışıklık tepkisi aktive edildiğinde ve sitokin kaskadı başladığında, serum demiri azalır ve ferritine dönüştürülür, bu da enfeksiyondan sonra konsantrasyonda normal referans değerlerle karşılaştırıldığında gözlenen bir azalmaya yol açar. Sağlık için önemli bir biyobelirteç olan kan şekeri; COVID-19 hastalarında enfeksiyondan sonra artmıştır ve hastalığın

ciddiyeti ile iyi korelasyon göstermiştir. İyi kontrol edilen kan şekeri konsantrasyonları komplikasyonları, olumsuz sonuçları ve ölümü önemli ölçüde azaltmıştır. Glukoza benzer şekilde, enfeksiyondan sonra serumdaki laktik asit arttığından diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığına ek olarak, metabolik sendrom sınıfındaki bir başka sağlık durumu olan obezitenin, COVID-19 hastalığının şiddeti ve ölüm riski ile ilişkisi saptanmıştır. Bununla birlikte, bildirilen sonuçlarının numune azlığı nedeniyle ve tedavi sırasında seroloji sonuçları üzerinde bilinmeyen etkilerinin olma olasılığı ve bu biyobelirteçlerin, viral ürünler olarak COVID-19'a özgü olmadığı da akılda tutulmalıdır.⁹

Kağıt Bazlı Biyosensörler

SARS-CoV-2 sayımlarını saptamak için gebelik testi gibi POC olarak da bilinen, immünoassay teknolojisi ile benzer çalışma prensibine sahip, lateral akış testlerinden (LFT) biri olarak kâğıt tabanlı yöntemler geliştirilmiştir. POC testleri için yüksek talep, testin düşük maliyeti, kullanım kolaylığı, hızlı başlangıç, biyobozunurluk ve uygun doğruluktan kaynaklanmaktadır.⁴

Nano Biyosensörler

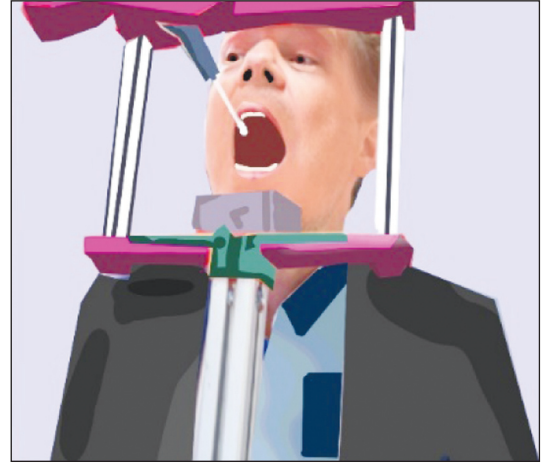
Nano biyosensörler (NB), birçok hastalığın teşhisinin geleceği için temel bir potansiyele sahiptir. Genel olarak NB, antikorlar, nükleik asit, patojenler ve insan vücudundaki

diğer metabolitler gibi biyolojik ajanları tespit etmekten sorumludur. NB rolünün temel prensibi, reseptörlerin, bağlanma ile ilişkili fizikokimyasal sinyali modüle eden, hedeflenen biyoanalitlere bağlanma afinitesine dayanır. Fizikokimyasal sinyali yakalama ve bir elektrik sinyaline dönüştürme yeteneğine sahiptir. Son zamanlarda NB'ler, viral antijen veya antikör saptanması için SARS-CoV-2'nin tespitinde kullanılmaktadır. Ayrıca dendritik nanoçipler kandaki H_2O_2 tayininde nanotıp alanında kullanılmaktadır. Altın nanopartiküller gibi metal nanopartiküller (MNP'ler), potansiyel bir elektrik özelliğine, mükemmel biyoyumluluğa ve katalitik özelliklere sahip oldukları için de kullanılır. Çinli bilim adamları ve araştırmacılar tarafından, SARS-CoV-2'nin hızlı testi için teşhis kitlerine dayalı nanoparçacıklar geliştirilmiştir. Bu kitler 2D malzemeler, grafen, altın nanoparçacıklar (AuNP'ler) ve karbon içerir.⁴

ROBOTİK GELİŞMELER

COVID-19'un yüksek bulaşıcılığı ve hızlı yayılması nedeniyle, virüsün izlenmesi ve kontrol altına alınması için sürekli olarak büyük miktarda teste ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle test kapasitesinin artırılması halk sağlığı sistemleri için önemlidir.

Singapur'da, zamandan ve maliyetten büyük ölçüde tasarruf sağlayan ve laboratuvar çalışanlarının güvenliğini sağlayan ABB'nin yüksek hassasiyetli robotları kullanılarak Hızlı Otomatik Hacim İyileştirici (RAVE) adı verilen bir robot geliştirilmiştir (Şekil 11). Bu sistem, geleneksel olarak manuel çalışma gerektiren bazı örnek işleme çalışmalarını otomatikleştirerek, verimi günde 4000 örneğe çıkarmıştır. İtalya'da, robot YuMi, pipete tekrar tekrar basarken yorulmayı azaltmak için "pipetleme" işleminin otomatikleştirildiği serolojik testi desteklemek ve hızlandırmak için geliştirilmiştir. Böylece, saatte 450 numuneye kadar analiz gerçekleştirilebilmektedir.



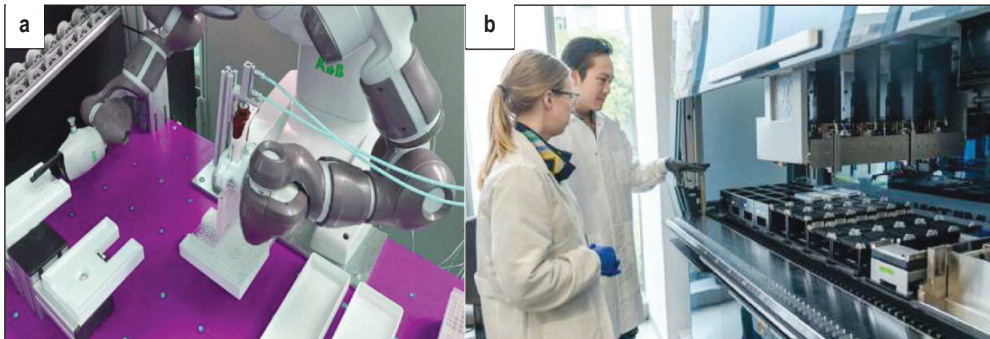
ŞEKİL 11: Lifeline Robotics'in boğaz temizleme robotu örnek alınmaktadır (10. kaynaktan modifiye edilmiştir).

Benzer şekilde, Shenzhen, Çin'den bir girişim olan Moying Robotics, riskli biyomateryal örneklemeyi işlemek için kullanılacak bir çift kollu robot geliştirildi (Resim 4). Araştırmacılar test prosedürünü otomatikleştirmek için bir robotik sıvı işleyici ve bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) makinesini entegre ettiler ve test kapasitesini günde yüz örneğe (günde 3000 örneğe çıkma yeteneği) çıkardılar.

Klinik Proteomik için ultra yüksek verimli bir Kütle Spektrometrisi (MS) platformu geliştirildi; Pipetleme ve sıvı işleme robotlarıyla günde 180 numuneye kadar işleyebilecek kapasiteye çıkardılar. Ayrıca araştırmacılar, RT-qPCR'ı da SARS-CoV-2 testlerinde tekrarlanabilir bir iş akışı kurmak için sıvı işleme robotlarında sisteme dahil ettiler.¹⁰

Tarama

Tarama, özellikle nüfusun yoğun olduğu bölgelerde COVID-19 semptomlarının tanımlanmasına ve kontrol altına alınmasına yardımcı olmak için ucuz, ama etkili bir yoldur. Bir



RESİM 4: a: ABB'nin işbirlikçi robotu YuMi, hastaneleri serolojik testlerde desteklemek için IEO ile ortaklaşa Politecnico di Milano'da tasarlanan bir uygulamada kullanıldı b: COVID-19'u teşhis etmek için hastalardan alınan swabları analiz etmek için kullanılacak otomatik bir sıvı işleme robotu (Hamilton STARlet) (10. kaynaktan modifiye edilmiştir).

mobil robot, özellikle dış mekan kullanımı için geliştirilmiş yüksek hassasiyetli termetrelerle donatıldı. Dr. Spot, cilt sıcaklığı, solunum hızı (RR), kalp hızı (HR) ve kan oksijen saturasyonu (SpO2) gibi yaşamsal belirtileri temassız olarak izlemek için dört ayaklı bir robot olarak geliştirildi.¹⁰

Yüz cilt sıcaklığını, HR, RR ve SpO2'yi izlemek için robot kontrollü IR ve çoklu monokrom kameralar kullanılır. Böylece insansız hava araçları, halka açık yerlerde sıcaklığın taranmasında etkilidir. Bir çalışmada yüksek konutlu binada insanların ateşini izlemek için bir drone kullanılmıştır (Resim 5).

Draganfly, sıcaklık, kalp atış hızı, solunum hızı, kalabalıklarda öksürme/hapşırma gibi fiziksel belirtileri tespit etmek için insansız hava araçları geliştirmiştir (Resim 6).

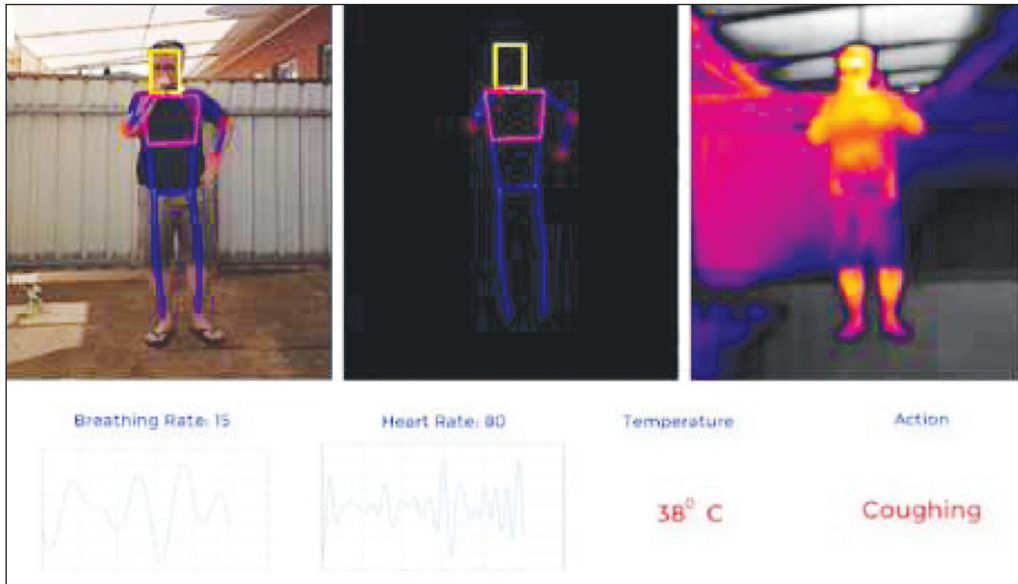
UBTECH, Aimbot ve Cruzr gibi farklı iç ve dış ortam koşullarında sıcaklık taraması yapabilen robotlar geliştirmiştir. Misty Robotics, sıcaklık ölçüm yeteneği ve sağlık tarama soruları gibi insan robot etkileşimi (HRI) özelliklerine sahip sosyal robot benzeri bir masaüstü robot geliştirmiştir (Şekil 12). 5 adet yüksek çözünürlüklü kamera ve kızılötesi termometre ile donatılmış bir 5G devriye robotu, 5 metrelik bir yarıçap içinde aynı anda 10 kişinin ateşini tarayabilmekte ve maske takmasını izleyebilmektedir.¹⁰

UV Bazlı Dezenfeksiyon

Bakterileri sterilize etmenin ve tatlı suyu dezenfekte etmenin yaygın bir yolu ultraviyole (UV) teknolojisini kullanmaktır. 1900'lerin başında Niels Finsen, dezenfeksiyon için cilt üzerinde UV ışığını kullanması nedeniyle Nobel



RESİM 5: a: Temassız yaşamsal belirtilerin izlenmesi için dörtlü mobil robotik platform Dr. Spot. b, c: Dairelerinde karantinaya alınan kişilerin ateşlerini ölçmek için kızılötesi kameralarla donatılmış drone'lar (10. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).



RESİM 6: Pandemik drone, yüksek vücut ısısı, yüksek kalp atış hızı, solunum hızları ve öksürük kombinasyonuna sahip bireyleri tespit edebilir.^{9,10}



ŞEKİL 12: Sıcaklık algılama yeteneğine sahip Misty, bir kişiyi tarama ve tarama sorunları sorma işlemlerini gerçekleştirmektedir (10. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Fizyoloji ve/veya Tıp Ödülü'nü kazanmıştır. Dezenfeksiyonda kullanılan UV lambaları genellikle UV-C tipindedir ve mikropların yüzde 99,99'unu öldürmeyi garanti eden, 254 nanometre ışıktan saniyede metre kare başına (1 metre mesafede) 20 jull yayabilirler. Robotik UV platformları, esasen üzerlerinde uyarlanmış UV ışıkları olan mobil robotlardır (Resim 7). Bu robotlar genellikle navigasyon ve algılama için kameralar, kızılötesi ve ultrason sensörleri gibi sensörleri entegre eder. Robotlar, odada gezinirken yollarını bulmak ve engellerden kaçınmak ve robotun önünde yürüyebilecek herhangi bir insanı tespit etmek için eşzamanlı konum belirleme ve haritalama (SLAM) için sensörleri birleştirir. Bu kurulumda, robotik UV platformları bir tesisin haritasını içerebilir ve otonom olarak bir program tabanına gidebilir, otonom olarak şarj edebilir ve insan gözetimi olmadan 7/24 dezenfeksiyon gerçekleştirebilir. Bu robotlar normalde insan algılama algoritmalarını entegre eder ve insanların varlığında UV'yi otomatik olarak devre dışı bırakır. Ek olarak, dezenfeksiyon işleminin bir insan tarafından yapılmasından daha tutarlıdır, sağlık personeli ise hastaların bakımı gibi daha anlamlı görevleri yapmak için bu tekrarlayan görevden kurtulur.¹⁰

Sıvı Bazlı Dezenfeksiyon

Robotlar, UV-C ışığı yaymak veya sterilizasyon için sıvı maddelerle alanlara püskürtmek gibi farklı yöntemlerle dezenfeksiyon gerçekleştirebilmektedir. Geek+Technology Co., Jasmin adında başka bir robot geliştirmiştir. Jasmin, hızlı ve otomatik sterilizasyon için sıvı maddeler kullanır. UV robotu Lavender'e benzer şekilde, her ikisi de otomatik olarak engellerden kaçınabilen ve dezenfeksiyon gerektiren birçok sektörde 7/24 çalışabilen otonom mobil robotlardır. UBTECH'in Aimbot robotu, hastaneleri ve hastane ve sağlık odaları gibi kapalı alanları dezenfekte etmek için sprey sıvı ajanlara da uyarlanmıştır (Şekil 13).¹⁰

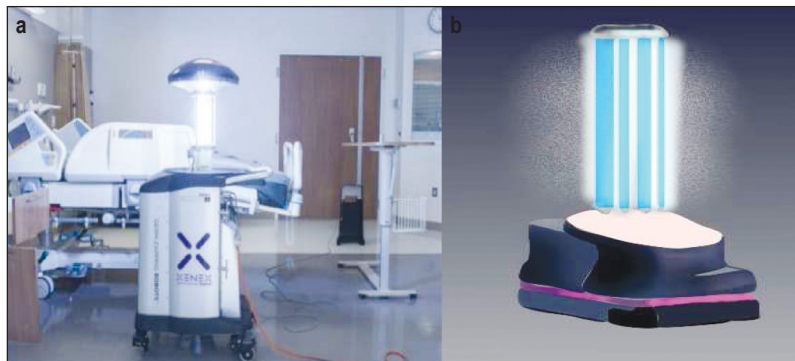
Ameliyat ve Telefonla Sağlık

COVID-19 pandemisi devam ederken, sağlık sektörü en çok ihtiyacı olanlara bakım sağlamak için uyum sağlamak zorunda kaldı. Pandeminin başlangıcında, hastalara ve sağlık görevlilerine elektif ameliyatları ertelemeleri talimatı verildi. Pandeminin sosyal izolasyonu ile birlikte artan kaygı, bir hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. Birikmiş ameliyatlar ve bakımlar nedeniyle hastanelerde cerrahi prosedürlerin sürdürülmesinde/devamlılığında güvenli bir yola ihtiyaç vardır.¹⁰

Robotik prosedürler genişledikçe ve yeni teknolojiler geliştirildikçe, sağlık profesyonellerinin maruz kaldığı risklerde daha da büyük bir azalma görmeyi bekleyebiliriz. Ayrıca, ameliyathanede daha az sayıda sağlık uzmanına ihtiyaç duyulması ve hastanede hastanın yatma süresinin azalması nedeniyle hastane maliyetlerinde bir azalma beklenebilir (Resim 8).¹⁰

Sosyal Robotlar

Pandemi sırasında insanlar arasındaki temel endişeler, dramatik bir şekilde artan yalnızlık ve izolasyon olmuştur. 66 sosyal robotun 195 kullanıcı deneyimini araştıran bir araş-



RESİM 7: a: Xenex UVC ışık robotu. b: UV robotu ameliyathaneyi gezmekte ve dezenfekte etmektedir (9. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).



ŞEKİL 13: Robot sıvı ajan püskürtmektedir (10. kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

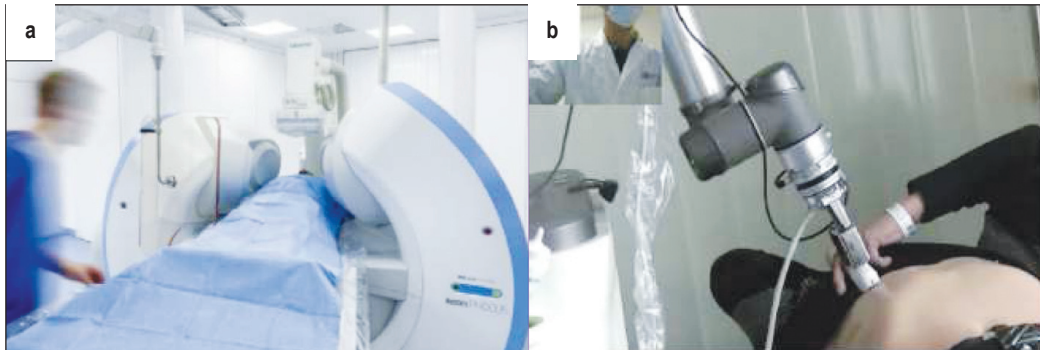
tırma, pandemi sırasında sosyal robotların temel rollerini ve işlevlerini tanımlamıştır. Karantinaya alınan halk için, günlük rehberlik ve eğlence sağlayarak izolasyonu azaltmaya yardımcı olmak üzere “esnek koçları” olarak performans gösterebilirler. Refakat, eğlence, eğitim, tıbbi ve esnek uyumu ile fiziksel egzersizin teşviki, sosyal robotların pandemi sırasında sadece hastalara değil, aynı zamanda karantinadaki genel halka da destek sağlayabileceğini göstermiştir (Resim 9). COVID-19 sırasında sosyal izolasyonun psikolojik sağlıklarını nasıl etkilediğine dair genel halka hitap eden araştırmalar yapılmıştır. Sonuçlar, sosyal robotların dört farklı rolde hareket ederek tüketicilerin psikolojik refahını artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir: eğlenceler, sosyal etkinleştiriciler, akıl hocaları ve arkadaşlar...

Pandemi, otizm araştırmalarına da bir yük getirmiştir. Otizm Spektrum Bozukluğu (ASD) olan kişiler için ADOS (Otizm Tanısal Gözlem Takvimi) sosyal mesafe ve katılımcıların taktığı maskeler nedeniyle yeni bir çözüme ihtiyaç duymaktadır.¹⁰

Sosyal ve bakım robotları, pandemi sırasında ve sonrasında yaşlılara yardım etmek ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının hizmet kalitesini iyileştirmek için umut verici birçok yol sunar. Hem sosyal bakım, hem de hastane bakım ortamlarında insan emeğine dayalı geleneksel yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, robotlar birçok açıdan verimliliği ve hizmet kalitesini büyük ölçüde artırabilir. Birincisi, sosyal robotlar fiziksel ve sanal arkadaşlık, iletişim ve rehberlik sağlayabilir, bu özellikler birincil işlevlere hizmet ederken virüs bulaşma riskinin azaltılmasına yardımcı olacaktır. İkincisi, farklı formlarda tasarlanmış veya belirli işlevlere hitap eden robotlar, insanlara kıyasla amaçlanan görevleri verimli bir şekilde kolaylaştırabilir. Üçüncüsü, sosyal ve bakım robotları pandemi sırasında hastanelerde yorulmadan çalışabilir. Sosyal ve bakım robotlarının avantajları, çalışmalarını COVID-19’den önemli ölçüde etkilenen çok sayıda araştırmacı ve sağlık hizmeti sağlayıcısının yardımıyla, COVID-19 sırasında, büyük ölçüde genişlemiştir.¹⁰

Lojistik

Lojistik robotlar, seyahat eden insanları ve doğrudan insan temasını azaltırken talebi karşılamadaki verimlilikleri ve kapasiteleri nedeniyle son zamanlarda dikkat çekmeye başlamıştır. COVID-19’den önce, robotların kullanımı çoğu tüketici için tercih edilen bir seçimden ziyade bir yeniliktir. Bu pandeminin başlamasıyla birlikte, otonom robotlar dünya çapında lojistik genelinde birçok faaliyette kritik roller oynamaktadır (Resim 10).⁹



RESİM 8: a: Temassız robotik cerrahi prosedürü gösterilmiştir. b: 5G ağına dayalı robot destekli tele-ultrason performansı gösterilmiştir (10. kaynaktan alınmıştır).



RESİM 9: Sosyal ve bakım robotlarına örnekler. (a) Bilgisayarla görme ve navigasyon yöntemlerini kullanarak sosyal mesafe izleme (Fotoğraf: Adarsh Jagan Sathyamoorthy). (b) HRI özelliklerine sahip Lio Robot. İsviçre'deki bir rehabilitasyon kliniğinde Lio ile etkileşime giren hasta ve personel (Fotoğraf: Justinas MiSeikis). (c) ARI (PAL Robotics) İnsansı Robot, daha etkili sosyal etkileşimi amaçlar (Fotoğraf: Sara Cooper). (d) Gösteri sırasında bir sağlık çalışanının ateşini kontrol eden Cruzr robotu (UBTECH Robotics). (e) Bir hastanede hastalara bakan Moxi (Diligent Robotics) (10. kaynaktan alınmıştır).



RESİM 10: Teslimat için otonom kara araçları. (a) Teslimat robotu Scout (Fotoğraf: Amazon, Inc.) (b) Wuhan, Çin'deki White Rhino teslimat robotu (Fotoğraf: White Rhino, Inc.). (c) Michigan, Ann Arbor'daki REV-1 robotu (Fotoğraf: Refraction AI). (d) California'da sürücüsüz araba kullanan Pony.ai teslimat hizmeti (Fotoğraf: Pony.ai). (e) UDI sürücüsüz araç, Hercules, Çin, Shenzhen'deki işçilere öğle yemeği kutuları dağıtıyor (Fotoğraf: UDI). (f) Nuro'nun Kaliforniya'daki geçici bir tıbbi tesise tıbbi malzeme taşıması (Fotoğraf: Nuro, Inc.) (10. kaynaktan alınmıştır).

SONUÇ

Tıp otoritelerinin, karantinaya alınan bireyler, uzun süreli bakım tesislerinde bulunan hastalar ve kendi evlerinde

risk altında olanlar gibi büyük popülasyonları uzaktan taramak için biyosensör bilgilerini kullanması mümkündür. Biyosensörlerin geliştirilmesi; özellikle veri gizliliği ve finansman gibi konularda güçlükleri de beraberinde

getirmektedir. Bu nedenle, yeni biyobelirteçler ve mekanizmalar hakkında daha fazla araştırma yapmak esastır. Gelecekteki araştırmalar, malzemelerin modern özelliklerini araştırmaya daha fazla odaklan-

malı ve nanofilmler, elektrotlar veya yeni üretilmiş yüzeyler kullanarak biyomoleküller ve nanomalzemeler arasındaki mekanizma ve etkileşimleri incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kocdor H, Sezer E, Erbayraktar Z, Pabuçcuoğlu A, Onat T, Oktay G, et al. The report of the 1st Turkey in vitro diagnostic symposium results. *Turk J Biochem.* 2017;42(1):97-100. doi: 10.1515/tjb-2016-0286.
2. Siriwardhana Y, De Alwis C, Gur G, Ylianttila M, Liyanage M. The Fight against the COVID-19 Pandemic with 5G Technologies. *IEEE Eng. Manag. Rev.* 2020;48:72-84.
3. Siriwardhana Y, Gür G, Ylianttila M, Liyanage M. The role of 5G for digital healthcare against COVID-19 pandemic: Opportunities and challenges. *ICT Express.* 2021;7:244-52.
4. El-Sherif DM, Abouzid M, Gaballah MS, Ahmed AA, Adeel M, Sheta SM. New approach in SARS-CoV-2 surveillance using biosensor technology: a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(2):1677-95. doi: 10.1007/s11356-021-17096-z.
5. Naikoo GA, Arshad F, Hassan IU, Awan T, Salim H, Pedram MZ, et al. Nanomaterials-based sensors for the detection of COVID-19: A review. *Bioeng Transl Med.* 2022:e10305. doi: 10.1002/btm2.10305.
6. Cho IH, Lee DG, Yang YY. Composition with Sterilizing Activity against Bacteria, Fungus and Viruses, Application Therof and Method for Preparation Therof, 2013, US20130129805A1.
7. Bao Q, Yang T, Yang M, Mao C. Detection, prevention and treatment of COVID-19 and opportunities for nanobiotechnology. *View (Beijing).* 2022: 20200181. doi: 10.1002/VIW.20200181.
8. Khaksarinejad R, Arabpour Z, RezaKhani L, Parvizpour F, Rasmi Y. Biomarker based biosensors: An opportunity for diagnosis of COVID-19. *Rev Med Virol.* 2022:e2356. doi: 10.1002/rmv.2356.
9. Lukas H, Xu C, Yu Y, Gao W. Emerging Telemedicine Tools for Remote COVID-19 Diagnosis, Monitoring, and Management. *ACS Nano.* 2020; 14(12):16180-93. doi: 10.1021/acsnano.0c08494.
10. Shen Y, Guo D, Long F, Mateos LA, Ding H, Xiu Z, et al. Robots Under COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Survey. *IEEE Access.* 2020; 9:1590-615. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3045792.