

## Biyosensörler

İdil Karaca Açarı<sup>1</sup>

### Özet

Bölüm; biyosensörlerin tanımı, tarihçesi, temel yapısı, performansını etkileyen özellikler, sınıflandırılmaları ve uygulama alanları hakkında açıklayıcı bilgiler sunmaktadır.

### Giriş

“Sensör” kelimesi, kökenini Latince “sentire” kelimesinden alır. Bu temelde herhangi bir şeyi ‘tanımlamak’ anlamına gelir [1]. Sensör; çevreden gelen uyarı ve sinyalleri alan ve bunlara cevap veren bir cihazdır [2]. Son zamanlarda açıklanan sensör sınıflarından biri olan biyosensörler ise; fiziksel ve kimyasal algılama tekniğinin bir karışımıdır. Ortamın biyofiziksel veya biyokimyasal özelliklerini yorumlamak için kullanılabilen alıcı-dönüştürücü tabanlı araçlardır. Özetle, biyolojik süreçlerin değişimlerini ölçen ve bunları elektrik sinyaline dönüştüren analitik cihaz olarak tanımlanabilir [3]. Ayrıca bu tip sensörleri diğerlerinden ayıran en ilgi çekici özellik, ortamdaki belirli biyolojik moleküllerin tespit edilmesini sağlayan biyolojik/organik tanıma elemanının varlığıdır [4]. Biyosensörler, disiplinler arası bir teknolojidir. Mühendislik, mikrobiyoloji, fizik, kimya, biyoloji, biyoteknoloji vb. pek çok alanı içerir [5].

### 1. Tarihçesi

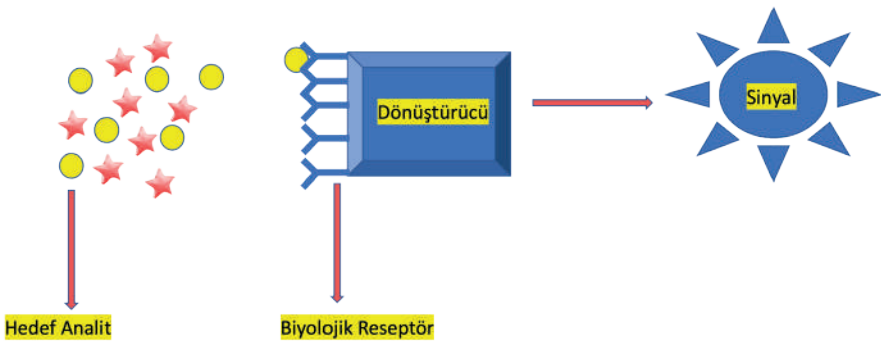
Biyosensör kavramı eski bir olgudur. Bildirilen ilk biyosensör kavramı, Cremer’in [6] sulu bir çözeltide asılı duran bir asidin konsantrasyonunun, bir cam zarla ayrıldığında çözeltinin bölümleri arasında üretilen elektrik potansiyeline eşdeğer olduğunu keşfettiği 1906 yılına dayanır. Bu, 1909’da Soren Peder Lauritz Sorensen tarafından pH kavramının geliştirilmesine yol açtı ve bunu, 1922’de Hughes tarafından bu pH’ı ölçmek için bir elektrotun geliştirilmesi izledi [7]. Bunu “biyosensörlerin babası” olarak bilinen Leland

1 Malatya Turgut Özal Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, ORCID: 0000-0001-6783-7030, e-mail: idil.karaca@ozal.edu.tr

C. Clark, Jr. tarafından 1959'da “gerçek biyosensör” tanımının geliştirilmesi izledi. Clark, oksijen veya hidrojen peroksitin varlığını saptayan bir glikoz oksidaz elektrodu kullanarak biyolojik numunelerde glikozu saptamak için bir sensör geliştirdi [8,9]. 1962 yılında Clark ve Lyons glukoz oksidaz enzimini bir membran yardımıyla oksijen elektrot üzerine hapsederek kandaki glukoz derişimini ölçmüşlerdir [10,11]. 1967 yılında G.P. Hicks ve S. J. Updike tarafından enzim jele immobilize edilerek ilk pratik enzim elektrodu hazırlanmıştır [12,13]. 1975 de İlk ticari glikoz sensör sistemi (YSI Inc.) piyasaya sürülmüştür [14]. 1983 de İlk yüzey plasmon rezonans (SPR) immunosensör geliştirilmiştir [15]. 1999 yılında İlk ticari in vivo glukoz biyosensörü (Minimed Inc.) piyasaya sunulmuştur [14]. 2000 li yıllarda giyilebilir invazif olmayan glikoz sensörü (Cygnus Inc. ) tanıtılmıştır [14]. 2010 lara geldiğimizde doğadan ilham alan yapı değiştiren biyosensör sistemler karşımıza oldukça sık çıkmaktadır [16]. Sonraki yıllarda biyosensör sistemleri ile ilgili çalışmalar hızlı bir ivme kazanmış olup bu ivme günümüzde de hız kaybetmeden devam etmektedir.

## 2. Temel Yapısı

Genel olarak, biyosensörlerde, Şekil 1'de gösterildiği gibi biyolojik bir algılama elemanı (biyolojik reseptör), fizikokimyasal dedektör veya dönüştürücü ve bir sinyal işleme sistemi bulunur [17,18]. Biyolojik algılama elemanları, bir sinyal oluşturmak için ilgilenilen analit ile etkileşime girmek için kullanılır. Algılama elemanları normalde dokular, mikroorganizmalar, organeller, hücre reseptörleri, enzimler, antikorlar ve nükleik asitler gibi malzemeleri içerir. Algılama elemanı ve ilgilenilen analitin etkileşimi yoluyla üretilen sinyal daha sonra dönüştürücü aracılığıyla ölçülebilir ve ölçülebilir bir elektrik sinyaline dönüştürülür. Sinyal işleme sistemi bu nedenle elektrik sinyalini yükseltir ve dijital ekran, çıktı veya renk değişimi şeklinde ölçülebilir bir sinyal üreten bir bilgi işlemcisine iletir [17,19,20].



*Şekil 1. Bir biyosensörün temel şeması. Şekil Tetyana ve ark. [17] çizdiği şekil üzerinde değişiklikler yapılarak yeniden tasarlandı.*

## 2.1. Biyolojik Reseptörler

Biyolojik reseptörler hedef analit veya maddenin varlığını ve/veya konsantrasyonunu algılamaktan veya tespit etmekten sorumludur. Hedef analiti spesifik olarak tanıyan bir biyokimyasal reseptör görevi görmektedir [21]. Biyolojik reseptör bir hedef analit ile etkileşime girdiğinde, ışık, ısı, pH, yük veya kütle değişimi şeklinde bir sinyal üretir [6]. Biyolojik reseptör, test numunesindeki hedef bileşiği veya analiti seçici olarak tespit edebilmelidir. Paddle'a göre biyolojik reseptör, transdüser tarafından izlenen fizikokimyasal sinyalin üretimi yoluyla tüm cihazın hassasiyetini belirler [22]. Biyosensörlerde kullanılan en yaygın biyolojik reseptörler enzimlerdir. Diğer tanıma bileşenleri arasında antikorlar, nükleik asitler, doku ve mikroorganizmalar yer almaktadır [23]. Glikoz oksidaz enzimi, glikozu bağlayan ve onu oksijen varlığında glukonik aside dönüştüren biyolojik reseptör olarak kullanılır [17].

## 2.2. Dönüştürücü (Transdüser)

Genel olarak bir dönüştürücü, bir enerji biçimini diğerine dönüştürebilen bir malzemedir [6]. Dönüştürücü, hedef analit ile biyolojik reseptör arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak biyolojik reseptörden alınan biyokimyasal sinyali piezo-elektrik, optik, elektrokimyasal vb. ölçülebilir bir sinyale dönüştürmekten sorumludur [24]. Biyokimyasal etkileşimin türüne bağlı olarak dönüştürücü seçimi gerçekleştirilir [10]. Elektrokimyasal tepkimeler sonucunda, genellikle elektrotlar arasındaki ortamın iletkenliğinde bir değişiklik, ölçülebilir bir potansiyel veya ölçülebilir bir akım meydana gelmektedir. Optik dönüştürücülerde; hedef ışık, piezoelektrik dönüştürücülerde; kristalin salınım rezonansının kütle yüklenimi nedeniyle meydana gelen değişimdir ve termistörlerde ise ısı değişimidir [12,25,26]. Bir dönüştürücü tasarlanırken hedef analite özgüllük, analit konsantrasyon aralığı, tepki süresi ve pratik uygulamalar için uygunluk gibi parametrelere önem verilmelidir. İdeal bir dönüştürücü analite oldukça özgül olmalı ve mümkün olan en kısa sürede en düşük analit konsantrasyonunda ölçüm verebilmelidir [27].

## 3. Biyosensör Performansını Etkileyen Özellikler

Biyosensör üzerinde seçicilik, duyarlılık, kararlılık, doğrusallık ve tekrar üretilebilirlik gibi özelliklerin optimizasyonu biyosensörün performansını doğrudan etkiler.

### 3.1. Seçicilik

Seçicilik, bir biyolojik reseptörün içerisinde analit ve diğer bileşenleri içeren çözelti içerisindeki analite özgü olma özelliğidir. Enzim- substrat, antijen-antikor ilişkileri seçiciliğe iyi örneklerdir [28]

### 3.2. Duyarlılık

Duyarlılık, biyosensör tarafından tespit edilebilecek minimum analit miktarı, tespit limitini veya hassasiyetini tanımlar. Bir numunedeki analit kalıntılarının varlığını doğrulamak için ng/ml hatta daha düşük derişimlerdeki analit miktarlarını ölçebilmek gerekmektedir [28]. Bu nedenle duyarlılıkta biyosensörün performansını oldukça etkiler.

### 3.3. Kararlılık

Biyosensör sisteminin etrafındaki veya içindeki olumsuzluklarına karşı duyarlılık derecesi kararlılık olarak ifade edilir. Biyosensör sistemindeki olumsuzluklar, biyosensörün çıkış sinyallerinde kaymaya neden olabilir. Kaymaya bağlı olarak biyosensörün doğruluğunda ve hassasiyetinde hatalar olabilir. Biyosensörün kararlı bir şekilde yanıt vermesinde; elektronik kısmın ayarlamasının iyi yapılması ve sistemin belirli aralıklarla takip edilmesi önemlidir [28,29].

### 3.4. Doğrusallık

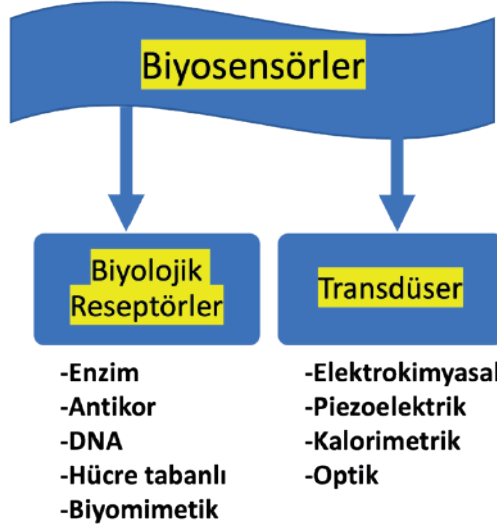
Biyosensörün doğrusallığı, ölçülecek analitin derişimi ve biyosensörün çözünürlüğü ile orantılıdır. Biyosensörün çözünürlüğü, biyosensörün yanıtını değiştirmek için gerekli olan analit derişimindeki en düşük miktar olarak tanımlanmıştır. İyi bir biyosensör çözünürlüğü, sadece analit tayini için değil aynı zamanda analiti geniş bir çalışma aralığında tespit edebilmek için de gereklidir. Doğrusallıkta doğrusal aralık terimide önemlidir. Doğrusal aralık; analit derişimi ile doğrusal bir şekilde biyosensör yanıtının değiştiği aralık olarak tanımlanmaktadır [28].

### 3.5. Tekrarlanabilirlik

Tekrarlanabilirlik, biyosensör sistemlerde numunenin birçok kez ölçümünde gerçek değere yakın bir ortalama değer sağlama kapasitesidir. Tekrarlanabilir sinyaller, biyosensör sistem ölçümüne yüksek bir güvenilirlik sağlar. Tekrarlanabilirlik, bir biyosensördeki dönüştürücü ve elektroniklerin hassasiyeti, doğruluğu ile karakterize edilir [29].

#### 4. Biyosensörlerin Sınıflandırılması

Biyosensörler, kullanıldıkları alanlara göre veya biyolojik reseptörlere ve transdüserin türüne göre basitçe sınıflandırılabilir [30]. Şekil 2, farklı biyosensör kategorilerini göstermektedir.



Şekil 2. Farklı biyosensör kategorileri

##### 4.1. Biyolojik Reseptör

Biyolojik reseptör veya biyolojik tanıma elemanı, bir biyosensörün önemli ayırt edici özelliğidir. Biyoreseptör için, numune matrisinden başka bir maddenin müdahalesini önlemek için belirli hedef analite karşı seçici ve hassas olmak oldukça önemlidir [30]. Genel olarak biyosensörler, kullandıkları biyolojik reseptör mekanizmasının türüne göre beş grup halinde sınıflandırılabilir.

##### 4.1.1. Enzim Bazlı Biyosensör

Enzim bazlı biyosensörler, günümüze kadar çeşitli uygulamalar için kullanımda büyük bir öneme sahiptir. Enzimler, substratlarını spesifik olarak tanıma ve dönüşümlerini katalize etme yeteneğine sahip çok verimli biyokatalizörlerdir. Bu benzersiz özellikler, enzimleri analitik cihazlar geliştirmek için güçlü araçlar haline getirir [31]. Çalışma prensibi, spesifik algılama için katalitik etki ve bağlanma yeteneklerine dayanmaktadır [32]. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, enzim bazlı biyosensörlerin

kolesterol, gıda güvenliği ve çevresel izleme, ağır metaller ve ayrıca pestisitleri tespit etmek için kullanılabilceğini göstermiştir [30]. Ayrıca, son çalışmalar, DNA saptaması için bir nükleik asit biyosensörü içeren enzim katalitik uygulamasının kullanıldığından bahsetmişlerdir [33,34].

#### 4.1.2. İmmünoensör

1950'lerde ilk kez antikor bazlı bir biyosensör uygulandı ve immüno-teşhis için yeni bir yöntem geliştirilmiş oldu [35]. O zamandan beri, klinik teşhis için biyoreseptör olarak bir antijen/antikordan oluşan immünoensör geliştirmede yoğun çabalar harcanmıştır [30]. Bir antijenden oluşan bir immünoensör, antikorun oldukça spesifik, kararlı ve çok yönlü olan antijene bağlanma yeteneğini kullanır. Bir antikorun antijeninin bağlanma tarafına yönelik özgüllüğü, amino asitlerinin bir fonksiyonudur [36]. Özellikle klinik kimya gibi alanlarda hızlı tespit, yüksek hassasiyet ve özgüllüğün önemli olduğu uygulamalar sağlayarak önemli bir rol oynayacağı öngörülmüştür. Bakteri ve patojen tespiti için bir immünoensörün geliştirilmesi, bakım noktası ölçümünde uygulanması nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, immünoensörün kanser/tümörlerin saptanmasında kullanımı için geniş çapta araştırıldığını göstermektedir. Geleneksel teşhis yöntemi hassasiyet, seçicilik ve zaman alıcılık açısından zayıf olduğundan, immünoensörler kanserin erken evrelerinin saptanması için umut verici araçlar haline gelmektedir [30].

#### 4.1.3. DNA/Nükleik Asit Bazlı Biyosensör

Spesifik bir teşhis uygulaması için bir nükleik asit dizisinin kullanımı 1953'ün başlarında geliştirildi ve halen günümüzde bu alandaki çalışmalar geniş çapta büyümeye devam etmektedir [37]. Nükleik asitleri biyolojik tanıma elemanı olarak algılayan nükleik asit bazlı biyosensörde, çift sarmallı DNA (dsDNA) oluşturmak için iki tek sarmallı DNA (ssDNA) zinciri arasındaki oldukça spesifik afinite bağlanması reaksiyonu kullanılır. Bu biyosensör çalışma prensibinde, dsDNA olmak üzere iki nükleik asit arasında kararlı bir hidrojen bağı oluşturmak için ssDNA'nın tamamlayıcı zincirinin tanınmasına dayanır. Bunu başarmak için, sabitlenmiş bir ssDNA, baz dizisinin ilgilenilen hedefi tamamlayıcı olduğu bir biyoreseptörde prob olarak kullanılır. Bu biyosensör, karmaşık bir karışımda tek bir molekül türünün varlığını ölçebilen analitik araçlar sağlamak için dikkate değer bir özgüllüğe sahiptir [38]. DNA bazlı biyosensör, virüs ve hastalık tespiti için klinik teşhiste potansiyel uygulamaya sahiptir [30].

#### 4.1.4. Hücre Tabanlı Biyosensör

Hücre tabanlı sensörler, canlı hücreyi biyospesifik algılama elemanı olarak kullanan ve canlı hücrenin hücre içi algılama yeteneğine dayanan bir tür biyosensördür. Hücre dışı mikroçevre durumu, fizyolojik parametre ve uyarın ile hücre arasındaki etkileşim yoluyla bir yanıt üretir. Bakteriler ve mantarlar gibi mikroorganizmalar, belirli molekülleri veya çevreleyen ortamın genel durumunu tespit etmek için hücre tabanlı biyosensörlerde kullanılabilir. Ayrıca, hücrelerde bulunan proteinler, belirli bir analitin tespiti için biyoreseptörler olarak da kullanılabilir [30]. Bu biyosensörün algılama limiti, ortamın fiziksel ve kimyasal parametrelerini kontrol etmek için esas olarak hücrenin uzun süre canlı kalabileceği doğal çevre koşulları tarafından belirlenir. Bununla birlikte, hücre bazlı biyosensörün başlıca sınırlamaları, sterilizasyon, ömür, biyoyuymululuk vb. gibi çeşitli koşullara bağlı olan hücrenin kararlılığıdır. Hücre tabanlı sensörlerin başarısını yöneten diğer bir konu, esas olarak, bozulmamış hücrelerin çoklu alıcı davranışından dolayı hücre tabanlı sensörün zayıf mikrobiyal sensör seçiciliğine sahip olduğu seçiciliğe bağlıdır [39]. Hücre bazlı biyosensörler, çözünen maddeler tarafından inhibisyona karşı daha az hassastır ve hücre ölümü olasılığı nedeniyle dar bir aralığı aşmamaları gerekmesine rağmen, enzim bazlı biyosensöre göre yetersiz pH ve sıcaklık değerlerine daha toleranslıdır. Enzimatik sensörlerden daha uzun bir ömür beklenebilir ve aktif hücrelerin izole edilmesi gerekmediğinden çok daha ucuzdur [40]. Hücre tabanlı sensörlerin tıbbi teşhis, çevresel analiz, gıda kalite kontrolü, toz endüstrisinde kimyasal-ilaç ve ilaç tespiti için ortaya çıkan araçlar haline geldiği bilinmektedir [30].

#### 4.1.5. Biyomimetik Biyosensör

Biyomimetik biyosensör, doğal bir biyosensörün işlevini taklit eden yapay veya sentetik bir sensördür. Bunlar, aptasensörlerin biyobileşen olarak aptamerleri kullandığı aptasensörleri içerebilir. Aptamerler; amino asitleri, oligosakkaritleri, peptitleri ve proteinleri tanımak için tasarlanabilen sentetik nükleik asit şeritleridir. Aptamerler ilk kez 1990'ların başında yapay nükleik asit ligandları olarak tanımlandı. Bu nedenle aptamerler, nükleik asit problemleri ile kimyasal olarak ilişkiliydi, ancak daha çok antikorlar gibi davranırlar ve diğer biyotanıma bileşenlerine kıyasla şaşırtıcı derecede çok yönlülük gösterdiler. Bir aptamerin, antikor bazlı biyosensörlere göre yüksek bağlanma etkinliği, hayvanların kullanımını ortadan kaldırması, daha küçük ve daha az karmaşık olması gibi avantajları mevcuttur. Aptamerlerin yüksek özgüllükleri, küçük boyutları, modifikasyon ve immobilizasyon çok yönlülüğü, yeniden üretilebilirlik veya hedef bağlama tarafından indüklenen konformasyonel değişiklik gibi özellikleri, çeşitli biyo-algılama formatlarını optimize etmek

için başarıyla kullanılmıştır [30]. Son zamanlarda klinik uygulama için biyomimetik sensör ve aptasensörde yeterli ilerleme kaydedilmiştir [41].

## 4.2. Transdüser

Transdüser (dönüştürücü), sinyal algılama sürecinde önemli bir role sahip olan biyosensörün bir bileşenidir. Ayrıca çok çeşitli fiziksel, kimyasal veya biyolojik etkileri yüksek hassasiyet ve ölçülen büyüklük için minimum bozulma ile elektrik sinyaline dönüştüren bir cihaz olarak tanımlanabilir [42]. Transdüserine dayalı dört tip sensör (elektrokimyasal, piezoelektrik, kalorimetrik, optik) yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır.

### 4.2.1. Elektrokimyasal Biyosensör

İletim elemanı olarak bir elektrotun kullanıldığı elektrokimyasal sensör, sensörlerin önemli bir alt sınıfını temsil eder. 1999 yılında IUPAC'ın yaptığı tanımlamaya göre, bir elektrokimyasal biyosensör; bir elektrokimyasal biyosensör, elektrokimyasal transdüksiyon elemanı ile doğrudan uzamsal temas halinde tutulan bir biyolojik tanıma elemanı kullanarak belirli kantitatif veya yarı kantitatif analitik bilgi sağlayabilen bağımsız entegre bir cihazdır. Elektrokimyasal biyosensörler temelde oksidasyon ve indirgeme reaksiyonlarından üretilen akımı ölçer. Üretilen akım, mevcut elektroaktif türlerin konsantrasyonu veya üretim/tüketim oranı ile ilişkilendirilebilir. Ortaya çıkan elektrik sinyali, hedef ve analit tarafından tanıma işlemi ile ilgilidir ve analit konsantrasyonu ile orantılıdır. Elektrokimyasal immünosensör alanında oldukça fazla çalışma mevcuttur [30]. Wang çalışmasında, elektrokimyasal biyosensörü klinik teşhiste yeni seviyelere getiren, hasta başı kanser teşhisi için elektrokimyasal tabanlı bir cihazın kullanıldığını bildirmiştir [43]. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışma, elektrokimyasal immünosensörlerin klinik analizdeki popülaritesinin giderek arttığını ve bunun kısmen gelişmiş sensör tasarımından kaynaklandığını ortaya koydu [44]. Belluzo ve arkadaşları, elektrokimyasal immünosensörün mevcut laboratuvar yöntemlerine kıyasla umut verici bir alternatif olduğunu ortaya koymuştur [45]. Literatürde mevcut olan diğer çalışmalar da elektrokimyasal biyosensörlerin hız, basitlik, düşük maliyet, yüksek hassasiyet ve nispeten basit enstrümantasyon gibi avantajları olduğunu vurgulamışlardır. Elektrokimyasal biyosensörler, bir biyotanıma olayı sırasında tespit edilen elektrokimyasal değişikliklerin doğasına bağlı olarak amperometrik, potansiyometrik, empedans ve kondüktometrik olmak üzere dört kategoride sınıflandırılır [30].



#### 4.2.2. Piezoelektrik Tabanlı Biyosensör

Piezoelektrik, ilk olarak 1880'de Curie kardeşler tarafından keşfedilen, merkezi olmayan kristal veya benzeri bir yapıdaki mekanik ve elektrik sistemleri arasındaki doğrusal etkileşim olarak açıklanabilir [30]. Esasen, piezoelektrik tabanlı biyosensör, salınan bir kristalin doğal bir rezonans frekansında rezonansa girmesi prensibiyle çalışır. Bir biyosensördeki temel öğeler, dönüştürücü ve biyotanıma öğeleridir. Bu nedenle, piezoelektrik biyosensörde transdüser piezoelektrik malzemeden (örn. kuvars) yapılı ve biyoalgılama malzemesi doğal bir frekansta titreşen piezoelektrik malzeme ile kaplanır. Frekans, belirli bir akım değeri üreten harici bir elektrik sinyali tarafından kontrol edilir ve hedef analit, algılama malzemesine maruz kaldığında, bağlanma/tepki, mevcut okumada toplanabilecek değişiklikler üretecek bir frekans kaymasına neden olur [30]. Bu sensörlerin hassas, taşınabilir ve gerçek zamanlı biyoalgılama için uygun olduğu belirtilmiştir [46]. İmmün algılama uygulamaları için geniş çapta uygulanmış ve benimsenmiştir [30]. Literatürde, piezoelektrik sensörün kolera toksin tanı tespiti, hepatit B, hepatit C ve gıda kaynaklı patojen tespiti gibi çeşitli uygulamalarda kullanıldığını bildiren makaleler bulunmaktadır [47-50]. Daha da önemlisi, piezoelektrik yöntemin hepatit B virüs DNA'sı için 8,6 pg/l ve kolera toksini tespiti için 25 ng/ml tespit limiti elde edilmesiyle çok hassas olduğu ortaya konulmuştur [49, 51].

#### 4.2.3. Kalorimetrik Tabanlı Biyosensör

1962'de Clark ve Lyons tarafından tanıtılan ilk enzim tabanlı biyosensörler, kalorimetrik tabanlı transdüksiyonun geliştirilmesine ilham vermiş ve araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Aslında, neredeyse tüm kimyasal ve biyolojik reaksiyonlar ısı alışverişini içerir. Bu nedenle, tüm biyokimyasal reaksiyonlarla sonuçlanan ısının üretilmesi ve emilmesi genel fikri, kalorimetrik tabanlı biyosensör teorisinin doğuşuna katkıda bulunmuştur. Kalorimetrik tabanlı biyosensördeki prensip, biyotanıma elemanı ile uygun bir analit arasındaki reaksiyonda, sıcaklıktaki değişikliklerin ölçülmesini içerir. Sıcaklıktaki bu değişiklik, tüketilen reaktanların veya oluşan ürünlerin miktarı ile ilişkilendirilebilir. Kalorimetrik cihazda, ısı değişimi bir termistör (genellikle metal oksit) veya termopil (genellikle seramik yarı iletken) kullanılarak ölçülür. Kalorimetrik tabanlı biyosensör, daha fazla hassasiyet için kolayca minyatürleştirilebilir ve mikroakışkan ile entegre edilebilir. Son zamanlarda gıda endüstrisinde ve çevresel izlemede kalorimetrik yöntem de kullanılmaya başlanmıştır [30].

#### **4.2.4. Optik Tabanlı Biyosensör**

Geçtiğimiz yıllarda, optik biyosensör hızlı ilerlemeler kaydetti ve gıda güvenliği, güvenlik, yaşam bilimi, çevresel izleme ve tıp gibi pek çok alanda kullanıldı. Bu transdüksiyon yöntemleri, hedefin/analitin farklı özelliklerini ölçebilir. Optik tabanlı biyosensör, etiketsiz, gerçek zamanlı ve paralel algılama sağlayabilir. Optik fiber ile entegre yüzey plazmon rezonansı veya floresans, optik tabanlı biyoalgılama için mevcut olan en popüler yöntemdir [30].

## Kaynaklar

1. Ali J, Najeeb J, Ali M.A, Aslam M.F, Raza A. Biosensors: Their Fundamentals, Designs, Types and Most Recent Impactful Applications: A Review. *J Biosens Bioelectron*. 2017, 8, 1000235.
2. Buenger D, Topuz F, Groll J. Hydrogels in sensing applications. *Prog. Polym. Sci*. 2012, 37, 1678-1719.
3. Haleem A, Javaid M, Singh R.P, Suman R, Rab S, Biosensors applications in medical field: A brief review. *Sensors International*. 2021, 2, 100100
4. Wang J. Zinc oxide nanocomb biosensor for glucose detection. *Appl. Phys. Lett*. 2006, 88, 3106.
5. Hinze S. Bibliographical cartography of an emerging interdisciplinary discipline: The case of bioelectronics. *Scientometrics* 1994, 29, 353-376.
6. Bhalla N, Jolly P, Formisano N, Estrela P. Introduction to biosensors. *Essays Biochem*. 2016, 60,1-8.
7. Hughes WS. The potential difference between glass and electrolytes in contact with the glass. *J. Am. Chem. Soc*. 1922, 44, 2860-2867.
8. Clark LC, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring cardiovascular surgery. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1962, 102, 29-45.
9. Li Y-CE, Lee IC. The Current Trends of Biosensors in Tissue Engineering. *Biosensors*. 2020,10,1-22.
10. Telefoncu, A. Biyosensörler. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları. 1999,1-280.
11. Mohanty S.P, Kougiianos E. Biosensors: A Tutorial Review. *IEE Potentials*. 2006, 25, 35-40.
12. Çolak Ö. Sakkaroz Tayini için Biyosensör Hazırlanması. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2014.
13. Updike S.J, Hicks G.P. Reagentless Substrate Analysis With Immobilized Enzymes. *Science*, 1967, 158, 270-272.
14. Wang J. Glucose Biosensors: 40 Years of Advances and Challenges. *Electroanalysis*. 2001, 13, 983-988.
15. Liedberg B, Nylander C, Lundstrom I. Surface-Plasmon Resonance for Gas-Detection and Biosensing. *Sensors and Actuators*, 1983, 4, 299-304.
16. Valle 'e-Be 'lisle A, Plaxco K.W. Structure-switching biosensors: inspired by Nature. *Current Opinion in Structural Biology*.2010, 20, 518-526.
17. Tetyana P, Shumbula P.M, Njengele-Tetyana Z. Biosensors: Design, Development and Applications (Chapter). Book:Nanopores, Edited by Sadia Ameen, M. Shaheer Akhtar and Hyung-Shik Shin. 2020, pp. 1-19.
18. Malhotra S, Verma A, Tyagi N, Kumar V. Bi-osensors: principle, types and applications. *Int. J. Adv. Res. Innov. Ideas Educ*. 2017, 3, 3639-3644.

19. Malik P, Katyal V, Malik V, Asatkar A, Inwati G, Mukherjee T.K. Nanobiosensors: Concepts and Variations. *ISRN Nanomaterials*. 2013, 1-9.
20. Grieshaber D, MacKenzie R, Voros J, Reimihult E. Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures. *Sensors*. 2008, 8, 1400-1458.
21. Chaubey A, Malhotra BD. Mediated biosensors. *Biosensors & Bioelectronics*. 2002, 17, 441-456.
22. Paddle BM. Biosensors for chemical and biological agents of defence interest. *Biosensors & Bioelectronics*. 1996, 11, 1079-1113.
23. Eggins B.R. Chemical Sensors and Biosensors. *Analytical Techniques in the Sciences*. *Batı Sussex: John Wiley & Sons Limited*, 2002, pp.1-4.
24. Thevenot DR, Toth K, Durst RA, Wilson GS. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. *Biosens. Bioelectron*. 2001, 16, 121-131.
25. Özöner Ş. Horseradish Peroxidase Enzimi Kullanılarak Amperometrik Fenol Biyosensörlerinin Geliştirilmesi, Doktora Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, 2010.
26. Eggins B.R. *Biosensors: An Introduction*. *Batı Sussex: John Wiley & Sons Limited ve Stuttgart: B. G. Teubner*, 1996, 1-13.
27. Sethi R.S. Transducer aspects of biosensors. *Biosens. Bioelectron*. 1994, 9, 243-264.
28. Keskin M, Arslan F. Biyosensörler. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*. 2020,1-2, 51-60.
29. Nikhil B, Pawan J, Nello F, Pedro E. Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry*, 2016, 60, 1-8.
30. Perumal V, Hashim U. Advances in biosensors: Principle, architecture and applications. *J. Appl. Biomed*. 2014, 12,1-15.
31. Leca-Bouvier B.D, Blum L.J. Enzyme for biosensing applications. In: Zourob, M. (Ed.), *Recognition Receptors in Biosensors*. Springer, New York. 2010, pp. 177-220.
32. David W.G, et al., Clinical applications of micro- and nanoscale biosensors. In: Gonsalves, K., Halberstadt, C., Laurencin, C.T. (Eds.), *Biomedical Nanostructures: Clinical Applications of Micro- and Nanoscale Biosensors*. Wiley, LN, 2008. p. 2008.
33. He Y, Zhang S, Zhang X, Baloda M, Gurung A.S, Xu H, Zhang X, Liu G. Ultrasensitive nucleic acid biosensor based on enzyme-gold nanoparticle dual label and lateral flow strip biosensor. *Biosens. Bioelectron*. 2011, 26, 2018-2024.
34. Lin L, Liu Q, Wang L, Liu A, Weng S, Lei Y, Chen W, Lin X, Chen Y. Enzyme-amplified electrochemical biosensor for detection of PML-RARa

- fusion gene based on hairpin LNA probe. *Biosens. Bioelectron.* 2011, 28, 277–283.
35. Donahue A.C, Albitar M. Antibodies in biosensing. In: Zourob, M. (Ed.), *Recognition Receptors in Biosensors*. Springer, New York. 2010, pp. 221–248.
  36. Fowler J.M, Wong D.K.Y, Halsall H.B, Heineman W.R. Recent developments in electrochemical immunoassays and immunosensors. In: Zhang, X., Ju, H., Wang, J. (Eds.), *Electrochemical Sensors, Biosensors and Their Biomedical Applications*. Elsevier, San Diego, 2008, pp. 115–140.
  37. Liu A, Wang K, Weng S, Lei Y, Lin L, Chen W, Lin X, Chen Y. Development of electrochemical DNA biosensors. *Trends Anal. Chem.* 2012, 37, 101–111.
  38. Brett A.M.O, DNA based biosensors. In: Gorton, L. (Ed.), *Comprehensive Analytical Chemistry XLIV: Biosensors and Modern Biospecific Analytical Techniques*. Elsevier, Amsterdam, 2005, pp. 179–208.
  39. Belkin S, Gu M.B. *Whole Cell Sensing Systems I: Reporter Cells and Devices*. Springer, Heidelberg. 2010.
  40. Struss A.K, Pasini P, Daunert S. Biosensing systems based on genetically engineered whole cells. In: Zourob M.(Ed.), *Recognition Receptors in Biosensors*. Springer, New York, 2010, pp. 565–598.
  41. Vallet-Regí M, Arcos D.A. *Biomimetic Nanoceramics in Clinical Use: From Materials to Applications*. RSC Publishing, Cambridge. 2008.
  42. Lowe R.S. Overview of biosensor and bioarray technologies. In: Marks, R.S, Lowe, C.R, Cullen, D.C, Weetall H.H, Karube I. (Eds.), *Handbook of Biosensors and Biochips*. Wiley, Weinheim. 2007.
  43. Wang J. Electrochemical biosensors: towards point-of-care cancer diagnostics. *Biosens. Bioelectron.* 2006, 21, 1887–1892.
  44. Wang Y, Xu H, Zhang J, Li G. Electrochemical sensors for clinic analysis. *Sensors*. 2008, 8, 2043–2081.
  45. Belluzo M.S, Ribone M.É, Lagier C.M. Assembling amperometric biosensors for clinical diagnostics. *Sensors*. 2008, 8, 1366–1399.
  46. Nicu L, Guirardel M, Chambosse E.D.R, Rougerie P, Hinh S, Trevisiol E, Francois J.M, Majoral J.P, Caminade A.M, Cattani E, Bergaud C. Resonating piezoelectric membranes for microelectromechanically based bioassay: detection of streptavidin gold nanoparticles interaction with biotinylated DNA. *Sens. Actuators B: Chem.* 2005, 110, 125–136.
  47. Skládal P, Riccardi C.D.S, Yamanaka H, Da Costa P.I. Piezoelectric biosensors for real-time monitoring of hybridization and detection of hepatitis C virus. *J. Virol. Methods*, 2004, 117, 145–151.

48. Chen S.H, Wu V.C.H, Chuang Y.C, Lin C.S. Using oligonucleotide-functionalized Au nanoparticles to rapidly detect foodborne pathogens on a piezoelectric biosensor. *J. Microbiol. Methods*. 2008, 73, 7–17.
49. Yao C, Zhu T, Tang J, Wu R, Chen Q, Chen M, Zhang B, Huang J, Fu W. Hybridization assay of hepatitis B virus by QCM peptide nucleic acid biosensor. *Biosens. Bioelectron*. 2008, 23, 879–885.
50. Serra B, Gamella M, Reviejo A.J, Pingarrón J.M. Lectin-modified piezoelectric biosensors for bacteria recognition and quantification. *Anal. Bioanal. Chem*. 2008, 391, 1853–1860.
51. Chen H, Hu Q.Y, Yue-Zheng Jiang, J.H., Shen G.L, Yu R.Q. Construction of supported lipid membrane modified piezoelectric biosensor for sensitive assay of cholera toxin based on surface-agglutination of ganglioside-bearing liposomes. *Anal. Chim. Acta*. 2010, 657, 204–209.