

**BIYOJENİK AMİNLERİN TAYİNİ İÇİN  
YENİ YÖNTEMLER GELİŞTİRİLMESİ**

**Doktora Tezi**

**Okan USLU**

**Eskişehir 2018**

**BIYOJENİK AMİNLERİN TAYİNİ İÇİN  
YENİ YÖNTEMLER GELİŞTİRİLMESİ**

**Okan USLU**

**DOKTORA TEZİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Ağustos 2018**

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1410F413 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Okan USLU'nun “**Biyojenik Aminlerin Tayini İçin Yeni Yöntemler Geliştirilmesi**” başlıklı tezi 01/08/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<b>Unvanı-Adı Soyadı</b>	<b>İmza</b>
<b>Üye (Tez Danışmanı)</b>	<b>: Doç. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ</b>	.....
<b>Üye</b>	<b>: Prof. Dr. N. Funda TAY</b>	.....
<b>Üye</b>	<b>: Doç. Dr. Nafiz Öncü CAN</b>	.....
<b>Üye</b>	<b>: Doç. Dr. Ali ÖZCAN</b>	.....
<b>Üye</b>	<b>: Dr. Öğr. Üyesi Volkan KILIÇ</b>	.....

**Prof. Dr. Ersin YÜCEL**  
**Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

## ÖZET

### BİYOJENİK AMİNLERİN TAYİNİ İÇİN YENİ YÖNTEMLER GELİŞTİRİLMESİ

Okan USLU

Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2018

Danışman: Doç. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Bu çalışmada, dopamin tayinine yönelik olarak üç farklı sensör sistemi geliştirilmiştir. Dopamin duygu, tepki ve hareketleri kontrol eden, beyin süreçlerinde önemli rolleri olan bir kimyasaldır. Dopamin tayini için, hazırlanan ilk sensör sisteminde 3-APBA ile modifiye edilmiş CuO, ZnO ve CuO-ZnO kompozit nanolif yapıları ile kaplanmış QCM elektrot sistemi kullanılmıştır. Bu sayede sensör yüzeyindeki kütle değişimden yararlanılarak dopamin tayini gerçekleştirilmiştir. İkinci yöntem olarak, moleküler baskılı polimer (MIP) tabanlı potansiyometrik sensör geliştirilmiştir. Bu amaçla dopamin baskılı polimer yapıları hazırlanmıştır. Bu yüzeyler potansiyometrik sensör sisteminin tanıyıcı tabakası olarak kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. Oluşan potansiyel değişimi kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. Üçüncü yöntem olarak ise, karboksi metil dekstran (CMD) ile modifiye çip yüzeylerine 3-APBA ligantı immobilize edilerek reflektometrik interferans spektroskopisi (RIFS) temelli sensör sistemi geliştirilmiştir.

Elde edilen analizler sonucunda hesaplanan LOD değerleri QCM, Potansiyometrik sensör ve RIFS için sırasıyla  $2 \times 10^{-11}$  M,  $3,86 \times 10^{-10}$  M,  $6,5 \times 10^{-10}$  M olarak bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Dopamin, Kuvars kristal mikroterazi (QCM), Reflektometrik interferans spektroskopisi (RIFS), Potansiyometrik sensör, Moleküler Baskılı Polimerler (MIPs), Elektrokimya

**ABSTRACT**

**DEVELOPMENT OF NEW METHODS FOR  
DETERMINATION OF BIOGENIC AMINES**

**Okan USLU**

**Department of Chemistry**

**Anadolu University, Graduate School of Sciences, August 2018**

**Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ**

In this study, sensor was developed by three different methods for dopamine determination. Dopamine plays an important role in the brain processes controlling emotion and movement. As the first prepared sensor system, 3-APBA modified CuO, ZnO and CuO-ZnO composite nanofibers coated with Quartz Crystal microbalance QCM electrode system were used for determination of dopamine. In this wise, the dopamine determination was carried out by utilizing the mass change on the sensor surface. As the second method, a molecular imprinted polymer (MIP) -based potentiometric sensors have been developed. For this purpose, dopamine imprinted polymer was prepared. These surfaces were analyzed as the recognition layer of the potentiometric sensor system. Analysis was made using the resulting potential change. As a third method, 3-APBA ligand immobilized on the modified chip surfaces with CMD has developed a sensor system based on reflectometric interference spectroscopy (RIfS).

The LOD values calculated for the obtained analyzes were found as  $2 \times 10^{-11}$  M;  $3,86 \times 10^{-10}$  M;  $6,5 \times 10^{-10}$  M for QCM, Potentiometric sensor and RIfS respectively.

**Keywords:** Dopamine, Quartz Crystal Microtherapy (QCM), Reflectometric Interference Spectroscopy (RIfS), Potentiometric Sensor, Molecular Printed Polymers (MIPs), Electrochemistry.

## TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilebilmesi için çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli bilgi, tecrübe ve önerileri ile beni yönlendiren, güler yüzünü hiç eksik etmeyen, çalışmayı, öğrenmeyi ve üretmeyi öğreten, her zaman hoşgörü ile yaklaşan değerli Danışman Hocam Sayın Doç. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım ve deneylerimde Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü laboratuvarları olanaklarından yararlanmamızı sağlayan Kimya Bölüm Başkan'lığına

Laboratuvar olanaklarından yararlandığım Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne

Deneysel çalışmalarım esnasında her türlü konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Deniz HÜR, Doç. Dr. Ali ÖZCAN ve Doç. Dr. Filiz YILMAZ'a

Bu süreçte katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen Kardelen ECEVİT, Serçin CEVİZLİDERE ve tüm arkadaşlarıma,

Hayatımın en önemli aşamalarında sevgi, emek ve desteği ile daima yanımda yer alıp, sabırla sonsuz hoşgörü ve özveride bulunan kıymetli eşim Uzm. Dr. Pınar UZUN USLU'ya

Bugüne gelmemi sağlayan, öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli ANNEM ve BABAM'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Okan USLU

Ağustos-2018

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Okan USLU

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI .....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
GÖRSELLER DİZİNİ .....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Biyojenik Aminler .....	3
2.2. Biyojenik Aminlerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi .....	6
2.3. Biyojenik Aminlerin Toksikitesi İle İlgili Eşik Değerler .....	11
2.4. Biyojenik Aminlerin Tayini İle İlgili Yapılmış Çalışmalar .....	11
2.5. Nanoteknoloji .....	13
2.6. Dopamin .....	15
2.7. Dopamin Tayini için Yapılan Çalışmalar .....	16
2.8. Sensörler .....	18
2.9. Kütle Hassas Sensörler .....	20
2.10. Kuvars Kristal Mikroterazi (QCM) .....	20
2.10.1. Kuvars kristal mikroterazi uygulamaları .....	22
2.11. Biyosensörler .....	24
2.12. Reflektometrik İnterferans Spektroskopisi (RİFS) .....	25
2.13. Moleküler Baskılı Polimerler (MIP) .....	27



2.13.1. MIP hazırlamada kullanılan fonksiyonel monomerler .....	29
2.13.2. Moleküler baskılı polimer hazırlamada kullanılan çapraz bağlayıcılar .....	31
2.13.3. Moleküler baskılı polimer hazırlamada kullanılan başlatıcılar .....	33
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM .....</b>	<b>35</b>
3.1. Kullanılan Kimyasallar .....	35
3.2. Kullanılan Cihazlar .....	35
3.3. Elektro-Çekme Düzeneginin Kurulması .....	36
3.3.1. Elektro-çekme sisteminin çalışma şartlarının belirlenmesi .....	37
3.4. Elektro-Çekme Yöntemiyle Nanolif Elde Edilişi .....	38
3.4.1. Elektro-çekme yöntemiyle nanolif elde etmek için PVA/metal oksit kompozit malzeme içeren çözeltilerin hazırlanması .....	38
3.4.2. Metal oksit içeren nanoliflerin modifikasyonu .....	38
3.5. QCM Sensörün Hazırlanması .....	40
3.5.1. QCM elektrot ile sensör ölçümleri .....	40
3.6. Moleküler Baskılı Polimerlerin Hazırlanması .....	40
3.6.1. Dopamin baskılı polimerin (MIP) hazırlanması .....	40
3.6.2. Dopamin baskılanmamış polimerin (NIP) hazırlanması .....	41
3.7. Karbon Pasta Elektrotların Hazırlanması .....	41
3.8. Reflektometrik Girişim Spektroskopisi (RİfS) .....	43
3.8.1. Karboksimetildekstran (CMD) çip yüzeyinin aktivasyonu .....	43
3.8.2. CMD çip yüzeyine 3-APBA immobilizasyonu .....	44
<b>4. BULGULAR VE YORUM .....</b>	<b>46</b>
4.1. Elektro-çekme sisteminin çalışma şartları .....	46
4.2. Üretilen Nanoliflerin Karakterizasyonu .....	46
4.2.1. CuO nanoliflerinin FT-IR spektrumu .....	46
4.2.2. ZnO nanoliflerinin FT-IR spektrumu .....	47
4.2.3. CuO/ZnO nanoliflerinin FT-IR spektrumu .....	49
4.2.4. CuO nanoliflerin XRD spektrumlarının incelenmesi .....	50
4.2.5. ZnO nanoliflerin XRD spektrumlarının incelenmesi .....	51
4.2.6. CuO-ZnO nanoliflerinin XRD spektrumlarının incelenmesi .....	53

4.3. Nanoliflerin SEM Görüntüleri .....	54
4.4. CuO/ZnO Nanolifine ait EDS sonuçları .....	55
4.5. QCM Sensör ile İlgili Elde Edilen Bulgular .....	56
4.5.1. ZnO içeren nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri .....	56
4.5.2. ZnO-APBA modifiye nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri .....	57
4.5.3. CuO nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri .....	59
4.5.4. CuO-APBA nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri .....	60
4.5.5. CuO/ZnO nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri .....	61
4.5.6. CuO/ZnO-APBA modifiye nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri ....	62
4.6. ZnO, CuO ve ZnO-CuO nanolif modifiye QCM Sensörlerin Sentetik idrar Örneklerinde Dopamin Tayini için Kullanımı .....	63
4.6.1. ZnO içeren QCM elektrotun performans çalışması .....	63
4.6.2. ZnO-APBA modifiye QCM elektrotun performans çalışması .....	64
4.6.3. CuO içeren QCM elektrotun performans çalışması .....	64
4.6.4. CuO-APBA içeren QCM elektrotun performans çalışması .....	65
4.6.5. CuO/ZnO içeren QCM elektrotun performans çalışması .....	66
4.6.6. CuO/ZnO-APBA modifiye QCM elektrotun performans çalışması .	66
4.7. Adsorbsiyon İzotermleri .....	67
4.8. Dopamin Baskılı MIP'in Karakterizasyonu .....	75
4.8.1. Dopamin Baskılı MIP'in FTIR Spektrumu .....	75
4.8.2. Dopamin Baskılı MIP'in SEM Görüntüleri .....	76
4.8.3. Dopamin Baskılı MIP'in Boyut Analiz Ölçümleri .....	77
4.9. Dopamin Baskılı MIP'in Potansiyometrik Analizleri .....	78
4.9.1. Potansiyometrik sensör için şartlandırma yapılması .....	78
4.9.2. Çalışma pH'sının belirlenmesi için yapılan çalışma .....	80
4.9.3. Dopamin için potansiyometrik yöntem ile elde edilen sonuçlardan kalibrasyon grafiğinin oluşturulması .....	81
4.9.4. Potansiyometrik sensörün seçicilik testi .....	82
4.10. Dopamin İçin Reflektometrik İnterferans Spektroskopi (RIFS) Analizleri .....	83
4.10.1. Karboksimetil dekstran (CMD) çip yüzey modifikasyonu .....	83
4.10.2. RIFS sensörün performansının ölçülmesi .....	84

4.10.3. RİfS ile elde edilen sonuçlar ile dopamin için kalibrasyon grafiğinin oluşturulması .....	88
5. SONUÇ ve TARTIŞMA .....	92
KAYNAKÇA .....	99
ÖZGEÇMİŞ .....	106

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 2.1.</b> Aminlerin Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Azot sayılarına göre aminlerin sınıflandırılması .....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Gıdalarda Biyojenik Amin Üretiminde Rol Alan Bakteriler .....	9
<b>Tablo 2.4.</b> Çeşitli gıda maddelerinde bulunan biyojenik aminlerin miktarları .....	10
<b>Tablo 2.5.</b> Moleküler baskılı polimer sentezinde kullanılan bazı fonksiyonel monomerler .....	30
<b>Tablo 2.6.</b> Moleküler baskılı polimer hazırlarken kullanılan başlıca çapraz bağlayıcılar .....	32
<b>Tablo 2.7.</b> Moleküler baskılı polimer hazırlarken kullanılan başlıca başlatıcılar .....	34
<b>Tablo 4.1.</b> Sentetik idrar içeriği .....	63
<b>Tablo 4.2.</b> ZnO içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi .....	64
<b>Tablo 4.3.</b> ZnO-APBA içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi .....	64
<b>Tablo 4.4.</b> CuO içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi .....	65
<b>Tablo 4.5.</b> CuO-APBA içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi .....	65
<b>Tablo 4.6.</b> CuO/ZnO içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi .....	66
<b>Tablo 4.7.</b> CuO/ZnO-APBA içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi .....	66
<b>Tablo 4.8.</b> 0,1 ppm Dopamin çözeltisi için şartlandırma verileri .....	79
<b>Tablo 4.9.</b> 0,1 M KOH çözeltisi için şartlandırma verileri .....	79
<b>Tablo 4.10.</b> 0,1 M KCl çözeltisi için şartlandırma verileri .....	80
<b>Tablo 4.11.</b> RİFS Sensörün farklı derişimdeki dopamine karşı tepkisinin zamana karşı verileri .....	89
<b>Tablo 5.1.</b> QCM ile performans işlemleri gerçekleştirilen nanoliflerin LOD ve LOQ değerleri .....	93
<b>Tablo 5.2.</b> QCM için Langmuir, Freundlich ve Langmuir-Freundlich izotermi .....	95
<b>Tablo 5.3.</b> Geliştirilen sensörlerin LOD ve LOQ değerlerinin karşılaştırılması .....	97
<b>Tablo 5.4.</b> Dopamin tayini için yapılmış sensör çalışmalarının literatür ile kıyaslanması .....	98

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Dopamin molekülünün kimyasal yapısı .....	3
Şekil 2.2. Adrenalin ve noradrenalin moleküllerinin kimyasal yapısı .....	4
Şekil 2.3. Serotonin molekülünün kimyasal yapısı .....	4
Şekil 2.4. Poliaminler .....	6
Şekil 2.5. Histamin molekülünün kimyasal yapısı .....	7
Şekil 2.6. Tiramin molekülünün kimyasal yapısı .....	7
Şekil 2.7. Bazı ülkelerin Nanoteknoloji için ayırmış oldukları bütçeler .....	13
Şekil 2.8. Boyut skalası .....	14
Şekil 2.9. Sensörlerin genel gösterimi .....	19
Şekil 2.10. Silikon oksitin piezoelektrik etkinin şematik .....	21
Şekil 2.11. Piezoelektrik etki şekli .....	22
Şekil 2.12. Biyosensörlerin yapısı .....	24
Şekil 2.13. RİfS’da kullanılan çip yüzeyine gelen ve yansıyan ışınların doğrultularının nasıl değiştiğini gösteren temsili şema .....	25
Şekil 2.14. Reaksiyon aşamalarının RİfS yüzeyindeki değişiklikleri ve sensogramdaki karşılığı .....	26
Şekil 2.15. Moleküler baskılama yönteminin şematik gösterimi .....	28
Şekil 2.16. AIBN’in termal bozunma reaksiyonu .....	28
Şekil 2.17. Kovalent olmayan MIP hazırlamada kullanılan metakrilik asit (MAA) yapısı .....	31
Şekil 3.1. Elektro-çekme düzeneği şematik gösterimi .....	36
Şekil 3.2. Nanoliflerin modifikasyon şeması .....	39
Şekil 3.3. CMD çip yüzeyinin aktivasyon basamakları .....	44
Şekil 4.1. PVA/Cu(Ac) <sub>2</sub> kompozit nanolifin FTIR spektrumu .....	46
Şekil 4.2. CuO nanolifin FTIR spektrumu .....	47
Şekil 4.3. PVA/Zn(Ac) <sub>2</sub> kompozit nanolifin FTIR spektrumu .....	48
Şekil 4.4. ZnO nanolifin FTIR spektrumu .....	48
Şekil 4.5. PVA/Cu(Ac) <sub>2</sub> -Zn(Ac) <sub>2</sub> kompozit nanolifin FTIR spektrumu .....	49
Şekil 4.6. CuO/ZnO nanolifin FTIR spektrumu .....	49

<b>Şekil 4.7.</b> Kalsinasyon öncesi PVA/Cu(Ac) <sub>2</sub> kompozit nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni .....	50
<b>Şekil 4.8.</b> Kalsinasyon sonrası CuO nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni .....	51
<b>Şekil 4.9.</b> Kalsinasyon öncesi PVA/Zn(Ac) <sub>2</sub> kompozit nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni .....	52
<b>Şekil 4.10.</b> Kalsinasyon sonrası ZnO nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni .....	52
<b>Şekil 4.11.</b> CuO-ZnO nanoliflerinin X-ışını kırınımı deseni .....	53
<b>Şekil 4.12.</b> Kalsinasyon öncesi ve kalsinasyon sonrasına ait CuO/ZnO nanolifin X-ışını kırınımı deseni .....	54
<b>Şekil 4.13.</b> (a) CuO nanolifine ait SEM görüntüsü,(b) ZnO nanolifine ait SEM görüntüsü .....	54
<b>Şekil 4.14.</b> CuO/ZnO nanolifine ait kalsinasyon öncesi SEM görüntüsü, CuO/ZnO nanolifine ait kalsinasyon sonrasına SEM görüntüsü .....	55
<b>Şekil 4.15.</b> EDS sonuçları 3-GPTMS modifikasyonu sonrası, 3-APBA immobilizasyonu ardından .....	55
<b>Şekil 4.16.</b> 1 nM Dopamin ile QCM etkileşimine ait sensogram .....	56
<b>Şekil 4.17.</b> QCM sensörde ZnO içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği .....	57
<b>Şekil 4.18.</b> QCM sensörde ZnO-APBA içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği .....	58
<b>Şekil 4.19.</b> QCM sensörde ZnO içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği .....	59
<b>Şekil 4.20.</b> QCM sensörde CuO-APBA içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği .....	60
<b>Şekil 4.21.</b> QCM sensörde CuO/ZnO içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği .....	61
<b>Şekil 4.22.</b> QCM sensörde CuO/ZnO-APBA içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği .....	62
<b>Şekil 4.23.</b> CuO nanolif için Langmuir izotermi .....	68
<b>Şekil 4.24.</b> CuO nanolif için Freundlich izotermi .....	68
<b>Şekil 4.25.</b> CuO Langmuir-Freundlich .....	69
<b>Şekil 4.26.</b> CuO-APBA Langmuir .....	69
<b>Şekil 4.27.</b> CuO-APBA Freundlich .....	69

Şekil 4.28. CuO-APBA Langmuir-Freundlich .....	70
Şekil 4.29. ZnO nanolif için Langmuir izotermi .....	70
Şekil 4.30. ZnO için Freundlich izotermi .....	70
Şekil 4.31. ZnO için Langmuir-Freundlich izotermi .....	71
Şekil 4.32. ZnO-APBA için Langmuir-Freundlich izotermi .....	71
Şekil 4.33. ZnO-APBA için Freundlich izotermi .....	71
Şekil 4.34. CuO/ZnO nanolif için Langmuir izotermi .....	72
Şekil 4.35. CuO/ZnO nanolif için Freundlich izotermi .....	72
Şekil 4.36. CuO/ZnO nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi .....	73
Şekil 4.37. CuO/ZnO-APBA nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi .....	73
Şekil 4.38. CuO/ZnO-APBA nanolif için Freundlich izotermi .....	74
Şekil 4.39. CuO/ZnO-APBA nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi .....	74
Şekil 4.40. Dopamin baskılı polimerin IR spektrumu .....	75
Şekil 4.41. Dopamin baskılı polimer (MIP) ve baskılanmamış polimere (NIP) ait IR spektrumu .....	76
Şekil 4.42. Dopamin Baskılı MIP'in SEM Görüntüleri .....	77
Şekil 4.43. Nanopartiküllerin boyut analiz sonucu .....	78
Şekil 4.44. Potansiyometrik sensörün pH çalışma aralığı .....	80
Şekil 4.45. Dopamine ait MIP, NIP ve Kontrol Elektrota ait kalibrasyon grafiği .....	81
Şekil 4.46. Potansiyometrik sensörün seçicilik testi .....	82
Şekil 4.47. 3-APBA derişim taraması .....	83
Şekil 4.48. CMD çip yüzeyine 3-APBA modifikasyon spektrumu .....	84
Şekil 4.49. 1 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram .....	85
Şekil 4.50. 5 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram .....	85
Şekil 4.51. 10 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram .....	86
Şekil 4.52. 25 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram .....	86
Şekil 4.53. 40 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram .....	87
Şekil 4.54. 75 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram .....	87
Şekil 4.55. 100 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram .....	88
Şekil 4.56. RİfS ile farklı derişimlerdeki dopamine ait zamana karşı sinyal verileri grafiği .....	90
Şekil 4.57. RİfS ile farklı derişlerdeki dopamine ait kalibrasyon grafiği .....	90
Şekil 5.1. APBA fonksiyonize metal oksit nanolifleri ile modifiye edilmiş sensör	

yüzeyinin dopamin ile etkileşimini kimyasal yapısı .....	92
<b>Şekil 5.2.</b> 3-APBA modifiye Metal oksit Nanolifin Dopamin ile etkileşimine ait şematik gösterim .....	94



## GÖRSELLER DİZİNİ

### Sayfa

<b>Görsel 2.1.</b> Kuvars kristal elektrot şekli .....	23
<b>Görsel 3.1.</b> Elektro-çekme cihazı .....	37

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Askorbik Asit
AIBN	: 2,2'-azobisisobütironitril
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DA	: Dopamin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDMA	: Etilenglikoldimetakrilat
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektrometre
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
Hz	: Hertz
IUPAC	: Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya
MAA	: Metakrilik Asit
MIP	: Moleküler Baskılanmış Polimer
PEI	: Polietilenimin
QCM	: Kuvars Kristal Mikroterazi
RİfS	: Reflektometrik İnterferans Spektroskopisi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SPR	: Yüzey Plazmon Rezonans
UA	: Ürik Asit

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biyojenik aminler, aminoasitlerin dekarboksilasyonu veya aldehit ve ketonların aminasyonu ve transaminasyonu ile oluşan azotlu bileşiklerdir. Ayrıca yiyecekler aracılığıyla vücuda direk olarak alınabilmektedirler. Bu aminler kimyasal olarak alifatik, aromatik ve heterosiklik yapıda olabilirler. Aynı zamanda içerdikleri azot sayısına göre de monoaminler, diaminler ve poliaminler olarak gruplandırılırlar (Aydın 2006).

Hayvan, bitki veya mikroorganizmaların normal metabolik aktivitenin sonucu olarak üretilen ve parçalanan biyojenik aminler amino asitlerin dekarboksilasyon sonucu da meydana gelmektedir (Wang, 2014).

Biyolojik aminler insan ve hayvanların vücudunda sentezlenebilmekle birlikte besinler aracılığıyla da dışarıdan alınabilmektedir. Ayrıca besinlerde doz ile ilişkili olarak toksik etki de gösterebilirler. Gıdalarda da bulunmaları sebebiyle biyojenik aminler yiyeceklerin kalitesi açısından da önemli bir belirteçtir.

Biyojenik aminlerin en önemlilerinin arasında dopamin, adrenalin ve noradrenalin yer almaktadır. Adrenalin ve noradrenalin kardiyovasküler sistemin önemli bir düzenleyicisidir.

Dopamin ise adrenalin ve noradrenalinin ham maddesidir. Dopamin beyinde salgılanan hormonlar grubunda yer almaktadır. Görevi diğer nörotransmitterler gibi sinaps bölgesindeki boşluğa gelen iletinin diğer sinirlere daha kolay iletilmesini sağlamaktır. Yani fonksiyonu aynı tipteki komşu nöronlar arasındaki iletişimi sağlamaktır (Ntsoaki, 2017).

Dopamin duygu, tepki, diğer hareketleri kontrol eden beyin süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra dopamin eksikliğinin Alzheimer, şizofreni gibi önemli bazı hastalıklar ile sonuçlandığı rapor edilmiştir.

Bilim insanları farklı yöntemler ile dopamin tayini üzerinde çalışmalar gerçekleştirmektedirler. Bu amaç doğrultusunda hem gıda kaynaklı zehirlenmelerin önüne geçilmesi sağlanması hem de gıda kalitesinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Tıbbi alanda ise Alzheimer, şizofreni gibi önemli hastalıkların erken teşhisinde etkin bir test olarak kullanılması hedeflenmektedir. Buna yönelik olarak doğru, hızlı ve ucuz bir yolla dopamin tayini büyük önem taşımaktadır.

Bu sebeple gerçekleştirilen çalışmada farklı yöntemler kullanarak dopamin tayini için daha hassas ve düşük maliyetli sensör geliştirilmesi amaçlanmış ve bu doğrultuda farklı çalışmalara yer verilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Biyojenik Aminler

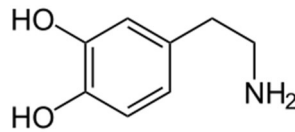
Biyojenik aminler, bitki, hayvan ve mikroorganizmaların çeşitli metabolik aktiviteleri sonucu üretilen, alifatik, aromatik ve özellikle de heterosiklik yapılar içeren ve gıdalarda da bulunabilen küçük moleküllü toksik bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Yerlikaya, 2002).

Biyojen aminlerin oluşumu içerisinde en önemli olan, amino asitlerin dekarboksilasyonu sonucu şekillenen sekonder değişikliklerdir. Bu olay doku ya da mikrobiyel kaynaklı dekarboksilaz enzimleri aracılığı ile meydana gelmektedir. Gıdalarda mikrobiyel parçalanma sonucu oluşan dekarboksilasyona daha sık rastlanmaktadır (Vatansever, 2004; Düz, 2016).

İnsanların ve hayvanların hayatını tehlikeye sokabilen toksik biyojen aminler hem vücudumuzda sentezlenmekte hem de gıdalarla dışarıdan alınmaktadır. Meyve sebzelerde doğal olarak bulunmalarının yanında proteince zengin ve fermante edilmiş gıdaların bozunmasıyla ortaya çıktıkları için varlığının tespiti gıda güvenliği açısından da büyük önem taşımaktadır (Yerlikaya, 2002).

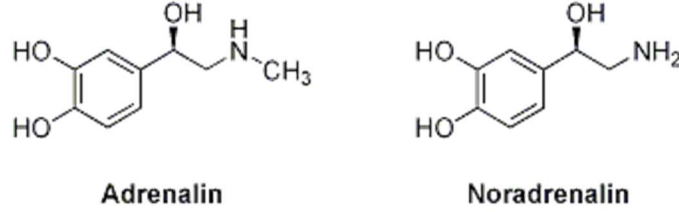
Bir çok biyojenik amin insanların ve hayvanların fizyolojik fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. Örneğin bazı aminler insanlarda hormon olarak etki gösterirken, kan dolaşımının düzenlenmesinde ayrıca transmitter madde olarak sinir sisteminde ve düz kaslarda önemli rol oynarlar. Bunlara örnek olarak adrenalin, histamin, tiramin, serotonin verilebilir.

En önemli biyojenik aminler dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi feniletilamin türevleridir. Adrenalin dolaşım sisteminde etkili olmaktadır. Adrenalin periferik damarların daralmasına ve kan basıncının aşırı miktarda artmasına neden olur. Adrenalinin en önemli biyokimyasal etkisi glikojen rezervlerinin mobilizasyonu ile kan glikozunu yükseltmesidir. Aşağıdaki Şekil 2.1’de dopamin molekül yapısı gösterilmiştir.



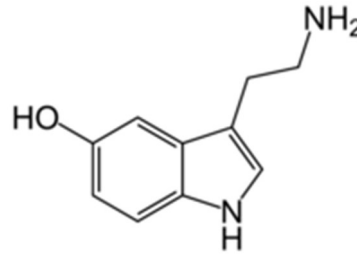
Şekil 2.1. Dopamin molekülünün kimyasal yapısı

Dopamin, adrenalin ve noradrenalinin ana maddesidir. Noradrenalin merkezi sinir sisteminde, iletim fonksiyonuna sahiptir. Adrenalin ve noradrenalinin molekül yapısı Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Adrenalin ve noradrenalin moleküllerinin kimyasal yapısı

Histamin, serotonin ve tiramin doku hormonlarıdır. Histaminin en önemli etkisi kapiler damarların genişlemesi ve mide sekresyonunun artması, alerjik reaksiyonların belirmesidir. Histamin organizmada lokal kanamaları regüle edici olarak da etki eder. Serotonin de kan basıncında etkilidir ve barsak mukozasında oluşur, peristaltik hareketleri artırır. Şekil 2.3’de serotoninin molekül yapısı gösterilmiştir. Tiramin kan basıncını yükseltir ve düz kasları uyarır.



Şekil 2.3. Serotonin molekülünün kimyasal yapısı

Biyojenik aminlerin, migrenli hastalarda baş ağrısını artırıcı bir rolü olduğu belirtilmiştir (Izquierdo-Pulido, 1996).

Şarapta bulunan tiramin ve histamin gibi hormonların sulu çözeltileri bağırsakta parçalanabildiği halde ortamda alkol bulunması durumunda toksik etki yapabilmektedir (Temiz, 1984).

Biyojenik aminler, büyük ölçüde sucuk gibi et ürünleri ve balık ürünleri olmak üzere peynir, bira, şarap ve turşu gibi fermente gıdalar, maya ekstraktları ve fasulyeler gibi pek çok üründe bulunmaktadır (Aydın, 2006).

Gıdalarda bulunan ve oluşabilen biyojenik aminler sadece toksikolojik olarak tehlikeli olması açısından değil, gıda kalitesinin göstergesi olarak kabul edildiği için de oldukça önemlidir.

Gıdalarda oluşan en önemli biyojenik aminler histamin, tiramin, putresin, kadaverin, b-feniletilamin, triptamin, spermidin ve spermin olup, bu aminler sırasıyla histidin, tirozin, ornitin, lizin, fenil alanin, triptofan ve arginin amino asitlerinden dekarboksilasyon sonucu oluşmaktadır. Biyolojik aminler, alifatik (putresin, kadaverin, spermin, spermidin), aromatik (tiramin, feniletilamin) ve heterosiklik (histamin, triptamin) kimyasal yapıya sahiptirler. İçerdikleri amin gruplarına göre de monoaminler, diaminler ve poliaminler olarak gruplandırılırlar (Kahraman, 2012). Aşağıdaki Tablo 2.1’de kimyasal yapılarına göre aminlerin sınıflandırılması gösterilmiştir. Poliaminlerin kimyasal yapıları ise Şekil 2.4’de gösterilmiştir.

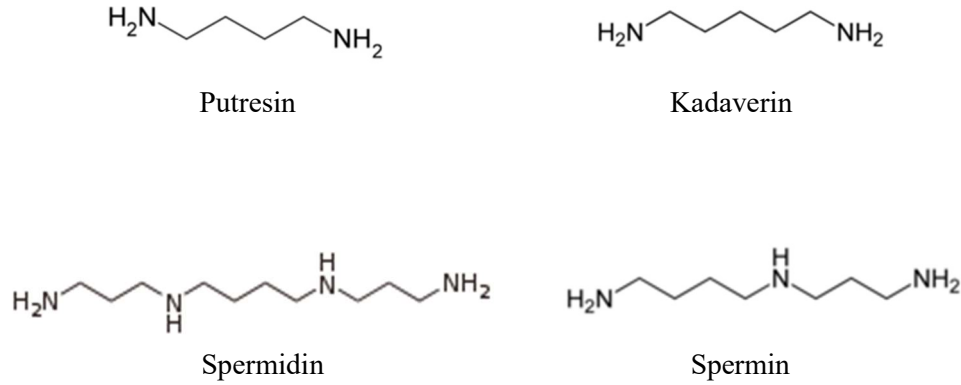
**Tablo 2.1.** *Aminlerin Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması*

<b>Kimyasal Yapılarına Göre</b>		
<b>Aromatik ve Heterosiklik Aminler</b>	<b>Alifatik Di-, Tri- ve Poliaminler</b>	<b>Alifatik Uçucu Aminler</b>
Histamin	Putresin	Etilamin
Tiramin	Kadaverin	Metilamin
B-feniletilamin	Agmatin	İzoamilamin
Triptamin	Spermin	Etanolamin
Serotonin	Spermidin	

Aşağıdaki Tablo 2.2’de aminlerin içerdikleri azot sayısına göre sınıflandırılmalarına yer verilmiştir.

**Tablo 2.2.** Azot sayılarına göre aminlerin sınıflandırılması

İçerdikleri Azot Sayısına Göre Aminler		
Monoaminler	Diaminler	Poliaminler
Metilamin	Histamin	Agmatin
Etilamin	Triptamin	Spermin
İzopentilamin	Putresin	Spermidin
Etanolamin	Kadaverin	
B-feniletilamin	Serotonin	
Tiramin		



**Şekil 2.4.** Poliaminler

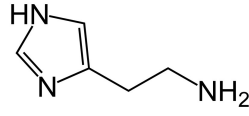
## 2.2. Biyojenik Aminlerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi

Biyojenik aminler insan ve hayvan fizyolojisinde hormon, protein ve nükleik asit sentezlerinin ilk basamaklarının oluşumunda önemli görevlere sahiptirler. Bunun yanında gıda yolu alınmalarında ise histamin zehirlenmesi gibi insan sağlığını olumsuz etkileyen etkileri de olmaktadır. Histamin böbrek üstü bezlerini etkileyerek kalp, rahim, bağırsak ve solunum bölgesindeki düz kasları, duyu ve motor sistemini harekete geçirip, gastrit asit salgısını da kontrol altına almaktadır. Bu sebeptendir ki histamin zehirlenmesi vücutta geniş bir bölgeyi etkileyerek belirtiler göstermektedir. Histamin kaynaklı zehirlenmelerin besin kaynakları balık ve balık ürünlerinden sonra peynirdir. Başlıca belirtileri solunum



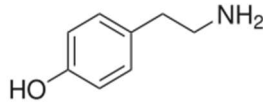
sistemi bozuklukları, ateşlenme, terleme, kalp çarpıntısı, kızarıklıklar, baş ağrısı, ağızda kuruluk ve yanma, düşük ve yüksek tansiyondur (Kahraman, 2012).

Histamin zehirlenmesinin besin kaynakları, balık ve balık ürünlerinden sonra peynirdir. Belirtileri bulantı, solunum sistemi bozuklukları, ateşlenme, terleme, kalp çarpıntısı, baş ağrısı, kızarıklar, ağızda yanma ve kuruluk, yüksek ya da düşük tansiyondur (Kahraman, 2012). Şekil 2.5’de histamin molekülünün kimyasal yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Histamin molekülünün kimyasal yapısı

Bir diğer biyojenik amin zehirlenmesi de peynirlerde yaygın olarak bulunan tiraminden kaynaklanmaktadır. Monoamin oksidaz enzim işlevi yetersiz insanlar tiraminin toksik etkisine karşı hassastır. Bu zehirlenme peynir reaksiyonu olarak da bilinmektedir. Şekil 2.6’da tiramin molekülünün kimyasal yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Tiramin molekülünün kimyasal yapısı

Tiramince zengin peynirler feniletilamin de içerir. Tiramin, temel olarak sempatik sinir sistemine periferik vazokonstriksiyon ile kan basıncını arttırarak, dolaylı olarak etki eder. Tiramin ve 2-feniletilamin’in hipertansiyon ve migrene sebebiyet verdiği, bunun yanı sıra, biyojenik aminlerin nitritlerle reaksiyona girerek kanserojenik nitrozaminlere dönüştüğü yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Putresin ve kadaverinin diğer aminlerin toksin etkisini arttırdığı ve hipotansiyona neden olduğu da belirtilmiştir. Biyojenik amin toksisitesinin eşik değerleri kesin değerlerle verilmemektedir. Bireylerin detoksifikasyon özelliklerindeki farklılıklar olabildiği gibi solunum ve koroner sistem problemleri, mide-

bağırsak rahatsızlıkları, yüksek tansiyon, B12 vitamini eksikliği gibi sorunları olan bireyler için biyojenik aminlerin düşük dozları dahi sorun oluşturabilmektedir (Kahraman, 2012).

Her bir biyojenik aminin toksisitesi farklı olduğu için, bir öğünde toplam 40 mg alınmasının potansiyel toksik etki yaptığı da varsayımlar arasındadır (Shalaby, 1996).

Tablo 2.3'de gıdalarda biyojenik amin üretiminde rol alan bakteriler gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** *Gıdalarda Biyojenik Amin Üretiminde Rol Alan Bakteriler (Yerlikaya, 2002)*

<b>Mikroorganizma</b>	<b>Özelliği</b>	<b>Sıcaklık</b>	<b>Kaynağı</b>
Hafnia sp.	Gram (-) çubuk, Fakültatif anaerob Hafnia alvei	15-30	Balık, et ve ürünleri
Kiebsiella sp.	Gram (-) çubuk, Fakültatif anaerob Klebsiella	15	Balık ve ürünleri, meyve, sebzeler
Escherichia coli	Gram (-) çubuk, Fakültatif anaerob	15-30	Balık ve ürünleri, meyve, sebzeler
Clostridium sp.	Gram (+) çubuk, Anaerob Clostridium Perfringens	15-30	Balık ve ürünleri, meyve, sebzeler
Lactobacillus sp.	Gram (+) çubuk, Fakültatif anaerob Lactobacillus buchneri brevis	30	Peynir, yoğurt, kefir, bira
Enterobacter spp.	Gram (-) çubuk, Fakültatif anaerob Enterobacter aerogenes	30	Balık, et ve ürünleri, peynir, sebzeler
Proteus sp.	Gram (-) çubuk, Fakültatif anaerob Proteus morgani	0-15-30	Sığır, hindi, balık ve ürünleri, süt
Pseudomonas sp.	Gram (-) çubuk, Aerob Pseudomonas fluorescens Pseudomonas putrefaciens	0-15-30	Balık, et ve ürünleri, sebzeler
Vibrio sp.	Gram(-) çubuk, Aerob	15	Balık ve ürünleri

Tablo 2.4’de çeşitli gıda maddelerinde bulunan biyojenik aminlerin miktarları gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Çeşitli gıda maddelerinde bulunan biyojenik aminlerin miktarları (Yerlikaya, 2002)

Gıda Maddesi	Serotonin (mg/g)	Tiramin (mg/g)	Dopamin (mg/g)	Norepineprin (mg/g)	Histamin (mg/g)
Olgunlaşmamış muz	30	-	8	2	-
Ananas suyu	25-30	-	-	-	-
Domates suyu	12	-	-	-	-
Lahana suyu	-	20-95	-	-	7-200
Soya suyu	-	1,76	-	-	-
Bira	-	1,8-11,2	-	-	-
Şarap	-	0-25	-	-	-
Cheddar	-	0-1500	-	-	1-1300
Cammembert	-	20-2000	-	-	0-480
Roquefort	-	27-1100	-	-	0-2300
Parmesan	-	4-290	-	-	0-58
Orkinos	-	-	-	-	2040-5000
Tuzlanmış kuru balık	-	0-470	-	-	-
Orkinos konservesi	-	-	-	-	0-80
Taze uskumru	-	-	-	-	0
Bozulmuş uskumru	-	-	-	-	300
Dumanlanmış uskumru	-	-	-	-	0-300

### **2.3. Biyojenik Aminlerin Toksikitesi İle İlgili Eşik Değerler**

Biyojenik aminlerin toksisitesi ile ilgili kesin değerler vermek oldukça güçtür. Tüketilen gıdanın türü, miktarı ve amin içeriği gibi etmenler ile monoamin oksidaz gibi inhibitörlerin varlığı biyojenik aminlerin toksisitesi ile ilgili limitlerin saptanmasını güçleştirmektedir. Buna karşılık örneğin histamin için gıdalarda bulunabilecek miktarıyla ilgili sınır değer 10-100 mg/100 g gıda olarak belirtilmiştir. Bu limit değer şarap için 2-10 mg/L olarak önerilmektedir. Tiramin için toksikasyonun başladığı eşik değer 100-800 mg/kg ve feniletılamin içinde 30 mg/kg gıda olarak bildirilmiştir. Biralarda tiramin düzeyinin 10 mg/L'den fazla olmasının monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar alan hastalar için güvenli olmadığı belirtilmiştir (Izquierdo-Pulido, 1996).

Amerika Birleşik Devletleri, histamin toksisitesi konusunda sınırlar belirleyen birkaç ülkeden biridir. Ancak sınırlar, yalnızca tuna balığı için düzenlenmiştir ve diğer histamin içeriği yüksek balık ve gıdaları kapsamamaktadır. İnsan sağlığı açısından zararlı olabilecek limit 50 mg histamin/100 g tuna balığı olarak saptanmıştır. Düşük etki seviyesi ise 10 mg/ 100g olarak verilmiştir. Histamin miktarı 20 mg/100 g Tuna balığı olduğunda, balıkta bozunma belirtileri başlamaktadır (Stratton, 1991). Konserve tuna balıklarında düşük kaliteli ham madde kullanımına işaret eden maksimum histamin miktarının 50 ppm olarak önerildiğine değinilmektedir (Lopez-Sabater, 1994; Aydın, 2006).

Bu limit değerler enzim inhibitörleri dikkate alınmadan yıllar süren araştırmaların sonuçlarına göre belirlenmiştir. Histamin zehirlenmesinin başlangıç toksik dozunun enzim inhibitörleri ile ilişkisini belirlemek için daha pek çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Benzer şekilde peynir, fermante gıdalar, şarap ve diğer balık ürünleri içinde sınırların belirlenmesi için bu yöndeki araştırmalardan elde edilecek sonuçlara bağlıdır. (Stratton, 1991; Aydın, 2006).

### **2.4. Biyojenik Aminlerin Tayini İle İlgili Yapılmış Çalışmalar**

Gıdalarda biyojenik aminlerin tespit edilmesi genel olarak ekstraksiyon, türevlendirme (derivatizasyon) ve tespit aşamalarından oluşur. Ekstraksiyon aşaması tayinde çok önemlidir. Örneğin kompleks yapıda olması, örnekte girişim yapabilecek maddelerin bulunması, çeşitli biyojenik aminlerin aynı anda bulunmaları, gıdalarda biyojenik aminlerin analizinde karşılaşılan problemlerdir (Shalaby, 1996; Aydın, 2006).

Gıdalarda aminlerin ekstraksiyonu için perklorik asit (HClO<sub>4</sub>), trikloro asit, hidroklorik asit gibi asitler ve metanol gibi organik çözücüler en çok kullanılan kimyasallardır. Bazı durumlarda girişim yapan maddeler nedeniyle ilave ekstraksiyon aşamaları gerekebilmektedir (Moret, 1992; Straub, 1993; Shalaby, 1996; Aydın 2006).

Bir çok amin UV veya floresans absorpsiyon göstermediği için çeşitli reaktiflerle türevlendirilmesi gerekmektedir. Bu işlem ile analizde hassasiyet de artmaktadır. Türevlendirme işlemi pre-kolon (kolona uygulama öncesi) veya post-kolon (kolona uygulama sonrası) fluoresans ya da UV alanda tutulan amin türevlerinin oluşturulması şeklinde yapılabilmektedir (Paulsen, 1997; Aydın 2006).

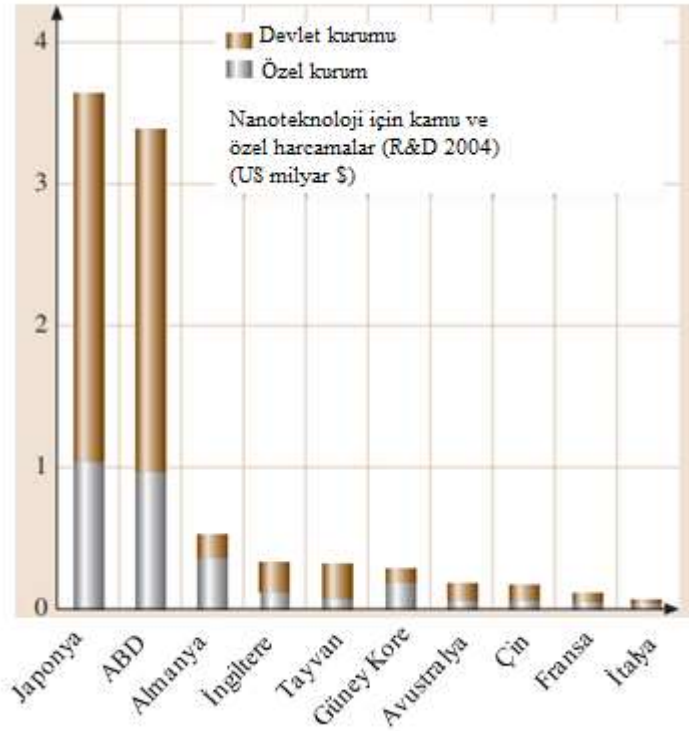
Skog ve diğerleri. 1998 yılında yiyecekler üzerine yaptıkları çalışmada, bir çok yiyeceğin yanlış ısıtma işlemlerinin kanserojen ve mutajen özellik gösteren heterosiklik aminlerin oluşumuna neden olduğunu belirlemişler ve bu tür aminleri yiyecek örneklerinden katı-faz ekstraksiyonu ile izole ederek yapılarını Gaz kromatografisi-Kütle spektroskopisi (GC-MS) ile aydınlatmışlardır. Bu çalışmada polar olmayan kanserojen heterosiklik aminlerin, gıda örneklerinde 0,03-0,2 ng/g seviyede tespit edilebileceği belirtilmiştir (Aydın 2006).

Spyridaki ve diğerleri tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada idrardaki efedrin N-metil-N-(trimetilsililtrifloroasetamid) (MSTFA) ile türetilerek GC-MS analizleri yapılmıştır. Sililleme reaksiyonlarına benzer bir çalışma da Shafi vd. (1989) tarafından yapılmıştır. Amerikan hamam böceklerinin beyinlerindeki alıcı reseptörlerde bulunan oktamin, dopamin gibi biyojenik aminlerin belirlenmesinde hidroksil gruplarının türetilmesi için N-trimetilsilil (TMS) kullanılmıştır (Aydın 2006).

Sakila ve diğerleri histamin ve diğer biyojen aminlerin nitel ve nicel tayinleri için kromatografi, florimetri, kapiler elektroforez vb. teknikler kullanılmaktadır. Bunların içerisinde kromatografik yöntemler en uygun yöntemlerdir. Yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC), ince tabaka kromatografisi (TLC) ve gaz-sıvı kromatografisi (GLC) biyojen amin analizlerinde yoğun bir şekilde kullanılan kromatografik yöntemlerdir. Bunlar içinde HPLC en çok kullanılan yöntemdir. Özdestan Ö. ve diğerleri HPLC ile histamin tayini gerçekleştirmişlerdir (Özdestan, 2006). Ayrıca Wang vd. şarapta biyojenik aminlerin tayini için HPLC ile analiz gerçekleştirmişlerdir (Wang, 2014).

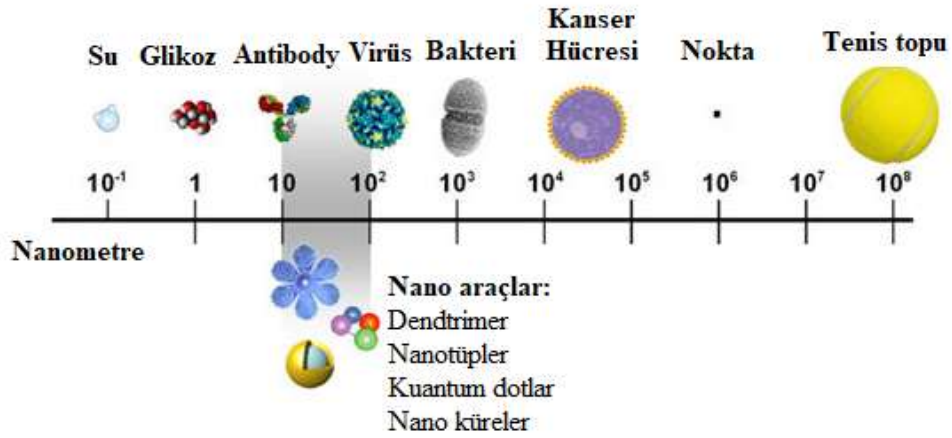
## 2.5. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, kelime olarak nano boyutta herhangi bir uygulamaları bulunan teknoloji anlamına gelir. Nanoteknoloji, tek atomdan veya moleküllerden mikron altı boyuta kadar değişen ölçeklerde fiziksel, kimyasal ve biyolojik sistemlerin üretimini ve uygulanmasını ve bunların daha büyük yapılara entegrasyonunu kapsamaktadır. Nanoteknoloji 21. Yüzyılın başlarındaki toplumumuzun, ekonomisine, bilgi teknolojisine, hüresel ve moleküler biyoloji üzerine büyük etkisi vardır. Bilim ve teknoloji alanındaki nanoteknolojik araştırmalar, malzeme, üretim, nanoelektronik, ilaç, sağlık, enerji, biyoteknoloji, bilgi teknolojisi ve ulusal güvenlik gibi alanlarda çığır açan gelişmeler vaat etmektedir. Nanoteknolojinin bir sonraki sanayi devrimi olacağı hissedilmektedir. Aşağıdaki şekilde bazı ülkelerin nanoteknolojik araştırma ve geliştirme için ayırmış oldukları bütçeleri ve destekleri görmekteyiz (Bhushan, 2010). Şekil 2.7’de bazı ülkelerin nanoteknoloji için ayırmış oldukları bütçeler gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Bazı ülkelerin nanoteknoloji için ayırmış oldukları bütçeler (Bhushan, 2010)

Günümüzde çoğu sektörde kullanılan ve potansiyeli gittikçe artan nanoteknoloji, heyecan verici olmakla beraber, hızla gelişen bilim ve teknolojinin önemli hedeflerinden biri haline gelmiştir. Genel bir ifadeyle malzemelerin, yapıların moleküler düzeyde düzenlenmesi, işlenmesi, yaratılması anlamına gelmektedir. “Nano” kelime olarak bir büyüklüğün milyarda biri anlamına gelmektedir. Aşağıdaki Şekil 2.8’de farklı boyutlarda varlıklara örnekler verilmiştir.



Şekil 2.8. Boyut skalası

Nano boyuttaki malzemeler, daha büyük boyuttaki aynı malzemeler ile kıyaslandığında daha üstün özelliklere sahiptirler (Ateş, 2015).

Nanoteknoloji ile biyoteknolojinin birlikte geliştirilmesi ve moleküler biyoloji alanındaki çok hızlı bilgi birikiminin bu iki gelişen alan ile beslemesiyle ortaya nanobiyoteknoloji araştırma alanı çıkmıştır. Hücrelerimizde bulunan bir DNA molekülünün çapının 2 nm, kanda dolaşan antikor proteinlerinin de tiplerine göre 15 ile 50 nm boyutlarında olduğunu düşünürsek, nanobiyoteknolojinin, nanobilim ve tıp alanına yakın gelecekte getireceği yeni uygulamaları ve açılımları tahmin etmek hiç de zor olmaz (Çıracı, 2005).



## 2.6. Dopamin

Dopamin (3-hidroksitiramin, DA), beyinde salgılanan hormonlar grubunda yer almaktadır. 1958'de dopaminin kendisinin sinyalleme kabiliyetine sahip olduğu gözlenmiştir.

Bu hormonun görevi diğer nörotransmitterler gibi sinaps bölgesindeki boşluğa gelen iletinin diğer sinirlere daha kolay iletilmesini sağlamaktır. Yani Fonksiyonu, aynı tipteki komşu nöronlar arasındaki boşluk kavşaklarının geçirgenliğini azaltarak nöral etkileşimleri düzenlemektir (Ntsoaki, 2017). Vücutta dopamin hormonunun normalden fazla bulunması veya bulunan dopamin miktarının normal düzeyin altında olması çeşitli sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Anormallik durumunda neden olduğu sinirsel hastalıklar, fazla bulunması durumunda şizofreni, az bulunması durumunda Parkinson olarak özetlenebilir. Ayrıca, anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza gelişiminde de değişen dopaminergic aktivitelerle ilişkisi bulunduğu rapor edilmiştir (Ntsoaki, 2017). Dopamin, bazı elektrot yüzeylerinde elektrokimyasal olarak aktif bir bileşik olmasına rağmen, boş elektrot kullanıldığında biyolojik sıvılardaki elektrokimyasal tespiti çoğu zaman etkisizdir. Bunun başlıca sebebi askorbik asit (AA) ve ürik asit (UA) gibi türlerle girişim yapmasıdır. Sonuç olarak, gerçek örnek analizinde tespitinin doğruluğu çok düşüktür. Dopaminin bazal konsantrasyonu 0,01-1  $\mu\text{M}$  iken, askorbik asit ve ürik asitin konsantrasyonu dopaminin değerinden 100-1000 kat daha fazladır, dolayısıyla dopaminin belirlenmesi için duyarlı ve seçici yöntemlerin geliştirilmesi çok önemlidir (Ntsoaki, 2017).

Dopamin, insanların merkezi sinir sistemi için önemli bir nörotransmitterdir. Dopamin duygu, tepki, diğer hareketleri kontrol eden beyin süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda dopamin eksikliğinin bazı hastalıklar ile sonuçlandığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, dopaminin hızlı ve hassas bir şekilde saptanması, teşhis ve patolojik araştırma için gereklidir. Bu sebeple geçtiğimiz birkaç yıl boyunca dopamini tespit etmek için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında yer alan, voltametrik teknikler, dopaminin elektrokimyasal oksidasyonu için hızlı ve yüksek tepkisi nedeniyle birçok araştırmacı için daha fazla ilgi çekici olmuştur. Ayrıca son birkaç yıldır, elektro çekme tekniği polimer, seramik, metal ve kompozit nanolifler üretmek için basit ve çok yönlü bir yöntem olarak kullanılmıştır (Yan, 2013).

Beyindeki dopamin miktarını belirlemeye yönelik in vivo çalışmalar dopaminin düşük konsantrasyonu sebebiyle güçtür. Birçok araştırmacı dopamin tespiti için duyarlı, hassas bir metot geliştirme konusunda problem yaşamıştır. Son zamanlarda, moleküler baskılama tekniği, yüksek afinite ve seçiciliği ile polimerik malzemelerin uygun maliyetli hazırlanması için çok yönlü bir araç olarak tarif edilmiştir. Moleküler baskılı polimerler, biyomimetik sensörler, antibiyotik mimik ve kataliz gibi pek çok uygulama alanları mevcuttur (Lulinski, 2007).

## **2.7. Dopamin Tayini için Yapılan Çalışmalar**

Dopamin güçlü elektrokimyasal aktifliğinden dolayı, birçok araştırmacı mikro molar altı derişimler için dopamin tayinine büyük ilgi göstermişlerdir. Dopamin tayini için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, kemilüminesans ve gaz kromatografisi-kütle spektroskopisine değin birçok metot geliştirmişlerdir. Ancak bu analitik metotlar düşük duyarlılıkları, pahalı ekipman gereksinimleri gibi kısıtlamalarına rağmen dopamin tayini de geniş yer kaplamıştır.

Elektrokimyasal sensörler basit prosesler aşamaları, hızlı tepki, zaman tasarrufu, düşük maliyet, yüksek duyarlılık, mükemmel seçicilik ve gerçek zamanlı tespit gibi özellikleri sayesinde alternatif metot olarak tercih edilmektedir. Yaygın elektrokimyasal sensörlerde direk dopamin tayini zayıf yanıtı sebebiyle nadir tercih edilmektedir. Bu nedenle elektrot yüzeyinin kimyasal modifikasyonları kullanılarak elektrokimyasal sensörün duyarlılığında ve seçiciliğinde artış sağlanmıştır. Son yıllarda yüksek kararlılık, iyi katalitik etki ve yüksek iletkenlikleri ile polimerlerin, metal oksit tabanlı nanopartül kompozitlerinin başarıyla kullanıldıkları yayınlanmıştır. Dopaminin elektrokatalitik oksidasyonu için elektrot malzemeleri arasında, 1D (bir boyutlu) nanomalzemeler küçük boyut ve yüksek yüzey hacim oranı gibi benzersiz özelliklerinden dolayı önem taşımaktadırlar (Teo, 2014). Son birkaç yıldır, elektrospin tekniği, polimer, seramik, metal ve kompozit nanolif üretmek için basit ve çok yönlü bir yöntem olarak kullanılmıştır (Yan, 2013).

Bu gibi özelliklerinden dolayı metal oksitler dopamin tayini için yaygın olarak tercih sebebi olmuşlardır. Bizde çalışmamızda metal oksitlerin (CuO/ZnO gibi) bazı kimyasal modifikasyonu ile dopamin tayinini hedefledik ve bunları hem Reflektometrik interferans spektrometri (RIFS) ile hem de QCM sensör geliştirilmesi için çeşitli

çalışmalar gerçekleştirdik. Ayrıca moleküler baskılı polimerleri kullanarak da potansiyometrik sensör çalışmaları gerçekleştirdik.

Dopamin, katekolamin familyasının bir üyesi olup önemli bir nörotransmitterdir. Dopaminin merkezi sinir sisteminde, hormonal ve hatta renal sistem ciddi fonksiyonları bulunmaktadır. Dopaminin normal serum konsantrasyon aralığı yaklaşık olarak  $10^{-7} - 10^{-3}$  M aralığındadır. Bu aralığın dışındaki herhangi bir değişim direk olarak merkezi sinir sistemi bozukluklarına bunlarla ilişkili olarak alzheimer, şizofreni, parkinson ve ilaç bağımlılığı gibi hastalıklara yol açabilmektedir.

Örneğin, dopamin konsantrasyonu 1,22 ng/ml seviyesinden neredeyse tükenme seviyesinde bulunduğu durumlarda Parkinson hastalığı görülmekte iken kanda 1,89 - 189 ng/ml aralığında iken Alzheimer ve şizofreni hastalığının bir biyobelirteci olarak görülmektedir.

Aynı zamanda beyin omurilik sıvısında (BOS) 0,007-0,015 ng/ml gibi çok çok düşük konsantrasyon seviyelerinde görülmesi multiple sistem atrofi ve saf otonomik yetmezlik hastalıklarında bir gösterge olabileceği rapor edilmiştir. Dahası, kardiyovasküler fonksiyonları, insan metabolizmasını ve diğerleri insanlar arasındaki davranış ve hareketleri düzenlediği bilinmektedir. Tüm bu nedenlerle, dopaminin doğru ve güvenilir belirlenmesi hastalık tanısında önemli bir sorundur. Bu nedenle, dopaminin tespiti için çok sayıda teknik bulunmaktadır. Gaz kromatografi- kütle spektrometresi (GC-MS), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi- kütle spektrometresi (LC-MS) HPLC-floresans, yüzey plazmon rezonans (SPR), floresans ve elektrokimyasal sensörler dopamin tespiti için kullanılan yöntemlerden bazılarıdır (Zaidi, 2018).

Haldorai ve diğerleri 2017 yılındaki yayınlamış oldukları çalışmalarında titanyum nitrit kullanarak modifiye ettikleri camsı elektrot ile elektrokimyasal sensör geliştirmişlerdir. Sol jel ve amonyak tavlama şeklinde iki basamakta sağladıkları sensör modifikasyonlarının ardından siklik voltametri kullanılarak deneysel çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. 0,1 M pH fosfat tamponu kullanarak çalıştıkları yöntemde 0,1-80µM aralığında lineer sonuç almışlar. Elde ettikleri LOD değerini 0,012 µM olarak hesaplamışlardır (Haldorai, 2017).

Mao ve diğerlerinin yayınlamış oldukları çalışmada ise grafen levha/congo kırmızısı ile modifiye ettikleri molekül baskılı polimer tekniğini kullanarak elektrokimyasal bir sensör geliştirmişlerdir. Deneysel çalışmalarını 50 mM pH 7,4 fosfat tamponunda gerçekleştirdikleri çalışmalarından elde ettikleri voltamogram

incelendiğinde  $1,0 \times 10^{-7} - 8,3 \times 10^{-4}$  M aralığında sensörleri lineer bir davranış sergilemiş ayrıca tespit edilme sınırını  $1,0 \times 10^{-7}$  M olarak hesaplamışlardır. Ayrıca bu çalışmalara ek olarak askorbik asit ve epinefrine karşı seçicilik testlerini de gerçekleştirmişlerdir (Mao, 2011).

Fazio ve diğerlerinin yapmış oldukları çalışmada dopamin için molibden oksit nanopartikülleri kullanarak moleküler baskılı polimer tabanlı bir elektrokimyasal sensör geliştirmişlerdir. Bu nanopartiküllerin üretimi için lazer ablasyon tekniğini kullanmışlardır. Molibden nanopartiküllerin 532 nm'lik lazer kaynağı kullanarak 100 kHz tekrarlama oranında elde etmişlerdir. Sıklık voltametri kullanarak gerçekleştirdikleri elektrokimyasal sensör uygulamasında elde etmiş oldukları tespit değerini 43 nM olarak bulmuşlardır (Fazio, 2018).

Lulinski ve diğerlerinin yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise serbest radikal çapraz bağlayıcı polimerizasyon yöntemini kullanarak dopamin baskılı polimer sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu polimer ile dopamin izole etmeyi denemişler aynı amaç ile molekül baskılanmamış polimer hazırlayarak (NIP), MIP ile NIP arasındaki dopamin izole edebilme başarısını kıyaslamışlardır. Kullanmış oldukları bu yöntemin katı faz ekstraksiyon sisteminin temeli olarak uygulanabilirliğini denemişlerdir. Topladıkları elüentleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanarak analiz etmişlerdir. Dopamin bağlanma yüzdelerini sırasıyla MIP ve NIP için % 84,1 ve % 29,1 olarak hesaplamışlardır (Lulinski, 2007).

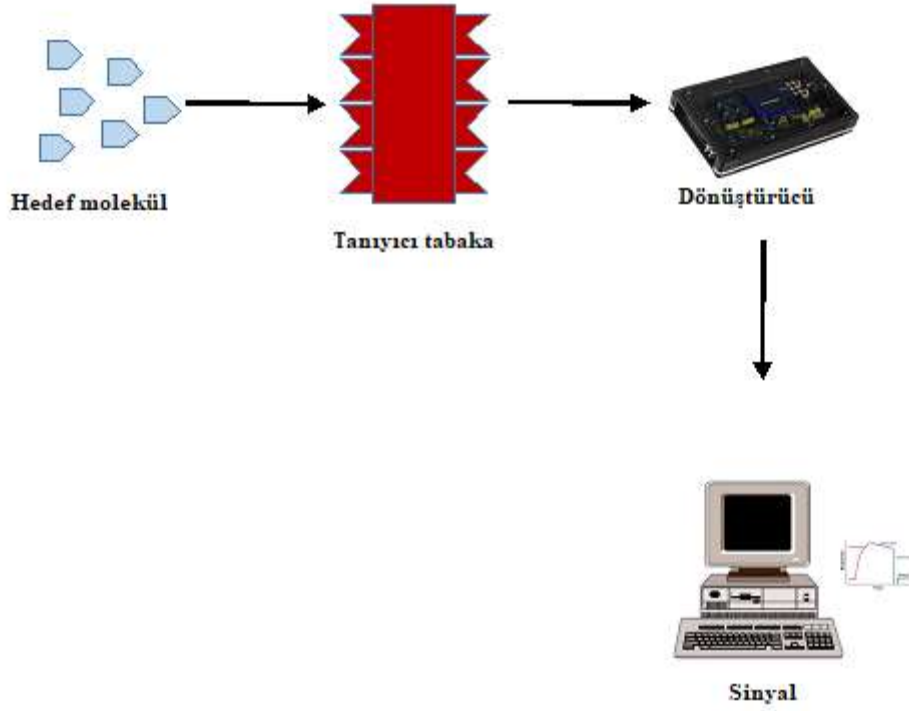
Zhou vd.'nin yapmış oldukları çalışmada ise, karbon küre ile modifiye edilmiş camsı karbon elektrot ile dopamin tayini gerçekleştirmişlerdir. Diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniği kullandıkları bu çalışmada 20-150  $\mu$ M aralığında lineer bir kalibrasyon grafiği sergilemiş ayrıca tespit limitini dopamin için 2  $\mu$ M olarak bulmuşlardır (Zhou, 2013).

## **2.8. Sensörler**

Endüstri, çevre mühendisliği ve ilaç alanındaki gelişmeler, her geçen gün yeni yöntemler ve yüksek hassasiyet gerektiren yöntemlere olan ihtiyacı arttırmaktadır. Bu yeni yöntemlerden birisi de yüksek seçiciliğe sahip sensörlerin kullanılmasıdır. Genel anlamda sensörler, kimya, biyoloji, fizik, mühendislik gibi pek çok bilim alanının bilgi birikiminden yararlanıp moleküllerin veya sistemlerin seçicilik özellikleri ile modern elektronik tekniklerin birleştirilmesiyle geliştirilen analitik cihazlar olarak tanımlanabilir. Sensörler analiz edilen madde ile seçimli bir şekilde etkileşime giren aktif bir bileşenin,

bu etkileşim sonucunda ortaya çıkan sinyali ileten bir iletici sistemle birleştirilmesi ve bunların bir ölçüm sistemiyle kombinasyonu ile oluşturulur (Wang 1997).

Sensörlerin genel gösterimine ait şema Şekil 2.9'da verilmiştir. Sensörlerin doğası, girdi miktarına yanıt olarak gelen sinyalleri üretmektir. Çıkış sinyali genellikle elektrikseldir, dijital voltaj pulslarını veya girdi miktarının değerini frekansı halinde gösteren olası titreşen voltajı içerir. Belirli bir analiz için kullanılan sensörlerin uygunluğuna katkıda bulunan faktörler sıcaklık ve basınç gibi fiziksel parametreler ya da örnek matriksinden doğan kimyasal girişimler içerebilir. Sensörlerin hepsi idealden az ya da çok sapmaktadır. Ayrıca kabul edilebilir karakteristikler genellikle uygulama fonksiyonlarıdır. Bu nedenle, verilen matrikste bulunan belirli bir analiti saptamak için iyi bir performansa sahip sensör farklı koşullarda aynı analiti saptamak için uygun olmaz.



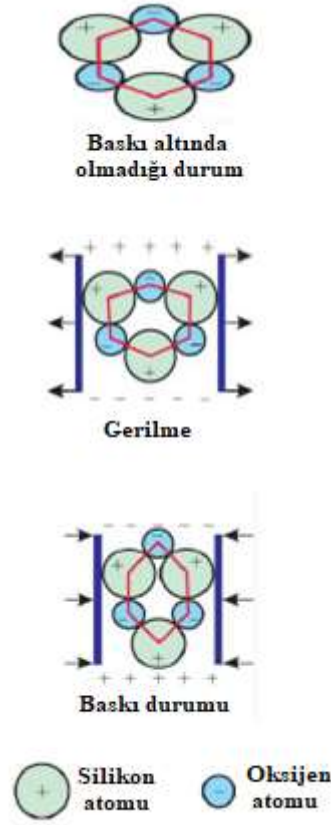
Şekil 2.9. Sensörlerin genel gösterimi

## 2.9. Kütle Hassas Sensörler

Kütle hassas sensörler, analit ile aktif molekülün etkileşmesi sonucu yüzeyde meydana gelen kütle değişiminin ölçülmesi prensibine dayanan sistemlerdir. Piezoelektrik etkiye dayanan sistemde, rezonans frekanstaki değişimden yararlanarak santimetrekarede nanogram seviyesinde kütle değişimini ölçebilen ve bu yüzden de antikör-antijen etkileşimlerinde sıklıkla kullanılan dönüştürücülerdir. En yaygın olarak kullanılanı Kuvars kristal mikro terazi (QCM) adı verilen sistemlerdir.

## 2.10. Kuvars Kristal Mikroterazi (QCM)

Kristallografik eksene bağlı olan kuvars kristal düzleminin ynlenimindeki küçük bir değişiklik, rezonans türünü değiştirmez. Bununla birlikte kristallografik yönlenim ve rezonans frekansı ısı ve gerilimin etkisine karşı aşırı duyarlıdır (Lu, 1984). Standart AT-kesimli kuvars kristalinin avantajı oda sıcaklığı civarındaki sıcaklıklarda neredeyse sıfır frekans değişimine sahip olmasıdır. Bu oda sıcaklığında işlem yapılabilmesi için rezonatör gerektiren uygulamalar için oldukça fazla tercih edilen bir özelliktir. Kuvars kristali, karşılıklı olarak mekanik enerjiyi elektrik enerjisine dönüştürme yeteneğine sahiptir. Bir piezoelektrik kuvars kristal rezonatörü, kuvarsın tek kristalinden kesilmiş bir parçadır. Kuvars kristal birimine periyodik bir voltaj uygulandığında kuvars kristal var olan voltajın frekansında titreşim yaratabilir.



**Şekil 2.10.** Silikon oksitin piezoelektrik etkinin şematik gösterimi (Çiçek, 2014).

Şekilde piezoelektrik etkiye sahip kuartz kristalinin x-ekseninde uygulanan itme/çekme kuvvetleri ile deformasyonu ve y-ekseninde oluşan yük değişimi görülmektedir (Sykes, 1946; Çiçek, 2014).

Sauerbrey eşitliği:

Nicel kütle ölçümleri için piezoelektrik kuvars rezonatörlerinin uygulanması, bağıl boşluk ve rezonans frekans ile eklenen kütle boşluğu arasındaki nicel ilişkinin geliştirilmesi gereklidir. 1959'dan önce, frekans boşluğunu kapsayan bu kütlelerin anlaşılması sadece nitel bir bazda olmuştur. Ama Sauerbrey kuvars kristal bir rezonatörün frekans boşluğunun eklenen kütle ile direkt orantılı olduğunu göstermiştir. Sauerbrey'in çalışması genel olarak bilimde büyük bir buluş ve çok küçük kütlelerin ölçülmesinde yeni bir nicel araç olarak kabul edilebilir. Kuvars plaka kütleindeki bir artış, rezonans frekansında bir düşüşe neden olmaktadır. Eşitlik 2.1'de sauerbrey denklemi verilmiştir.

$$\Delta f = -\frac{2\Delta m f_0^2}{A\sqrt{\rho_q \mu_q}} = -\frac{2f_0^2}{A\sqrt{\rho_q \mu_q}} \Delta m \quad (2.1)$$

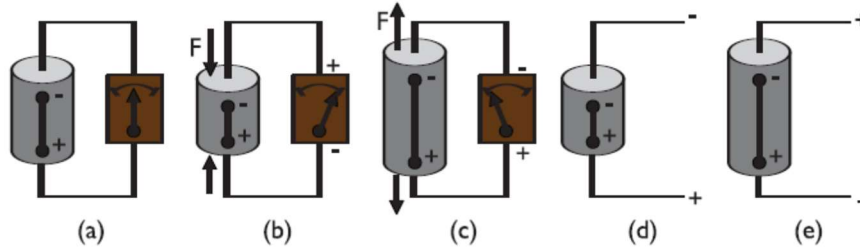
Eşitlik 2.1’de;

$\Delta f$  frekans değişimi;

$f_0$ , temel frekans;

$A$ , kuvars yüzeydeki metal elektrot alanı;

$\mu_q$  ve  $\rho_q$  kesme modülü ( $2.95 \cdot 10^{-11} \text{ dyn/cm}^2$ ), kuvars yoğunluğu ( $2.65 \text{ g/cm}^3$ ) olarak gösterilmektedir.



Şekil 2.11. Piezoelektrik etki şekli (Çiçek, 2014).

Şekil 2.11’de Piezoelektrik etkinin şematik gösterimi verilmiştir. Burada (a) kristalin mekanik baskı veya elektrik potansiyel uygulanmamış hali (b) mekanik baskı ile sıkıştırılan kristalin pozitif potansiyel üretimi (c) mekanik olarak çekilen kristalin negatif potansiyel üretimi, (d) uygulanan negatif potansiyel ile kristalin sıkışması, (e) uygulanan pozitif potansiyel ile kristalin uzamasını göstermektedir.

### 2.10.1. Kuvars kristal mikroterazi uygulamaları

Kuvars kristal mikroterazi (QCM), kütleli değişiklikleri, bir elektrik sinyaline çevirebilen mükemmel bir yaklaşımdır. Çünkü oldukça hassastır ve frekansın çıkış sinyaline dönüşümü kolaydır. QCM elektrokimyada çokça kullanılan piezoelektrik bir transdüserdir. İlk kullanımı 18. yüzyılın başlarına dayanır. Bu cihazlar bir elektrokimyasal işlem sırasında meydana gelen kütle değişimlerini, kolayca ölçülebilen bir sinyal olan, rezonans frekansında sapmaya dönüştürürler. Cihazların en önemli özelliği çalışmalarda bir kimyasal reaksiyon süresince yüksek kütle hassasiyeti göstermesidir.



QCM özel bir biçimde kesilmiş kuvars kristaller içerir. Bu kuvars kristal piezoelektrik etkiye sahiptir. QCM aparatları genellikle kuvars elektrot, ossilatör ve PC yüzeyler arası frekans sayıcıdır. Alternatif, yüksek akımlı bir elektrik alan uygulanmasıyla, QCM mekanik rezonans modunda salınım yapar. Kütle hassasiyeti kristalin toplam kütlesi üzerindeki osilasyon frekansına bağlı olarak ortaya çıkar. Çözelti ile temas eden rezonatör (ki bu genellikle kuvars kristaldir) oldukça kararlı sinyal veren bir elektronik devreye bağlıdır. Rezonatör üzerindeki herhangi bir değişiklik osilasyon frekansında ani bir değişime neden olur. Elektrot üzerindeki kütle birikiminin neden olduğu frekans değişimi Sauerbrey eşitliğinden elde edilir.

QCM sensörler, bir örnek ve bir referans olmak üzere iki adet kuvars kristal içerirler. Elektrik akımı uygulandığında her bir kristal yaklaşık 15 MHz'lik (kristal sıcaklığına bağlı olarak) bir rezonans frekansına sahip olur. Örnek kristal, referans elektrottan yaklaşık olarak 1 kHz den aşağı frekansta yerleştirilmiştir. Kristaller optik olarak parlatılmış ve bir metal (genellikle altın veya gümüş) ile kaplanmıştır. Örnek kristali üzerinde madde birikirken rezonans frekansı da değişir ve Sauerbrey eşitliğinde de görüldüğü gibi bu frekans değişikliği direkt olarak, kütle değişimi ile orantılıdır. Yöntemin hassaslığı çok küçük sıcaklıklara bağımlı özel kesim kristaller ve referans kuvars kristallerin kullanımıyla sağlanmaktadır.

QCM'in yönteme adını veren en yaygın uygulaması, sensör elektrotları üzerindeki kütle birikimlerinin ölçümüdür. Kimyasal maddelerin veya biyomoleküllerin spesifik tayinleri için yapılan uygulamalarda kristal elektrotlar, moleküllerin bağlanması veya adsorbsiyonu için ince filmlerle kaplanır. QCM için kullanılan kuvars elektrot aşağıdaki Görsel 2.1'de görülmektedir.



**Görsel 2.1.** Kuvars kristal elektrot şekli

QCM'in kimyadaki uygulamaları oldukça geniştir. Örneğin toksik gaz sensörü olarak, modifiye metal yüzeylerinde, antijen/antibadi etkileşimleriyle spesifik molekül tayinlerinde kullanımı son zamanlarda oldukça popüler hale gelmiştir. QCM uygulamaları içinde kütle ve yoğunluk, elastiklik, viskozite tayinleri de yer alır. Genellikle sıvı ortamda gerçekleştirilen QCM sensör uygulamalarında, analiz edilecek sıvının yoğunluğu ve viskozitesi titreşen kristalin rezonans davranışını etkiler ve böylelikle sensör tarafından ölçüm gerçekleştirilmiş olur (Behling, 1998).

## 2.11. Biyosensörler

Geçmişten günümüze değin, birçok farklı tipte biyosensör, biyomedikal, çevresel araştırmalar ve başka birçok alanda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Günümüzde de biyosensörler, başta sağlık olmak üzere; çevresel analizlerde, askeri alanlarda, gıda, farmosötik kimya ve kimya endüstrilerinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Uluslararası saf ve uygulamalı kimya (IUPAC) tarafından biyosensör için yapılan tanım şöyledir; “Biyosensörler izole edilmiş enzimler, immunosistemler, organlar, organeller veya tüm hücrelerce meydana getirilen spesifik biyokimyasal reaksiyonları kullanarak kimyasal bileşikleri elektriksel, termal veya optik sinyaller aracılığıyla algılayan cihazlardır”. Tanımdan da anlaşılacağı üzere, neredeyse tüm biyosensörler iki-bileşenli sistemden oluşur: hedefle spesifik bağlanma yapan veya biyokimyasal reaksiyona giren bir biyolojik tanıma kısmı (ligand) ve bir sinyal dönüştürme ünitesi (transduser). Şekil 2.12’de biyosensörlerin yapısı gösterilmiştir (Asav, 2009).

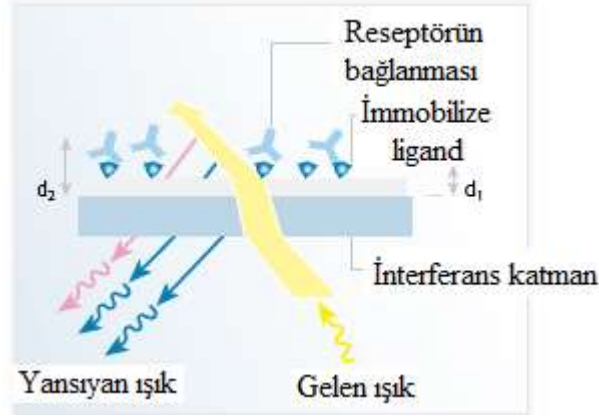


Şekil 2.12. Biyosensörlerin yapısı

## 2.12. Reflektometrik İnterferans Spektroskopisi (RİfS)

Reflektometrik interferans spektroskopisinde (RİfS) düz bir cam substrat yüzeyine titanyum oksit ( $TiO_2$ ) ve silisyum oksit ( $SiO_2$ ) gibi yansıtıcı tabakaların, kimyasal buharlaştırma yöntemi ile kaplanması ile hazırlanan sensör sistemleridir. Bu optik tayin yönteminde, polarize olmayan beyaz ışık cam substrat yüzeyine belli bir açıda gönderilir ve optik tabakanın kalınlığındaki değişim ile orantılı olarak yansıtılır. Yansıma miktarı cam substrat yüzeyine bağlanma miktarı ile değişir. Bu yöntemle optik kalınlıktaki 2 pm'den daha az bir artış dahi belirlenebilmektedir (Mace, 2008; Alvarez, 2008).

Şekil 2.13'de reflektometrik interferans spektroskopisinde kullanılan cam substrat yüzeyine gelen ve yansıyan ışınların kırılma açılarının nasıl değiştiğini gösteren temsili şema verilmiştir.

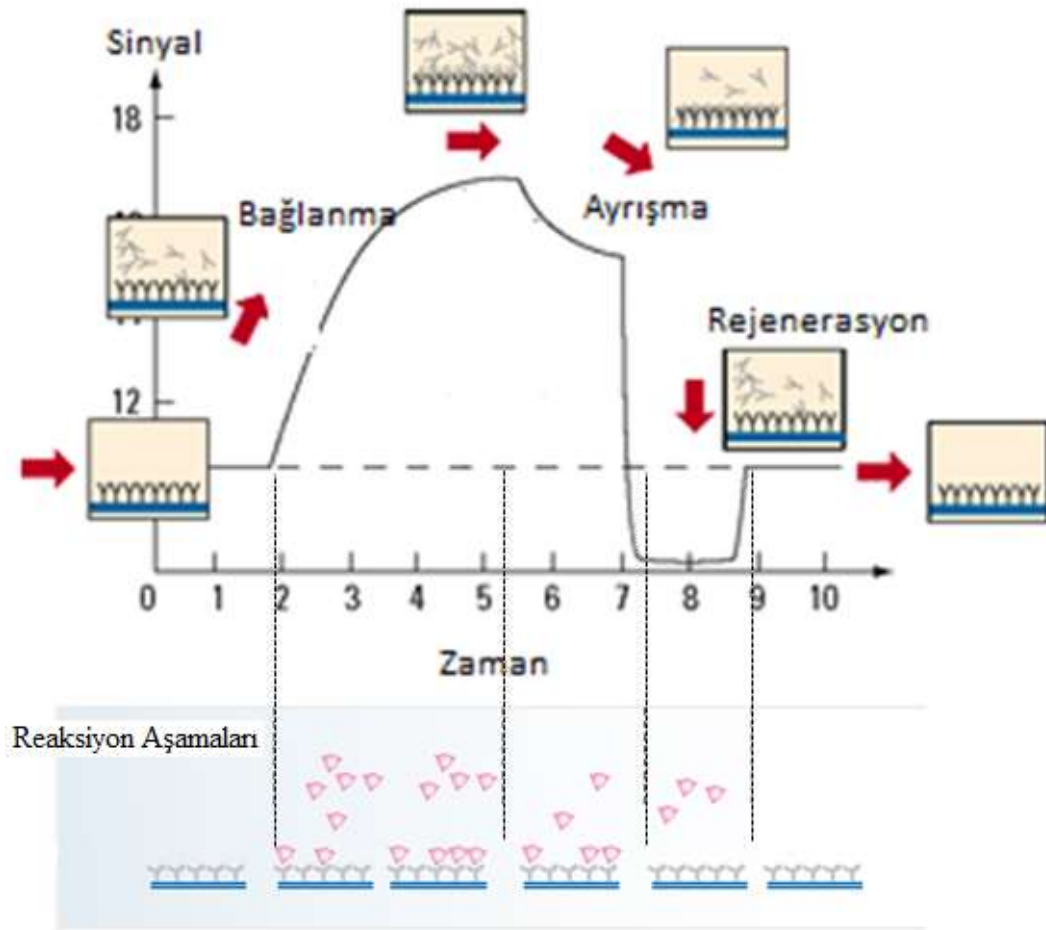


Şekil 2.13. RİfS'da kullanılan çip yüzeyine gelen ve yansıyan ışınların doğrultularının nasıl değiştiğini gösteren temsili şema

RİfS yönteminde kullanılan cam substratlara farklı fonksiyonel grupların bağlanması ile yüzeyler fonksiyonel hale gelmektedir. Bu şekilde biyouyumluluğu yüksek, spesifik olmayan bağlanmaların ise minimum olduğu biyosensör yüzeyler elde edilebilir. Proteinler, peptitler, nükleik asitler ve DNA oligonükleotidleri, karbonhidratlar, lipidler ve küçük ilaçlar, karboksil amino veya tiol grupları ile

fonksiyonelize edilmiş ve biyomoleküller herhangi bir etiketle veya ihtiyaç duymadan pikogram (pg) düzeyinde tayin edilebilir (Yazar, 2010).

Ligand molekül ile hedef molekül arasındaki etkileşim sonucu oluşan bağlanma, sensör yüzeyindeki ortamın bileşimini değiştirir. Bu değişiklik RIfS’da yansıyan ışının açısında bir kaymaya neden olur. İşte RIfS’ da amaç ışığın açısındaki bu kayma miktarını tespit etmektir. Şekil 2.14’de reaksiyon aşamalarının RIfS yüzeyindeki değişiklikleri ve bu değişikliklere bağlı olarak sensogramda oluşturdukları cevaplar verilmiştir.



Şekil 2.14. Reaksiyon aşamalarının RIfS yüzeyindeki değişiklikleri ve sensogramdaki karşılığı

RIfS yöntemi, hızlı, basit kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ayrıca RIfS sistemi sahip sıcaklıkta çalışabilme özelliği sayesinde sıcaklık değişimlerinden etkilenmez. Böylece  $\text{pg}/\text{mm}^2$ 'den daha az bağlanmalarda dahi yüksek hassasiyete sahiptir.

### 2.13. Moleküler Baskılı Polimerler (MIP)

İlk kez 1874 yılında Fischer'in ortaya koymuş olduğu moleküler etkileşim kavramı oldukça eski bir yöntemdir. Fischer'in enzim-substrat etkileşimiyle ortaya koymuş olduğu bu kavram anahtar-kilit modeli olarak da adlandırılmaktadır. Bu modele göre, enzim molekülünün yüzeyinde substrat molekülünün şeklini tamamlayan yapılar bulunmaktadır. Bu sayede substrat enzimin aktif bölgeleriyle etkileşmektedir. Moleküler etkileşimin büyük ilgi gören uygulamalarından birisi de moleküler baskılama tekniğidir. Moleküler baskılama, moleküler kalıp kullanılarak sentetik polimerler için seçici bağlanma bölgeleri oluşturulmasıyla kullanılan bir yöntemdir (Ersöz, 2005).

Moleküler baskılama, boyut, şekil ve işlevsellik açısından bir kalıp molekülüne tamamlayıcı olan spesifik kavitelere sahip çapraz bağlı polimerler üretme kabiliyetine sahip bir teknik olarak tarif edilmektedir.

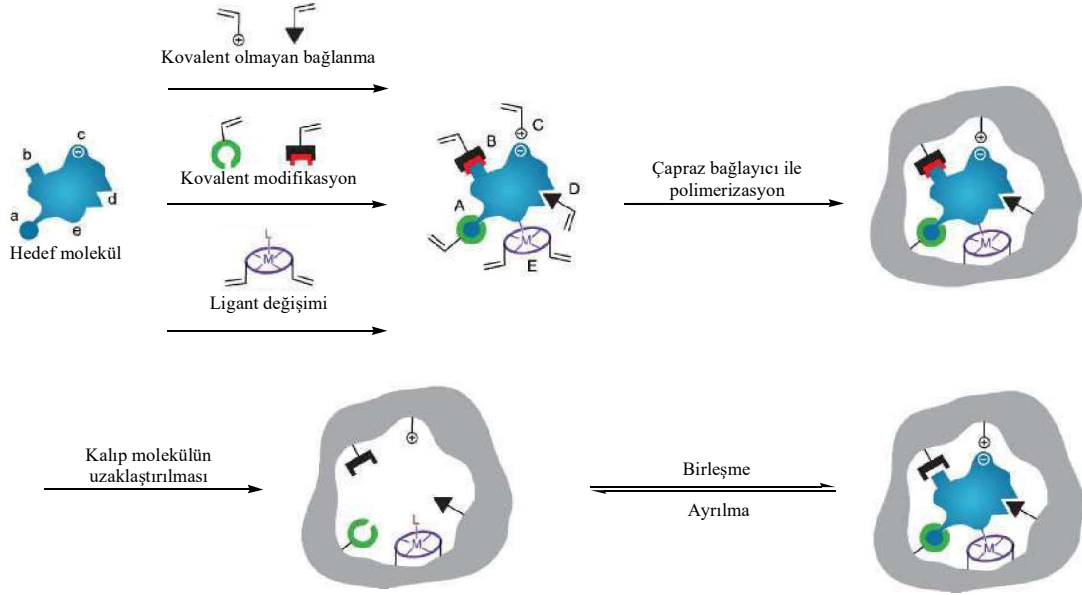
Moleküler baskılama tekniği, çapraz bağlı polimer kalıp içerisinde boşluklar oluşturulması temeline dayanmaktadır. Bu oyuklar kalıp molekülün boyut ve şeklini tanıma özelliğine sahiptir. Kalıp molekülün herhangi bir desorpsiyon yöntemi ile uzaklaştırılması ardından sabit pozisyonlardaki fonksiyonel grupların ortaya çıkmasını sağlayarak, kalıp moleküle özdeş yapı oluşturmaktadır. Bu sayede hazırlanan polimer, kalıp molekülün boyutunu, yapısını ve fizikokimyasal özelliklerini tanıyarak, herhangi bir ortamda bu kalıbı seçici ve etkin bir şekilde bağlamaktadır (Dibekkaya, 2015).

Baskılama işlemi genellikle, fonksiyonel bir monomer ile seçilen kalıp molekül arasında, porojen olarak görev yapan seçilmiş bir çözücü arasındaki etkileşim ile başlar. Kompleks, daha sonra bir üç boyutlu yapı üreten bir çapraz-bağlayıcı varlığında termal veya foto-başlatım yoluyla polimerize edilir. Son olarak şablon, spesifik bağlama bölgelerinin oluşturulmasına yol açan polimer yapısından çıkarılır.

Teorik olarak, yüksek termal ve kimyasal stabilite gibi MIP'lerin sergilediği mükemmel özelliklerin ötesinde, bu materyallerin diğer teknolojiler üzerindeki en önemli avantajları, hedeflenen bileşikleri matriksinden çıkarmaya izin veren yüksek afiniteleri ve seçicilikleridir.

Moleküler baskılamada, hedef molekül çevresi ile etkileşen bir kalıp olarak davranır, çapraz bağlı monomerler hedef molekül çevresinde düzenlenir ve kalıp benzeri bir tabaka oluşturmak üzere birlikte polimerleşirler. Temel olarak monomerler kovalent

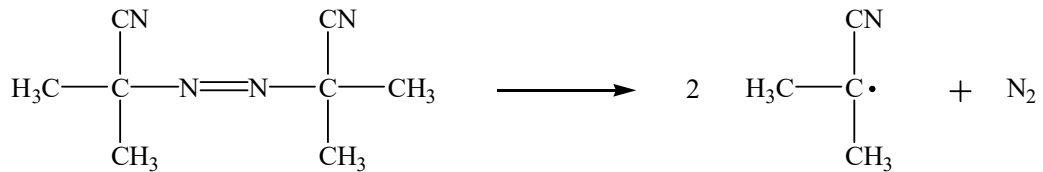
veya non-kovalent etkileşimler yoluyla yuva molekül ile bir kompleks oluşturur (Diltemiz 2006; Şener 2009). Şekil 2.15’de Moleküler baskılama yönteminin şematik gösterimi yer almaktadır.



Şekil 2.15. Moleküler baskılama yönteminin şematik gösterimi (Şener, 2009)

Günümüz endüstrisinde, çok yönlü uygulamaları ve deneysel kolaylıklarının yanı sıra ekonomik bir yöntem olduğu için serbest radikal polimerizasyonu MIP’lerin hazırlanmasında en çok tercih edilen tekniktir. Bu teknikte en önemli durum ortamdaki oksijenin uzaklaştırılmasıdır. Ortamdaki oksijenin uzaklaştırılması için azot veya argon gazı kullanılabilir.

Şekil 2.16’da sıklıkla kullanılan başlatıcı olan 2,2’-azobisisizobütironitril (AIBN)’in termal bozunma reaksiyonu verilmiştir.

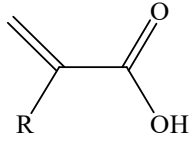
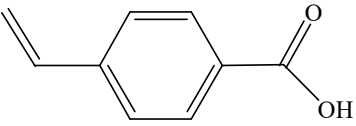
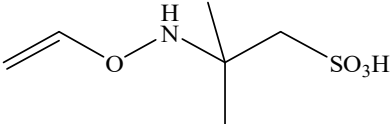
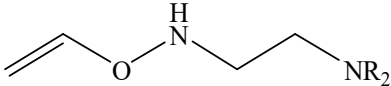
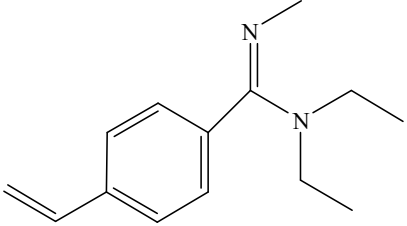
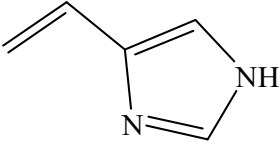
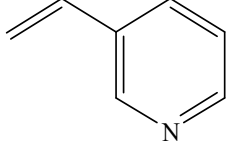
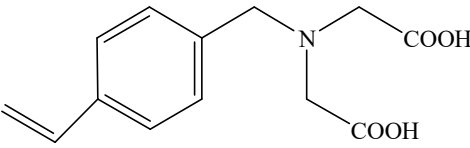


Şekil 2.16. AIBN’in termal bozunma reaksiyonu

### **2.13.1. MIP Hazırlamada Kullanılan Fonksiyonel Monomerler**

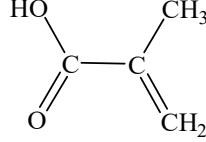
Moleküler baskılı polimerlerde kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler arasındaki geri-bağlanma basamağı çok önemli olduğu için kullanılacak fonksiyonel monomerlerin seçimi önemlidir. Fonksiyonel monomer için anahtar eleman, etkileşimin gerçekleşmesi için uygun bağlanma bölgelerinin sayısıdır (Hiratania ve Alvarez-Lorenzo, 2004). Tablo 2.5’de sıklıkla kullanılan fonksiyonel monomerler görülmektedir.

**Tablo 2.5.** Moleküler baskılı polimer sentezinde kullanılan bazı fonksiyonel monomerler (Dmitrienko, 2004).

Fonksiyonel Monomer	Monomerin Yapısı
Akrilik asitler (R=H, CH <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> COOH)	
Vinilbenzoik asitler	
Akrioloamidosülfonik asitler	
Aminometakril amidler	
N,N'-Dietil-4-vinilbenzamin	
Vinylimidazoller	
Vinilpiridinler	
N-(4-vinil)-benzil iminodiasetik asit	



Karboksilik asit grupları hidrojen bağı oluşturma özelliği sayesinde kovalent olmayan moleküler baskılamada metakrilik asit fonksiyonel monomer olarak kullanılmaktadır (Lanza, 1999; Takeuchi, 1999). Şekil 2.17’de metakrilik asit molekülünün kimyasal yapısı görülmektedir.



**Şekil 2.17.** Kovalent olmayan MIP hazırlamada kullanılan metakrilik asit (MAA) yapısı

Metakrilik asit temel fonksiyonel gruplarla güçlü etkileşim yapabilmesine karşılık polar çözücülerde hidrojen bağı oluşturma yeteneği güçlü değildir. Bu nedenle asetonitril gibi kloroformdan daha polar çözeltiler ile gerçekleştirilecek moleküler baskılamada fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit yerine akrilamid monomeri tercih edilir. Bu sayede kalıpla daha polar ortamda daha güçlü hidrojen bağı oluşturulur.

### 2.13.2. Moleküler baskılı polimer hazırlamada kullanılan çapraz bağlayıcılar

MIP hazırlarken dikkat edilmesi gereken diğer bir önemli noktada çapraz bağlayıcının seçilmesidir. Etkin bağlanma için fonksiyonel monomer ile çapraz bağlayıcı uyum içerisinde olmalıdır.

Çapraz bağlayıcı polimerik malzemenin morfolojik yapısından sorumludur. Bağlanma kavitelesinin ve polimerin mekanik olarak stabilliğini sağlamaktır. MIP üretimi için en çok kullanılan çapraz bağlayıcılar etilen glikol dimetakrilat (EDMA), 1- [2-(Triflorometil) fenil] imidazol (TRIM), divinil benzen (DVB)’dir. Sol-jel prosesine uygun olmasına rağmen tetraetil ortosilikat (TEOS)’da sıklıkla kullanılan çapraz bağlayıcılardandır. Tablo 2.6’da moleküler baskılı polimer hazırlarken kullanılan başlıca çapraz bağlayıcılar gösterilmiştir.

**Tablo 2.6.** Moleküler baskılı polimer hazırlarken kullanılan başlıca çapraz bağlayıcılar

Çapraz Bağlayıcı	Çapraz Bağlayıcının Molekül Yapısı
Etilen glikol dimetakrilat (EDMA)	
p-Divinilbenzen	
Pentaeritrol tetrakrilat	
Pentaeritrol triakrilat	
N,N'-1,4-fenilendiakrilamid	
N,N'-metilendiakrilamid	

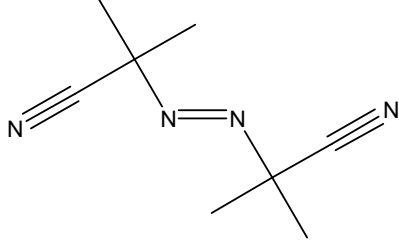
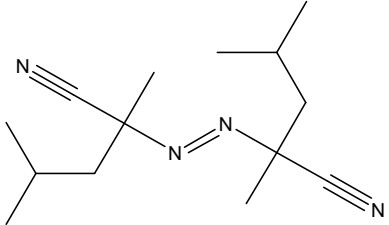
**Tablo 2.6. (devam)** Moleküler baskılı polimer hazırlarken kullanılan başlıca çapraz bağlayıcılar

Çapraz Bağlayıcı	Çapraz Bağlayıcının Molekül Yapısı
N,O-bisakriloyl-L-fenilalaninol	
Trimetilolpropan trimetakrilat (TRIM)	

### 2.13.3. Moleküler baskılı polimer hazırlamada kullanılan başlatıcılar

Radikal polimerizasyon, radikal başlatıcıların ısıl bozunmasıyla başlatılabilir. Genellikle Tablo 2.7’de yaygın olarak kullanılan başlatıcıların listesi verilmiştir. 2,2’-azobis(izobutironitril) (AIBN) ve 2,2’-azobis(2,4-dimetilvaleronitril) (ADVN) kullanılır. Monomer ile kalıp molekül arasındaki kovalent olmayan etkileşimlerin çok zayıf olduğu durumlarda çok yüksek sıcaklıklara çıkılamaz. Bu koşullarda, ısıl bozunma yerine UV bozunma tercih edilmektedir.

**Tablo 2.7.** Moleküler baskılı polimer hazırlarken kullanılan başlıca başlatıcılar

Başlatıcılar	Başlatıcıların Molekül Yapısı
2,2'-azobis(izobutironitril) (AIBN)	
2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitril) (ADVN)	

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Kimyasallar

Etilenglikoldimetakrilat (EDMA) Fluka AG (Buchs, Switzerland) firmasından alınmış ve hidrokinonin inhibitörü ile vakum altında distile edilerek kullanılmadan önce 4°C’da saklanmıştır. Dopamin, L-askorbik asit, 2,2’-azobis(2-metilpropionitril) (AIBN), hegzadekan, polivinil alkol (PVA, MA~60,000), sodyum dodesil sülfat (SDS), 3-glisidiloksipropil trimetoksisilan, 3-amino fenil boronik asit (APBA) Sigma–Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Deneylerde kullanılan su; yüksek akışlı selüloz membranlı Barnstead (Dubuque, IA) Ropure LP® ters ozmoz ünitesinde işleme tabi tutulduktan sonra Barnstead D3804 NANOpure® organik/kolloidal uzaklaştırma ve dolgulu iyon değişim sistemi kullanılarak saflaştırılmıştır. Elde edilen saf suyun iletkenlik değeri 0,055 µS/cm’dir. Tüm cam malzemeler kullanımdan önce seyreltilmiş nitrik asitle yıkanmıştır. Tampon ve örnek çözeltileri 0,2 µm membran’dan (Sartorius, Gottingen, Germany) geçirilerek filtre edilmiştir.

Diğer çözelti hazırlamada kullanılan kimyasallar analitik saflıkta olup Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

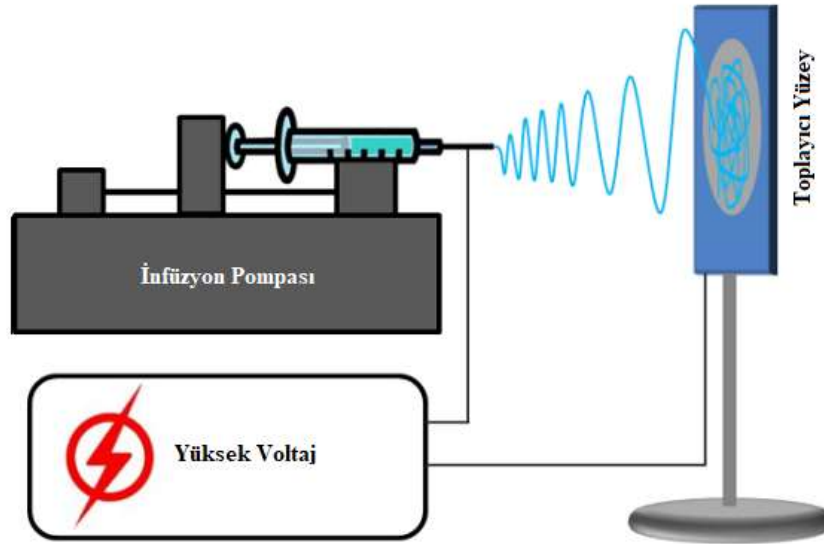
#### 3.2. Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada, kuvars kristal mikro terazi (QCM) ölçümleri 5Hz’lik altın kaplı kuvars elektrotlar kullanılarak Maxtek marka RQCM model cihaz ile gerçekleştirilmiştir. FTIR spektrumları Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer cihazı ile alınmıştır. Potansiyometrik ölçümler ile pH ölçümleri Mettler Toledo marka seven excellence model pH/iyon metre ile yapılmıştır. Referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot kullanılmıştır. Spin kaplayıcı Delta 10TT, Süss-MicroTec, Garching kullanılmıştır. Çalkalama işlemleri Thermo Vorteks ile gerçekleştirilmiştir. Elektron-çekme işlemi için pompa olarak KDS100 Infusion Syringe Pump, güç kaynağı olarak ise TT-Technic MCH-305D model cihaz kullanılmıştır. Taramalı elektron mikroskopisi için Oxford Instruments-7430 Field Emission Gun Scanning Electron Microscope (FEG-SEM) cihazı kullanılmıştır. Polimerlerin Zeta-size analizleri için Zeta Sizer Nano Series (Nano- ZS) Malvern Instrument kullanılmıştır. Santrifuj işlemleri Cenrifuge MPW-251 ile gerçekleştirilmiştir.

Homojenizasyon için Bandelin UW 2070 homojenizatör kullanılmıştır. Çözeltilerin degaz işlemi ve homojenizasyonu için Bandelin marka Sonorex model ultrasonik banyo kullanılmıştır. Reflektometrik interferans Spektroskopisi(RIFS) ölçümleri için Karboksi metil dekstran (CMD) modifiye çip kullanılarak Analytic Jena marka, BiAffinity Jena, Almanya model spektrofotometre kullanılmıştır. Karakterizasyon için X-ışınları kırınım ölçümleri ise PANalytical marka Empyrean model cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### 3.3. Elektro-Çekme Düzeneginin Kurulması

Elektro-çekme düzeneginde 30kV kapasiteli doğru akım üreten güç kaynağı kullanılmıştır. Oluşan liflerin toplanması için toplayıcı levha olarak 12x12 cm<sup>2</sup> boyutlarında alüminyum folyo kullanılmıştır. Hazırlanan çözelti 5 ml'lik şırıngalara çekildikten sonra şırınga pompa düzenegindeki haznesine yerleştirilmiştir. Güç kaynağının pozitif ucu şırınga ucundaki iğneye tutturulmuştur. Topraklı olan ucu ise alüminyum levhaya takılmıştır. Deney düzeneginin şematik gösterimi Şekil 3.1'de; verilmiştir.



Şekil 3.1. Elektro-çekme düzenegi şematik gösterimi

### 3.3.1. Elektro-çekme sisteminin çalışma şartlarının belirlenmesi

Elektro-çekme işleminde asıl amaç toplayıcı levha üzerinde homojen boyutta nanolif elde etmektir. Bu lifler elde edilirken içerisinde boncuksu yapıların bulunması istenmeyen bir durumdur. Bu sebeple optimum çalışma şartlarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu sebeple şırınga ile levha arasındaki mesafe 10 cm’de sabit tutularak sadece uygulanan potansiyel ve akış hızı üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. 10-14 kV potansiyel aralığı ve 0,5- 1 ml akış hızı aralığında çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bütün denemelerde elektro-çekme işlemi süresi 10 dakika uygulanarak elde edilen nanoliflerin görüntüleri taramalı elektron mikroskopisi (SEM) kullanılarak optimum çalışma koşulları belirlenmiştir. Elektro-çekme sisteminin laboratuvardaki kurulumu Görsel 3.1’de gösterilmiştir.



Görsel 3.1. Elektro-çekme cihazı

### **3.4. Elektro-Çekme Yöntemiyle Nanolif Elde Edilişi**

#### **3.4.1. Elektro-çekme yöntemiyle nanolif elde etmek için PVA/metal oksit kompozit malzeme içeren çözeltilerin hazırlanması**

Elektro çekme yöntemi ile metal nanolif elde etmek için, iki farklı çözelti karışımı hazırlanmıştır.

Öncelikle sırasıyla 0,12 g  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (bakır asetat), 0,12 g  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (çinko asetat) son olarak da hem 0,12 g  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  hem de 0,12 g  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  içeren 1ml'lik çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine 600 µl etanol ve 50 µl asetik asit ilave edilerek çözeltiler numune şişesi içerisinde homojen olacak şekilde mekanik olarak karıştırılmıştır.

İkinci bir numune şişesinde 0,3 g polivinil alkol (PVA) 3 ml deiyonize su içerisinde 70 °C'de 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bir saatin sonunda ilk numune şişesinde hazırlanan karışım üzerine eklenerek homojen bir karışım elde edilene kadar manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya devam edilmiştir. Homojen karışım oluşumundan sonra çözelti sisteme yüklenerek elektro-çekme işlemi sürecine geçilmiştir.

Son olarak elde edilen nanoliflerin öncelikle 1 saat boyunca 75°C'de kurutulması sağlanmıştır. Ardından kalsinasyon işlemi uygulamak amacıyla nanolifler porselen kroze içine alınarak kül fırını yardımıyla 600°C'de 6 saat kalsinasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Kalsinasyon işlemi sonunda elde edilen saf metal oksit içeren nanolifler modifikasyon işlemleri için hazır hale gelmiştir. (Vijayakumar, 2010)

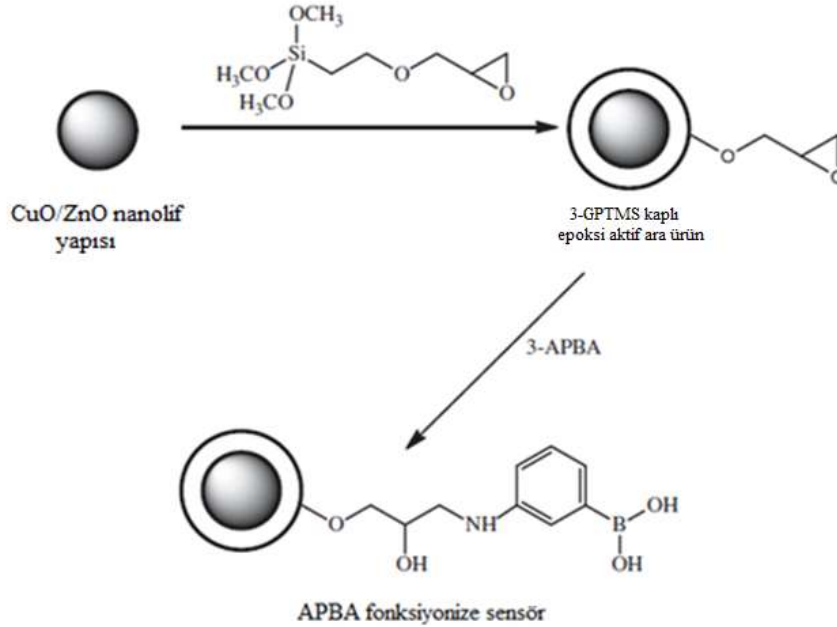
#### **3.4.2. Metal oksit içeren nanoliflerin modifikasyonu**

Nanoliflerin silanlama modifikasyonu literatürde sol jel tekniği olarak isimlendirilen Stöber metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta nanoliflerin %2'lik ağırlık/ağırlık oranında süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu çözeltiden 2 ml alınarak, 20 ml 4:1 oranında etanol:su içeren karışıma eklenmiştir. Ardından 1 ml %25'lik  $\text{NH}_4\text{OH}$  çözeltisi katalizör olarak ilave edilerek 10 dk boyunca homojenize edilmiştir. Homojenize edilmiş bu çözelti içerisine 1 ml 3-glisidiloksipropil trimetoksisilan (GPTMS) mekanik olarak karıştırılarak yavaşça ilave edilmiştir ve çözelti 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Üç saatin ardından elde edilen çözelti 10 dk 14000 rpm santrifüj edilerek nanolifler toplanmıştır (Innocenzi, 1999; Ogden, 2008; Vijaykumar, 2013; Jiang, 2014).



Silanlanmış nanoliflerin 3-aminofenilboranik asit ile modifikasyon işlemine geçilmiştir. Bu modifikasyon literatürde yer alan Dhange vd. yapmış oldukları yöntemine göre gerçekleştirilmiştir. Silanlanan nanoliflerin 10 ml etanol içerisinde çözeltisi hazırlanmıştır. Ardından bu çözeltiliye 0,5 g 3-amino fenil boronik asit (APBA) ilave edilerek 0,01 g NaOH varlığında homojenizasyonu sağlanmıştır. Ardından 3 saat boyunca oda sıcaklığında mekanik olarak karıştırılmıştır. Üç saatin sonunda 10 dk 14000 rpm’de santrifüj edilerek toplanan modifiye edilmiş nanolifler üç kez distile su ile yıkanmıştır (Vijaykumar, 2013).

3-APBA modifikasyon işlemi gerçekleştirilmiş bu işlem basamakları Şekil 3.2’de gösterilmiştir. Modifikasyon işleminin ardından nanoliflerin; XRD, FT-IR ve SEM gibi cihazların kullanılarak karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. Nanoliflerin modifikasyon şeması

### 3.5. QCM Sensörün Hazırlanması

Modifikasyon öncesi altın elektrotlar hacimce 1:1:5 oranında deiyonize su (%33), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%33) ve NH<sub>3</sub> (%33) içeren kaynayan çözeltisi yardımıyla temizlenmişlerdir. Kristaller bu çözelti içerisinde 30 saniye süreyle daldırılmış ve ardından deiyonize su ile yıkandıktan sonra bir gün süreyle kurutulmuştur.

QCM kristalin modifikasyona hazırlama işleminin ardından, 10 mg PVC tozu 5 ml THF içerisinde çözülmüştür ve içerisinde 30 mg nanolif ilave edilmiştir. Hazırlanan bu çözeltiden 10 µL polimer karışımı alınarak döner kaplayıcı yardımıyla altın elektrot üzerine 600-900 rpm/5 dk programlama ile damlatılarak kaplanmıştır. Elektrot vakum altında desikatör içerisinde kurumaya bırakılmıştır. Yüzeyi homojen olarak hazırlanmış elektrot QCM kullanılarak sürekli akış sistemiyle 0,1 ml/dk akış hızında ölçüm işlemleri gerçekleştirilmiştir (Percival, 2002).

#### 3.5.1. QCM elektrot ile sensör ölçümleri

QCM sensör ile ölçümler, sürekli sistemde 0,05 M pH:7,4 fosfat tamponu peristaltik pompa kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sistem oda sıcaklığında kararlı hale getirilmiş ve sabit rezonans frekansı (F<sub>0</sub>) belirlenmiştir. Daha sonra sistemden farklı derişimler içeren dopamin çözeltileri sırayla geçirilerek okunan frekans değerleri (F<sub>1</sub>) kayıt edilmiştir. Dopaminin her bir konsantrasyonu için frekans kayması,  $\Delta F = F_0 - F_1$  eşitliğinden hesaplanmıştır. Her bir ölçümden sonra dopamin önce 0,1 M glisin-HCl çözeltisi ile daha sonra üç kez fosfat tamponu ile yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Sensörün frekansı yaklaşık olarak F<sub>0</sub> değerine kadar geri elde edilmiştir.

### 3.6. Moleküler Baskılı Polimerlerin Hazırlanması

#### 3.6.1. Dopamin baskılı polimerin (MIP) hazırlanması

Dopamin baskılanmış nanopartiküller literatürde yer alan Belmont vd. yapmış oldukları miniemülsiyon polimerizasyonu yöntemiyle hazırlanmıştır (Belmont, 2007). Öncelikle 0,5 mmol dopamin 1ml'lik çözeltisi hazırlanmış. 1,72 mmol Metakrilik asit (MAA), 6,9 mmol Etilenglikoldimetakrilat (EDMA), 80 µL hegzadekan ve 30 mg 2,2'-azobisisobütironitril (AIBN) bu çözeltinin üzerine eklenerek organik faz hazırlanmıştır.

Daha sonra organik faz; 18 ml su içerisinde hazırlanmış 38,5 mg sodyum dodesil sülfat (SDS) içeren sulu faza eklenerek kalıp molekülün çözünmesine yardımcı olmak için 1 dk ultrasonik banyoda ve 5 dk boyunca da homojenizatör yardımıyla homojenize edilmiştir. Ardından hazırlanmış polimer karışımı polimerizasyonun gerçekleşmesi için 18 saat boyunca 65 °C'de su banyosunda bekletilmiştir. Polimerleşme gerçekleştikten sonra sudan SDS'yi uzaklaştırmak için 3 kez 5 saat boyunca diyaliz edilmiştir. Kalıp molekülü uzaklaştırmak için ise 3 kez 2 saat süreyle metanol:asetik asit (4:1) ile çözeltisi ardından da 3 defa saf metanol ile yıkanmıştır. Nanopartiküllerin boyutları, zeta sizer ile su içerisinde 30 µg/ml süspanse edilerek saptanmıştır.

### **3.6.2. Dopamin baskılanmamış polimerin (NIP) hazırlanması**

Dopamin baskılanmamış nanopartiküller (NIP), literatürde yer alan Belmont vd. yapmış oldukları miniemülsiyon polimerizasyonu yöntemiyle hazırlanmıştır. 1,72 mmol Metakrilik asit (MAA), 6.9 mmol Etilenglikoldimetakrilat (EDMA), 80 µL hegzadekan ve 30 mg 2,2'-azobisisobütironitril (AIBN) bu çözeltinin üzerine eklenerek organik faz hazırlanmıştır. Daha sonra organik faz; 18 ml su içerisinde hazırlanmış 38,5 mg sodyum dodesil sülfat (SDS) içeren sulu faza eklenerek kalıp molekülün çözünmesine yardımcı olmak için 1 dk ultrasonik banyoda ve 5 dk boyunca da homojenizatör yardımıyla homojenize edilmiştir. Ardından hazırlanmış polimer karışımı polimerizasyonun gerçekleşmesi için 18 saat boyunca 65 °C'de su banyosunda bekletilmiştir. Polimerleşme gerçekleştikten sonra sudan SDS'yi uzaklaştırmak için 3 kez 5 saat boyunca diyaliz edilmiştir. Ardından da 3 defa saf metanol ile yıkanmıştır. Partiküllerin boyutları su içerisinde 30 µg/ml süspanse edilerek ölçülmüştür.

### **3.7. Karbon Pasta Elektrotların Hazırlanması**

Moleküler baskılı polimer içeren karbon pasta elektrotun hazırlanması için analitik saflıktaki grafit ve parafin 60:40 (ağırlık:ağırlık) oranında karıştırılarak elde edilmiştir. Bu karışım içerisinde grafit oranının %10'nu ihtiva edecek şekilde MIP içermektedir. Homojenizasyonun sağlanması için oluşturulan karışım 10 dk boyunca cam baget ve spatül ile karıştırılmıştır. Elde edilen karışım ortasından bakır tel geçen cam elektroda içerisinde boşluk kalmayacak şekilde uç kısmından doldurulmuştur. Ayrıca bu

işlem gerçekleştirilirken elektrodun dış kısmının pürüzsüz olması için öncelikle bir spatül ile ardından düz bir zemin yardımıyla pürüzsüzleştirilmiştir.

Elektrot hazırlandıktan sonra ilk olarak şartlanma işlemi ve ardından analiz süresi, rejenerasyon süresi son olarak da elektrolit dengesinin sağlandığı sürelerin belirlenmesi için optimizasyonlar gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elektrotun çalışma pH'sının belirlenmesi için pH 2-12 olan çözeltiler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre uygun pH'da çözeltiler hazırlanarak diğer derişimler için ölçümler alınmış ve ardından kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur.

Sadece NIP içeren karbon pasta elektrotun hazırlanması için analitik saflıktaki grafit ve parafin 60:40 (ağırlık : ağırlık) oranında karıştırılarak elde edilmiştir. Bu karışım içerisinde grafit oranının %10'nu ihtiva edecek şekilde NIP içermektedir. Homojenizasyonun sağlanması için oluşturulan karışım 10 dk. boyunca cam baget ve spatül ile karıştırılmıştır. Elde edilen karışım ortasından bakır tel cam elektroda içerisinde boşluk kalmayacak şekilde uç kısmından doldurulmuştur. Ayrıca bu işlem gerçekleştirilirken elektrodun dış kısmının pürüzsüz olması için öncelikle bir spatül ile ardından düz bir zemin yardımıyla pürüzsüzleştirilmiştir.

Elektrot hazırlandıktan sonra ilk olarak şartlanma işlemi ve ardından analiz süresi, rejenerasyon süresi son olarak da elektrolit dengesinin sağlandığı sürelerin belirlenmesi için optimizasyonlar gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elektrotun çalışma pH'sının belirlenmesi için pH 2-12 olan çözeltiler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre uygun pH'da çözeltiler hazırlanarak diğer derişimler için ölçümler alınmış ve ardından kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur.

Kontrol karbon pasta elektrotun hazırlanması için ise analitik saflıktaki grafit ve parafin 60:40 (ağırlık : ağırlık) oranında karıştırılarak elde edilmiştir. Homojenizasyonun sağlanması için oluşturulan karışım 10 dk boyunca cam baget ve spatül ile karıştırılmıştır. Elde edilen karışım ortasından bakır tel cam elektroda içerisinde boşluk kalmayacak şekilde uç kısmından doldurulmuştur. Ayrıca bu işlem gerçekleştirilirken elektrotun dış kısmının pürüzsüz olması için öncelikle bir spatül ile ardından düz bir zemin yardımıyla pürüzsüzleştirilmiştir.

Elektrot hazırlandıktan sonra ilk olarak şartlanma işlemi ve ardından analiz süresi, rejenerasyon süresi son olarak da elektrolit dengesinin sağlandığı sürelerin belirlenmesi için optimizasyonlar gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elektrotun çalışma pH'sının belirlenmesi için pH 2-12 olan çözeltiler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre uygun

pH'da çözeltiler hazırlanarak diğer derişimler için ölçümler alınmış ve ardından kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur.

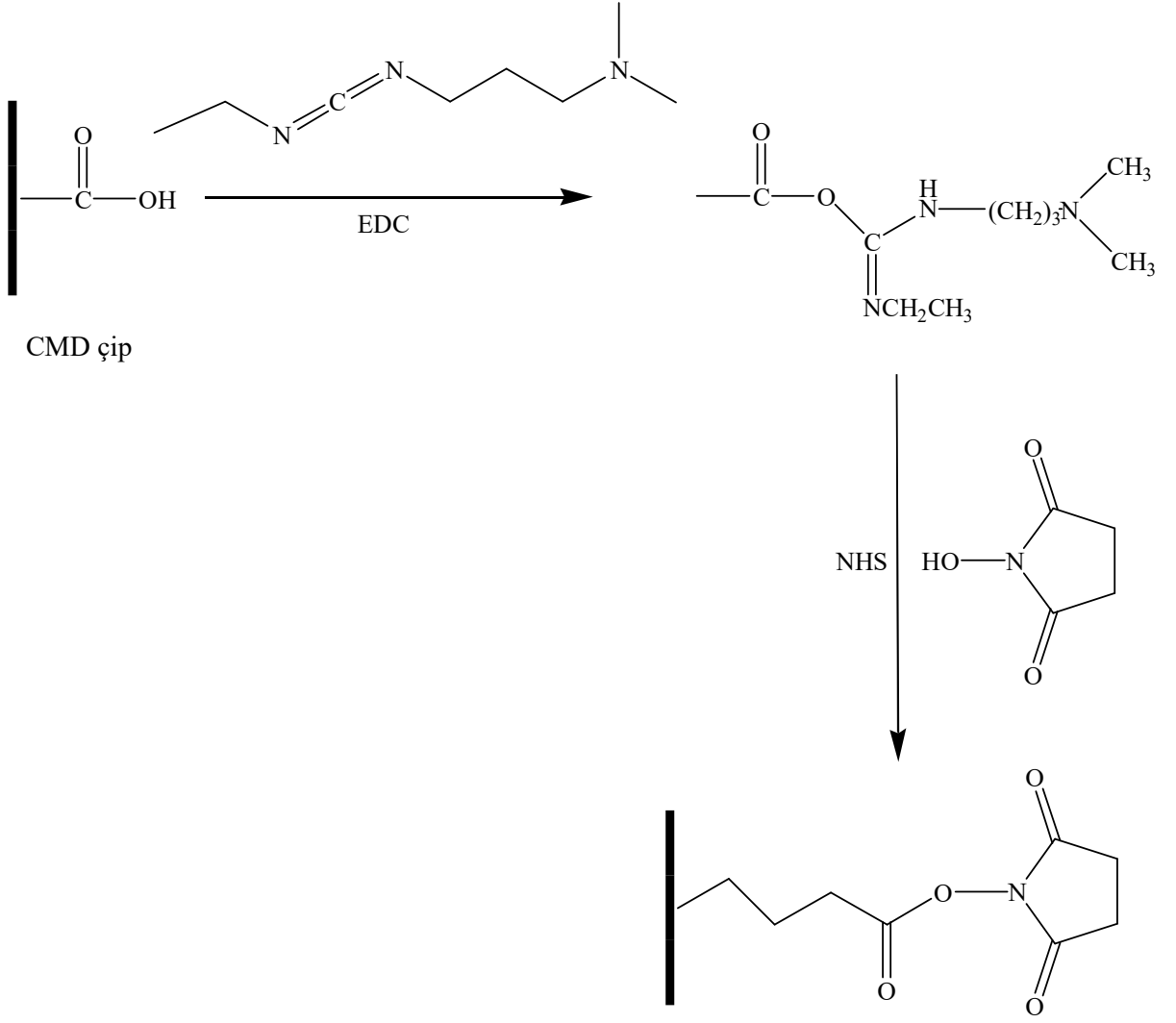
### **3.8. Reflektometrik Girişim Spektroskopisi (RİFS)**

Reflektometrik girişim spektroskopisi ile ölçümlere geçilmeden önce ilk olarak cihaz yıkama çipi kullanılarak deneysel çalışmalar için hazır hale getirilmiştir. Bu süreç boyunca cihaz deiyonize su kullanılarak 10 dakika yıkanmıştır. Yıkama sonrası kullanıma hazır hale gelen RİFS cihazından son olarak tampon çözelti geçirilerek modifikasyon işlemi için hazır hale getirilmiştir.

#### **3.8.1. Karboksimetildekstran (CMD) çip yüzeyinin aktivasyonu**

Karboksimetildekstran çip yüzey aktivasyonunun sağlanması için CMD çip öncelikle saf su ile yıkama işlemine tabi tutulmuştur. Ardından hazırlanan HEPES pH=7,4 tamponu çip üzerinden geçirilerek 10 dakika boyunca çipin iki kanalına da 5 µL/dk akış verilerek sistemin tamponla yıkanması sağlanmıştır. Tamponla yıkama işlemi ardından hazırlanan 0,1 M N-hidroksisüksinimid (NHS) ve 0,1 M 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) karbodiimid (EDC) hacimce 1:1 oranında 70:70 µL olarak hazırlanan çözelti bir ependorf içerisinde iyice karıştırılarak sisteme verilmiştir.

Akış hızı 5 µL/dk olarak ayarlanmış ve çözelti çip yüzeyindeki iki kanaldan da geçişi sağlanmıştır. NHS/EDS çözeltisinin tükenmesinin ardından çip yüzeyinin modifikasyon işlemi tamamlanmıştır. Karboksi metil dekstran (CMD) çip modifikasyonuna ait şematik gösterim Şekil 3.3' de gösterilmiştir.



CMD çip

Şekil 3.3. CMD çip yüzeyinin aktivasyon basamakları

### 3.8.2. CMD çip yüzeyine 3-APBA immobilizasyonu

Çip yüzeyinin aktivasyonun tamamlanmasının ardından ligant immobilizasyonu kısmına geçilmiştir. Bunun için 1 ppm 3-APBA 200 µL çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözelti ependorfa koyularak RİFS cihazının 2. Portuna yerleştirilmiştir. Akış hızı 5 µL/dk enjeksiyon hacmi 200 µL olarak ayarlandıktan sonra çözelti cihaza verilmiştir. Burada dikkat edilecek kısım enjeksiyonun sadece ilk kanaldan yapılmasıdır. Bu sayede diğer kanala immobilizasyon yapılmayarak referans yüzey oluşumu

sağlanmıştır. Bundan sonraki aşamalarda cihaz referans yzeye ile immobilize yzeye arasındaki analitin bağlanma farklılığına dayanarak olđumler gerdekleştirecektir.

Çözelti tamamen bitene kadar yani 40 dk boyunca devam eden immobilizasyon işlemin ardından, spesifik olmayan bağlanma bölgelerini kapatmak amacı ile 3 numaralı porta hazırlanan 70 µL etanolamin çözeltisi yerleştirilmiş ve yine aynı çalışma şartlarında yani 5 µL/dk akış hızında 70 µL hacimde ayarlanarak çözelti çip yzeyinden gedirilmiştir. Bu sayede reaksiyon sonlandırılmıştır. Sinyal şiddetlerinin incelenmesinin ardından immobilizasyon işlemin doğru şekilde yapılıp yapılmadığı kontrol edilebilmektedir.

İmmobilizasyon işleminin başarıyla tamamlanmasının ardından dopamin için sensörün olđüm işlemlerine geçilmiştir. Farklı derişimlerde hazırlanan dopamin çözeltileri 200 µL olacak şekilde ependorf içerisinde hazırlanmış sırasıyla RİFS sisteme verilerek 5 µL/dk akış hızında olđümler alınmıştır.

## 4. BULGULAR VE YORUM

### 4.1. Elektro-çekme sisteminin çalışma şartları

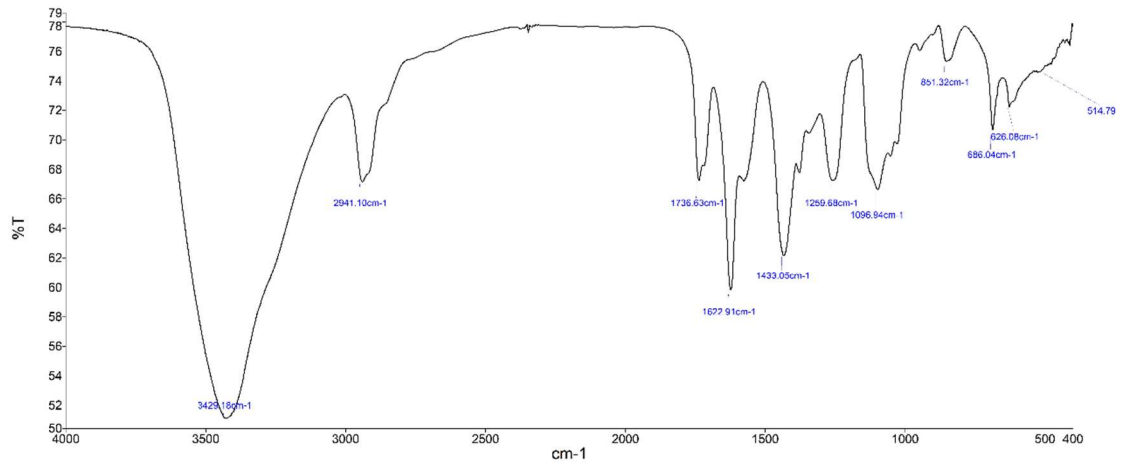
Elektro-çekme yönteminin optimum koşullarının belirlenmesi için farklı koşullarda deneysel çalışmalar yapılmış elde edilen nanolifler SEM cihazı kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen görüntüler yardımı ile optimum çalışma koşulları belirlenmiştir. Bu çalışmalar gerçekleştirilirken şırınga ile toplayıcı arasında uzaklık sabit tutularak, uygulanan potansiyel fark ve akış hızı gibi değişkenler üzerinde çalışılarak uygun değerler tespit edilmiştir. Boncuklanma meydana gelmeyen, homojen lif çapına sahip ve ayrıca sürekli nanolif elde edilmesi amaçlanmıştır.

Elde edilen verilerden 13 kV potansiyel ve akış hızının ise 0,7 ml/s olduğu durumda istenilen şartlarda yani boncuklanma olmayan homojen nanolif elde edilmiştir. Karşılaştırmalar neticesinde tüm nanolif üretimlerinin bu parametreler kullanılarak gerçekleştirilmesine karar verilmiştir.

### 4.2. Üretilen Nanoliflerin Karakterizasyonu

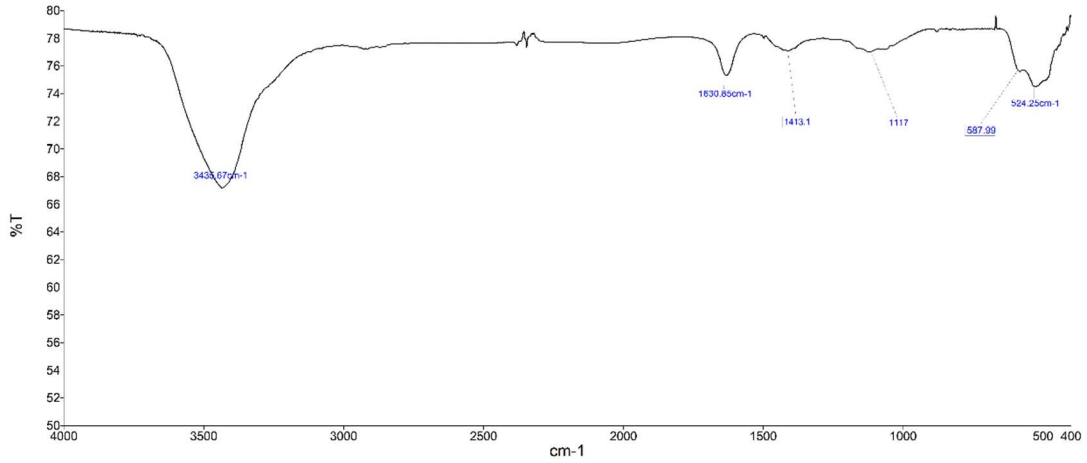
#### 4.2.1. CuO nanoliflerinin FT-IR spektrumu

FTIR spektrumları, kurutulmuş PVA/ Cu(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolif malzemenin ve kalsinasyon işlemi sonrası oluşan saf CuO metal nanolifler KBr ile karıştırılarak tablet hazırlanmış ve FTIR spektrumu çekilmiştir.



Şekil 4.1. PVA/Cu(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifin FTIR spektrumu



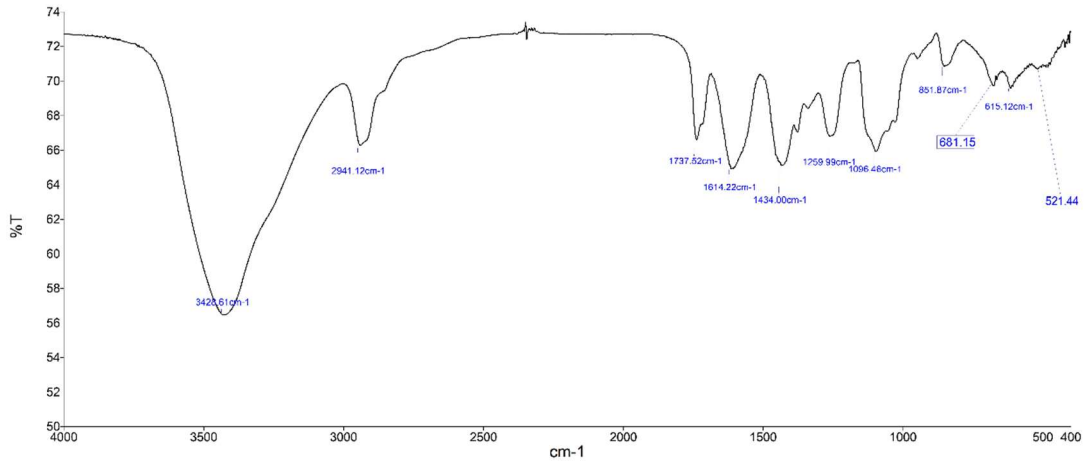


**Şekil 4.2.** *CuO nanolifin FTIR spektrumu*

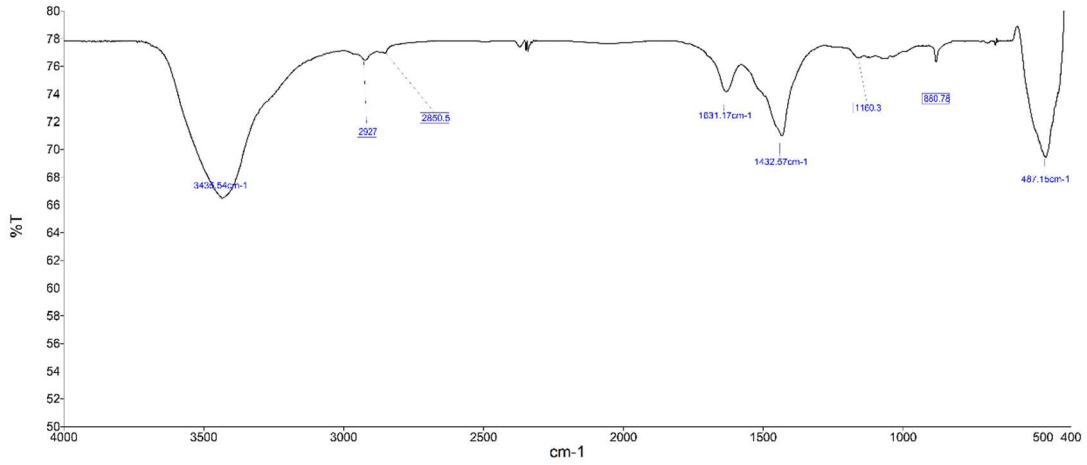
Şekil 4.2’de görülen spektrumda yer alan hidroksil grubuna ait titreşim  $3435 \text{ cm}^{-1}$  gelmiştir. Ayrıca  $587 \text{ cm}^{-1}$  dalga boyundaki titreşim CuO ait titreşimdir (Widiarti, 2017). İlk spektruma kıyasla ikinci spektruma bakıldığında bazı piklerin gözlemlenmediği görülmektedir. Bunun sebebi ise kalsinasyon işleminin ardından yapıda bulunan C-H gibi C-O gibi organik grupların yapıdan uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır.

#### 4.2.2. ZnO nanoliflerinin FT-IR spektrumu

FTIR spektrumları, kurutulmuş PVA/Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolif malzemenin ve kalsinasyon ardından oluşan saf ZnO nanolif malzeme KBr ile karıştırılarak tablet hazırlanmış ve FTIR spektrumu çekilmiştir.



**Şekil 4.3.** PVA/Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifin FTIR spektrumu

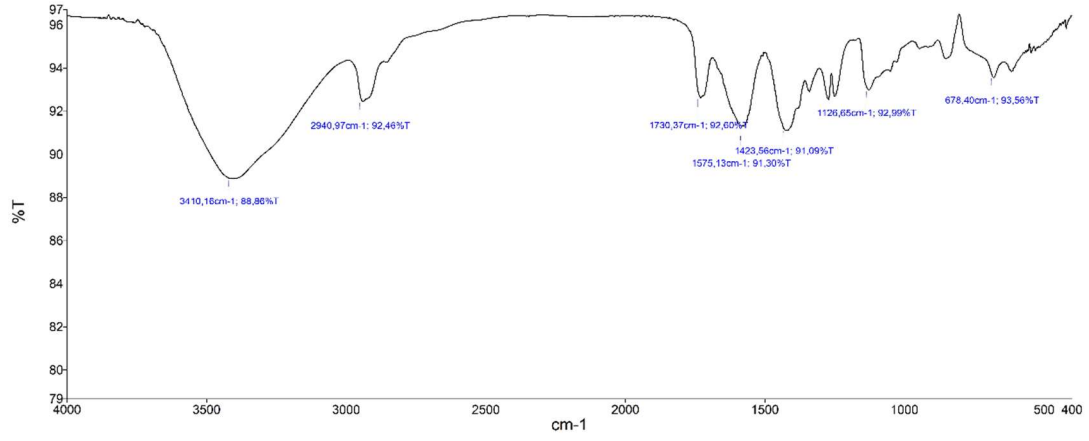


**Şekil 4.4.** ZnO nanolifin FTIR spektrumu

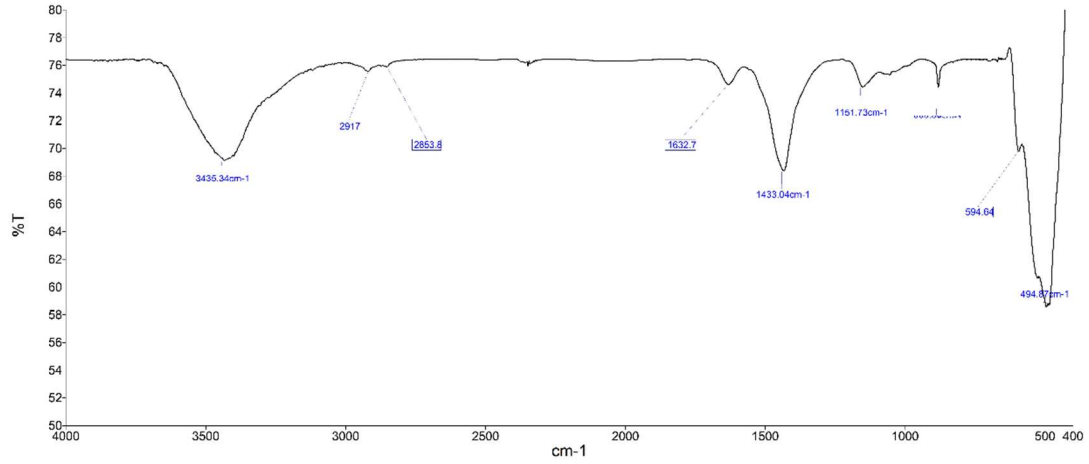
Spektrumda  $3435\text{ cm}^{-1}$  görülen titreşim hidroksil grubuna aittir. Ayrıca  $487\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen titreşim çinko oksit (Zn-O) grubuna ait titreşimdir (Widiarti, 2017). Kalsinasyon işleminin ardından yapıda bulunan organik gruplar uzaklaşmış ve saf ZnO nanolif yapıya ait pikler belirginleşmiştir.

### 4.2.3. CuO/ZnO nanoliflerinin FT-IR spektrumu

FTIR spektrumları, kurutulmuş PVA/Cu(Ac)<sub>2</sub>-Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifin ve CuO/ZnO nanolifin KBr ile tablet hazırlanarak ve FTIR spektrumu çekilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.5. PVA/Cu(Ac)<sub>2</sub>-Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifin FTIR spektrumu



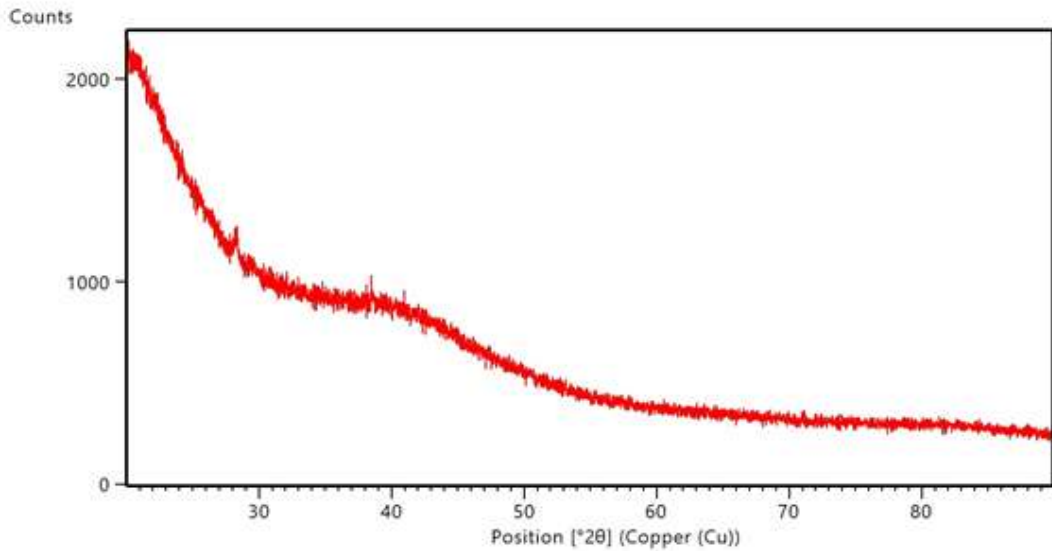
Şekil 4.6. CuO/ZnO nanolifin FTIR spektrumu

3435  $\text{cm}^{-1}$  görülen titreşim hidroksil grubuna aittir. 494  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen titreşim çinko oksit (ZnO) grubuna ait titreşimdir. Ayrıca 594  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyundaki titreşim CuO ait titreşimdir (Widiarti, 2017). Görülen bu iki pik yapıdaki CuO/ZnO metal nanoliflerin varlığını göstermektedir. Kalsinasyon işleminin ardından uzaklaşan organik gruplar ile elde edilen saf CuO/ZnO nanolife ait pikler belirgin hale gelmiştir.

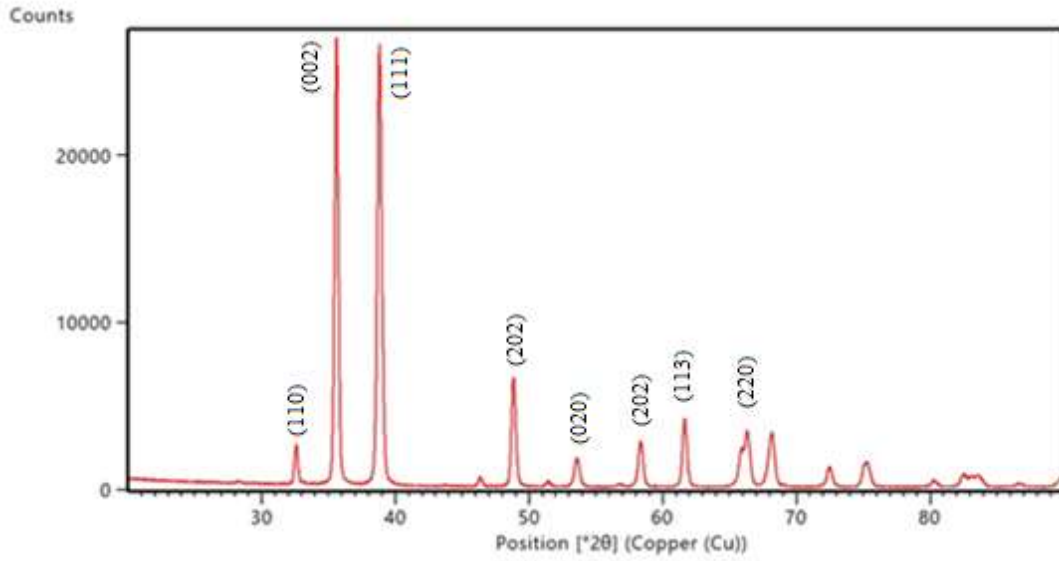
#### 4.2.4. CuO nanoliflerin XRD spektrumlarının incelenmesi

Elektro-çekme yöntemiyle elde edilen CuO nanoliflerin karakterizasyonu için toz X-ışını kırınımı spektroskopisi (XRD) kullanılmıştır. Elde edilen PVA/Cu(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanoliflerin ve ardından da kalsinasyon işlemi sonrası CuO nanoliflerin XRD ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Aşağıdaki şekil 4.7'de PVA/Cu(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifin XRD kırınım deseni ve şekil 4.8'de ise kalsinasyon işleminin ardından elde edilen CuO nanoliflerin X-ışını kırınım deseni alınmıştır.



Şekil 4.7. Kalsinasyon öncesi PVA/Cu(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni



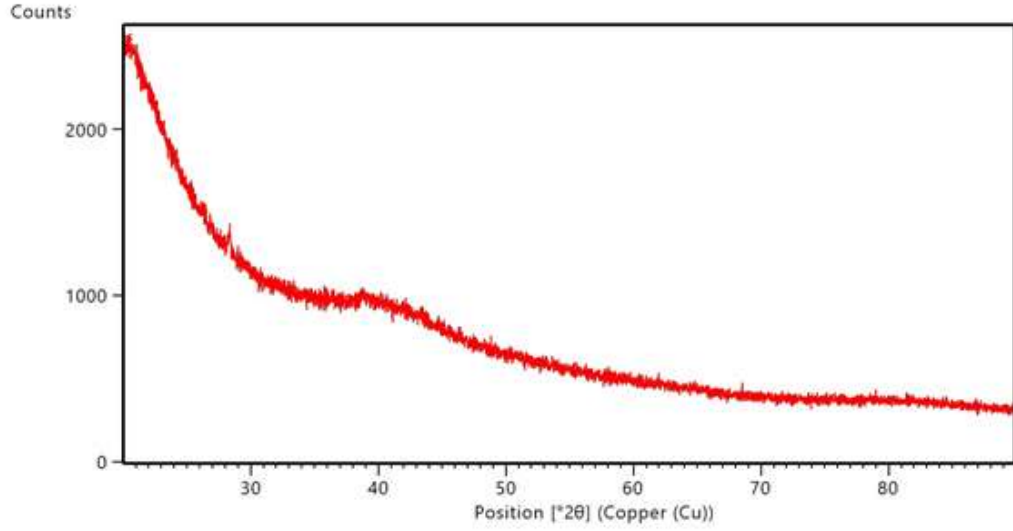
Şekil 4.8. Kalsinasyon sonrası CuO nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni

CuO nanolifine ait kırınım desenleri incelendiğinde,  $32,3^\circ(1\ 1\ 0)$ ,  $35,4^\circ(0\ 0\ 2)$ ,  $38,5^\circ(1\ 1\ 1)$ ,  $48,5^\circ(2\ 0\ 2)$ ,  $53,1^\circ(0\ 2\ 0)$ ,  $57,9^\circ(2\ 0\ 2)$ ,  $61,1^\circ(1\ 1\ 3)$  ve  $67,5^\circ(2\ 2\ 0)$   $2\theta$  değerlerinde gözlemlenen pikler CuO içeren nanoliflere aittir. Bu değerler literatür ile örtüşmektedir. (Vijayakumar, 2010)

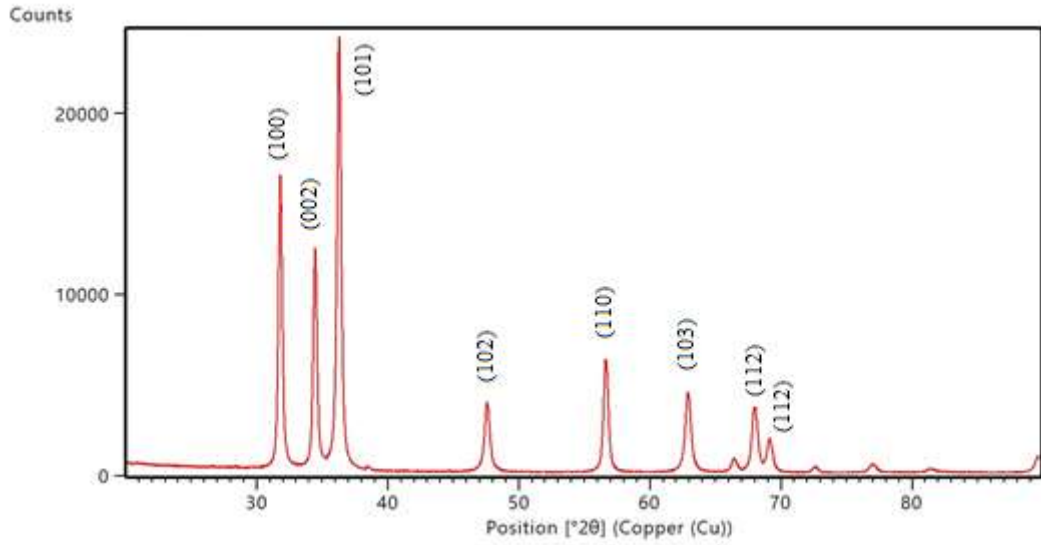
#### 4.2.5. ZnO nanoliflerin XRD spektrumlarının incelenmesi

Elektro-çekme yöntemiyle elde edilen ZnO nanoliflerin karakterizasyonu için toz X-ışını kırınımı spektroskopisi (XRD) kullanılmıştır. Elde edilen PVA/Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanoliflerin ve ardından da kalsinasyon işlemi sonrası ZnO nanoliflerin XRD ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Aşağıdaki Şekil 4.9’da kalsinasyon gerçekleştirilmemiş PVA/Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifin X-ışını kırınım deseni ve Şekil 4.10’da ise kalsinasyon işleminin ardından alınan ZnO nanolifinin X-ışını kırınım deseni gösterilmektedir.



Şekil 4.9. Kalsinasyon öncesi PVA/Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni



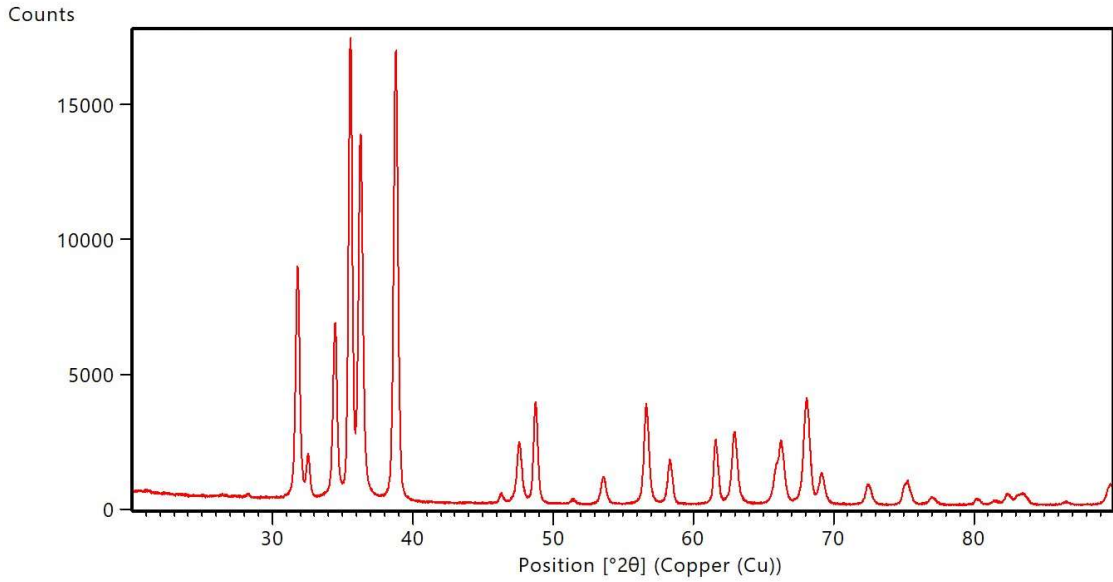
Şekil 4.10. Kalsinasyon sonrası ZnO nanolifine ait X-ışını kırınımı deseni

Kalsinasyon sonrası ZnO nanolifine ait toz XRD'den elde edilen kırınım deseni incelendiğinde 31,77° (1 0 0), 34,5° (0 0 2), 36,29° (1 0 1), 47,2° (1 0 2), 56,2° (1 1 0), 62,4° (1 0 3), 65,8° (1 1 2) ve 68,5° (1 1 2) 2θ değerlerinde gözlemlenen pikler ZnO içeren nanoliflere aittir. Bu değerler literatür ile örtüşmektedir. (Vijayakumar, 2010) Ayrıca 31,77°; 34,5° ve 36,29° keskin bu üç pik yüksek kristalinite ve nanopartiküllerin polikristal yapıda olduğunu göstermektedir. Dahası safsızlık içeren piklerin

gözlenmemesi de elde edilen ZnO nanoliflerin saf bir yapıda olduğunun göstergesidir (Ntsoaki, 2017).

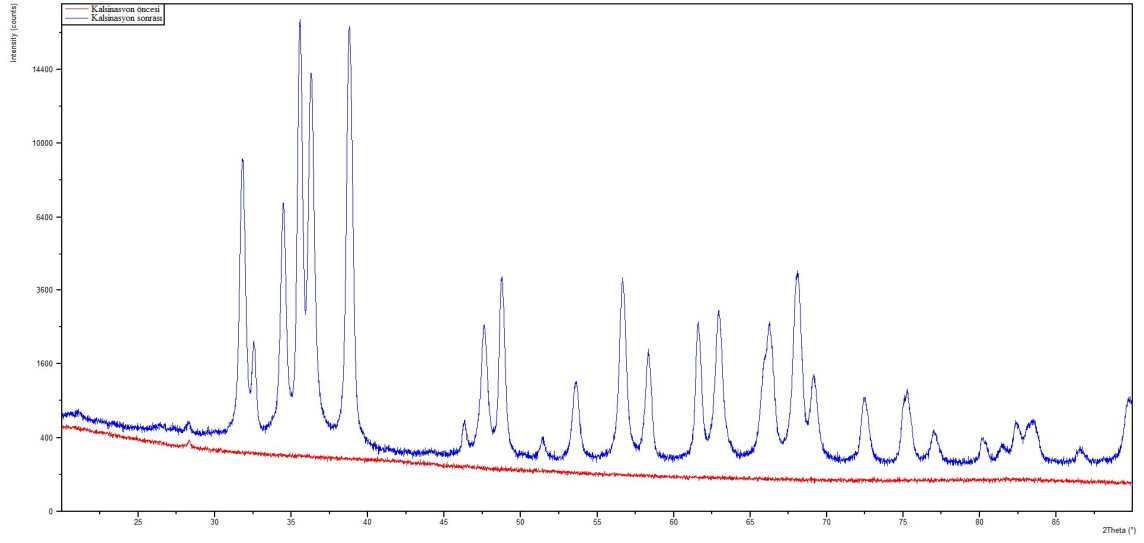
#### 4.2.6. CuO-ZnO nanoliflerinin XRD spektrumlarının incelenmesi

Elektro-çekme yöntemiyle elde edilen CuO-ZnO nanoliflerin karakterizasyonu için toz X-ışını kırınımı spektroskopisi (XRD) kullanılmıştır. Elde edilen nanoliflerin PVA/Cu(Ac)<sub>2</sub>/Zn(Ac)<sub>2</sub> kompozit nanolif ardından da kalsinasyon işlemi sonrası CuO/ZnO nanoliflerin XRD ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kırınım deseni Şekil 4.11’de gösterilmiştir.



Şekil 4.11. CuO-ZnO nanoliflerinin X-ışını kırınımı deseni

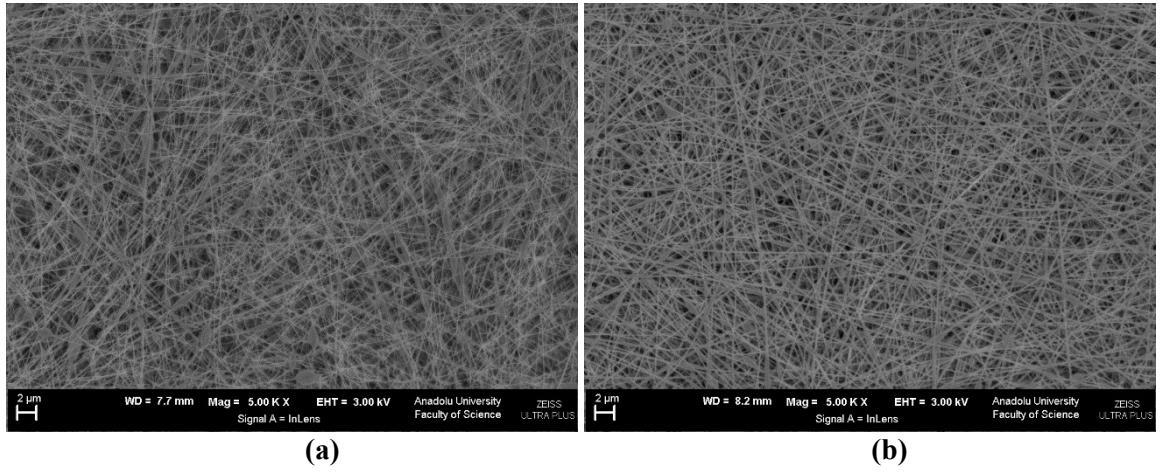
Ayrıca kalsinasyon işlemi yapılmadan ve kalsinasyon işlemi gerçekleştirildikten sonraki kristal yapıdaki değişiklikleri gösteren spektrumda Şekil 4.12’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Her iki spektrumda da görülen 28,3° (2θ) değeri polimerin yapısından gelmektedir. Kalsinasyon öncesine ait herhangi bir pik olmayışı organik fazın kristal yapıda olmamasından ve ayrıca polimerin amorf yapısından kaynaklanmaktadır.



**Şekil 4.12.** Kalsinasyon öncesi ve kalsinasyon sonrasına ait CuO/ZnO nanolifin X-ışını kırınımı deseni

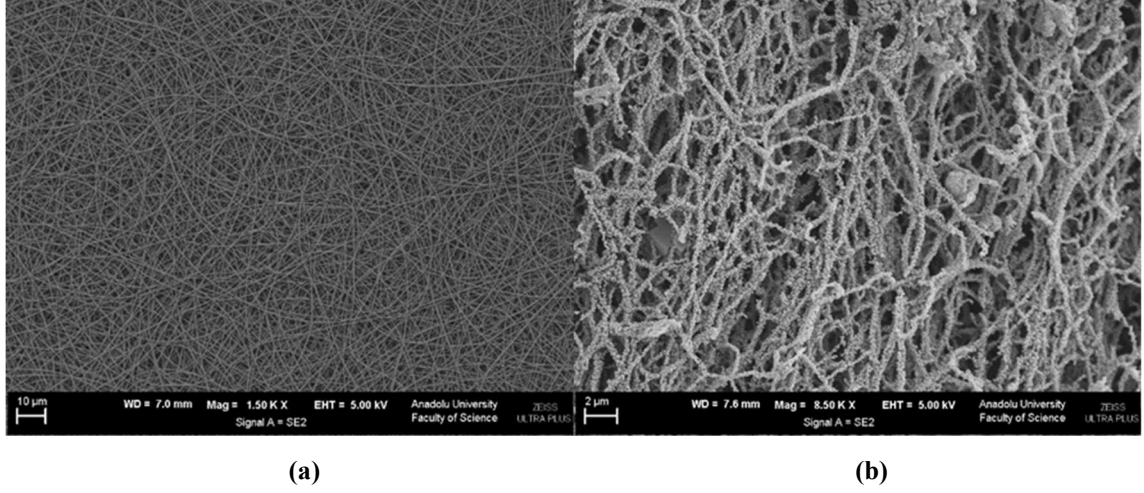
### 4.3. Nanoliflerin SEM Görüntüleri

Üretilen CuO, ZnO ve CuO/ZnO nanoliflere ait SEM görüntüleri Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’de verilmiştir.



**Şekil 4.13.** (a) CuO nanolifi kalsinasyon öncesi SEM görüntüsü, (b) ZnO nanolifi kalsinasyon öncesi SEM görüntüsü

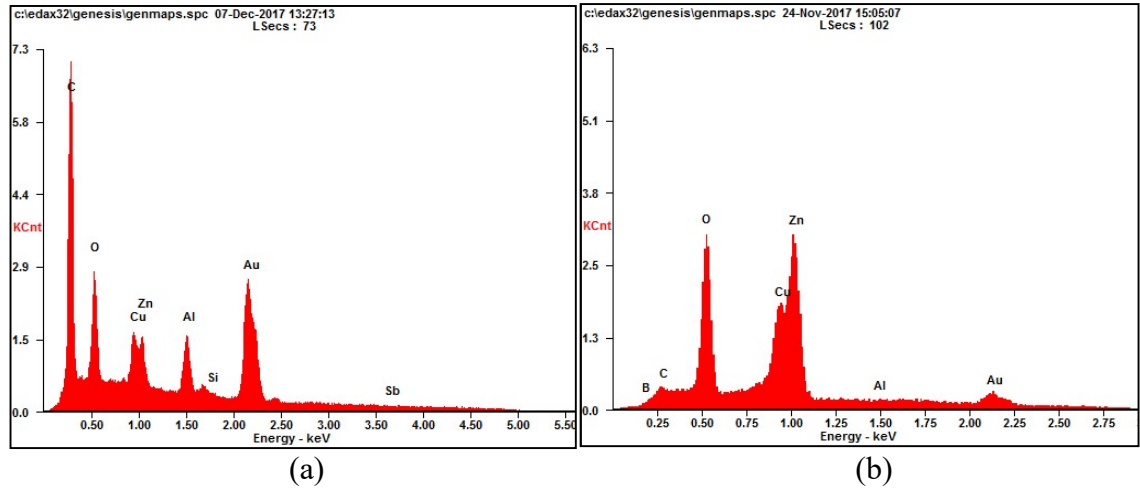




Şekil 4.14. (a)  $CuO/ZnO$  nanolifine ait kalsinasyon öncesi SEM görüntüsü, (b)  $CuO/ZnO$  nanolifine ait kalsinasyon sonrasında SEM görüntüsü

#### 4.4. $CuO/ZnO$ Nanolifine ait EDS sonuçları

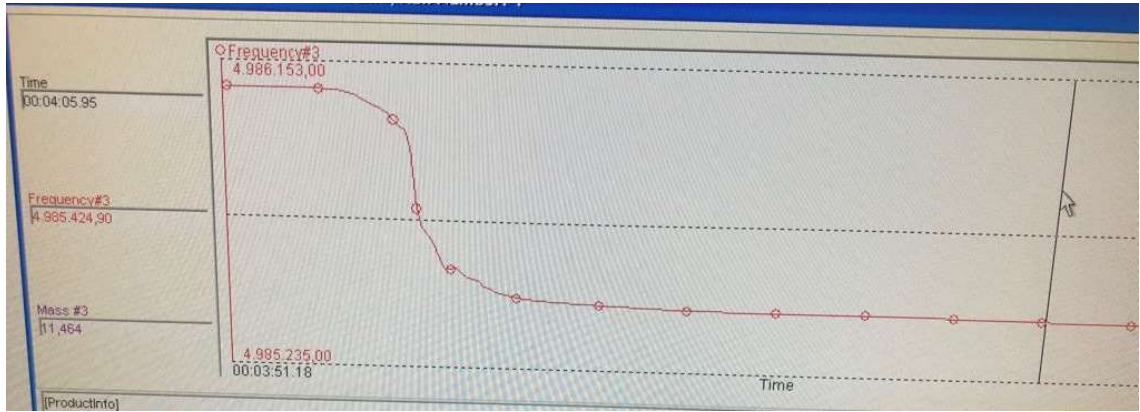
$CuO/ZnO$  karışımından elde edilen nanoliflerin kalsinasyon sonrası 3-GPTMS (3-Glisidiloksipropil trimetoksisilan) modifikasyonu sonrası ve ardından 3-APBA (3-amino fenil boronik asit) ile immobilizasyonu sonrası elde edilen EDS sonuçları Şekil 4.5’de gösterilmiştir.



Şekil 4.15. EDS sonuçları (a) 3-GPTMS modifikasyonu sonrası, (b) 3-APBA immobilizasyonu ardından

#### 4.5. QCM Sensör ile İlgili Elde Edilen Bulgular

Modifiye edilmiş nanolif ile kaplanan QCM sensör yüzeyi elektrot tutucusuna yerleştirilmiş ve farklı derişimlerde dopamin çözeltisi ile etkileşimleri incelenmiştir. Bunun için dopaminin 0,1 – 100 nM derişim aralığında değişen sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Analitin elektrot yüzeyiyle etkileştikten sonraki frekans değerinin değişimi ölçülmüştür. Ölçüm sonucunda artan kütle miktarına bağlı olarak elde edilen frekans değerinde beklenildiği gibi bir azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca bu azalmanın daha büyük derişimlere çıkıldığında arttığı gözlenmektedir. Bu frekans değerindeki azalmanın nedeninin dopamin ile 3-APBA modifiye nanolifleri arasındaki bağlanmadan kaynaklı elektrot yüzeyindeki kütle artışından meydana geldiğini göstermektedir. Bu bağlanma neticesinde artan kütle miktarına karşılık ölçülen frekansta azalma gözlenmiştir. Örneğin, Şekil 4.16'da 1 nM Dopamin ile QCM etkileşimine ait sensogram gösterilmiştir.

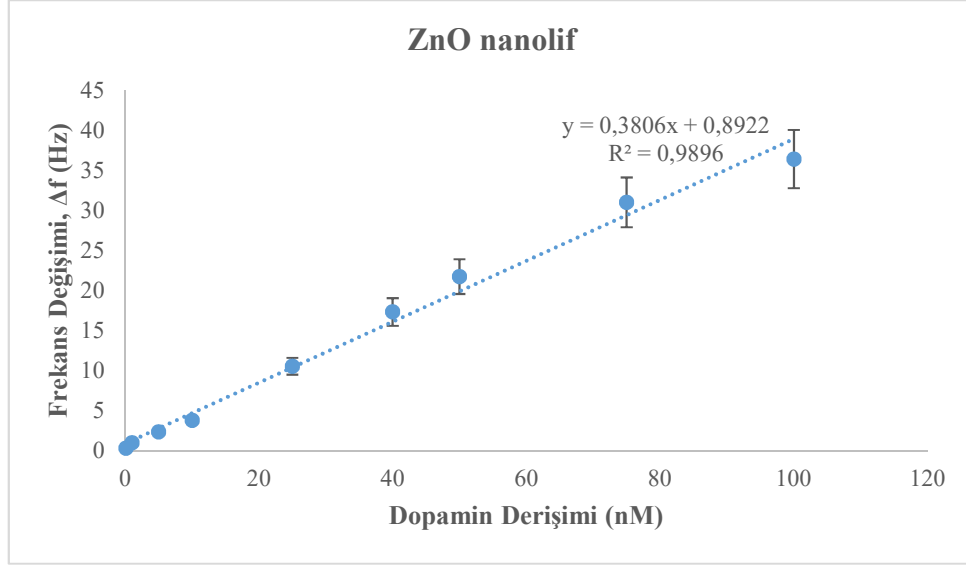


Şekil 4.16. 1 nM Dopamin ile QCM etkileşimine ait sensogram

##### 4.5.1. ZnO içeren nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri

ZnO metal oksit içeren nanoliflerin üretim aşamasının ardından elde edilen metal oksit nanoliflerin kuvars kristal mikro terazi sistemi ile ölçüm işlemleri gerçekleştirilmiştir. Ölçümler QCM'de, sürekli akış sistemi ile akış hızı 0,1 mL/dk olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Öncelikle çinko oksit ile hazırlanmış nanoliflerin performans ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ardından 3-APBA modifikasyonu ile aynı derişim taramaları için ölçümler alınmış, elde edilen veriler ile kıyaslamalar yapılmıştır.

Elektrot dopamin ile etkileştiğinde frekans değerinde azalma meydana gelmiştir. Ölçümler devam ettirilip daha yüksek derişimlere çıkıldığında ise sensöre bağlanan artan madde miktarı sebebiyle negatif yöndeki frekans azalmasındaki değişim miktarı artmıştır. ZnO nanolif içeren sensörün ölçümünden elde edilen derişime karşı frekans değişimi grafiği Şekil 4.17’da verilmiştir.



Şekil 4.17. QCM sensörde ZnO içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği

Kalibrasyon doğrusundan elde edilen regresyon katsayısı ( $R^2$ ) 0,9896 olarak bulunmuştur.

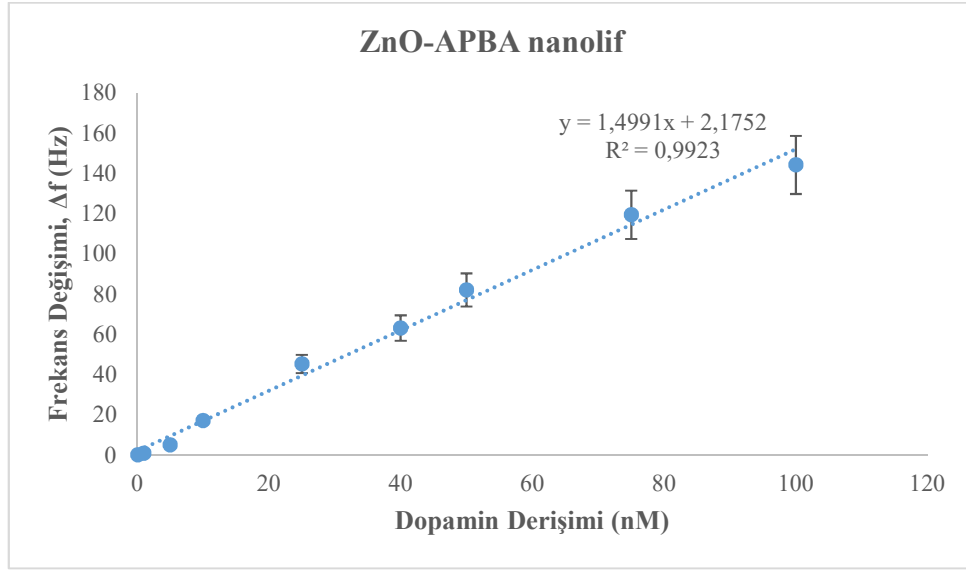
LOD (gözlenebilme sınırı) ve LOQ (tayin sınırı) hesaplanması amacıyla blank çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda LOD değeri  $1,26 \times 10^{-10}$  M; LOQ değeri ise  $4,2 \times 10^{-10}$  olarak bulunmuştur.

#### 4.5.2. ZnO-APBA modifiye nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri

Çinko oksit nanoliflerin 3-APBA ile modifikasyonları ardından elde edilen nanoliflerin QCM sensör ile performans ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen

sonuçlar 3-APBA ile modifiye edilmemiş sensör sonuçları ile kıyaslanmıştır. Ölçümler QCM ile 0,1 ml/dk akış hızında sürekli akış sistemiyle gerçekleştirilmiştir.

Elektrot dopamin çözeltisi ile etkileştiğinde frekans değerinde azalma meydana gelmiştir. Ölçümler devam ettirilip daha yüksek derişimlere çıkıldığında ise sensöre bağlanan madde miktarının artması sebebiyle negatif yöndeki frekans azalmasındaki değişim miktarı artmıştır. ZnO-APBA nanolif içeren sensörün ölçümünden elde edilen derişime karşı frekans değişimi grafiği Şekil 4.18’de verilmiştir.



Şekil 4.18. QCM sensörde ZnO-APBA içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği

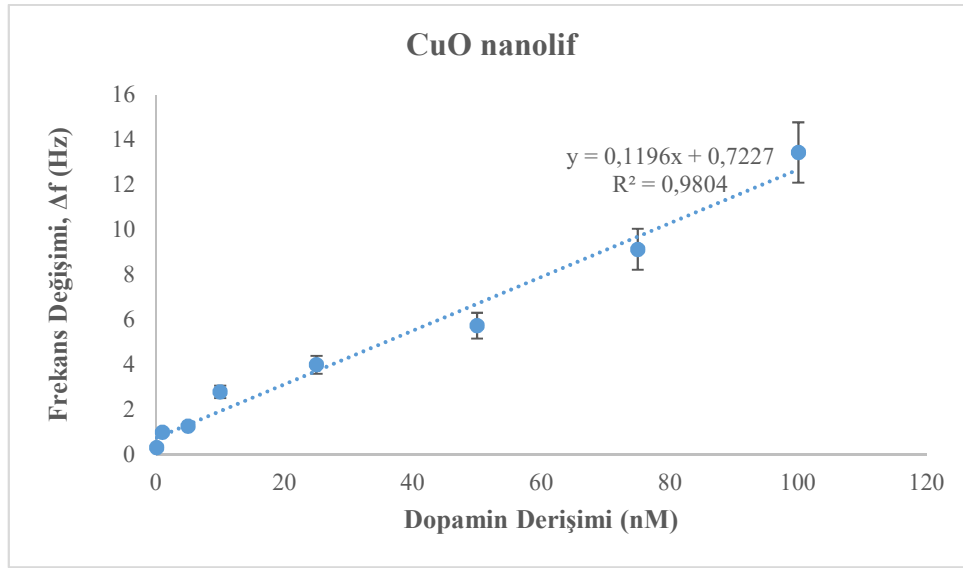
Kalibrasyon doğrusundan elde edilen regresyon katsayısı ( $R^2$ ) 0,9923 olarak bulunmuştur.

LOD ve LOQ hesaplanması amacıyla blank çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda LOD değeri  $3,2 \times 10^{-11}$  M; LOQ değeri ise  $1,06 \times 10^{-10}$  M olarak bulunmuştur.

### 4.5.3. CuO nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri

Ölçümler QCM ile 0,1 ml/dk akış hızında sürekli akış sistemiyle gerçekleştirilmiştir. İlk olarak bakır oksit ile hazırlanmış nanoliflerin performans ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 3-APBA modifikasyonu yapılmış sensör elektrot ile aynı derişim taramaları için ölçümler alınmış, elde edilen veriler ile kıyaslamalar yapılmıştır.

Elektrot dopamin çözeltisi ile etkileştiğinde frekans değerinde azalma meydana gelmiştir. Ölçümler devam ettirilip daha yüksek derişimlere çıkıldığında ise sensöre bağlanan artan madde miktarı sebebiyle negatif yöndeki frekans azalmasındaki değişim miktarı artmıştır. CuO nanolif içeren sensörün ölçümünden elde edilen derişime karşı frekans değişimi grafiği Şekil 4.19'da verilmiştir.



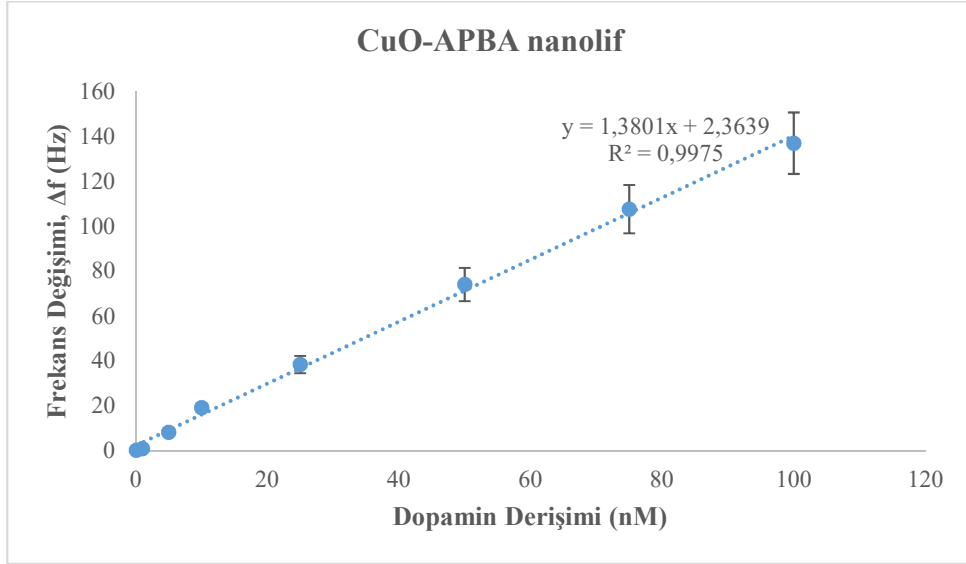
Şekil 4.19. QCM sensörde ZnO içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği

LOD ve LOQ hesaplanması amacıyla blank çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda LOD değeri  $4,01 \times 10^{-10}$  M; LOQ değeri ise  $1,34 \times 10^{-9}$  M olarak bulunmuştur.

#### 4.5.4. CuO-APBA nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri

Bakır oksit nanoliflerin 3-APBA ile modifikasyonları ardından elde edilen nanoliflerin QCM sensör ile performans ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ölçümler QCM ile 0,1 ml/dk akış hızında sürekli akış sistemiyle gerçekleştirilmiştir.

Elektrot dopamin çözeltisi ile etkileştiğinde frekans değerinde azalma meydana gelmiştir. Ölçümler devam ettirilip daha yüksek derişimlere çıkıldığında ise sensöre bağlanan artan madde miktarı sebebiyle negatif yöndeki frekans azalmasındaki değişim miktarı artmıştır. CuO-APBA nanolif içeren sensörün ölçümünden elde edilen derişime karşı frekans değişimi grafiği Şekil 4.20’de verilmiştir.



Şekil 4.20. QCM sensörde CuO-APBA içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği

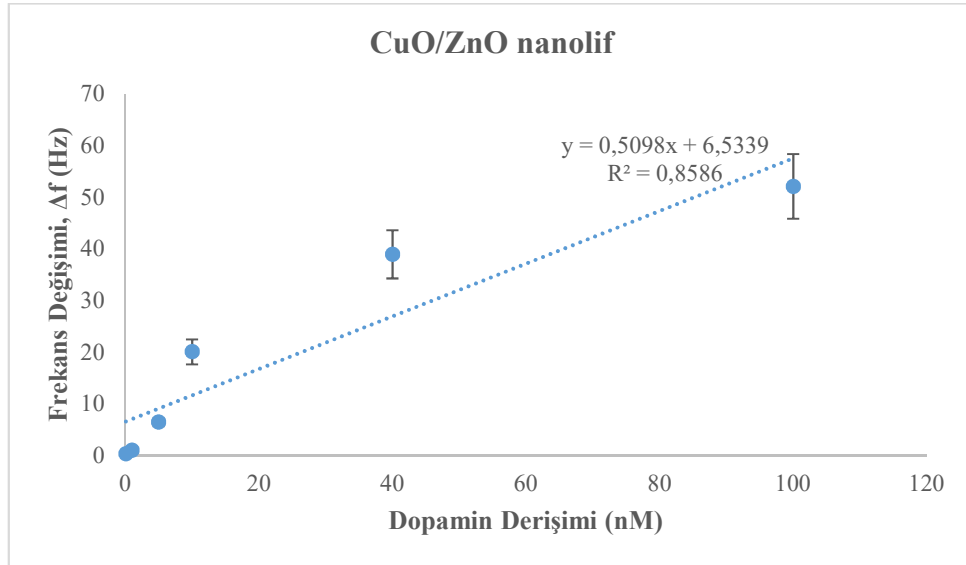
Kalibrasyon doğrusundan elde edilen regresyon katsayısı ( $R^2$ ) 0,9975 olarak bulunmuştur.

LOD ve LOQ hesaplanması amacıyla blank çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda LOD değeri  $3,47 \times 10^{-11}$  M ; LOQ değeri ise  $1,16 \times 10^{-10}$  M olarak bulunmuştur.

#### 4.5.5. CuO/ZnO nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri

Bakır oksit ve çinko oksit içeren nanoliflerin QCM sensör ile performans ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümlerden elde edilen sonuçlar, sensör elektrotların 3-APBA ile modifiye edilmiş halleri ile kıyaslanmıştır. Ölçümler QCM ile 0,1 ml/dk akış hızında sürekli akış sistemiyle gerçekleştirilmiştir.

Elektrot dopamin ile etkileştiğinde frekans değerinde azalma meydana gelmiştir. Ölçümler devam ettirilip daha yüksek derişimlere çıkıldığında ise sensöre bağlanan madde miktarının artması sebebiyle negatif yöndeki frekans azalmasındaki değişim miktarı artmıştır. CuO/ZnO nanolif içeren sensörün ölçümünden elde edilen derişime karşı frekans değişimi grafiği Şekil 4.21’de verilmiştir.



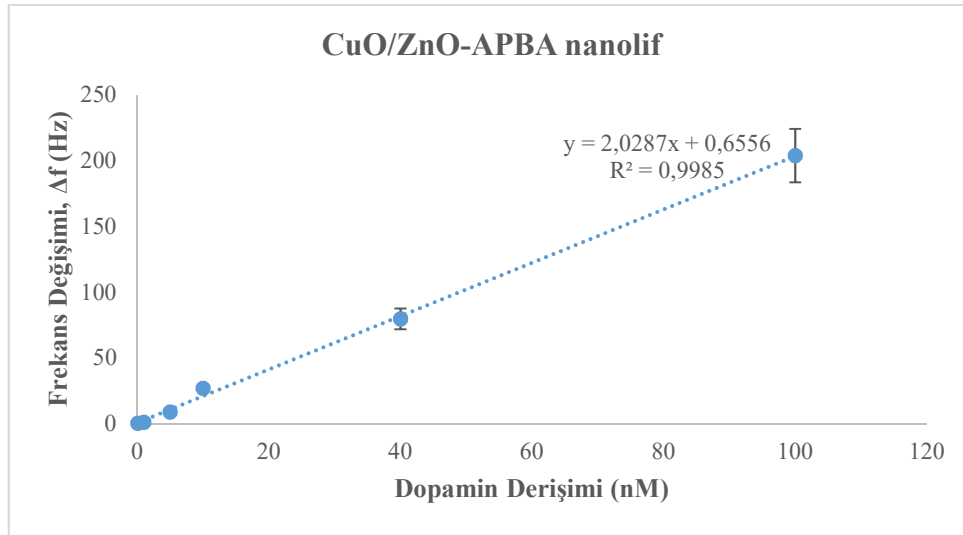
Şekil 4.21. QCM sensörde CuO/ZnO içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği

Kalibrasyon doğrusundan elde edilen regresyon katsayısı ( $R^2$ ) 0,8586 olarak bulunmuştur. Regresyon katsayısı düşük olduğu için LOD ve LOQ değerleri hesaplanmamıştır.

#### 4.5.6. CuO/ZnO-APBA modifiye nanolif ile elde edilen QCM ölçümleri

Bakır oksit ve çinko oksit içeren nanoliflerin 3-amino fenil boronik asit ile modifikasyonları ardından elde edilen nanoliflerin QCM sensör ile performans ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler modifikasyon yapılmamış sensör elektrottan elde edilen sonuçlar ile kıyaslanmıştır. Ölçümler QCM ile 0,1 ml/dk akış hızında sürekli akış sistemiyle gerçekleştirilmiştir.

Elektrot dopamin ile etkileştiğinde frekans değerinde azalma meydana gelmiştir. Ölçümler devam ettirilip daha yüksek derişimlere çıkıldığında ise sensöre bağlanan madde miktarının artması sebebiyle negatif yöndeki frekans azalmasındaki değişim miktarı artmıştır. CuO/ZnO-APBA nanolif içeren sensörün ölçümünden elde edilen derişime karşı frekans değişimi grafiği Şekil 4.22’de verilmiştir.



Şekil 4.22. QCM sensörde CuO/ZnO-APBA içeren nanolifin dopamin çözeltilerine ait kalibrasyon grafiği

Kalibrasyon doğrusundan elde edilen regresyon katsayısı ( $R^2$ ) 0,9985 olarak bulunmuştur.

LOD ve LOQ hesaplanması amacıyla blank çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması  $1,3 \times 10^{-3}$ , standart sapması ise 0,016 olarak hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda LOD değeri  $2 \times 10^{-11}$  M; LOQ değeri ise  $1,6 \times 10^{-10}$  M olarak bulunmuştur.



#### 4.6. ZnO, CuO ve ZnO-CuO nanolif modifiye QCM Sensörlerin Sentetik idrar Örneklerinde Dopamin Tayini için Kullanımı

Wilsenach ve diğerlerinin yayınlamış oldukları makalede belirtildiği gibi sentetik idrar hazırlanmıştır. Sentetik idrarın içeriğini belirten Tablo 4.1’de verilmiştir. Hazırlanan bu sentetik idrar çözeltilerine belirli miktarda dopamin ilave edilerek derişimi 33,3nM olan dopamin çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan dopamin içeren sentetik idrar çözeltisi ile QCM sensörün çalışma performansları test edilmiş. Elde edilen sonuçların bağıl hata ve bağıl yüzde hataları hesaplanmıştır.

**Tablo 4.1.** Sentetik idrar içeriği (Wilsenach, 2007).

Sentetik İdrar İçeriği		
Tuz	g/L	mM
CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	0,65	4,4
MgCl <sub>2</sub> 6H <sub>2</sub> O	0,65	3,2
NaCl	4,6	78,7
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2,3	16,2
Na <sub>3</sub> citrate 2H <sub>2</sub> O	0,65	2,6
Na <sub>2</sub> -(COO) <sub>2</sub>	0,02	0,15
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	4,2	30,9
KCl	1,6	21,5
NH <sub>4</sub> Cl	1	18,7
NH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> (üre)	25	417
C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O (kreatinin)	1,1	9,7

##### 4.6.1. ZnO içeren QCM elektrotun performans çalışması

Hazırlanan sentetik idrar çözeltisine belirli miktarda dopamin ilave edilerek derişimi 33 nM olan dopamin çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti QCM sensöre okutulmuştur. Sensörle etkilenen madde miktarıyla orantılı bir şekilde sistemin frekansında bir azalma gözlemlenmiştir. Ölçülen frekans değişimi ( $\Delta f$ ) 11,18 Hz’dir. Bu değer, ZnO içeren QCM elektroduna ait kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak deneysel olarak okunan değer hesaplanmıştır. Hesaplanan deneysel veri ve gerçek derişim değeri kullanılarak % bağıl hata hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** ZnO içeren QCM sensörün % Bağlı Hata Verisi

Ölçülen Değer	Beklenen Değer	Bağlı Hata	% Bağlı Hata
27,03	33,3	0,23	20

#### 4.6.2. ZnO-APBA modifiye QCM elektrotun performans çalışması

Hazırlanan sentetik idrar çözeltilerine belirli miktarda dopamin ilave edilerek derişimi 33,3nM olan dopamin çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan dopamin içeren sentetik idrar çözeltisi ile QCM sensörün çalışma performansları test edilmiş. Sensörle etkilenen madde miktarıyla orantılı bir şekilde sistemin frekansında bir azalma gözlemlenmiştir. Ölçülen frekans derişimi ( $\Delta f$ ) 52,17 Hz'dir. Bu değer ZnO-APBA modifiye QCM elektrotuna ait kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak deneysel olarak okunan değer hesaplanmıştır. Hesaplanan deneysel veri ve gerçek derişim değeri kullanılarak % bağlı hata hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.3'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.3.** ZnO-APBA içeren QCM sensörün % Bağlı Hata Verisi

Ölçülen Değer	Beklenen Değer	Bağlı Hata	% Bağlı Hata
33,35	33,3	0,001	0,1

#### 4.6.3. CuO içeren QCM elektrotun performans çalışması

Hazırlanan bu sentetik idrar çözeltilerine belirli miktarda dopamin ilave edilerek derişimi 33,3nM olan dopamin çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan dopamin içeren sentetik idrar çözeltisi ile QCM sensörün çalışma performansları test edilmiş. Sensörle etkilenen madde miktarıyla orantılı bir şekilde sistemin frekansında bir azalma

gözlemlenmiştir. Ölçülen frekans değişimi ( $\Delta f$ ) 4,62 Hz'dir. Bu değer, CuO içeren QCM elektroduna ait kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak deneysel olarak okunan değer hesaplanmıştır. Hesaplanan deneysel veri ve gerçek derişim değeri kullanılarak % bağıl hata hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.4'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.4.** *CuO içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi*

<b>Ölçülen Değer</b>	<b>Beklenen Değer</b>	<b>Bağıl Hata</b>	<b>% Bağıl Hata</b>
32,58	33,3	0,022	2,2

#### **4.6.4. CuO-APBA içeren QCM elektrotun performans çalışması**

Hazırlanan sentetik idrar çözeltilerine belirli miktarda dopamin ilave edilerek derişimi 33,3nM olan dopamin çözeltisi hazırlanmıştır. Sensörle etkilenen madde miktarıyla orantılı bir şekilde sistemin frekansında bir azalma gözlemlenmiştir. Ölçülen frekans değişimi ( $\Delta f$ ) 49,28 Hz'dir. Bu değer, CuO-APBA içeren QCM elektroduna ait kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak deneysel olarak okunan değer hesaplanmıştır. Hesaplanan deneysel veri ve gerçek derişim değeri kullanılarak % bağıl hata hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.5'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.5.** *CuO-APBA içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi*

<b>Ölçülen Değer</b>	<b>Beklenen Değer</b>	<b>Bağıl Hata</b>	<b>% Bağıl Hata</b>
33,99	33,3	0,0203	2,03

#### 4.6.5. CuO/ZnO içeren QCM elektrotun performans çalışması

Hazırlanan bu sentetik idrar çözeltilerine belirli miktarda dopamin ilave edilerek derişimi 33,3nM olan dopamin çözeltisi hazırlanmıştır. Sensörle etkilenen madde miktarıyla orantılı bir şekilde sistemin frekansında bir azalma gözlemlenmiştir. Ölçülen frekans değişimi ( $\Delta f$ ) 25,36 Hz'dir. Bu değer, CuO/ZnO içeren QCM elektroduna ait kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak okunan değer hesaplanmıştır. Deneysel veri ve gerçek derişim değeri kullanılarak % bağıl hata hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** *CuO/ZnO içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi*

Ölçülen Değer	Beklenen Değer	Bağıl Hata	% Bağıl Hata
36,92	33,3	0,09	9

#### 4.6.6. CuO/ZnO-APBA modifiye QCM elektrotun performans çalışması

Hazırlanan ve son derişimi 33 nM olan dopamin içeren sentetik üre çözeltisi QCM sensöre okutulmuştur. Sensörle etkilenen madde miktarıyla orantılı bir şekilde sistemin frekansında bir azalma gözlemlenmiştir. Ölçülen frekans değişimi ( $\Delta f$ ) 66,61 Hz'dir. Bu değer, CuO/ZnO-APBA modifiye QCM elektroduna ait kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak okunan değer hesaplanmıştır. Deneysel veri ve gerçek derişim değeri kullanılarak % bağıl hata hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** *CuO/ZnO-APBA içeren QCM sensörün % Bağıl Hata Verisi*

Ölçülen Değer	Beklenen Değer	Bağıl Hata	% Bağıl Hata
32,51	33,3	0,02	2

#### 4.7. Adsorbsiyon İzotermi

Adsorpsiyon izotermi, her bir dopamin molekülünün adsorbentle etkileşimini karakterize etmek için kullanılmıştır. Moleküllerin adsorbentle etkileşimini karakterize etmek için Langmuir, Freundlich ve Langmuir-Freundlich adsorpsiyon modelleri uygulanmıştır. Elde edilen izoterm Şekil 4.23 - 4.39'da gösterilmiştir.

Langmuir doğru denkleminin çizilebilmesi için Eşitlik (4.1)'den yararlanılmıştır.

$$\frac{1}{\Delta m} = \frac{K_D}{\Delta m_{max}} \frac{1}{C} + \frac{1}{\Delta m_{max}} \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte;

$K_L$ : Langmuir bağlanma sabiti

$\Delta m$ : Elektrot yüzeyinde değişen kütle miktarı

$\Delta m_{max}$ : Elektrot yüzeyindeki maksimum kütle artışı

$C$ : Dopamin çözeltisinin derişimi

$K_L$  değerini hesaplamak için  $1/\Delta m(\mu g)$  değerine karşı  $1/C (M^{-1})$  grafiğe geçirilmiştir.

Freundlich doğru denkleminin çizilebilmesi için Eşitlik (4.2) kullanılmıştır.

$$\ln \Delta m = \frac{1}{n} \ln C + \ln K_F \quad (4.2)$$

Bu eşitlikte;

$K_F$ : Freundlich sabiti

$C$ : Dopamin çözeltisinin derişimi

$n$ : Adsorpsiyon kuvvetinin büyüklüğü ve adsorban alanı enerji dağılımı

$\Delta m$ : Elektrotta gerçekleşen kütle artışı

Langmuir-Freundlich doğru denkleminin çizilebilmesi için Eşitlik (4.3) kullanılmıştır.

$$\frac{1}{\Delta m} = \frac{K_D}{\Delta m_{max}} \frac{1}{C^{1/n}} + \frac{1}{\Delta m_{max}} \quad (4.3)$$

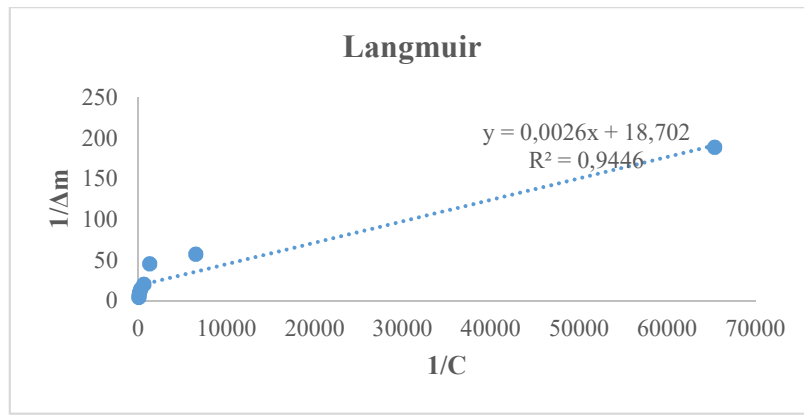
C: Dopamin çözeltisinin derişimi

n: Adsorpsiyon kuvvetinin büyüklüğü ve adsorban alanı enerji dağılımı

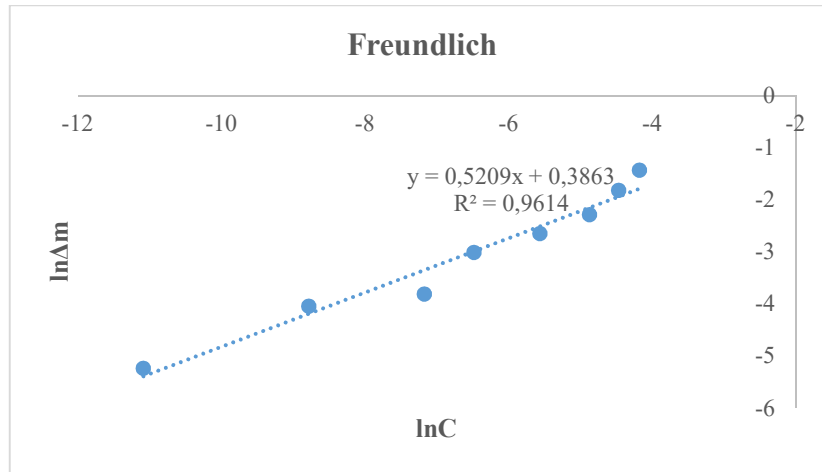
$\Delta m$ : Elektrotta gerçekleşen kütle artışı

$K_A$ : Bileşme sabiti

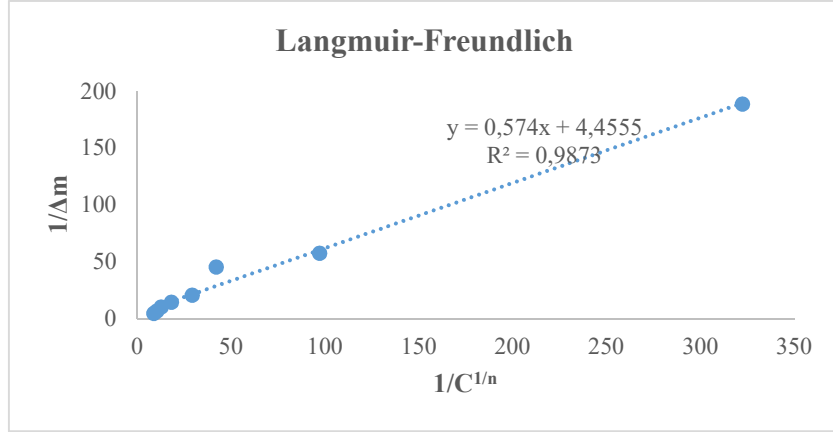
$K_D$ : Ayrışma sabiti



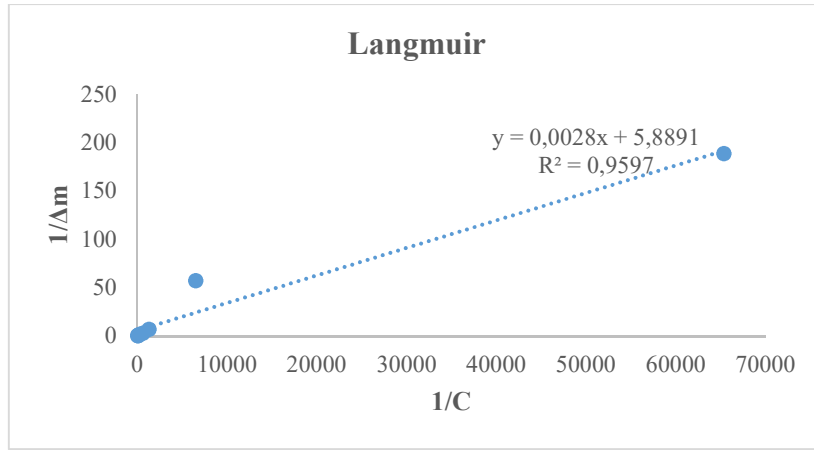
Şekil 4.23. CuO nanolif için Langmuir izotermi



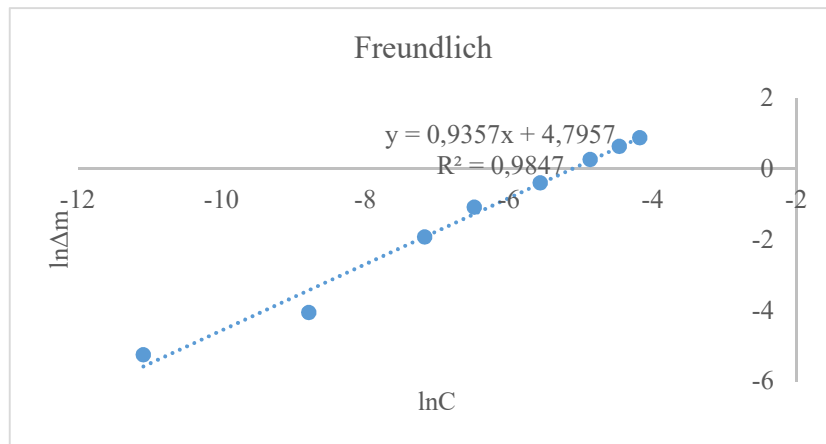
Şekil 4.24. CuO nanolif için Freundlich izotermi



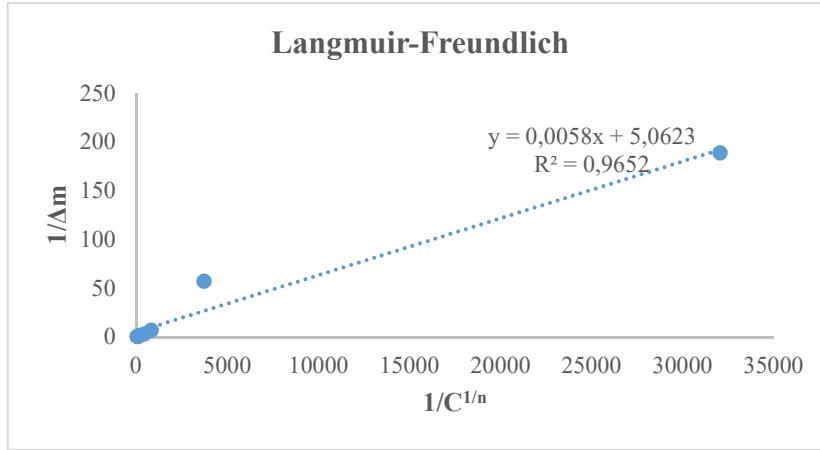
**Şekil 4.25.** *CuO nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi*



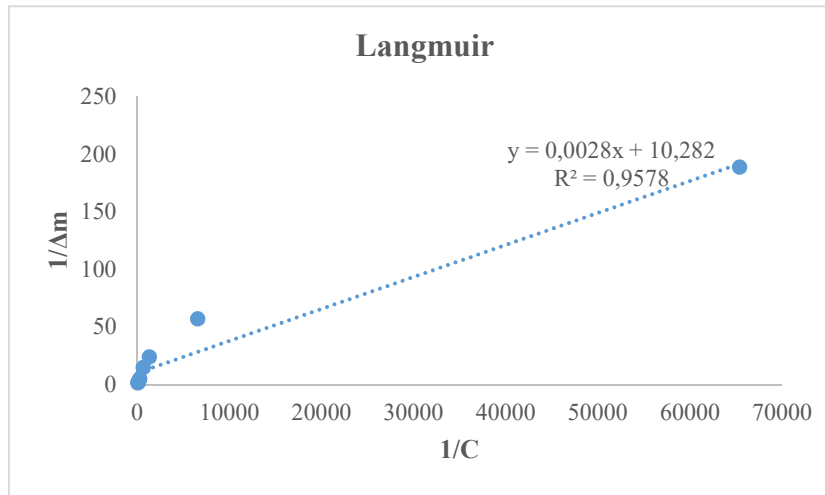
**Şekil 4.26.** *CuO-APBA nanolif için Langmuir izotermi*



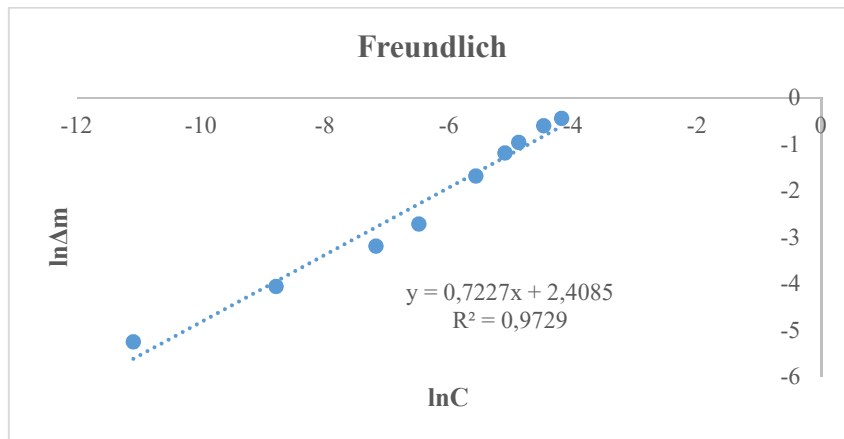
**Şekil 4.27.** *CuO-APBA nanolif için Freundlich izotermi*



**Şekil 4.28.** *CuO-APBA nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi*

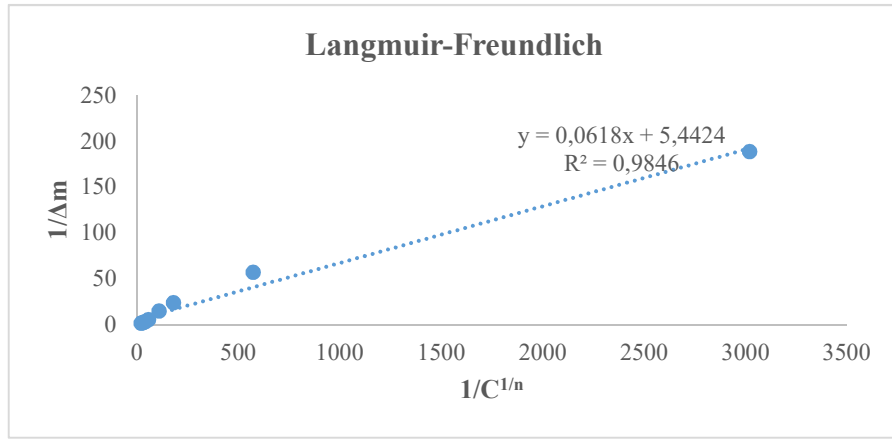


**Şekil 4.29.** *ZnO nanolif için Langmuir izotermi*

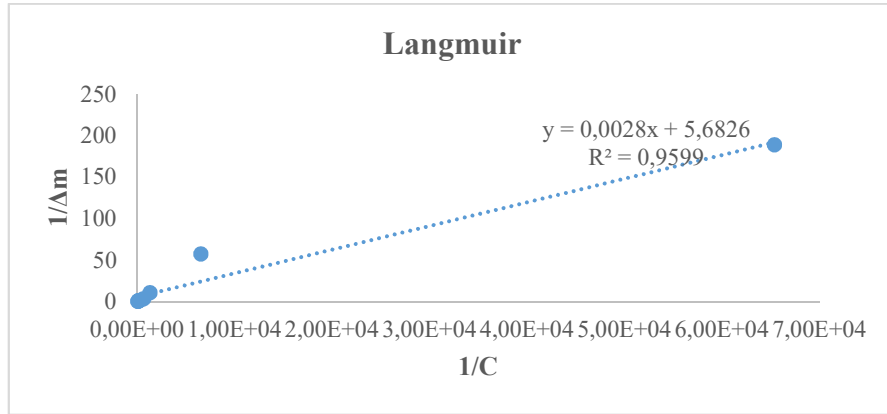


**Şekil 4.30.** *ZnO nanolif için Freundlich izotermi*

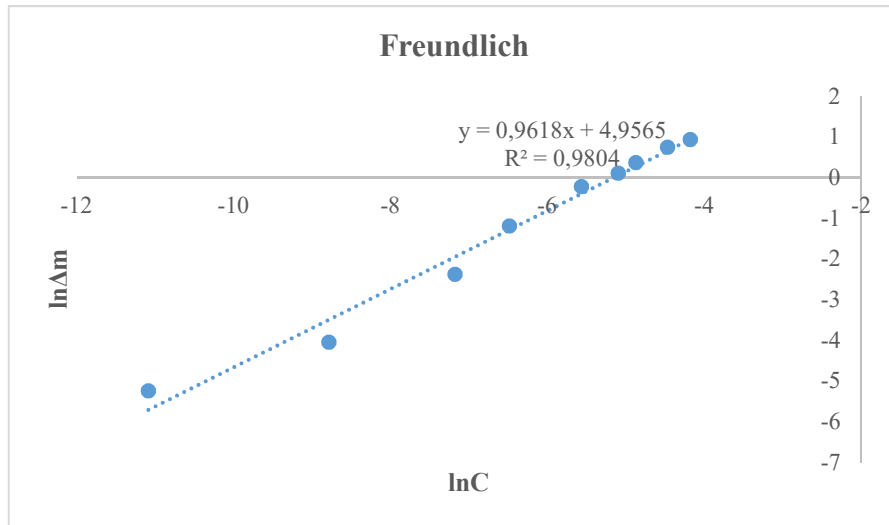




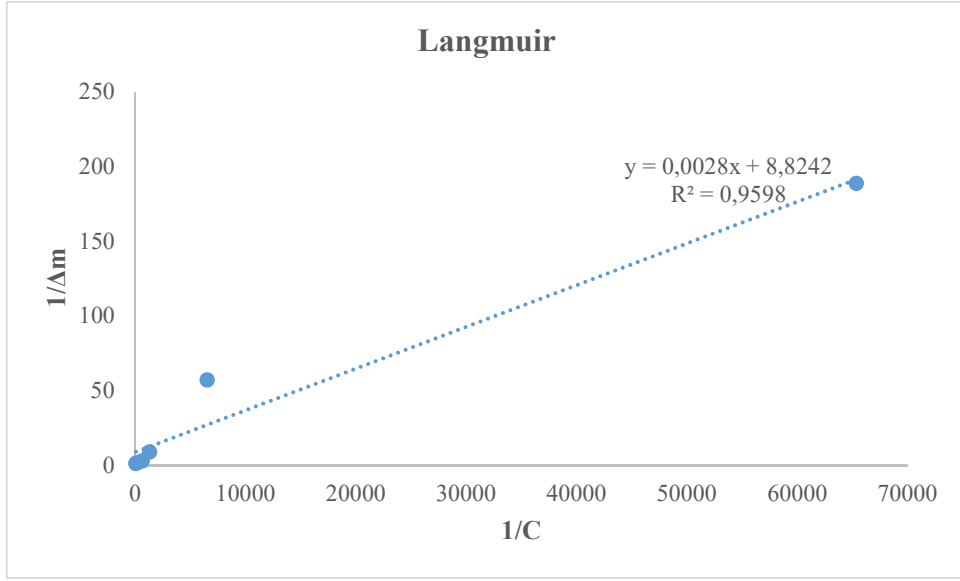
**Şekil 4.31.** ZnO nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi



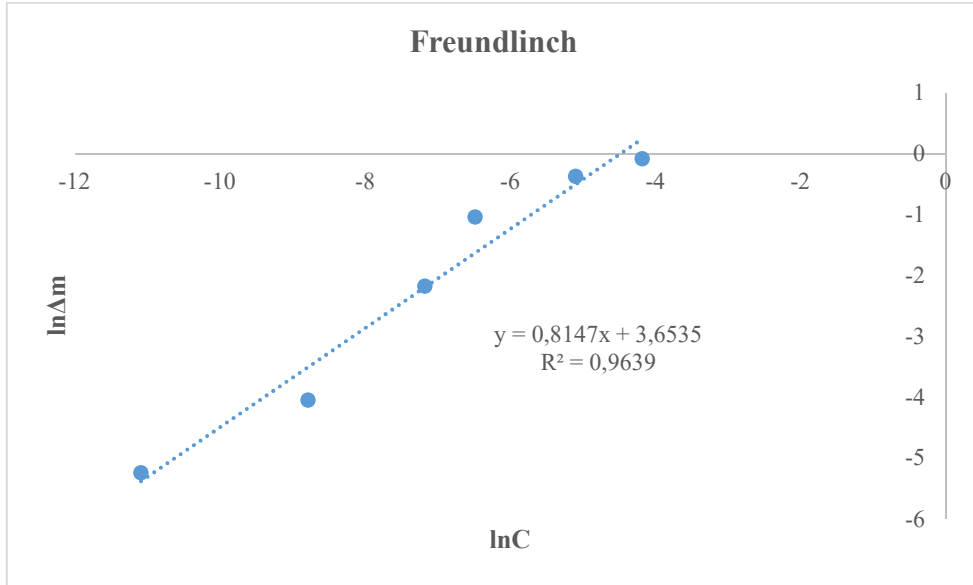
**Şekil 4.32.** ZnO-APBA nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi



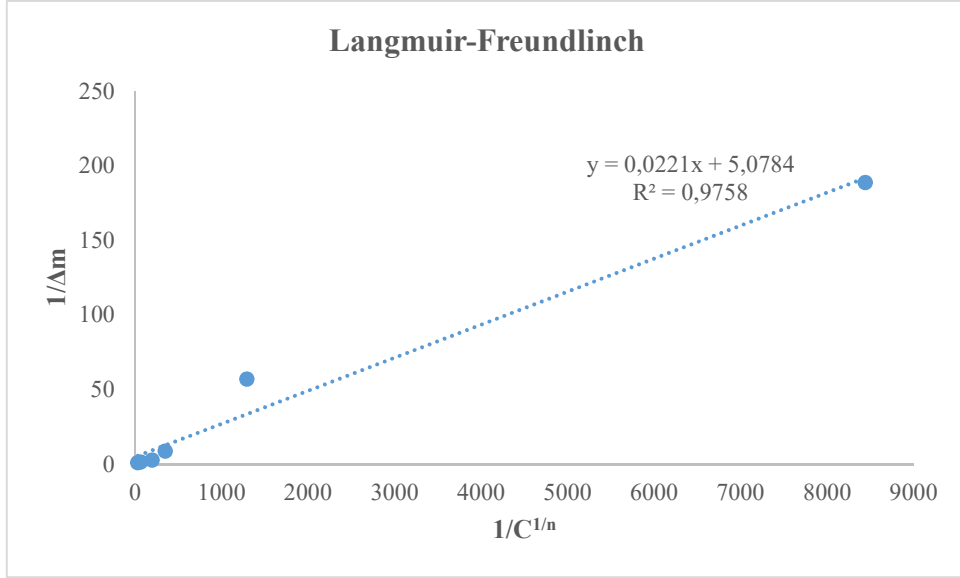
**Şekil 4.33.** ZnO-APBA nanolif için Freundlich izotermi



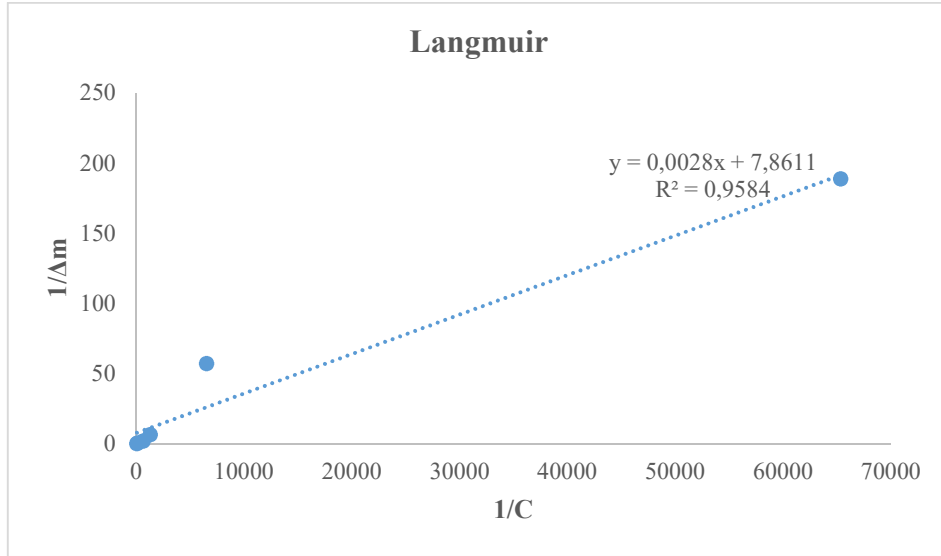
**Şekil 4.34.** *CuO/ZnO nanolif için Langmuir izotermi*



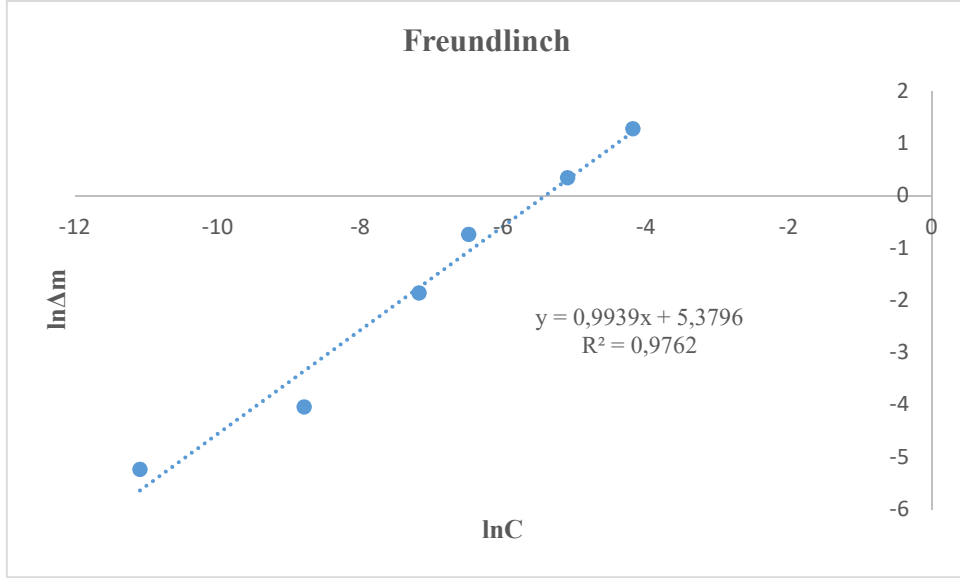
**Şekil 4.35.** *CuO/ZnO nanolif için Freundlich izotermi*



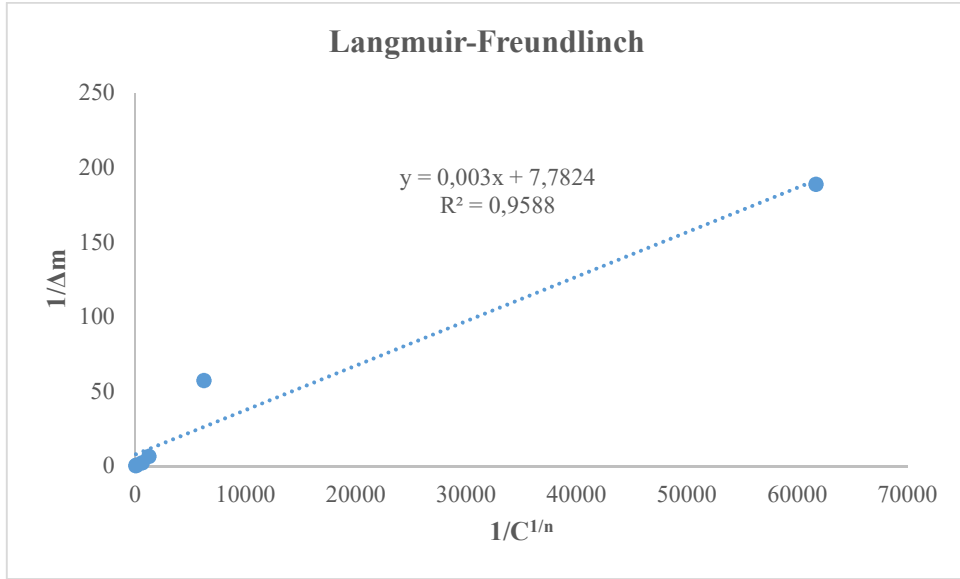
**Şekil 4.36.** *CuO/ZnO nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi*



**Şekil 4.37.** *CuO/ZnO-APBA nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi*



Şekil 4.38. CuO/ZnO-APBA nanolif için Freundlich izotermi

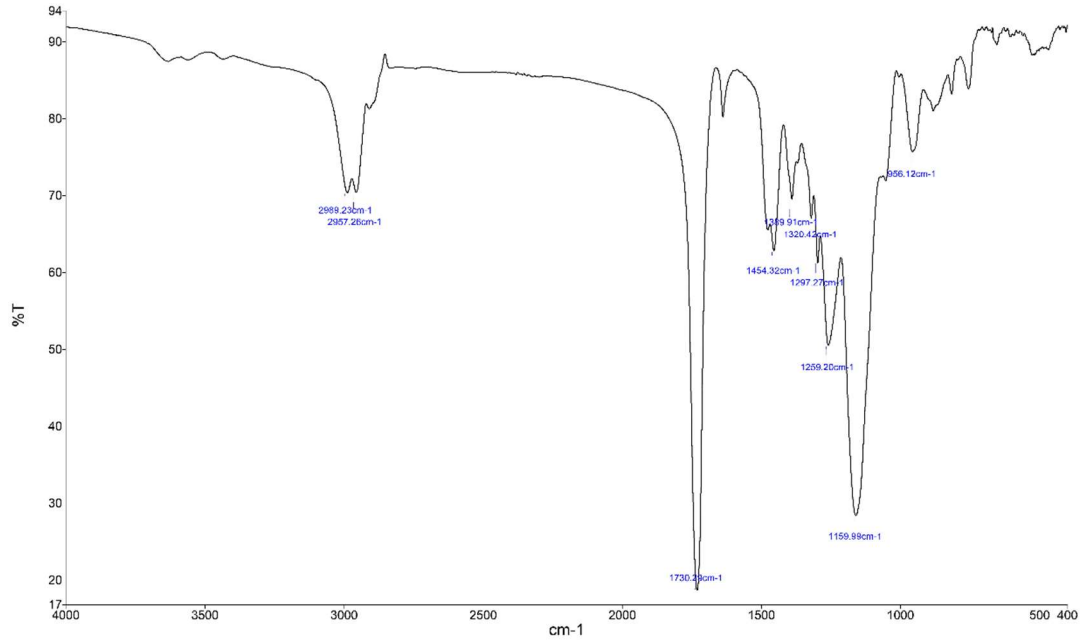


Şekil 4.39. CuO/ZnO-APBA nanolif için Langmuir-Freundlich izotermi

## 4.8. Dopamin Baskılı MIP'in Karakterizasyonu

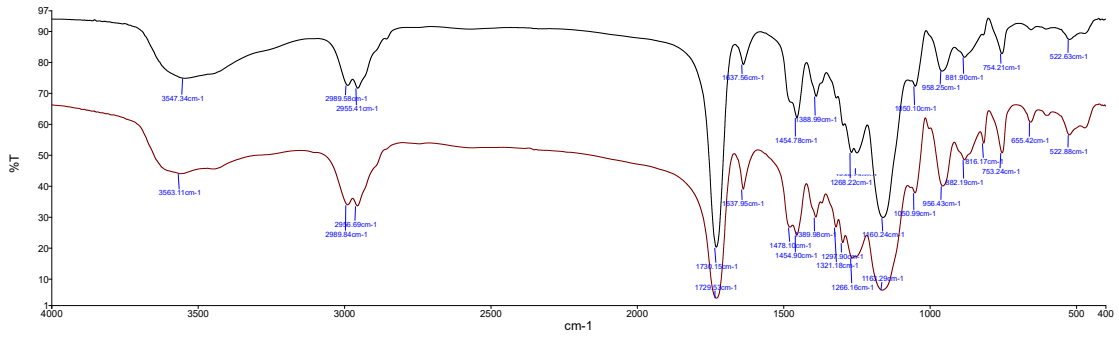
### 4.8.1. Dopamin Baskılı MIP'in FTIR Spektrumu

Miniemülsiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılarak elde edilen dopamin baskılı polimerin FTIR spektrumları KBr pelet basılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçüm alınmadan önce polimer 80°C kurutulmuştur.



Şekil 4.40. Dopamin baskılı polimerin IR spektrumu

Şekil 4.40'daki dopamin baskılı polimerin IR spektrumu incelendiğinde 2989 ve 2957 cm<sup>-1</sup>'de görünen titreşim C-H ait gerilmedir. 1730 cm<sup>-1</sup> titreşim ise C=O karbonil grubuna ait gerilme pikidir.

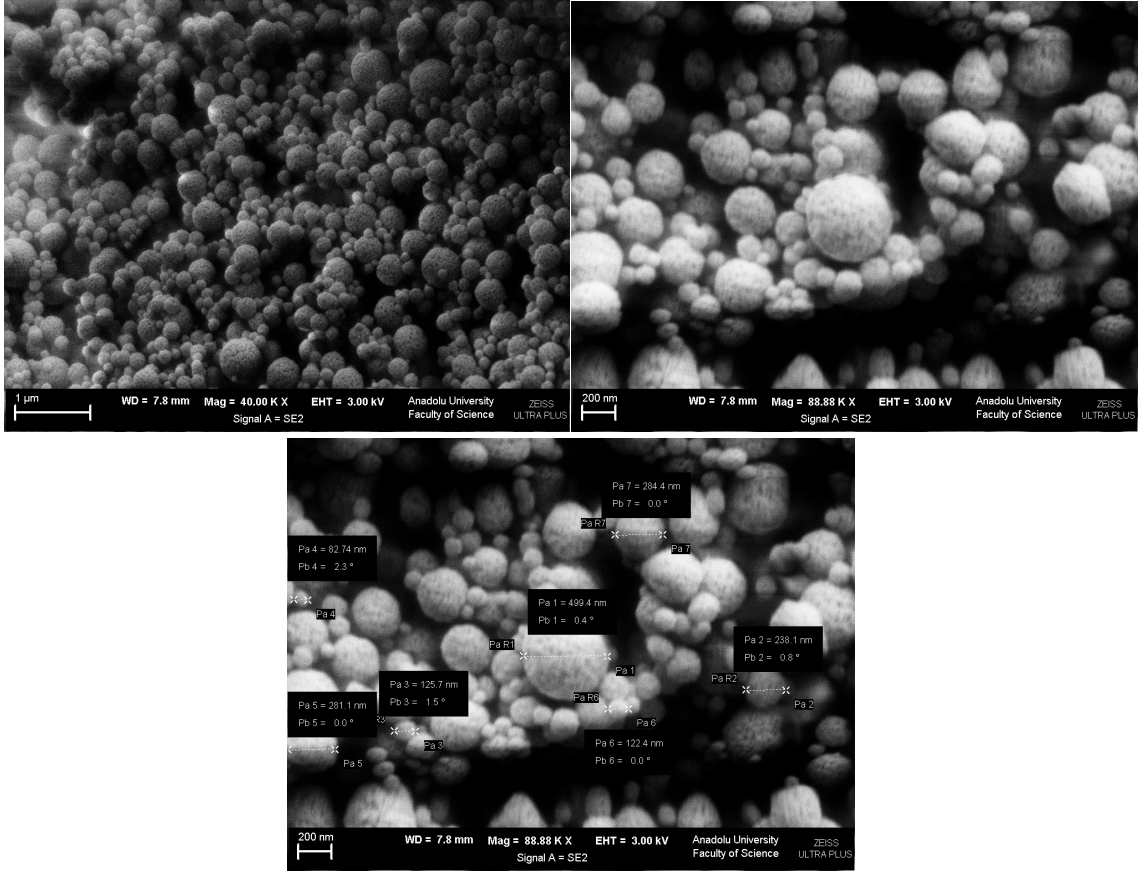


**Şekil 4.41.** Dopamin baskılı polimer (MIP)(altta) ve baskılanmamış polimere (NIP)(üstte) ait IR spektrumu

Şekil 4.41’de NIP ve MIP’a ait spektrumlar incelendiği zaman ortamda bulunan çapraz bağlayıcı monomer ve başlatıcıdan kaynaklanan piklerdeki benzerlikler görülmektedir ancak beklenildiği üzere bu piklerde kaymalar mevcuttur. Bu da iki polimer arasındaki kimyasal çevrenin değişiminden kaynaklanmaktadır.

#### 4.8.2. Dopamin Baskılı MIP’in SEM Görüntüleri

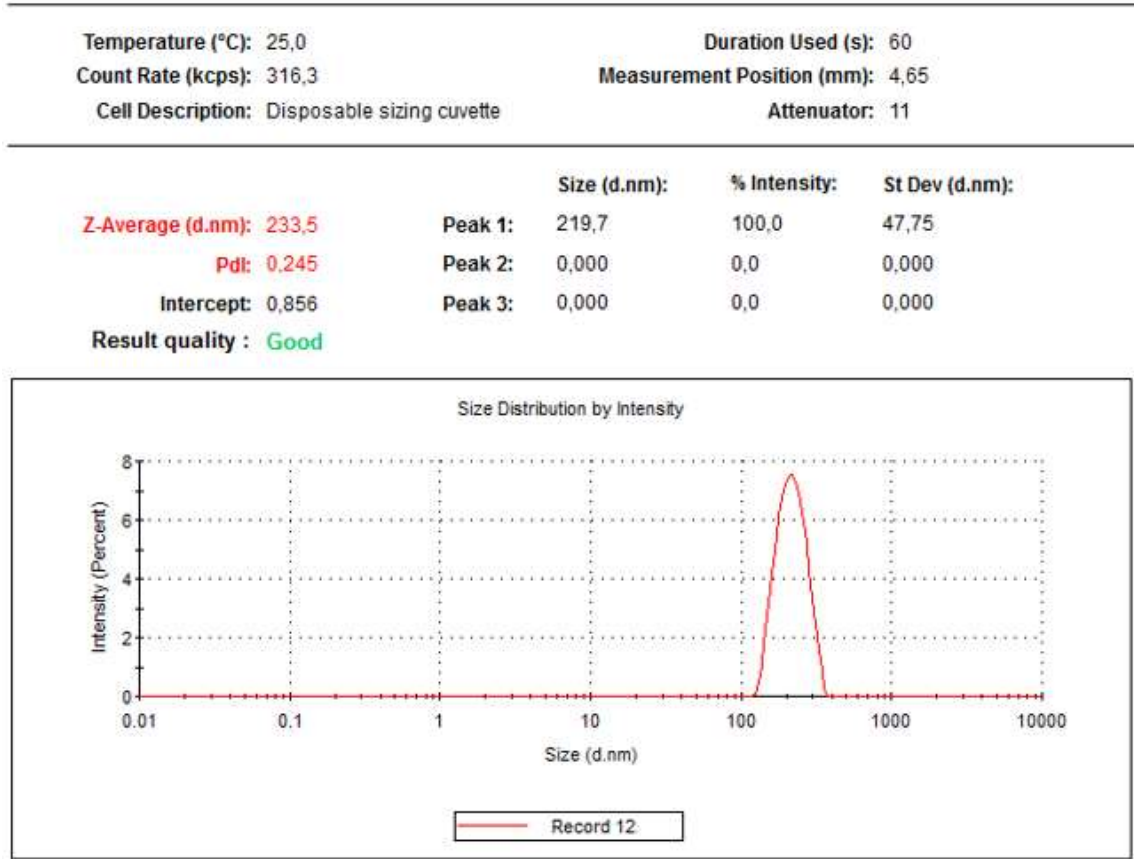
SEM görüntüleri alınarak moleküler baskılanmış nanopartiküllerin yapısındaki boyut dağılımı ve gözenek boyutu hakkında bilgi edinilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla 80°C’de kurutulmuş nanopartiküller altın ile kaplanarak SEM görüntüleri alınmıştır. Şekil 4.42’de kalıp molekül uzaklaştırıldıktan sonraki duruma ait SEM görüntüleri yer almaktadır. Kalıp molekülü uzaklaştırmak için 3 kez 2 saat süreyle metanol:asetik asit (4:1) ile çözeltisi ardından da 3 defa saf metanol ile yıkanmıştır. Elde edilen görüntüler incelendiğinde nanopartiküllerin boyutlarının ortalama 220 nm civarında dağıldığı görülmektedir.



Şekil 4.42. Dopamin Baskılı MIP'in SEM Görüntüleri

#### 4.8.3. Dopamin Baskılı MIP'in Boyut Analiz Ölçümleri

Dopamin baskılanan nanopartiküllerin boyut analizi için Nano Series (Nano-ZS) Malvern Instrument cihazı kullanılmıştır. Ölçüm için 30 µg/ml nanopartikül deiyonize su içerisinde süspansiyon edilmiş ve ardından homojenizasyon için Ultrasonik banyoda 5 dakika süre ile homojenize edilerek boyut ölçümü gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.43'de gösterilmektedir.



Şekil 4.43. Nanopartiküllerin boyut analiz sonucu

Elde edilen analiz sonucuna göre partiküllerin ortalama boyutu 233 nm olup ölçülen PDI değeri ise 0,245 olarak bulunmuştur. Nanopartiküllerin boyutunun, SEM görüntüleri ile kıyaslandığında boyutlarının ölçüm sonucu ile uyumlu olduğu görülmektedir.

## 4.9. Dopamin Baskılı MIP'in Potansiyometrik Analizleri

### 4.9.1. Potansiyometrik sensör için şartlandırma yapılması

Potansiyometrik ölçümlerin optimum sürede tamamlanması için ölçüm standartlarını belirlemek amacıyla ölçümün gerçekleştirilmesi gereken süreyi, rejenerasyon için gerekli süreyi ve sensörün dengeye gelmesi için gerekli süreyi belirlemek amacıyla şartlandırma basamakları çalışılmıştır. Bu amaçla 0,1 nM Dopamin çözeltisi, 0,1 M KOH ve 0,1 M KCl çözeltileri kullanılmıştır.



Elektrotlar bu çözeltiler içerisine daldırılarak karalı hale gelmesi için gerekli süreler ölçülmüştür. Bunun için 5 dakikalık periyot aralığında toplam 35 dakika boyunca ölçümler alınmıştır. Elde edilen değerler aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

**Tablo 4.8.** *0,1 nM Dopamin çözeltisi için şartlandırma verileri*

Zaman (dak.)	Potansiyel (mV)
0	40,9
5	42,7
10	46,9
15	44,5
20	44,9
25	45,7
30	45,2
35	45,8

**Tablo 4.9.** *0,1 M KOH çözeltisi için şartlandırma verileri*

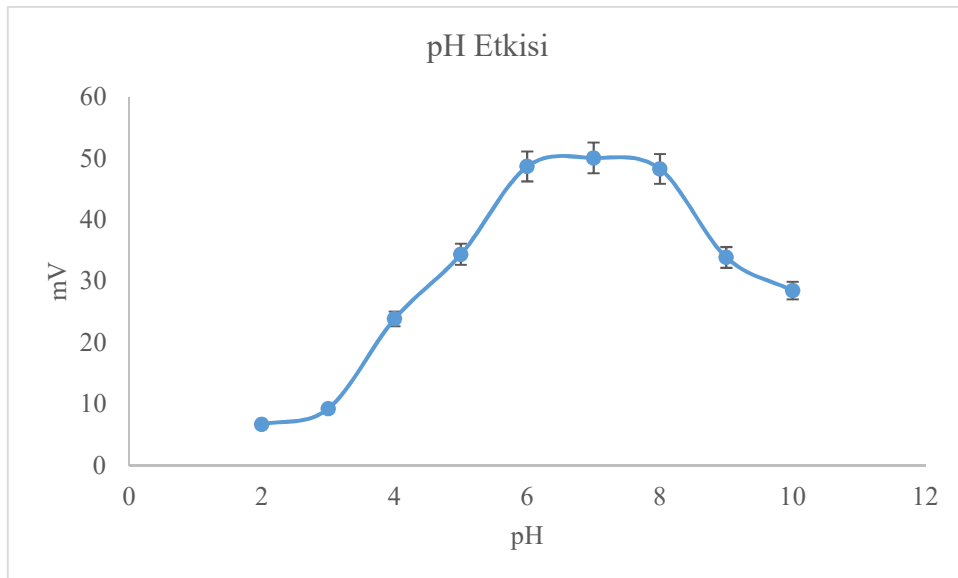
Zaman (dak.)	Potansiyel (mV)
0	14,3
5	17,3
10	22,5
15	25,3
20	24,9
25	25,1
30	24,8
35	25,1

**Tablo 4.10.** 0,1 M KCl çözeltisi için şartlandırma verileri

Zaman (dak.)	Potansiyel (mV)
0	41,3
5	37,4
10	36,9
15	35,7
20	36,4
25	35,9
30	36,2
35	35,9

#### 4.9.2. Çalışma pH'sının belirlenmesi için yapılan çalışma

Hazırlanan elektrotun çalışma pH'sını belirlemek için  $1 \times 10^{-4}$  M dopamin çözeltisinin farklı pH'larda çözeltileri hazırlanmış ve bu pH'larda elektrotun potansiyelindeki değişim davranışları incelenmiş elde edilen sonuçlar Şekil 4.44'de verilmiştir. Potansiyel farkın maksimum olduğu aralık dikkate alınarak deneysel işlemlerin gerçekleştirileceği pH'a karar verilmiştir.

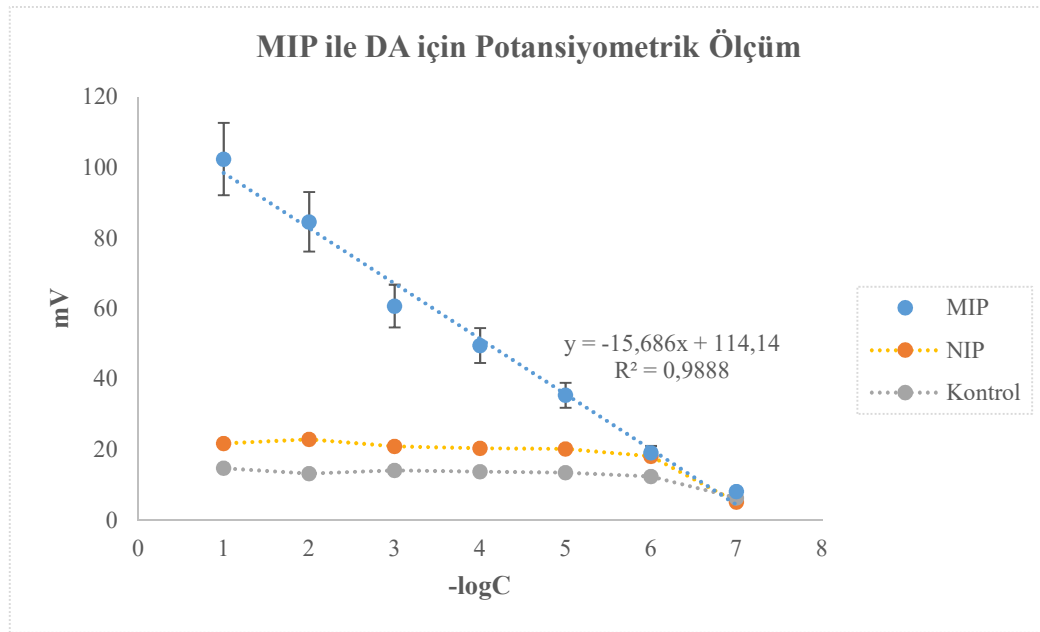


**Şekil 4.44.** Potansiyometrik sensörün pH çalışma aralığı

Elde edilen sonuçlardan okunan en yüksek potansiyel fark değerinin 6-8 pH aralığında olduğu görülmektedir. Bu sebeple sensör elektrotun en iyi tepki verdiği aralık göz önüne alınarak deneysel çalışmaların HEPES pH=7,4 tamponunda gerçekleştirilmesine karar verilmiş çalışmalar bu pH'da gerçekleştirilmiştir.

#### 4.9.3. Dopamin için potansiyometrik yöntem ile elde edilen sonuçlardan kalibrasyon grafiğinin oluşturulması

Potansiyometrik ölçümlerin gerçekleştirilmesi amacıyla MIP içeren elektrot, NIP içeren elektrot ve kontrol elektrotu olmak üzere üç farklı elektrot hazırlanmıştır. Bu elektrotların HEPES pH=7,4 tampon çözeltisi kullanılarak performans testleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ölçüm sonuçları Şekil 4.45'de gösterilmektedir.



Şekil 4.45. Dopamine ait MIP, NIP ve Kontrol Elektrotta ait kalibrasyon grafiği

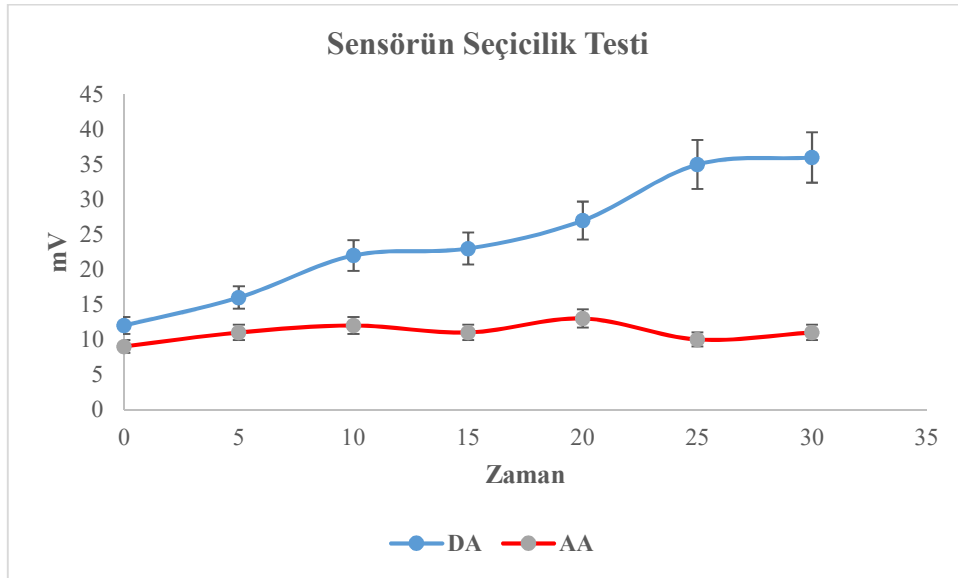
Dopamin baskılı nanosensöre ait kalibrasyon grafinin regresyon katsayısı değeri 0,9888 olarak bulunmuştur. Polimer baskılanmamış (NIP) sensörün ve kontrol sensörün, dopamin çözeltilerine tepki vermediği şekil de görülmektedir.

LOD (gözlenebilme sınırı) ve LOQ (tayin sınırı) hesaplanması amacıyla blank çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması 6,76;

standart sapması ise 2,01 olarak hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda LOD değeri  $3,86 \times 10^{-10}$  M; LOQ değeri ise  $1,28 \times 10^{-9}$  M olarak bulunmuştur.

#### 4.9.4. Potansiyometrik sensörün seçicilik testi

Potansiyometrik sensörün seçicilik testinin gerçekleştirilmesi için aynı molariteye sahip dopamin çözeltisi ve L-askorbik asit çözeltisi hazırlanmıştır. Sensör elektrot her iki çözeltiliye de eşit sürede temas ettirilmiş elde edilen sensör tepkisine ait sonuç Şekil 4.46'de verilmiştir.



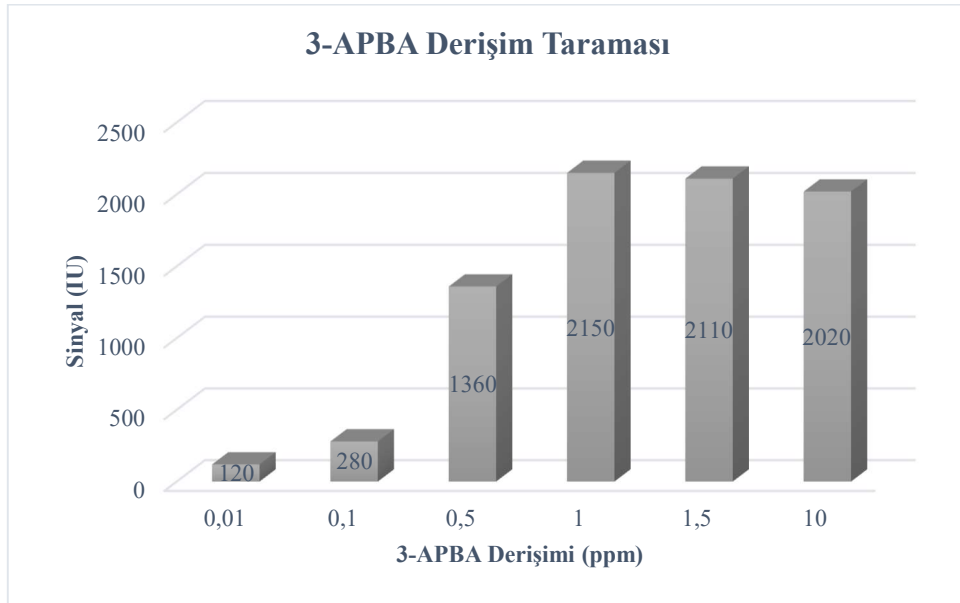
Şekil 4.46. Potansiyometrik sensörün seçicilik testi

Şekil 4.46'deki grafik incelendiğinde 30 dakika boyunca sensörün tepkisi izlenmiştir. Aynı derişimlerde hazırlanan dopamin (DA) ve askorbik asit (AA) çözeltilere ait mV-zaman grafiğinden de görüleceği üzere, dopamin için sensör 25 dakika sonunda dengeye ulaşmıştır. Ancak askorbik asit için sensör bu zaman içerisinde stabil olmamış dopamine kıyasla çok daha düşük mV değerinde tepki vererek potansiyometrik sensörün dopamin için seçici özellikte olduğunu göstermiştir.

## 4.10. Dopamin İçin Reflektometrik İnterferans Spektroskopi (RIfS) Analizleri

### 4.10.1. Karboksimetil dekstran (CMD) ip yüzey modifikasyonu

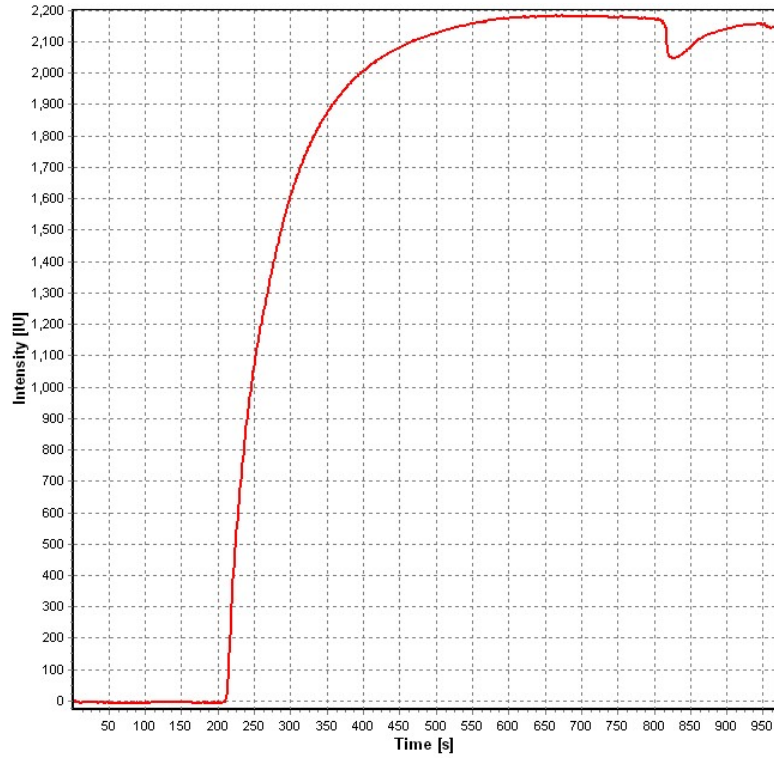
3-APBA molekülü ip yüzeyine bağlandığında ip yüzeyinde kalınlığın artması sebebiyle kırılma indisinde değişim meydana gelecektir. Bundan dolayı da spektrumundaki sinyalin artmasını gerekmektedir. Elde edilecek artış ip yüzeyinin modifikasyonunun başarıyla gerçekleştiğinin göstergesidir. Bu amaçla kullanılması gereken 3-APBA miktarının belirlenmesi amacıyla derişim taraması gerçekleştirilmiştir. RIfS sisteme farklı derişimlerde hazırlanan 3-APBA ozelteleri verilmiş ve elde edilen sonuçlar şekil 4.47’de gösterilmiştir.



şekil 4.47. 3-APBA için derişim taraması

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde kullanılacak optimum 3-APBA miktarının 1 ppm olduğu ölçülen maksimum sinyal miktarı dikkate alınarak karar verilmiştir.

Aşağıdaki şekil 4.48’de CMD ip yüzeyine 1 ppm, 3-APBA modifikasyonundan elde edilen spektrum görülmektedir.



Şekil 4.48. CMD çip yüzeyine 3-APBA modifikasyon spektrumu

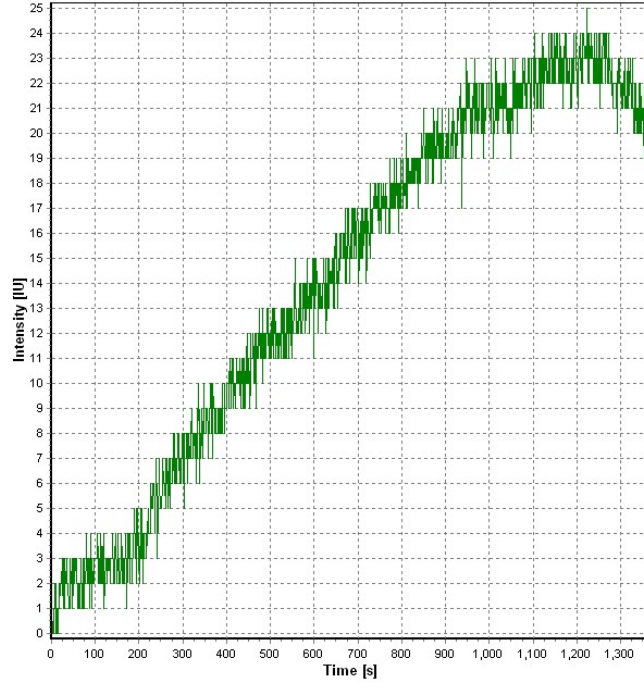
#### 4.10.2. RIfS sensörün performansının ölçülmesi

3-APBA ile modifiye edilen CMD çipin dopamin tespiti için performansı test edilmiştir. Bu amaçla farklı derişimlerde dopamin çözeltileri hazırlanmıştır.

RIfS sistemin gerekli yıkama ve ön hazırlık aşamalarının ardından 3-APBA immobilize sensör çip RIfS sistemine (Analytik Jena, BIAffinity, Jena, Germany) takılmış ve sulu dopamin çözeltileri sistemden geçirerek gerçek zamanlı dopamin tayini gerçekleştirilmiştir. Bütün RIfS ölçümleri oda sıcaklığında, filtre edilmiş, degaze yapılmış bir şekilde HEPES tamponunda (10 mM, pH: 7.4 HEPES tamponu içeren) akış hızı  $5 \mu\text{L dk}^{-1}$  olacak şekilde sürekli sistemde gerçekleştirilmiştir. 200  $\mu\text{L}$  hazırlanan dopamin çözeltileri akış hızı  $5 \mu\text{L dk}^{-1}$  uygulanmış ve sinyaldeki artış anlık olarak izlenmiştir.

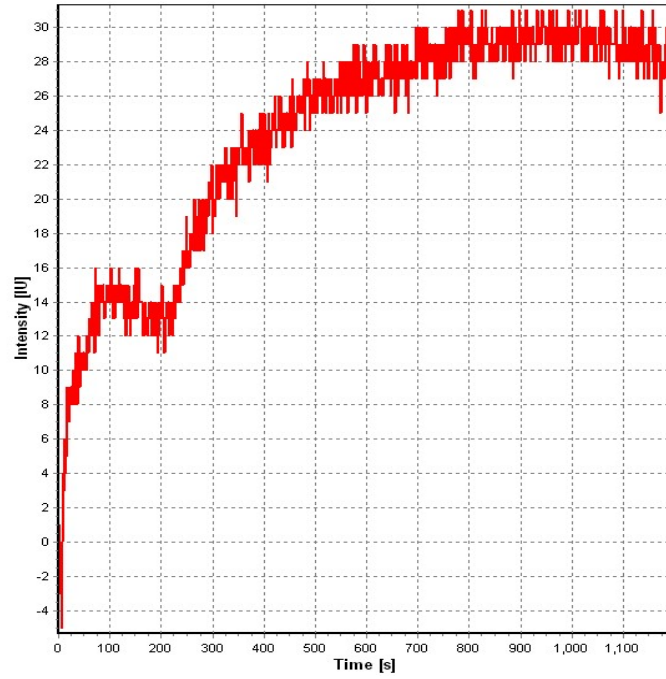
Rejenerasyon işleminin gerçekleştirilmesi için hazırlanan 0,1 mM Glisin (100  $\mu\text{L}$ ) ve 10 mM HCl (50  $\mu\text{L}$ ) çözeltileri kullanılmış ve bir sonraki ölçüm için sensör çip hazır hale getirilmiştir.

1 nM dopamin çözeltisinin sistemden geçirilmesinin ardından elde edilen spektrum Şekil 4.49’da verilmiştir.



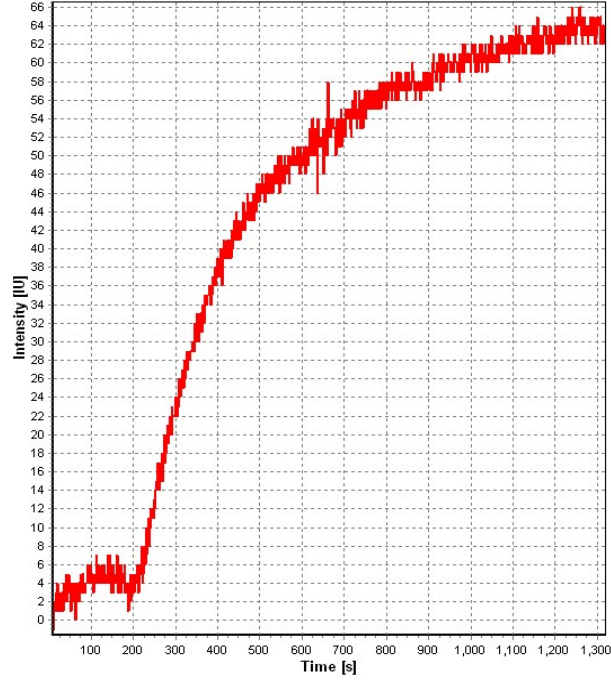
Şekil 4.49. 1 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram

5 nM dopamin çözeltisinin sistemden geçirilmesinin ardından elde edilen sensogram Şekil 4.50’de verilmiştir.



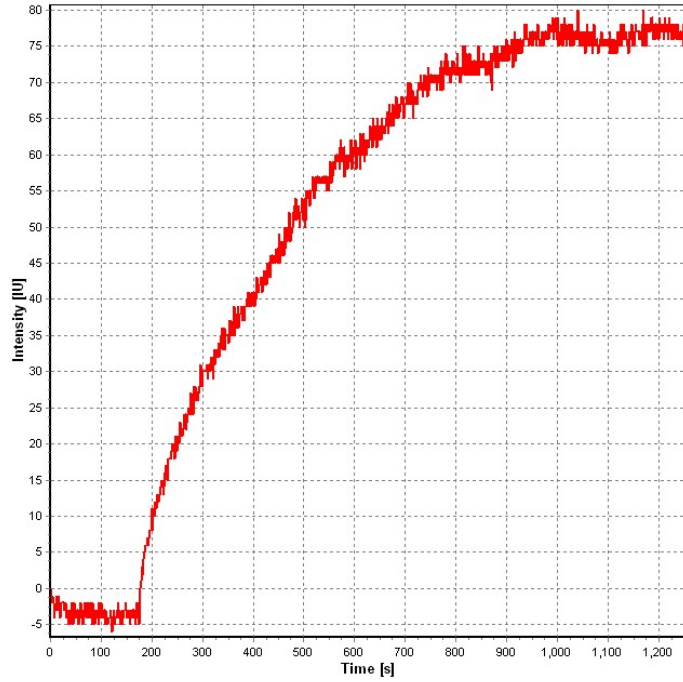
Şekil 4.50. 5 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram

10 nM dopamin çözeltisinin sistemden geçirilmesinin ardından elde edilen sensogram Şekil 4.51’de verilmiştir.



Şekil 4.51. 10 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram

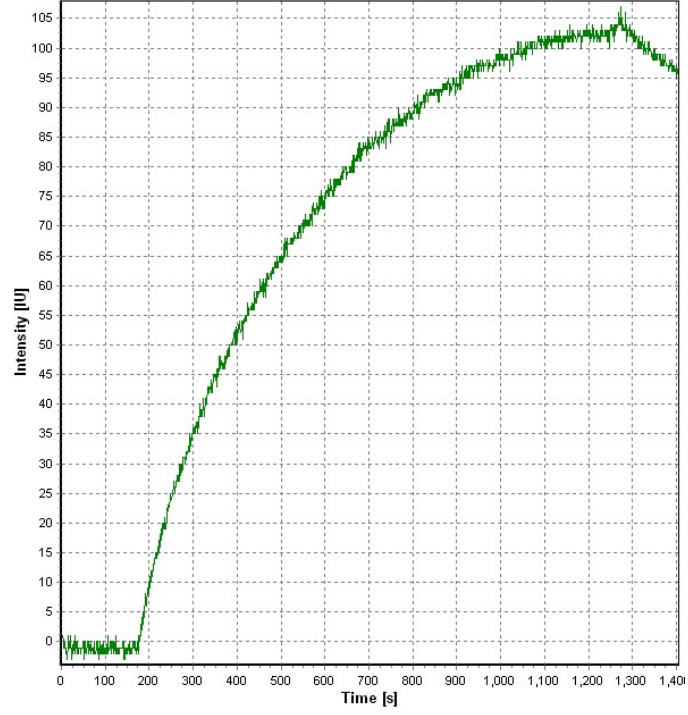
25 nM dopamin çözeltisinin sistemden geçirilmesinin ardından elde edilen sensogram Şekil 4.52’de verilmiştir.



Şekil 4.52. 25 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram

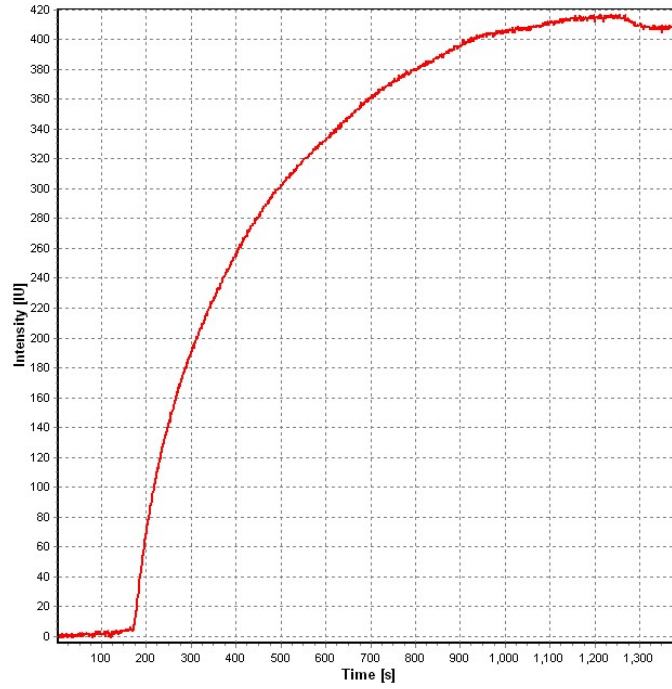


40 nM dopamin çözeltisinin sistemden geçirilmesinin ardından elde edilen sensogram Şekil 4.53’de verilmiştir.



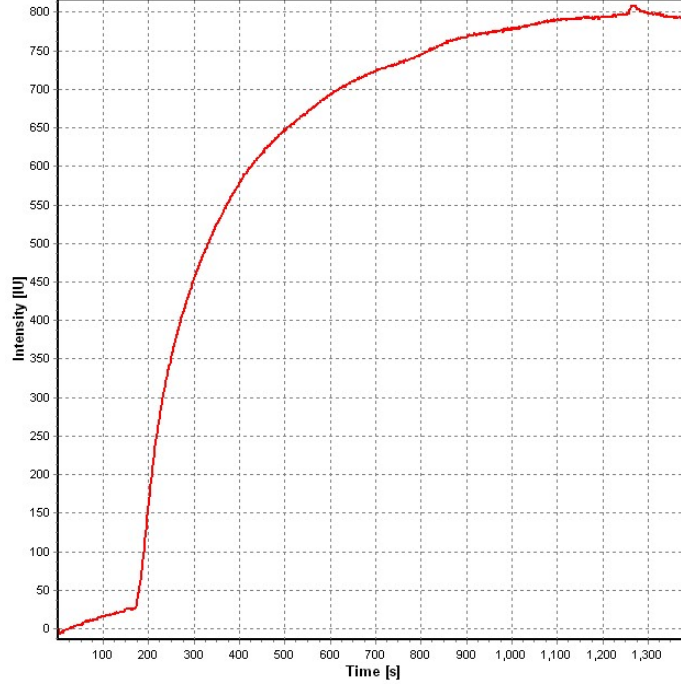
Şekil 4.53. 40 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram

75 nM dopamin çözeltisinin sistemden geçirilmesinin ardından elde edilen sensogram Şekil 4.54’de verilmiştir.



Şekil 4.54. 75 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram

100 nM dopamin çözeltisinin sistemden geçirilmesinin ardından elde edilen sensogram Şekil 4.55’de verilmiştir.



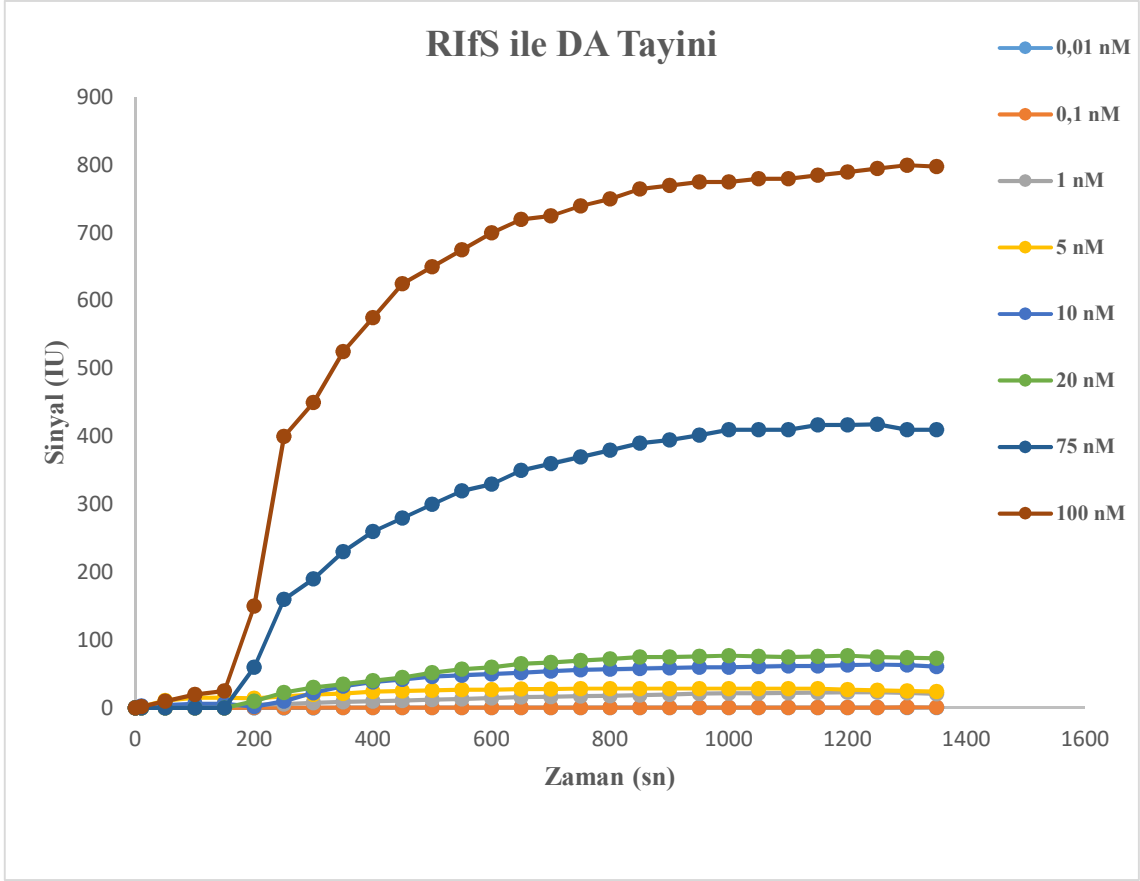
Şekil 4.55. 100 nM dopamin çözeltisi için elde edilen sensogram

#### 4.10.3. RfS ile elde edilen sonuçlar ile dopamin için kalibrasyon grafiğinin oluşturulması

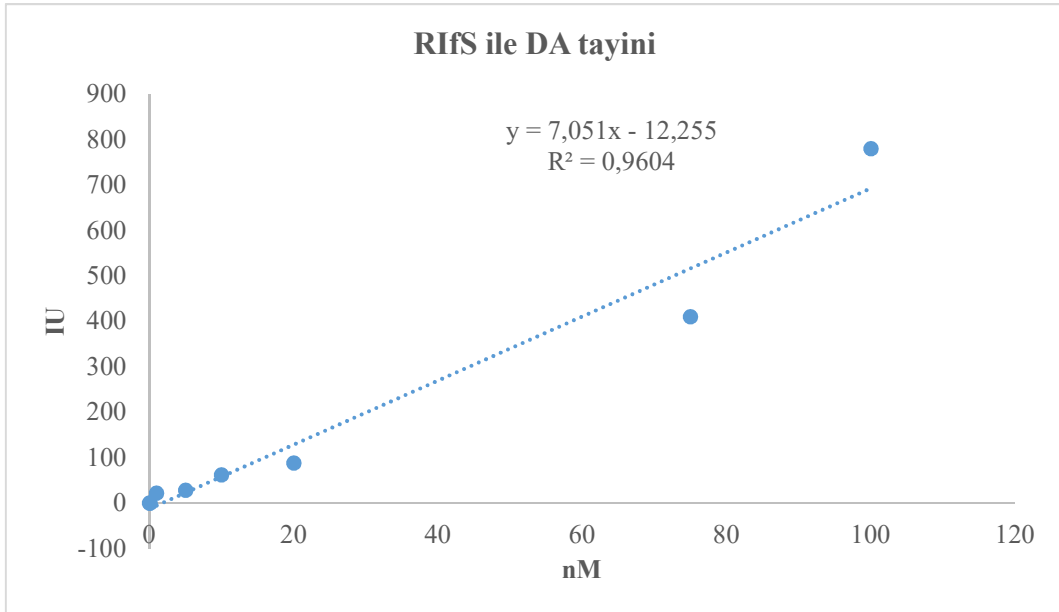
Aşağıda RfS sensörün farklı konsantrasyonlarda hazırlanan dopamin çözeltilerine tepkisinin zamana karşı değişimlerini gösteren Tablo 4.11 ve grafikler Şekil 4.56 ve 4.57’de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** *RI/S Sensörün farklı derişimdeki dopamine karşı tepkisinin zamana karşı verileri*

Zaman (Dk)	0,01 nM	0,1 nM	1 nM	5 nM	10 nM	20 nM	75 nM	100 nM
0	0	0,1	0,1	0	0	0	0	0
10	0,1	0,1	0,5	2	3	0,1	0,1	2
50	0,1	0,14	1,5	11	4	0,1	0,1	10
100	0,1	0,16	2,5	15	6	0,1	0,1	20
150	0,1	0,18	3,5	15	6	0,1	0,1	25
200	0,14	0,202	4,5	14	2	10	60	150
250	0,16	0,224	5,8	17	10	22,5	160	400
300	0,18	0,246	7,5	20	22	30	190	450
350	0,2	0,268	9	21	32	35	230	525
400	0,22	0,29	10	24	38	40	260	575
450	0,24	0,312	11	25	42	45	280	625
500	0,26	0,334	12	26	46	52	300	650
550	0,28	0,356	13	27	48	57	320	675
600	0,3	0,378	14,5	27	50	60	330	700
650	0,32	0,4	16	28	52	65	350	720
700	0,34	0,422	16,5	28	54	67	360	725
750	0,36	0,444	17,5	28,5	56	70	370	740
800	0,38	0,466	18	28,5	57	72	380	750
850	0,4	0,488	19	28,5	58	75	390	765
900	0,42	0,51	20	28,5	59	75	395	770
950	0,44	0,532	21	28,5	60	76	402	775
1000	0,46	0,554	21,5	28,5	60	77	410	775
1050	0,48	0,576	21,8	28,5	61	76	410	780
1100	0,5	0,598	22	28,5	62	75	410	780
1150	0,52	0,62	22,4	28,5	62	76	417	785
1200	0,54	0,642	23	27	63	77	417	790
1250	0,56	0,664	23	26	64	75	418	795
1300	0,58	0,686	22	25	63	74	410	800
1350	0,6	0,708	20,5	24	61	73	410	798



Şekil 4.56. RfS ile farklı derişimlerdeki dopamine ait zamana karşı sinyal verileri grafiği



Şekil 4.57. RfS ile farklı derişlerdeki dopamine ait kalibrasyon grafiği

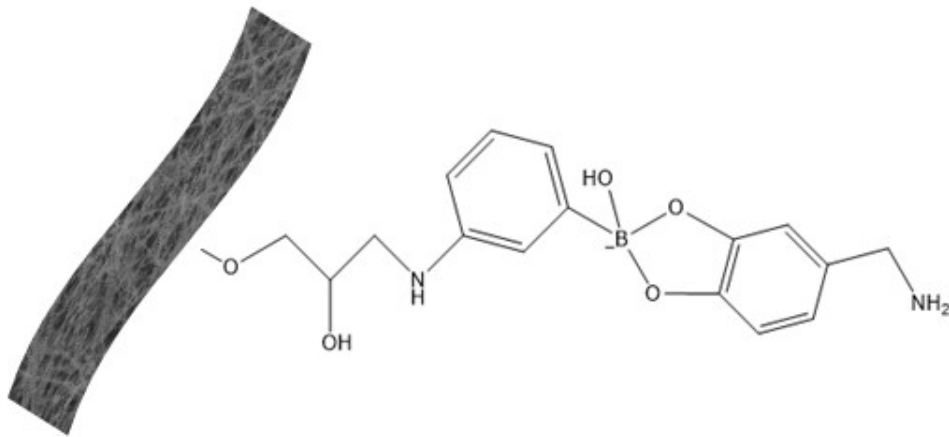
RİFS için kalibrasyon grafiğinden yararlanarak LOD (gözlenebilme sınırı) ve LOQ (tayin sınırı) hesaplanması amacıyla blank çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması 12, standart sapması ise 1,53 olarak hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda LOD değeri  $6,5 \times 10^{-10}$  M; LOQ değeri ise  $2,17 \times 10^{-9}$  M olarak bulunmuştur.

## 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Dopamin, beyin tarafından salgılanan katekolamin ailesinin bir üyesidir. Merkezi sinir sisteminde dopaminin seviyesinin değişimleri şizofreni, huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı bazı nörolojik hastalıkların ana nedeni olarak kabul edilir.

Bu nedenle, bu nörolojik bozuklukların tanısı, izlenmesi, önlenmesi ve tedavisi sırasında Dopaminin kantitatif olarak saptaması önemlidir. Dopamin tayini için birçok analitik yöntem bildirilmiştir. Bunlar arasında fluoresans-MIP, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, elektrokemilüminesans (ECL), diferansiyel puls voltametri (DPV), fotoluminesans spektroskopisi (PL), dönüşümlü voltametri (CV) gibi yöntemler bulunmaktadır. Literatürde dopamin tayini için kullanılan bu yöntemlerin çoğu yüksek maliyet gerektirmektedir. Bu nedenle hem tayin etme gücü yüksek hem de maliyeti düşük yöntemlere hala ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaç doğrultusunda ilk olarak kuvars kristal mikroterazi (QCM) yöntemi ile sensör geliştirilmiştir. Kuvars kristal mikroterazi, nanogram seviyesinde meydana gelen kütle değişimlerini hassas bir şekilde tayin edebilmektedir. QCM elektrotların öncelikle yüzeylerini modifikasyona hazır hale getirmek için gerekli yıkama işlemleri yapılmıştır. Ardından modifikasyona hazır hale getirilen sensör çipler öncelikle sırasıyla CuO, CuO-APBA, ZnO, ZnO-APBA, CuO/ZnO ve CuO/ZnO-APBA içeren metal oksit içeren nanolifler ile modifiye edilmiştir.

APBA fonksiyonize metal oksit nanolifleri ile modifiye edilmiş sensör yüzeyinin dopamin ile etkileşimini gösteren yapı aşağıdaki Şekil 5.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 5.1.** APBA fonksiyonize metal oksit nanolifleri ile modifiye edilmiş sensör yüzeyinin dopamin ile etkileşimini kimyasal yapısı

QCM sensör performansının değerlendirilmesi amacıyla LOD ve LOQ değerleri aşağıdaki Tablo 5.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.1.** QCM ile performans işlemi gerçekleştirilen nanoliflerin LOD ve LOQ değerleri

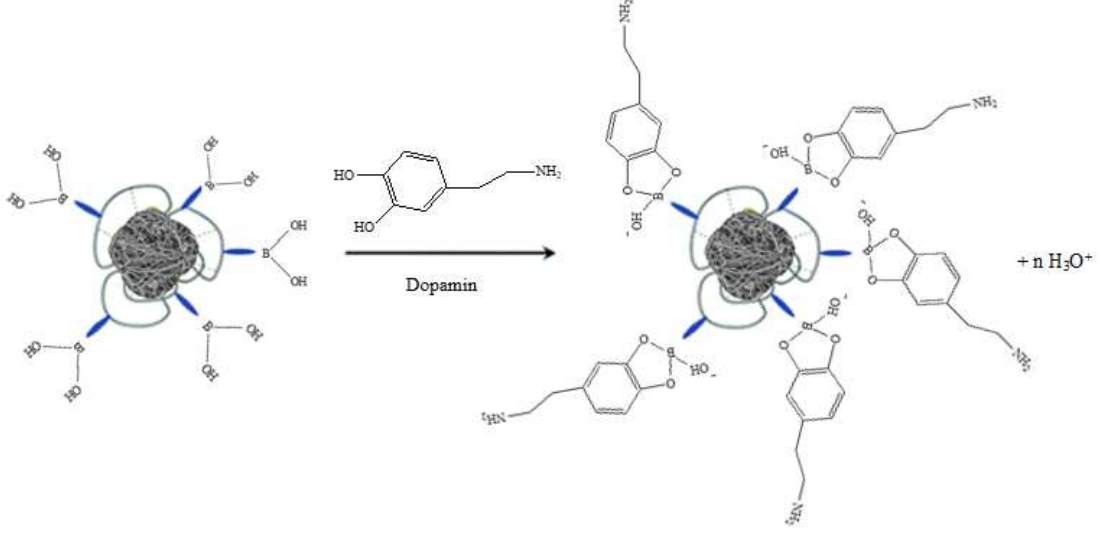
Kullanılan Nanolif	LOD	LOQ
CuO	$4,01 \times 10^{-10}$ M	$1,34 \times 10^{-9}$ M
CuO-APBA	$3,47 \times 10^{-11}$ M	$1,16 \times 10^{-10}$ M
ZnO	$1,26 \times 10^{-10}$	$4,2 \times 10^{-10}$
ZnO-APBA	$3,2 \times 10^{-11}$ M	$1,06 \times 10^{-10}$ M
CuO/ZnO	$9,41 \times 10^{-11}$	$3,14 \times 10^{-10}$ M
CuO/ZnO-APBA	$2 \times 10^{-11}$ M	$1,6 \times 10^{-10}$ M

Dopaminin serumdaki normal konsantrasyon değeri  $10^{-3}$ - $10^{-7}$  M aralığındadır. Bu aralığın dışında bir azalma ya da artma bazı merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarına yol açabilmektedir. Örneğin dopamin konsantrasyonunun 1,22 ng/ml ve daha az seviyede olduğu durumda çoğunlukla parkinson hastalığı, serumdaki dopamin konsantrasyonunun 1,89- 189 ng/ml olduğunda ise alzheimer ve şizofreni hastalıklarının biyobelirteci olarak görülmektedir. Ayrıca dopamin, kardiyovasküler fonksiyonları, insan metabolizmasını, davranışsal ve hareket kabiliyeti gibi fonksiyonları da düzenlemektedir. Bu gibi önemli sebeplerden ötürü dopaminin güvenilir olarak düşük seviyelerde tespiti oldukça önem arz etmektedir (Zaidi, 2018).

Dopamin tayini için, gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS), sıvı kromatografisi (HPLC) - kütle spektroskopisi (MS), HPLC-floresans gibi sistemler kullanılmıştır ancak bu sistemlerin gerek pahalı olması, gerek fazla zaman tüketen sistemler olması, taşınabilir olmayışları sebebiyle birtakım yapısal sınırlamaları da beraberinde getirmektedir (Zaidi, 2018).

Metal oksit nanopartiküllerin sentezi ve mühendisliği günümüzde oldukça sık çalışmaları yer alan bir konudur. Emsallerine göre eşsiz özelliklerinden ve farklı alanlardaki uygulanabilirliklerinden ötürü sıklıkla tercih edilen yöntemler arasındadır. Dopamin gibi biyolojik olarak ilgili moleküllerin belirlenmesi için yüksek performanslı sensör geliştirilmesi buna örnek olabilir (Zhu, 2015 ve Fazio, 2018). Dopamin tayini için

geliştirilen 3-APBA modifiye metal oksit nanolifin dopamin ile etkileşimine ait şematik gösterim Şekil 5.2’de gösterilmiştir.



Şekil 5.2. 3-APBA modifiye Metal oksit Nanolifin Dopamin ile etkileşimine ait şematik gösterim

Tablo 5.2’de QCM kullanılarak elde edilen sonuçlardan hesaplanan Langmuir, Freundlich ve Langmuir-Freundlich izotermine parametreler verilmiştir.



**Tablo 5.2.** QCM için Langmuir, Freundlich ve Langmuir-Freundlich izotermi parametreleri

	Langmuir	Freundlich	Langmuir-Freundlich
<b>CuO/ZnO</b>	$\Delta m_{\max} = 0,1133$	$\Delta m_{\max} = 32,42$	$\Delta m_{\max} = 0,198$
	$KD = 3,96 \times 10^{-4}$	$1/n = 0,8147$	$KD = 5,26 \times 10^{-3}$
	$KA = 2521,75$	$R^2 = 0,9639$	$KA = 190,2$
	$R^2 = 0,9598$		<b><math>R^2 = 0,9759</math></b>
<b>CuO/ZnO-APBA</b>	$\Delta m_{\max} = 0,127$	$\Delta m_{\max} = 175,30$	$\Delta m_{\max} = 0,129$
	$KD = 4,45 \times 10^{-4}$	$1/n = 0,9939$	$KD = 4,76 \times 10^{-4}$
	$KA = 2246,02$	<b><math>R^2 = 0,9762</math></b>	$KA = 209,64$
	$R^2 = 0,9584$		$R^2 = 0,9589$
<b>CuO</b>	$\Delta m_{\max} = 0,0534$	$\Delta m_{\max} = 1,472$	$\Delta m_{\max} = 0,2245$
	$KD = 1,39 \times 10^{-4}$	$1/n = 0,5209$	$KD = 0,1288$
	$KA = 7193,07$	$R^2 = 0,9614$	$KA = 7,761$
	$R^2 = 0,9446$		<b><math>R^2 = 0,9873</math></b>
<b>CuO-APBA</b>	$\Delta m_{\max} = 0,1698$	$\Delta m_{\max} = 120,93$	$\Delta m_{\max} = 0,1975$
	$KD = 4,75 \times 10^{-4}$	$1/n = 0,9357$	$KD = 1,14 \times 10^{-3}$
	$KA = 2103,25$	<b><math>R^2 = 0,9762</math></b>	$KA = 872,81$
	$R^2 = 0,9584$		$R^2 = 0,9652$
<b>ZnO</b>	$\Delta m_{\max} = 0,0972$	$\Delta m_{\max} = 11,117$	$\Delta m_{\max} = 0,184$
	$KD = 2,72 \times 10^{-4}$	$1/n = 0,7227$	$KD = 0,0113$
	$KA = 3672,14$	$R^2 = 0,9729$	$KA = 88,06$
	$R^2 = 0,9578$		<b><math>R^2 = 0,9846</math></b>
<b>ZnO-APBA</b>	$\Delta m_{\max} = 0,1759$	$\Delta m_{\max} = 142,09$	$\Delta m_{\max} = 0,1903$
	$KD = 4,9 \times 10^{-4}$	$1/n = 0,9618$	$KD = 8,3 \times 10^{-4}$
	$KA = 2029,5$	<b><math>R^2 = 0,9804</math></b>	$KA = 1194,38$
	$R^2 = 0,9599$		$R^2 = 0,9632$

Bir adsorpsiyonun hangi izotermle daha iyi açıklandığının bulunması için deneysel olarak elde edilen veriler tüm izoterm denklemlerine uygulanıp grafiğe dökülmesinin ardından bu verilerin oluşturduğu doğrusal grafiğin  $R^2$ 'sinin (korelasyon katsayısı) 0.95'den büyük olduğu izoterm çeşidi o adsorpsiyon için en uygun olanıdır. Ancak bir veya daha fazla izoterm de adsorpsiyona uygun olabilmektedir.

QCM ile ilgili sonuçlar incelendiğinde CuO/ZnO nanolif için  $R^2$  değerleri en yüksek olduğu izoterm Langmuir-Freundlich olduğu görülmektedir. Bu yüzden

CuO/ZnO nanolifi Langmuir-Freundlich uymaktadır. CuO/ZnO-APBA modifiye nanolifin  $R^2$  değerinin en yüksek olduğu izoterm ise Freundlich'dir. Bu yüzden CuO/ZnO-APBA modifiye nanolif Freundlich izotermine uymaktadır yani heterojen adsorpsiyon olduğu görülmektedir.

İkinci yöntem olarak moleküler baskılı polimer tabanlı bir potansiyometrik sensör geliştirilmiştir. Elektrokimyasal sensörler, biyolojik numunenin analizinde, basitlik, makul doğruluk ve hassasiyet, düşük maliyet ve hızlılık nedeniyle tercih edilmektedir. (zktk, 2016).

Elektro analitik yöntemler matris etkilerine daha az duyarlı olduğu için diğer tekniklere kıyasla türevlendirme veya ekstraksiyon gibi zaman alıcı basamaklara gerek duymamaktadır. Potansiyometrik sensörler, hazırlık prosedürlerinin kolaylığı, basit enstrümantasyon, nispeten hızlı yanıt, geniş dinamik aralık, makul seçicilik ve düşük maliyet gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır (zktk, 2015).

Bunun yanı sıra moleküler baskılanmış polimerlerin (MIP) sağlamış olduğu yüksek mekanik dayanıklılık, ısıya ve basınca olan direnç, fiziksel sağlamlık, asitler, bazlar metal iyonları ve organik çözücüler gibi zorlayıcı şartların varlığında bile yüksek kararlılık göstermek ayrıca birkaç yıl boyunca performanslarının stabil kalması gibi önemli birtakım avantajları da içinde barındırmaktadır. Bu yönleriyle MIP'ler yapay afinite ortamı olarak düşünülebilirler (Diltemiz, 2006).

Elde edilen potansiyometrik sensör ile hazırlanan dopamin çözeltileri ile performans testi gerçekleştirilmiş ve kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Nanosensre ait kalibrasyon grafinin regrasyon katsayısı değeri 0,9888 olarak bulunmuştur. Bunun ardından potansiyometrik sensör ile seçicilik testi gerçekleştirilmiş sensörün askorbik aside tepki vermediği gözlemlenmiştir. Seçicilik testinin de gerçekleştirilmesinin ardından LOD ve LOQ hesaplanması amacıyla kr çözeltileri hazırlanarak 5 farklı ölçüm alınmıştır. Alınan ölçümlerin ortalaması 6,76; standart sapması ise 2,01 olarak hesaplanmıştır. Bulunan standart sapma değerinden yararlanılarak LOD ve LOQ değerlerine geçilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda potansiyometrik sensörün LOD değeri  $3,86 \times 10^{-10}$  M; LOQ değeri ise  $1,28 \times 10^{-9}$  M olarak bulunmuştur.

Son olarak, dopamin tayini için reflektometrik interferans spektroskopisi (RIfS) tabanlı bir sensör geliştirilerek bu sensörün performans testleri yapılmıştır. RIfS afinitesi yüksek molekülleri tayin etmede kullanılan başarılı bir yöntemdir.

Bu hedefle ilk önce CMD çip yüzeyine 3-aminofenil boronik asit modifikasyonu gerçekleştirebilmek için 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) karbodiimid (EDC) ve N-hidroksüsinimit (NHS) ile çip yüzeyinin aktivasyonu gerçekleştirilmiştir. Ardından etanolamin çözeltisi geçirerek reaksiyona girmemiş aktif esterlerin bloke edilmesi işlemi yapılmış ve sisteme 3-aminofenilboronik asit çözeltisi verilerek sinyaldeki değişim izlenmiştir. Gözlenen artış bir süre sonra stabil hale gelmiştir bu immobilizasyon işleminin başarı ile gerçekleştirildiğinin göstergesidir. Ardından sisteme 0,01-100 nM derişiminde dopamin çözeltileri verilerek elde edilen sonuçlardan grafik oluşturulmuştur. Oluşturulan grafik yardımıyla kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Elde edilen doğrunun regresyon katsayısı 0,9604 olarak bulunmuştur. Gözlenebilme sınırı ve tayin sınırı değerlerini bulabilmek amacıyla blank (kör) numunesi hazırlanarak ölçüm alınmıştır. Yapılan hesaplamalar ile LOQ değeri  $6,5 \times 10^{-10}$  M; LOQ değeri ise  $2,17 \times 10^{-9}$  M olarak bulunmuştur. Sonuçlar göstermektedir ki, bu yöntem ile çok düşük seviyedeki dopamin numunelerinin tayini yapılabilmektedir.

**Tablo 5.3.** Geliştirilen sensörlerin LOD ve LOQ değerlerinin karşılaştırılması

Yöntem	LOD (M)	LOQ (M)
QCM Sensör	$2 \times 10^{-11}$	$1,6 \times 10^{-10}$
Potansiyometrik Sensör	$3,86 \times 10^{-10}$	$1,28 \times 10^{-9}$
RIfS Sensör	$6,5 \times 10^{-10}$	$2,17 \times 10^{-9}$

Tablo 5.3 incelendiğinde, geliştirilen sensörler içerisinde gözlenebilme sınırı en düşük olan sensörün QCM sensör olduğu görülmektedir. Buna ek olarak geliştirilen üç sensörün gözlenebilme sınırı  $10^{-10}$ – $10^{-11}$ M aralığındadır. Literatürde yer alan çalışmalar ile geliştirilen sensör çalışmalarına ait kıyaslamaların bulunduğu veriler Tablo 5.4’de verilmiştir.

**Tablo 5.4.** Dopamin tayini için yapılmış sensör çalışmalarının literatür ile kıyaslanması

Yöntem	LOD (M)	LOQ (M)
Ankireddy, 2015	$5 \times 10^{-9}$	-
Karbon küre modf. Camsı karbon elektrot, (Zhou, 2013)	$2 \times 10^{-6}$	-
Camsı karbon elektrot ile elektro kimyasal tayin, Haldorai, 2017	$1,2 \times 10^{-8}$	-
Grafen basklı MIP ile elektro kimyasal tayin, (Mao, 2011)	$2 \times 10^{-5}$	-
Molibden oksit nanopartiküller ile elektro kimyasal sensör Fazio, 2018	$4,3 \times 10^{-8}$	-
HPLC-FID(Giuseppe, 2014)	$4,92 \times 10^{-8}$	$1,64 \times 10^{-7}$
LCMS ile gıdadan analiz, (Javier, 2017)	$2,5 \times 10^{-11}$	
<b>QCM Sensör*</b>	<b><math>2 \times 10^{-11}</math></b>	<b><math>1,6 \times 10^{-10}</math></b>
<b>Potansiyometrik Sensör*</b>	<b><math>3,86 \times 10^{-10}</math></b>	<b><math>1,28 \times 10^{-9}</math></b>
<b>RfS Sensör*</b>	<b><math>6,5 \times 10^{-10}</math></b>	<b><math>2,17 \times 10^{-9}</math></b>

Sonuç olarak, literatürdeki diğer çalışmaları içeren Tablo 5.4 incelendiğinde örneğin HPLC-FID, LC-MS gibi sistemler pahalı olması ayrıca işletim maliyetleri düşünüldüğünde dezavantajlı duruma düşürmektedir. Araştırmacılar bu yüzden dopamin tayini için farklı yöntemler gerçekleştirme yollarını aramaktadırlar Bu sistemlere alternatif en çok kullandıkları yöntemler elektrokimyasal yöntemlerdir. Gerçekleştirilen tez çalışmasında üç farklı metotla geliştirilen sensörlerden elde edilen performans sonuçlarının dopamin tayini için hızlı ve hassas olmasının yanı sıra çok daha düşük maliyetli olduğu görülmektedir.

## KAYNAKÇA

- Alexander, C., Andersson, H.S. Andersson, L.I., Ansell, R.J., Kirsch, N. Nicholls, I.A., O'Mahony, J., Whitcombe, M.J., (2006). Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years up to and including 2003. *Journal of Molecular Recognition*, 19, 106–180.
- Alvarez, S.D. (2008), *Stability and biocompatibility of porous silicon and porous alumina for cell and biomolecular sensing*, Doktora Tezi, University Of California, San Diego.
- Asav, E. (2009), *Altın elektrot yüzeyinde tek tabaka oluşumuna dayalı çift enzimli biyosensör sistemi geliştirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Ateş, H., Bahçeci, E. (2015). Nano Malzemeler İçin Üretim Yöntemleri. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji*, 3(2), 483-499.
- Aydın, B. (2006). *Mamul gıdalarda biyojenik aminlerin belirlenmesi*. Bilim Uzmanlığı Tezi, Zonguldak Kara Elmas Üniversitesi, Zonguldak.
- Bardocz, S. (1995). Polyamines in Foods and Their Consequences for Food Quality and Human Health. *Trends in Food Science and Technology*, 6, 341-346.
- Behling, C., Luucklum, R. ve Hauptmann, P. (1998). Response of quartz crystal resonators to gas and liquid analyte exposure. *Sensors and Actuators A*, 68, 388-398.
- Belmont, A.S., Stefanie Jaeger, S., Knopp, D., Niessner, R., Gauglitz, G., Haupt, K. (2007). Molecularly imprinted polymer films for reflectometric interference spectroscopic sensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 22, 3267–3272.
- Bhushan, B. (2010). Introduction to nanotechnology. *Springer handbook of nanotechnology*, 1-13.
- Çıracı, S., Özbay, E., Gülseren, O., Demir, H. V., Bayındır, M., Oral, A., Dana, A. (2005). Türkiye’de Nanoteknoloji. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*.
- Çiçek, Ç. (2014). *Bilirubin Tayini İçin Moleküler Baskılanmış Sensörlerin Hazırlanması*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Dibekkaya H. (2015). *Ccp antikorlarının tayini için yüzey plazmon rezonans temelli biyosensörlerin hazırlanması*. Yüksek Lisans Tezi. Ankara, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Diltemiz, S. (2006). DNA'yı tanıma bölgelerine sahip moleküler baskılanmış polimer tekniğine dayalı biyosensör geliştirilmesi. Doktora Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Dmitrienko, S.G., Irkha, V.V. ve Kuznetsova, A.Y. (2004). Use of Molecular Imprinted Polymers for the Separation and Preconcentration of Organic Compounds. *J. Anal. Chem.*, **59**, 808-817.
- Düz M., Fidan F.A. (2016). Biyojen Aminler ve Etkileri, *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(2): 114-121.
- Ersöz, A., Denizli, A., Özcan, A., ve Say, R. (2005). Molecularly imprinted ligand-exchange recognition assay of glucose by quartz crystal microbalance. *Biosensors and Bioelectronics*, 20, 2197–2202.
- Fazio E., Spadaro S., Bonsignore M., Lavanya N., Sekar C., Leonardi S.G, Neri G., Neri F. (2018). Molybdenum oxide nanoparticles for the sensitive and selective detection of dopamine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 814 91–96.
- Haldorai Yuvaraj, Ezhil Vilianna A.T., Rethinasabapathy Muruganatham, Huh Yun Suk, Han Young-Kyu, (2017). Electrochemical determination of dopamine using a glassy carbon electrode modified with TiN-reduced graphene oxide nanocomposite, *Sensors and Actuators B*, 247 61–69.
- Hiratania, H., Alvarez-Lorenzo, C. (2004). The nature of backbone monomers determines the performance of imprinted soft contact lenses as timolol drug delivery systems, *Biomaterials*, **25**, 1105–1113.
- Innocenzi Plinio, Giovanna Brusatin, Massimo Guglielmi, Roberta Bertani, (1999). New Synthetic Route to (3-Glycidoxypropyl)trimethoxysilane-Based Hybrid Organic–Inorganic Materials, *Chem. Mater.*, 11 (7), 1672–1679.
- Izquierdo-Pulido M, Hernandez-Jover T, Marine-Font A, Vidal-Carou MC (1996), Biogenic amines in European beers. *J Agric Food Chem*; 44: 3159-63.

- Jiang, J., Koo, Y. H., Kim, H. W., Park, J. H., Kang, H. S., Lee, B. C., Kim SH., Song H., Piao, L. (2014). High-temperature Adhesion Promoter Based on (3-Glycidoxypropyl) Trimethoxysilane for Cu Paste. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 35(10), 3025-3029.
- Kahraman S.B., (2012) Akrilamid ve Biyojenik Aminler İçin Gıda Örneklerine Yönelik Kapiler Elektroforetik Analiz Yöntemlerinin Geliştirilmesi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Lanza, F. ve Sellergren, B. (1999). Method for synthesis and screening of large groups of molecularly imprinted polymers, *Anal. Chem.* 71, 2092–2096.
- Lopez-Sabater, E. I., Rodriguez-Jerez J. L., Hernandez-Herrero M., Mora-Ventura M. T., (1994). Evaluation of histamine decarboxylase activity of bacteria isolated from sardine (*Sardina pilchardus*) by an enzymic method. *Letter App. Microbiol.*, 19: 70-75.
- Lu, C. ve Czanderna, A.W. (1984). Applications of piezoelectric quartz crystal microbalances, Elsevier.
- Luliński, P., Maciejewska, D., Bamburowicz-Klimkowska, M., Szutowski, M. (2007). Dopamine-imprinted polymers: Template-monomer interactions, analysis of template removal and application to solid phase extraction. *Molecules*, 12(11), 2434-2449.
- Luliński, P., Maciejewska, D., Bamburowicz-Klimkowska, M., Szutowski, M. (2007). Dopamine-imprinted polymers: Template-monomer interactions, analysis of template removal and application to solid phase extraction. *Molecules*, 12(11), 2434-2449.
- Mace, C.R. (2008). *Development of Arrayed Imaging Reflectometry as a Tool to Monitor Human Immunological Responses to Pathogens*, Doktora Tezi, University of Rochester, NY.
- Mao Yan, Bao Yu, Gana Shiyu, Li Fenghua, Niu Li, (2011). Electrochemical sensor for dopamine based on a novel graphene-molecular imprinted polymers composite recognition element, *Biosensors and Bioelectronics*, 28 291–297.

- Moret, S., Bortolomeazzi, R. (1992). Improvement of extraction procedure for biogenic amines in foods and their high-performance liquid chromatographic determination, *J. Chromatography*, Vol. 591, pp. 175-180.
- Ntsoaki G. Mphuthi, Abolanle S. Adekunle, Omolola E. Fayemi, Lukman O. Olasunkanmi & Eno E. Ebenso, (2017). Phthalocyanine Doped Metal Oxide Nanoparticles on Multiwalled Carbon Nanotubes Platform for the detection of Dopamine. *Nature, Scientific Reports*, 7:43181 DOI: 10.1038/srep43181.
- Ogden, S. G., Lewis, D., Shapter, J. G. (2008). Silane functionalisation of iron oxide nanoparticles. In *Smart materials V* (Vol. 7267, p. 72670A). International Society for Optics and Photonics.
- Özdestandan Ö, Üren A. (2006). Biyojen Amin Analiz Yöntemleri, *Akademik Gıda*. 4(20): 19-24.
- Özkütük E.B., Diltemiz S.D., Özalp E., Uzun L., Ersöz A. (2015). Ligand exchange and MIP-based paraoxon memories onto QCM sensor, *Appl. Phys. A*, 119:351–357
- Özkütük E.B., Diltemiz S.E., Avcı Ş., Uğurağ D., Aykanat R., Ersöz A., Say R. (2016). Potentiometric sensor fabrication having 2D sarcosine memories and analytical features, *Materials Science and Engineering C*, 69, 231–235.
- Özoğul, F., Küley, E., Özoğul, Y. (2004). Balık ve Balık Ürünlerinde Oluşan Biyojenik Aminler, *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*. 21, 375-381.
- Paulsen, P., Bauer, F., Vali, S. (1997). Biogenic amines in fermented sausage. 1. Methods for the determination of biogenic amines *Fleischwirtsch.*, Vol. 77 pp. 450-452.
- Percival C.J., Stanley S., Braithwaite A., Newton M.I., McHale G. (2002). Molecular imprinted polymer coated QCM for the detection of nandrolone, *Analyst*. Aug;127(8):1024-6.
- Piotr Luliński, Dorota Maciejewska, Magdalena Bamburowicz-Klimkowska, Mirosław Szutowski, (2007). Dopamine-Imprinted Polymers: Template-Monomer Interactions, Analysis of Template Removal and Application to Solid Phase Extraction, *Molecules*, 12, 2434-2449.



- Sam G. Ogdena, David Lewisb, Joe G. Shaptera, (2008). Silane Functionalisation of Iron Oxide Nanoparticles, *The International Society for Optical Engineering*, DOI: 10.1117/12.810679.
- Santos, S. (1996). Biogenic amines: their importance in foods. *Int.J.Food Microbiol.* 29, 213-231.
- Shabi Abbas Zaidi, (2018). Development of molecular imprinted polymers based strategies for the determination of Dopamine, *Sensors and Actuators B*, 265, 488–497.
- Shafi, N., Midgley, J.M., Watson, D.G., Smail, G.A. (1989). Analysis of biogenic amines in the brain of the American cockroach by gas chromatography-negative ion chemical ionisation mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, Vol. 490, pp. 9-19.
- Shakila RJ, Vasundhara TS, Kumudavally KV. (2001). A comparison of the TLC densitometry and HPLC method for the determination of biogenic amines in fish and fishery products, *Food Chemistry*, 75: 255-259.
- Shalaby, A. R., (1996). Significance of biogenic amines to food safety and human health, *Food Res. Int.*, 29 (7), 675–690.
- Skog, K.I., Johansson, M.A., Jagerstad, M.I. (1998). Carcinogenic Heterocyclic Amines in Model Systems and Cooked Foods – A Review on Formation, Occurrence and Intake, *Food Chem. Toxicol.*, Vol. 36, pp. 879.
- Spyridaki, E., Tsitsimpikou, C.J., Siskos, P. A., Georgakopoulos, C.G. (2001). Determination of ephedrine in urine by gas chromatography-mass spectrometry, *J. chromatogr. B*, Vol. 758, pp. 311-314.
- Stratton J.E., Hutkins WR and Taylor SL. (1991) Biogenic amines in cheese and other fermented foods: A review. *J. Of Food Protect*, 54(6): 460-470.
- Straub, B., Schollenberger, M., Kicherer, M., Kuckas, B., Hammes, WP. (1993). Extraction and determination of biogenic amines in fermented sausages and other meat production using RP-HPLC. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, Vol. 197, pp. 230-232.
- Sykes, R.A., (1946). Quartz crystals for electrical circuits, Their design and manufacture, (eds: Heising, R.A.), Van Nostrand, New York.

- Şener, G. (2009). *Nanopartiküllerle duyarlılığı arttırılmış yüzey plazmon rezonans biyosensörlerin hazırlanması*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Takeuchi, T., Fukuma, D. ve Matsui, J. (1999). Combinatorial molecular imprinting: an approach to synthetic polymer receptors,” *Anal. Chem.*, **71**, 285–290.
- Temiz A, Acar J. (1984). Bitkisel gıdalardaki doğal toksik bileşikler. *Gıda*; 29-39.
- Teo Peik-See, Alagarsamy Pandikumar, Huang Nay-Ming, Lim Hong-Ngee, Yusran Sulaiman, (2014). Simultaneous Electrochemical Detection of Dopamine and Ascorbic Acid Using an Iron Oxide/Reduced Graphene Oxide Modified Glassy Carbon Electrode, *Sensors*, 14(8), 15227-15243.
- Vatansever L. (2004). Et ve Et Ürünlerinde Biyojenik Aminler. Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi.; 10: 203-208.
- Vijayakumar N.S., Devashankar S, Rathnakumari M, Sureshkumar P. (2010). Synthesis of electrospun ZnO/CuO nanocomposite fibers and their dielectric and non-linear optic studies, *Journal of Alloys and Compounds*, 507, 225–229.
- Vijaykumar L. D., Hussain A., Azevedo A.M., Aires-Barros R., Roque A.C.A. (2013). Boronic acid-modified magnetic materials for antibody purification. *J. R. Soc. Interface*, 11: 20130875.
- Wang, J., Nielsen, P., Jiang, M., Cai, X., Fernandez, J.R., Grant, D., Ozsoz, M., Begleiter, A. ve Mowat, M. (1997). Mismatch sensitive hybridization detection by PNA immobilized on QCM. *Anal. Chem.* 69, 5200–5202.
- Wang, Y. Q., Ye, D. Q., Zhu, B. Q., Wu, G. F., Duan, C. Q. (2014). Rapid HPLC analysis of amino acids and biogenic amines in wines during fermentation and evaluation of matrix effect. *Food chemistry*, 163, 6-15.
- Widiarti N, Sae J. K., S Wahyuni, (2017). Synthesis CuO-ZnO nanocomposite and its application as an antibacterial agent, *Materials Science and Engineering*, 172 012036.
- Wilsenach, J. A., Schuurbiens, C. A. H., Van Loosdrecht, M. C. M. (2007). Phosphate and potassium recovery from source separated urine through struvite precipitation. *Water research*, 41(2), 458-466.

- Yan Tong, Zhicheng Li, Xiaofeng Lu, Liu Yang, Weining Sun, Guangdi Nie, Zhaojie Wang, Ce Wang, (2013). Electrochemical determination of dopamine based on electrospun CeO<sub>2</sub>/Au composite nanofibers, *Electrochimica Acta*, 95 12– 17.
- Yazar, S. (2010), *Romatoid Artrit hastalığının proinflatuvar sitokini olan TNF-alfa tabanlı nanoteranostik geliştirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Yerlikaya P., ve Gökoğlu N., (2002). Biyojen Aminler ve Önemi, Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Dergisi. (6): 24-30.
- Zaidi Shabi Abbas, (2018). Development of molecular imprinted polymers based strategies for the determination of Dopamine, *Sensors and Actuators B*, 265 488–497.
- Zhou Jianqing, Meili Sheng, Xueyue Jiang, Guozhi Wu, Feng Gao, (2013). Simultaneous Determination of Dopamine, Serotonin and Ascorbic Acid at a Glassy Carbon Electrode Modified with Carbon-Spheres, *Sensors*, 13, 14029-14040; doi:10.3390/s131014029.
- Zhu C., G. Yang, H. Li, D. Du, Y. Lin, (2015). Electrochemical sensors and biosensors based on nanomaterials and nanostructures, *Anal. Chem.* 87, 230.
- Zhu, C., Yang, G., Li, H., Du, D., Lin, Y. (2014). Electrochemical sensors and biosensors based on nanomaterials and nanostructures. *Analytical chemistry*, 87(1), 230-249.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Okan USLU  
**Yabancı Dil** : İngilizce  
**Doğum Yeri ve Yılı** : ESKİŞEHİR / 1987  
**E-Posta** : okanuslu26@gmail.com

### Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2010, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- 2012, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü
- 2016, Uzman, Bursa Teknik Üniversitesi
- 2017 (Halen), Öğretim Görevlisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

### Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

- Emir Diltemiz S., Uslu O., (2015). A reflectometric interferometric nanosensor for sarcosine. Biotechnology Progress, 31:55–61.