

Biyoteknolojide Biyosensör ve Biyoçip Uygulamaları

Zülfü Tüylek^{1*} 

ÖZET

Biyosensörler esas itibarıyla, bir biyo algılama materyali ve bir transdüser içerir. Biyolojik ve kimyasal etken maddelerin tespitinde kullanılır. Enzimler, antikorlar, nükleik asit çalışmaları, hücreler, dokular ve organelleri içeren biyolojik algılama malzemeleri, elektrokimyasal, optik, piezoelektrik, termal ve manyetik cihazlar gibi hedef analitleri ve transdüserleri seçici olarak tespit edebilir ve nicel olarak görüntüleyebilir. Biyoçipler, biyolojik olarak kullanılabilen mikroişlemciler olarak tanımlanır. Bir biyoçip, ultraminyatürize test tüpleri seti olarak algılanabilir. Bu sistem pek çok testin aynı anda ve çok hızlı bir biçimde yapılabilmesine imkân sağlar. Biyoçip aynı zamanda, bir numuneden birçok farklı bölgeye bakabilme avantajı da sunar. Son yıllarda biyomedikal uygulamalarında biyosensör ve biyoçipler sıklıkla tercih edilmektedir. Çünkü biyosensörler ve biyoçipler hastalıkların erken tanısında ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir yere sahiptir. Nanoteknoloji veya chip teknolojisi kullanılarak geliştirilen yeni nesil biyosensörler, sonuçların daha kolay izlenmesi ve değerlendirilmesini sağlamaktadır. İnsanlar atomları anlamaya, atomları yeniden düzenlemeye, birçok yapıyı atomik (mikro, nano vb. Ölçeklere) boyutlara indirgemeye çalışırken birçok icat ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri şüphesiz MEMS teknolojisidir. Bu çalışmada, biyosensör ve biyoçip uygulamaları üzerine yapılan çalışmalar incelenmiştir. Yeni teknolojinin kullanım alanları araştırılmıştır. Biyosensör ve biyoçip alanında yapılan uygulamalar incelenmiştir.

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş
07 Şubat 2021
Kabul
17 Mart 2021

ANAHTAR KELİMELER

Biyosensör,
Biyoçip,
Biyomalzeme,
Sağlık

Biosensor and Biochip Applications in Biotechnology

ABSTRACT

The biosensors essentially comprise a biosensing material and a transducer. It is used in the determination of biological and chemical active substances. Biosensing materials including enzymes, antibodies, nucleic acid studies, cells, tissues and organelles can selectively identify and quantitatively display target analytes and transducers such as electrochemical, optical, piezoelectric, thermal and magnetic devices. Biochip, at the same time offers the advantage looking at many different regions from one sample. In recent years biosensors and biochips have been frequently preferred in biomedical applications. Because biosensors and biochips have an important place in the early diagnosis of diseases and the promotion of quality of life. New generation biosensors, developed using nanotechnology or chip technology, provide easier monitoring and evaluation of results. Many inventions have arisen as people try to understand atoms, rearrange atoms, and reduce many structures to atomic (micro, nano, etc.) dimensions. One of them is undoubtedly MEMS technology. In this study, studies on biosensor and biochip applications are examined. The areas of use of the new technology have been researched. Biosensor and biochip applications have been examined.

ARTICLE HISTORY

Received
07 February 2021
Accepted
17 March 2021

KEY WORDS

Biosensor,
Biochip,
Biomaterial,
Health

¹ Malatya Turgut Özal University, Yeşilyurt MYO, Electronics and Automation Department, Malatya / Turkey

*Corresponding Author: Zülfü Tüylek, e-mail: zulfu.tuylek@ozal.edu.tr

Giriş

Günümüzde biyosensör teknolojileri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen gelişmeler dikkat çekmektedir. Dikkat çekici gelişmeler incelendiğinde biyolojik ve kimyasal ajanların tarımsal üretimi, gıda işleme ve çevresel izlenmesi yanında klinik teşhisler, ilaç testi, biyolojik işleme ve biyolojik savaş gibi faaliyetlerin yürütüldüğü görülmektedir [1]. Canlıların ekolojik sistemdeki değişiklikleri algılamaları ve bunlara cevap vermeleri, biyosensörlerin gelişiminde ana çalışma alanını oluşturmuştur. Biyolojik bir tepkiden bir sinyal formu üretmek için bir araç olarak görev görür [2]. Canlılar, yaşadıkları ortamdaki değişiklikleri algılama ve yaşamlarını devam ettirebilmek için değişime ayak uydurmak zorundadır. Bu algılama mekanizması, laboratuvarında biyosensörlerin (yapay koşullarda) geliştirilmesi için temel oluşturmuştur. Yapılan araştırmalar sonucu mikroelektronik alanında elde edilen gelişmeler ve biyolojik yapıların olağan üstü duyarlılıkta cevap verme kapasiteleri keşfedilmiştir. Bu sayede biyosensör teknolojisi hızla gelişmeye başlamıştır. Biyosensör teknolojisi, moleküler tanımlama ve çoğu biyokimyasal reaksiyonun sinyal işleme ve iletimini güçlendirmek için elektronik ve optik teknolojinin yeteneği ile entegrasyonunu mümkün kılmıştır [3]. Bu hızlı gelişme sayesinde birçok farklı tipte biyosensör geliştirildi ve üretim aşamasına geçildi. Günümüzde biyosensörlerin farklı alanlarda kullanılan birçok uygulaması karşımıza çıkmaktadır. Bu geliştirilen biyosensörler, tıp, eczacılık, gıda güvenliği, çevre kirliliği, askeri uygulamalar gibi birçok alanda kullanım imkânı bulmaktadır. Örneğin nanotıp alanında, biyosensörler ve minyatür yapılar (biyoçip) geliştirilmiş ve erken teşhis (nanodiagnostik) uygulamalarında kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknolojilerin geliştirilmesi sayesinde tanı testleri, tıbbi tanı alanında yakın gelecekte teşhis amaçlı olarak kullanılacak birçok biyoçiplerin yaygınlaşmasına neden olacaktır. Araştırmalar sonucunda biyoçipler, karmaşık yapıları genetik bilgileri kısa sürede çözümleyebilecek hale geleceklerdir. Günümüzde nükleik asit prob sensörler, bir bireyin genetik yapısını araştırmak ve genetik hastalıklarla ilişkili genlerin veya mutant genlerin görünümünü sunmak için kullanılmaktadır [4]. Biyoçiplerde elde edilen ilerlemeler sayesinde idrarda, kanda ve tükürükte bulunan DNA ile etkileşime giren belli bir virüsü, bakteriyi ya da belli bir hastalığa ilişkin kalıtsal öğeleri belirlemek çok daha kolaylaşacaktır. Günümüzde kullanılan DNA biyosensörleri ile DNA-ilaç etkileşimleri başarıyla gerçekleştirilmektedir. Bu gerçekleştirme işlemi DNA'nın elektroaktif baz (guanin/adenin) sinyali veya analiz edilecek ilacın elektrokimyasal sinyali yoluyla

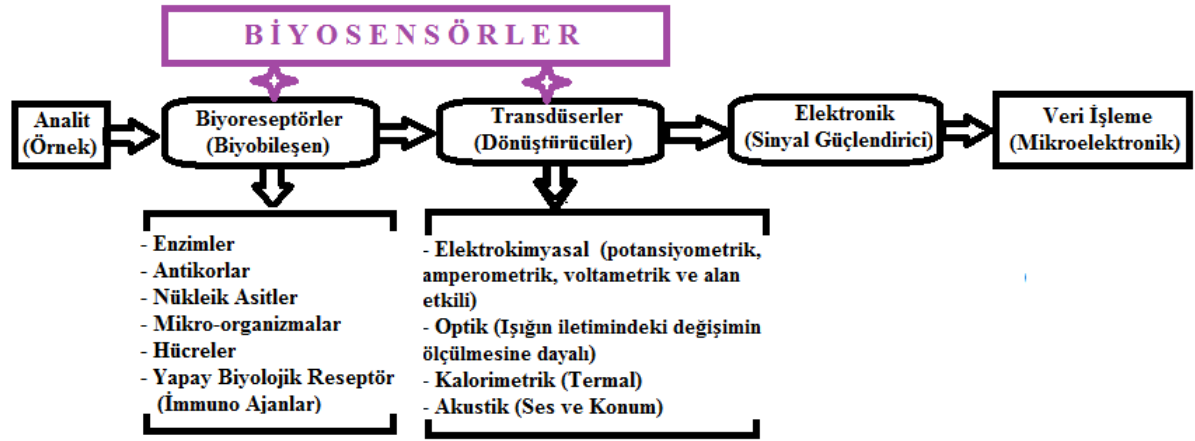
sağlanmaktadır. Sinyallerde gözlenen değişimler sonucu DNA-ilaç etkileşimi hakkında veriler elde edilebilmektedir [5]. Biyosensör gelişimi için reseptör seçimine, farklı transdüksiyon tekniklerinin kullanımına ve biyosensörün gıdalardaki uygulamaları için hızlı tarama stratejilerine ve çevresel güvenlik ve izlemeye özel vurgu yapmak önemlidir. Bu nedenle biyosensör üretimi, uygulama çeşitliliğini sağlamak için önemlidir [6]. Biyosensör immobilizasyonunu geliştirmek için altın, gümüş, silikon ve bakır nanopartiküller, grafit, grafen ve karbon nanotüpler gibi karbon bazlı malzemelerden geniş bir yelpazede nanomateryaller kullanılmaktadır. Ek olarak, nanopartikül bazlı malzemeler elektrokimyasal ve diğer biyosensör türlerini geliştirmek için büyük hassasiyet ve özgüllük sağlar. Metalik nanopartiküller arasında, altın nanopartiküller, oksidasyona karşı stabiliteleri nedeniyle potansiyel kullanıma sahiptir [7].

Farklı alanlardan bilim adamlarının katkılarıyla kimya, fizik, biyoloji, bilgisayar ve mühendislik gibi yeni çok disiplinli alanlarda geniş ölçekli yaratıcı biyosensör geliştirme fırsatları ortaya çıktı. Biyoteknoloji şirketlerinin bu alanla ilgili birçok Ar-ge çalışması yürütmekte oldukları görülmektedir. Öncelikle klinik teşhisler, kan örneklerinin analizi, bulaşıcı hastalıkların teşhisi, tarımsal üretim, gıda analizi ve çevresel izleme gibi birçok alanda biyolojik ve kimyasal maddelerin tespitinde çalışmaların yoğunlaştığı görülmektedir [8]. Yapılan çalışmalarda göze çarpan amaçlardan birisi tek kullanımlık biyoçiplerin üretilmesidir. Günümüzde farklı alanlarda kullanılan tek kullanımlık birçok biyoçiplerin üretildiği ve kullanım kolaylığı sağladığını görmekteyiz. Örneğin kanda bulunan hepatit gibi birçok virüsün tanısını yapmaya yönelik üretilen biyoçipler bunlardan sadece bir tanesidir. Canlı vücudunun önemli öğelerinden olan görme, duyma, koku alma, tatma, dokunma gibi algılama sistemleri en mükemmel doğal biyolojik sensörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu biyolojik sensörler, biyosensör ve biyoçip araştırmaları için güzel örnekler teşkil edecek uygulamalar içermektedir. Makalemizde biyosensör ve biyoçip uygulamaları üzerinde durulacaktır.

Biyosensör Teknolojisi ve Uygulama Alanları

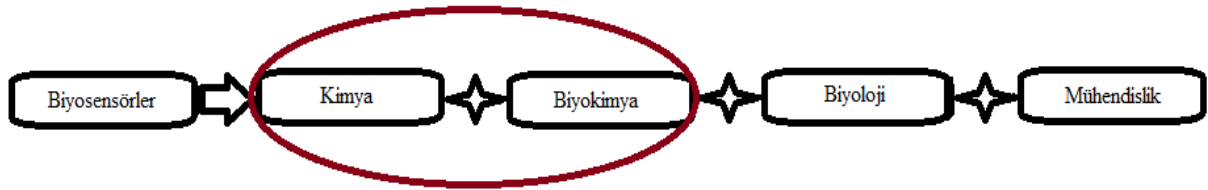
Canlılar ekolojik sistem içerisindeki değişimleri anında algılar ve yaşamlarını sürdürebilmek için bu değişimlere ayak uydurmaya çalışırlar. Yapılan araştırmalara bakıldığında canlıların hayal bile edilemeyecek ölçüde duyarlık performansı sergiledikleri tespit edilmiştir. Örneğin köpeklerde koku alma duyarlık performansının insanlara göre 100.000 kat daha fazla olduğu görülmüştür [9]. Kelebeklerin, eşlerinin

yaydığı birkaç molekölü algıladıkları saptanmıştır. Alglerin zehirli maddelere karşı oldukça duyarlı oldukları görölmüştür. Yılan balıkları tonlarca suda, birkaç damla yabancı maddeyi anında tespit ederler. Bu örnekleri saymakla bitirmemiz mümkün değildir. Canlılarda bu uyarıları tespit etmeyi mümkün kılan biyolojik maddelerin analiz sistemlerinin bir araya getirilmesi sayesinde biyosensör yapılar geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır [10]. Biyosensörlerle ilgili bir tanımlama yaparken parçalayıp anlamlandırma yöntemini kullanmak yerinde olacaktır. Biyo kelimesi biyolojik sistemler ve objeler, canlılık ya da yaşam anlamına gelmektedir. Sensör kelimesi ise algılama, algılayıcı anlamına gelmektedir. Şimdi bu iki kelimeyi bir araya getirdiğimizde biyolojik sistem ve objelerin algılanması anlamı ortaya çıkmaktadır. Bu da biyosensörlerin tanımına karşılık gelmektedir. Biyosensörler, biyoaktif bileşenin seçici olarak analiz edilecek element ile etkileşimi sonucu üretilen sinyalin, bir algılayıcı tarafından birleştirilmesi ve ölçülmesi olarak tanımlanır. International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği) tarafından yapılan tanım ise bir kimyasal bileşiğe verilen biyolojik bir yanıtı optik, termal ya da elektrik sinyallerine dönüştüren cihazlar şeklinde yapılmıştır [11]. Biyosensörler temelde biyoaktif tabaka (biyoreseptör), dönüştürücü (transduser) ve elektronik parçalardan oluşur. Biyoaktif katman genellikle analiz edilecek madde (analit, örnek) ile seçici olarak etkileşime giren biyoaktif bir bileşenden oluşur. Dönüştürücüler, gerçekleşen etkileşimden kaynaklanan biyokimyasal veya fizikokimyasal sinyalleri elektrik sinyallerine dönüştürmek ve verici sistemlere iletmek için tasarlanmıştır. Elektronik bölümde iletilen sinyal, amplifikatörler, sinyal işleme, kaydediciler ve göstergeler gibi sistemlerden oluşur ve elde edilen veriler okunabilir bir şekilde görüntülenir [12]. Bu yapılarda hücreler, bir dönüştürücünün kaydedip iletebileceği elektrokimyasal tepkiyi gösteren çok çeşitli analitlerle etkileşime girebilir (tüm hücre tabanlı biyosensör ilkesi). İyi hassasiyetleri, yüksek seçicilikleri ve algılama yetenekleri sayesinde bu biyosensörler, çevresel izleme, gıda analizi, farmakoloji, ağır metallerin tespiti, pestisit, organik kirleticiler ve ilaç taramasında başarıyla kullanılmaktadır [13]. Biyoaktif katman, dönüştürücü ve elektronik bileşen yapılarını incelediğimizde Şekil 1'in oluşturulması yerinde olacaktır.



Şekil 1 Biyosensör bileşenleri

Biyosensörleri tanıyıcı, çevirici ve elektronik bölüm şeklinde tanımlamak yerinde olacaktır. Tanıyıcı bölüm, tanıyan (ligand) ile tanınanın (analit) etkileştiği bölümdür. Yani biyoaktif tabakadır. Çevirici, gerçekleşen etkileşim sonucu oluşan değişimi elektrik sinyaline dönüştürür. Bu işlemi gerçekleştiren sistemler ise dönüştürücülerdir. Elektronik bölüm ise oluşan elektrik sinyalinin değerlendirme işlemi yaparak sinyali okunabilir veriye dönüştürür. Tanıyıcı bölümde, immobilize edilmiş ligandların varlığı söz konusudur. Bu ligandlar biyolojik materyal olduğunda (enzim, antikor/antijen, oligopeptit, mikroorganizma) sistemler biyosensör olarak adlandırılır [14]. Canlıların çevrelerindeki değişimi algılamaları ve bunlara yanıt vermeleri için altyapı olarak kullandıkları biyolojik sistemler, biyosensörlerin geliştirilmesi için temel oluşturmuştur. Bunun yanında kimya, biyokimya, biyoloji, mühendislik gibi (şekil 2) birçok bilim dalındaki bilgi birikiminden faydalanılmıştır. Böylece biyolojik sistemlerin seçicilik özellikleri ile mikroelektronik tekniklerin işlem yeteneklerinin birleştirilmesi sonucu geliştirilmiş biyoanalitik cihazlar elde edilmiştir.



Şekil 2 Biyosensörler alanında gerçekleşen etkileşim

Biyosensör tasarımı ilk olarak kandaki glukoz seviyesinin ölçümüyle başlamıştır. Sonrasında biyosensörlerde elektron alıcı olarak elektron alış-verişinin gerçekleştiği

kimyasal tepkimeler kullanılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda enzimin indirgenme yükseltgenme merkezi ile elektrot yüzeyi arasında doğrudan elektriksel iletişim sağlanmıştır. Biyosensörlerde gelinen bu son nokta sayesinde indirgenme yükseltgenme araçlarına gereksinim kalmamıştır. Biyosensörlerde biyobileşenlerde, doku kültürleri, mikroorganizmalar, organeller, antikorlar ve nükleik asitler ile enzimler kullanılmaya başlanmıştır. Geliştirilen bu yeni yapılar, ölçme yöntemlerine göre amperometrik, potansiyometrik, termal, piezoelektrik, akustik ya da optik sensör olarak sınıflandırılmıştır. Günümüze kadar yaklaşık 180'in üzerinde farklı madde için biyosensör hazırlanmıştır. Bunların içerisinde ancak bugün yaklaşık 25 tanesi ticari amaçlı olarak üretim aşamasına geçmiştir. Örneğin genetiği değiştirilmiş organizmaları yeni biyoteknolojik yöntemlerle bitkilere aktararak, bu bitkileri bu alanlarda en temel anlamda yetiştirmek mümkündür. Bu çalışmalarda, canlı organizmaların çeşitliliği, yani biyoçeşitlilik ortaya çıkmaktadır. Tarımdaki biyoçeşitlilik, biyoçeşitliliğin tüm gıda ve tarımla ilgili bileşenlerini içerir [15]. Biyosensörlerde tanıyıcı olarak hayvan ve bitki hücreleri kullanılmaktadır. Ayrıca soğuğa adapte olmuş bazı organizmalar, mikrobiyal kontaminasyonu önlemek, hücre dokularının dondurularak korunmasını artırmak ve dondurulmuş gıdaların dokusunu ve lezzetini korumak için gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [16]. Karaciğer hücre fonksiyonları birçok biyokimyasal başka türlere çevirdiğinden biyosensörler için en ideal uygulama alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hücrelerdeki ilk uygulama karaciğer dokusu arjininin tanısında kullanılmıştır. Karaciğer hücreleri arjini sensör yüzeyine konularak önce ornitin ve üreye çevrilmiş, sonra üre üreaz ile amonyağa dönüştürülmüş ve amonyak elektrodu ile ölçüm gerçekleştirilmiştir. Yüksek özelliğe sahip biyosensörler, renkli ve bulanık çözeltilerde geniş derişim aralığı içerisinde doğrudan ölçüm yapabilme imkân sağlar. Fakat biyobileşenlerde pH, sıcaklık, iyonik güç gibi çevresel şartlar biyosensörlerin kullanım ömrünü kısaltmaktadır. Biyosensör uygulama alanları tıp, eczacılık, tarım, gıda, çevre kirliliği, savunma sanayi gibi birçok endüstriyel kullanıma sahiptir [17]. Otomasyon ve kalite kontrolü gibi çalışmalarda önemli rol oynamaktadır. Sensör alanında en iyi pazara sahip olan biyomedikal cihaz biyosensörlerdir. İlk uygulanan biyosensörler enzim sensörlerdir. İlk olarak şeker hastalığını teşhisinde, kan ve idrarda glukoz tayininde kullanılmıştır. Ayrıca vücuttaki glukoz, üre, şeker gibi biyolojik ürünlerin takibi yapılmakta ve kanserlerin izlenmesi ve mikrobiyal ajanların tespiti amacıyla da

kullanıldığı görülmektedir [18]. Enzim elektrodlarının tıbbi analizörlere takılmasıyla yoğun bakım ünitelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Biyoteknolojide kullanılan enzim biyosensörleri başta glukoz olmak üzere monosakkaritler, amino asitler, organik asitler, üre ve alkol tayininde kullanılır. Kötü amaçlı kullanılan ilaçlar ve uyuşturucu maddelerle mücadelede biyosensör uygulamalarına da rastlanmaktadır [19]. Sensörlerde bulunan biyobileşenler; enzimler, mikoorganizmalar, organeller, doku bölümleri, antikorlar, nükleik asitler ve biyolojik zarlara gömülü kimyasal reseptörler olarak kullanılır. Uygun enzimin bulunmaması ya da enzimin kararsız olması durumunda bir maddenin tayini için hücre sistemleri ve mikroorganizmalar kullanılır. Dönüştürücüler, reseptörlerin biyolojik tepkisini ölçerek fiziksel sinyale dönüştürür. Biyokimyasal reaksiyon düşünülerek dönüştürücü seçimi yapılır. Elektrodlar ise amperometrik ve potansiyometrik ölçüm sırasında kullanılır ve burada hedef analittir [15]. Günümüzde piyasada kullanılan biyosensörlerin çoğu amperometrik enzim biyosensörlerdir. Amperometrik biyosensörler referans elektroda sabit bir potansiyel uygular ve elektrod yüzeyindeki akımın ölçülmesi işlemi sırasında kullanılır. Amperometrik biyosensörler redoks enzim tabanlıdır. Tercih edilmelerindeki en büyük nedeni yağ asitleri, şekerler, amino asitler, aldehitler ve fenoller üzerinde etkileşebilen oksidoredüktaz enziminin kolay şekilde temin edilebilmesidir. Potansiyometrik biyosensörler ise membran boyunca oluşan potansiyel farkı analiz eder ve derişimi hakkında bilgi taşımakta kullanılır [20]. Günümüzde biyosensörlerin çok farklı kullanım alanları mevcuttur. Biyosensörler, biyolojik veya kimyasal etken maddeye seçici, hızlı ve sürekli olarak bağlanarak reaksiyona girmelidir. Bunu sağlayabilmesi için ise şu özelliklere sahip olması gerekmektedir.

- Biyoaktif ve biyoalgılama materyalinin bulunması gerekmektedir.
- Bu materyaller ilgilenilen öğeleri ya da analitleri tanıyabilmelidir.
- Biyoalgılama malzemesi dönüştürücü ile yakın temas içerisinde bulunmalıdır.

Genel olarak, bir biyosensör biyolojik, kimyasal ya da biyokimyasal sinyali ölçer ve işlenebilir elektrik sinyaline dönüştürür. Sonra elektriksel sinyal kimyasal veya fiziksel dönüştürücüyle birleştirilir. Algılama materyali içeren görüntüleme cihazı yardımıyla sonuçlar gösterilir [21]. Bu nedenle biyosensörlerin özellikleri ve kullanıldığı ortamda bulunan şartlar önemlidir. Ayrıca algılayıcı seçiminin de göz önünde bulundurmamak gerekmektedir. Biyosensörlerdeki işlem basamakları, veri temini ve kontrolü, veri tabanı ve modelleme, ağ bağlantısı ve kablosuz iletişim gibi birimlere ihtiyaç duyar.

Biyogölleme materyallerinin dönüştürücülere bağlanması aşamasında etkin sabitleme tekniği kullanılır [22]. Örnekleme akışı, belirli ve tespit edilebilen sinyallerin alınması esnasında hedef analitin ayrıştırılması ve konsantrasyonu kritik önem taşır. Daha minyatür (biyoçip) biyosensörlere doğru gidildikçe, gelişmiş mikro ve nano üretim tekniklerine ve yazılımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Biyosensörler örnekleme, algılama, çevirme ve hesaplama içeren yapılara sahiplerdir. Bu teknolojik yapılar biyoloji, kimya ve mühendislik yaklaşımları üzerine bina edilmiştir [23]. Nanotellerin ince yapısı, çevreyi ve ayrıca vücut içi algılamayı incelemek için uzak nanobiyosensörleri geliştirmek için önemli bir faktör olmaya devam ediyor [24]. Günümüzde nanoteknoloji ya da chip teknolojisi kullanılarak geliştirilen ve modern zaman biyosensörleri olarak adlandırılan yeni nesil biyosensörlerin kullanıldıkları görölmektedir. Bu biyosensörler sayesinde sonuçların daha kolay izlenmesi ve değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Gelişmiş teknolojiler kullanılarak bir objeye biyoçip yerleştirildiğinde, tespit aşamasında ortaya çıkan değişimleri hastaneye gitmeye gerek kalmadan takibi mümkün olmaktadır. Örneğin nanoteknoloji alanında nükleotit çoğaltma ve görüntüleme tekniklerinde elde edilen gelişmeler sayesinde, günümüzde nükleotit temelli biyosensörler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [25, 26].

Biyosensörlerin gelecekte önemli iletişim kurma teknikleri içerisinde süperoksit ve nitrik oksit (NO) bileşenleri yer alacaktır. Böylece kısa ömürlü hormonlar ve nörotransmitterler (uyarıcılara tepki) sayesinde, doğal ortamlardaki düşük konsantrasyonlu maddelerin tayini mümkün olacaktır. Ayrıca biyolojik ya da biyolojik kökenli materyaller kullanıldığı büyük ölçekli üretim süreçlerin nükleik asit düzeyinde izlenmesi, ilaçların alıcılara etkisi ve özellikle alıcı / verici etkileşimi gelecekte biyosensörlerin önemli tıbbi uygulamaları arasında yer alacaktır [27]. Aynı zamanda biyolojik sistemler kullanılarak, proteinler arası ilişkilerin anlaşılması ve insan genom projesinin devamı olan protein analizi çalışmalarında kullanılan biyosensörlerin geliştirilmesi ve çeşitliliğinin artırılması da hedeflenmektedir. Genom projesi çerçevesinde, hastalığa sebep olan bakteri ve mikroorganizmaların genetik kodları ilaç geliştirme aşamasında kullanıldığında bazı ilaçların ilaç yerine zehir oluşumuna sebep olduğu görülmüştür [28].

Belirtmiş olduğumuz bu araştırma/geliştirme çalışmaları günümüzde birçok biyosensör özelliğinin geliştirilmesinde basamak teşkil ettiği görölmektedir. Bu çalışmalar sayesinde günlük hayatta yaşam kalitesini artıracak birçok uygulama ve araştırma yönelik

çalışmalar yapılmaktadır. Bunun sonucu olarak yeni biyosensörler geliştirilmekte ve kullanım izinleri alınmaktadır. Ticari boyut kazandığında ise yaygın olarak birçok alanda kullanıma sunulmaktadır. Araştırmalar sonucu geliştirilen katyonik polimerler, esneklik ve kolay sentez dahil olmak üzere benzersiz özellikleri nedeniyle genleri iletmek için viral olmayan vektörler için bir araç olarak kullanılmaya değer kabul edilir. Fizyolojik olarak elektrostatik kuvvet çekimi yoluyla DNA gibi makromoleküllerle temas halindedir [29]. Yarı iletken kuantum noktalarının, makromoleküller (DNA-RNA protein) ve insan hücreleri için iyi duyarlı, basit, seçici ve hızlı büyüyen biyosensörlerin sentezi için başlangıç araçları olarak yaygın şekilde kullanıldığı görülmektedir [30]. Ancak biyosensörlerin üretimini engelleyen bazı faktörler vardır. Bunlar biyoreseptörlerin, antikörlerin ve enzimlerin uzun vadeli stabilizasyon sorunları, sensörlerin mikroptan arındırılabilmesi, canlı yapılardaki uygulamalarda biyouygunluk sorunları, diğer maddelerle spesifik olmayan adsorbsiyonlar, enzim bazlı biyosensörlerde immobilizasyon ve mediatör sorunları, gıdalardaki diğer bileşenlerden kaynaklanan etkileşimin azaltılmasındaki sorunlar, sensörlerin küçültülmesindeki sorunlar sayılabilir. Biyosensörlerde ortaya çıkan olumsuzlukları gidermek amacıyla multidisipliner yaklaşım yöntemine gerek duyulmaktadır. Bunun içinde biyologlar, kimyagerler, fizikçiler, elektrik-elektronik mühendisleri ve tasarım mühendisleri arasında işbirliği yürütülmektedirler. Yine de bu teknolojinin arzu edilen düzeyde yaygınlaşması çok uzak değildir [31]. Biyosensörlerde sterilizasyon işlemi birçok açıdan önemlidir. Korumasız olan sensör bölümünde analitten kontamine olabilecek mikroorganizma ya da enzimlerin oluşturacağı sorunlar dikkate alınmak zorundadır. Diğerleri ise biyosensör materyalinden oluşan sızıntı ya da kontaminasyon etkisi ile ortaya çıkabilir. Ayrıca biyosensör hazırlığının uzun sürmesi, moleküler biyolojik süreçler hakkında yetersiz bilgi gibi sorunlar biyosensör kullanımının yaygınlaşmasının önünde önemli bir engeldir [32]. Son yıllarda, moleküler biyolojideki biyoteknolojik gelişmeler, ilk RT amplifikasyon adımını takiben döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) gibi hızlı testlerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Umut verici bir ticari LAMP tabanlı hızlı tespit testi olan ID NOWTM COVID Testi, pozitif sonuç için 5 dakika ve negatif sonuçlar için 13 dakika gibi kısa bir sürede hızlı sonuç geri dönüşü olmaktadır [33].

Biyochip Teknolojisi ve Uygulama Alanları

Son yıllarda, mikroakışkanların analitik teşhis alanında yapılan birçok uygulamasının bulunduğu görülmektedir. Farklı seviyelerde disiplinlerarası çalışan araştırmacılar için mikroakışkan çip teknolojisinin yaygınlaşması ve kolay ulaşılabilir olması önemlidir. Bunun için viskozite ve elastisiteyi bir arada barındıran PDMS (Polydimethylsiloxane), organik ve hidrofobik yapılara ihtiyaç duyulur [34]. Bu yapılar günümüz teknolojisinde en çok tercih edilen mikroakışkan çip malzemesi olarak kullanılmaktadır. Bu tip mikrofabrikasyon cihazları Lab-on-a-chip (çip üzerinde laboratuvar) olarak tanımlanmaktadır. Bu entegre sistemler “Lab-on-a-chip” (LOC) veya “mikro toplam analiz sistemleri” (μ TAS) olarak da bilinir. Mikroakışkan bazlı LOC cihazları genellikle biyomedikal araştırma ve yaşam bilimlerinde bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir [35]. Basit bir alt tabaka üzerinde kimyasal ve biyokimyasal laboratuvara ait önemli bileşenler yer almaktadır. Lab-on-a-chip teknolojiler, çip üzerinde aktif duylulara hakim olan yapıların tam işlevsel örneği olduğu için etken madde taşıyıcı sistemler (ilaç taşıyıcı sistemler) içerisinde önemli yere sahiptir [36]. Dünya üzerinde sağlık kaynaklarının sınırlı olması nedeniyle düşük maliyetli, taşınabilir, hızlı teşhis, kullanımı için uzman personel gerektirmeyen analitik cihazlar tercih edilmektedir. Bu gerekçeler göz önünde bulundurularak Lab-on-a-chip uygulamalarında ve diğer biyolojik analiz kullanımlarında mikroakışkan cihazlar; cam, PDMS (polidimetilsilokzan), silikon, plastik ve diğer polimerler üzerine kanallar kalıplanarak ya da aşındırılarak üretilir. Günümüzde, bu tür uygulamalarda kâğıt tabanlı mikroakışkan teşhis cihazları kullanılmaktadır. Kâğıt bazlı mikroakışkan cihaz tasarımında genellikle yüzey olarak emici, soğurucu özelliğe sahip kromatografi kâğıdı kullanılmaktadır [34]. Günümüzde biyoçipler, farklı amaçlar için birçok biyolojik analitin hızlı taranmasında kullanılan, küçük, katı destek yüzeyler üzerinde küçültülmüş test bölgeleri içeren ve sinyalin iletilmesi amacıyla yarıiletken yapıları DNA, protein, antikor gibi biyolojik maddeler kullanan eşzamanlı biyokimyasal tepkimeler gerçekleştiren tümleşik elektronik ya da mikromekanik cihaz kısımlarından oluşan bir donanıma sahiptir. Etkin yüzey alanı yaklaşık birkaç cm^2 büyüklüğünde olan ve binlerce gen analizini yapabilme özelliğine sahip olan bir teknolojidir. Elektronik alanında kullanılan çipler örnek alınarak geliştirilmiştir. Bu nedenle hazırlanması esnasında kullanılan malzemeler ve kullanılan teknikler benzerlik göstermektedir. Biyoçip teknolojisini kararlı bir şekilde yanıt

vermesini sağlamak için elektronik kısmın ayarlanması iyi yapılmalı ve sistemin takip edilmesinin sağlanması gerekir [37].

Canlılardaki biyokimyasal olayları yürüten protein ve birçok biyomolekülün (Polisakkarit ve nükleik asitler gibi) tanınması, sahip oldukları fonksiyon ve etkileşimlerin açığa çıkarılması için yeni yöntem ya da tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla geliştirilen Biyoçip/biyosensör teknolojisi en önemli alanlardan sayılsa da henüz kendisinden istenilen ölçümleri kolay, hızlı, duyarlı ve ekonomik boyutta yerine getirmek için yeterli sayıda yöntem ve cihazları kapsayacak düzeye ulaşamamıştır [38]. Günümüzde biyoçip hazırlama yöntemlerinden biri olan ve kendiliğinden düzenlenen tek tabakalı (self assembled monolayers) farklı yüzeyler üzerinde gerçekleştirilen nanoboyutlu tasarımlara ait araştırmalar yapıldığı görülmektedir. Herhangi bir çevresel değişimin etkisi olmaksızın kendi kendine oluşabilen düzenleme yöntemleri, biyoçip teknoloji uygulamalarında önemli bir kıstas olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüzey üzerine yapılan çeşitli uygulamalarda izlenecek yolun ortam etkilerinden uzak olması gerekmektedir. Ayrıca işlemlerin kolay gerçekleşmesi, kullanılan yöntemin ucuzluğu, moleküle ilgili düzenlemeler ve istenilen tasarımlar diğer dikkat edilmesi gereken unsurlardır [39]. Bu yeni teknoloji üzerindeki ilk uygulamanın, meme kanseri üzerinde yapıldığını görmekteyiz. Çünkü meme kanseri bugün kadınlar arasında en sık görülen kanser çeşididir. Yaklaşık olarak her on kadından biri, yaşamının belli bir periyodunda meme kanserine yakalanma riski taşımaktadır. Bu sebeple, meme kanseri tanısında alışıl gelen düzen içinde yapılan fiziksel muayene, ultrasonografi ve mamografi gibi tetkikler önemlidir [40].

Biyoçip teknolojisinde gerçekleştirilen ilk ticari ürün Gene Chip ® adlı Affymetrix firmasının Lipshutz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma üzerine kurularak geliştirilen DNA çip'idir. Günümüzde hem DNA hem de protein çipleri üreten birçok şirket faaliyet göstermektedir. Bu firmaların elektronik alanı için ürettikleri çiplerde biyoçip malzemesi olarak uzun yıllardır silikon kullandıkları görülmektedir. Ayrıca, cam, silisyum dioksit (SiO₂) ve plastik gibi malzemelerin kullanımları da söz konusudur. Çip yüzeyinde bulunan moleküllerin özelliklerini ve kimyasal tepkimeleri belirlemek amacıyla tespit edilebilen moleküler yapılar kovalent bağlarla bağlanmaktadır [41]. Biyoçiplerin oluşturulması esnasında takip edilen diğer bir adım ise tespit edilebilen moleküllerin yüzeye yerleştirilmesidir. Bunun için çeşitli kimyasal ajanlar

(Biyolojik, kimyasal ya da fiziksel değişiklik yapma becerisine sahip) içinde buldukları moleküllerin karakteristik kimyasal reaksiyonlarından sorumlu belli atom gruplarını aktif ederler ve tespiti yapılabilen moleküllerin kimyasal tepkimeyle yüzeye kovalent bağlanmasını sağlarlar. Çip yüzeyinde herhangi bir aynalı araçla ekran üzerinde oluşturulan yüzlerce görüntü bölgesi (spot) bulunur. Her bir spot da binlerce aynı tür tespiti yapabilen oligo elementler bulunmaktadır. Oligo element (demir, bakır, iyot, çinko, mangan, selenyum, krom, kobalt ve molibden) türü sadece noktadan noktaya (spottan-spota) değişir. Örneğin, bir DNA çipinde böyle bir yapıyı oluşturmak için önemli üç teknik kullanılır. Birinci teknik fotolitografi yöntemidir. Bu yöntem elektronik mikroçip hazırlamada yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. İkincisi mikrosptlama diğeri ise mürekkep püskürtme (ink jet) yöntemidir [42]. Tespit edilebilir oligoları taşıyan çiplerin hazırlanması son işlem basamağı ise ölçüm yapacak düzeneğin hazırlanmasıdır. Bunun için tanısı yapılacak DNA molekülleri önce açılan DNA zincirlerinin tekrar birleşmesini engelleyen tek sarmal zincirler haline dönüştürülür ve daha sonra işaretlenir. Bu işlemler için yaygın olarak lazere duyarlı fluorasan maddeler kullanılır. Tanısı yapılacak olan yapay olarak çoğaltılmış ve DNA problemleri olarak hazırlanmış özel DNA karışımı çip üzerine konur, niteliği araştırılacak olan hedef DNA molekülü ile birleştirme süreci gerçekleştirilir. Bu işlem sonucu DNA yüzeyde eşleniği bulunduğunda, tam hibridizasyon işlemi gerçekleşmiş olur. Daha sonra elde edilen veriler belirli bir işlemi yapmak üzere hazırlanmış programlar yardımıyla kullanıma hazır hale getirilir [43]. Lazerin, mikroçip teknolojisinde kullanılmasıyla geliştirilen teknoloji sayesinde, biyopsi analizlerinde hücre yüzey markırları profili tespit edilmektedir. Bu sayede hücre yüzeyinde yer alan peptid ve küçük moleküler yapılar dinamik olarak incelenebilmektedir. Tüm bu veriler incelendiğinde, hücre hatlarında farklı evrelerde birçok hücre membranına ait moleküllerin dinamik incelenmesi mümkün olduğu görülmektedir [44]. DNA yapısında bulunan genler ve bunların dizilimleri biyoçipler yardımıyla bulunabilir. Kriminolojik araştırmalarda çok hızlı olarak DNA testi yapılabilir ve suçlu belirlemede kullanılabilir. Hastalıklarda ortaya çıkacak olan mutasyonlar incelenerek tanı koyulabilir. Gen ekspresyon kontrolü ve düzenlemesi zaman içerisinde nasıl değiştiiği incelenerek hastalığın gelişmesi/gerilemesi takip edilebilir. Geliştirilen yeni ilaçların olası toksik etkileri hızlı bir şekilde izlenebilir. İlaçların farmakolojik etkilerinin tespiti kolayca çip üzerinde yapılabilir.

Günümüzde RNA bazında da önemli araştırmalar yapılmaktadır. RNA bazında yapılan çalışmalarda gen ekspresyonuna ait çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Doğum ncesi ya da doğum sonrası tanı gibi rutin genetik uygulamalarda kullanılmaktadır. Günümüzde tüm genom polimorfik belirteçlere bakılarak uniparental dizomi (bir kromozom çiftinin her 2 üyesinin de bir ebeveynden gelmesi) tespit edilmektedir. Genomic imprinting (Genomik baskılanma), genin anneden ve babadan gelmesine bağlı farklı hastalıkların görülmesine yardımcı olmaktadır. Tüm bu bulgular, halen tüm rutin uygulamalara girmese de, proteinlerin analizinde biyoçiplerin önemli bir rolü olacağının habercisidir. Özellikle, oklu markırların çalışılacağı panellerin, birçok hastalığın tanı ve tedavisinin takibinde önemli ipuçları ortaya koyacağı açıktır [45].

Bir organizma ya da dokunun genomu tarafından ifade edilen protein araştırmalarda kullanılmak üzere protein çipler geliştirilmiştir. Gelişmiş teknolojiler kullanılarak çipler oluştururken tespit edilebilir olarak yüzeye yerleştirilen proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulmamalıdır. Çünkü proteinin tamamının bir ligand olarak kullanmak yerine, aktif bölgeleri, yani oligopeptidlerin yapay olarak yapılması, peptit kütüphanelerinin oluşturulması ve protein çiplerinde kullanılması söz konusudur. Biyoçipler tasarlanırken mikrofabrikasyon teknikleri kullanılarak mikrokanallar cam, silikon ya da polimer üzerinde oluşturulur. Oluşturulan bu mikrokanallar sayesinde ip içindeki sıvıların hareketi, karıştırılması ve işlenmesi gibi yöntemlerle gerçekleştirilir. Biyoçip içerisine elektronik yapılar monte edilerek analitik ölçümlerin yapılması sağlanır. Elektronik yapılar optik metodlar kullanılarak ip üzerine yerleştirildiğinde, gerçekleşen olaylar gözlemlenir ve ölçümler yapılabilir. Biyoçipler sayesinde kimyasal ayrıştırmalar (elektroforez, kromatografi gibi) yapılabil-diği gibi, klinik analizi, DNA analizi, protein analizi, kimyasal maddelerin sentezi ve analizi, toksik (zehirli) yapıların tespiti gibi birçok işlem yapılabilir [46].

Bu teknolojilerin en önemli uygulamaları, hastalıkların teşhis ya da ilerleyişinde kullanılan pratik ve hızlı testler geliştirilmesidir. Günümüzde biyoiplerle çok hızlı ve ucuz bir şekilde DNA testleri yapılmaktadır. Hızlı, pratik, ucuz, seçici ve yüksek hassasiyetle lme imkân sunan iyi bir alternatif teknoloji olarak karışımıza çıkmaktadır. Son yıllarda triptamin tayini için yapılan çalışmalarda ise, karbon nanomateryallerin kullanımına dayalı çalışmalar yapılmaktadır [47]. Nanomalzemelerin, viral antijenlerin veya DNA veya RNA gibi moleküllerin doğrudan uygulanması dahil olmak üzere, aşılama

bağlamında immün hedefli nanoterapötikler yoluyla, antijene özgü bir şekilde bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı olabileceği farklı stratejiler vardır [48]. Örneğin, SARS-CoV-2 S-glikoprotein ile birleştirilmiş nanopartiküllerin kullanımının, bir fare modeli kullanılarak bu patojene karşı kesin bir antikor tepkisi oluşturabileceği öne sürülmüştür [49]. Biyoçip teknolojisi sayesinde binlerce gen tahlili, yapılabilmektedir. Geliştirilen bu yeni teknolojinin amacı tek çip üzerinde tüm genomun izlenmesi ve aralarındaki etkileşimin belirlenmesidir. Sağlık alanında kullanılan bu teknolojinin esası biyosensör yapıları dayanmaktadır. Biyoçip teknolojilerinden önce yapılan çalışmalar sonucu birçok farklı biyosensör üretimi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar biyoçip teknolojisinin alt yapısını teşkil etmektedir. Klinik uygulamalar için küçük boyutlarda tasarlanıp üretimi gerçekleştirilen cihazlara ait ilk çalışmalar, Amerika Birleşik Devletlerindeki Clinical Micro Sensors (CMS) adlı Amerikan şirketi S. Mikkelsen'in kullandığı teknolojinin lisansını alması ile başlamıştır. Böylece DNA mikroçiplerinin klinikte kullanımının ilk adımları atılmış ve kullanıma sunulmuştur [50]. Tüm bu çalışmalar çok yakın bir gelecekte elektrokimyasal DNA mikroçiplerinin kullanımını daha yaygın bir hale getirecektir. DNA çipler sayesinde genomics kapsamında çalışmalar yapmak mümkün olacaktır. Hastalık esnasında ortaya çıkan mutasyonları izlemek, tanı koymak, gen görünümünün zamanla nasıl değiştiği (gelişmesi/gerilemesi) kontrol etmek mümkün olacaktır [51].

Mikroorganizmaların neden olduğu olaylarda kullanılmak üzere oluşturulan DNA problu çipler üretildiğinde çoğu bulaşıcı hastalıkların tanısı kolaylaşacaktır. Bu tür çipler sayesinde tüm bakteriyel ilaç direnç genleri hazırlanabilecek, patojen ve konakçı kromozomal hastalıklar belirlenecek ve hasta ile uyumlu en elverişli ilaç listesi oluşturabilecektir. Ayrıca tedaviye verilen yanıtı değerlendirme özelliğine sahip biyoçip tasarım çalışmaları yapıldığı da görülmektedir. Mikroorganizmanın belirlenme süresinin kısalması sonucu klinik mikrobiyolojik acil durumlar artık sorun olmaktan çıkacaktır. Bu moleküler laboratuvarlar otomatik olarak mikropompalar, mikro mikserler ve sensörler ile filtreler ve optik dedektörler içeren Micro Total Analysis System (mikro toplam analiz sistem) adı verilen yeni analiz sahası fikrini geliştirmiştir [52].

Günümüzde kullanılan diğer bir mikroçip ise protein mikroçiplerdir. Protein mikroçip teknolojisinde temel amaç, özel hazırlanmış bir lam üzerindeki protein bilgilerinin, uygun yöntemler ile bir bilgisayar yazılımına aktarılması ve ekranda görüntülenmesidir. Bu

teknoloji geliştirilerek kullanılan yöntemler iki grup ayrılmaktadır. Birincisi tek bir protein ürününe özgün olarak geliştirilen sistemler diğeri ise tüm proteinlerin birlikte kullanıma alınmasına özgün kullanımlar. Kullanılan proteinlere ait bilgiler, uygun bilgisayar yazılımları sayesinde işlenir ve elde edilen veriler farklı hastalık uygulamalarında ne gibi değişiklikler göstereceği incelenir [53]. Belli bir proteini bulmak için hazırlanan protein dizisi yönteminde biyolojik materyal, çoğunlukla bir idrar ya da kan olmaktadır. Uygun koşullarda hazırlanan örnek lamlardaki proteinlerin varlığı, mikroarray teknolojisi kullanılarak araştırılmaktadır. Özellikle çip teknolojisi ve mikroakış sistemlerinin gelişmesi ile öne çıkan mikroarrayler (mikrodiziler), birden fazla örneği aynı anda analiz etme yeteneğinden dolayı tıbbi tanı alanında kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek spesifik özelliklerinden dolayı DNA-RNA veya spesifik bir hedef moleküle bağlanan yapılar (oligonükleotid veya peptit molekülleri) ile kombine edilen mikroarrayler, birçok genetik hastalığın, nokta mutasyonunun, ilaç ve zehrin belirlenmesinde yaygınca kullanımı söz konusudur [54]. Bulunmak istenen proteinlere yüksek oranda bağlanabilme özelliği sağlayan moleküller elde edilmektedir. İyi bir molekül, istenen proteine bağlanmalı ve yıkanmadan etkilenmemelidir. Bu işlem için en uygun antikor seçimi yapılmalıdır [55]. Hala kendini kanıtlama aşamasında olan yeni bir teknolojidir. Günümüzde mikroçip teknolojisi sayesinde 3 boyutlu yazıcılar geliştirilmiştir. Geliştirilen bu 3 boyutlu yazıcıların hayatımızın her noktasına girmesiyle köprüden bina yapımına, makine parçasından implant malzeme üretimine kadar birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle sağlık alanında birçok uygulaması mevcuttur. Bu teknoloji geliştiği takdirde medikal alanda birçok yeniliğin öncüsü olacağı düşünülmektedir. Günümüzde kullanılan pek çok implant malzemesinin 3 boyutlu yazıcıdan çıktısı alınarak üretimleri yapılmaktadır. Yapılan üretim çalışmaları sayesinde hastalara özel titanyum kemik parçaları, ortodontik kullanıma uygun malzemeler ve protezler daha kullanışlı hale gelecektir. Aynı şekilde kulak, burun ve benzeri organların daha mükemmel olacak şekilde yapımı da mümkün olmaktadır. Üç boyutlu yazıcılar ile üretilen hastaya özgü sentetik biyoürünlerin kullanılması ilgi çekici ve heyecan uyandırıcı örneklerdir [56]. Günümüzde 3 boyutlu yazıcı teknolojileri sayesinde doku mühendisliği ve tıp alanında yaşanan gelişmeler sonucu yapay hücre iskeleti, yapay doku ve organ oluşturulması gibi araştırmalar yoğun çalışmalara sahne olmaktadır. Bu alandaki uygulamalar incelendiğinde kemik, karaciğer ve yapay deri üretimi gibi birçok dokuya

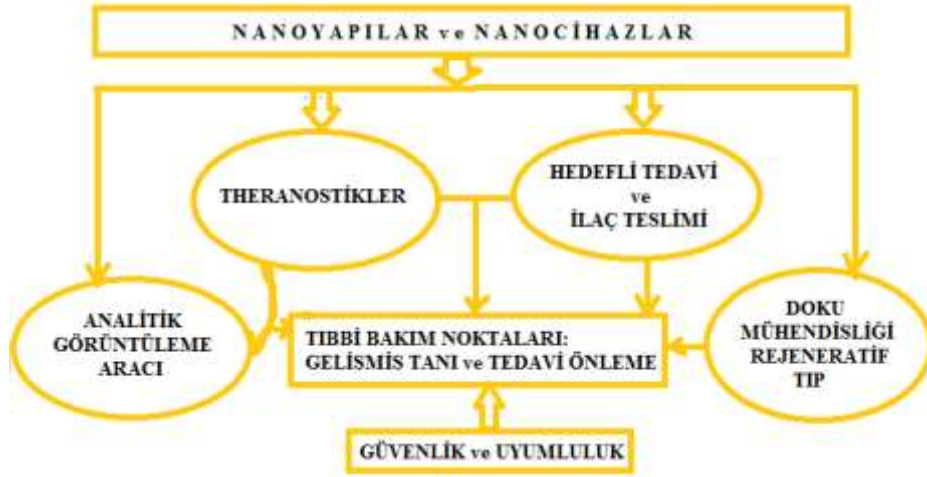
başarıyla uygulandığı görülmektedir. 3 boyutlu yazıcılardaki tüm süreç robotik olarak yapıldığından laboratuvarında istediğiniz organın tomografi verisinin işlenmesi, robotik sistemle kan alınması, diş hekimliğinde robotik uygulamalar gibi birçok akıllı sistem yakın gelecekte sağlık alanında daha fazla yer alacaktır. Hastalığımızla ilgili birçok bulgu vücudumuzla ilişkilendirilmiş bulunan mikro robotlar aracılığıyla ilacın zamana bağlı olarak otomatik dozu belirlenerek uygun miktarlarda salınabilmektedir. Günümüzde kullanılan gelişmiş ilaç tarayıcılar sayesinde ciltteki yara analiz edilmekte ve zarar görmüş deriyi kaplamak için 3D (3 boyutlu) yazıcıdan suni bir deri oluşturma çalışmaları yapılabilmektedir. Yakın gelecekte savaş alanında yaralanan askerlerin tedavisi için kullanılacak bir boyut kazanacağı düşünülmektedir. Oxford Üniversitesi'nde çalışan araştırmacılar gelecekte organ oluşturmak için kullanılacak insan kök hücrelerini 3D yazıcı kullanarak üretmek için çalışmalar yapmaktadır. Bu, yakın gelecekte insanların ihtiyaç duyduğu organların insan vücudu ile uyumlu olarak 3D yazıcılarla üretilbileceği anlamına gelmektedir [57, 58].

MEMS cihazları, küçük boyutları, kısa süreli çalışabilme yetenekleri ve fizyolojik olarak ilgili koşullar altında hareket etme kabiliyetleri nedeniyle, biyolojik uygulamalar için özellikle çekici olan analitik platformların üretimi için benzersiz bir fırsat sağlar. MEMS'ler için en popüler malzeme yarı iletkenler için kullanılan fiziksel ve ticari özelliklerinden dolayı silikondur. Genellikle MEMS teknolojisi ortak bir silikon yüzey üzerinde mekanik elemanlar, sensörler, motorlar ve elektrik-elektronik cihazlardan oluşmaktadır. MEMS sensörleri; mekanik, termal, biyolojik, kimyasal, optik, manyetik vb. ölçümlerle çevreden verilerin toplamasında günümüzün vazgeçilmez teknolojileri arasındadır. Tehlikeli kimyasal ve biyolojik ajanları tespit etmek için biyoçiplerde, yüksek verimli ilaç tarama ve seçim için mikro sistemlerde ve vücut içi veya dışı implantlarda kullanılır. BioMEMS, biyolojik veya biyomedikal uygulamalara sahip MEMS'in bir alt kümesidir. Bu minyatürleştirilmiş cihazlar, mikrofabrikasyon teknolojisinden esinlenen üretim tekniklerini kullanır. Biyolojik veya kimyasal örneklerin işlenmesi, dağıtımı, manipülasyonu ve analizi ve / veya yapımı bu mikro cihazlarda yer almaktadır [59]. DNA ve protein mikro dizilerindeki teşhisler, mikroakışkan platformları, kalp pilleri, biyosensörler, ilaç dağıtım sistemleri vb. Gibi BioMEMS uygulamalarına ilgi çok hızlı bir şekilde artmaktadır [60]. Uyarıcı nöral implantlar, kör hastaların tedavisi için retina implantları ve fiziksel ağrıdan muzdarip

olmayı önlemek için aşılama için mikroıĝneler BioMEMS uygulamalarının bazı örnekleridir. BioMEMS teknolojisinin biyoteknolojideki son gelişmelerle (ör. genomik, proteomik, doku mühendisliği) birleşmesiyle birlikte, BioMEMS cihazlarının uygulamalarını geliştirmek için heyecan verici fırsatlar sağlar. BioMEMS tespit (örn, Antikor tespiti, bakteri tespiti, viral tespit), analiz (örn. bakteri ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi), teşhis (örn. kanser ve otoimmün hastalıklar), izleme (şeker hastalarında kan şekeri izleme), ilaç dağıtımı (örneğin, antibiyotiklerin uygulanması), hücre kültürü (örneğin, OOC platformları), mikroteknolojilerdeki gelişmelerle elde edilen pratik uygulamalardan bazılarıdır [61]. Tıpkı bilgisayar devrimlerinde mikroişlemcilerin önemli rolü gibi, BioMEMS cihazları da biyomedikal biliminin geleceğinde önemli bir role sahiptir. BioMEMS teknolojisi, çeşitli biyomedikal uygulamalara sahip minyatür cihazlar geliştirmek için doktorların, biyolojik bilimcilerin, elektrik, mekanik, kimya ve malzeme mühendislerinin yenilikçi yeteneklerini bir araya getirir [62].

Hastalıkların moleküler ve hücresele biyolojisinin iyi anlaşılması sayesinde yeni ligantların (ilaç taşıyıcı sistemleri) kullanılması sonucu hastalıkların etkin ve akılcı bir şekilde tedavileri yapılabilecek teknolojiler geliştirilmektedir. Teknoloji ve malzeme bilimindeki gelişmeler sayesinde ilaçların mikroçiplerde depolanması ve bu ilaçların dış sinyaller sonucunda vücutta salınması gibi işlemler daha güvenli bir şekilde gerçekleştirilecektir. Bu mikroçiplerin küçük rezervuarlarında depolanabilen sınırlı miktardaki ilaçlar nedeniyle fazla miktarlarda ilaç gerektiren tedaviler için yeterli değildir. Bu istenmeyen durumun aşılması için çalışmalar günümüzde tüm hızı ile devam etmektedir. Biyoçip tarafında erken salınan ya da geciktirilen bir ilaç sağlık açısından riskler oluşturabilir. Daha kullanışlı ve gelişmiş biyoçip yapılar elde edebilmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardaki gelişmeler ivme kazandıkça önemli birçok hastalığın tedavisi yapılabilecektir. İlaç salım mikroçipleri Biyo MEMS denilen biyolojik mikroeletromekanik sistemlerdir. Salım mekanizması katı, sıvı ya da jel formundaki kimyasallarla doldurulmuş mikrodepoların ince bir altın membranla kaplanması sonucu elde edilirler. Bu minyatür yapılı cihazlar Lab-on-a- chip olarak tanımlanır [63]. İlacın hedeflenen bölgeye taşınması farmasötik ve biyoteknolojik alanların en büyük sorunlarından biridir. Bu nedenle ilaç dağıtım sistemleri her zaman araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Biyoteknoloji alanındaki yeni gelişmeleri diğer bilim dallarındaki araştırmalar etkilemiş, bu sayede birçok yeni ilaç bulunmuş ve kullanılacağı

ortam için elverişli bir şekilde tasarlanarak üretimi gerçekleştirilmiştir. Vücudun dışına yerleştirilen ve buradan vücutla etkileşime giren farklı özelliklere sahip farmasötik ürünler ve biyoteknolojik cihazlar biyomalzeme olarak sıklıkla kullanılmaktadır [64]. Geliştirilen ilaçların çoğu, zayıf çözünürlük, zayıf çözünürlük nedeniyle ilaç birikimi, yüksek toksisite, yüksek doz, spesifik olmayan taşıma, in vivo degradasyon ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle kullanımları sınırlandırılmıştır. Günümüzde, ilaçların kullanım problemlerini en aza indirmek ve yeni gelişmeleri klinik etkinliğe dönüştürmek için birçok araştırmacı belirli yeni ilaç dağıtım sistemleri geliştirme çabası içerisine girmişlerdir. Günümüz hedeflendirilmiş ilaç dağıtım sistemlerde ilaçlar daha etkilidir. Bu teknoloji sayesinde ilaçlar vücudun istenilen bölgesine daha pratik bir şekilde ulaştırılır, hasta uyumu artırılır, ilacın yarı ömrü uzatılır ve sağlık bakım maliyetleri düşürülür. Bu nedenle, patolojik hücre, doku veya organ ilaçları seçici olarak taşıyabilen tekniklerin geliştirilmesi ilaç araştırmalarında en önemli alanlardan biri haline gelmiştir [65]. İlaç taşıyıcı sistemlerde oluşabilecek arızalar dikkat edilmesi gereken hususlardan birisidir. Sonuçta bu sistem bir biyoçip yapılı elektronik cihazdır. Zaman içerisinde hatalı çalışma riski olabilir. Bununla birlikte, bu cihaz bir ilaç taşıyorsa erken veya aşırı dozda ilaç salınımı çok ciddi sorunların ortaya çıkmasına neden olabilir. İlaç taşıyıcı sistemler vücutta çözünemeyen bir malzemedan yapılmış olduğundan işlevleri bittiğinde dışarı çıkarılmaları gerekmektedir. İlaç rezervlerini boşaltmış bir ilaç taşıyıcı sistemin vücut içerisinden çıkarılması gerekir. Bu da ikinci bir cerrahi operasyon anlamına gelmektedir [66]. Günümüzde bu süreci önlemek için vücutta zararlı kalıntı bırakmayan biyolojik olarak parçalanabilen cihazların üretimi konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu gerçekleştiğinde sorun ortadan kalkacaktır. Nanoteknoloji alanındaki gelişmeler sonucu birçok uygulaması bulunan nanopartiküllerin ilaç sektöründeki kullanımı artacaktır. Nanoteknoloji nanopartiküller, nanokapsüller, miseller ve dendrimerler içindeki tedavi ile ilgili genel özelliklerin bilinmesine odaklanır. Bu yapılar, hastalıklı bölgeye hedeflenen ilaç dağıtımına izin verir. Nanopartiküller, birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde kullanılma potansiyeline sahiptir [67]. Nanotıpın farklı biyomedikal araştırma alanlarında uygulanması ve hedefleri şekil 3'de gösterildiği gibidir.



Şekil 3 Nanotıp hedefleri [68]

İlaç taşıyıcı sistem teknolojisi çok yakın zamanda hayatımızda daha fazla yer alacaktır. Sağlık alanındaki çeşitli bilim dallarının nanoteknoloji uygulamaları için yaptıkları çalışmalar yaygınlaştıkça yeni ilaçlar geleneksel ilaçların yerini alacaktır. Tüm bu gelişmeler, halen rutin kullanıma girmese de, hastalıkların analizinde ve ilaçların salınımında biyoçiplerin önemli bir rolü olacaktır. Bu süreçte çeşitli etken maddelerin parçalanmasını ve kaybını en aza indirmek, zararlı yan etkilerini önlemek, biyoyararlanımını ve biyoyumluluğunu artırmak, çeşitli etken madde salım sistemlerini ve hedefleme sistemlerini geliştirmek kaçınılmaz olacaktır [69]. Biyoçiplerin uygulanacağı bölgeye yerleştirilebilmesi için bir cerrahi operasyona (ameliyat) ihtiyaç duyulacaktır. Bu da enfeksiyon riskini beraberinde getirmektedir. Bu nedenle hijyen koşulları ve cerrahın yeterliliği son derece önemlidir. Ayrıca biyoçip cihazın yerleştirme işleminin başarısı en üst seviyede olmalıdır. Çünkü cihazın uygulandığı bölgede hastaya rahatsızlık vermemesi gerekmektedir. Hasta uygulamaların yan etkisinden en asgari seviyede etkilenmelidir. Kullanılan malzemenin uygulandığı bölgedeki uyumu da önemlidir. Vücut içerisinde istenmeyen yan etkilere yol açmayan, biyoyumlu malzemeler kullanılmalıdır. Uzun süre vücutta kalacak olan bu mikroçipler biyoyumlu malzemelerden yapılmış olması gerekmektedir. Aksi takdirde sağlık açısından riskler ortaya çıkabilir. Bu nedenle çiplerle birinci dereceden ilgilenen biyomalzeme bilimi kurulmuştur. Bu alanda daha uyumlu biyomateryal üretilmesi için çalışmalar devam etmektedir [70].

Sonuç ve Öneriler

Bugün bütün insanların dâhil olduğu bir teknoloji çağında yaşıyoruz. Öyle ki çocukların elektronik aletlere olan yatkınlıkları hayret uyandıracak düzeydedir. Dolayısıyla elektronik cihaz kültürü toplumlarda hızla gelişmektedir. Elektronik cihazlarla her geçen gün daha fazla içli dışlı oluyoruz. Örneğin cep telefonlarımıza o kadar güveniyoruz ki artık ödemelerimizi bile onlar üzerinden yapıyoruz. Bu anlamda geleceğe bakarsak bir sonraki adımın bedenlerimizi elektronik cihazlara emanet etmek olacağı öngörüsü yanlış olmayacaktır.

Biyosensör ve biyoçip teknolojileri bazı temellere dayanmaktadır. Bu temelleri inceleyen disiplinlerdeki gelişmeler, biyosensörlerin ve biyoçiplerin geliştirilmesine de imkân sağlamaktadır. Araştırmalarda yapılan gözlemlerin elde edilebilirliği, zamanında müdahaleye imkân sağladığından, sağlık alanında büyük çaplı üretimler esnasında oluşan risklerin en aza indirilmesinde, iş gücü ve hammadde kaybının önlenmesi önemlidir. Sağlık alanında kısa sürede spesifik ve hassas sonuçlara ulaşılması, genel olarak kullanımı kolay, kullanım için fazla eğitime gerek duyulmaması, gelecekte yoğun bir şekilde kullanılacağı anlamına gelmektedir. Gelecekte hasta başında ya da doktor gözetiminde daha hızlı, daha güvenilir ve daha ucuz analizlerin yapılmasına imkân sağlayacak önemli adımlar atılmaktadır. Analizlerine dayalı tasarlanan ya da yeni sentezlenecek olan antibiyotik, antiviral, antikanser ilaç ve ilaç taşıyıcı sistem çalışmaları önem kazanacaktır. İlaç hammaddesinin daha duyarlı olarak tayinini yapmak amacıyla geliştirilecek biyosensör ve biyoçip teknolojileri yoğun gelişmelere sahne olacaktır.

Bugün bu teknolojiler; klinik teşhis ve tıbbi uygulamalarda, gıda kalite kontrollerinde, ilaç üretiminde, atık su kontrolünde ve askeri savunma sanayinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla birçok uygulama ve araştırmada vazgeçilmez bir analiz ve tayin cihazı olarak kullanılmaktadırlar. Minyatür yapılar oluşturulması amacıyla nanoteknoloji alanındaki çalışmalar ivme kazanacaktır. Nanopartiküllerin tedavi amaçlı kullanımları ve karşılaşılan sorunlar kapsamlı olarak ele alınacaktır. En etkin tedavi yöntemlerinin oluşturulabilmesi için bilim dünyasında ar-ge çalışmaları tüm hızıyla devam etmektedir. Lab-on-a- chip cihazlar, bir çip üzerinde aktif duylara sahip sistemlerin tam işlevsel bir örneği oldukları için etken madde taşıyıcı sistemlerde daha verimli kullanım alanlarına kavuşacaktır. Biyomalzeme biyosensör ve

biyoçip alanında yerimizi almamız ülkemiz açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmaların gerisinde kalmak yaşam standardımızı açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Coulet, P.R., What is a biosensor? Biosensor Principles and Applications. L. J. C. Blum, ed. New York, NY: Marcel Dekker, 1991.
2. Malhotra, S., et al., Biosensors: principle, types and applications. Int. J. Adv. Res. Innov. Ideas Educ. 2017. 3 (2):3639-3644.
3. Turner, APF., Current trends in biosensor research and development. Sensors Actuators 1989. 17:433-450.
4. Rajendran, M., and A.D., Ellington. Chapter 12: Nucleic acids for reagentless biosensors. Optical Biosensors-Present & Future, 369-396. F. S. Ligler, and C. A. R. Taitt, eds. Amsterdam, Netherlands: Elsevier. 2002.
5. Erdem, A., and Ozsoz, M., Electrochemical DNA biosensors based on DNA drug interactions. Electroanalysis, 2002. 14,965-974.
6. Verma, N., and Bhardwaj, A., Biosensor technology for pesticides - a review. Appl. Biochem. Biotechnol. 2015. 175, 3093-3119.
7. Sang, S., et al., The development of new unlabeled techniques for biosensors: a review. Critical. Rev. Biotechnol. 2015. 15, 1-17.
8. Nakamura, H., and Karube, I., Current research activity in biosensors. Anal. Bioanal. Chem. 2003. 377:446-468.
9. Lorenzo, N., et al., Laboratory and field experiments used to identify *Canis lupus var. Familiaris* active odor signature chemicals from drugs, explosives, and humans. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2003. 376:1212-1224.
10. Su, L., et al., Microbial biosensors: a review. Biosens Bioelectron. 2011. 26:1788-99.
11. Fritz, J., et al., Biosensorbased label-free assays of amyloid growth. Science. 2000. 288:316-318.
12. Rasooly, A., Biosensor Technologies, 2005. 37(1):1-3.
13. Berepiki, A., Kent, R., Machado, L.F.M., Dixon, N., Development of high- performance whole-cell biosensors aided by statistical modeling. ACS Synth. Biol. 2020, 9, 576-589
14. Pişkin, E., Sağlık için biyoteknoloji, Biotek, 2002. 6,1.
15. Arvas Y., Kaya Y., Genetiği Değiştirilmiş Bitkilerin Biyolojik Çeşitliliğe Potansiyel Etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi. 2019; 29(1): 168-177.
16. Kırkinci, SF., Maraklı, S., Aksoy, HM., Özçimen, D., Kaya, Y., Antarktika: Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji Araştırmalarının Gözden Geçirilmesi. International Journal of Life Sciences and Biotechnology, 2021. 4(1):158-177. doi: 10.38001/ijlsb.853472.
17. Tang, X., et al., Carbon Nanotube DNA Sensor and Sensing Mechanism. Nano Letters, 2006. 6(8): pp. 1632-1636.
18. Pan, Y., et al., Electrochemical immunosensor detection of urinary lactoferrin in clinical samples for urinary tract infection diagnosis. Biosens Bioelectron, 2010. 26, 649-54.
19. Lobo, MJ., et al., Review, Amperometric Biosensors Based on NAD(P)-Dependent Dehydrogenase Enzymes. Electroanalysis, 1997. 9(3): pp. 191-202.
20. Mulchandani, A., Enzim and microbial biosensors techniques and protocols, Methods in Biotechnology, Ed: Mulchandani, A., Rogers, K.R., Humana press Inc, Totowa, 1998, 3-11.
21. Wangner, G., and Guibault, G.G., Food Biosensor Analysis. New York, NY: Marcel Dekker. 1994.
22. Clark, JrLC., and Lyons, C., Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1962, 105: 20-45.
23. Akyılmaz, E., et al., Investigation of metal activation of a partially purified polyphenol oxidase enzyme electrode. Int J Environ Anal Chem, 2007. 87,755-61.
24. Touhami A., Biosensors and nanobiosensors: design and applications. Nanomed. 2014. 15,374-403.
25. Noh, J., et al., Nanoporous platinum solid-state reference electrode with layer-by-layer polyelectrolyte junction for pH sensing chip. Lab Chip, 2011. 11,664-71.
26. Arlett, J.L., et al., Comparative advantages of mechanical biosensors. Nat Nanotechnol, 2011. 6,203-15.
27. Turna, Ö., Aminoasit biyosensörlerinin geliştirilmesi. (Y.Lisans Tezi), Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun. 2005.

28. Zhang, S., et al., Materials and techniques for electrochemical biosensor design and construction. *Biosens Bioelectron*, 2000. 15,273-282.
29. Rai, R., et al., Polymeric nanoparticles in gene therapy: new avenues of design and optimization for delivery applications. *Polym*. 2019. 11 (4): 745.
30. Ma, F., et al., Development of quantum dot-based biosensors: principles and applications. *Mater, J., Chem, B* ., 2018. 6(39): 6173-6190.
31. Deshpande, S.S., and Rocco, R.M., Biosensors and their potential use in food quality control. *Food Technology*, 1994. 146-150.
32. Prodromidis, M.I., and Karayannis, M., Enzyme based amperometric biosensors for food analysis. *Electroanalysis Vol*, 2002. 14(4):241-261.
33. Hogan, CA., Garamani, N., Lee, AS., Tung, JK., Sahoo, MK., Huang, C., Stevens, B., Zehnder, J., Pinsky, BA., Comparison of the accurate SARS-CoV-2 test with a laboratory-developed assay for detection of SARS-CoV-2 RNA in clinical nasopharyngeal specimens. *J Clin Microbiol*. 2020. 58(8):e01072-e1120. <https://doi.org/10.1128/JCM.01072-20>
34. Li ,X., et al., Thread as a Versatile Material for Low-Cost Microfluidic Diagnostics. *Applied Materials and Interfaces*, 2010. 2(1): 1-6.
35. Convery, N., and Gadegaard N., 30-year microfluidics. *Micro Nano Eng*. 2019. 2, 76-91.
36. Razzacki, SZ., et al., Integrated microsystems for controlled drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev*, 2004. 56,185-198.
37. Silindir, M., et al., Liposomes and their applications in molecular imaging. *J Drug Target*. 2012. 20:401-16.
38. Nikhil, B., et al., Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry*, 2016. 60(1):1-8.
39. Demirel, G., Si (100) yüzeyler üzerine kendiliğinden düzenlenen biyolojik aktiviteye sahip tabakaların tasarımı. *Doktora Tezi, Gazi Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*, 2006. 4, 75.
40. Vo-Dinh, T., DNA Chips: technology and applications, *Clinical Laboratory International*. 2001. 45:12-5.
41. Venkatesan, M., and Jolad, B., Nanorobots in cancer treatment, *Emerging Trends in Robotics and Communication Technologies*. 2010. 258-8.
42. Lucchini, S., et al., Microarrays for microbiologists, *Microbiology*. 2001. 147:1403-13.
43. Li, J., et al., Proteomix and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin Chem*, 2002. 48, 1296-1304.
44. Falsey, J.R., et al., Peptide and small molecule microarray for high throughput cell adhesion and functional assays. *Bioconjug Chem*, 2001. 12, 346-353.
45. Sassanfar, M., and Walker, G., DNA Microarray Technology. *What Is It and How Is It Useful*, MIT, *Biology Science Outreach*. 2003. 6, 1-14.
46. Borsting, C., et al., Multiplex PCR, amplicon size and hybridization efficiency on the Nano Chip electronic microarray. *Int J Legal Med*, 2004. 118, 75-82.
47. Costa, D.J.E., et al., Determination of tryptamine in foods using square wave adsorptive stripping voltammetry, *Talanta*, c. 2016. 154, 134-140.
48. Weiss, C., Carriere, M., Fusco, L., Capua, I., Regla-Nava, JA., Pasquali, M., Mattevi, C., Toward nanotechnology-enabled approaches against the COVID-19 pandemic. 2020. *ACS Nano*. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03697>.
49. Nasrollahzadeh, M., Sajjadi, M., Souf, GJ., Irvani, S., Varma, RS., Nanomaterials and nanotechnology-associated innovations against viral infections with a focus on coronaviruses. *Nanomaterials*. 2020. 10(6):1072. <https://doi.org/10.3390/nano10061072>.
50. Liu, S., et al., Voltammetric determination of sequence-specific DNA by electroactive intercalator on graphite electrode, *Anal. Chim. Acta*, 1996. 335, 239-243.
51. Olivera-Brett, A.M., et al., Electrochemistry of nanoscale DNA surface films on carbon *Medical Engineering & Physics*, 2006. 28, 963-970.
52. Tso Liu, W.T., and Liang, Z., Environmental microbiology on-a-chip and its future impacts. *Trends Biotechnol*, 2005. 23, 1-6.
53. Chapman, K., The protein chip biomarker system from ciphergen biosystems: a novel proteomics platform for rapid biomarker discovery and validation. *Biochem Soc Trans*, 2002. 30, 82-87.
54. Jia, X., Dong, S., Wang, E., *Biosensors and Bioelectronics*, Elsevier BV. 2016. 76, 80-90.
55. Kodadek, T., Development of protein detecting microarrays and related devices. *Trends Biochem Sci*, 2002. 27, 295-300.
56. Schubert, C., et al., Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol*. 2014. 159-161.

57. Ozbolat, I.T., and Yu, Y., Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2013. 691-699.
58. Lueders, C., et al., Rapid manufacturing techniques for the tissue engineering of human heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014. 46, 593-601.
59. Bashir, R., BioMEMS: State-of-the-art in detection, opportunities and prospects. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004. 56:1565-1586.
60. Dittrich, P.S., and Manz, A., Lab-on-a-chip: Microfluidics in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006. 5,210.
61. Grayson, A.C.R., et al., A BioMEMS review: MEMS technology for physiologically integrated devices. *Proc. IEEE.* 2004. 92:6–21.
62. Bhatia, S.N., and Ingber, D.E., Microfluidic organs-on-chips. *Nat. Biotechnol.* 2014. 32,760–772.
63. Tao, S.L., and Desai, T.A., Microfabricated drug delivery systems; from particles to pores *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. 55, 315-328.
64. Singh, R., and Lillard, J.W., Nanoparticle-based targeted drug delivery, *Experimental and Molecular Pathology*, 2009. 86, 215-223.
65. Alkaya, A., et al., *Biyomateryal Kaynakları ve Kullanım Alanları*, First International Conference on Environment, Technology and Management ICETEM, 2019. 27-29.
66. Dash, A.K., and Cudworth, G.C., Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 1998. 40: 1-12.
67. Kurek Nicholas, S., and Cahndra Sathees, B., “Genetik Bakış Açısıyla Nörolojik Hastalıklarda Nanoteknolojiye Dayalı Tedaviler”, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2013. 22(1):12-32.
68. Ding, C.Z., and Li, Z.B., A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems. *Mater Sci Eng.* 2017. 76,1440–53.
69. Parveen, S., et al., Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2012. 8,147-166.
70. Ning, C., “Biomaterials for bone tissue engineering,” in *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics*, Second Edition, 2016.