

BIO PAPER

SAYI 12
OCAK 2024
AYLIK E-BÜLTEN

BİYOSENSÖRLER

RÖPORTAJ

Dr.Öğr.Üyesi
Emine Güler Çelik
Yeni Nesil
Biyosensörler

Biyosensör Nedir

Biyosensör ve Kanser

Biyosensörler ve Biyomedikal Uygulamalar

Biyosensörler ve Adli Bilim Uygulamaları

Biosensörler ve Covid-19

Biososyal: Dropout



Mühendislik
Topluluğu
2017 Ege Üniversitesi

Literatür Ekibi

İrem Evfa Küçük
Aleyna İridere
Mustafa Yiğit Özen
Eylül İmir
Berna Boz
Farhad Mehdiyev
Rojin Alpaslan
Yaren Güney
Azra Gülşah
Güleda Deniz
Şadi Güngör
Edanur Çetin

Tasarım Ekibi

Ayşegül Öztürk
Nigar Tan
Zehra Yaren Güner
Can Bulut
Fadime Zehra Günbaz
Ayşe İrem Çetinkaya
Ceren Yaren Öncel
İrem Nur Öksüz

Yazım - Üretim Ekibi

Zehra Soykan
Melis Ar
Mustafa Yiğit Özen
Cebrail Aydoğdu
Şadi Güngör
Ayşegül Öztürk

Röportaj Ekibi

Ayşegül Öztürk
Said Çetintürk
Nigar Tan
Dilay Kurtuluş
Zehra Yaren Güner
Kıvılcım Öztürk
Ceren Yaren Öncel

Editör Ekibi

Nigar Tan
Said Çetintürk
Hilal Uzar
Simge Demir
Yaren Şimşek
Zehra Yaren Güner
Deniz Yurtalan
Ekin Gaye Demirci

BIO PAPER

Aylık Biyomühendislik
Bülteni
Sayı 12
Ege Üniversitesi
Biyomühendislik
Topluluğu yayınıdır.

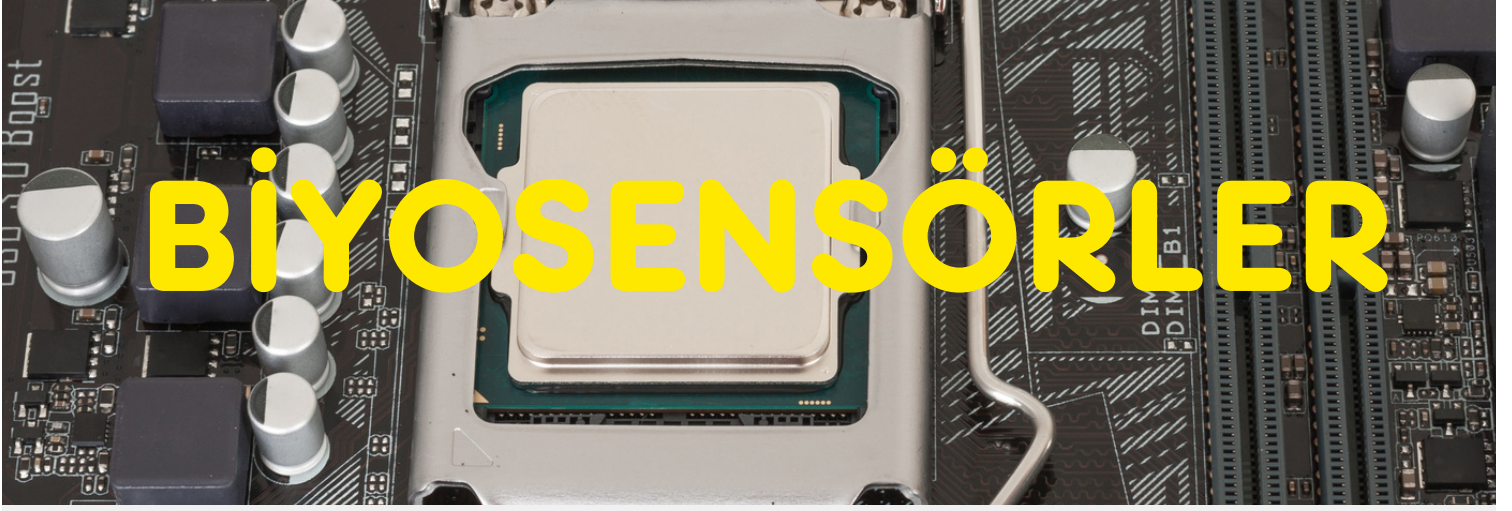
Yayın Türü:
Yerel süreli dijital yayın

İletişim:
eubiyomuhtop@gmail.com
 biyomuhtopluluk
<https://www.eubiyomuhtopluluk.com/>



Mühendislik
Topluluğu
2017 Ege Üniversitesi

İÇİNDEKİLER



- Biyosensör Nedir?
- Biyosensör ve Kanser
- Biyosensörler ve Biyomedikal Uygulamalar
- Biyosensörler ve Adli Bilim Uygulamaları
- Biyosensörler ve Nanomalzemeler
- Röportaj: Yeni Nesil Biyosensörler
- Biyososyal



ZEHRA SOYKAN

BİYOSENSÖR

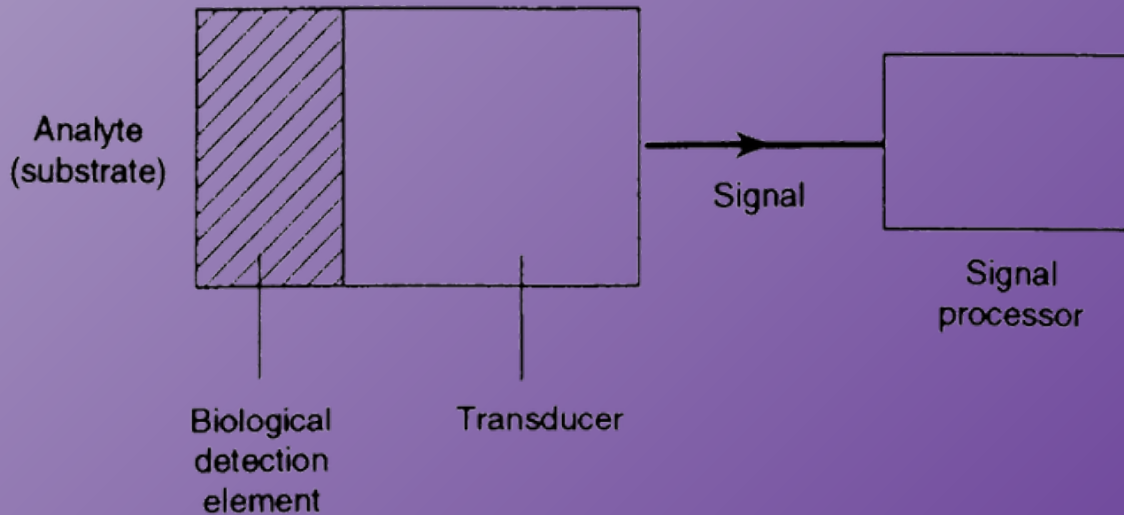


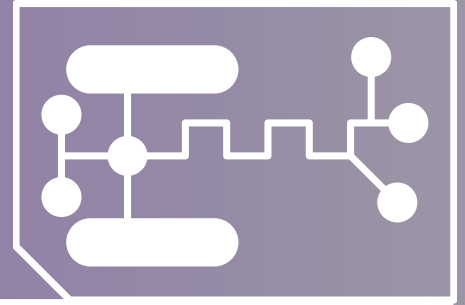
NEDİR?

IUPAC tanımına göre biyosensörler; genellikle elektriksel, termal veya optik sinyallerle kimyasal bileşikler tespit etmek için izole edilmiş enzimler, immünosistemler, dokular, organeller veya tüm hücrelerin aracılık ettiği spesifik biyokimyasal reaksiyonları kullanan bir cihaz olarak tanımlanır. Bu tanım biraz karmaşık ve kafa karıştırıcı geldiyse hemen sadeleştirelim. Biyosensörler biyolojik, kimyasal ve biyokimyasal sinyalleri ölçülebilir ve işlenebilir elektriksel sinyale dönüştüren, kimyasal ve fiziksel dönüştürücüler ile entegre edilmiş biyolojik algılama cihazlarıdır. Bir biyosensörün sahip olması gereken özellikler analit için seçici geçirgen yapıda olması ve bunun yanında örneklerin yapı ve yoğunluğunu ölçtükten sonra işleyerek elektrik sinyaline dönüştürebilmesidir. Biyosensörler yüksek duyarlılıklı, hızlı cevap süresine sahip, basit ve ucuz cihazlardır (Keskin, M., & Arslan, F. (2020)). Biyosensörler analiz edilecek maddenin yoğunluğuna hassas bir şekilde tepki vererek sinyal üretir ve bu sinyalleri akustik, optik, kalorimetrik ya da elektrokimyasal dönüştürücüler ile işleyerek ölçer.

Clark ve Lyons'un 50'li yıllarda kandaki oksijen miktarını elektrot vasıtasıyla ölçme başlaması biyosensör tarihi için bir başlangıç noktası olmuştur. 1962 yılına gelindiğinde ise oksijen elektrodu ve glukoz oksidaz enzimini birleştirerek kandaki glukoz miktarını ölçmeyi başardılar (Keskin, M., & Arslan, F. (2020)). Bu ilk biyosensör örneği, dönüştürücü olarak görev yapan Clark amperometrik oksijen elektrodu ve enzim glikoz izleme sisteminin kombinasyonundan oluşuyordu. Bu basit cihaz sayesinde bilimde yepyeni bir alanın kapıları aralandı ve o yıllardan bu yana biyosensör alanında gelişmeler hız kesmeden devam ediyor.

Biyosensör denildiğinde akıllarda bilim kurgu filmlerinde gördüğünüz karmaşık cihazlar geliyorsa sıkı durun! Neden mi? Size hepinizin çok yakından bildiği ve günlük hayatta da sıklıkla kullanılan birkaç biyosensör olduğunu söylesem Stetoskop bilinen en basit biyosensör örneği benzer şekilde tansiyon ya da kan şekerini ölçen cihazlar basit biyosensörlere örnek gösterilebilir. Aslında tüm canlı vücutları birer biyosensördür örneğin piranaların bir damla kanı koklayarak avını bulması, köpeklerini koku bırakma yoluyla kendi bölgelerinin belirlenmesi biyosensör mekanizmalarının olduğunu kanıttır. Yani kısacası vücutta bulunan maddelerin denge miktarlarından sapmalarına göre canlı vücudu bir sensör gibi tepki vermektedir. Ancak şöyle bir fark var. Vücudumuzdaki herhangi bir madde miktarı ile ilgili ölçümleri almak istediğimizde bunlar beynimize biyolojik sinyaller şeklinde taşınıyor yani biz bu değerleri günlük hayatımızda okumak istersek biyosensör cihazlarını kullanmamız gerekiyor. Beynimize gönderilen biyolojik sinyallerin okunması sırasında bir transdüser yani dönüştürücüye ihtiyaç duyulmuyor.



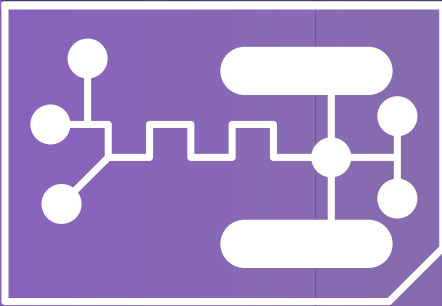


Biyosensörlerin temel hedefi analiz edilecek maddenin kimyasal ya da biyolojik konsantrasyonuna bağlı olarak bir elektrik sinyali üretmektir. Bu cihazlar genellikle iki temel bileşen üzerine kuruludur.

- 1- Analiti tanıyan ve ilk teması sağlayan, içerdği biyoaktif bileşenlerin (enzim, antikor, nükleik asit, hücre vb.) analitle temasa girmesi sonucu sinyal oluşumunu sağlayan biyoreseptörler.**
- 2- Biyokimyasal sinyali elektrik sinyaline dönüştüren bir dönüştürücü (transdüser).**

Biyosensörler, ekonomik, pratik ve özellikle spesifik ölçümler sağlama konusundaki avantajları nedeniyle diğer ölçüm yöntemlerinden ayrılmaktadır.

Klinik teşhis, gıda analizi, biyolojik proses ve çevresel izleme gibi alanlarda kullanılmaktadır. Örneğin, bir biyosensör, kandaki belirli bir maddeyi ölçebilir ve bu sayede sağlık hakkında bize bilgi verebilir. Ya da bir çevre biyosensörü, su veya hava kalitesini kontrol edebilir ve çevremizdeki doğayı korumamıza yardımcı olabilir. Deri üzerindeki değerleri algılayabilen biyosensör teknolojilerine sayesinde hastalık teşhisleri kolaylaşıyor, hastalar sürekli gözlem altında tutulabiliyor.



MELİS AR

BİYOSENSÖRLER

VE

KANSER

BİYOSENSÖRLER VE KANSER

Dünya çapında ölümlerin en önde gelen sebebi olan kanser, iki yüzden fazla forma sahiptir. Erken teşhis konulan hastalarda tedavilerin başarı oranı yüksektir, hem gelecek dönem tedavilerine oranla daha ucuzdur hem de daha az karmaşık yapıya sahiptir (Ceylan A. E. ve diğerleri, 2021). Fakat yüksek ölüm oranına sahip olan pankreas kanserinin erken tespit edilmesi oldukça zordur. Teşhis aşamasında biyopsi, ultrason, manyetik rezonans gibi geleneksel görüntüleme teknikleri kullanılır ama bu teknikler oldukça zaman alır, pahalıdır ve kesin sonuç alınabilmesi için uzman kişiler tarafından takip edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple herkesin kullanabileceği, daha ucuz, doğru sonuç verme olasılığı daha yüksek ve daha kolay yollarla ulaşılabilen biyosensörlerin kanserde erken teşhis için kullanılması önerilmiştir (Özbek Z. ve diğerleri, 2023).

Pankreas Kanserinin Erken Teşhisine Yardımcı Olan Biyobelirteçler

Moleküler biyobelirteçler, kanserin başlangıç safhasında ve ilerleme sürecinde kanserin erken teşhisine yönelik yapılan çalışmalar ve geliştirmeler açısından büyük bir fayda sağlamaktadır. Özellikle pankreas kanserinde arttığı bilinen ve vücutta aktif olan biyobelirteçlerin belirlenmesine yönelik biyosensör geliştirilmesi önemli ve avantajlı hale gelmiştir. Kanser hücrelerinin ürettiği moleküllerin tespitiyle kanserin varlığı ve hangi seviyede olduğu tespit edilebilir. Uzun kodlanmayan RNA'lar, miR-25 ve miR-155, alfa-enolaz, makrızf inhibitörü sitokin-1 (MIC-1) gibi moleküller kanser hücrelerinin ürettiği başlıca moleküllerdendir (Özbek Z. ve diğerleri, 2023).

Pankreas Kanserinin Tespiti İçin Biyosensörler

Biyobelirteçlerin tespit edilmesinde enzime bağlı immün sensör testi (Enzyme-linked immunosensor testing (ELISA)) yaygın olarak kullanılmaktadır. ELISA, alkalın fosfataz (ALP) ya da yaban turpu peroksidaz (HRP) gibi biyolojik enzimlerin kullanılmasıyla sinyal üretilmesini temel alan ve etkileşim sonucunda açığa çıkan renk değişimini tespit ederek kantitatif ölçüm yapan bir testtir. Pankreas kanser tanısında ilk kullanılan yöntem ELISA olmuştur. Fakat bu yöntem kanserin ileri seviyelerindeki proteinleri tespit edemez. Bu aşamada biyosensörler devreye girmiştir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzları tarafından pankreas kanseri için özel olarak önerilen tek biyobelirteç CA19-9'dur. Fakat pankreas kanseri olan kişilerin yaklaşık %20'sinde, Lewis (-) kan grubunu oluşturan Lewis kan grubu genine sahip olmayan kişilerde CA19-9'un çok az salgılanması ya da salgılanmaması sebebiyle CA19-9 çok az bulunuyor ya da hiç bulunmuyor. Buna rağmen CA19-9 pankreas kanseri teşhisindeki önemini koruyor. CA19-9 tespiti için biyosensör çalışmaları yapılmıştır (Özbek Z. ve diğerleri, 2023).

MUSTAFA
YİĞİT ÖZEN

BİYOSENSÖRLER VE BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR

BİYOSENSÖRLERİN MEDİKAL ALANDAKİ UYGULAMALARI

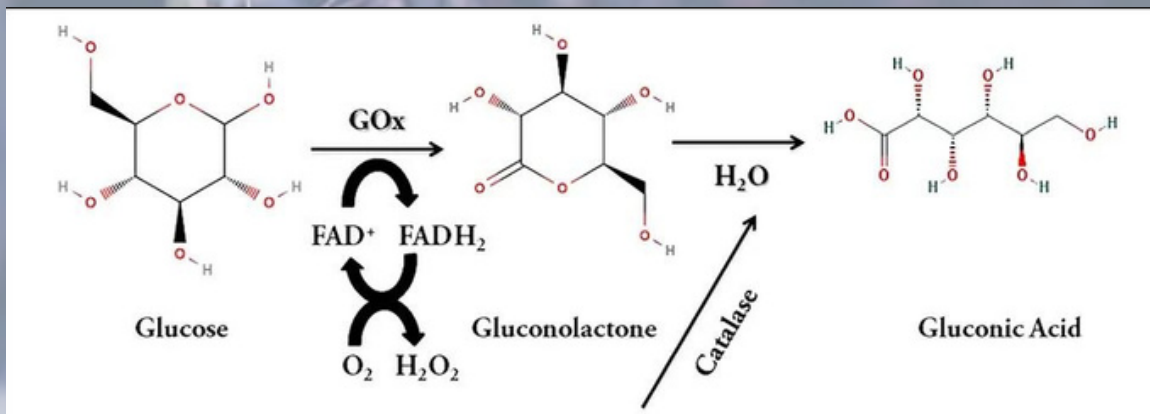
Biyosensörler medikal alanda ağırlıklı olarak çeşitli hastalıkların teşhisi, hastalığın ne seyirde ilerlediğini anlama ve kronik hastalarda hastalığın takibi amacıyla kullanılmaktadır. Kandaki belirli hormon ve enzimlerdeki dalgalanmalar, organlardaki basınç değişimi de biyosensörler tarafından ölçülebilen değerlerdir. Bu yazıda biyosensörlerin bazı biyomedikal uygulamalarını ele alacağız.

DİYABET KONTROLÜ

Diyabet, pankreasta yeterli seviyede insülin hormonu üretilmemesi veya üretilen insülinin etkili bir şekilde çalışmamasından kaynaklanan kronik bir endokrin sistem hastalığıdır. İnsülinin temel görevi kandaki glikoz seviyesini normalin üstüne çıktığı zaman azaltmak ve homeostasiyi sağlamaktır. Bu yüzden kandaki glikoz seviyesi diyabet tanısı konulurken dikkat edilen birincil kriterdir. Diyabetin şu anlık kesin bir tedavi yöntemi bulunmaması ve ilerleyen seviyelerinde vücudun bütün doku ve sistemlerini etkileyen bir hastalık olması, kandaki glikoz seviyesinin hasta tarafından düzenli ölçümünü hastalığın kontrol altında tutulması açısından gerekli ve önemli kılmaktadır. Ayrıca ilerleyen aşamalarda ölümcül olabilmesi ve sebep olduğu komplikasyonlar kan şekerinin düzenli takibinin ne kadar önemli olduğunu vurgulamakta fayda sağlar. İşte biyosensörler de burada devreye girmektedir. Kandaki glikoz seviyesi ne kadar hassas bir şekilde ölçülürse tanı o kadar erken konur ve böylece hastalığın getirdiği hasarlar minimize edilebilir. Bu süreçte kullanılan biyosensörler glikoz biyosensörlerleridir ve farklı çalışma mekanizmasına sahip türleri mevcuttur. Şimdi glikoz biyosensörlerinin geçmişten günümüze nasıl geliştiğine ve çalışma mekanizmalarına değinilecektir.

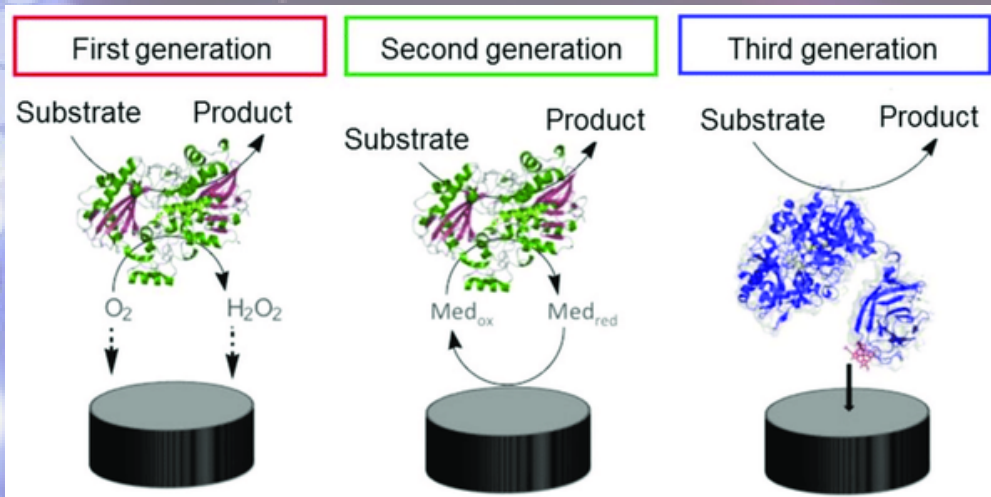
1. NESİL GLİKOZ BİYOSENSÖRLERİ

1962 yılında geliştirilen bu sensörler GOx(glikoz oksidaz) enziminin kullanıldığı elektrokimyasal bir prensiple çalışır. GOx oksijen varlığında glikoz ile oksidasyon tepkimesine girer ve ana ürün olarak glukonolakton molekülü, yan ürün olarak da su ve hidrojen peroksit açığa çıkar. GOx çalışabilmesi için redoks kofaktörü FAD+ molekülüne ihtiyaç duyar. Redoks tepkimesi sırasında FAD+ glikozdan elektron alarak FADH₂'ye indirgenir. Oksijen bu tepkimede kosubstrat olarak görev alır. FADH₂ elektronlarını oksijene vererek tekrardan FAD+'ya yükseltgenir ve bunun sonucu olarak da hidrojen peroksit açığa çıkar. Enzimatik tepkime böylece sona erer. Açığa çıkan hidrojen peroksit miktarı örnek kandaki glikoz miktarı ile direkt orantılıdır ve ölçümdeki anahtar elementtir. Elektrottaki elektrik potansiyel değişimi ölçümü mümkün kılan elektrokimyasal süreçtir.



2. VE 3. NESİL GLİKOZ BİYOSENSÖRLERİ

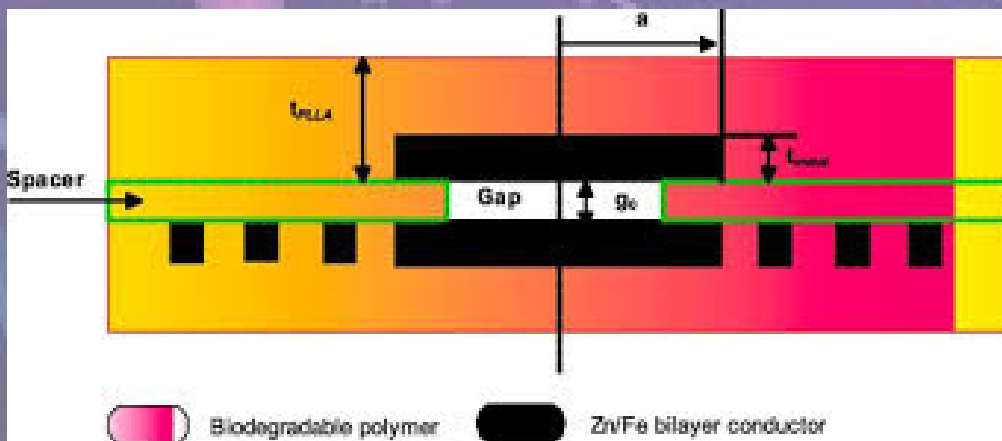
İlk nesil sensörlerde hassaslık ve stabilite sorunları vardı. Oksijenin vücut sıvılarındaki kısıtlı çözünürlüğü ölçümdeki kritik görevi de göz önünde bulundurulduğunda bu sorunların büyük bir çoğunluğuna sebep oluyordu. Bu sebepten ötürü 2. Nesil biyosensörlerde oksijen yerine farklı redoks mediyatörleri (redoks tepkimesini mümkün kılan moleküller) kullanıldı. 3. Nesil biyosensörlerde ise aracı moleküller kaldırılarak elektrot ile enzim arasında direkt elektron transferi sağlandı. Mediyatör moleküllerin kaldırılması sensörlerin ölçüm hassaslığını önemli bir derecede artırmıştır.



4. Nesil glikoz biyosensörleri gelişim aşamasındadır ve ana hedef hassaslığı artırmak amacıyla ölçümün yapılabilmesi için gerekli olan enzimi elimine etmektir. Enzimatik glikoz biyosensörleri hala yaygın olarak kullanılmaktadır.

BIORESORBABLE BİYOSENSÖRLER

Hipertansiyon, glukoma, travmatik beyin hasarı ve hidrosefali hastalıklarında hastanın takibi, tedavisi ve hastalığın ne ölçüde ilerlediğini anlamak için beyin, kan damarları, gözler ve mesanedeki basıncın ölçülmesi gerekmektedir. Bu organlardaki basıncı ölçebilen tradisyonel sensörler mevcuttur ve bu cihazların tedaviden sonra cerrahi olarak implante edildikleri organdan çıkarılmaları gerekmektedir. Ancak bu durum hem komplikasyon riskini artırır hem de maliyeti fazladır. Bioresorbable (biyo emilebilen) sensörler kullanım süreleri bittikten sonra vücut sıvılarında çözünebilirler. Bu özellik sensörün tekrardan cerrahi olarak çıkarılmasını elimine eder ve komplikasyon riskini azaltır. Bu sensörler sıcaklık, akış hızı, basınç gibi farklı biyobelirteçleri ölçebilirler. Bu sensörlerin yapımında başlıca kullanılan materyaller : SiO_2 , Si, ipek protein biyomateryaller, Mg, MgO , Zn, Fe, W, Mo, ve biyodejenare olabilen polimerlerdir (PHB, PCL, PGA, PDLLA, PLA, PLLA).



CEBRAİL AYDOÇDU



ADLI BİLİM UYGULAMALARINDA BİYOSENSÖRLER



Adli Bilim Nedir?

Adli bilim; adli hukukun önderliğinde, bilimsel prensipler uygulanarak soruşturulanın gözlenmesi nihayetinde elde edilen fiziksel bilgilerin biriktirilip yorumlanmasına dayanan bir analitik bilim dalıdır.



Biyosensörler geniş uygulama alanlarına sahip olmaları, yüksek hassasiyet sunmaları ve geleneksel yöntemlerde kullanılan laboratuvar ekipmanlarına kıyasla daha erişilebilir olmaları nedeniyle, oldukça ulaşılabilirlerdir.. Her ne kadar endüstride üretilen biyosensörlerin %85'i diyabet hastalarına yönelik olsa da biyosensörler; son zamanlarda adli bilim, biyometri ve siber güvenlik gibi alanlarda da kullanılmaya başlanmıştır.

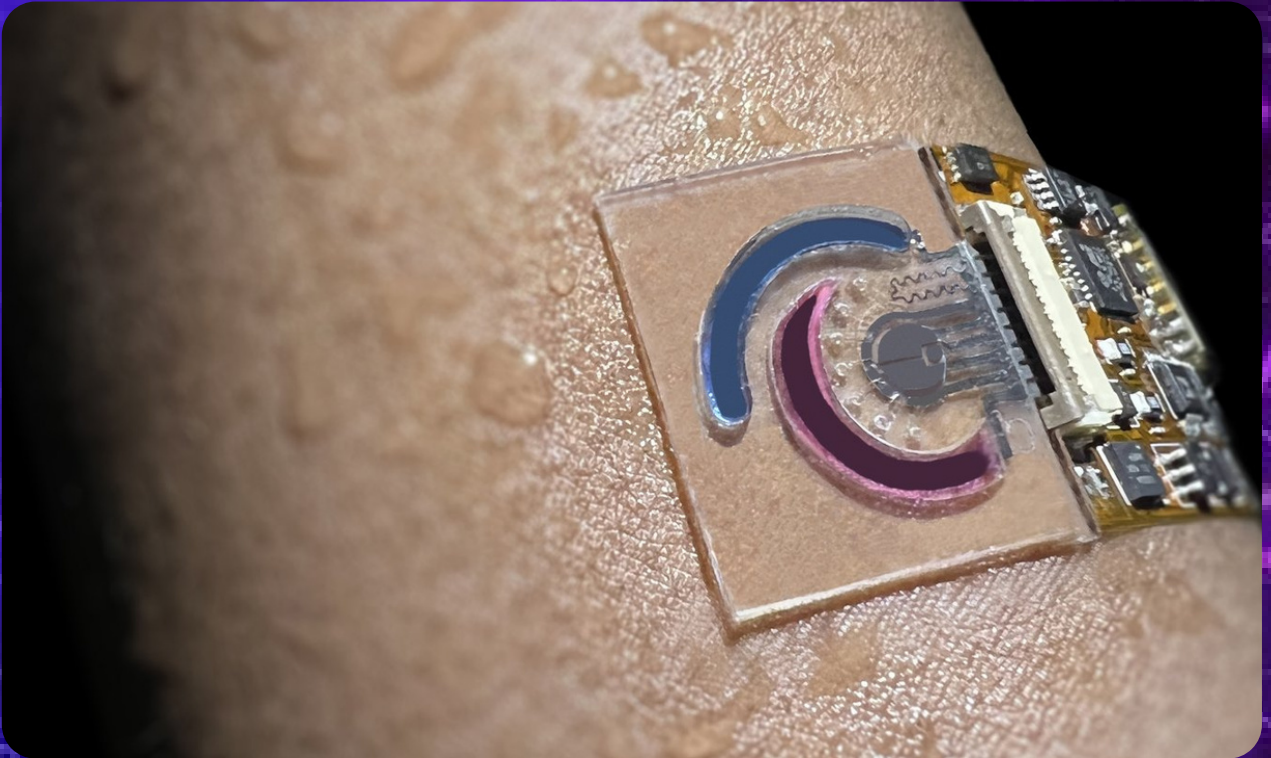
Biyosensörler Adli Bilim Uygulamalarında Nasıl Kullanılıyorlar?

Adli bilimin en yaygın delil kaynağı parmak izleridir. Parmak izleri az miktarda DNA içeren, yüksek derecede tahribata uğramış biyolojik deliller olarak kabul edilirler. Ancak DNA'nın laboratuvara yollanıp incelenmesi istenilenden çok daha fazla zaman alır ve bu durum backlog denilen birikmiş iş yığınınına sebebiyet verir.

Bu soruna karşılık biyosensörler, hızlıca suç mahalline girerek parmak izlerinden metabolit analizi yaparlar. Elektrokimyasal ve enzimatik tahliller sonucunda, parmak izlerinin içeriği yani aminoasit dizilimleri sayesinde izin sahibinin kim olduğuna dair bir fikir edinilebilir.

Elektrokimyasal Biyosensörler

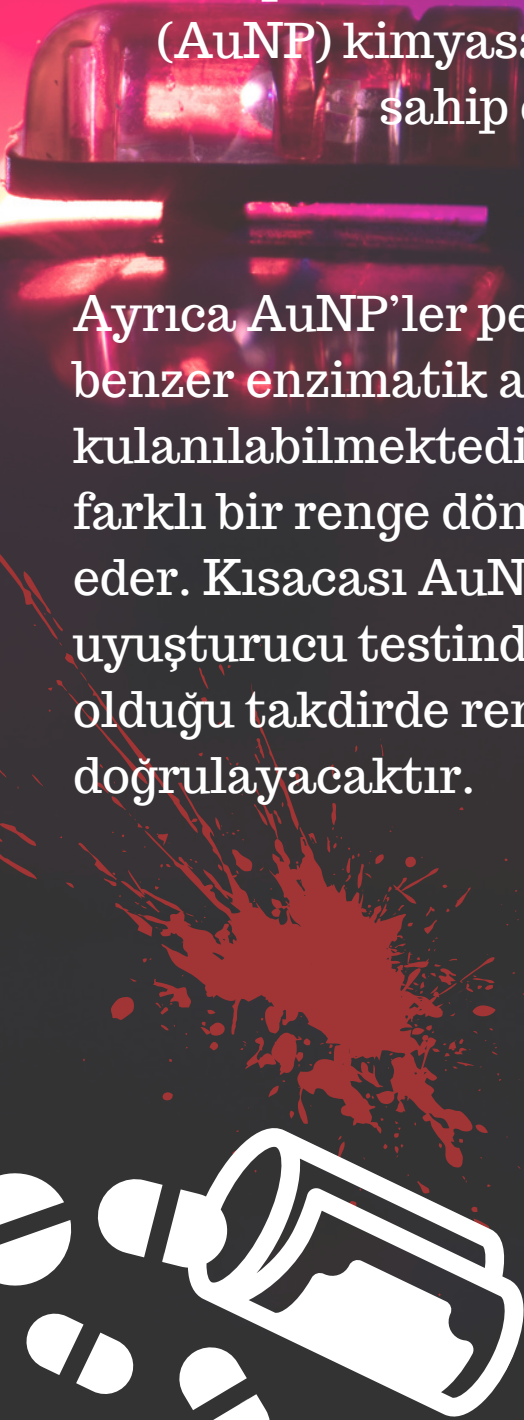
Adli bilim, parmak izini kullandığımız cinayet gibi vakaların haricinde polisin her gün başa çıkmaya çalıştığı alkollü araç kullanımı gibi vakaları da inceler. Şanslıyız ki, etanol tespiti için üretilen biyosensörler hızlanarak artmakta ve bilim dünyası giyilebilen biyosensörlerin varlığına şahitlik etmektedir. Kim ve arkadaşları tarafından geliştirilen giyilebilir dövme tabanlı biyosensör, birçok nanomateryalin kullanıldığı esnek kablosuz teknolojisiyle terdeki alkol miktarı saptanabilmektedir.



Nano-materyal Tabanlı Biyosensörlerin Adli Bilimlerde Kullanımı

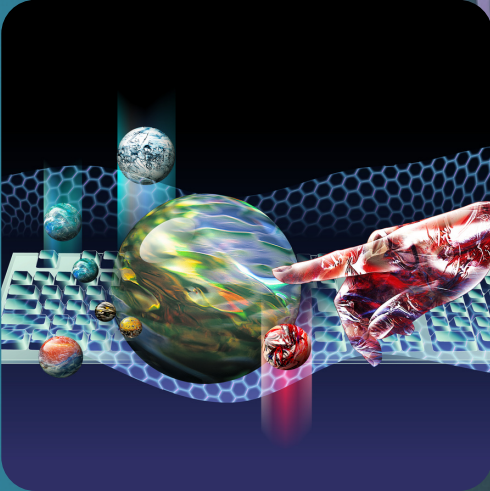
Cinayet ve alkollü araç kullanımı bir yana, yasa dışı ilaç/uyuşturucuların kullanımı da adli bilimin ilgi alanlarındandır. Kokain ve kodain gibi uyuşturucuların tespitinde kolayca görebildiğimiz altın nanopartikülleri (AuNP) kimyasal, biyolojik ve eşsiz elektronik özelliklere sahip olduklarından dolayı bu alanda çok tercih edilmektedirler.

Ayrıca AuNP'ler peroksidazı enziminin aktivitesine benzer enzimatik aktivite gösteren yapay enzimler olarak kullanılabilirler. Bu da, maddeyi işlem sonucunda farklı bir renge döndürecek şekilde katalizlediğini ifade eder. Kısacası AuNP temelli biyosensörlerle yapılan uyuşturucu testinde alınan örnek, gerçekten o uyuşturucu olduğu takdirde renk değiştirecek ve idiamızı doğrulayacaktır.





Biyosensörler adli bilim dünyasında daha birçok alanda kullanılmakta ve getirdiği yenilikler sayesinde işimizi kolaylaştırmaktadırlar. Bu faydaları sayesinde bilim dünyası, adli bilim için daha yenilikçi biyosensörlerin üretim çabası içerisinde.





BİYOSENSÖRLER VE COVID-19

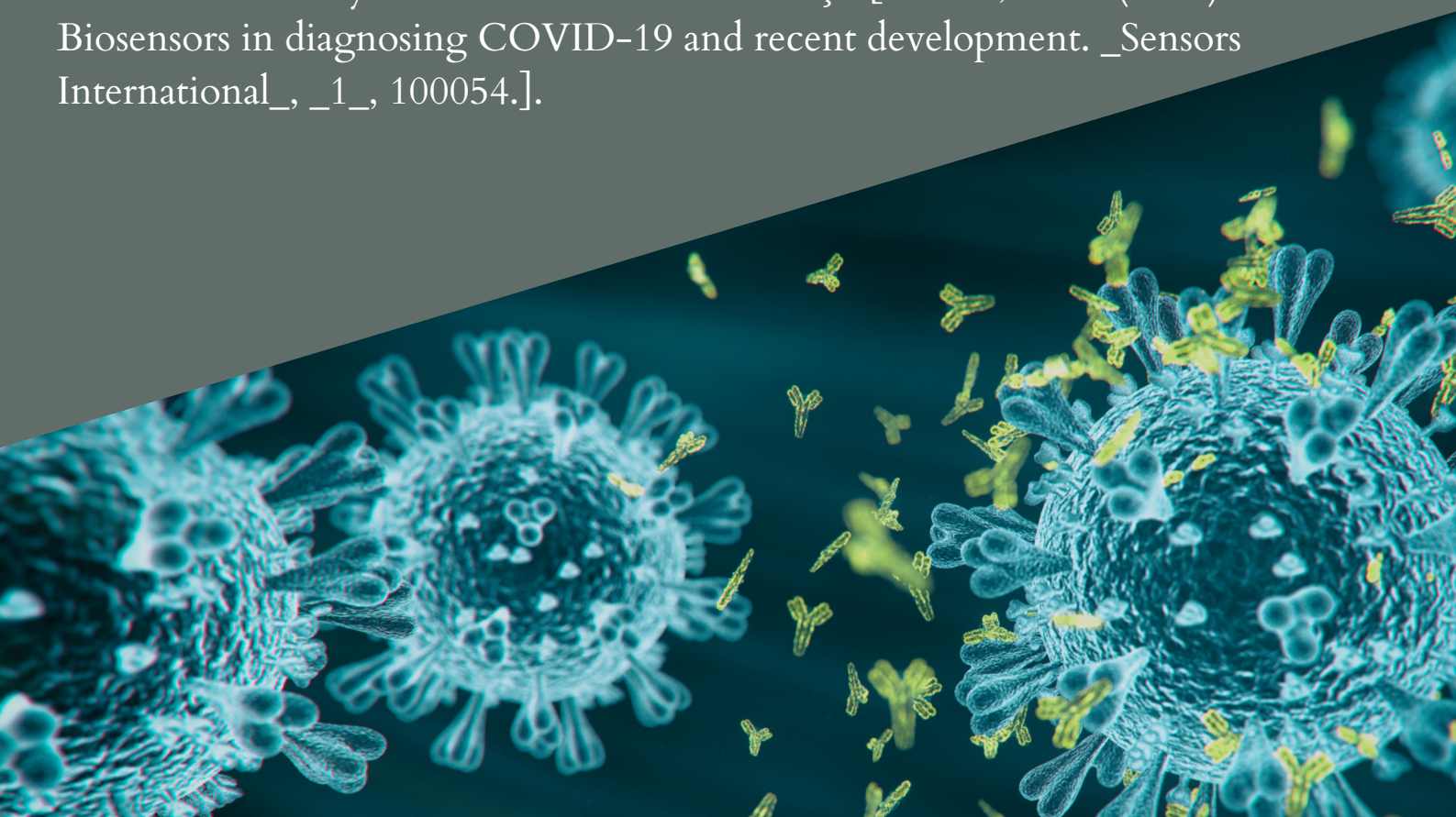
ŞADI
GÜNGÖR

BİYOSENSÖRLER VE COVID-19

21. yüzyılın ilk global pandemisi COVID-19 birkaç yıl boyunca hayatımızı can sıkıcı bir hâle getirmişti. Tabii Dünya üzerindeki en inatçı canlılar öylece oturup beklemediler, tanı kitleri ve tedaviler geliştirdiler. Yazımızda özellikle bu tanı kitlerini ve bu tanı kitlerinde kullanılan biyosensörleri inceleyeceğiz.

Bildiğiniz gibi sensörler, bir ortamdaki değişimleri elektrik sinyallerine dönüştürüp onları ileten makinelerdir. Organik sistemlerdeki kimyasal değişimleri ve varyasyonları anlamlı elektrik sinyallerine dönüştüren aletlere de genel olarak biyosensör diyoruz. [Behera, et. al. (2020). Biosensors in diagnosing COVID-19 and recent development. *_Sensors International_, _1_, 100054.*].

Biyosensörlerin hastalık tanılarında kullanılması da alışlagelmişin dışında bir şey değil. Örnek olarak Lipozom içeren si-RNA'lar Ebola hastalığının, gümüş nanopartiküller HPIV hastalığının veya Nanozyme'lar Hepatit C hastalığının tanısında kullanılıyorlar ve bunlar sadece birkaçı. [Behera, et. al. (2020). Biosensors in diagnosing COVID-19 and recent development. *_Sensors International_, _1_, 100054.*].



BİYOSENSÖRLER VE COVID-19

Hastalığın teşhisinde karşımıza birçok teknik sorun çıkabiliyor. Bu sorunlar :

- * Hata payının yüksek olması
- * Örnek hazırlama ve saflaştırma gibi uğraştırıcı işlemlerin gerekliliği
- * Yöntemlerin ve kullanılan enstrümanların pahalı olması
- * Yöntemlerin oldukça kompleks olması
- * Kalifiye eleman gerekliliği
- * Anında tanılama yapılamaması

şeklinde özetlenebilirler. Bu sorunları en aza indirmek için biyosensörleri etkili bir şekilde kullanmak mantıklı görünüyor. [Samson et. al. (2020). Biosensors: frontiers in rapid detection of COVID-19. _3 Biotech_, _10_(9), 385.]

Peki COVID-19 hastalığını tespit etmek için hangi biyosensörler kullanılabilir? Şu ana kadar kullanılmış yöntemler neler? Bunların artıları ve eksileri nelerdir? Bizi kısıtlayan etmenler neler? Gelin hep beraber buna bir bakış atalım.

OPTİK BİYOSENSÖRLER

COVID-19'un ilk zamanlarında teşhis için RT-PCR denen bir yöntem kullanılıyordu. Ancak bu yöntem bolca yanlış teşhise ve hataya sebep oluyordu.

Bu sebeple Jing Wang ve bir grup araştırmacı optik biyosensörleri kullanma önerisinde bulundular. Bu yöntem optik ve termal etkenleri kullanıyor ve tanıyı daha doğru hale getirmeyi amaçlıyordu.

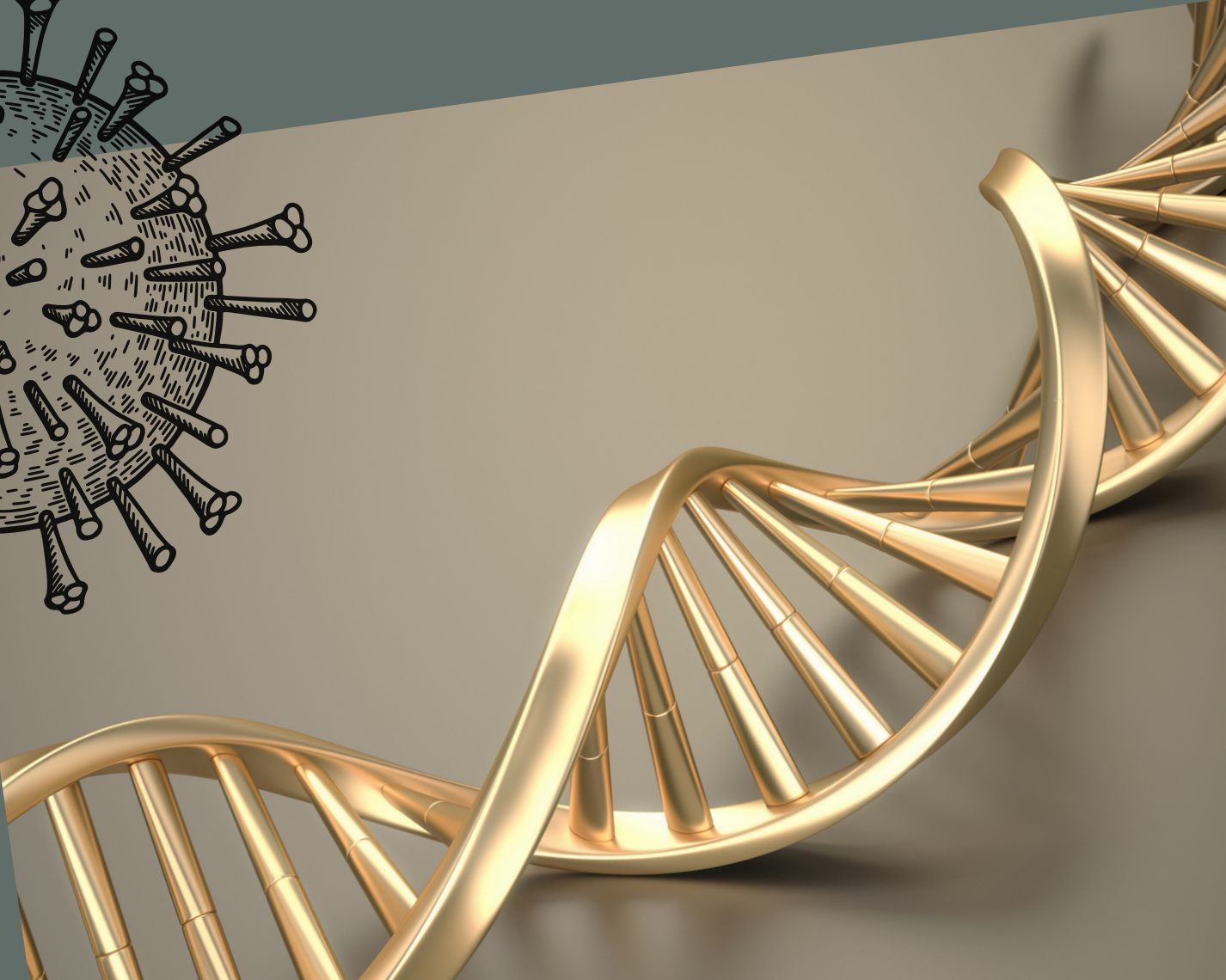
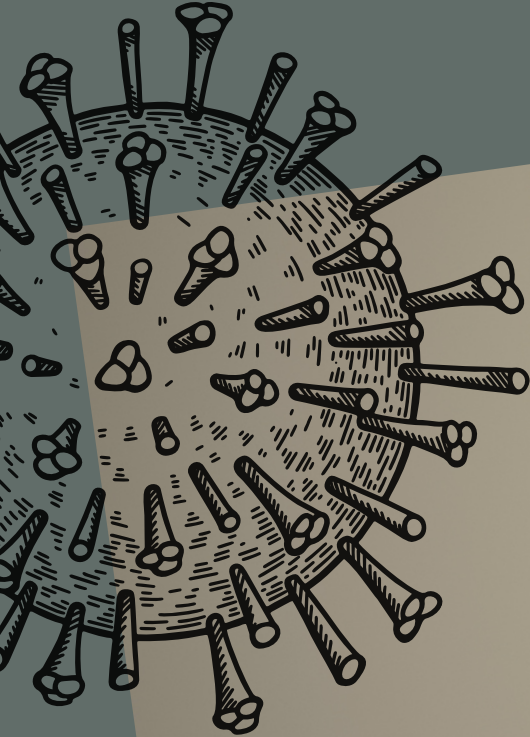
Yöntem ise şu şekilde : Altın nanoadalar içinde SARS-CoV-2'nin karşılıklı RNA dizileriyle yapay olarak sentezlenen DNA molekülleri kullanılarak hastalığa ait genin bulunup bulunmadığı saptanmaya çalışılıyor. Sonrasında RNA dizisinin sensöre bağlanıp bağlanmadığını ölçmek için LSPR kullanılıyor. Böylece nanoadalar uyarılarak belli bir dalga boyunda ışık üretiyorlar. Eğer bir RNA molekülü nanoadalara bağlandıysa bunu dalga boyundaki değişimlerden anlayabiliyoruz.[Behera, et. al. (2020). Biosensors in diagnosing COVID-19 and recent development. _Sensors International_, _1_, 100054.].



PLAZMONİK FOTOTERMAL BİYOSENSÖRLER

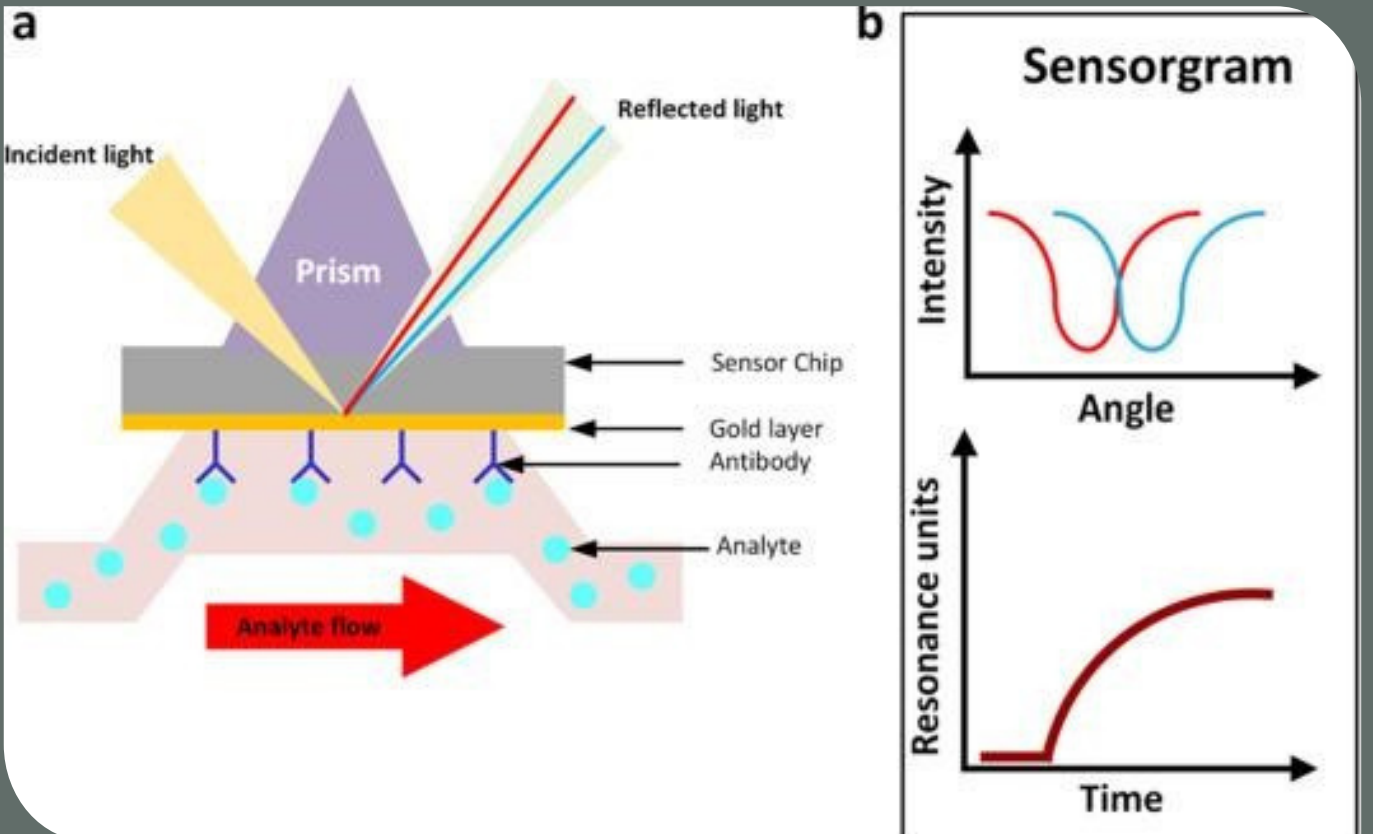


Kullanılan biyosensörlerde DNA, SARS-CoV-2'nin RNA'sına bağlanıyor ancak ortamdaki sıcaklık değişimlerinin etkisiyle bu bağlanmalar yanlış olabiliyorlar. Plazmonik Fototermal Biyosensörlerin buradaki görevi ise ısıyı algılayıp lazerle ısı uygulanmasını sağlayarak bağlanma hatalarını düzeltmek. Bu sayede daha sağlıklı tanımlar yapılabilir. Böylece komplementer olmayan DNA bölgelerinin bağlanmaları inhibe ediliyor, dizilemenin daha doğru yapılmasını sağlıyor.



YÜZEY PLAZMON REZONANS BİYOSENSÖRLERİ

Yüzey plazmon rezonansı, biyomoleküler etkileşimleri gerçek zamanlı olarak izlemeyi sağlayan prizmaların konjugasyonunu kullanan bir optik tespit yöntemidir. Gelecekte COVID-19 tanısında kullanılabileceği öngörülmüyor. Yapısı genelde cam bir prizma üzerinde bir kaplama şeklinde oluyor. Bu kaplamanın üzerinde hedef moleküllerin bağlandığı reseptörler bulunuyor. Reseptörlere bağlanan moleküllerin yaptığı etkileşimler yüzey plazmon rezonansının optik özelliklerinde değişikliğe neden oluyor ve moleküller böylece tespit ediliyorlar. Bu sensör sayesinde örnekler daha hassas ve gerçek zamanlı olarak incelenebilirler. Ayrıca yüzey plazmon biyosensörleri oldukça minimal ve ucuz bir tasarıma sahipler. Bu biyosensörlerin temel problemi her molekülü ölçememesi. Bu da hastalığın tanısında kullanabileceğimiz molekülün uygun olmaması durumunda bu biyosensörleri elememiz anlamına gelebilir.[Abid et. al. (2021). Biosensors as a future diagnostic approach for COVID-19. _Life sciences_, _273_, 119117.]

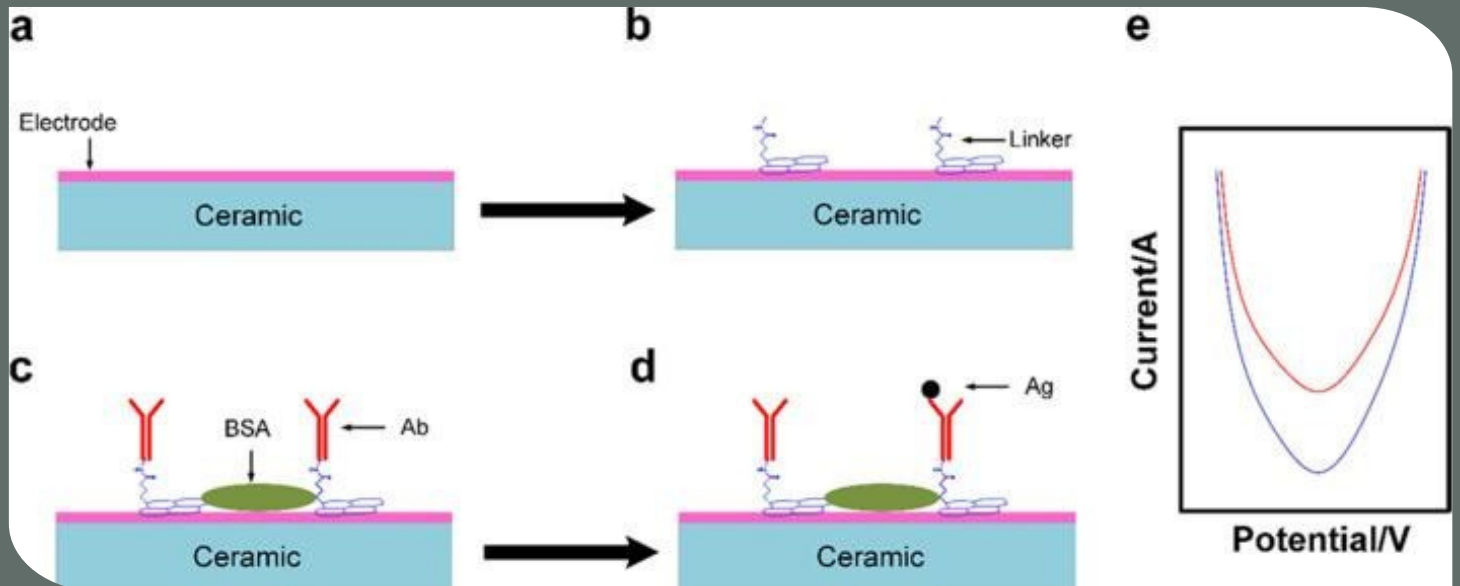


Yüzey plazmon rezonans biyosensörlerinin çalışma mekanizması.

ELEKTROKİMYASAL BİYOSENSÖRLER

Elektrokimyasal biyosensörler, biyolojik moleküllerin varlığını ölçmek için elektrokimyasal sinyalleri kullanan sensörlerdir. Genellikle bir elektrot yüzeyine bağlı biyoreseptörleri içerirler. Hedef molekül, biyoreseptöre bağlandığında, elektrokimyasal sinyallerde değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, hedef molekülün miktarını veya aktivitesini belirlemek için ölçülerek analiz edilir. Bu sensörler kolayca modifiye edilebilir, hızlı ve doğru sonuçlar üretirler.

Yukarıda olduğu gibi COVID-19 tanısında kullanılabilecek çok fazla biyosensör örneği sayabiliriz. Biyosensörlerin bu gibi alanlarda kullanımları gün geçtikçe artıyor. Özellikle optik ve elektrokimyasal biyosensörler COVID-19 tanısında çok işe yarayacak gibi görünüyorlar.



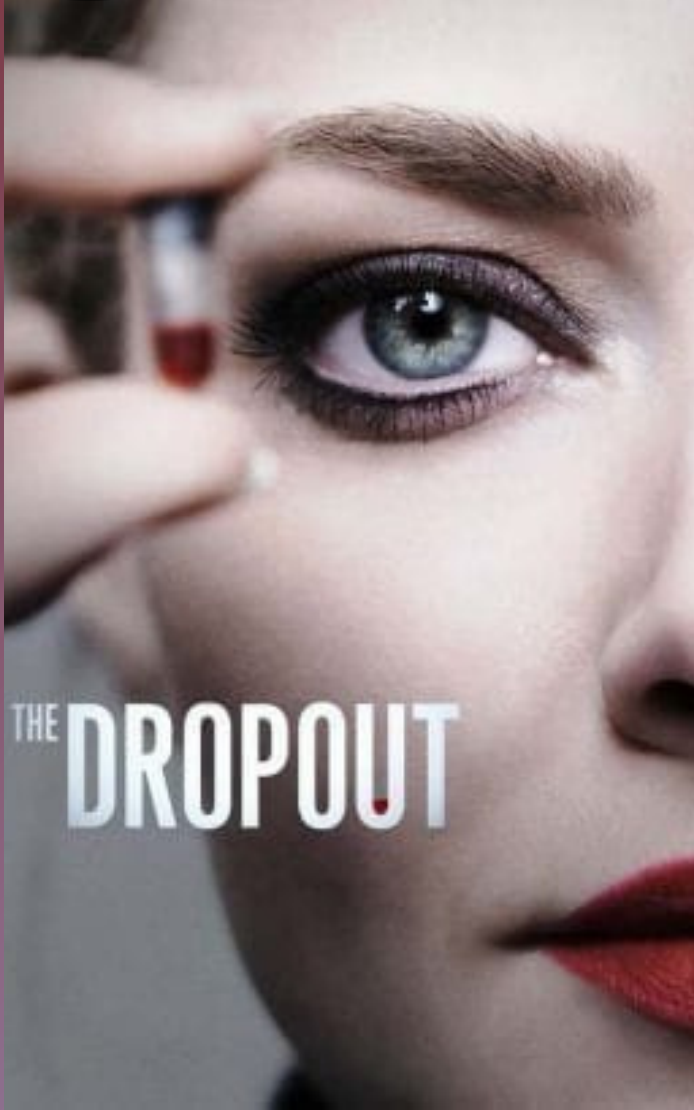
Molekülün reseptöre bağlanması potansiyeli değiştiriyor. Elektrokimyasal biyosensörler bu değişimi ölçüyorlar.

THE DROPOUT

Ayşegül Öztürk

Gündelik hayatta hepimiz bir dolandırıcılık hikayesi duymuşuzdur hatta belki de biz yaşamışızdır. İşte şimdi bildiğiniz tüm o dolandırıcılık hikayelerini unutun, arkanıza yaslanın ve benzersiz bir maceraya hazır olun!

Belki isimleri ya da tarihleri hatırlamak mümkün değildir ama ‘Sağlık alanında devrim’, ‘Yeni Steve Jobs’, ‘kendi imkanlarıyla zengin olan en genç kadın’, ‘silikon vadisinin yeni gözdesi’ ve evet ‘Elizabeth Holmes’ başlıklarına bir yerde hepimiz denk gelmişizdir. Dünyanın en seçkin üniversitelerinden birinde eğitim gören genç bir kızın, zengin olmak adına devrim niteliğinde bir cihaz geliştirerek nasıl gözünü karartabileceğini adım adım görüyor olacağız. Elbette bu hikaye, ceza almış bir dolandırıcının hikayesi fakat burada bitmiyor!



Aşkın; insanın üzerindeki gücünü, paranın insana nasıl hükmediğini ve kibrin bir insanı nasıl değiştirebileceğini Amanda Seyfried’in etkileyici oyunculuğuyla görüyor ve düşünüp araştırmak için tetikleniyorsunuz.

Her şey toz pembe bir hayal ve gerçekten bir devrim niteliği taşıyan heyecanlı bir çalışmayla başlıyor. Bir damla kandan pek çok zor hastalığın tanısını yapabilen ve herkesin kolayca kullanabileceği tanı kiti üretimi yapılıyor. Şu an hepimizin bildiği büyük bir teknoloji firmasının tasarımının çalınması ve çalışmayan bir iğne ucuyla kaç hastanın kaderinin değişmesi kabusuna dönüşüyor.

Gerçek olamaz dediğiniz noktada ise gerçek verilerin ve dava dosyasının kesitleriyle tüm gerçeklik tekrar yüzünüze tokat gibi çarpıyor. Heyecanlanıyor, üzülüyor, öfkeleniyor ve tüm dünyanın bu çirkin yüzünü düşünmeye itiliyorsunuz.

2022 Yılında yayınlanmaya başlanan dizi 8 bölümde “Biz insanlara zarar vereceğini düşünmüyorduk. Ve projeyi geliştirmek için her gün çaba sarf ediyorduk.” Cümlesinin ne demek olduğunu adım adım anlıyorsunuz.



RÖPORTAJ:

YENİ NESİL BİYOSENSÖRLER

**Dr. Öğr. Üyesi
Emine GÜLER ÇELİK**



Biyokimya, biyomateryal, biyoteknoloji ve biyosensör gibi birçok alanda çalışmaları bulunan Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümünün değerli hocalarından Sayın Dr. Emine Güler Çelik ile Yeni Nesil Biyosensörler hakkında konuştuk.



Biyosensörlerin biyoteknolojide kullanım alanları nelerdir?

Bence ilk olarak biyosensörün tanımıyla başlamalıyız. Arkadaşlar, biyosensör; biyo-algılayıcı bir yapı içeren, yani bir biyomolekül içeren sistemlerle birlikte transdüser dediğimiz, ölçülen hedef maddeyi ölçülebilir sinyale dönüştüren bir kısımdan oluşan bir yapıdır. Biyosensörlerde bu ölçülebilir sinyalin türü elektrokimyasal, optik, manyetik, lüminesans ve floresans gibi farklı ölçüm sinyalleri olabilir. Biyosensörlerin kemosensörlerden temel farklılığı, hedef maddeyi tanıyan bileşenimizin bir biyomolekül olmasıdır. Antikorlar, aptamerler, enzimler gibi biyolojik kökenli bir tanıyıcı söz konusudur.

Biyosensörlerin biyoteknolojideki kullanım alanları oldukça geniş bir konu olmakla birlikte çok genel bahsedecek olursak biyosensörlerin sağlık alanında uygulamaları çok yaygındır. Çevre testlerinde, su ya da gıda analizlerinde, gıda patojenlerinin analizinde kullanılır. Sağlık alanında kullanımına ek olarak hayvan sağlığı ve veterinerlikle ilgili test sistemleri gibi birçok alanda da biyosensörlerin kullanıldığını görmekteyiz.

Yeni nesil biyosensör kavramını konuşmadan önce yeni nesil biyosensör kavramına geçiş sürecini konuşmak istiyoruz, bundan biraz bahseder misiniz?

Biyosensör deyince aklımıza ilk gelmesi gereken biyosensör glukoz ölçüm sistemleridir. Kandan glukoz ölçüm cihazı en temel ve ticari alanda da en çok bilinen biyosensör sistemidir. Diyabet hastalarında ve hastanedeki hızlı testlerde bunu mutlaka görmüşsünüzdür. Parmaktan alınan bir damla kanla taşınabilir bir cihazda kandaki glukoz miktarı ölçülebiliyor. Laboratuvarda bu biyosensör sisteminin çalışma prensibi en temelinde üçlü elektrot sistemi ile başlıyor. Bir karşıt elektrodunuz, bir çalışma elektrodunuz ve bir de referans elektrodunuz olur. Üçlü elektrot sistemi ile elektrodunuzu çözeltiye daldırarak ölçümlerinizi gerçekleştirirsiniz. Bu, klasik ve geleneksel bir biyosensör sisteminin laboratuvar uygulamasıdır. Glukoz sensörü ise bu sistemin ticarileşmiş ve artık taşınabilir cihaz haline getirilmiş versiyonudur. Bahsettiğim şey temel bir elektrokimyasal biyosensör sistemidir. Artık biyosensör dediğimizde mutlaka kağıt tabanlı tanı sistemleri, lateral flow testler olarak adlandırılan yatay akış tabanlı test kitleri aklımıza gelmelidir. Örnek vermek gerekirse gebelik testleri, COVID-19'de kullanılan antijen-antikor testleri vs. Bunlar da biyosensörlerin alt sınıfında değerlendirilen tanı sistemleridir. Diğer yandan ELISA testleri, ELISA prensipli mikro-plaka tabanlı test sistemleri de biyosensörlere örnek olarak verilebilir. Bunlar laboratuvar prototipleridir. Yeni nesil sensörler ise çok daha geniş bir kavramı ifade eder. Mesela giyilebilir ve taşınabilir sensörler ve cep telefonu ile entegre edilebilir sensörler gibi çok daha yenilikçi, yeni teknolojileri kullanan, yazılım destekli, tamamen portatif sistemleri ifade eder.

Giyilebilir teknolojinin yeni nesil biyosensörlerdeki yeri nedir?

Giyilebilir teknoloji bize şöyle bir avantaj getiriyor: İnvaziv değil, yani hastaya girişimsel bir uygulama yapılmamış oluyor. Tamamen derinin dışından olan sistemlerdir. Ya da çok düşük invaziv etki gösterir. Peki giyilebilir teknoloji bize neyi sağlar? İlk olarak “continuous site monitoring” yani sürekli ölçüm yapan sistemler için çok avantajlıdır. Buna en iyi örnek olarak sporcular verilebilir. Sistem, sporculardaki vücut sağlığını ve spor esnasındaki vücut aktivitelerini sürekli olarak takip etmeyi, vücuttaki laktat miktarını, vücuttan atılan bileşenlerden tuz ve glukoz miktarını eş zamanlı, sürekli ve zaman aralıklı olarak ölçer.



Hastaya girişimi minimumdur ve farklı formlarda tasarlanabilir. Bunlar kıyafetler veya patchler (küçük ve yapıştırılan sistemler) olabilir. Bunların test yanıtları cep telefonuna entegre edilebilir.

Wireless ve bluetooth sistemler kullanılarak yani kablosuz bir şekilde test yanıtlarını direkt cep telefonuna ulaştırıp uzaktan takip gerektiren durumlarda, mesela çocuklar ya da evcil hayvanlardan haberdar olmak gibi, kullanılabilir. Bu tarz canlılarda da giyilebilir sensörler tasarlanarak uzaktan çocuğunuzun, evcil hayvanınızın ya da merak ettiğiniz bir arkadaşınızın sağlık durumu hakkında haberdar olabilirsiniz. Günümüzde yaygın olarak kullanılan akıllı saatler de giyilebilir teknolojiyi kullanan sensör sistemlerine çok iyi bir örnektir. Akıllı saatler, kalp ritmi değişikliklerini ve nabız bilgilerini öğrenmek ve istediğimiz kişinin sağlık durumunu takip edebilmek gibi avantajlar sunuyor.

Yeni nesil biyosensörlerde biyolojik tanıyıcı ajanların son durumu,tipleri ve bu çeşitliliğin günümüz teknolojisinde yeterliliğini nasıl değerlendirirsiniz?

Eskiden biyolojik tanıyıcılar olarak daha çok enzimler kullanılıyordu. Çünkü bildiğiniz üzere enzimler substratına özel biyomoleküllerdir. Sizin tespit etmek istediğiniz bileşenlerin, glukoz ve laktat gibi, enzimleri de vardır. Biz bu enzimleri tanıyıcı olarak sensörlerde kullanıyoruz ve enzimin o substratıyla, hedef maddesiyle etkileşimi sonucu oluşan bileşenleri ölçerek test yanıtları alıyoruz. Ama enzimlerin maliyetleri ve stabiliteeleri dezavantaj olabilir. Sonuçta protein yapıda oldukları için stabiliteeleri problem oluşturabiliyor. Aynı şekilde antikorlar da biyolojik tanıyıcılar arasında yer alır ve yine üretim maliyetleri çok daha yüksektir. Ya hücre kültürü ile ya da fareler gibi canlılarda immün yanıt oluşturarak üretmek gerekiyor ve bununla ilgili saflaştırma prosedürleri çok komplekstir. Antikorlar hedef maddelerine yüksek spesifiklik gösterirler ancak bahsettiğim gibi protein yapıda olmaları, stabilite sorunları, yüksek sıcaklık ya da farklı çözgenlerden çok çabuk etkilenmeleri gibi gerekçelerle tanı kitlerinin ya da biyosensörlerin stabilitesini olumsuz etkiliyor. O yüzden antikorların hem artısı hem de eksisi bulunuyor. Diğer yandan aptamerler son dönemlerde çok popüler olmaya başladı. Aptamerler, kısa nükleik asit dizileridir. Bunlar sentetikler ve laboratuvar ortamında üretilebilirler. Antikorlar gibi hedef maddeyi yüksek seçimlilikle tanıyorlar. Aptamerlerin antikora göre bazı avantajları vardır. Bunların en başında stabilite durumu ve maliyet geliyor. Aptamerler laboratuvar ortamında seçiliyor, belli bir kütüphane içerisinden spesifik olan aptamer dizisi belirleniyor ve gen sekansına gidip üretiliyor. Dolayısıyla maliyeti çok daha düşük oluyor.

Aynı zamanda antikorlar gibi sıcaklık ve yüksek çözücülerden etkilenme oranı da çok daha düşüktür. Dolayısıyla daha stabil test kitlerinin ve biyosensörlerin tasarımını mümkün kılıyor ve çok kolay modifiye ediliyor. Biyosensörlerde yüzey fonksiyonlaştırmaktan, yüzeyi biyofonksiyonelleştirmekten mutlaka bahsetmemiz gerekir. Çünkü biyomolekülü sensör yüzeyine bağlamanız gerekiyor. Bu bir elektrot da olsa optik kağıt temelli bir sistem de olsa biyomolekülü immobilize etmeniz gerekiyor. Dolayısıyla biyofonksiyonelleştirme adımı çok önemlidir. Bu durum antikorlarda daha sınırlıdır çünkü aminoasitlerden gelen amino, karboksil gibi aktif gruplar var. Ama aptamerlerde siz uca istediğiniz kimyasal modifikasyonu ekleyebiliyorsunuz. İstediğiniz kimyasal modifikasyonu sağlayabilmek, onların çok daha farklı biyofonksiyonelleştirme stratejilerinin, yani farklı yüzey kimyası uygulamalarının gündeme gelmesini sağlıyor. Çünkü sentetik ve istediğimiz kimyasal grubu uç gruplarına ekletebiliyoruz ve seçimlilikleri de yüksek oluyor. Ayrıca aptamerlerin şöyle bir avantajı da var: Pandemiye ele aldığımızda en büyük sorun ilk dönemde COVID antijenine spesifik antikorların olmamasıydı. Sonuçta yeni gelişmiş ve ortaya çıkmış bir virüstü ve ona spesifik biyolojik tanıyıcımız yoktu. Bu yüzden antikorların üretilmesi zaman aldı ve ilk zamanlarda maliyetleri çok yüksek oldu. Özellikle o dönemde Türkiye'ye gelmesi yedi-sekiz ay civarı sürdü. Dolayısıyla aptamer teknolojisinin elimizde olması, çok da dışarıya bağlı olmamamızı sağlar çünkü aptamerler belli bir nükleik asit kütüphanesinden seçiliyor. Yani elinizde milyonlarca alternatif var ve siz oradan laboratuvar uygulamasıyla seçiyorsunuz. Antikorların temini zordur ama aptamer teknolojisiyle böyle bir avantajı elimizde tutmak süreci çok daha hızlandırabilir, o antijene spesifik olarak ve hızlı bir şekilde aptamer geliştirebiliriz.



Diğer yandan, az önce söylediğim gibi, varyantlar büyük bir problem unsurudur. Yeni varyantların çıkması, sürekli mutasyona uğraması ve varyanta hızlı bir biyolojik tanıyıcı geliştirmek problem oluşturuyor. Çünkü antikor üretim süreci daha uzun zaman alıyor. Sürece bağlı olarak belki altı ay belki on iki ay sürebiliyor. Ama aptamer çok daha hızlı, maksimum dört-altı hafta gibi bir sürede hazırlanmış oluyor. Her yeni varyant çıktığında hızlıca aptamer dizayn edebilirsiniz ve bu bize varyanta spesifik test kitlerinde hazır olmayı sağlar. Çünkü o dönem asıl problem, yeni mutasyonların mevcut tanı kitleriyle tespit edilememesiydi. Dolayısıyla aptamerler hızlı adaptasyon açısından bir avantaj sağlıyor. Diğer yandan başka bir biyo-tanıyıcı, bu arada çok sayıda biyo-tanıyıcı var ama yaygın olanları söylüyorum, MIP'ler olabilir. Peki MIP nedir? Açılımı “Molecular Imprinted Polymers”tir. Bunlar polimerik yapılardır. Örneğin enzim-substrat ya da antikor-antijen yapıları gibi. Yani polimerin laboratuvar ortamında hedef maddeye spesifik, şekilsel olarak ya da yük gruplarıyla sentezlenmesidir. Şekilsel, boyutsal ya da hidrofobiklik, hidrofiliklik gibi parametrelerle hedef maddeyle etkileşebilecek moleküler baskılanmış polimerler de yine biyo-tanıyıcılar olarak kullanılabilir.

Enzimden bahsettik, antikordan bahsettik, aptamerden bahsettik, MIPden bahsettik. Bunların yanında peptitler de kullanılabilir. Sentetik peptitler de yine hedef maddeye spesifik olabiliyorlar. Diğer yandan antikorun tamamını değil de sadece tanıma bölgelerini içeren antikor fragmanları biyo-tanıyıcılara örnek verilebilir. Tanıma bölgeleri de biyo-tanıyıcılar olarak dizayn edilebilir. Ama her birinin kendi maliyeti, daha spesifik olma durumu, daha kolay yüzeye immobilize ve modifiye edilebilme özelliği gibi avantaj ve dezavantajları bulunuyor.

Yeni nesil biyosensörlerin akıllı cihazlara entegre olması hakkında düşünceleriniz nelerdir?

“Smartphone sensing” çok gelecek vadeden bir teknolojidir. Özellikle son 10 yılda daha çok gündemde olmaya başladı. Sanırsam ilk olarak 2008 yılında çalışmalara başlandı ama şu an daha çok trend bir hale geldi. Adaptasyonu çok avantajlı olduğu konuşulurken biraz da sınırlılıkları konuşuluyor. Peki cep telefonları biyosensörlere nasıl adapte edilebilir? En başta optik teknolojilere çok daha kolay uygulanabilir. Bunun için iki teknikten söz edebiliriz. Birincisi cihazın kamerasını kullanmak: Cihazın kamerasını görüntüleme amaçlı tanı sistemlerinde kullanabiliriz. Bu görüntüler mikroskopi gibi de düşünebilir. Dokuyla ilgili görüntüleme sistemleri; doku görüntülerini kamerayla görüntü alıp işleme ya da da test kitinin yanıtlarını kamerayla ölçüp kantitatif verilere dönüştürme şeklinde olabilir. Örneğin, kağıt tabanlı testler kalitatif testlerdir. Yani sadece var-yok yanıtlarını veren tarama testleridir. Ama cep telefonları sayesinde kamerayla çektiğiniz fotoğrafların renk şiddetini ve sinyalini “image processing” ile ölçüp verilerinizi kalitatif veriden kantitatif verilere dönüştürebilirsiniz. Yani cep telefonları optik yanıtları kantitatif verilere dönüştürmek için kullanılabilir.

Doku görüntüleme mikroskopinin yerini alabilecek, daha doğrusu mikroskopik sensör sistemlerine entegre edilebilecek sistemler olarak kullanılabilir. İkincisi sadece ekran olarak kullanmak. Yani sizin cihazınız, sensör sisteminiz tüm işlemi yapacak, cep telefonu ise sadece görüntüyü değil aynı zamanda datayı işleme yazılımı olarak da kullanılacak. Laboratuvar da normal elektrokimyasal bir teknikte görüntüyü, test sinyallerini ve kitleri görmek için bilgisayarları kullanıyoruz. Bunun yerine cep telefonlarını sadece ekran olarak kullanabiliriz. Bu da sisteme taşınabilirlik özelliği sağlar. Elektrokimyadaki ölçüm cihazımız potansiyostatlardır. Potansiyostatlar, laboratuvar da bench üstünde kullanılan bench üstü cihaz sistemleridir. Ama şu anda gelişen teknoloji onların minyatürizasyonunu mümkün kıldı. Çip teknolojileriyle oluşturulan mikroçipler, minyatürize hallerde bozuk para boyutlarına inmiş durumda. Bu mikroçipleri cep telefonunuza kablosuz, ses girişi ya da type-c girişi gibi telefona göre farklı kablo sistemlerine bağlayıp potansiyostat ölçümlerini direkt cep telefonunun ekranına aktarabiliriz. Bu tarz taşınabilir sensör sistemleri yeni nesil sensör sistemlerinin başında gelir: Optik sistemlere kıyasla hassasiyeti daha yüksek sistemler olan potansiyostatların cep telefonlarına bağlanması, elektrokimyasal sistemlerine entegre edilmesi gibi.



Yeni nesil sensör sistemlerinde cep telefonlarını başka nasıl kullanabiliriz? Şu an tele-medicine çok popülerdir. Peki tele-medicine nedir? Cep telefonlarının tıp muayeneleri ve takipleri için kullanılmasını ifade eder. Örneğin direkt doktora bağlanan bir yazılım ya da mobil uygulama şeklinde olabilir. Mesela sensör yanıtları “continuous health monitoring” yapan bir sistem; vücuda yapıştırılan transdermal bir patch ile veriyi sürekli olarak cep telefonuna aktarıyor, dolayısıyla doktorunuz cep telefonundan durumunuzu takip edebiliyor. İlaç programlarınız da buna göre yapılabilir. Diğer yandan yine yeni nesil sensör teknolojilerinde vücuttaki glukoz miktarını ölçüp daha sonra ona göre insülin enjeksiyonu yapabilen, diagnostik ile terapiyi birleştiren teranostik sistemler de vardır.



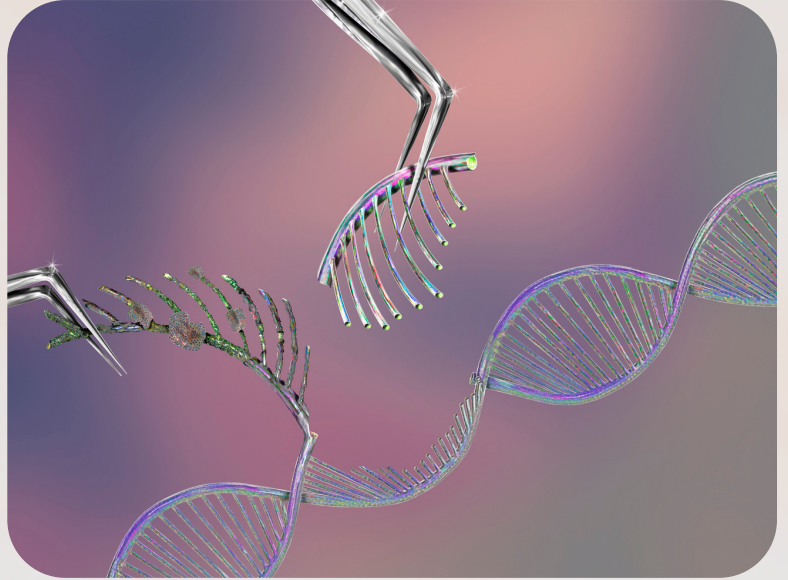
Yeni nesil biyosensör çeşitlerini hassasiyet açısından değerlendirip diğer sensörlerle kıyaslar mısınız?

Az önce biraz bahsettik aslında, optik olanlar daha kolaydır. Dizaynları daha basit olduğu için daha kolay çeşitlendirebiliriz. Ancak elektrokimyasal olanlar birçoğundan daha avantajlı, daha hassas kabul ediliyor. Bu anlamda elektrokimyasal olanların daha hassas olduğunu söyleyebiliriz.

CRISPR tabanlı biyosensörler çok konuşuluyor. CRISPR ile biyosensör ilişkisi ile teşhis imkanları genişleyecek mi? Bu konu hakkında düşünceleriniz nelerdir?

Evet CRISPR'ın keşfi ile birlikte aslında sadece keşfi ile birlikte terapideki kullanımları gündemdeyken diagnostiki kullanımları ile ilgili araştırma makaleleri de yayınlandı. CRISPR tabanlı tanı kitleriyle ilgili çok güzel çalışmalar yapıldı. CRISPR'ın diagnostik sistemlerde de umut vadeci olduğu ortaya atıldı. Nedeni, gen düzeyinde bir tespit yapma imkanı sağlaması, hassasiyetinin yüksek olmasıdır. CRISPR'ın farklı nano-teknolojik sistemlerin nanomalzemelere entegrasyonu ile hassasiyeti yüksek test

sistemleri dizayn edilebiliyor. Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomühendislik Bölümü'ndeki öğrencilere verilen "Biyomühendislik Laboratuvarı II" dersinde bunu öğretebilmek için CRISPR tabanlı tanı kiti sistemi tasarlıyoruz.



Peki CRISPR mekanizması nedir? Cas9 ve Cas13 enzimleri hedef bölgeye bağlanıp spesifik bir kesme yapıyor. Bu kesme bölgesinde şöyle bir tasarım yapıyoruz: Kestikten sonra ortamda reporter moleküller oluyor. Reporter molekül; bir ucunda quencher ve diğer ucunda floresans molekül bulunan bir yapıdır. Quencher ve floresans molekül tek bir dizi reporter gen dizisinde bulunduğu anda yan yana oldukları için quencher molekül, floresans molekülünün floresansını söndürüyor. Eğer hedef bir maddemiz varsa sensör ortamında enzimimiz aktive olduğu için reporter genler kesime uğruyor. Kesim yaptığı anda quencher ve floresans molekül birbirinden uzaklaştığı için floresans sinyal oluşturmaya başlıyor, yani enzim aktivitesi söndürücü etkisini gidermiş oluyor.

İşte temel çalışma prensibi budur. Floresans ölçüm sistemine dayanarak CRISPR sistemlerinin sensör sistemlerine entegre edildiği çok başarılı çalışmalar arasında COVID-19 için yapılmış bir tanı kiti bulunuyor. CRISPR tabanlı başka örnek olarak da kanser diagnostiği verilebilir.

Ticari olarak bir biyosensörün üretim süreci nasıldır?

Regülasyon konusu detaylı bir konudur. Bundan önce şuan bahsettiğim tanı sistemleri; in-vitro, vücut dışı tanı sistemleri (girişimsel olanlar değil), transdermal ya da yapıştırılan invaziv olanlar (tanı sistemleri değil). Vücut dışı test sistemleri ise tükürük, idrar, kan gibi vücut dışındaki sıvılarda yapılan işlemler ter gibi ve vücut dışı sistemlerde yapılan sistemler örnek olarak verilebilir. Türkiye Tıbbi İlaç Cihaz Kurumunun in-vitro vücut dışı performans çalışmaları adı altında bir çalışma planı var. Siz bir aday tanı kiti geliştirdiğinizde öncelikle bir Üniversite Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin almanız gerekiyor. Bu üniversiteler de TİTCK (Türkiye Tıbbi Cihaz Kurumu)nin tanıdığı üniversitelerin klinik araştırmalar etik kurulunda olması gerekiyor. Bu üniversite etik kurulu onayınızı aldıktan sonra TİTCK'ye in-vitro vücut dışı performans çalışmaları için başvurunuzu yapıyorsunuz. Ve orada sizden detaylı bir performans, çalışma planı, klinik araştırmayı nasıl gerçekleştireceksiniz, kaç hasta üzerinde kontrol grubu olarak kimleri çalışmaya dahil edeceksiniz gibi klinik araştırma planınızı gerçekleştirmeniz gerekiyor. TİTCK onayından sonra ancak Türkiye koşullarında piyasaya arz söz konusu ancak son dönemde gelen, bu yıldan itibaren geçerli olan CE-IVDR regülasyonuna tabiyiz. Şu anda artık tüm Avrupa'da basit bir gebelik testi ya da basit bir COVID testi gibi bir test dahi üretiyor olsanız CE-IVDR sertifikasyonunu alma yükümlülüğünüz var.



Bu sertifikasyonu, yeni gelen düzenleme ile birlikte şuan “notified body” dediğimiz onaylanmış kuruluşlar üzerinden gerçekleştirebiliyorsunuz. Ve onlarla çalışırken de çok detaylı bir performans planı, kitinizle ilgili onların gerekliliğine uygun tüm klinik araştırmalar, klinik performans ve analitik performans çalışmalarını tamamlayıp detaylı bir dosya sunmanız gerekiyor. Burada da test kitleri sınıf A B C D diye ayrılıyor ve bu sınıflara göre hangi sınıfta bir test kiti geliştiriyorsanız ona uygun bütün performans çalışmalarınızı gerçekleştirip onaylanmış kuruluşa sunmanız lazım. Gerekli denetimlerden sonra onaylanmış kuruluş da izin verirse yaklaşık 1 yıl süren bir periyod sonunda test kitinize CE-IVDR sertifikasyonunu almış oluyorsunuz oldukça uzun ve zorlu bir süreç. Sınıfların farkları da şöyledir: Sınıf D en riskli sınıftır. COVID-19 tanı kitleri bu sınıfta yer alır. Sınıf A, riski en düşük sınıftır. Daha çok bu tanı kitlerindeki alt bileşenleri içerir. Mesela kültür besiyeri A sınıfına giriyor, idrar kapları ya da kan alma tüpleri gibi tek başına bir risk teşkil etmeyen tanı için kullanılan sistemler bu sınıfa giriyor. Sınıf B biraz daha risklidir. Sonra Sınıf C ve D gelir. COVID-19 hızlı bir pandemiye neden olduğu için D sınıfında şu anda ama daha sonra aşının etkisine göre alt sınıfa getirilmesi söz konusu olabilir. Mesela HIV testi Sınıf D’de yer alır çünkü yayılım riski çok yüksektir. Yani bu sınıflar hastalığın riski ve testi uygulayacak kişiye neden olabilecek risklere göre farklı sınıflara ayrılır.

Bu sınıflandırmanın da bazı gereklilikleri vardır. Mesela riskli sınıflar için sadece sizin ülkenizde gerçekleştirdiğiniz klinik performans çalışmalarınız yetmiyor mutlaka Avrupa’da onların onayladığı bir laboratuvarda sizin testlerinizin doğrulanması gerekiyor. Yani risk sınıfı arttıkça ekstra uygulamanız gereken metodolojiler zorlaşmaya başlıyor.

Tanı kitlerinde hassasiyet çok önemlidir. Hızlı testlere, taşınabilir, ulaşılabilir ve ekonomik testlere ihtiyacımız var ama en çok da hassasiyete önem veriyoruz. Şu an hızlı testlerin en büyük sorunu “sensitivity” ve “spesifite”dir. Bu alanda araştırma yapan kişiler olarak bizim en temel amacımız hassasiyeti iyileştirmektir.

Hassasiyeti daha yüksek ve taşınabilir test sistemlerine uygun test sistemleri geliştirmek. Bazen hassasiyeti arka plana atabiliyoruz. Duruma göre farklı stratejiler geliştiriyoruz. Sadece biz ve Avrupa için düşünmeyelim, kaynakları sınırlı olan ülkeler için medikal sistemler, laboratuvarlar, hastaneler zaten kaynak erişimi kısıtlı olan ülkeler var. Dolayısıyla salgın hastalıkların en kolay yayıldığı ülkeler yine bu ülkelerdir. Asıl bu tarz ülkeler için hızlı tanı kitlerine çok büyük ihtiyaç vardır. Bunlara “resources limited countries” diyebiliriz. Kaynakları sınırlı olan ülkeler için bu hızlı tanı kitlerinin önemi çok büyüktür. O ülkelere hizmet edebilmesi açısından hassasiyet oldukça önemlidir diyebilirim.

İdeal bir biyosensör sisteminde olması gereken özellikler?

Dünya Sağlık Örgütü’nün belirlemiş olduğu bir kriter sistemi var: ASSURED. Dünya Sağlık Örgütü “hızlı tanı kiti için yani bu tarz bir diagnostik sistem için bu kriterler sağlanmalıdır” diyor. “Sağlam olmalı, uygun maliyetli olmalı, hızlı olmalı, kullanıcı dostu olmalı, son kullanıcıya direkt verilebilmeli, self test olmalı gibi avantajları içermeli” diyor. Bunlar, ideal bir biyosensör sisteminde DSÖ’ye göre bulunması gereken özelliklerdir.



Ama şunu da unutmamak gerekiyor; kaynakları sınırlı olan ülkelerde, mesela tropikal ülkelerde hassasiyeti arka plana atabilirsiniz. Daha sağlam bir test kiti geliştirmeyi ön planda tutarsınız, yüksek sıcaklığa ve nem koşullarına dayanabilecek, dayanıklılık ön plandadır. Yani DSÖ'nün belirlediği kriterler duruma göre adapte edilebilir. Mesela yüksek yayılım gösteren bir enfeksiyon hastalığında izolasyon önemli olacağı için testin hassasiyetinin yüksek olması bu defa önemli olacak çünkü testin hassasiyeti düşükse yayılımı bu kadar yüksek riskli bir hastalığı kaçırarak. Dolayısıyla bu noktada hassasiyet ön planda olmalı. Maliyet belki daha yüksek olabilir. DSÖ diyor ki “belirlenen kriterleri sağlamalı ama hangi settings durumuna göre ayarlıyorsak, tropikal ve pandemi gibi, ona göre adapte edilebilir”. Biyosensörler, sadece sağlık alanında değil, su diagnostiğinde de söz konusudur. Sudaki pestisit miktarı, metal kalıntıları, plastik kalıntıları gibi ama yoğunluklu olarak biz diagnostikte yeni nesil sensörlerde sağlığa odaklanıyoruz. Ama çevrede gıda patojenleri, gıdalarda antibiyotik kalıntıları gibi parametreler de vardır. Gıdalarda üreyen zararlı bakteriler gibi bunlar için de sensör sistemleri yapılabilir. Yani bu uçsuz bucaksız bir konudur.

Yeni nesil sensörlerde kullanılan akıllı sensörlerden örnekler verebiliriz. Mesela gıda paketleri rafta iken renk değıştiren sensör sistemi koyup bozulduğunda rengi değışebilir. Özellikle tavuklarda çok fazla bozulma olabiliyor ve tavuklar bozulduğunda ortama bazı bileşenler verir. Bunları tespit edebilecek ve renk değıştirecek bir sensör sistemiyle gıda güvenliği açısından da çok kritik olabilir. Yani biyosensörler sadece sağlık alanında değil, gıda, çevre, hayvan sağlığı ile de etkileşim halindedir. Mesela biz laboratuvar da veterinerlik uygulamalarına yönelik çalışmalar yapabiliyoruz: Köpeklerin gözyaşından spesifik bir şeyin tespit edilmesi gibi farklı hastalıklara yönelik çalışmalar da yapabiliyoruz. Giyilebilir sensörler deyince bebek bezi akla gelebilir. Bebekler sonuçta örnek alması en zor gruptur. İnvaziv olarak kan numunesinin alınması bebek için çok zordur. Bebek bezi idrar ve gaita birçok hastalık için ciddi bir belirteç sonuçta birçok metabolitin atımı vs. Öyle bir bez tasarlırsınız ki renk değışimi bebekte idrar yolu enfeksiyonu olduğuna işaret edebilir. Ya da kadınlar için aynı şekilde enfeksiyonu tespit edebilecek pedler gibi. Bu konuyla alakalı uçsuz bucaksız tasarımlar vardır. Akıllı sensörlerle renk değıştiren, sinyal üreten farklı uygulama alanlarına yönelik çeşitli tasarımlar yapılabilir.



Size en ilginç gelen çalışma nedir?

Bana en ilginç gelen ve çalışmak istediğim digestive biyosensörler. Literatürde wireless bir sistemde mikrokapsüle sensör entegre etmişler. Bu digestive sensör kolonoskopi sistemini yutulabilir bir mikro sensöre dönüştürüyor. Kolonoskopide kişiyi uyutmak gerekiyor, kamerayla kolona girmek gerekiyor. Bu sistemde mikrokapsül midede hiçbir şekilde erimiyor. Yani yutuyorsunuz sensörü ve kolonun içerisinde gezdiği için zaten ve en son boşaltım sistemiyle atılıyor. Mikrokapsül sizin tespit etmek istediğiniz hedef bileşeni içerisine alıyor ama bozulmuyor yapısı, bu şekilde bir kapsül dizayn ediliyor. Bu kapsül bağırsaklarda gezerken kablosuz bir şekilde wireless sistemle veriyi toplamış oluyorsunuz ve hastaya hiçbir girişim yok. Kolonoskopiye sensöre adapte etmiş oluyorsunuz. Mesela bu çok ilgimi çekmişti, güzel bir sistem olduğunu düşünüyorum.

Sizin kullandığınız bir yazılım programı var mı?

Biz kod yazmıyoruz. Laboratuvarında onunla ilgili bir uzmanlık yok. Ama görüntü işleme için image J diye bir program kullanıyoruz. “Image J” hem bilgisayarda hem cep telefonunda bulunuyor. Görüntüyü işliyor, nanopartikül sayısı sayıyor, hücre morfolojisi analiz ediyor. Kısacası görüntüler üzerinde kantitasyonu sağlayan hazır bir yazılımdır. Ben ilk başladığımda fotoğraf uygulamasıyla başlamıştım. Bu, cep telefonu tabanlı sensör oluyor. RGB analizi yapan cep telefonu, mobil aplikasyon fotoğraf çekip RGB değerini verdiği için mesela test yanıtımız kırmızı olsun, red ölçümünden gidip test sinyallerini numerik verilere dönüştürebiliyoruz. Yani basit düşünmek gerekiyor. En çok kompleks düşünmekten kaybediyoruz.

2017-2018'de "smartphone sensing" ile ilgili doğru düzgün bir yayın yoktu. Yeni yeni konuşuluyordu. O zamanlardan bir gün evdeydim, spot testler, görüntüler var elimde ve ben bunu nasıl cep telefonuna entegre edebilirim, ne yapabilirim diye düşünüyorum. O zaman çok zahmetli bir şey olacaktı, çünkü literatürde hiç veri yok neredeyse. Yazdım google playe color analysis diye ve fotoğrafçılık uygulaması çıktı. Sonra o benim renk sinyallerini fotoğraf çektim Color Analysis ile analiz ettim. Güzel bir kalibrasyon grafiği elde ettim. Dedim oluyormuş yani RGB analizi ile de. Sonra onunla çok iyi bir yerde yayın yaptık. Yani bazen basit düşünmek gerekiyor. Alakasız konuları birbirine entegre edebilmek gerekiyor.

Bu alanda çalışmayı düşünen öğrencilere tavsiyeleriniz nelerdir?

Çok klasik bir örnek olacak ama pandemide de gördük ki home testler ve self-testler kolay oluşturabilir ve çok kritik bir rolü üstelenebilirler. Testlere olan ihtiyaç çok yüksek ve geleceğe baktığımızda diagnostik teknolojilerini artık kişilerin kendisi yapabileceği testler formuna evrileceği görülmektedir. Şu açıdan avantajlıdır: Hastanelerdeki yoğunluk azaltacaktır, erken tanı sağlayacaktır. Kanser gibi hastalıklar için bu erken tanı çok önemlidir. Tabii kanser gibi hastalıklar düşünüldüğünde kişinin kendine tanı uygulaması etik açıdan da kişinin psikolojik sağlığı açısından da uygun değildir. Bu hastalıklar için profesyonel kullanıma uygun hasta başı testler şeklinde dizayn edilebilirler. Taşınabilir sistemlerde de çok ciddi bir gelişim vardır. Cep telefonları zaten herkesin ulaşabileceği bir şeydir, herkesin elinde var ve cep telefonlarına olan entegrasyon, diagnostik sistemlerin başarısını artırıyor. Geleceğin önemli teknolojileri arasında taşınabilir teknolojiler olacağına inanıyorum.

Mevcut market büyüklüğü de bunu gösteriyor yani markette ciddi bir büyüme trendi var ve gelecek 10 yıl içerisinde de tanı kiti teknolojileriyle ilgili trendinin artacağı görülüyor. Dolayısıyla bu alana yoğunlaşmak ve üretimi ülkemizde yapmak dışa bağımlılığı azaltma açısından mühim olacak ve bu bilgiye sahip olmak AR-GE sektöründe de sizlere iş bulma imkanı sağlayacak. Çünkü Türkiye’de de artık tanı kiti teknolojilerine ciddi yatırımlar yapılıyor. Dolayısıyla AR-GE ya da akademik amaçlı olmak üzere ciddi bir hacmi olduğu görüşündeyim.

Şu an yeni nesil sensör sistemleri çok yüksek oranda elektrik elektronik ve yazılım mühendisliği ile iç içe geçmiş durumda. Özellikle yazılımda yapay zeka algoritmaları, makine öğrenmesi algoritmaları çok kritik. Çünkü “image processing” bile görüntüye aldığınızda ortam ışığı, fotoğrafın açısı, kameranın tipi her şey test sinyalinize bir etki oluşturacak. Dolayısıyla makine öğrenmesi modellerine ne kadar çok sayıda görüntü işlerseniz ve öğretirseniz modele yazılım destekli, hata payı çok daha düşük bir sensör elde edebilirsiniz. Dolayısıyla önerim şu olabilir: Yazılıma ilgisi olanlar için, aynı zamanda biyomühendis olduğunuz için tanı kiti konusunda bilginiz de var ama bir yandan yazılım konusunda kendinizi uzmanlaştırabilirseniz bu iki alanı entegre edebilecek bir daha ileri düzey yeni nesil sensörler üzerinde çalışma şansınız olabilir. Ama diğer yandan tabii ki sizin öğrenmeniz de şart değil. Artık yoğunluklu olarak çalışmalar multidisipliner artık interdisipliner. Yani bizler de zaten hep iş birlikleri ile bunu gerçekleştiriyoruz. Yani elektrik-elektronik mühendisleriyle kablosuz mikroçip tabanlı sistemler tasarlıyoruz, yazılım mühendisliğiyle, bilgisayar mühendisliğiyle ortak çalışıyoruz. Yani sadece biyoteknolojik prosesler değil, iç içe geçmiş bir şekilde farklı dallar ile de beraber çalışıyoruz. İlgi duyan herkesin geleceği olan bu alana yoğunlaşmasını tavsiye ediyorum.

KAYNAKLAR

Biyosensör Nedir?

- Bergveld, P. (1996). The future of biosensors. *Sensors and Actuators A: Physical*, 56(1-2), 65-73.
- Keskin, M., & Arslan, F. (2020). Biyosensörler. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 1(1-2), 51-60.
- Eggins, Brain R., *Biosensors : an introduction*, Teubner Studienbücher Chemie, 1996

Biyosensörler ve Kanser

- Ceylan, A. E. (2021). *Bazı Kanser Biyobelirteçlerinin Analizine Yönelik Biyosensörlerin Geliştirilmesi* (Master's thesis, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- ÖZBEK, Z., & GÜR, N. (2023). Biosensor Studies For The Diagnosis Of Pancreas Cancer In Early Stages. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Uluslararası Mühendislik Teknolojileri Ve Uygulamalı Bilimler Dergisi*, 6(1), 81-94.

Biyosensörler ve Biyomedikal Uygulamalar

- Aung, P. P., Cao, J. T., Cash, K. J., Cho, I. H., Darain, F., Ertürk, G., Gasparotto, G., Guilbault, G. G., Henry, N. L., Heyries, K. A., Holford, T. R., Hsu, C. W., Hun, X., Hwang, D. W., Jung, J. W., King, K. R., Kost, G. J., ... El-Laboudi, A. (2018, December 1).
- Engin, M., Ponmozhi, J., Rachkov, A., McNiven, S., Karube, I., Muguruma, H., O'sullivan, C., Liedberg, B., Manz, A., Lockman, J., Baram, Y., Kuo, Y.-L., ... Tao, H. (2020, July 31).

Adli Bilim Uygulamalarında Biyosensörler

- Shen, M. X., Dong, F., Zhang, Z. X., Meng, X. K., & Peng, X. D. (2016). Effect of abrasive size on friction and wear characteristics of nitrile butadiene rubber (NBR) in two-body abrasion. *Tribology International*, 103, 1-11.
- Costanzo, H., Gooch, J., & Frascione, N. (2023). Nanomaterials for optical biosensors in forensic analysis. *Talanta*, 253, 123945.
- Petridis, G., & ÜNER, B. (2011). *Parmak İzlerinden Elde Edilen DNA'nın Mini STR Tekniği ile İncelenmesi* (Doctoral dissertation, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul).
- Yáñez-Sedeño, P., Agüí, L., Campuzano, S., & Pingarrón, J. M. (2019). What electrochemical biosensors can do for forensic science? Unique features and applications. *Biosensors*, 9(4), 127.
- Kim, J., Campbell, A. S., de Ávila, B. E. F., & Wang, J. (2019). Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nature biotechnology*, 37(4), 389-406.
- Costanzo, H., Gooch, J., & Frascione, N. (2023). Nanomaterials for optical biosensors in forensic analysis. *Talanta*, 253, 123945.

Biyosensörler ve Covid-19

- Samson R., Navale G., Dharnel M., *Biosensors: frontiers in rapid detection of COVID-19*, 3 Biotech, 2020 Sep; 10(9): 385, 2020 Aug
- Abbas S., Muneer A., Kadmy I., Sattar A., Beshibishy A., Batiha G., Hetta H., *Biosensors as a future diagnostic approach for COVID-19*, *Life Science*, Volume 273, 15 May 2021, 119117
- Behera S., Rana G., Satapathy S., Mohanty M., Pradhan S., Panda M., Ningthoujam R., Hazarika B., Singh Y., *Biosensors in diagnosing COVID-19 and recent development*, *Sensors International*, Volume 1, 2020