

Biyolojik Sistemlerde Gelecekteki Nano / Biosensör Ürünlerine Hazırlık

Zülfü TÜYLEK^{1*}

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt MYO, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Yeşilyurt/Malatya,
TÜRKİYE

Alınış tarihi: 26 Şubat 2021

Düzeltilme tarihi: 29 Mayıs 2021

Kabul tarihi: 17 Haziran 2021

Özet: Biosensörler, temel biyolojik süreçleri anlamamıza yardımcı olan değerli bilgileri kodlayan biyomoleküllerin ve biyo-işlevlerin dinamik değişikliklerini izlemek için tasarlanmış temel araçlardır. Günümüzde doku histolojisi, doku analizi ihtiyacını karşılayan en yaygın analitik tekniktir. Bu teknik, uç nokta analizi, yüksek maliyet ve uzun hazırlık süresi ile sınırlıdır. Uygulamalarda, gerçek zamanlı izlemedeki zorluklar ve nitel yorumlamada ortaya çıkan etik sorunlar nedeniyle kullanımı avantajlı değildir. Bu nedenle, boyuta bağlı olarak farklı fizikokimyasal özelliklere sahip nanometre ölçekli malzemeler, son zamanlarda biyolojik algılama (sensör) uygulamaları için umut verici adaylar olarak ortaya çıkmıştır. Bu sensör yapıları, önemli fizyolojik parametrelerin gerçek zamanlı değişikliklerine benzersiz bir bakış açısı sağlar. Sensör bileşenlerinin iki veya daha fazla sinyal aktarım mekanizmasına dayalı olarak çalıştığı çok modlu (multi mod) nanosensörlerin yarattığı sinerji daha ayrıntılı olarak elde edilir. Yogi Berra'nın "Sadece izleyerek çok şey gözlemleyebilirsiniz" ifadesi, biosensörlerde biyoalgılama işlevinde sadece küçük bir ayarlama ile yerine getirilir. Pek çok biyolojik süreç, basitçe yüksek uzay-zamansal algılayıcı tepkileri takip edilerek gözlemlenir. Makalemizde son yıllarda *in vitro* veya *in vivo* ölçümlere uygulanan nanobiosensör cihazlarındaki önemli gelişmelere değinilmektedir. Biyolojik algılama uygulamaları için birden fazla mekanizma içeren nanobiosensörlerin son gelişmelerine kısaca değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Biyoalgılama, biyosistem, biosensör, nanosensör, nanobiosensör

Preparation for Future Nano / Biosensor Products in Biological Systems

Received: 26 February 2021

Received in revised: 29 May 2021

Accepted: 17 June 2021

Abstract: Biosensors are key tools designed to monitor the dynamic changes of biomolecules and bio-functions that encode valuable information that helps us understand fundamental biological processes. Today, tissue histology is the most common analytical technique that meets the need for tissue analysis. This technique is limited by endpoint analysis, high cost, and long preparation time. In applications, its use is not advantageous due to difficulties in real-time monitoring and ethical problems arising in qualitative interpretation. Therefore, nanometer-scale materials with different physicochemical properties depending on size have recently emerged as promising candidates for biological sensing (sensor) applications. These sensor structures provide unparalleled insight into real-time changes of important physiological parameters. The synergy created by multi-mode (multi-mode) nanosensors, in which the sensor components operate based on two or more signal transmission mechanisms, is achieved in greater detail. Yogi Berra's statement, "You can observe a lot just by watching" is fulfilled with only a small adjustment to the biosensing function in biosensors. Many biological processes are observed simply by following high spatio-temporal sensor responses. In our article, important advances in nanobiosensor devices applied to *in vitro* or *in vivo* measurements in recent years are mentioned. Recent developments of nanobiosensors, which include multiple mechanisms for biological sensing applications, will be briefly discussed.

Key words: Biosensing, biosystem, biosensor, nanosensor, nanobiosensor

To Cite: Tüylek Z, 2021. Biyolojik Sistemlerde Gelecekteki Nano / Biosensör Ürünlerine Hazırlık. Biosystems Müh Derg

1. Giriş

Canlı sistemler, çok sayıda dinamik biyolojik süreçler tarafından modüle edilen karmaşık moleküler makineler olarak işlev görür. Organizmalardaki biyomoleküler konsantrasyonlar ve

dalgalanmalar, yalnızca moleküler düzeyde mekanizmaların çözülmesine yardımcı olan değerli bilgileri kodlamakla kalmaz, aynı zamanda klinik uygulamalar için önemli çıkarımlar sağlar (Kim ve ark., 2017). Bu özellikler sayesinde biyolojik sisteme gelen analitleri veya işlevleri algılayabilen ve/veya izleyebilen sensörler geliştirilmiştir. Günümüzde pek çok alanda sensörler, canlı sistemlerin kendi kendini düzenlemesiyle ilgili temel soruları yanıtlamak için geliştirilmiş bir araştırma aracı olarak önemli bir rol oynar (Rong ve ark., 2017). Uygulama alanları incelendiğinde, ticari alanda yaşamsal belirtileri veya elektrolit seviyelerini gerçek zamanlı olarak izleyen giyilebilir cihazların ayrılmaz parçaları olarak ortaya çıktıkları görülmektedir. Teknolojik uygulamalara bakıldığında, sensörler genellikle iki bileşenden oluşur. İlk bileşen biyolojik hedefi veya biyolojik aktiviteyi tanır, tanıma olayını ölçülebilir bir duruma dönüştürür ve tanıma sürecini gerçekleştirir. İkinci bileşen, sinyali alır, iletim elemanına gönderir ve algılama (sensörden) işlevini gerçekleştirir (Borisov ve Wolfbeis, 2008). Nano yapılar ve özellikler içeren sensörler olarak tanımlanan nanosensörler, biyolojik işlevleri anlamak ve avantajlı algılama özellikleri sağlamak için analitik araçlar olarak geliştirilmiş gelecek vadeden bir teknolojidir. Farklı işlevler için çok sayıda uygun sabitleme (bağlama) pozisyonu sunabilir. Sunulan formatlar, nanosensörlerin aktif bileşenleri genellikle boyuta bağlı kimyasal olayların kuantum noktaları gibi fiziksel yöntemlerle çözme konusunda nanopartiküllerin benzersiz yeteneğinden yararlanır. Paladyum nanopartiküller, gazlara, biyomoleküllere ve tehlikeli toksik moleküllere yönelik kapsamlı katalitik ve sensör uygulamaları ile karakterize olduklarından dolayı bu uygulamalarda kullanılır. Paladyum nanopartiküller, nanopartikül bazlı elektrot malzemelerindeki çeşitli analitlere karşı yüksek elektrokatalitik aktivite sergiler. Ayrıca diğer soy metallere göre paladyumun kolay bulunurluğu, onu çeşitli elektrokimyasal sensörlerin tasarımı için daha ucuz bir ikame haline getirmiştir (Xi ve ark., 2019). Geleneksel olarak geliştirilmiş nanosensörler, moleküler veya genetik olarak kodlanmış göstergelerin baskın olduğu *in vitro* ve *in vivo* uygulama çalışmalarında kullanılmaktadır. Kuantum fiziğindeki üretim teknolojileri ve uygulamaları sayesinde günlük hayatımızı etkileyen nanomalzemeler geliştirilmiştir. Nanosensörler, bu gelişmeler sonucunda olarak ortaya çıkan bir teknolojidir. Nano ölçekte en az bir boyutu olan ve nano ölçekli malzemeleri veya olayları algılayarak sinyal iletebilen elektronik bir cihazdır. Nanosensörler, tek başına çalışabilen ve başka bir makro ölçekli cihazın işlevsel bir parçası olarak kullanılabilen yapısal bir özelliğe sahiptir. Nanosensörler, çok az geçmişi olan elektronik cihazlardır. Ancak bu kısa sürede ulusal güvenlik, tıp ve görüntüleme, gıda endüstrisi, çevre koruma ve diğer birçok alanda kendine yer edinmiştir. Nanosensörlerin günlük hayatımızı etkilemede ne kadar ileri gidebileceği, kullandığımız nano ürünlerde saklıdır.

Nanoteknolojideki hızlı gelişmeler sayesinde, nano ürünlerin her yerde bulunmaları gerçeğe dönüşmektedir. Bu nedenle, nanosensör uygulamaları geliştirmenin başarısı, temel olarak iki ana amaca bağlıdır. Bunlar nanomalzemeler ve nano üretim teknolojileridir. Nanomalzemeler, bu alandaki hedeflere ulaşma çabaları için mükemmel bir başlangıç ve mevcut araştırmacılar için iyi bir referans noktasıdır. Nano üretim teknikleri aracılığı ile yaygın olarak kullanılan çeşitli nanomalzemeler sayesinde nanosensörler geliştirilmektedir. Günümüzde kullanılan nanosensörler, optik nanosensörler ve manyetik nanosensörler gibi belirli sensör türlerine odaklanmıştır. Kullanılan farklı nanomalzemeler sayesinde, çeşitli kategoriler arasındaki özellikler ve temel farklılıklar karşılaştırılır, böylece nanosensörlerin türleri ve sınıflandırmaları hakkında fikir edinilir (Maduraiveeran ve Jin, 2017). Örneğin nanoteknolojinin tıpta uygulamaları olarak bilinen nanotıp, teşhis, izleme, tedavi ve hastalıkların önlenmesi gibi farklı amaçlar için nano ölçekli materyalleri ve sistemleri kullandıkları görülmektedir. Nanoteknoloji ile üretilen nanosensörler ve nanopartiküller sayesinde doğru teşhis ve zamanında tedavi her geçen gün daha kolay hale gelmektedir (Luo ve ark., 2017). Günümüz biyoteknolojisinde, bir organizmaya yeni özellikler kazandırmak için DNA'yı manipüle etmenin yolları araştırılmış/araştırılmakta ve daha önce mümkün olmayan ürünleri geliştirmek için çalışmalar yapılmış/yapılmaktadır. Önümüzdeki yıllarda biyoteknolojinin gelecekteki ürünlerinde ne gibi gelişmeler olacak? Gelecekteki olası biyoteknoloji ürünlerinin verimli ve sağlam değerlendirmelerini yapmak için hangi bilimsel becerilere ve araçlara ihtiyaç duyulacak? Bu gelişmelerden uzak kalmamak için, biyoteknoloji ürünlerinin gelecekteki manzarasını analiz etmek için biyoteknolojinin gelecekteki nano / biyo ürünlerine hazırlıklı olmak gerekmektedir. Günümüzde biyoteknoloji alanında yapılan çalışmalara baktığımızda nanobiyosensör ürünlerin ön plana çıktığı görülmektedir. Nanobiyosensör teknoloji ürünlerinin potansiyel yeni riskleri ve eksiklikleri bu nedenle iyi anlaşılmalıdır.

2. Nano/Biyo/Sensör Yapılar

Yapılan Sensörler, algı kavramını tanıır, işler, elde edilen bilgiyi güvenilir bir şekilde hesaplar ve yorumlar. Genellikle elektronik olarak değişken bir miktarı algılar ve ölçümü belirli sinyallere dönüştürür. Farkında olmasak da günlük yaşantımızda yüzlerce sensör uygulamasıyla karşılaşılıyor ya da kullanıyoruz. İdeal olarak, *in vivo* ve *in vitro* uygulamalar için kullanılan uygun sensörlerin farklı kriterleri karşılaması gerekir. İlgili analitin sensörlerdeki dinamik algılama aralığında, fizyolojik ortam ile uyumluluk, biyolojik ortamın etkilerine karşı yüksek seçicilik, ölçüm sürecinde iyi stabilite, hızlı sensör tepkisi, biyolojik işlevlerde minimum bozulma ve yüksek biyoyuymuluk gibi durumlar önem kazanmaktadır. Sensörlerin

en önemli gereksinimleri çeşitlilik, duyarlılık, çıkarılan bilginin doğruluğu, seçicilik ve kararlılıktır (Ahammad ve ark., 2009). Ulaşılması zor alanlarda fiziksel ve kimyasal olayların izlenmesinde, hücrel organellerde biyokimyasalların tespit edilmesinde, endüstride nanoskopik partiküllerin ölçülmesinde ve çevresel değişimlerin tespit edilmesinde üstün özellikler sergiler. Günümüzde geliştirilen kimyasal sensörlerin aşağıdaki uygulamalarda üstün özellikler sergiledikleri görülmektedir.

Endüstriyel Alan: Kaçak tespiti, gıda kalite kontrolü, proses kontrolü

Ekolojik Çevre: Çevresel analiz, hava ve su kalitesi (kirlilik, asidik ve bazik kirlilik)

Askeri Alan: Terörle mücadele uygulamaları, biyolojik savaş

Havacılık Alanı: Toprak ve atmosferin kimyasal analizi, bileşenleri (Mousavi ve ark., 2018).

Özellikle nanosensörler, bu zorlu gereksinimlerin çoğunu karşılamak konusunda büyük potansiyele sahiptir (Peng ve Chiu, 2015). Tüm canlılar, vücutlarında kullanılan fiziksel ve kimyasal biyolojik sensörler yardımıyla buldukları çevre ile temas halindedirler. Nanosensörler, atmosferik çevresel testte hayati bir rol oynayan elektronik cihazlardır. Geleneksel yöntemlere göre önemli avantajları vardır. Seçicilik ve kararlılık ile taşınabilir analitik araçlara olan ihtiyacı karşılarlar. Nanosensörlerin üretiminde kullanılan algılama malzemelerinin yapısal özellikleri, cihaz performansı üzerinde kritik bir etkiye sahiptir. Bu gün malzeme bilimindeki gelişmeler sayesinde nanosensörler çok fazla gelişme ve hassasiyet kazanmıştır. Kullanıldıkları alanlarda genellikle geleneksel tekniklere uygun olarak performans gösterirler. Yüksek verimlilik ve çok işlevlilik, nanosensörlerin ayırt edici özellikleridir. Gelişmiş teknolojiler kullanılarak çevresel izleme için nanosensörlerin kullanımı konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Günümüzde çeşitli nanosensörler için farklı tasarım ve üretim yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar nanosensörlerin tasarımında ve üretiminde kullanılan nanomalzemelerin spektrumunu ve kullanılan tanıma elemanlarının türlerini kapsayacak şekilde düzenlenmiştir. Nanosensörler, 100 nm'ye kadar olan en az bir boyuttaki malzemeleri algılayabilen cihazlardır. Nanosensörlerin üretiminde kullanılan nano yapı malzemeler şunlardır: nano ölçekli teller (yüksek algılama hassasiyeti yeteneği), karbon nanotüpler (çok yüksek yüzey alan), ince filmler, nanopartiküller ve polimer nanomalzemelerdir (Hu ve ark., 2017). Metal oksit ince filmler ve nanopartiküller ultra yüksek yüzey alanı, düşük maliyet ve benzersiz özelliklere sahiptir. Seramik bazlı nanomateryaller, yanma ve emisyonlar, petrol rafinerisi ve yenilenebilir enerji teknolojileri dahil olmak üzere farklı çevresel ve proses izlemede kullanılabilen yüksek verimli nanosensörlerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Yu ve ark., 2014). Geleneksel sensörler ile elde edilemeyen

nanopartikül verilerini toplamak için günümüzün ileri teknolojileri kullanarak kimyasal, cerrahi ve biyolojik alanlarda kullanılan nanosensörler geliştirilmiştir. Bunlar çok daha küçük, çok daha hafif ve taşınabilir sensörlerdir. Nanosensörler normal sensörler gibi çalışır, ancak temel fark, nanosensörlerin daha küçük parçacıkları algılama yeteneğidir. Geleneksel yöntemlerle üretilen sensörler bunu yapamaz. Nanosensörler, incelenecek küçük parçacıkları algılaması gereken bilgisayar çipleri, nano robotlar ve diğer nano ürünler için kullanılan elektronik bir yapıdır. Geleneksel sensörlere kıyasla nanosensörlerin avantajları, daha hızlı yanıt, daha fazla veri, daha yüksek veri doğruluk oranı, ölçülen durum üzerinde daha az etki olarak görülmektedir (Gao ve ark., 2016). Nano algılama cihazlarının piyasaya sürülmesiyle kişisel sağlık hizmetlerinde büyük ilerleme sağlanmıştır. Ancak tekli nanosensörlerin kullanımı, işlem gücü ve depolama açısından sınırlı kalmıştır. Bu nedenle, herhangi bir sağlık uygulaması için bir nanosensör ağına ihtiyaç vardır. Öncelikle, nanosensör ağı için iletişimin nasıl oluşturulacağına dair örnek bir modelin detaylandırılması gerekiyor. Ek olarak, akıllı ilaç dağıtımı, vücut alanı ağı, yaralanmaları veya aksaklıkları tedavi etmek için implante edilebilir cihazlar gibi çeşitli akıllı sağlık uygulamaları geliştirilmelidir.

Biyosensör, biyolojik sensörün kısaltıldığı ve birlikte yazıldığı kelimedir. Elektronik biyosensör tanımı; ortamdaki biyolojik numunelere karşı seçici özellikler gösteren, numunelerin yapı ve yoğunluk bilgilerini ölçen ve bunları çalışabilen elektrik sinyallerine dönüştüren analitik bir cihazlardır. Biyosensörler, biyolojik ve elektronik olmak üzere iki bileşenden oluşur. Biyosensörlerin uzun yıllardır kullanımda oldukları görülmektedir. En basit biyosensör uygulaması, doktorlar tarafından kalbi, göğsü ve sırtı dinlemek için kullanılan stetoskop cihazıdır. Biyosensörler ayrıca kan basıncı (tansiyon) ölçüm cihazlarında veya kandaki şeker miktarını ölçen glikoz ölçüm cihazlarında kullanılmıştır. Nanobiyosensörler 1990'ların sonlarından itibaren kullanılmaktadır. Nanobiyosensörler, nanoteknoloji üretim tekniklerine ihtiyaç duyan çok yeni bir teknolojidir. Nanobiyosensörler kan, ter, tükürük, idrar, gözyaşı gibi vücut sıvılarından bir damla ile kısa sürede onlarca bilginin mikro ve nano boyutlarda elde edilebildiği son derece hassas ölçüm cihazlarıdır (Mukhopadhyay ve ark., 2005). Elektronik teknolojisinin canlılarla dijital dünya arasında kesintisiz bir bağlantı kurmaya başladığı düşünüldüğünde, gelecekte kullanılacak cihazların canlılarla uyumlu esnek bir yapıya sahip olması gerekir. Bu nedenle şekillendirilebilir (esnek, yazdırılabilir, biyoyumlu ve gerilebilir) elektronik cihazların geliştirilmesi son yılların teknolojik araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Sensör üretim çalışmalarında, şekillendirilebilir olmaları nedeniyle genellikle inorganik malzemeler kullanılmaktadır. Elde edilen sensör şekillendirilebilir, ince, hafif ve esnektir, bu da giyilebilir bir cihazın üretimine izin verdiği anlamına gelir. Günümüzde ticari

uygulamaları olan esnek ekranlar, enerji depolama öğeleri, entegre devreler gibi düzenlenebilir cihazlar, giyilebilir sensörler alanındaki ilerlemelerde iyi bir temel oluşturmaktadır. Şekillendirilebilir manyetik alan sensör elemanları, benzersiz mekanik özellikleri ve insan cildi de dâhil olmak üzere çoğu biyolojik ortama uyurlanabilirliği nedeniyle elektronik cihaz teknolojisinde önem kazanmıştır (Zhang ve ark., 2004). Canlı vücutta bulunan biyolojik maddeler miligram / litre veya milimol / litre düzeyindedir. Nanobiyosensörlerin hassasiyeti bu miktarın 1 milyon katından fazladır. Nanobiyosensörlerin hassasiyeti nanomol / litre veya pikomol / litre seviyesindedir (Sheehan ve Whitman, 2005). Organizmada bir değişiklik olduğunda bu değişim o anda ölçülebilir ve hastaya gerekli müdahale yapılabilir. Bu hassas nanobiyosensörler sayesinde hastalığı erken evrelerde önlemek mümkündür. Bu nedenle günümüzde hassas nanobiyosensör uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sağlık alanındaki ihtiyaçlar doğrultusunda geliştirilen birçok biyosensör ve nanosensör türü, farklı ölçüm yöntemlerine göre incelenmektedir. Bu nanobiyosensörleri tespit türüne ve uygulama alanına göre (Çizelge 1) aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür.

Çizelge 1. Nano / Biyosensör çeşitleri

S E N S Ö R L E R	
Biyosensörler	Nanosensörler
Kimyasal biyosensörler	Hall-Etken sensörler
Elektrokimyasal biyosensörler	İndüktans sensörleri
Potansiyometrik biyosensörler	Metal nanoparçacık esaslı sensörler
Amperometrik biyosensörler	Kapasitans nanosensörleri
Kalorimetrik biyosensörler	Tünelleme nanosensörleri
Piezoelektrik tabanlı biyosensörler	Piezodirenç nanosensörleri
Optiksel biyosensörler	Piezoelektrik sensörler
Manyetodirenç tabanlı biyosensörler	

Bu nanobiyosensör uygulamaları, kullanılan sensör malzemesinin türüne, sensörün geometrik şekline ve ölçülecek biyolojik örneğe göre kendi platformlarında daha fazla sınıflandırma gösterebilir.

3. Nanobiyosensör Uygulamaları

Yaşadığımız ekolojik ortamda hayatta kalabilmek için değişimlerin bilinmesi gerekir. Biyolojik sistemler incelendiğinde, endüstrinin birçok alanda hızlı büyümesinin nedeni ekolojik ortamda meydana gelen değişimlerin oluşması olarak görülmektedir. Bu nedenle ekolojik ortamdaki değişiklikleri ölçmek gerekir. Bu ihtiyaçları karşılamak için çeşitli sensör yapılar

geliştirilmiştir. Bu sensör yapılardan biri nanobiyosensörlerdir. Nanobiyosensörlerin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi için birçok malzeme ve bileşik üzerinde algılama özelliklerini artırma yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Günümüz nanobiyosensör teknolojisi sayesinde antikolar, nükleik asitler, patojenler ve metabolitler gibi biyolojik ajanları tespit mümkündür. İlgili biyoanalitler, karşılık gelen fizikokimyasal sinyali saptamak ve modüle etmek için biyoreseptörlere bağlanır. Sistemdeki dönüştürücü daha sonra fizikokimyasal sinyali yakalar ve bunu elektrik sinyaline dönüştürür. Sinyaldeki elektrik potansiyeli, akım, iletkenlik, empedans, yoğunluk ve faz, elektromanyetik radyasyon, kütle, sıcaklık ve viskozite gibi değişimler izlenir. Canlı hücredeki yüksek protein, nükleik asit ve kompleks şeker konsantrasyonu, küçük moleküllerde çeşitli enerji ve boyut kısıtlamasına neden olur. Büyük yapıların etkisi "makromoleküler yoğunlaşma" olarak tanımlanır. Makromoleküllerin konsantrasyonu 400 g / L'ye kadardır, yani toplam hacmin % 5-40'ı fiziksel olarak bu moleküller tarafından işgal edilmiştir (Chen ve ark., 2003). Hücrelerdeki bu değişiklikler nanobiyosensörler tarafından tanınabilir. Nanoteknolojideki mevcut gelişmeler ve elektronikteki ileri üretim teknolojileri sayesinde nanobiyosensörler tasarlanmakta ve hastalık teşhisinde nanobiyoteknolojik analizde yeni bir dönem başlamaktadır. Önümüzdeki yıllarda nanoteknolojiye dayalı birçok yeni teşhis cihazı piyasaya sürülecek ve binlerce ölçüm çok hızlı ve ucuza yapılacaktır. Teşhis alanındaki gelecekteki eğilimler, biyoçip teknolojisini nanometre aralığına taşımaya devam edecektir (Jain, 2013) .

Sistemik dolaşımdaki kan, çoğu organın sağlıklı veya hastalıklı olduğunu gösterir. Bu nedenle, kan proteinlerinin analizi günümüz teknolojilerinde en yaygın klinik tanı uygulamasıdır. Kan sıvısı moleküler parmak izlerinin tespiti, sağlık ve hastalık değerlendirmesi imkânı sunar. Moleküler elektronikler ve nano ölçekli kimyasal sensörler, bir sıvıdaki kimyasalları tespit edebilen mikroskobik sensörlerdir. Kandan büyük miktarda bilgi sağlayan bu tür cihazlar, makroskopik doku hacmindeki küçük kimyasalların özelliklerini tahmin eder. Nanobiyosensörlerin uzun süreli kullanımı hastalığın teşhisinde umut vericidir. Nanobiyosensör uygulamalarını destekleyen minyatürleştirme, sinyal yoğunluğunu azalttığı için floresan etiketlemeyi desteklemez ancak, flüoresan etiketleme yöntemlerini nanopartiküller ile uygulanabilir kılan iyileştirmeler yapabilir. Nanobiyosensörler, polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) içeren teşhis teknolojilerinin geliştirilmesini de kolaylaştıracaktır. İlk kez 1985 yılında Kary Mullis tarafından bilim dünyasına sunulan PCR, modern bilime önemli katkılar sağlamıştır (McPherson ve Moller, 2000). Endodontik mikrobiyolojide PCR kullanılarak enfeksiyonlara bağlı virüslerin tespiti sağlanmıştır. Nanoteknoloji, genetik tanı için tek bir hücrenin analizinde potansiyel olarak kullanılabilir. Yakın gelecekte nanodiyagnostikler

test bekleme sürelerini azaltacaktır. Bu sayede acil veya bulaşıcı hastalığı olan hastalar, hastaneye gelir gelmez test sonuçlarını alabilecekler. Bakteriyel tarama için genellikle basit bir PCR kullanılsa da, bazı durumlarda nested PCR, multipleks PCR ve rt-PCR (Covid-19) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Siqueira ve Roças, 2004). Teknolojik gelişmeler sayesinde hastalara hemen reçete verilecek, hastanın sonuçları bekleme süre azalacak, hasta kaygısını azaltacak ve tüm sürecin maliyetini düşürecektir. Nanteknolojiye dayalı olarak geliştirilen biyosensörler, yalnızca tanıda değil, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tıbbın tedavisi ve geliştirilmesiyle olan ilişkisinde de önemli bir rol oynayacaktır. Nano diagnostikte yer alan çeşitli teknolojilerin entegrasyonu ve birbirleriyle olan ilişkileri nedeniyle, bu testleri yapanlar karar vermede daha aktif rol oynayacaktır. Bir diğer önemli uygulama alanı ise kanser teşhisi olacaktır. Halihazırda piyasada genetik bir profil içeren moleküler kanser tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bu mevcut yöntemlerle kanser teşhisi konulduğunda genellikle tedavi için çok geç kalmıştır. Nanobiyosensörler, gelecekte kanserin erken teşhisi ve tedavisi için uygulanabilecek biyolojik belirteçlerin tespitinde hassasiyet sağlayacaktır. Bu uygulama için geliştirilen nano cihazlar fizibilite aşamasındadır. Nanoterapinin profilaktik bir önlem olarak uygulanması ve kanser sürveyansı, belirgin kanser belirtisi olmayan hastalarda uzaktan izlenecektir. Bu izleme sayesinde, kanseri en erken aşamada tespit edebilecek ve uygun terapötik müdahale yapılabilecektir. Bu izleme cihazları, güvenli implantasyon için biyolojik olarak parçalanabilir olmalıdır. Böyle bir sürveyans sistemi, kişiselleştirilmiş kanser önleme sağlayacaktır. Sonuç olarak erken teşhis, tedavi şansını artıracaktır (Kwon ve Bard, 2012).

Bugün grip virüsü ile ilgili araştırma ve geliştirme çalışmalarının yürütüldüğü görülmektedir. Araştırmacılar, influenza (grip) virüsünü ve diğer farklı virüsleri oldukça hızlı bir şekilde tespit edebilen yeni bir nanobiyosensör geliştirme çabası içerisinde. Şu anda, rezonans enerji transfer yukarı dönüşümlü ışıltama (upconversion luminescence) süreci adı verilen optik bir yöntem kullanarak ultra hassas virüs tanıma özelliğine sahip biyosensörler tasarladılar. Mevcut buluş, basit operasyonel prosedürleri içermektedir. Bu biyosensörler geleneksel klinik yöntemlere göre 10 kata kadar daha kısa sürede test etme imkânı sağlamaktadır. Geleneksel yöntemlerle yapılan testin süresi 1-3 gün iken bu teknolojik buluş 2-3 saate kadar düşürüyor. Bu teknoloji aynı zamanda farklı virüsleri tespit etmek için kullanılacak düşük maliyetli, hızlı ve oldukça hassas bir yöntemdir. Günümüzde COVID-19 vakalarının olağan doğrulamasında halihazırda kullanılan laboratuvar tekniklerinden RT-PCR en doğru yöntem olarak tercih edildiği görülmektedir (Corman ve ark., 2020). 2012 yılında Corman VM ve ark. PCR ile insan korona virüsünün yüksek çözünürlükte gösterilebildiği ve bunun için bir tahlil sistemi tasarlanmasının mümkün olduğunu bildirmiştir. Çalışmalar, virüsün

E proteininin yukarı akış bölgesinde (upE) ve orf1b bölgelerinde PCR ile çoğaldığını göstermiştir (Corman ve ark., 2012). 2020 yılında yayınlanan bir başka çalışma, virüsün RdRP, E ve N bölgelerini kopyalayarak SARS-Cov2'nin bu sefer RT-PCR ile tespit edilebileceği kanıtlanmıştır (Corman ve ark., 2020).

4. Nano/Biyo/Sensörlerin Sınıflandırılması

Günümüzde kullanılan teknolojiler sayesinde birçok sensör tasarımı gerçekleştirilmiştir. Tasarlanan bu sensörlerden bazılarını şu şekilde sınıflandırmak mümkündür.

4.1. Optik Tabanlı Nanosensörler

Son yıllarda, malzeme bilimi ve biyoloji dâhil olmak üzere çeşitli alanlardaki hızlı bilimsel gelişmeler nedeniyle moleküler baskılı polimer teknolojisine olan ilgi artmıştır. Bu gelişmelerde ihtiyaca göre geliştirilen yapılar sayesinde hedef moleküllerin tespiti için sentetik reseptörlerin kullanılması mümkün olmuştur. Özellikle, moleküler baskılı polimerlerin en son teknolojisine ve optik algılama sistemleri kullanılarak çeşitli ilgili analitlerin tespitinde yeni araştırmalara odaklanılmıştır. Yukarıda açıklandığı gibi, çevresel veya biyomedikal uygulamalar basit, hızlı ve ultra hassas biyosensörlerin geliştirilmesini gerektirir. Optik tabanlı biyosensörler, fiber optik kimyayı içeren bir diğer önemli biyoalgılama teknolojisidir. Hidrojel bazlı çapraz bağlamanın en iyi kullanımı, DNA veya peptidler gibi tek molekül tanımlamaları, yüksek yükleme kapasitesi ve hidrofilik yapı gibi avantajları nedeniyle bu teknolojiye kullanılmaktadır. Bir sonraki çalışma, biyotıp ve adli tıp biliminde yaygın olarak kullanılan DNA ölçümü için optik biyosensörlerin tasarımıdır (Kwon ve Bard, 2012). Bu alanda şimdi yapılması gereken yenilik, daha iyi optik tabanlı genetik biyosensörler kullanarak tüm genomu incelemektir. Floresan ve küçük moleküller / nanomateryallerin ve optik tabanlı biyosensörlerin kombinasyonunun uygulamalarda ve hassasiyette daha etkili ve başarılı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Johnson ve Mutharasan, 2014). Optik nanobiyosensör, hücresel enerji üretmek için çok önemli bir protein olan ve apoptoz veya programlanmış hücre ölümüne dahil olan sitokrom c gibi hücre içi bileşenlerin minimal invaziv analizini sağlayan benzersiz bir fiber optik tabanlı araçtır (Patil ve ark., 2008). Mekanik cihazların biyofabrikasyonu, kütle tabanlı biyosensörler için daha iyi sonuçlar sağlar. Aslında, hem elektrokimyasal hem de optik biyosensörler, üstün biyosensörlerin keşfinde en çok yer alan teknolojilerdir. Mikro ve nanofabrikasyon teknolojilerindeki büyük ilerlemeler, nano boyutlu hareketli parçaların ve mekanik cihazların geliştirilmesini imkân tanır. Yapı üretme yetenekleri, yarı iletken işleme

prosedürlerini kullanarak mikro ve nanoelektromekanik biyosensörlerin üretim sürecinde biyofizik ve biyomühendislik ilkelerini pratik olarak birleştirir (Arlett ve ark., 2011).

Kemilüminesans (termal radyasyon ve ışık radyasyonu durumu), bir kimyasal reaksiyon gerçekleştiğinde ışık şeklinde enerji üretimidir. Biyolüminesans, canlı organizmalarda özel bir kimyasal reaksiyon sonucu ortaya çıkan ışık canlıların doğal ortamında savunma ve üreme gibi bir tür doğuştan gelen içgüdü olarak tanımlanır. Sentetik bileşiklerde böyle bir kimyasal parlaklık, peroksit gibi yüksek oranda oksitlenmiş bir kimyasal reaksiyon sırasında enerji yayıldığında ortaya çıkar. Bir konjugat oluşturmak için bir biyomoleküle bazı sentetik bileşikler eklendiğinde, bir teşhis tekniği olarak kullanılabilen ışık şeklinde enerji açığa çıkar. İmmüno Floresan veya immünoperoksidaz boya yöntemlerinde olduğu gibi, antijeni saptamak için bir antikor molekülünün, bir flüoresan veya enzim gibi bir işaretleyici protein ile birleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Biyolüminesans, firefly luciferase / luciferini sentetik bileşik olarak kullanan bir tekniktir (Hibbert, 1993). Ortaya çıkan görüşte, elektrokimyasal veya optik, biyoelektronik prensiplerini biyomoleküller, biyolojik materyaller, polimerler ve nanomalzemeler ile birleştirerek son derece hassas ve minyatür mikro ve nanobiyosensör platformları elde etmek için biyomoleküllerin, biyolojik materyallerin, polimerlerin ve nanomalzemelerin kombinasyonu ile elektrokimyasal veya optik biyoelektronik prensiplerin kullanılması gerekmektedir. Ayrıca entegre (çip) teknolojileri içeren farklı mikro ve nanobiyosensör platformlarının geliştirilmesine de ihtiyaç duyulmaktadır.

4.2. Nano Yapılı Metal Oksit Bazlı Elektrokimyasal Sensörler

Çevresel bozulmaların ortaya çıkmasından kaynaklanan ekolojik dengesizlikler, insanlar ve diğer canlılar için güncel tehditler ve büyüyen sorunlar içermektedir. Bu endişe verici durumların temel nedeni kirleticilerin çevreye zehirler / kirleticiler şeklinde girmesidir. Sensör üretim malzemeleri ve katalizörler olarak yarı iletken metal oksit nano yapılar, bu tehditleri çözmede potansiyel bir rol oynamaktadır. Nano yapıları metal oksitler, yüksek biyolojik aktiviteye sahip biyomoleküllerin immobilizasyonunu ve istenilen yönlenme, konformasyon ve gelişmiş algılama için etkin bir yüzey sağlayan daha iyi özellikler sağlayan malzemeler olarak son yıllarda önem kazanmıştır. Metal oksit nanoteller, kolay üretim teknikleri ve kimyasal kararlılıkları nedeniyle umut verici nanomateryal algılama yöntemidir (Anam ve ark., 2019). Nano yapıları metal oksitler, istenen fonksiyonlar ve benzersiz optik, elektrik ve moleküler özelliklere sahip yüzey yükleri ile birleştirildiğinde, biyo algılama elemanlarını sinyal tanıma için dönüştürücülerle ara yüzleyerek platformlar haline gelirler. Öte yandan asil metal nanopartiküllerin üstün fizikokimyasal, spektral ve optik özellikleri, yeni biyosensörlerin

sentezini mümkün kılmaktadır (Rackauskas ve Barolo, 2017). Bir sensör malzemesi olarak bu nano yapılar, kontaminasyonların erken keşfi ve değerlendirilmesinde çok verimlidir. Metal oksitler ve bunların farklı uygulamaları üzerindeki son araştırma faaliyetleri tartışmalara yol açmıştır. Tartışılan yeni yaklaşımlardan bazıları, elektrokimyasal nanosensör aktivitesini artırmak için metal oksit yarı iletken nano yapılarda gerçekleştirilen başarılı çalışmalardır. Nano yapılı metal oksit bazlı elektrokimyasal sensörlerdeki son gelişmeler ayrıntılı bir tartışma gerektirmektedir. Metal oksit nano yapıya dayalı elektrokimyasal sensörlerdeki gelecekteki gelişmelere yönelik perspektiflerin ve yaklaşımların kapsamı ve ayrıca karşılanması gereken zorluklar dikkate alınmalıdır. Nanobiyosensörlerdeki nanoyapılar, biyolojik ajanlar ve fizikokimyasal dedektör bileşenleri arasında bir ara katman görevi gördüğünden, dekonstrüktörler ve nanomalzemeler bir biyosensör oluşturmak üzere birleştirilir. Bu süreçler ileri teknolojilerin kullanıldığı zorlu bir süreci beraberinde getirmektedir (Adamson ve Gast, 1997). Elektriksel biyosensörler, numuneye yerinde analiz uygular veya ayakta tedavi gibi maliyet tasarrufu sağlayan uygulamalar için kullanım kolaylığı sağlar. Bu biyosensörler temel olarak akım ve / veya gerilim değişiminde kuplaj (bağlanma) olayının ölçülmesine dayanır. Elektrokimyasal yöntemler kullanan biyosensörler ayrıca voltammetrik, amperometrik ve empedans ölçümleri dahil olmak üzere elektriksel ölçümün nasıl yapıldığına göre sınıflandırılır (Bard ve ark., 1985). Elektriksel biyosensörler, kimya alanında geliştirilen elektroanalitik tekniklerle yakından ilgilidir. Kullanılan elektroanalitik teknikler hassasiyet, çoklu analiz yeteneği, seçicilik, ucuzluk ve ölçüm kolaylığı ile ayırt edilir. Kullanışlı elektrokimyasal ve moleküler özelliklere sahip nano yapılı metal oksitler, nanomalzemelerin eklenmesi ve organik / inorganik nanokompozitlerin yanı sıra çeşitli sentetik yolların kullanılmasıyla hazırlanır. Karbon bazlı nanomateryaller, ağır metal iyonları, gaz molekülleri, gıda katkı maddeleri, toksik pestisitler ve antikörlerin izlenmesinin yanı sıra biyo görüntüleme gibi geniş bir uygulama alanına sahiptir (Doria ve ark., 2012).

Piezoelektrik kristaller 1880'lerde Fransız fizikçiler Pierre Curie ve Jacques Curie kardeşler, kristallerin çeşitli yönlerden mekanik kuvvet uygulayarak voltajlar ürettiğini keşfettiler. Nanosensörler enerji kaynağı, yapısı ve uygulamalarına göre sınıflandırılabilir. Bu durumda nanosensörler, termistör gibi bir enerji kaynağına ihtiyaç duyan aktif nanosensörler ve bir enerji kaynağına ihtiyaç duyulmayan pasif nanosensörler olarak sınıflandırılır. Termokupllar ve piezoelektrik gibi yapılar nedeniyle optik nanosensörler, elektromanyetik nanosensörler ve mekanik ve / veya titreşimli nanosensörler olarak sınıflandırılır (Agrawal ve Prajapati, 2012). Piezoelektrik etkisi, mekanik olarak gerilmiş bir yüzeyin voltaj oluşturması anlamına gelir. Piezoelektrik etkisi, bazı malzemelere uygulanan mekanik basınçlar sonucu

kristal yapılarda şekil bozukluğunu geliştirerek mekanik dünya ile elektrik dünyası arasında bir köprü işlevini yerine getirir. Bir piezoelektrik malzemenin yüzeyine uygulanan voltajın değişmesinden sonra mekanik stres veya salınım meydana gelir. Bu değişiklik kütle ile orantılıdır (Şekil 1). Analitik sensörlerin tasarımında geniş bir uygulama alanına sahiptir (Pohanka, 2018).



Şekil 1. Piezoelektrik biyosensörlerde (A) antijen (B) antikor (Pohanka, 2018).

Piezoelektrik sensörler, darbe veya yüksek hızlı sıkıştırma gibi kuvvet uygulamasının gerekli olduğu alanlarda algılama amacıyla kullanılır.

4.3.Nanosensörler ve Nanobiyosensörler

Klasik elektrokimya ile yalnızca anyon ve katyon belirleyici sensörler hazırlanırken, sisteme biyolojik materyali dâhil ederek birçok bileşeni belirlemek mümkündür. Clark ve Lyons tarafından geliştirilen ilk biyosensörde elektron alıcısı olarak oksijen kullanılırken, ikinci nesil biyosensörlerde, elektronları enzimin redoks merkezinden elektron yüzeyine taşıyabilen bir redoks mediatörü oksijen yerine kullanılmaya başlandığı görülmektedir (Arslan ve ark. 2020). Biyosensörler, belirli bir DNA dizisi veya protein gibi biyokimyasal molekülleri tanımak ve ölçmek için geliştirilmiş cihazlardır. Birçok biyosensör afinite temellidir. Afinite, bir antijen-antikor immün kompleksinin bu epitopta sahip olduğu gücü ifade eder. Antikora ve hücrelere bağlanan bir antijenin parçasıdır. Yani, analite seçici olarak bağlanan hareketsizleştirilmiş bir prob kullanılır. Bu sayede solüsyondaki hedef molekülü tanır ve yüzeydeki değişimi tespit eder. Geniş yüzey alanı, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, benzersiz elektrokimyasal aktivite ve stabiliteye sahip bu metal oksit nanomateryalleri, elektrokimyasal sensörlerin tasarımı ve sentezi için önemlidir. Metal oksit nanomateryal tabanlı sensörün analitik performansı, morfolojiyi, partikül boyutunu, yüzey alanını ve yüzey işlevselliğini etkiler (Zhang ve Gao, 2019). Bu değişiklik birçok farklı şekilde ölçülebilir. Bunlar yüzey plazmon rezonansı (SPR),

Kuvars kristal mikro terazisi (QCM) veya manyetik parçacıklar olabilir. Kullanılan teknikler arasında, elektriksel yöntemler tasarlanmış ve yaygın olarak "etiketlenmemiş" biyosensörler olarak kullanılmaktadır. Elektrik biyosensörleri, bağlanmayı belirlemek için yalnızca akım ve / veya voltaj ölçümüne (voltaj) dayanır (Zheng ve ark., 2005). Elektriksel biyosensörler, düşük maliyetleri, daha az enerji ve küçük ölçekte kullanım kolaylığı nedeniyle yerinde teşhis gibi uygulamalarda tercih edilmektedir.

Günümüz gıda ve tarım sektörlerinde nanoteknoloji uygulamalarının büyüdüğünü görmekteyiz. Hem tarım hem de gıda sektörleri dünyadaki günlük insan yaşamıyla açıkça doğrudan ilişkilidir ve herhangi bir ülkenin ekonomik büyümesi bu iki önemli sektörle yakından bağlantılıdır. Sağlıklı gıda yetiştirme uygulaması sağlıkla yakından ilgilidir. Nanosensörler, gıdaları toksik maddelerden ve mahsulleri hastalıklardan korumada önemli bir rol oynayabilir. Nanoteknoloji şu anda insanlara tohum koruma, ekim, gübre uygulaması, mahsul yetiştirme, hayvancılık, gıda işleme, paketlenme, üretim seviyesini düzenleme ve en önemlisi kalite ve güvenliği sağlama konularında güvenliği sağlamada yardımcı olmaktadır. Günümüzde nanoteknoloji, hızla büyüyen bir nüfus için gıda ve tarım ürünlerine yönelik yüksek talepleri karşılayacak şekilde uyarlanmaktadır. Gıda denetimi durumunda, gıda ambalajının hem iç hem de dış durumunu doğrulamak için nanosensörler kullanılır (Aykut ve Temiz, 2006). İyonları, toksik ağır metalleri, organik bileşikleri, böcek ilaçlarını (pestisitleri), aşırı dozdaki gübreyi vb. uygulandığı birçok alanda uzaklaştırabilir. Algılama için karbon nanotüplü elektrokimyasal nanosensörler kullanılmaktadır. Karbon nanotüpler, mekanik ve elektronik özelliklerinden dolayı büyük ilgi gören tek boyutlu nanomalzemelerdir. Yüksek yüzey / hacim oranı ve yeni elektronları taşıma yeteneği nedeniyle, bu nano yapılarıdaki elektronik iletkenlik, makromoleküllerin bağlanmasıyla ilişkili küçük yüzey bozulmalarından büyük ölçüde etkilenir. Bu tür tek boyutlu malzemeler hızlı (gerçek zamanlı), hassas, etiketsiz biyoelektronik algılama sağlar (Desai ve ark., 1999).

Karbonhidratlar, proteinler, yağlar gibi makromoleküller ve nano yapılar, çeşitli gıda makromolekülleri için yeni uygulamalar oluşturmak amacıyla kullanılabilir. Küçük yapı taşları monomerlerin polimerizasyonu (kovalent bağlanma) ile oluşturulan çok büyük moleküler yapılardan oluşur. Örneğin proteinler amino asitlerin polimerizasyonu ile oluşurken, nükleik asitler şeker, fosfat asit ve nitrojen içeren heterosiklik bazların (purin / pirimidin) polimerizasyonu ile oluşur. Bu yapılar bilgi taşıma işlevini yerine getirir. Gıda makromolekülleri, biyopolimerik nanopartiküller, nanokompozitler, nanofiberler, nanotüpler ve nanosensörlerden oluşan nano emülsiyonların gıda uygulamalarında çeşitli amaçlarla

kullanıldığı görülmektedir (Chen ve ark., 2006). Nanomalzemelerin gıda ve tarım alanındaki uygulamaları (Çizelge 2) şu şekilde verilebilir.

Çizelge 2. Nanomalzemelerin gıda ve tarım uygulamaları (Neethirajan ve Jayas, 2007; Travan ve ark., 2009; Llorens ve ark., 2012; Wesley ve ark., 2014; Beyt ve ark., 2015; Gong ve ark., 2012; Skalickova ve ark., 2017; Homeros ve ark., 2006; Fu ve ark., 2008; Musavi ve Rızai, 2011; Aly ve ark., 2018; Coles ve Frewer, 2013; Paul ve ark., 2017)

Gıda ve Tarım Uygulaması	Kullanılan Nanomalzemeler ve Etkileri
Gıda saklama ve paketleme	Nanosilikatlar (gıda bozulmasını ve ekşimeyi azaltır)
	Çinko oksit nanosensör (gıda renk ve lezzet değişikliğini azaltır)
	Nano gümüş (gıda yüzeyinde sağlıklı koşulları korur)
	Nanolaminatlar (gıdaların raf ömrünü artırır)
	Kitosan nanoparçacıklar (antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktiviteye sahiptir)
Gıda ile temas eden malzeme	Gümüş nanoparçacıklar (antibakteriyel özellikleri geliştirir)
Besin takviyesi	Silikaminerale hidrit kompleksi (biyoyararlanımı artırır)
	Lipid nanopartiküller (biyokimyasaların biyoyararlanımını ve tutulmasını iyileştirir)
	Selenyum nanopartiküller (antimikrobiyal ve antikanser özelliği geliştirir)
Besleyici içecek	Demir nanopartiküller (biyoyararlanım ve reaktiviteyi artırır)
Patojen tespiti	Silika çip üzerinde belirtilen protein lusiferaz nanosensör (gıda kaynaklı patojenleri tespit eder)
	Karbon nanotüpler ve silikon nanotel transistör (kolera tespiti)
	İmmünogold nanopartiküller (bebek mamalarında cronobacter sakazakii tespiti)
Gıda kalitesinin test edilmesi	Nanobarkotlar (tüm ürünlerin kalitesinin tespiti)
	Nano akıllı toz (çevre kirliliğinin tespiti)
	Altın ve gümüş nanopartiküller (gıda kirleticilerin tespiti)

4.4. Ekolojik Çevre Uygulamalarında Nanobiyosensörler

Bilimdeki en önemli gelişmelerden biri, belirli bir olayı algılayan ve olayla uyumlu bir sinyal üreten sensör teknolojisidir. Günümüzde algılama teknolojilerinin zaman içinde geliştiği ve birçok uygulamada kullanıldığı görülmektedir. Çevresel uygulamalar için Au tabanlı nanosensörler geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Altın nanopartiküller, büyüleyici kimyasal, optik ve katalitik özelliklerinden dolayı biyolojik ve kimyasal sensörlerde yaygın

olarak kullanılmaktadır. Altın nanopartiküllerin modifiye elektrotlara dâhil edilmesi, dönüştürücü ve biyomoleküller arasında elektron transferini kolaylaştırır, bu da redoks enzimleri ve hem proteinleri ile sunulduğunda daha iyi biyoanalitik performansa yol açar (Chang ve ark. 2019). Bunun nedeni, ince ayarlanabilen optik özellikler, yüksek yüzey alanı ve yüzey modifikasyonu için yüksek kapasite gibi benzersiz özelliklerdir. Au nanopartiküller, üstün kararlılıkları ve kimyasal redoks işlemlerinde tam geri kazanımları nedeniyle çeşitli elektrokimyasal reaksiyonlarda etkili elektrokatalizörler olarak kabul edilir. Au nanoparçacık bazlı elektrotların uygulanması, elektroaktif türlerin gelişmiş difüzyonu, yüksek seçicilik, geliştirilmiş katalitik aktivite ve daha yüksek sinyal-gürültü oranı (S / N) gibi birçok avantaja sahiptir (Wolfrum ve ark., 2016). Bu uygulamalar arasında biyomedikal uygulamalar (biyosensörler) öne çıkmaktadır. Clark ve Lyons 1962 yılında enzim elektrotlarını geliştirdikten sonra biyosensörler tıptan çevreye kadar geniş bir yelpazede kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve kullanılmıştır (Burçin ve ark., 2017). Günümüzün sağlık alanında, çeşitli biyomedikal olayların biyomedikal tespiti, birçok teşhis sürecinin temel taşıdır. Ayrıca yaşam kalitesini iyileştirmede hayati bir rol oynarlar. Biyomedikal algılama uzun süredir gelişme yolunda olmasına rağmen, nanoteknoloji ve nanomalzemelerin dâhil edilmesinden sonra bu alandaki gelişmeler hız kazanmıştır. Nanoteknoloji, biyosensörlerin performansını büyük ölçüde geliştirir. Nanopartiküller, nanoteller, karbon nanotüpler gibi nanomalzemelerin dâhil edilmesi, güvenilir ve çok boyutlu özelliklere sahip minyatür ve esnek sensörlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Maduraiveeran ve ark. sulu ve biyolojik sistemlerde yaygın olarak sunulan toksik fenolik bileşiklerin (katekol, p-kresol ve p-nitrofenol) tespiti için tek duvarlı karbon nanotüp nanosensörleri sentezlemiştir. Bu tür sensörler yüksek hassasiyet, iyi tekrarlanabilirlik ve kararlılık sergiler (Maduraiveeran ve ark., 2015). Metal nanopartikül tabanlı sensörler, ayarlanmış sinyal amplifikasyonları yoluyla hem hassasiyeti hem de seçiciliği artırarak güçlü bir potansiyel sağlar. Metal nanopartiküllerin, biyolojik olarak işlevselleştirilmiş nanopartiküllerin ve nanokompozitlerin tasarımı, nanosensörlere odaklanan araştırmaları cezbetmiştir. Çevresel izleme ve gıda güvenliği uygulamaları için çok sayıda analitik yöntem geliştirilmiştir (Wang ve ark., 2011). Devam eden araştırmalar, daha iyi yaşam kalitesi için teşhis ve nanotıptan çevresel izlemeye kadar nanoteknolojik olarak tasarlanmış biyosensörlerin olağanüstü uygulamalarını geliştirmektedir. Günümüz teknolojileri, nanobiyosensör türleri ve performans parametrelerinin yanı sıra nanoteknoloji ile tasarlanmış biyosensörlere odaklanmaktadır. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan nanosensörlere genel bir bakış sağlayan bu tür sensörlerin bazı uygulamaları tartışmaya tabidir. Bir biyosensörde, analite tepki veren algılama elemanı biyolojik kökenlidir. Görsel olarak gözlemlenebilir bir sinyalin

kaydedilebilmesi için bir tür dönüştürücüye bağlanması gerekir. Bu uygulama sırasında herhangi bir algılama sorunu yaşanmamalıdır. Günümüzde sensörlere dâhil edilebilen dönüştürücüler bu nedenle nanomalzeme özelliklerine sahiptir. Nanomalzemelerin boyutu ve yapısı, yeni algılama sistemleri tasarlamak ve biyosensörün performansını iyileştirmek için mükemmel fırsatlar sağlar (Guedon ve ark., 2000). Tanı, hastalığın tedavisinde ilk adımdır. Doğru klinik teşhis, her zaman ilk veya son aşamadaki hastalıkların komplikasyonlarını azaltmaya yardımcı olur. İnsan vücut sıvıları ve biyomoleküller, antijenler, enzimler ve proteinler içeren kan, hastalık teşhisi için benzersiz özelliklere sahiptirler. Bu biyolojik malzemeler arasında, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle enzimler en yaygın kullanılan biyomateryallerdir (Newman ve Turner, 2005). Hastalıkları tespit etmek için ekolojik ortamda salgılanan bileşimsel ve yapısal eksiklikleri tespit etmek için bir dizi biyosensörler kullanılabilir. Geleneksel biyosensörler, boyutları daha büyük olan ve yalnızca *in vitro* tespiti için kullanılabilen malzemeler kullanır. Bu biyosensörlerin duyarlılığı düşüktür ve sonuç üretmesi daha uzun sürer. Daha küçük boyutları, daha büyük yüzey alanları, bozulmamış stabiliteyi nedeniyle biyomalzemelerin ortaya çıkışı, hastalıkların yerinde tespiti için biyomoleküllerin hızlı tespitinde umut vaat etmektedir. Bu yapılarda geliştirilmiş biyouyumluluk her geçen gün artmaktadır. Buda, gelişmiş biyoalgılama özelliklerin ve farklı sınıflandırmalara sahip nanomalzemelerin üretimindeki ilerlemelerin bir sonucudur. Analit molekülünün yayılması için gereken biyolojik işaretleme materyalinden olan mesafenin azaltılması, biyosensörün tepki süresinde bir azalmaya yol açar. Bu da, difüzyonla sınırlı proseslerdeki koşulları önemli ölçüde iyileştirir (Lafleur ve ark., 2016). Ek olarak, belirli hastalıkları teşhis etmek için kullanılan nanobiyosensörler, zorlukları ve gelecekteki araştırma yönleriyle birlikte tartışılmaktadır. Bu nedenle farklı uygulama alanlarına sahip olacağı düşünülmektedir. Nanobiyosensörü farklı alanlarda verimli kullanmak ve daha az yer kaplamak mümkün olacaktır. Nanobiyosensörler, yoğun ve etkili bir prob ile herhangi bir elektronik, manyetik veya optik teknolojiyi kullanarak biyokimyasal veya biyolojik bir olayı ölçen cihazlar olarak geliştirilecektir (Gullberg ve ark., 2004). Nanoteknolojideki mevcut gelişmeler ve elektronikte kullanılan ileri üretim teknolojiler sayesinde nanobiyosensörler tasarlanmakta ve hastalık teşhisinde biyo/nanoteknolojik analizinde yeni bir dönem başlamaktadır. Nanoteknoloji sayesinde bu teknolojilerin performansı ve biyosensörlerin işlevselliği artmaktadır. Biyosensörler, biyomedikal uygulamalarda (teşhis) ve çevresel izlemede, analit moleküllerinin tespiti ve kantifikasyonu için farklı transdüksiyon mekanizmalarına dayanan çalışmaları ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugün, Lab-on-a-chip (LOC) teknolojileri sayesinde, yeni nesil sensörlerin hassasiyeti ve özgüllüğü artırılmıştır. Lab-on-a-chip (LOC)

teknolojisinde, çip üzerinde daha az maliyetle büyük miktarlarda numune hazırlamak mümkündür. Günümüzde bu uygulamalar biyoçip olarak tanımlanmaktadır. İlk kez, yonga üzerinde laboratuvar kavramı (LOC) Andreas Manz ve diğerleri tarafından kullanılmıştır. 1990'larda, büyük laboratuvar testlerinin tek bir aşamaya indirildiği akışkanlar mekaniği, fizik ve nanoteknolojiyi birleştiren bir sistem olarak geliştirilmiştir (Lafleur ve ark., 2016). Burada, farklı sensörlerin ticari yönleri ve bu sensörlerin laboratuvar ve uzak ortamlarda kullanımını vurgulanmaktadır. Şu anda biyomedikal ve çevresel izleme endüstrisi için pazarlanan cihaz ve sensörlerin uygulamaları da araştırılmaktadır. Nanobiyosensör alanı incelendiğinde, yeni teknolojilerden nasıl etkilendiği daha net görülmektedir (Faria ve ark., 2018). Nanobiyosensörlerde, hastalıkların teşhisi ve biyobelirteçlerin moleküler teşhisi sıklıkla kullanılır. Yüksek yüzey alanına sahip nanomalzemeler kullanılarak nanobiyosensörlerin duyarlılığı artırılmış ve tepki süreleri kısaltılmıştır. Nanobiyosensörler tarafından sunulan tasarım ve işlevsel karmaşıklık, nano/biyo arayüzündeki sayısız etkileşim nedeniyle genel sensör gelişimi için hem bir nimet hem de bir engel olabilir (Björnmalm ve ark., 2016).

5. Sonuç

Sensörler, sanayi devriminden bu yana bozulan ekolojik çevre kalitesinin iyileştirilmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Endüstriyel prosesler tarafından üretilen farklı gazların izlenmesi günümüzde önemli bir konudur. Uygun fiyatlı ve taşınabilir sensörlerin üretimi bugün hala teknolojik bir zorluktur. Nanoteknolojinin gelişi, gaz algılama için umut verici özelliklere sahip yeni malzemeler sunarak algılama alanında devrim yaratmıştır. Nanomalzemelere dayalı sensörler daha iyi hassasiyet, seçicilik ve yanıt süresi sunar. Nanosensörler, temel biyolojik süreçlerin dinamiklerini daha iyi anlamak için son yıllarda biyolojik bilimlerde büyük ilgi görmüştür. Moleküler veya yığın emsallerine kıyasla nano ölçekli materyallerin, avantajlı fizyokimyasal özelliklerinden ve benzersiz biyolojik etkileşimlerinden yararlanarak nanobiyosensör tasarımında daha fazla serbestlik sağladığı birçok uygulama vardır. Bununla birlikte, nanobiyosensörler tarafından sunulan tasarım ve işlevsel karmaşıklık, nano / biyo arayüzdeki sayısız etkileşim nedeniyle genel sensör gelişimi için hem bir nimet hem de bir engel olabilir. Bu nedenle, nanobilim topluluğunda moleküler sensörler için iyi yapılandırılmış testlere benzer bir dizi standart karakterizasyon protokolü formüle etmek için güçlü bir ivme vardır. Bu çaba, araştırmacıların performans kıyaslamaları oluşturmasına ve farklı sensör prototiplerinin karşılaştırılmasını kolaylaştırmasına imkân sağlamaktadır. Böylece, daha iyi kalite kontrollerle nanobiyosensör ticarileşmesinin yolu açılmış olacaktır. Nanobiyosensör gelişiminin nihai hedeflerinden birinin vücudun kimyasını tamamen aydınlatmak olduğu

unutulmamalıdır. Bu nedenle, farklı biyolojik süreçleri çok daha büyük bir uzunluk ölçeğinde ilişkilendirmek gerekecektir.

Birçok nanobiyosensör türü, enerji kaynakları, yapıları ve malzemelerine göre incelenmiş, kategorize edilmiş ve tartışılmıştır. Nanoteknoloji araçlarındaki ilerleme ve nano ölçekli araştırmalardaki artış ile nanobiyosensör alanında daha fazla başarı beklenebilir. Bu, mevcut nanobiyosensörlerin ve yeni mekanizmalara dayalı daha yeni nanobiyosensörlerin performansını artırarak başarılabilir. Nanobiyosensörlerin son derece hızlı gelişimi göz önüne alındığında, o gün gelecekte çok uzak olmayabilir.

Finansal Destek: Yapılan derleme çalışmasında kullanılan herhangi bir finansal destek söz konusu değildir.

Yazar Katkısı: Makalenin yazım sürecinde gerçekleştirilen literatür taraması çalışması tek yazarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm işlemler tek yazar sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Kurul: Makalede etik kurul onayı gerektiren bir çalışma yoktur. Makalenin hazırlanması aşamasında araştırma ve yayın etiği kurallarına uyulmuştur.

Teşekkür: Makale değerlendirme aşamasında yol gösterici ve destek olan editör, alan editörü, hakemler ve çalışma sırasında küçük ve büyük yardımını esirgemeyen herkese teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Kaynaklar

- Adamson, A., Gast, A., 1997. Physical Chemistry of Surfaces. 6th ed. New York, NY, USA: John Wiley and Sons, Inc.
- Agrawal, S., Prajapati, R., 2012. Classified nanosensors into four classes, Int. J. Pharmaceut. Sci. Nanotechnol. 4, 1528.
- Ahammad, AJS., Lee, JJ., Rahman, MA., 2009. Electrochemical Sensors Based on Carbon Nanotubes. Sensors 9: 2289-2319.
- Aly, MA., Domig, KJ., Kneifel, W., 2018. Reimhult E. Immunogold nanoparticles for rapid plasmonic detection of Croobacter sakazakii. Sensors. 18: 1-18.

- Anam, M., Yori, O., Romana, S., Muhammad, A., Waheed, S., ve Sadia, Z., 2019. Nanosensors for diagnosis with optical, electric and mechanical transducers. *RSC Adv.* 9, 6793.
- Arlett, JL., Myers, EB., Roukes, ML., 2011. Comparative advantages of mechanical biosensors. *Nat. Nanotechnol.* 6: 203-215.
- Arslan, H., Ünal, K., Koyuncu, EA., Yildirim, E., ve Arslan, F., 2020. Development of a novel phenylalanine biosensor for diagnosis of phenylketonuria. *IEEE Sensors Journal*, 20(20), 12127-12133.
- Aykut, U., Temiz, H., 2006. Biyosensörler ve Gıdalarda Kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3: 51-59.
- Bard, A., Parsons, R., Jordan, J., 1985. *Standard Potentials in Aqueous Solution*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press.
- Beyth, N., Haddad, YH., Domb, A., Khan, W., Hazan, R., 2015. Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2015:1-16.
- Björnmalm, M., Faria, M., Caruso, F., 2016. Increasing the impact of materials in bio-nanoscience and beyond. *J. Am. Chem. Soc.* 138: 13449-56.
- Borisov, SM., Wolfbeis, OS., 2008. Optical biosensors. *Chem. Rev* 108:423-61.
- Burçin, B., Paylan, İC., Kızmaz, MZ., ve Erkan, S., 2017. Biyosensörler ve tarım alanında kullanımı. *Tarım Makinaları Bilimi Dergisi*, 13(3):141-148.
- Chang, CC., Chen, CP., Wu, TH., Yang, CH., Lin, CW., ve Chen, CY., 2019. Gold Nanoparticle-Based Colorimetric Strategies for Chemical and Biological Sensing Applications, *Nanomaterials*, 9(6): 861.
- Chen, H., Weiss, J., Shadidi, F., 2006. Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods. *Food Technol*, 60(3): 36.
- Chen, RJ., Bangsaruntip, S., Drouvalakis, KA., ve ark. 2003. Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:4984-4989.
- Coles, D., Frewer, LJ., 2013. Nanotechnology applied to European food production- A review of ethical and regulatory issues. *Trends in Food Science & Technology*. 34(1): 32-43.
- Corman, VM., Eckerle, I., Bleicker, T., Zaki, A., Landt, O., Eschbach-Bludau, M., ve ark. 2012. Detection of a novel human coronavirus by real-time reversetranscription polymerase chain reaction. *Euro Surveill*, 17(39): 20285.

- Corman, VM., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, DK., ve ark. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(3): 2000045.
- Desai, T., Hansford, D., Ferrari, M., 1999. Characterization of micromachined silicon membranes for immunoisolation and bioseparation applications. *J Memb Sci*. 159: 221-231.
- Doria, G., Conde, J., Veigas, B., Giestas, L., Almeida, C., Assunção, M., Rosa, J., Baptista, PV., 2012. Noble Metal Nanoparticles for Biosensing Applications. *Sensors*, 12: 1657-1687.
- Faria, M., Björnmalm, M., Thurecht, KJ., Kent, SJ., Parton, RG., ve ark. 2018. Reporting minimal information in Bio-nano experimental literature. *Nat. Nanotechnol* 13: 777-85.
- Fu, J., Park, B., Siragusa, G., Jones, L., Tripp, R., Zhao, Y., Cho, YJ., 2008. An Au/Si hetero nanorod-based biosensor for Salmonella detection. *Nanotechnology*. 19(15): 1-7.
- Gong, J., Chen, M., Zheng, Y., Wang, S., Wang, Y., 2012. Polymeric micelles drug delivery system in oncology. *Journal of Controlled Release*. 159(3): 312-323.
- Gao, W., Emaminejad, S., Nyein, HYY., Challa, S., Chen, K., Peck, A., Fahad, HM., Ota, H., Shiraki, H., Kiriya, D., Lien, DH., Brooks, GA., Davis, RW., ve Javey, A., 2016. Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis. *Nature*, 529(7587): 509-514.
- Guedon, P., Livache, T., Martin, F., ve ark. 2000. Characterization and optimization of a real-time, parallel, label-free, polypyrrole-based DNA sensor by surface plasmon resonance imaging. *Anal Chem*. 72: 6003-6009.
- Gullberg, M., Gústafsdóttir, SM., Schallmeiner E., ve ark. 2004. Cytokine detection by antibody-based proximity ligation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101: 8420-8424.
- Hibbert, DB., 1993. *Introduction to Electrochemistry*. London, UK: Macmillan Physical Science Series; 1-10.
- Homer, SR., Mace, CR., Rothberg, LJ., Miller, BL., 2006. A proteomic biosensor for enteropathogenic E.coli. *Biosensors and Bioelectronics*. 21(8): 1659-1663.
- Hu, Q., Wujcik, EK., Kellarakis, A., Cyriac, J., ve Gong, X., 2017. Carbon-Based Nanomaterials as Novel Nanosensors, *Journal of Nanomaterials*. 2017, 3643517.
- Jain, KK., 2013. Synthetic biology and personalized medicine. *Med Princ Pract*. 22: 209-219.

- Johnson, BN., Mutharasan, R., 2014. Biosensor-based microRNA detection: techniques, design, performance, and challenges. *Analyst*. 139: 1576-1588.
- Kim, SJ., Choi, SJ., Jang, JS., Cho, HJ., Kim, ID., 2017. Innovative nanosensor for disease diagnosis. *Acc. Chem. Res* 50: 1587-96.
- Kwon, SJ., Bard, AJ., 2012. DNA Analysis by Application of Pt Nanoparticle Electrochemical Amplification with Single Label Response, *Journal of the American Chemical Society*. 134(26): 10777-10779.
- Lafleur, JP., Jönsson, A., Senkbeil, S., Kutter, JP., 2016. Recent advances in lab-on-a-chip for biosensing applications. *Biosensors and Bioelectronics*. 76: 213-233.
- Llorens, A., Lloret, E., Picouet, PA., Trbojevich, R., Fernandez, A., 2012. Metallic-based micro and nanocomposites in food contact materials and active food packaging. *Trends in Food Science & Technology*. 24(1): 19-29.
- Luo, M., Wang, H., Wang, Z., Cai, H., Lu, Z., Li, Y., Du, M., Huang, G., Wang, C., Chen, X., Porembka, MR., Lea, J., Frankel, AE., Fu, YX., Chen, ZJ., ve Gao, J., 2017. A Sting-Activating Nanovaccine for Cancer Immunotherapy, *Nature Nanotechnology*, 12, 648-654.
- Maduraiveeran, G., Todd, L., Adhikari, BR., Chen, A., 2015. Electrochemical Sensor Based on Carbon Nanotubes for the Simultaneous Detection of Phenolic Pollutants, *Electroanalysis*, 27(4): 902-909.
- Maduraiveeran, G., Jin, W., 2017. Nanomaterials based electrochemical sensor and biosensor platforms for environmental applications, *Trends in Environmental Analytical Chemistry*. 13: 10-23.
- McPherson, MJ., Moller, SG., 2000. *The Basics*. New York: Cromwell Press, 1-45
- Mousavi, SM., Hashemi, SA., Zarei, M., Amani, AM., Babapoor, A., 2018. Nanosensors for Chemical and Biological and Medical Applications. *Med Chem (Los Angeles)*. 8: 205-217.
- Mousavi, SR., ve Rezaei, M., 2011. Nanotechnology in agriculture and food production. *Journal of Applied Environmental and Biological Science*. 1(10): 414-419.
- Mukhopadhyay, R., ve ark. 2005. Cantilever Sensor for Nanomechanical Detection of Specific Protein Conformations. *Nano Letters*, 5(12): 2385-2388.
- Neethirajan, S., ve Jayas DS., 2007. Sensors for grain storage. *ASABE Annual International Meeting*. 17-20.

- Newman, JD., ve Turner, AP., 2005. Home blood glucose biosensors: a commercial perspective. *Biosensors and bioelectronics*, 20(12): 2435-2453.
- Patil, M., Mehta, DS., Guvva, S., 2008. Future Impact of Nanotechnology on Medicine and Dentistry. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 12(2): 34-40.
- Paul, IE., Kumar, DN., Rajeshwari, A., Alex, SA., Karthiga, D., Raichur, AM., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A., 2017. Detection of food contaminants by gold and silver nanoparticles. In: Grumezescu A.M., editor. vol. 8. Elsevier Inc.; pp. 129-165.
- Peng, HS.,ve Chiu, DT., 2015. Soft fluorescent nanomaterials for biological and biomedical imaging. *Chem. Soc. Rev* 44: 4699-722.
- Pohanka, M., 2018. Overview of piezoelectric biosensors, immunosensors and DNA sensors and their applications. *Materials (Basel)*, 11(3): 448.
- Rackauskas, S., Barolo, C., 2017. ZnO Nanowire Application in Chemoresistive Sensing: A Review *Nanomaterials*, 7(11), 381.
- Rong, G., Corrie, SR., Clark, HA., 2017. In vivo biosensing: progress and perspectives. *ACS Sens.* 2: 327-38.
- Sheehan, PE., Whitman, LJ., 2005. Detection limits for nanoscale biosensors. *Nano Lett.* 5: 803-807.
- Siqueira, JF., Roças, IN., 2004. Simultaneous detection of *Dialister pneumosintes* and *Filifactor alocis* in endodontic infections by 16Sr DNA-directed multiplex PCR. *J Endod.* 30(12): 851-854.
- Skalickova, S., Milosavljevic, V., Cihalova, K., Horiky, P., Richtera, L., Adam, V., 2017. Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition.* 33: 83-90.
- Travan, A., Pelillo, C., Donati, I., Marsich, E., Benincasa, M., Ccarpa, T., 2009. Non-cytotoxic silver nanoparticle-polysaccharide nanocomposites with antimicrobial activity. *Biomacromolecules.* 10(6): 1429-1435.
- Wang, Y.,Tong, MM., Zhang, D., Gao, Z., 2011. Improving the Performance of Catalytic Combustion Type Methane Gas Sensors Using Nanostructure Elements Doped with Rare Earth Cocatalysts, *Sensors*, 11, 19-31.
- Wesley, SJ., Raja, P., Raj, AAS., 2014. Tiroutchelvamae D. Review on nanotechnology applications in food packaging and safety. *International Journal of Engineering Research.* 3(11): 645-651.

- Wolfrum, B., Katelhon, E., Yakushenko, A., Krause, KJ., Adly, N., Huske, M., ve Rinklin, P., 2016. Nanoscale electrochemical sensor arrays: redox cycling amplification in dual-electrode systems. *Acc. Chem. Res.*, 49(9): 2031-2041.
- Xi, R., Zhang, SH., Zhang, L., Wang, C., Wang, LJ., Yan, JH., Pan, GB., 2019. Electrodeposition of Pd-Pt Nanocomposites on Porous GaN for Electrochemical Nitrite Sensing. *Sensors*, 19, 606.
- Yu, XY., Liu, ZG., Huang, XY., 2014. Nanostructured metal oxides/hydroxides-based electrochemical sensor for monitoring environmental micropollutants, *Trends Environ. Anal.*, 3, 28-35.
- Zhang, B., ve Gao, PX., 2019. Metal Oxide Nanoarrays for Chemical Sensing: A Review of Fabrication Methods, Sensing Modes, and Their Inter-correlations, *Front. Mater.* 6, 1.
- Zhang, Y., ve ark. 2004. Calorimetric biosensors with integrated microfluidic channels. *Biosensors and Bioelectronics*, 19: 1733-1743.
- Zheng, G., Patolsky, F., Cui, Y., Wang, WU., Lieber, CM., 2005. Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays. *Nat Biotechnol.* 23: 1294-1301.