



İMPEDİMETRİK DNA ANALİZİ İÇİN YENİ CAM FİBER KARBON ELEKTROTLARIN
HAZIRLANMASI VE UYGULAMASI

Ece ÇETİN YETER

Yüksek Lisans Tezi

Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Ekim - 2018

İMPEDİMETRİK DNA ANALİZİ İÇİN YENİ CAM FİBER KARBON ELEKTROTLARIN
HAZIRLANMASI VE UYGULAMASI

Ece ÇETİN YETER

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Nanoteknoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Zafer ÜSTÜNDAĞ

Ekim-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ece ÇETİN YETER'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "İMPEDİMETRİK DNA ANALİZİ İÇİN YENİ CAM FİBER KARBON ELEKTROTLARIN HAZIRLANMASI VE UYGULAMASI" başlıklı bu çalışma, jürimizce Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

16/10/2018

Prof. Dr. Önder UYSAL

Enstitü Müdürü, Fen Bilimleri Enstitüsü

.....

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

Anabilim Dalı Başkanı, Nanoteknoloji Anabilim Dalı

.....

Prof. Dr. Zafer ÜSTÜNDAĞ (Danışman)

Danışman, Nanoteknoloji Anabilim Dalı

.....

Sınav Komitesi Üyeleri

Prof. Dr. Zafer ÜSTÜNDAĞ

Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Alper Tolga ÇOLAK

Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan ÇAĞLAYAN

Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

.....

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Kütahya Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının % 5 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Prof. Dr. Zafer ÜSTÜNDAĞ

Ece ÇETİN YETER

İMPEDİMETRİK DNA ANALİZİ İÇİN YENİ CAM FİBER KARBON ELEKTROTLARIN HAZIRLANMASI VE UYGULAMASI

Ece ÇETİN YETER

Nanoteknoloji, Yüksek Lisans Tezi, 2018

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zafer ÜSTÜNDAĞ

ÖZET

Bu tez çalışmasında, yüksek sıcaklık tüp fırınında inert ortamda, ısı ile cam fiber üzerine kömür katranı esaslı karbon malzeme kaplanarak iletkenliği yüksek karbon elektrot elde edilmiştir. Karbon malzeme, kimyasal oksidasyonla asit uçları olan yapıya dönüştürüldükten sonra karbodiimitle muamele edilmiş ve 4-aminotiyofenol ile amitleştirilmiştir. Elde edilen malzemenin tiyol uçlarına altın nanoparçacık (AuNP) bağlanarak elektrot tamamlanmıştır. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonu elektrokimyasal (doğrusal voltametri ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi), spektroskopi (X-ışınları fotoelektron spektroskopisi ve infrared spektroskopisi) ve mikroskopi (taramalı elektron mikroskopisi ve geçirimli elektron mikroskopisi) teknikleriyle karakterize edilmiştir.

AuNP ihtiva eden elektrota, Hiv-1 DNA sekansına (T-DNA) uygun bir tiyol grubu ihtiva eden yakalayıcı DNA oligonükleotidi (C-DNA) bağlanmıştır. Elde edilen sensörün; T-DNA ile en uygun hibritleşme sıcaklığı ve süresi hesaplanmıştır. Optimum şartlarda sensörün, 0,1 pM – 10 nM konsantrasyon aralığındaki hedef analit (T-DNA)'le hibridizasyonu sonucunda redoks prob yardımıyla impedimetrik kalibrasyon çalışmaları yapılmıştır. Kalibrasyon eğrisi çizilerek, regresyon eşitliği $R_{ct} = 0,7878[\log C] + 11,8581$ ($R^2: 0,9966$) ve alt tayin sınırı (LOD) 0,013 pM (S/N:3) olarak hesaplanmıştır. Yedi günlük kararlılık deneyi sonucunda sensörün geri kazanımı % 96,7 ile % 101,4 değerleri arasında hesaplanarak, elektrotun kararlı olduğu tespit edilmiştir. Geliştirilen yöntemin hassasiyeti ve doğruluğu gün içi ve yedi ardışık günler arası incelenmiş olup doğruluğu ve kesinliği yüksek bulunmuştur. Girişim deneylerinde iki farklı sekans kullanılarak R_{ct} değişimlerinin $\leq 1\%$ ve $\geq 1.5\%$ aralığında olduğu, herhangi bir girişimin olmadığı sonucu elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nanobiyosensör, Karbonize Malzeme, Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi, Oligonükleotid DNA Analizi, HIV-1 Analizi

PREPARATION OF GLASS FIBER ELECTRODE FOR IMPEDIMETRIC DNA ANALYSIS AND ITS APPLICATION

Ece ÇETİN YETER

Nanotechnology, M.S. Thesis, 2018

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Zafer ÜSTÜNDAĞ

SUMMARY

In this study, carbon modified glass fiber from coal tar pitch was prepared with tube furnace under high temperature under nitrogen atmosphere. The carbonaceous material was converted to carboxylated carbonaceous materials via strong acid solution. The carboxylate terminated material was treated with carbodiimide and then converted to amide with 4-aminothiophenol. The materials was characterized with spectroscopic, electrochemical, microscopic and optical techniques. The -SH terminated material was self ordered with gold nanoparticles and capture-DNA (C-DNA) oligonucleotid sequence. The electrode was used in the determination of analyte (T-DNA for HIV-1) by electrochemical impedance spectroscopy (EIS).

The linear equation for T-DNA was $R_{ct} = 0,7878[\log C] + 11,8581$ ($R^2: 0,9966$), with the linear range of 0,1 pM – 10 nM. The detection limits ($S/N=3$) was calculated as 0,013 pM. Precision and accuracy results of the developed method were studied. The influences of two different non-complementary sequence were studied. The values of charge transfer resistant change of the redox probe are approximately $\leq 1\%$ and $\geq -1.5\%$. In conclusion, it is not an important factor of interference effect of these sequences in the selected concentrations

Keywords: Nanobiosensor, Carbonaceous material, Electrochemical Impedance Spectroscopy, Oligonucleotid DNA Analysis, HIV-1 Analysis

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile desteğini esirgemeyen ve alçakgönüllülüğü ülkemizdeki bilim insanlarına örnek olması gereken değerli hocam Prof. Dr. Zafer ÜSTÜNDAĞ'a, eğitimin her zaman çok önemli olduğunu savunan ve sadece eğitim değil tüm hayatım boyunca maddi-manevi yanımda olan annem Gülhanım ÇETİN'e, babam Kerim ÇETİN'e, kardeşim Ahmet Efe ÇETİN'e, hayatıma girdiğinden beri her durumda beni önceliği bilen sevgili eşim Bayram YETER'e, bana şans getiren minik mucizem, oğlum Uzay Tesla YETER'e, tezimin teslim sürecindeki emekleri için sevgili dostum Damla EREKLER'e sonsuz teşekkürler.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK TEMELLER	2
2.1. HIV-1 Virüsü	2
2.2. Nanosensörler ve Özellikleri.....	3
2.2.1. Biyosensörler.....	4
2.3. Karbon Malzemeler ve Özellikleri.....	5
2.4. Elektrokimyasal Sensörler	10
2.5. Karbon Elektrotlarla Sensör Uygulamaları.....	12
2.6. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi	13
2.7. Substrat Olarak Cam Fiber (GF).....	13
3. DENEYSEL KISIM.....	14
3.1. Karbon Elektrotun Hazırlanması	14
3.1.1. Amin içerikli elektrotun hazırlanması.....	14
3.1.2. Altın nanoparçacıkların hazırlanması.....	16
3.1.3. AuNP içeren disk elektrotların hazırlanması.....	16
3.2. Hazırlanan Elektrotların Karakterizasyonu.....	16
3.3. Elektrot Uygulamaları.....	17
4. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	19

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
4.1. Karakterizasyon Sonuçları	19
4.2. GF-CTP-ATP-Au Elektrot Üzerinde Oligonükleotid DNA Uygulamaları ve HIV-1 Tayini	29
5. SONUÇ	37
KAYNAKLAR DİZİNİ	39
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. HIV virüsü şematik gösterimi	3
2.2. Fullerenin karbon dizilimi ve kafes yapısının şematik görünümü.	6
3.1. GF-CTP-ATP elektrotun hazırlanmasına ait şema.....	15
3.2. Sensörün genel şeması.	18
4.1. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerinde doğrusal voltamogramları (LSV).....	19
4.2. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) GF-CTP-ATP-Au elektrotun başlangıç ve on günlük saklama sonucu doğrusal voltamogramları (LSV).....	21
4.3. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerindeki İmpedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri.	22
4.4. EIS ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrilerinin eşdeğer elektriksel devre modellemesi.	23
4.5. GF'in SEM görüntüsü (2000X).	24
4.6. GF-CTP elektrotun SEM görüntüsü (5000X).	24
4.7. GF-CTP elektrotun pik şiddeti (Cps)-enerji(keV) EDX grafiği.....	25
4.8. Altın nanoparçacıkların TEM görüntüsü.	26
4.9. GF, GF-CTP ve GF-CTT-ATP'nin IR spektrumları.....	26
4.10. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde C_{1s} dar bölge XPS spektrumu.	27
4.11. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde N_{1s} dar bölge XPS spektrumu.	28
4.12. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde S_{2p} dar bölge XPS spektrumu.	28
4.13. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde Au_{4f} dar bölge XPS spektrumu.	29
4.14. 10 nM T-DNA ile çeşitli zamanlarda hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri (Hibritleşme sıcaklığı 35 °C alınmıştır).	30
4.15. 10 nM T-DNA ile çeşitli zamanlarda hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri (Hibritleşme zamanı 90 dk alınmıştır).	31
4.16. Çeşitli konsantrasyonlarda T-DNA ile etkileşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) İmpedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri.	32

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)**Şekil****Sayfa**

- 4.17. Çeşitli konsantrasyonlarda T-DNA ile etkileşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) İmpedans ölçümlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği. 33



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerinde, dönüşümlü voltamogramlarından elde edilen katodik pik akımı değerleri.	20
4.2. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerindeki yük aktarım direnci değerleri.....	23
4.3. GF-CTP elektrotun EDX analiz sonuçları.	25
4.4. 10 nM T-DNA ile çeşitli sürelerde hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrilerinin Rct değerleri (Hibritleşme sıcaklığı 35 °C alınmıştır)	31
4.5. 10 nM T-DNA ile çeşitli sıcaklıklarda hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri (Hibritleşme zamanı 90 dk alınmıştır).	32
4.6. Çeşitli konsantrasyonlarda T-DNA ile etkileşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) İmpedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrilerinin fit edilmesiyle elde edilen Rct değerleri	33
4.7. Geliştirilen analiz yöntemine ait analitik sonuçlar.....	34
4.8. Literatürde çalışılan bazı elektrokimyasal DNA analiz sensörleri ve özellikleri.	34
4.9. 1,0 nM T-DNA ile eşleşmiş elektrotun redoks prop ile kararlılık süresinin belirlenmesi.	34
4.10. Geliştirilen yöntemin doğruluğu ve hassasiyetini belirlemek için yapılan çalışmada birbirinden bağımsız beş seri ile gün içi ve yedi ardışık günler arası T-DNA konsantrasyonları için EIS ölçüm sonuçlarından elde edilen konsantrasyon verileri (N=5).	35
4.11. 10 nM T-DNA için 1,0 μ M NC1-DNA ve NC2-DNA'nın varlığında bu moleküllerin girişim etkileri.	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Rct	Yük aktarım direnci
EDC/NH	Karbodiimit/süksin imit
μM	Mikromolar
ppb	Part per billion
pM	Pikomolar
C ₆₀	Fulleren
mM	Milimolar
μL	Mikrolitre
°C	Santigrat derece
mL	Mililitre
Ω	Ohm
Ag/AgCl _(doy)	Referans elektrot
HAuCl ₄ .3H ₂ O	Tetrakloroaurik asit
HNO ₃	Nitrik asit

Kısaltmalar

ATP	Aminotiyofenol
AuNP	Altın nanoparçacık
C-DNA	Yakalayıcı DNA Prop
CTP	Kömür katranı
CMOS	Bütünleyici Metal Oksit Yarı İletken, bir tümleşik devre üretim teknolojisi
CNT	Karbon nanotüp
CPE	Karbon pastası elektrotları
CV	Dönüşümlü voltametri
CVD	Kimyasal buhar depolama
DNA	Deoksiribonükleik asit
EIS	Elektrokimyasal impedans spektroskopisi
GC	Camsı karbon
GCE	Camsı karbon elektrot

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
GF-CTP	Cam fiber kömür katranı elektrot
GF-CTP-ATP	Yüzeyde tiyol grupları içeren cam fiber kömür katranı elektrot
GF-CTP-ATP-Au	Nanoparçacıkla modifiye edilen cam fiber kömür katranı elektrot
GF-CTP-COOH	Karboksil içeren cam fiber kömür katranı elektrot
HDME	Asılı civa damla elektrodu
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HOPG	Pirolitik grafit elektrotlar
IR	Kızılötesi
LSV	Doğrusal voltametri
MWNT	Çok duvarlı karbon nanotüpler
NC1-DNA	Eşleşmeyen DNA-1
NC2-DNA	Eşleşmeyen DNA-1
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PVD	Fiziksel buhar depolama
RNA	Ribonükleik asit
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SPCE	Perde baskılı karbon elektrotlar
SWNT	Tek duvarlı karbon nanotüpler
T-DNA	Hedef (Analit) DNA
UPW	Ultra saf su
UV	Morötesi
XPS	X-ışını fotoelektron spektroskopisi
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry

1. GİRİŞ

Bilim ve teknolojinin gelişmesi malzeme biliminin gelişimindeki ivmeyi arttırarak nanomalzemelerin ortaya çıkmasını sağlamış ve nanomalzemelerin kullanım alanlarındaki çeşitliliği ile önem kazanmıştır.

Nanomalzemeler; uzay endüstrisinden çevre kirliliği kontrolüne, savunma sanayiinden yakıt teknolojisine, elektronik araçlardan tıbbi sensörlere kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. Örneğin; hastalıklara neden olan etmenler nanosensörler yardımıyla tespit edilerek erken teşhis ve önlemlerle kontrol altına alınabilmektedir (Ma vd., 2018; Purnomo vd., 2018).

Vazgeçilmez bir element olan karbon, çoğu malzemenin içeriğini oluşturmaktadır. Fullerenler, karbon nanotüpler ve grafenin keşfi karbon malzemelerin kullanım alanını genişletmiş ve bu malzemeler ile ilgili amaçları arttırmıştır. Grafen/ grafen oksit son yıllarda güçlü bir şekilde bilim dünyasının dikkatini çekmektedir. Yüksek yüzey alanı, mükemmel termal iletkenlik, elektriksel iletkenlik gibi eşsiz fizikokimyasal özellikleri ve güçlü mekanik mukavemeti sayesinde elektronik enerji depolama, dönüşüm süper kapasitörleri, piller, yakıt pilleri, güneş pilleri gibi birçok uygulamada umut vaat etmektedir (Cui ve Maruyama, 2018; Geim ve Novoselov, 2007; Li vd., 2018). Kimyasal analiz yöntemleri karbon malzemelerin en gözde kullanımlarından biridir. Bir materyalin ya da numunenin iletkenlik özelliği sayesinde özelliklerinin belirlenmesi ve gelişen teknolojiye uygulanabilir olması oldukça önemlidir. Bazı numunelere μM (mikromolar) ve ppb ölçeğinde yapılan analizlerin günümüzde pM (pikomolar) ve fM (femtomolar) ölçeğinde yapıyor olması buna örnek olarak verilebilir (Üstündağ ve Erkal, 2017).

Bu çalışmada, mikro yapıları cam fiber üzerine kömür katranı kaplanarak elde edilen elektrotların modifiye edilmesiyle oligonükleotid tabanlı DNA sensör geliştirilmiştir. HIV-1'e duyarlı sensörün karakterizasyonu ve uygulaması çalışılmıştır.

2. TEORİK TEMELLER

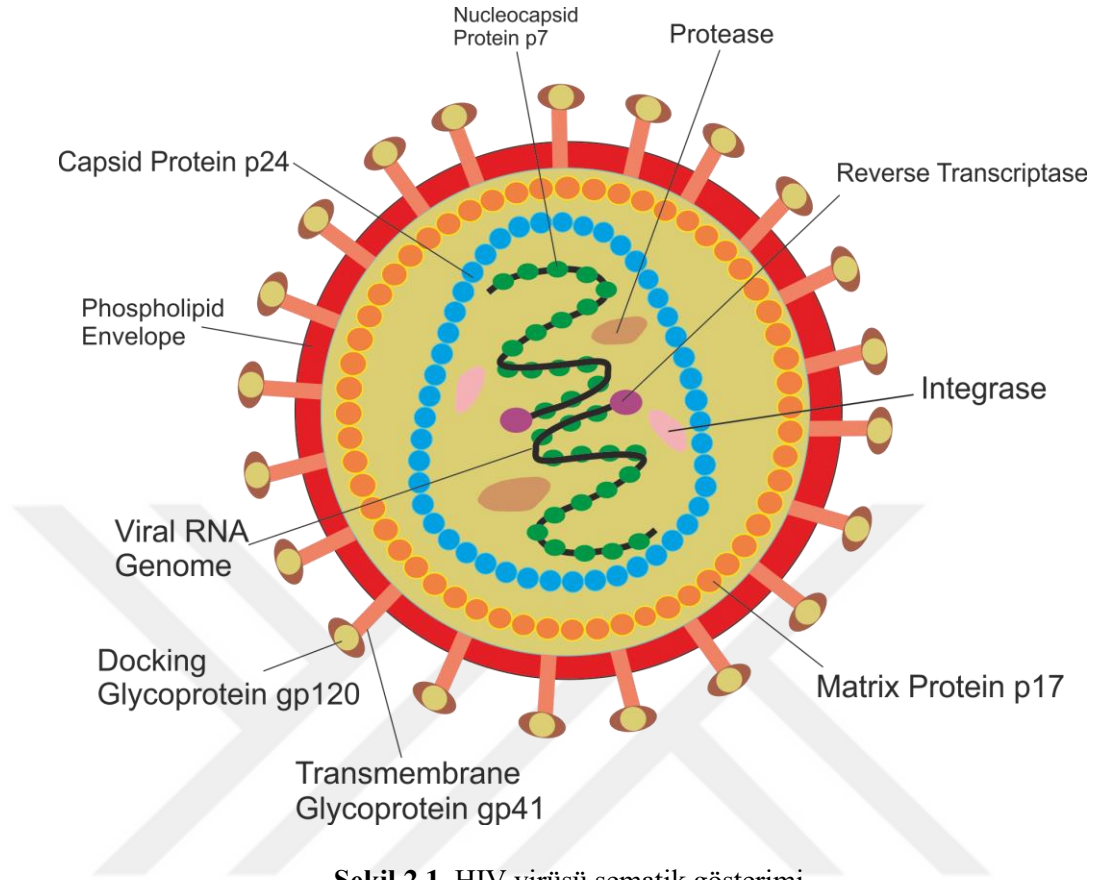
DNA biyosensörü kavramının başlangıcından bu yana gelişimi gen analizine yönelik araştırma çabalarıyla bağlantılı olarak büyük ilgi çekmiştir. Genetik bozuklukların, doku eşleştirmesinin, adli uygulamaların tespiti vb. alanlarda büyük ilgi görmektedir. Diğer tekniklerle karşılaştırıldığında hızlı tepkileri, yüksek duyarlılığı, iyi seçicilik ve güçlü işleyişi DNA biyosensörünün büyük ilgi görmesini sağlamaktadır (Muñiz ve Merkoçi, 2013: 305-332).

2.1. HIV-1 Virüsü

Bağışıklık sistemini güçsüzleştirerek vücudun direnç mekanizmasını zayıflatan ve hastalıklara karşı savunmasız bırakan Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü); zarflı, pozitif zincirli bir RNA virüsüdür (Jackson vd., 1997). Virüsün meydana getirdiği hastalık da Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erişkin Bağışıklık Yetmezliği Sendromu=AIDS) olarak tanımlanmıştır. İlk kez 1981 yılında bir eşcinsel erkekte gözlemlenen HIV virüsü 1983 yılında izole edilerek tanımlanmıştır. HIV virüsü savunma mekanizmasını çökerterek normal koşullar altında tedavi edilebilen hastalıkları savunma gücünün yetersizliğinden dolayı tedavi edilememesine neden olmaktadır. Dünyada ölüm oranları göz önünde bulundurulduğunda ilk sıralarda yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Temmuz 2017 raporlarına göre; dünyada ortalama 30 milyondan fazla kişi HIV virüsüne yakalanmaktadır. Bütün infekte vakaların neredeyse %95 ten fazlası gelişmekte olan ülkelerde, bunun %66'sı Afrika ve Asya'da gözlemlenmektedir. Etkisi bakımından değerlendirildiğinde Afrika'da birinci, dünyada ise dördüncü sırada ölüm nedenidir (Tümer, 2017a).

HIV; cinsel yolla, anneden bebeğe perinatal yollardan, enjeksiyon ile (özellikle ilaç bağımlılarında görülmektedir), kan ve kan ürünleri aracılığı ile bulaşma, kaza ile bulaşma gibi çeşitli yollarla bulaşabilmektedir. El teması, aynı eşyaları paylaşmak, aynı ortamları paylaşmak ve böcek, sinek, arı vb. aracılığı ile HIV bulaşmamaktadır (Tümer, 2017b).

Elektron mikroskopunda ayırt edilemeyen HIV-1 ve HIV-2 olarak iki çeşidi bulunan HIV yapısı zarflı ve pozitif zincirli olan RNA virüsüdür. Virüsün kapsiti p24, nükleokapsit p7, RNA, intergaz, proteaz ve revers transkriptaz enzimlerinden oluşmaktadır. Viral antijen olarak en kolay belirlenen bu proteindir. Konak hücre zarından oluşan bir zarf konik şeklindeki kapsiti çevreler (Tünger vd., 2005-649). Şekil 2.1'de HIV virüsü görülmektedir.



Şekil 2.1. HIV virüsü şematik gösterimi.

Kapsit ve zarf arasında dış matriks protein p17 bulunur ve yanında konak hücre zarından oluşan viral zarf 72 adet çıkıntı içerir (Harvey vd., 2006). Bağlanma proteini olan gp120, enfeksiyon sırasında hücre reseptörüne bağlanır. Gp41 proteini virüsün konak hücreye girmesini sağlamaktadır (White ve Fenner, 2000-606.).

2.2. Nanosensörler ve Özellikleri

Nanosensörler; nanoparçacıklar hakkındaki bilgileri makroskopik dünyaya aktarmak için kullanılan biyolojik, kimyasal veya cerrahi algılayıcılardır. Sensörlerin esasen çeşitli tıbbi amaçlar için nanoölçekli robotlarda çalışan bilgisayar çipleri gibi diğer ürünlerin oluşturulmasında yöntem olarak kullanılmaktadır (Foster, 2006: 283).

Nanosensörler genellikle tıbbi açıdan kullanım için geliştirilmektedirler. Bu sensörlerle; hacim, konsantrasyon, yer değiştirme, hız, yerçekimi, elektrik ve manyetik kuvvetler, basınç veya bazı hücrelerdeki ısı değişimlerini ölçerek bazı hücreleri özellikle kanser hücrelerini tespit etmek mümkün olabilir. İlaç salınım mekanizması da nanosensörlerin hedefleri arasında

gösterilen özelliklerine ek olarak vücut dışındaki değişimleri fark edip vücuttaki diğer sensörlerle haberleşebilmesi yer alır (Freitas, 1999: 93).

Kadmiyum selenit kuantum dotların floresans özelliklerinden yararlanılarak vücut içerisinde tümör tespiti yapılabilmesi nanosensörlere örnektir. Enjekte edilen floresans kuantum dotlar kendi floresanslarından dolayı kolay bir süreçle bir tümör ya da kanser hücresinin nerede olduğunu bulabilirken geliştirilen nanosensör kuantum dotları yalnızca risk altında olan belirli hücreyi bulmak için kullanılabilir. Vücut için toksik özellik göstermesi kadmiyum selenit kuantum dotların dezavantajıdır. Ancak araştırmacılar floresans özelliklerinden bazılarını koruyarak farklı, daha az toksik materyalden yapılmış alternatif noktalar geliştirmeye çalışarak dezavantajı minimuma indirmeyi hedeflemektedir. Floresans özelliği taşıma potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda; manganez, bazı lantanid grubu elemanları, diğer bazı metallerin artış göstermesi seçenekleri arttırabilir. Bu sebeple, çinko sülfür kuantum dotların özel yararları da araştırılmaktadır. Buna ek olarak, bu yeni kuantum noktalar hedef hücrelere bağlandıklarında daha floresan hale gelirler. Potansiyel tahmin fonksiyonu da özellikle mevcut basit dedektörlerin dışında glikoz düzeyini otomatik olarak algılaması, yüksek riskli ve implant sensörler de genetik kusurları tanımak için spesifik DNA tespit etmek için kullanılan sensörler içerebilmesidir (Ratner vd., 2003-81-83).

DNA CMOS (Bütünleyici Metal Oksit Yarı İletken, bir tümleşik devre üretim teknolojisi) üretimi için algılama yetenekleri olan bir nanodevreyi bütünleştirebilir. Bu nedenle, proteinler ve yeni melez malzemeler nanosensörlerin devre düzeneğinin bir parçası olarak hibrit yarı iletken tabakaya konfigüre edilmiş bileşenleri etkinleştirmek için kullanılır (Cavalcanti, 2007).

Elektrokimyasal sensörlerin yapısına biyolojik maddeler (enzim, hücre, doku, antikor, deoksiribonükleik asit, vb.) eklendiğinde, elektrokimyasal sensörlerin kullanım alanlarından biri olan *biyosensörler* ortaya çıkmıştır (Wang vd., 2001a, 2004; Erdem ve Özsöz 2002; Erdem vd., 2006).

2.2.1. Biyosensörler

1800'lü yılların sonlarına doğru Gregor Mendel'in bezelyeler üzerinde yaptığı çalışmalarla genetik biliminin temelleri atılmış olup 1950'li yıllarda DNA'nın yapısının keşfedilmesi ile birlikte genetik bilimi önem kazanıp gelişen teknoloji ile birlikte biyosensörler

ile ilgili çalışmalar yapılabilmesine olanak sağlamış ve multidisipliner bir çalışma alanı hayat bulmuştur (Sinden, 1994: 1-57).

Biyosensörler; biyokimyasal ve elektrokimyasal çeviriciler içermektedir. Biyokimyasal olan çevirici analiz edilecek madde ile reaksiyon oluşturur. Bunun sonucunda oluşan ürün ise elektrokimyasal çevirici tarafından sayısal olarak okunabilir değere çevrilmektedir (Turner vd., 1987).

DNA'nın nitel ve nicel gözleme dayalı elektrokimyasal yöntemlerle analiz edilmesi oldukça ilgi çekici ve bununla birlikte fonksiyonel bir kullanım alanıdır (Mikkelsen, 1996). DNA'nın kimyasal maddelerle etkileşimi ve yeni antikanser ilaç tasarımları için yeni yöntemler geliştirilmektedir (Oliveira-Brett vd., 2006). DNA- ilaç reaksiyonunun elektrokimyasal analizi ile sinyallerde olan artış ve azalmaları konsantrasyon bazında ölçümlerinin yapılabilmesini sağlayan camsı karbon elektrotlar (GCE), karbon pastası elektrotları (CPE) ve asılı civa damla elektrodu (HDME) kullanılmaktadır (Özsöz vd., 2002).

Biyosensör teknolojilerinde kullanılan biyoalgılama malzemeleri, çeşitli özelliklerde tasarlanmış transduser cihazlar ve immobilizasyon yöntemleri içermektedir. Bu sensörler; biyoalgılama malzemeleri ve uygulanan dönüştürücülere göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre; biyosensörler; *enzim algılayıcı sensörler*, *immuno sensörler*, *DNA sensörler*, *mikroorganizma veya hücreye dayalı sensörler*, *doku ve organel tabanlı sensörler* olarak sınıflandırılabilir. Kullanılan transduser türüne göre biyosensörler; *elektrokimyasal*, *optik*, *piezoelektrik*, *termal* ve *manyetik sensörler* olarak sınıflandırılabilir (Li, 2006: 52-93).

2.3. Karbon Malzemeler ve Özellikleri

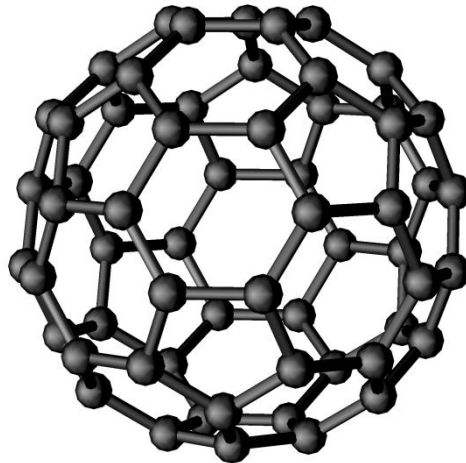
Organik maddelerin bolluğu ve doğal ürünler göz önüne alındığında karbon malzemelerin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkar. Nanoteknoloji açısından büyük önem arzeden karbon yaşamın ve yaşam kaynaklarının bir yapıtaşdır. Karbon atomu, altı elektrona sahip olup periyodik tabloda IV. grup elementlerinin ilkidir ve ametaldir özellik gösterir (Dresselhaus vd., 2001: 11-28). Karbon atomları kendi aralarında sp , sp^2 ve sp^3 hibritleşmeli üç farklı bağ yaparlar. Bu, hibritleşmeler oluşacak yapının geometrisini doğrudan etkiler. Aynı zamanda iki veya üç boyutlu malzeme yapısını da değiştirir (Zhu vd., 2017; Erkoç, 2007: 29-31).

Karbon içerikli malzemeler; birbirinin allotropu olan elmas ve grafit; camsı karbon, amorf karbon, karbon isi, siyah karbon, karbon fiberler, Karbon-60 (fullerenler), karbon nanotüpler (CNTs), grafen ve türevleri, kömür katranı olarak sayılabilir. (Erkal vd., 2016).

Karbonun en çok bilinen iki allotropu grafit ve elmadır. C_{60} 1985'te Richard Smalley, Robert Curl ve Harry Kroto grafiti lazerle buharlaştırarak karbon atomlarının top şeklinde ve kafesler halinde olduğunu keşfettiler. Onlara Nobel ödülü kazandıran bu çalışma karbon toplarını izole edip fullerenleri keşfettiler ve bu yapıların tümüyle bilinmesini sağladılar (Carbon News,1996).

Elmasta karbon atomları sp^3 hibritleşmesi yaparak tetrahedral düzendedirler. Grafitte karbon atomları sp^2 hibritleşmesi yaparak sigma bağları ile bağlanırlar, karbon atomları hegzagonal ve tabakalı yapılar oluştururlar (Hirsch, 1994: 203).

C_{60} yani fullerenler ise kafes formundaki molekülün hegzagonal ve pentagonal yüzeylerinden oluşmaktadır. Bu hegzagonal ve pentagonal yüzeylerin belirlenmesinde Euler teoreminden yararlanılmıştır. Mimar Fuller'in tasarlamış olduğu jeodezik bir kubbenin C_{60} molekülüne benzemesinden dolayı Kroto ve Smalley, C_{60} 'a Fulleren ismini vermiştir (Kroto vd., 1985).



Şekil 2.2. Fullerenin karbon dizilimi ve kafes yapısının şematik görünümü.

Fullerenler genellikle aşağıdaki gibi sentezlenmektedir;

- **Laser Saçtırma Yöntemi:** Orta şiddette bir lazer yardımıyla grafit, karbon buharına dönüştürülmektedir. Oluşan buhar, substrat üzerinde yoğunlaştırılarak karbon kaplama yapılıır.
- **Elektrik Ark Yöntemi:** Kratchemer ve Huffman tarafından geliştirilen ark yönteminde, grafit elektrotlar arasında bir elektrik arkı oluşturulur ve buharlaşan karbon yüzeye kaplanmaktadır.
- **Gaz Ortamında Fullerenlerin Katkılanması:** Yukarıdaki tekniklerle elde edilen fullerenlerin yüksek sıcaklık ve basınçta endohedral fullrenleri elde etmek mümkündür.
- **İyon Aşılama ile Fullerenlerin Katkılanması: Fullerenlerin modifiye edilecek iyon ile bombardıman edilmesine dayanır.** Örneğin azot veya kükürt doplanmış fullerenler elde edilirler (Greg, 2013: 741 – 755).

Karbon nanotüpler (CNTs); hegzagonal örgüdeki karbon atomlarının oluşturduğu silindirik yapılardır. Çaplarının milyonlarca katı uzunluklara ulaşabilen CNT'ler sağlamlık, elektrik iletkenliği, ısı iletkenliği gibi özellikleriyle de diğer malzemelere göre daha avantajlıdır (Pumera, 2009).

Fullerenlerin keşfi ve geliştirilmesinden sonra ortaya çıkan karbon nanotüpler, sahip oldukları sp^2 hibritleşmesiyle, elmasın oluşturduğu sp^3 hibritleşmesinden daha kuvvetli bir bağ örgüsü oluşturmaktadır. Bu sayede CNT'ler üstün mekanik özelliklere sahiptir. Dünyanın en katı ve en kuvvetli malzemeleri olarak gösterilen karbon nanotüpler yaklaşık 1,2 TPa Young Modülü ve 50-200 GPa gerilme mukavemetine sahiptir (Sherigara vd., 2003).

Yapısına göre karbon nanotüpler; 'armchair', 'zig-zag' ve 'chiral' geometrilere sahiptir. Zig-zag yapıdaki CNT'lerin elektrik iletkenlikleri metallere göre daha iyidir, armchair yapıdaki CNT'ler yarı iletken özellik taşırlar ve chiral yapıdaki CNT'ler yarı metal gibi davranırlar ve elektrik iletkenlikleri diğer yapıdaki CNT'lerden azdır (Endo vd., 1996).

Karbon nanotüpler, yapısındaki duvar sayısı esas alınarak tek duvarlı karbon nanotüpler (SWNTs) ve çok duvarlı karbon nanotüpler (MWNTs) iki türde sınıflandırılmaktadır. Tek bir grafen yüzeyini kıvrarak oluşturulan tek duvarlı silindir şeklindeki karbon nanotüpler SWNTs, tek bir merkez üzerinde iç içe geçmiş levhalar bulunduran karbon nanotüpler ise MWNTs olarak adlandırılır (Merkoçi vd., 2005).

CNT'ler geleneksel karbon elektrotlardan çok daha iyi iletkenliğe sahiptirler. Yüksek kimyasal kararlılıkları, küçük boyutları, mekanik sağlamlıkları, elektrokimyasal reaksiyonlarda elektrot olarak kullanıldıklarında elektron geçişini arttırmaları, hızlı yanıt vermeleri, potansiyel biyosensör olarak hatırlama yetenekleri ile proteinleri kolay tespit etmeleri gibi özellikleriyle birçok uygulama alanına sahiptirler (Özgür, 2008).

Karbon Nanotüpleri sentezleme yöntemleri aşağıdaki gibidir;

-Lazerle Aşındırma Yöntemi

Bir boru tüp fırını içerisinde yüksek sıcaklıkta ve yaklaşık 500 Torr basınçta grafit üzerine lazer bombardımanı ile CNTs sentezlenebilirler (Bhushan, 2004: 1222). Lazer bombardımanı yapılan hedef grafit sadece grafitten oluşursa çok duvarlı CNT, katalizör içeren (Ni, Co, Fe, Y gibi) grafitten oluşursa tek duvarlı yapıda CNT yapılar oluşmaktadır (Küçükyıldırım ve Akdoğan Eker, 2012).

- Ark Boşaltma Yöntemi

CNT sentezi için geliştirilen ve hala en gözde kullanılan yöntem olan ark boşaltma yöntemindeki esas; uçları anot ve katot olarak belirlenen iki grafit çubuğun arasında inert ortamda düşük empedanslı bağlantıdan kaynaklanan elektrik patlaması ile doğru akım sonucu CNT sentezlenmesidir. Bu yöntemde de lazerle aşındırma yöntemindeki gibi tek duvarlı CNT ve çok duvarlı CNT oluşturma prensipleri aynıdır. Geçiş metalleri katalizörleri yardımıyla tek duvarlı yapıda CNT üretilmektedir. Sentezlenen ürünler saf olmamasından dolayı saflaştırma işlemi uygulamak gerekmekte ve bu işlemler de maliyetin yükselmesine sebep olmaktadır (O'Connell, 2006: 23-26).

- Kimyasal Buhar Biriktirme (CVD) Yöntemi

CVD yöntemi ile CNT üretimi genel olarak metan, etilen, asetilen gibi hidrokarbon bileşiklerinin sıcak bir fırında bir altlık üzerine Co, Ni, Fe gibi geçiş metallerin katalizör olarak kullanılarak termal parçalanma prensibine dayanan sentezleme yöntemidir. İşlemden katı substrat kullanılırsa heterojen, tüm işlemin gaz fazında gerçekleşmesi homojen olarak adlandırılır (Jung vd., 2001; Pradhan vd., 2002).

Bir diğer karbon malzeme olan grafen; 2004 yılında literatüre girmiş ve 2010 yılında Andre Geim ve Konstantin Novoselov'a Nobel Ödülü kazandırmıştır (Geim ve Novoselov, 2007). Karbon atomunun sp^2 hibritleşmesi ile oluşan, grafitin tek katmanlı hali olup hegzagonal

petek kristal örgüsüne sahip grafen; elektriksel özelliği, mekanik ve optik özellikleri ile eşsiz bir malzeme olarak değerlendirilmektedir (Zhou vd., 2009; Moon vd., 2010; Zhu vd., 2011; Erdem vd., 2012). Grafenin petek kafesi birbirine sigma bağlarıyla bağlanan karbon atomlarının alt örgülerinden meydana gelmektedir (Kucinskis vd., 2013).

Mükemmel elektron taşıma özelliği ile grafen tabakaları elektrokimyasal uygulamalarda kullanılmaktadır (Grosan ve ark., 2015).

Grafen ve türevleri farklı yöntemlerle sentezlenebilmektedir (Uluok vd., 2015). Bu yöntemler başlıca;

- Hummers Yöntemi
- Kimyasal Buhar Depolama
- Grafitin Mekanik Parçalanması
- Elektrokimyasal Parçalanma Yöntemi
- Bottom-up (Alt-üst boşluklu) (Moreno vd., 2018). grafen sentez yöntemleri olarak sıralanabilir.

Bir diğer karbon ihtiva eden malzeme kömür katranının (CTP) pirolizlenmesiyle elde edilen karbonize (karbonlaştırılmış) kömür katranıdır. CTP, geniş bir moleküler ağırlık dağılımına sahip kömürün tahrip edici damıtma işlemi sırasında oluşan gazı yaklaşık olarak ortam sıcaklığına kadar soğutularak elde edilen yoğunlaştırılmış halka çok halkalı aromatik hidrokarbonların karışımından oluşan siyah viskoz sıvıdır (Erkal vd., 2016). Fenolik bileşikler, aromatik azot bazları ve bunların alkil türevleri ve parafinik ve olefinik hidrokarbonlar içerebilir. Katranın en büyük kaynağı kömürün piroliz ve karbonizasyonudur. Kok fırını çalışmaları kömür katranının dört üyeli aromatik hidrokarbon halka sistemleri (örneğin, chrysene, fluoranthene, pyrene, trifenilen, naftalen ve benzantrasen); beş elemanlı halka sistemleri (piken, benzo [a] piren (B[a]P) ve benzo [e] piren, benzofluoranthenler ve perilen); altı üyeli halka sistemleri (dibenzopirenler, dibenzofluorantenler ve benzoperylenler) ve yedi-halka sistemleri (koronen) içerdiğini göstermektedir. Kömür katranındaki diğer aromatik kimyasallar arasında metillenmiş ve polimetile edilmiş türevler, mono- ve polihidroksile edilmiş türevler ve heterosiklik bileşikler bulunur (Betts, 1997).

Düşük maliyeti ve grafitize edilebilir karbon üretme yeteneğinin sayesinde karbon malzemelerin üretimi ve karbon-karbon kompozitlerin üretimi için umut verici bir aday olmuştur (Pérez, 2004). Bununla birlikte; CTP uygulaması düşük karbon verimi ve elde edilen kokunun yüksek gözenek hacmi sebebiyle karbon-karbon kompozitlerinde büyük ölçüde kısıtlama yaratmakta bu da bir dizi emprenye/karbonizasyon adımıyla yoğunlaştırılmasını gerektirmektedir (Manocha vd., 2001). Böylece karbon malzemelerinin ya da CTP ile karbon-karbon kompozitlerinin matris öncüsü olarak işlenmesi pahalı ve zaman alan bir işleme dönüşmekte ve bu da kömür katranı ziftinin, karbon anotları, grafit elektrotları gibi geleneksel uygulamalar için daha uygun, karbon fiberler gibi daha spesifik ve modern uygulamalar için ise daha kısıtlayıcı olmasına sebep olmaktadır (Yu vd., 2012).

2.4. Elektrokimyasal Sensörler

Kimyasal sensörler bir algılayıcı ve algılanabilir tepki sinyalini dönüştüren bir dönüştürücüden oluşmaktadır. Bu algılama olayı, elektrokimyasal duyarlı bir tür üzerinden elektrokimyasal tekniklerle yapılırsa buna elektrokimyasal sensör adı verilir (Stradiotto vd., 2003).

Optik, mikroskopik, kütle veya termal sensörler ile kıyaslandığında elektrokimyasal sensörler; olağanüstü saptanabilirliği, deneysel kolaylığı ve düşük maliyet özellikleriyle daha çok daha caziptir.

Elektrokimyasal sensörler genellikle;

- Potansiyometrik sensörler
- Voltametrik sensörler
- Amperometrik sensörler
- Kondüktometrik sensörler
- İmpedimetrik sensörler olarak beş grupta toplanırlar.

Potansiyometrik sensörler; 1930'lardan beri bilinen, kolaylığı ve düşük maliyet özellikleri ile uygulanabilirliği en yaygın olan sensörlerden olmuştur. Potansiyometri tekniği, çalışma elektrodu ve referans elektrot arasında oluşan gerilim değerlerinin ölçülmesine dayanan iki elektrotlu bir elektrokimyasal yöntemdir (Bard ve Faulkner, 2001). Referans elektroduna karşı çalışma elektrodundaki gerilim değerinin ölçülmesine dayanmaktadır (Kuralay vd., 2005).

Potansiyometrik sensör uygulamalarında genellikle iyon seçici elektrotlar, kaplamalı tel elektrotlar ve alan etkili transistörler olarak üç temel uygulama kullanılır.

Amperometrik sensörlerde ise, hücredeki akım değişiminin, uygulanan tek bir potansiyelde kaydedilmesi ile konsantrasyon-akım değişimine dayalı kalibrasyon yönteminin kullanıldığı sensör türüdür (Yun vd., 2015). Kronoamperometri adı da verilen bu teknik oldukça kolay, pratik bir uygulama sağlar.

Elektrokimyasal türün elektron aktarımı, potansiyel penceredeki değişime bağlı olarak akım cinsinden incelendiği takdirde voltametrik teknikler ortaya çıkar (Bard ve Faulkner, 2001). Klasik elektrokimyasal ölçümler 1922’de başlamış olsa da; yıllar sonra damlayan civa elektrot sistemli polarografi, Heyrovsky’ye Nobel ödülü kazandırmıştır. Teknolojinin sürekli gelişmesi ile birlikte polarografi yerini, voltametri tekniklerine, civa ise yerini katı elektrotlara bırakmıştır. Ultramikroelektrotların keşfi ile birlikte ‘in vivo’ ve ‘in vitro’ ölçüm yapma imkânlarının artmasına bağlı olarak biyosensörler gelişmiştir (Zuman, 1965; Bontempelli vd., 2018; İsbir Turan vd., 2005; Üstündağ vd., 2009; Öztekin vd., 2011; Deveci vd., 2012).

Kondüktometrik sensörler, elektrolit içerisinde analitin konsantrasyonuna bağlı olarak bir filmin veya malzemenin elektrik iletkenliğinin tespitine dayanan bir yöntemdir. İletkenlik biyosensörleri ise analit ile biyobileşen arasında oluşan etkileşimden sonra meydana gelen elektriksel iletkenlikteki değişimin ölçülmesi temeline dayanır (Mello ve Kubota, 2002).

İmpedimetrik sensörler, diğer elektrokimyasal sensör teknikleri arasında en yeni olan tekniklerdir. Uygulama imkanı, sadece seçiciliğe bağlı olarak elektrot yüzeyine temas eden redoks probun impedans özelliğinin incelemesi bakımından sınırlıdır. Çünkü elektrot yüzeyindeki değişim, antijen-antikor uyumu ya da bir boşluk (cavity) içine adsorpsiyonla (taç eter uygulamaları, moleküler baskılanmış elektrot) takip edilebilir. Ancak bu şartlara uyan bir elektrot sistemi geliştirildiği takdirde mükemmel hassasiyetli bir sensör tasarlanabilir. İmpedimetrik sensörlerle çalışma aralığı çok düşük olan konsantrasyonlarda uygulama yapılabilir (Gupta vd., 2013; Gupta vd., 2013).

Biyosensörler biyokimyasal reseptörlerden oluşur ve biyolojik maddeyi bir elektrik sinyaline dönüştüren bir dönüştürücüye bağlanır. Bir enzim, hücre, doku dilimi, organel, peptid, antikör, nükleik asit gibi biyolojik bir molekül, moleküler tanımayı sağlar ve analiti değiştirebilir. Elektrokimyasal dönüştürücü özellikleri değiştirmeyi izler. Dönüştürücünün seçimi biyolojik reaksiyona bağlıdır. Moleküler tanıma, analitin kendi ürünlerine biyokatalitik

sensor tarafından belirlenerek kimyasal olarak dönüştürülmesine eşlik edebilir. Diğer durumlarda, bir antikor kullanıldığında biyospesifik tanıma sistemleri ve etkileşimleri analit dönüşümsüz gerçekleşir bu da bir ilgi sensörü ile sonuçlanır (Stradiotto vd., 2003).

2.5. Karbon Elektrotlarla Sensör Uygulamaları

Elektrokimyasal uygulamalarda kullanılan düşük maliyetle geliştirilen karbon elektrotlar, geniş potansiyel pencerelerde çalışılma imkânı sağlamaktadır (İsbir Turan vd., 2012). Karbon elektrotlar; camsı karbon elektrotlar ve modifiye türleri, perde baskılı grafit elektrotlar, yüksek düzenlenmiş pirolitik grafit elektrotlar (HOPG), kalem grafit elektrotlar, karbon pasta elektrotlar, karbonlaştırılmış (karbonize) elektrotlar, grafen ve grafen türevi elektrotlar ile karbon nanotüp elektrotlar olarak kategorize edilebilir (Erkal vd., 2016; Nowak ve McCreery, 2004).

Camsı karbon elektrotlar (GCE), fenol/formaldehit ya da poliakrilonitrilin 1000-3000 °C arasında, basınç ile karbonize edilmesiyle üretilir. Mekanik ve elektriksel özellikleri, inertliğinden dolayı kimyasal tepkilere girmemesi, tekrarlanabilir yüzeyler sağlaması elektrot olarak seçilmesinde olumlu etki sağlamıştır (Erdem, 2010; Üstündağ ve Solak, 2009).

Perde baskılı karbon elektrotlar (SPCE) ise bir karbon türü mürekkebin, yalıtkan substrata baskılanmasıyla elde edilir. Pratikliği ve biyokimyasal sensör uygulamalarındaki hassasiyetiyle geleceğin elektrotları arasında gösterilmektedir (Lucarelli vd., 2002; Marazza vd., 1999).

Kalem grafit elektrotların (PGE) diğer çalışma elektrotlarına göre tekrarlanabilirlikte gösterdikleri başarılarla literatüre girmiştir. Alt tayin sınırının düşük konsantrasyonlara ulaşabilmesi, elektrotun ucuz ve tek kullanımlık olması itibarıyla kullanımları gün geçtikçe artmaktadır (Karadeniz vd., 2003; Wang vd., 2001b).

Yukarıda belirtilen elektrotlar çeşitli organik/inorganik bileşiklerle veya geliştirilen malzemelerle (CNTs, grafen türevleri metan nanoparçacıklar, polimer nanofimler) modifiye edilebilirler. Aynı zamanda doğal karbon içeren bitki (selüloz esaslı) ve hayvan uzuvları (özellikle kitin ihtiva eden böcek veya deniz ürünleri) da pirolizlenerek karbonlaştırma işlemi ile elektrot haline dönüştürülebilirler. Bunun yanı sıra kömür katranı içerdiği zengin aromatik çok halkalı bileşiklerle etkin bir karbonize elektrota dönüşebilir (Erkal vd., 2016; Yadav vd., 2018).

Karbon elektrot haricinde Pt ve Au, Pd ve Ni gibi metal elektrotlarda tercih edilmektedir. Bu elektrotlar, elektroaktif tür üzerinde oldukça yüksek elektron aktarım kinetiği oluşturmakta ve geniş bir potansiyel aralığında çalışma imkanı sunmaktadır (Carpini vd., 2004; Herne ve Tarlov, 1997; Özkan vd., 2002; Üstündağ vd., 2009).

2.6. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi

Elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS); elektrokimyasal sistemlerin mekanik ve kinetik özelliklerindeki değişimleri analiz etmek için kullanılan bir yöntemdir. Son yıllarda impedans spektroskopik yöntemleri kullanılarak karbon yüzeylerin elektrokimyasal özellikleri üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (İsbir Turan vd., 2008). Elektrokimyasal impedans spektroskopisi; çift katmanlı kapasitans, difüzyon impedansı, yük aktarım hızının belirlenmesi, çözelti direnci ve malzemelerin korozyon özellikleri dâhil olmak üzere elektrokimyasal sistemin elektrokimyasal karşılıkları hakkında araştırma yapılabilecek etkili ve güçlü bir tekniktir. EIS, yüzey kaplamalarının pürüzlüğü hakkında da bilgiler verir (Ateş, 2011). Elektrot yüzeyinin tünelleme etkisine göre redoks probun elektron aktarım mekanizma verilerinden elde edilen impedimetrik Nyquist ve Bode eğrileri, bir elektriksel eşdeğer devre ile modellenerek sistemin bir Randles devresi veya difüzyon etkili (Warburg etkisi) Randles devresi olup olmadığı hakkında bilgiler verir. Hatta Nyquist eğrisinin dağılımından üst üste farklı nanofilmlerin oluşup oluşmadığı konusunda da bilgiler elde edilebilir (Üstündağ ve Solak, 2009).

2.7. Substrat Olarak Cam Fiber (GF)

Cam fiber, Alüminyum silikatın yüksek sıcaklıkta camsı hale dönüştürülmesiyle püskürtme yöntemiyle elde edilen fiber yapılardır (Hu ve Liu, 2010). Mikro yapıda olması itibariyle yalıtkan cam fiberler üzerine nanoboyutta kaplanan karbon malzemenin iletkenliği oldukça yüksek olacaktır. Bu nedenle tez çalışmasında da yüzey alanı oldukça fazla cam fiberler kullanılmıştır.

3. DENEYSEL KISIM

Deneyisel işlemlerde kullanılan bütün kimyasallar ve çözücüler Merk, Sigma-Aldrich ve Riedel gibi firmalardan temin edilmiştir. Cam fiber, fırın imalatında kullanılan bir ticari firmadan, kömür katranı ise Orcan Asfalt ve Yalıtım Ürünleri A.Ş. (Tuzla)'den temin edilmiştir.

Elektrokimyasal ölçümler, Ivium CompactStat (ABD) elektroanalizör üzerinde üçlü elektrot sistemi ($Ag/AgCl_{(doy)}$ referans elektrot, Pt karşıt elektrot ve modifiye karbon çalışma elektrotu) ile alınmıştır. Deneyisel işlemlerde kullanılan saf ultrasaf su (UPW) Human Power 1+ (, 18.2 M Ω cm, G. Kore) cihazından temin edilmiştir.

3.1. Karbon Elektrotun Hazırlanması

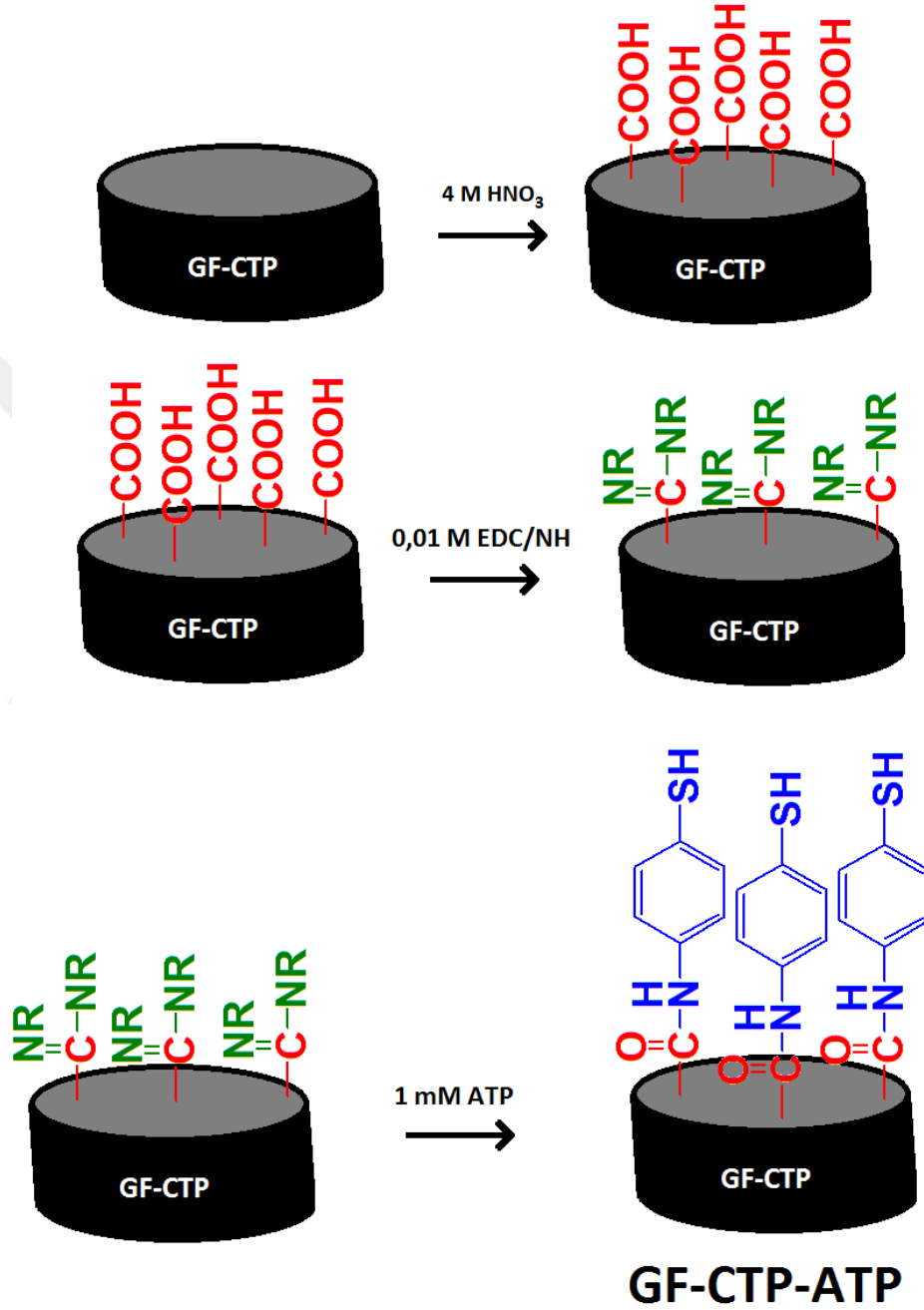
3.1.1. Amin içerikli elektrotun hazırlanması

Cam fiber (GF) su ve etanol ile 2'şer defa yıkandıktan asetonitril içinde 10 dakika sonike edilerek yıkanmıştır. Kurutulan cam fiberin (GF) 10 g'ı tartılmış ve 10 g kömür katranı (CTP) ile aseton içinde homojen karışım haline getirilmiştir. Aseton içinde viskozitesi düşük olan karışım, bal kıvamına gelinceye kadar iki gün bekletilerek arada karıştırılmak suretiyle dinlendirilmiştir. Karışım, inert azot atmosferli tüp fırın içerisinde 10 °C/min'lık ısıtma ile 1000 °C'de bir saat karbonize edilmiştir. Elde edilen ürün, speks tipi öğütücü içinde 1 saat öğütüldükten sonra etil alkolde çözülmüş kamalak reçinesi (*Cedrus libani* A. Rich.) bağlayıcısı ile 3 ton basınç altında disk elektrot haline getirilmiştir (Üstündağ ve Erkal, 2017). Hazırlanan elektrot malzemesi GF-CTP olarak kısaltılarak isimlendirilmiştir. Elektrot performansında kıyaslama yapabilmek için, aynı şartlarda sadece kömür katranının karbonizasyonu ile elde edilen CTP hazırlanmıştır.

GF-CTP elektrot yüzeyinde, amitleşebilecek karboksilat uçları oluşturulmuştur. Bunun için Her bir GF-CTP disk elektrot 4M HNO₃ çözeltisi içinde 12 saat bekletilmiştir. Karboksilat uçlarına sahip elektrotun ismi GF-CTP-COOH olarak kısaltılmıştır (Profumo vd., 2006).

GF-CTP-COOH disk elektrot yıkandıktan sonra pH'sı 7 olan 0,1 M fosfat tamponu (PBS) içerisinde 0,01 M karbodiimit/süksin imit (EDC/NH) karışımı içerisinde 12 saat bekletilmiştir. GF-CTP-COOH disk elektrotun asit uç kısımları aktiflenerek amitleşmeye müsait hale getirilmiştir. EDC/NH ile aktiflenen GF-CTP-COOH elektrot, 1 mM 4-aminotiyofenol (ATP)'ün pH'sı 7 olan 0,1 M PBS içindeki çözeltisine daldırılarak 8 saat beklenmek suretiyle

yüzeyde tiyol grupları içeren GF-CTP-ATP (Şekil 3.1) elektrot elde edilmiştir (Üstündağ ve Solak 2009).



Şekil 3.1. GF-CTP-ATP elektrotun hazırlanmasına ait şema.

3.1.2. Altın nanoparçacıkların hazırlanması

Yaklaşık 250 μL %1'lik tetrakloroaurik asit ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) çözeltisi 50 mL'ye seyreltikten sonra yaklaşık 98 °C'de bir manyetik karıştırıcı içinde yaklaşık 500 rpm'de karıştırılırken üzerine yavaş yavaş %1,5'lik trisodyum sitrat çözeltisinden yaklaşık 5 mL ilave edilmiştir. Açık sarı renkli çözelti brilliant kırmızı oluncaya kadar ısıtma ve şiddetli karıştırma işlemine devam edilmiştir. Renk dönüşümü tamamlandıktan sonra koloidal çözelti hızla soğutulmuş ve içindeki altın nanoparçacıklar (AuNPs), 20000 rpm'de 4 °C'de soğutulmuş ultrasentrifüjle cihazıyla (Hermle, Z36HK, Almanya) santrifüj edilerek çöktürülmüştür. Elde edilen nanoparçacıklar kullanıma hazır hale getirilmek üzere 2 defa saf etanolde yıkanarak saflaştırılmış ve 25 mL'lik etanol çözeltisine alınarak buzdolabında saklanmıştır (Güzel vd., 2010).

3.1.3. AuNP içeren disk elektrotların hazırlanması

Etanol içinde stok olarak depolanan AuNPs içeren çözelti bir ultrasonik banyo içinde iyice sonike edilerek homojen koloidal çözelti haline dönüştürüldükten sonra 1 mL'si alınarak 50 mL'lik etanol çözeltisine konulmuştur. GF-CTP-ATP disk elektrotlar, bu çözelti içine konularak 8 saat beklemek suretiyle AuNP'ların, disk elektrot üzerindeki tiyol uçlarına kendiliğinden düzenlenen tek tabakalar (SAMs) modifikasyonu ile bağlanması (Güzel vd., 2010). Nanoparçacıkla modifiye edilen elektrotun ismi GF-CTP-ATP-Au olarak kısaltılmıştır.

3.2. Hazırlanan Elektrotların Karakterizasyonu

GF-CTP-ATP-Au, GF-CTP-ATP, GF-CTP, CTP ve aynı yüzey alanına sahip olan ($0,071 \text{ cm}^2$) camı karbon (GC) elektrotun elektrokimyasal karakterizasyonunda dönüşümlü voltametri (CV) ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) teknikleri kullanılmıştır. Her iki teknikte de 0,1 M KCl destek elektrolitinde hazırlanmış 2 mM $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ redoks probu çözeltisi kullanılmıştır.

Hazırlanan elektrotların, IR (Bruker, Tensor-27, Almanya) karakterizasyonları yapılmıştır. IR spektrumları yorumlanarak malzeme üzerindeki fonksiyonel gruplar gösterilmiştir. AuNP ve bazı elektrot yüzeylerinin XPS (PHI 5000-Versa Probe, Φ ULVAC-PHI.Inc., Japonya/ABD) ölçümleri alınarak elde edilen bağlanma enerjilerinden malzemeler karakterize edilmiştir. Cam fiber tabanlı malzemenin SEM (Zeiss-Evo, Germany) görüntüleri

alınarak mikroskopik karakterizasyonu tamamlanmıştır. Ek olarak AuNP'ların TEM (JEOL Ltd., Tokyo, Japan) görüntüleri alınmıştır.

3.3. Elektrot Uygulamaları

DNA oligonükleotid çözeltileri, 100 μM olacak şekilde UPW (Ultrasaf su) ile seyreltilerek buzdolabında $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de bekletilerek saklanmıştır. Seyreltilmiş çözeltiler ise 20 mM NaCl içeren PH'sı 7,4 olan PBS tamponunda hazırlanmıştır.

Yakalayıcı DNA Prop (C-DNA):

5'-HS-(CH₂)₄-GATCGCCCTTTCCATTTCCATACATATTTCTGTTA-3'

Hedef (Analit) DNA (T-DNA):

3'-GGAAAAGGTAAAGGTATGTATAAAGACAAT-5'

Eşleşmeyen DNA-1 (NC1-DNA): 3'-ATAATCCACCTATCCCAGTAGGAGAAAT-5'

Eşleşmeyen DNA-1 (NC2-DNA): 3'-TTAGCTCGTATAGCCGCTACCTAGGGAT-5'

Modifiye edilen AuNP içeren cam fiber elektrot (GF-CTP-ATP-Au) yüzeylerine PH'sı 7,4 olan PBS çözeltisi içinde 1 μM yakalayıcı DNA (C-DNA, Ella Biotech GmbH, Almanya) bağlanarak sensör propları 1 saat süreyle muamele ile bağlanmıştır. Bağlanmayan oligonükleotid kısımları saf su ile yıkanan elektrot GF-CTP-ATP-Au/C-DNA olarak isimlendirilmiştir.

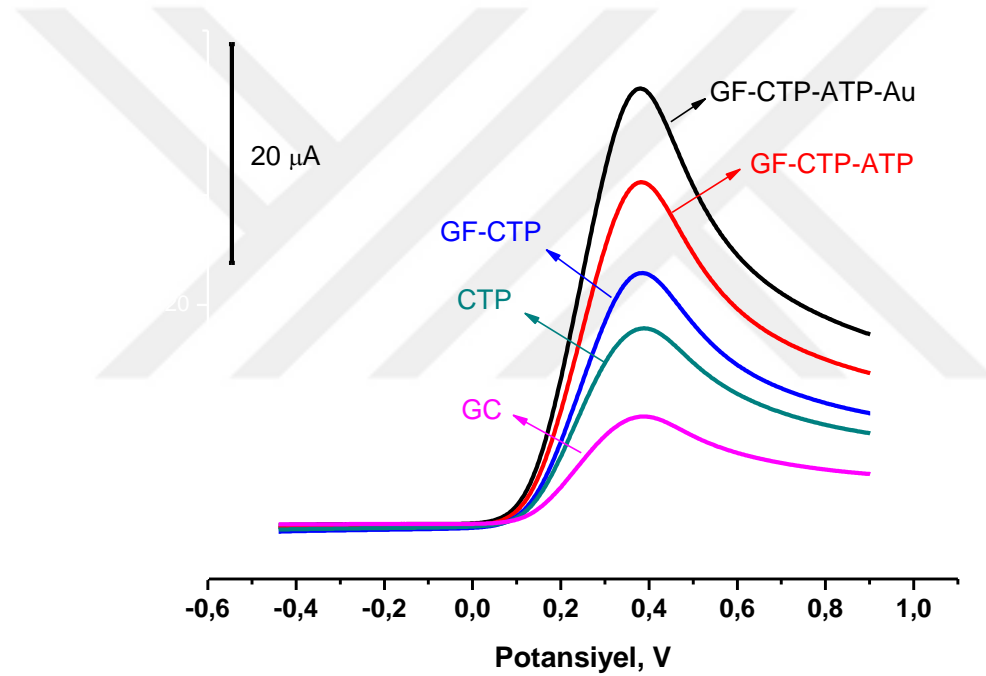
Optimizasyon çalışmaları 1,0 mM $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ (0.1 M KCl içinde) impedans spektroskopisi ölçüleriyle hibridizasyon süresi ve sıcaklığı olarak belirlenmiştir. Hibridizasyon süresi 30-180 dakika aralığında, hibridizasyon sıcaklığı 20-50 $^\circ\text{C}$ aralığında belirlenmiştir.

Geliştirilen yöntemin kalibrasyon çalışmaları analit konsantrasyonu 0,1 pM – 10 nM aralığında belirlenmiştir. Sensörün genel şeması Şekil 3.2'de verilmiştir.

4. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Karakterizasyon Sonuçları

Elektrokimyasal karakterizasyonlar doğrusal voltametri (LSV) ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) ile çalışılmıştır. Redoks probun dönüşümlü voltamogramları Şekil 4.1’de, katodik pik akımı değerleri ise Çizelge 4.1’de verilmiştir. Elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) ölçümleri DC potansiyeli 0,115 V’de 0,1-100 kHz aralığında ölçülmüştür. DNA uygulamalarında da aynı şartlar kullanılmıştır.



Şekil 4.1. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerinde doğrusal voltamogramları (LSV).

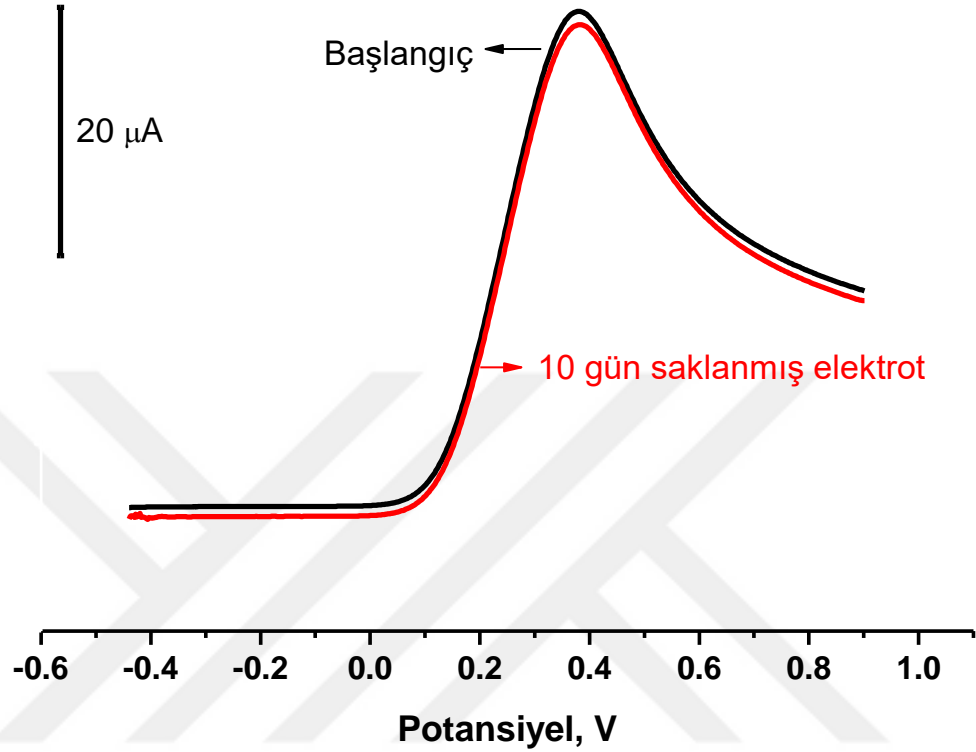
Çizelge 4.1. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerinde, dönüşümlü voltamogramlarından elde edilen katodik pik akımı değerleri.

Elektrot Adı	Katodik pik akımı değeri* \pm SD, μA
GC	7,25 \pm 0,21
CTP	12,52 \pm 0,27
GF-CTP	13,71 \pm 0,34
GF-CTP-ATP	20,02 \pm 0,41
GF-CTP-ATP-Au	30,33 \pm 0,35

* Beş elektrot ölçümü ortalaması, SD: standart sapmalar

Şekil 4.1'den ve Çizelge 4.1'den anlaşıldığı üzere feri/ferrosiyandır redoks probunun yükseltgenme pik akımının GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde daha fazla arttığı görülmüştür. Buradan anlaşılacağı üzere, redoks probun elektron aktarımı GF-CTP-ATP-Au elektrot ile en fazla katalizlenmiştir. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde redoks probun anodik pik akımı yaklaşık 30 μA 'dir.

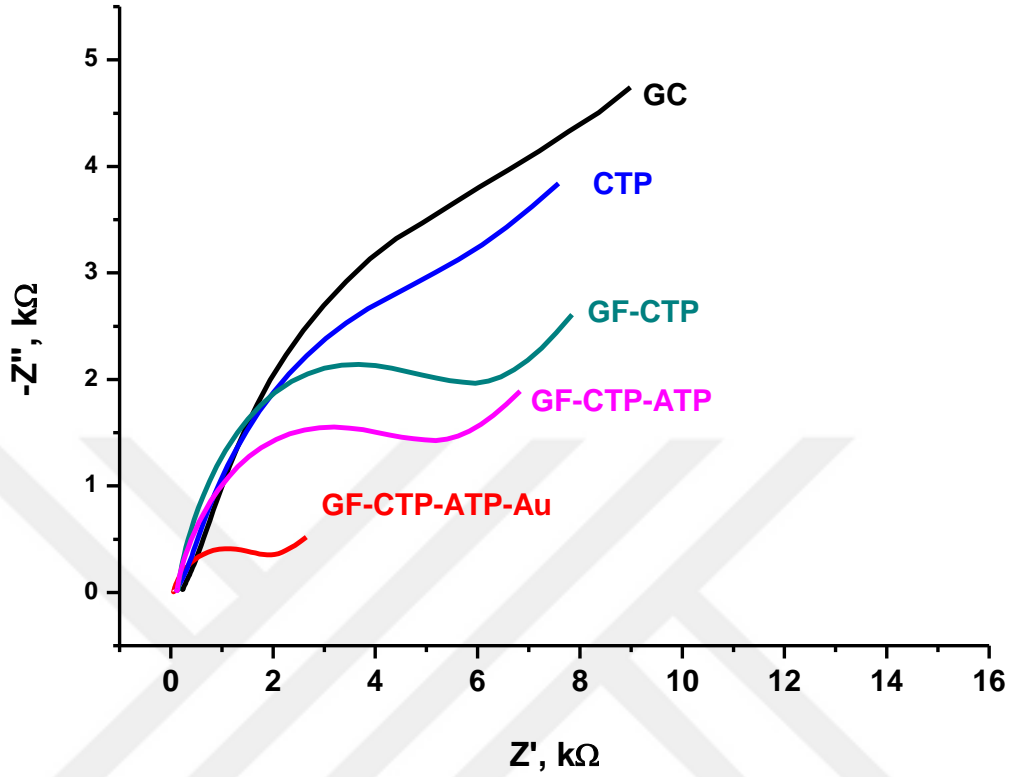
Şekil 4.2'de 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) on gün saklanan bir GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerindeki LSV voltamogramı görülmektedir. Başlangıçta 30,33 \pm 0,35 μA olan anodik pik akımı değerinin 10 gün açık havada atmosfer şartlarında saklanan elektrot üzerinde 30,27 \pm 0,41 μA olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4.2. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) GF-CTP-ATP-Au elektrotun başlangıç ve on günlük saklama sonucu doğrusal voltamogramları (LSV).

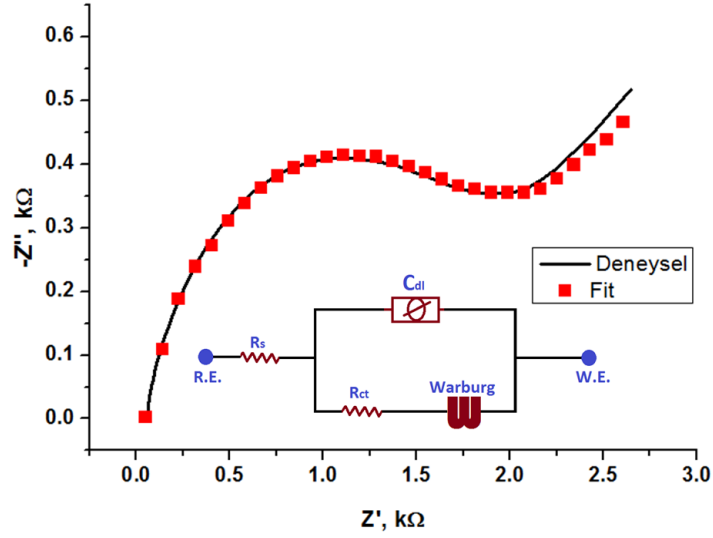
On günlük açık hava şartlarında saklanan bir elektrotun başlangıçtaki gibi redoks probunun elektron aktarımına katalitik etkisinin değişmediğini görmek, elektrotun kararlı olduğu anlamına gelir.

Redoks probun (0,1 M KCl içinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$) EIS karakterizasyonundan elde edilen Nyquist eğrileri Şekil 4.3'te verilmiştir. Eğrilerin eşdeğer elektriksel devre modellemesi Şekil 4.4'te ve yük aktarım direnci değerleri Çizelge 4.2'de verilmiştir. Elektriksel eşdeğer devre modellemesinde difüzyon etkili Randles (Warburg etkili) elektriksel devresi uyum göstermiştir (Üstündağ ve Solak, 2009).



Şekil 4.3. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerindeki İmpedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri.

Şekil 4.3'ten anlaşılacağı üzere redoks probun yük aktarım direncinin en küçük olduğu elektrot GF-CTP-ATP-Au elektrottur. Şekil 4.4'te gösterilen warborg eşdeğer elektriksel devre modellemesiyle fit edilen sonuçlara göre (Çizelge 4.2) GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde redoks probun yük aktarım direnci (R_{ct}) 1,83 kΩ'dur. Diğer elektrotlar üzerinde redoks probun elektron aktarım direncinin arttığı gözlenmektedir.



Şekil 4.4. EIS ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrilerinin eşdeğer elektriksel devre modellemesi.

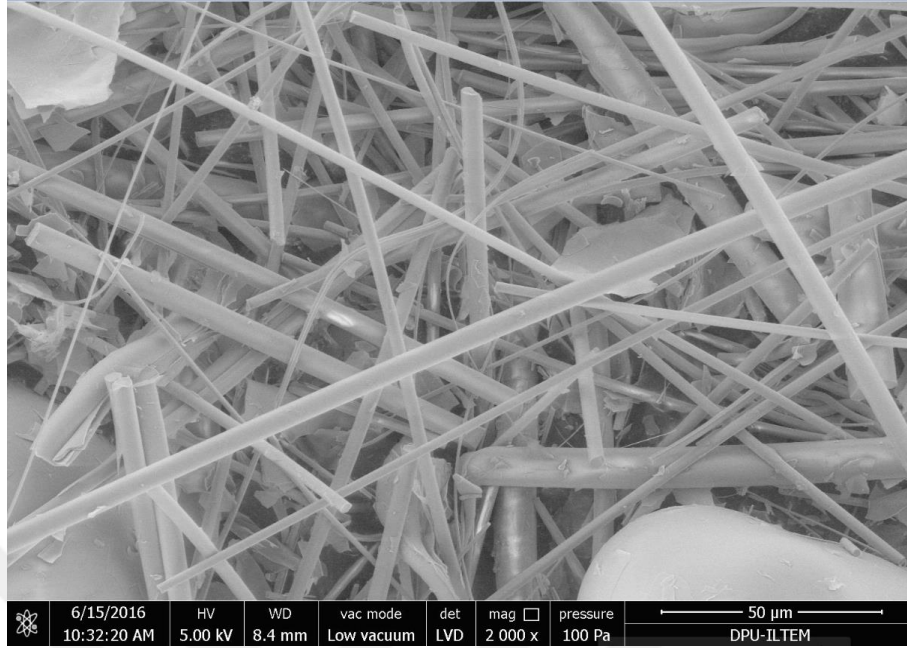
Çizelge 4.2. 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) çeşitli elektrotlar üzerindeki yük aktarım direnci değerleri.

Elektrot Adı	Yük aktarım direnci*, $R_{ct} \pm SD$, kΩ
GC	$9.41 \pm 0,67$
CTP	$8.83 \pm 0,74$
GF-CTP	$6,44 \pm 0,47$
GF-CTP-ATP	$5.57 \pm 0,41$
GF-CTP-ATP-Au	$1,83 \pm 0.17$

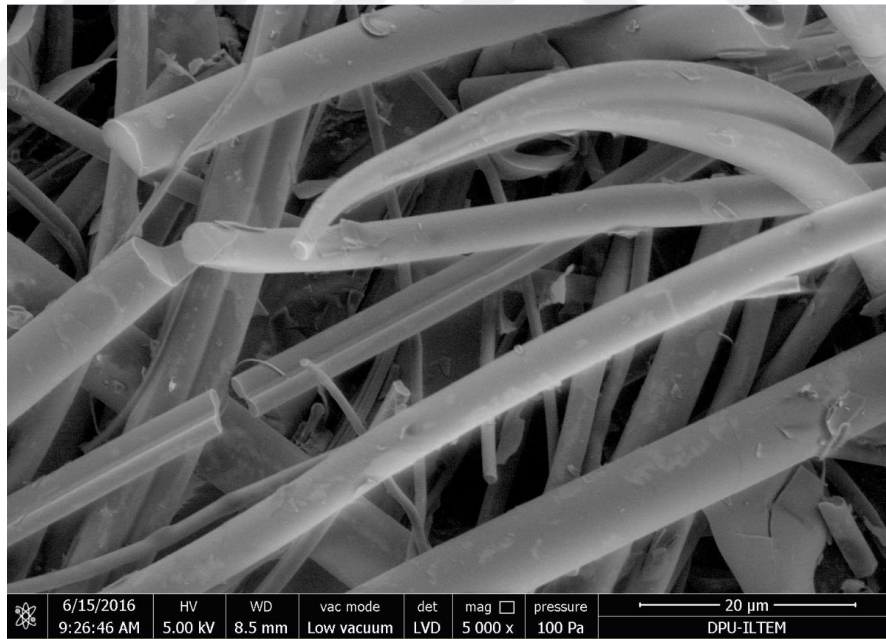
* Dört elektrot ölçümü ortalaması, SD: standart sapma

Elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) ve doğrusal voltametri (LSV) ile redoks probun GF-CTP-ATP-Au elektrot yüzeyinde anodik elektron aktarımının hızlandığı ve dolayısıyla pik akımının arttığı gözlenmektedir. Bu da GF-CTP-ATP-Au elektrotun en iyi elektrokatalitik etkiyi gösterdiğine işarettir.

GF ve GF-CTP elektrotlar SEM (Şekil 4.5 ve Şekil. 4.6) görüntüleri verilmiştir. GF'in SEM görüntüsü üçbin kat, GF-CTP'nin görüntüsü ise 5000 kat büyütülmüştür.



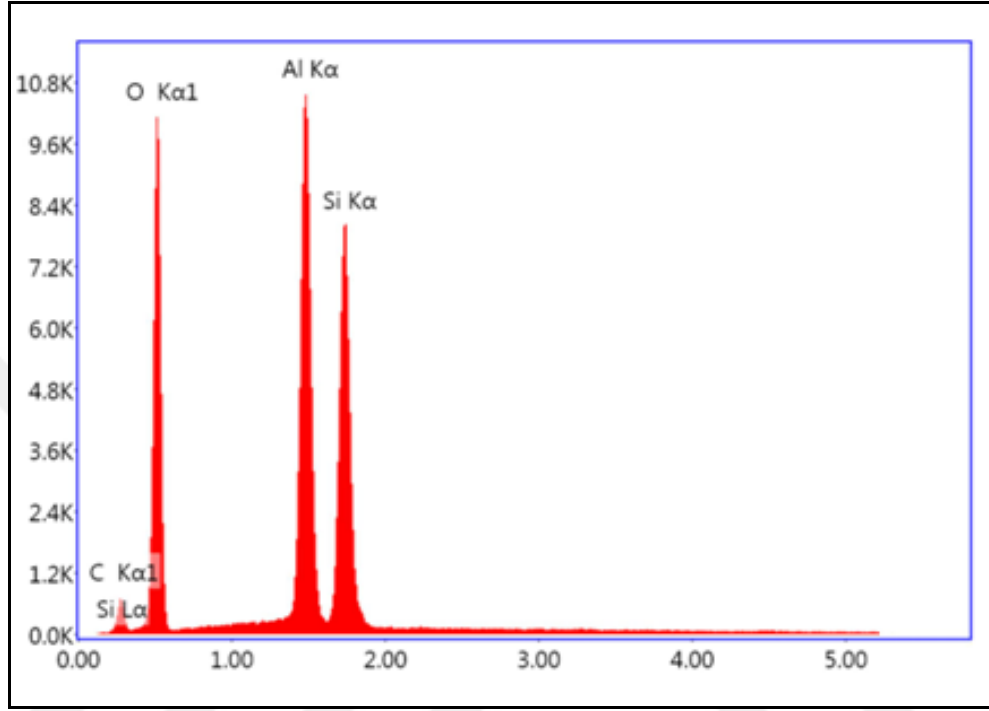
Şekil 4.5. GF'in SEM görüntüsü (2000X).



Şekil 4.6. GF-CTP elektrotun SEM görüntüsü (5000X).

Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'daki SEM görüntüleri incelendiğinde, birinci şekilde GF fiberlerin yapıları net görülmektedir. İkinci şekile bakıldığında kömür katranı esaslı karbonize

(CTP) malzemenin cam fiber üzerine modifiye olduğu anlaşılmaktadır. CTP-GF'in EDX analizi de alüminyum silikat şeklindeki GF üzerine karbon biriktiğini ispatlamaktadır (Şekil 4.7).



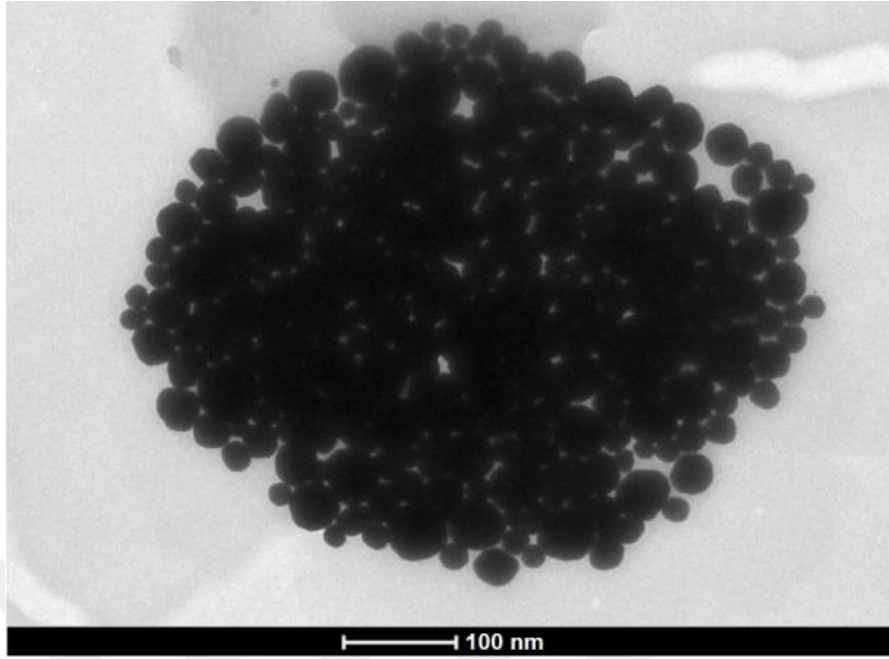
Şekil 4.7. GF-CTP elektrotun pik şiddeti (Cps)-enerji(keV) EDX grafiği.

Şekil 4.7'deki piklerden elde edilen elementlerin ağırlık ve atom % değerleri Çizelge 4.3'de verilmiştir. Çizelgeden, anlaşılacağı üzere, cam fiberi oluşturan alüminyum silikat yapı üzerinde karbon bulunmaktadır.

Çizelge 4.3. GF-CTP elektrotun EDX analiz sonuçları.

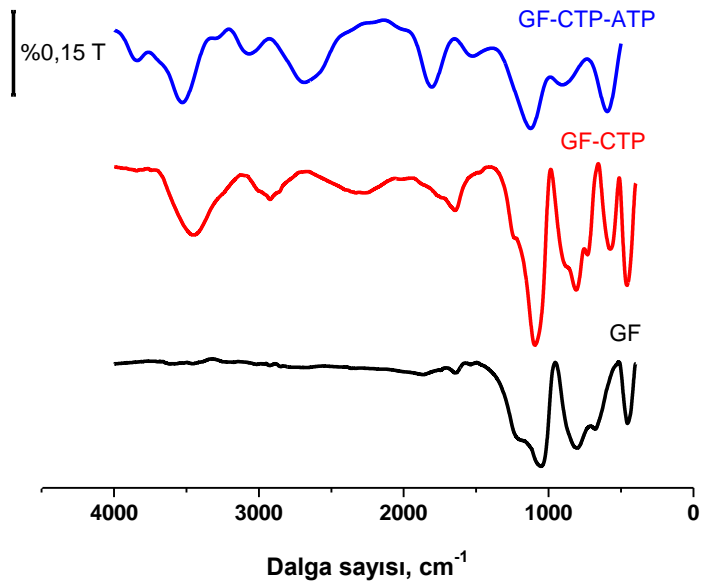
Element	% Ağırlık	% Atom
C (K)	11,57	20,24
O (K)	22,09	29,00
Al (K)	37,63	29,30
Si (K)	28,71	21,47

30-60 nm aralığında bulunan altın nanoparçacıkların (AuNPs) TEM görüntüleri Şekil 4.8'de verilmiştir.



Şekil 4.8. Altın nanoparçacıkların TEM görüntüsü.

GF, GF-CTP ve GF-CTP-ATP-Au elektrot, IR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Şekil 4.9’da IR spektrumları verilmiştir.



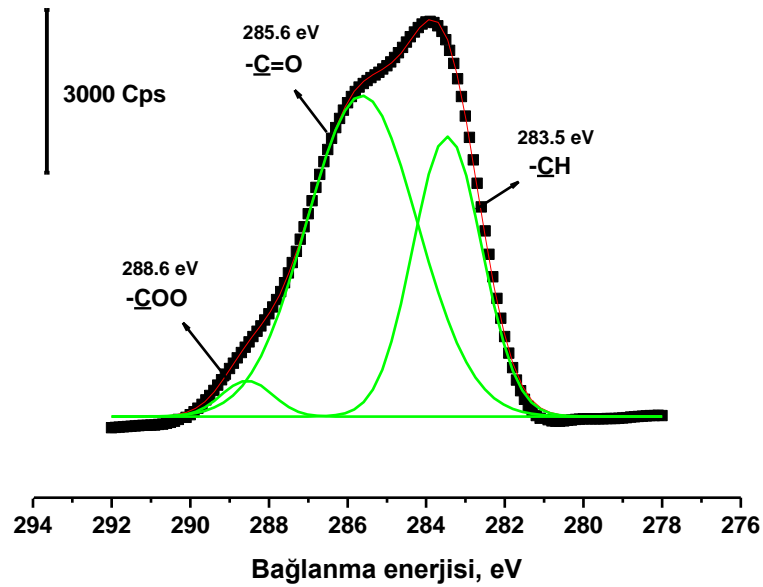
Şekil 4.9. GF, GF-CTP ve GF-CTT-ATP’nin IR spektrumları.

Şekil 4.9'dan anlaşılacağı üzere, başlangıç substratı olan GF'in IR spektrumunda sadece GF'e ait spektrumlar mevcuttur. Yaklaşık 950-1500 cm^{-1} dalga sayısı aralığında Al-O-Si deformasyonu ve Si-O kuartz (550 to 800 cm^{-1}) pikleri görülmektedir. 475 cm^{-1} 'de ve 1650 cm^{-1} civarında Si-O-Si ve H-O-H, spektrumları vardır.

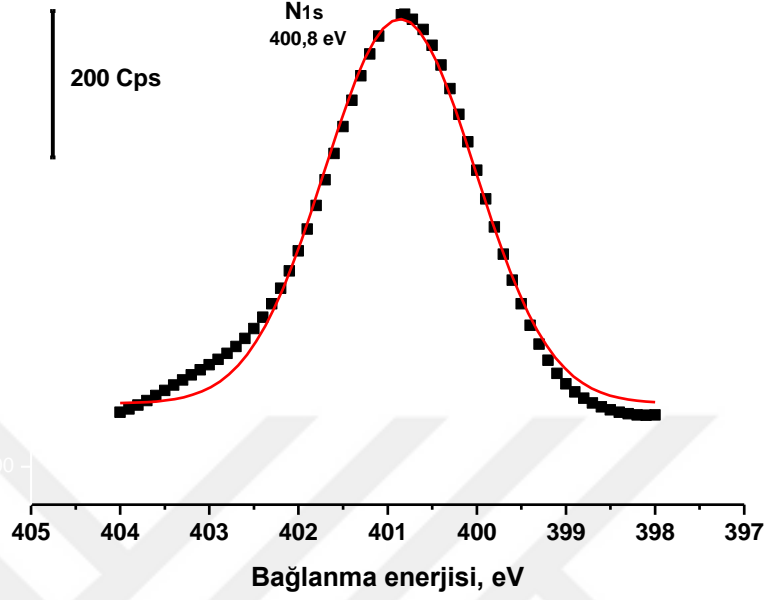
CTP-GF'in IR spektrumunda ise farklı olarak yapıya alifatik ve aromatik C-H'lar gelmiştir. 2700-3000 cm^{-1} aralığında alifatik, 3000-3100 cm^{-1} aralığında ise aromatik C-H gruplarının spektrumları görülmektedir. 650-993 cm^{-1} aralığında ise CTP ile yapıya giren O-H'in gerilmesine ait pik mevcuttur.

Yapıya bir amit bağının kazandırıldığı GF-CTP-ATP'nin IR spektrumunda ise 1720 cm^{-1} civarında -C=O (karbonil) pikleri ortaya çıkmıştır. Yapıdaki N-H grupları 3400-3700 cm^{-1} civarında spektrum vermiştir (Lin vd., 2005; Cheng vd., 2014; Rondón vd., 2013; Vaculíková vd., 2011; Çelik vd., 2016).

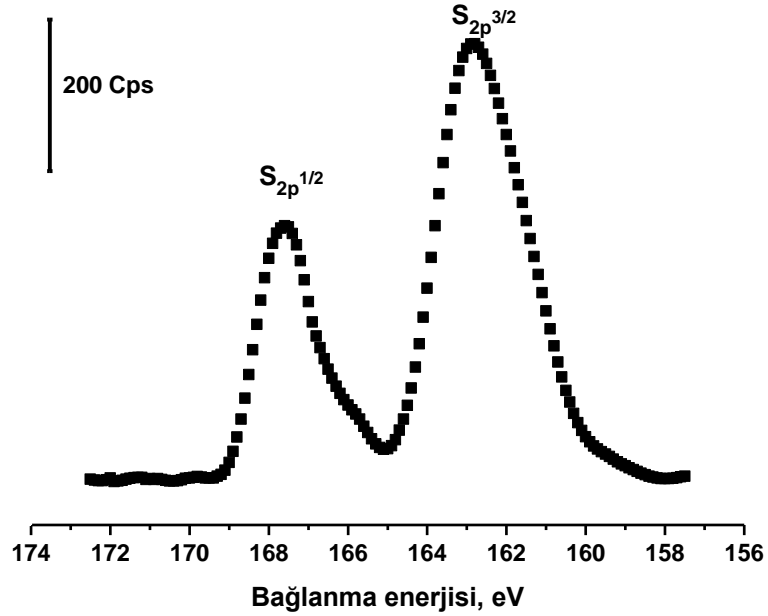
GF-CTP-ATP-Au elektrot X-ışınları fotoelektron spektroskopisi (XPS) tekniği ile karakterize edilmiştir. C_{1s} , N_{1s} , S_{2p} ve Au_{4f} ve dar bölge XPS spektrumları sırasıyla Şekil 4.10, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de verilmiştir.



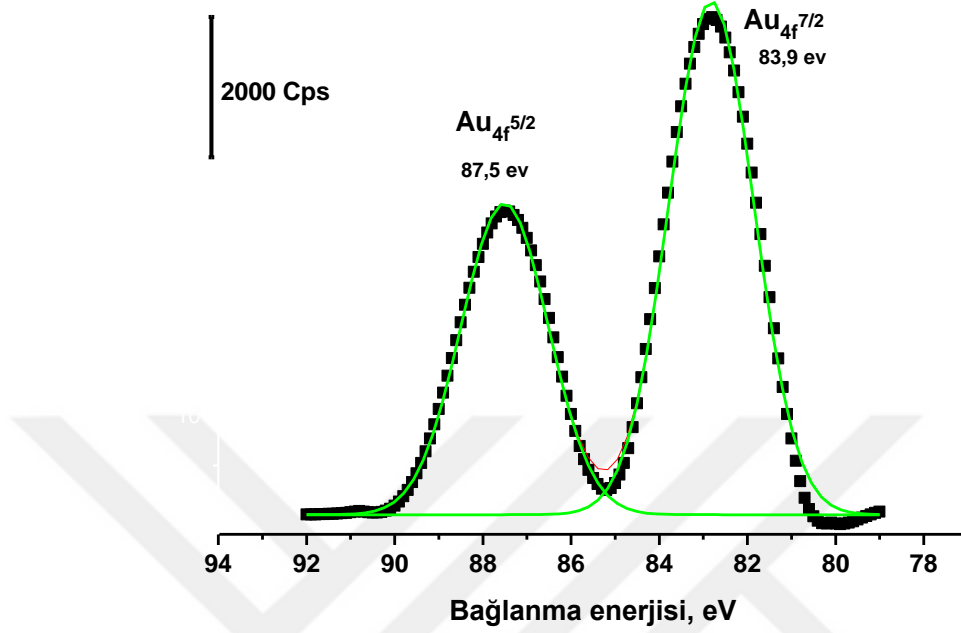
Şekil 4.10. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde C_{1s} dar bölge XPS spektrumu.



Şekil 4.11. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde N_{1s} dar bölge XPS spektrumu.



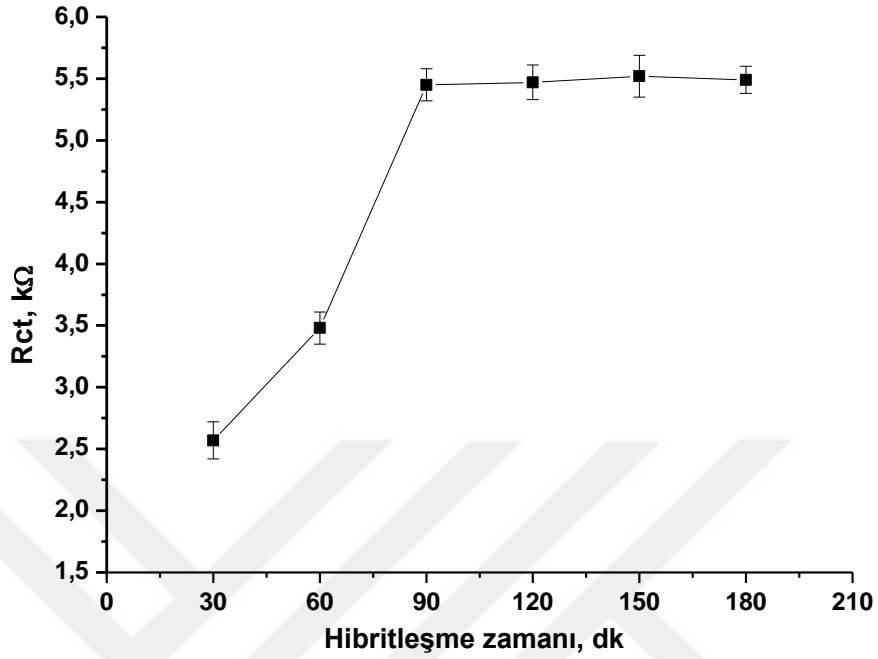
Şekil 4.12. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde S_{2p} dar bölge XPS spektrumu.



Şekil 4.13. GF-CTP-ATP-Au elektrot üzerinde Au_{4f} dar bölge XPS spektrumu.

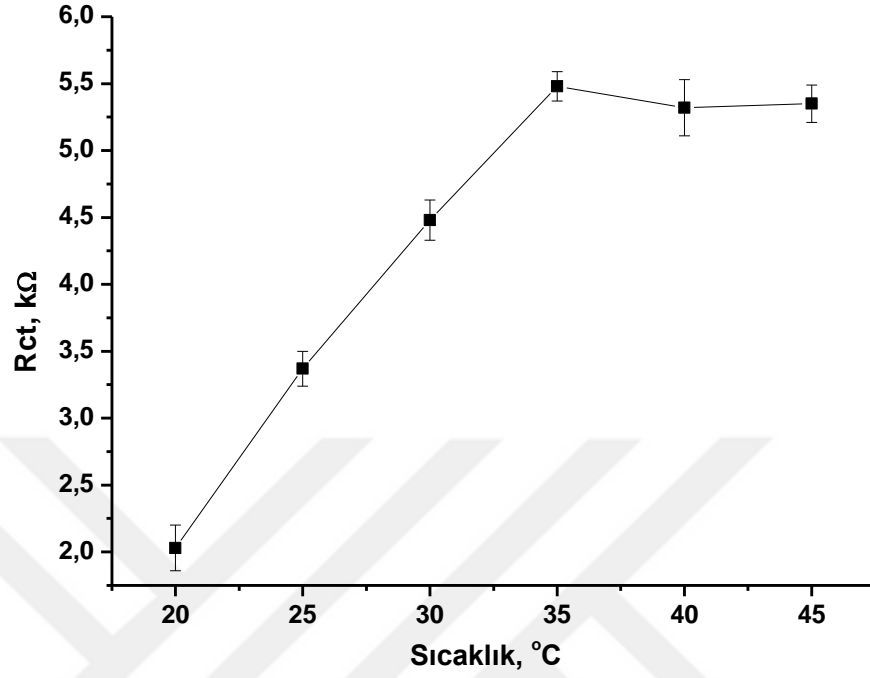
4.2. GF-CTP-ATP-Au Elektrot Üzerinde Oligonükleotid DNA Uygulamaları ve HIV-1 Tayini

GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrotlar hazırlandıktan sonra 10 nM T-DNA ile hibridizasyon süresi 30-180 dakika aralığında, hibridizasyon sıcaklığı 20-50 °C aralığında optimize edilmiştir. Hibridizasyon süresine ait Nyquist eğrisi Şekil 4.14'de ve Rct sonuçları Çizelge 4.4'te verilmiştir. Hibridizasyon sıcaklığının optimizasyonu yine impedans spektroskopisi tekniğiyle çalışılmış olup Nyquist eğrileri Şekil 4.15'te ve elde edilen Rct sonuçları Çizelge 4.5'e verilmiştir.



Şekil 4.14. 10 nM T-DNA ile çeşitli zamanlarda hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri (Hibritleşme sıcaklığı 35 °C alınmıştır).

Hibritleşme zamanı, Şekil 4.14'deki redoks probleminin elektron aktarım dirençlerine bağlı olarak 90 dakika olarak optimize edilmiştir. Çizelge 4.4'de Rct değerleri görülmektedir. Elektrotun analiti yakalama doygunluğuna 90 dakikada eriştiği anlaşılmaktadır. Aynı şekilde Şekil 4.15'den ve Çizelge 4.5'den anlaşıldığına göre, C-DNA (yakalayıcı DNA) bağlı elektrot ile analit olan T-DNA'nın ideal hibritleşme sıcaklığının 35 °C olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 4.15. 10 nM T-DNA ile çeşitli zamanlarda hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri (Hibritleşme zamanı 90 dk alınmıştır).

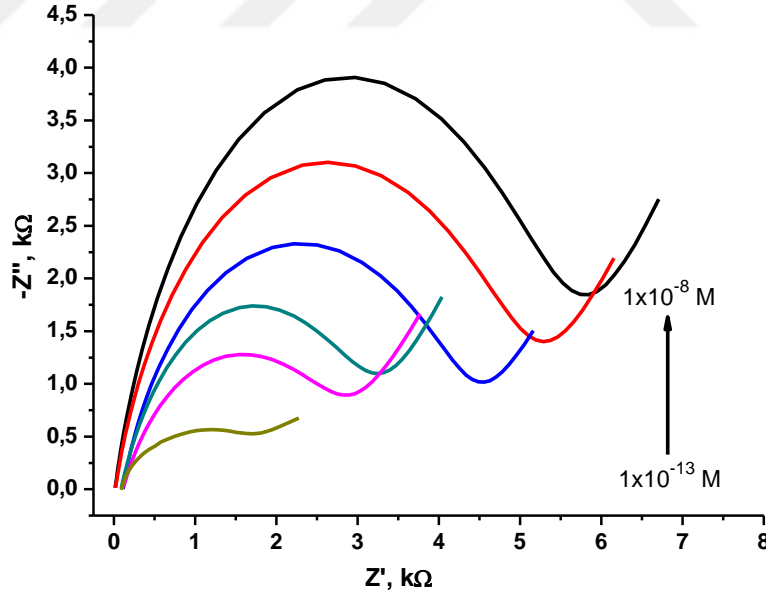
Çizelge 4.4. 10 nM T-DNA ile çeşitli sürelerde hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrilerinin Rct değerleri (Hibritleşme sıcaklığı 35 °C alınmıştır)

Hibritleşme süresi, dk	Redoks probun Rct değeri, kΩ	± SD
30	2,57	0,15
60	3,48	0,13
90	5,45	0,13
120	5,47	0,14
150	5,52	0,17
180	5,49	0,11

Çizelge 4.5. 10 nM T-DNA ile çeşitli sıcaklıklarda hibritleşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) impedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri (Hibritleşme zamanı 90 dk alınmıştır).

Hibritleşme sıcaklığı, °C	Redoks probun Rct değeri, k Ω	\pm SD, k Ω
20	2,03	0,17
25	3,37	0,13
30	4,48	0,15
35	5,48	0,11
40	5,32	0,21
45	5,35	0,14

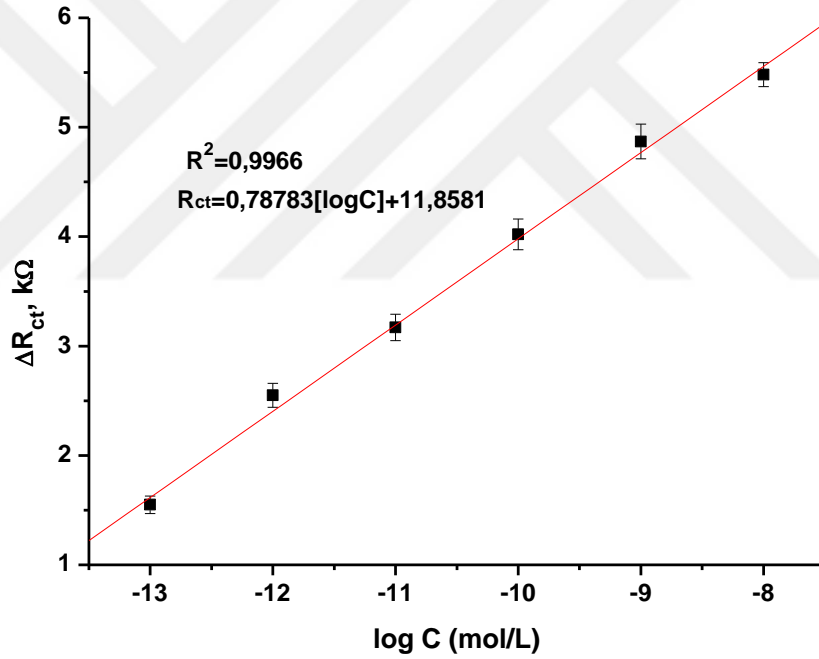
Hibridizasyon şartları optimize edilen elektrotlar üzerinde EIS tekniği ile analit kalibrasyon çalışmaları yapılmıştır. Kalibrasyon grafiği 0,1 pM – 10 nM analit aralığında belirlenmiştir. Elektrot yüzeyinde hibritleşen analit konsantrasyonlarına bağlı olarak redoks probun Nyquist eğrileri Şekil 4.16'da verilmiştir. Nyquist eğrilerinin eşdeğer elektriksel devre modellemesiyle elde edilen Rct değerine karşılık analit konsantrasyon değişimi kalibrasyon grafiği Şekil 4.17'de verilmiştir.



Şekil 4.16. Çeşitli konsantrasyonlarda T-DNA ile etkileşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) İmpedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrileri.

Çizelge 4.6. Çeşitli konsantrasyonlarda T-DNA ile etkileşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) İmpedans ölçümlerinden elde edilen Nyquist eğrilerinin fit edilmesiyle elde edilen R_{ct} değerleri

Log C (mol/L)	R_{ct} , $k\Omega$	$\pm SD$, $k\Omega$
-13	1,55	0,08
-12	2,55	0,11
-11	3,17	0,12
-10	4,02	0,14
-9	4,87	0,16
-8	5,48	0,11



Şekil 4.17. Çeşitli konsantrasyonlarda T-DNA ile etkileşen GF-CTP-ATP-Au/C-DNA elektrot üzerinde 2 mM $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks probunun (0,1 M KCl içinde) İmpedans ölçümlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği.

Yöntemin analitik değerlendirilmesi Çizelge 4.6'de verilmiştir. Çizelgede verilen alt tayin sınırı için $S/N=3$ olarak alınmıştır.

Çizelge 4.7. Geliştirilen analiz yöntemine ait analitik sonuçlar.

Analitik Parametre	Değeri
Regrasyon denklemi	$R_{ct} = 0,7878[\log C] + 11,8581$
Eğimin standart hatası	0,02456
Kesim noktasının standart hatası	0,27487
R^2	0,9966
Lineer konsantrasyon aralığı	0,1 pM-10 nM
Alt Tayin Sınırı – LOD	0,013 pM

Literatürde DNA tayini için geliştirilen yöntemler ve performansları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Literatürde çalışılan bazı elektrokimyasal DNA analiz sensörleri ve özellikleri.

Elektrot	Teknik	Kalibrasyon aralığı	LOD	Referans
MWCNTs/Pt _{nano}	DPV	$2.25 \times 10^{-11} - 2.25 \times 10^{-7}$	1.0×10^{-11}	(Zhua vd., 2005)
MNP-Cys/CNTs-GNP/Chi	EIS	$1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-6}$	1.0×10^{-9}	(Zhang vd., 2011)
AuNPs-ATPGO	EIS	$1 \times 10^{-13} - 1 \times 10^{-9}$	$1,13 \times 10^{-14}$	(Gupta vd., 2013)
PAN-nanoZrO ₂ /PTyr		$1 \times 10^{-13} - 1 \times 10^{-6}$	$2,68 \times 10^{-14}$	(Yang vd., 2012)
AuNPs/PEM	DPV	$1 \times 10^{-11} - 1 \times 10^{-5}$	1×10^{-11}	(Liu vd., 2010)

Proben kararlılık süresi optimum şartlarda PBS tamponunda 7 gün saklanarak 10 nM T-DNA analit çözeltisiyle yine optimum şartlarda eşleştirilerek belirlenmiştir. İmpedans ölçümleri sonucu redoks prob için elde edilen R_{ct} değerleri Çizelge 4.9’da verilmiştir. DNA eşleşmeleri pH:7,4 fosfat tamponunda 35 °C’de 90 dakikalık hibritleşme süresiyle çalışılmıştır.

Çizelge 4.9. 1,0 nM T-DNA ile eşleşmiş elektrotun redoks prob ile kararlılık süresinin belirlenmesi.

Gün	Redoks probun R_{ct} değeri, kΩ	Sensör-cevap geri kazanımı, %*
1	4,87±0,16	-
2	4,79±0,11	98,4
3	4,85± 0,15	99,6
4	4,71 ± 0,15	96,7
5	4,94 ± 0,11	101,4
6	4,83 ± 0,17	99,2
7	4,80 ± 0,16	98,6

* % geri kazanım değerleri, 1. günün cevabı üzerinden hesaplanmıştır

Yedi günlük kararlılık deneyi sonucunda ikinci günden itibaren belirlenen sensörün geri kazanım değerleri %96,7 ile %101,4 arasında makul sınırlar içinde bulunmuştur. %95 güven seviyesi için sonuçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

Geliştirilen yöntemin doğruluk ve kesinliği gün içi birbirinden bağımsız 5 seri olarak (N=5) 100 pM ve 1 nM analit standardı ile gün içi ve günler arası (ardışık 7 gün) olarak belirlenmiş olup Çizelge 4.10'da verilmiştir. DNA eşleşmeleri pH:7,4 fosfat tamponunda 35 °C'de 90 dakikalık hibritleşme süresiyle çalışılmıştır.

Çizelge 4.10. Geliştirilen yöntemin doğruluğu ve hassasiyetini belirlemek için yapılan çalışmada birbirinden bağımsız beş seri ile gün içi ve yedi ardışık günler arası T-DNA konsantrasyonları için EIS ölçüm sonuçlarından elde edilen konsantrasyon verileri (N=5).

Bulunan değer, kesinlik (%RSD) ve % doğruluk		Eklenen T-DNA Konsantrasyonu	
		100.0 pM	1.00 nM
Gün içi	Bulunan Değer	98,6 ± 2,18	1,02 ± 0,01
	% RSD	2,211	0,980
	% Doğruluk	-1,4	2,0
Günler arası	Bulunan Değer	99,16 ± 1,74	0,98 ± 0,01
	% RSD	1,755	1,020
	% Doğruluk	-0,84	-2,0

Geliştirilen yöntemin hassasiyeti ve doğruluk sonuçlarından anlaşılacağı üzere gün içi ve günler arası değerlendirmelerde iki farklı konsantrasyon için kesinlik %0,98 ile %2.211 arasında, doğruluk %-2,0 ile %0,2 arasında oldukça yüksek çıkmıştır.

Geliştirilen prob ile 10 nM'lık T-DNA analiti üzerine eşleşmeyen oligonükleotidin (NC_{1,2}-DNA) girişim etkisi araştırılmıştır. 1 µM NC₁-DNA ve NC₂-DNA'nın etkin bir girişim etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. NC₁ ve NC₂ varlığında 10 nM'lık T-DNA hibridizasyonu sonucu probtan elde edilen Rct değerleri Çizelge 4.11'de verilmiştir.

Çizelge 4.11. 10 nM T-DNA için 1,0 µM NC₁-DNA ve NC₂-DNA'nın varlığında bu moleküllerin girişim etkileri.

Girişim yapabilecek iyon/molekül	Konsantrasyon (µM)	Redoks probun % Rct değişimi
NC ₁ -DNA	1.0	-1,24
NC ₂ -DNA	1.0	0,96

Çizelge 4.11'den anlaşılacağı üzere, girişim yapma ihtimali bulunan iki farklı oligonükleotid grubu için girişim çalışmaları yapılmıştır. Her iki eşleşmeyen grubun, T-DNA analit ile eşleşen elektrot üzerine bir etkisinin olmadığı, kaydadeğer bir girişim yapmadığı anlaşılmıştır. Çünkü NC₁-DNA ve NC₂-DNA ile sensör ile etkileştirildikten sonra, redoks probun %Rct değişimi %1'in altında ve %-1,5'in üzerinde makul düzeydedir.



5. SONUÇ

Hazırlanan bu tez çalışmasında, Hiv-1 virüsünün DNA sekansı olan hedef analit T-DNA: 3'-GGAAAAGGTAAAGGTATGTATAAAGACAAT-5' sekansına duyarlı seçiciliği ve hassasiyeti yüksek bir impedimetrik sensör geliştirmiştir. Sonuç olarak;

1. Yüzey alanı oldukça geniş cam mikro fiber yapı (alüminyum silikat fiber) substrat olarak tercih edilmiştir.
2. Yalıtkan olan cam fiber (GF) yapı, karbon malzeme ile kaplanarak iletken hale dönüştürülmüştür. GF, kömür katranı (CTP) ile muamele edilerek yüzeyi kaplanan malzeme yüksek sıcaklık fırınında pirolizlenerek karbon kaplı cam fiber malzemeye (GF-CTP) dönüştürülmüştür.
3. GF-CTP, kuvvetli asitle muamele edilerek oksidasyona maruz bırakılmış ve karbonun doğası gereği yüzeyinde karboksilat (-COOH) uçları oluşturulmuştur.
4. GF-CTP yüzeyinde oluşan -COOH uçları, karbodiimitle muamele edilerek tiyol (-SH) grubu içeren bir amin olan 4-aminotiyofenol ile amitleştirilmiştir (GF-CTP-ATP).
5. Uç grupları -SH olan GF-CTP-ATP, önceden hazırlanan altın nanoparçacıklarla etkileştirilerek (AuNPs) kendiliğinden düzenlenen tek tabakalar şeklinde modifiye olmuş ve AUNP içeren GF-CTP-ATP-AuNP elde edilmiştir.
6. Malzeme, elektrokimyasal tekniklerle (LSV ve EIS), spektroskopi teknikleriyle (IR, XPS) ve mikroskopi teknikleriyle (SEM ve TEM) karakterize edilmiştir.
7. GF-CTP-ATP-AuNP elektrot üzerinde AuNP'lar, SH grubu bağlı yakalayıcı DNA (C-DNA) ile SAM modifikasyonu ile etkileştirilmiş ve C-DNA elektrot ucuna bağlanmıştır.
8. Sensör, C-DNA içeren elektrot ve hedef analit olan T-DNA ile en uygun hibritleşme sıcaklığı ve süresi hesaplanarak impedimetrik ölçümle optimize edilmiştir. DNA eşleşmeleri pH:7,4 fosfat tamponunda 35 °C'de 90 dakikalık hibritleşme süresiyle optimize edilmiştir.
9. Optimize şartlarda 0,1 pM – 10 nM hedef analit (T-DNA) konsantrasyon aralığında elektrotla eşleşmeler sonucu alınan impedimetrik kalibrasyon çalışmaları yapılmıştır.

10. Kalibrasyon grafiği çizilerek, regrasyon analizi yapılarak Regrasyon denklemi: $R_{ct} = 0,7878[\log C] + 11,8581$ (eğimin standart hatası: 0,02456 ve kesim noktasının standart hatası: 0,27487), R^2 : 0,9966, Lineer konsantrasyon aralığı: 0,1 pM-10 nM ve alt tayin sınırı (LOD): 0,013 pM (S/N:3) olarak bulunmuştur.
11. Yedi günlük kararlılık deneyi sonucunda sensörün geri kazanım değerleri %96,7 ile %101,4 arasında elektrotun kararlı olduğu bulunmuştur.
12. Geliştirilen yöntemin hassasiyeti ve doğruluğu 100 pM ve 1 nM T-DNA eşleşmesi sonucunda gün içi ve yedi ardışık günler arası incelenmiş olup, her iki konsantrasyonda da gün içi kesinlik değeri %0,980 – %2,211 arasında, % doğruluk değerleri ise %-2,0 ile %2,0 arasındadır (N: 5). Sonuçlar %5'in altında olması itibariyle kesinliği ve doğruluğu yüksektir.
13. 10 nM'lık T-DNA için iki tane eşleşmeyen DNA olarak NC₁-DNA ve NC₂-DNA varlığında girişim deneyşeri yapılmıştır. Girişim yapması muhtemel bu iki grubun varlığı, olmadığı durumda hesaplanan redoks probun %R_{ct} sonuçlarında sadece %-1,24 ve %0,96'lık değişmelere sebep olmuştur. %5'in çok çok altında olan bu değişmeler ihmal edilecek kadar azdır. Bu da sensörün seçiciliğinin yüksek olduğu anlamına gelir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Ateş, M. (2011). Review Study of Electrochemical Impedance Spectroscopy and Equivalent Electrical Circuits of Conducting Polymers on Carbon Surfaces, *Progress in Organic Coatings*, 3-4.

Bard, J., Faulkner, L.R. (2001). *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, Analytical Chemistry, (73): 60-64.

Betts, W.D. (1997). Tar and Pitch. In: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 5th ed., New York: John Wiley & Sons.

Bhushan, B. (2004). *Springer Handbook of Nanotechnology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1222.

Bontempelli G., Dossi, N., Toniolo, R. (2018). *Polarography/Voltammetry, Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, 978-0-12-409547-2.

Carbon News, (1996). Nobel price in chemistry awarded to carbon scientists, *Carbon*,34 (12): 1605.

Carpini, G., Lucarelli, F., Marrazza, G., Mascini, M. (2004). Oligonucleotidemodified Screen Printed Gold Electrodes for Enzyme-Amplified Sensing of Nucleic Acides, *Biosens, Bioelectron.*, 20 (2): 167–175.

Cavalcanti, A., Shirinzadeh, B., Freitas, R. A. Jr., Kretly, L.C. (2007). Medical Nanorobot Architecture Based on Nanobioelectronics. *Recent Patents on Nanotechnology*. 1 (1): 1–10.

Cheng, Y., Fang, C., Su, J., Yu, R., Li, T. (2014), Carbonization Behavior and Mesophase Conversion Kinetics of Coal Tar Pitch Using a Low Temperature Molten Salt Method, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, (109): 90-97.

Cui K., Maruyama S. (January 2019). Multifunctional Graphene and Carbon Nanotube Films for Planar Heterojunction Solar Cells, *Progress in Energy and Combustion Science*, Cilt 70, 1-21.

Çelik, G., Üzdürmez, A.F., Erkal, A., Kılıç, E., Solak, A.O., Üstündağ, Z. (2016). 3,8-Diaminobenzo[c]Cinnoline Derivatived Graphene Oxide Modified Graphene Oxidesensor for the Voltammetric Determination of Cd²⁺ and Pb²⁺, *Electrocatalysis*, (7): 207-214.

Deveci, P., Taner, B., Üstündağ, Z., Kılıç, Z., Solak, A.O., Özcan, E. (2012). Synthesis of Some Azacrown Derivatives and Fabrication of Their Nanofilms on the Glassy Carbon Surface, *Journal of Solid State Electrochemistry*, (16): 985-992.

Dresselhaus, M.S., Dresselhaus, G., Avouris, P. (2001). *Carbon Nanotubes: Synthesis, Structure, Properties and Applications*. Berlin: Springer- Verlag Berlin Heidelberg, Cilt 80, 11- 28.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Endo, M., Iijima, S., Dresselhaus, M.S. (1996). Carbon Nanotubes, Pergamon, Oxford., Springer Berlin / Heidelberg.

Erdem, A., Muti, M., Papakonstantinou, P., Canavar, E., Karadeniz, H., Congur, G., Sharma, S. (2012). Graphene Oxide Integrated Sensor for Electrochemical Monitoring of Mitomycin C–DNA Interaction, *Analyst*, (137): 2129-2135.

Erdem, A., Özsöz, M. (2002). Electrochemical DNA Biosensors Based on DNA Drug Interactions, A review. *Electroanalysis*, 14 (14): 965–974.

Erdem, A., Pividori, M. I., Lermo, A., Bonanni, A., del Valle, M., Alegret, S. (2006). Genomagnetic Assay Based on Label-Free Electrochemical Detection Using Magneto-Composite Electrodes, *Sensors and Actuators B-Chemical*, (114): 591–598.

Erdem, M. M. (2010). Elektrokimyasal DNA Sensörü İçin Nanomalzemelere Dayalı Elektrot Materyallerinin Geliştirilmesi ve Uygulamaları, Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 97s.

Erkal, A., Aşık, I., Yavuz, S., Kariper, I.A., Ustundag, Z. (2016). Biosensor Application of Carbonaceous Nanocoil Material: Preparation, Characterization, and Determination of Dopamine and Uric Acid in the Presence of Ascorbic Acid, *Journal of the Electrochemical Society*, Cilt 163, No.5, H269-H277.

Erkoç, Ş. (2007). Nanobilim ve Nanoteknoloji Açısından Karbon, *Nanobilim ve Nanoteknoloji*, Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 29-31.

Foster, L.E. (2006), *Medical Nanotechnology: Science, Innovation, and Opportunity*. United States of America: Pearson Education, 283

Freitas, Jr R. A. (1999). *Nanomedicine, Volume 1: Basic Capabilities*. Austin: Landes Bioscience, 93.

Geim, A. K. ve Novoselov, K. S. (2007), The rise of graphene, *Nature Materials*, 6, 183 – 191.

Gupta, V.K. Yola, M.L., Özeltin, N., Atar, N., Üstündağ, Z., Uzun, L. (2013). Molecular imprinted polypyrrole modified glassy carbon electrode for the determination of tobramycin, *Electrochimica Acta*, (112): 37-43.

Gupta, V.K., Yola, M.L., Qureshi, M.S., Solak, A.O., Atar, N., Üstündağ, Z. (2013). A Novel Impedimetric Biosensor Based on Graphene Oxide/Gold Nanoplatforrm for Detection of DNA Arrays, *Sensors and Actuators B-Chemical*, (188): 1201-1211.

Güzel, R., Üstündağ, Z., Ekşi, H., Keskin, S., Taner, B., Durgun, Z.G., İsbir Turan, A.A., Solak, A.O. (2010). Effect of Au and Au@Ag Core-Shell Nanoparticles on the SERS of Bridging Organic Molecules, *Journal of Colloid and Interface Science*, (351): 35-42.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Greg, T. H. (2013). *Bioconjugate Techniques* (Third edition). USA: Academic Press, (16) , 741 – 755.
- Grosan, C., Biris, A., Coros, M., Pogacean, F., Pruneanu, S. (2015). Electrochemical and Spectroscopic Studies of DNA Damage Induced by Hydrogen Peroxide Using Graphene Based Nanomaterials, *Talanta*, (138): 209–217.
- Harvey, A. R., Champe P.A., Fisher B.D. (2006). *Lippincott's Illustrated Microbiology*, (çev: Prof.Dr. Özlem Anđ). Türkiye: Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 516.
- Herne, T. M., Tarlov, M. J. (1997). Characterization of DNA Probes Immobilized on Gold Surfaces, *J. Am. Chem. Soc.*, (119): 8916–8920.
- Hirsch, A. (1994). *The Chemistry of Fullerenes*, Georg Theme Verlag, Stuttgart-Germany, 203.
- Hu, H., Liu, Y. (2010). High Modulus, High Tenacity Yarns, *Technical Textile Yarns*, Woodhead Publishing Series in Textiles, 329-386.
- İsbir Turan, A.A., Solak, A.O., Üstündağ, Z., Bilge, S., Nadsagdorj, A., Kılıç, E., Kılıç, Z. (2005). The Electrochemical Behavior of Some Podands at a Benzo[c]Cinnoline Modified Glassy Carbon Electrode, *Analytica Chimica Acta*, (547): 59-63.
- İsbir Turan, A.A. Kılıç, E., Üstündağ, Z., Ekşi, H., Solak, A.O., Zorer, B. (2012). Syntheses and Modifications of Bisdiazonium Salts of 3,8-Benzo[c]Cinnoline and 3,8-Benzo[c]Cinnoline 5-Oxide Onto Glassy Carbon Electrode, and the Characterization of the Modified Surfaces, *J Solid State Electrochem*, (16): 235–245.
- İsbir Turan, A.A., Üstündağ, Z., Solak, A.O., Kılıç, E., Avseven, A. (2008). Characterization of a 2-Benzo[c]Cinnoline Modified Glassy Carbon Electrode by Raman Spectroscopy, Electrochemical Impedance Spectroscopy and Ellipsometry, *Electroanalysis*, 20(15): 1665-1670.
- Jackson, J. B., Piwowar, M., Parsons, J., Kataaha, P., Bihibwa, G., Onecan, J., Kabengera, S., Kennedy, S. D., Butcher, A. (April 1997). Detection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) DNA and RNA Sequences in HIV-1 Antibody-Positive Blood Donors in Uganda by the Roche Amplicor Assay, *J Clin Microbiology*, 35(4), 873–876.
- Jung, M., Eun, K.Y., Lee, J.K., Baik, Y.J., Lee, J.W. (2001). Park, Growth of Carbon Nanotubes by Chemical Vapor Deposition, *Diamond and Related Materials*, 10, 1235-1240.
- Karadeniz, H., Gülmez, B., Şahinci, F., Erdem, A., Kaya, G., Ünver, N., Kılıç, B., Özsöz, M. (2003). Disposable Electrochemical Biosensor for the Detection of the Interaction Between DNA and Lycorine Based on Guanine and Adenine Signals. *J. Pharm. and Biomed. Anal.*, (33): 295–302.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kucinskis, G., Bajars, G., Kleperis J. (2013). Graphene in Lithium Ion Battery Cathode Materials, A Review, *Journal of Power Sources*, (240): 66-79.

Küçükıldırım, B. O., Akdoğan, Eker, A. (2012). Karbon Nanotüpler, Sentezleme Yöntemleri ve Kullanım Alanları, *TMMOB MMO Mühendis ve Makina Dergisi*, cilt 53, sayı 630, 34-44.

Kroto, H. W., Heath, J. R., O'Brien, S.C., Curl, R. F., Smaley, R. E. (1985). C60 Buckminsterfullerene. *Nature*, 318, (3): 162-163.

Kuralay, F., Özyörük, H., Yıldız, A. (2005). Potentiometric Enzyme Electrode For Urea Determination Using Immobilized Urease in Poly(vinylferrocenium) Film, *Sensors and Actuators B. Chemical*, (109): 194-199.

Li J., Tang J., Yuan J., Zhang K., Yu X., Sun Y., Zhang H., Qin L. (February 2018). Porous carbon nanotube/graphene composites for high-performance supercapacitors, *Chemical Physics Letters*, Volume 693, 60-65.

Li, Y. (2006). In *CIGR Handbook of Agricultural Engineering Volume VI Information Technology* (çev. Pınar Demircioğlu, İsmail Bögrekçi). CIGR-The International Commission of Agricultural Engineering. USA: ASABE, 52-93.

Lin, Q., Li, T., Ji, Y., Wang, W., Wang, X. (2005). Study of the Modification of Coal-Tar Pitch with P-Methyl Benzaldehyde, *Fuel*, (84): 177-182.

Liu, S.F., Liu, J., Wang, L., Zhao F. (2010). Development of Electrochemical DNA Biosensor Based on Gold Nanoparticle Modified Electrode by Electroless Deposition, *Bioelectrochemistry*, (79): 37-42.

Lucarelli, F., Palchetti, I., Marazza, G., Mascini, M. (2002). Electrochemical DNA Biosensor as a Screening Tool for the Detection of Toxicants in Water and Wastewater Samples, *Talanta*, (56): 949-957.

Ma, Y., Wang, Y., Xie, D., Gu, Y., Zhu, X., Zhang, H., Wang, G., Zhang, Y., Zhao, H. (2018), Hierarchical MgFe-layered double hydroxide microsphere/graphene composite for simultaneous electrochemical determination of trace Pb(II) and Cd(II), *Chemical Engineering Journal*, 347, 953-962.

Manocha, L.M., Patel, M., Manocha, S. M. (2001). Carbon/Carbon Composites With Heat-Treated Pitches, I. Effect of Treatment in Air on the Physical Characteristics of Coal Tar Pitches and the Carbon Matrix Derived Therefrom[J]. *Carbon*, 39(5): 663-671.

Marazza, G., Chianella, I., Maccini, M. (1999). Disposable DNA Electrochemical Biosensors for Environmental Monitoring, *Anal. Chim. Acta*, (387): 297-307.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Mello, D., Kubota, L. T. (2002). Review of the Use of Biosensors as Analytical Tools in the Food and Drink Industries, *Food Chemistry*, (77): 237-256.

Merkoçi, A., Pumera, M., Llopis, X., Pérez, B., Valle, M., Alegret, S. (2005). New Materials for Electrochemical Sensing VI: Carbon Nanotubes, *Trends in Analytical Chemistry*, (24), 826-838.

Mikkelsen, S. R. (1996). Electrochemical Biosensors for DNA Sequence Detection, *Electroanalysis*, 1-8.

Moon, I. K., Lee, J., Ruoff, R. S., Lee, H. (2010). Reduced Graphene Oxide by Chemical Graphitization, *Nature Communications*, 73: 664.

Moreno, C., Vilas-Varel, M., Kretz, B., Lekue, A.G., Costache, M.V., Paradinas, M., Panighel, M., Ceballos, G., Valenzuela, S.O., Peña, D., Mugarza, A.(2018). Bottom-up Synthesis of Multifunctional Nanoporous Graphene, *Science*, (360): 199-203.

Muñiz, A., Merkoçi, A. (2013). Application of Nanomaterials for DNA Sensing, *Nucleic Acid Nanotechnology*, vol. 29, Springer, Berlin, Heidelberg, 305-332.

Nowak, A.M., McCreery, R.L. (2004). In Situ Raman Spectroscopy of Bias-Induced Structural Changes in Nitroazobenzene Molecular Electronic Junctions, *J. Am. Chem. Soc.* 126, (50): 16621.

O'Connell, M. J. (2006). *Carbon Nanotubes: Properties and Applications*. USA: CRC Press, 23-26.

Oliveria-Brett, A.M., Chiorcea Paquim, A.M., Diculescu, V.C., Piedade, J.A.P (2006). Electrochemistry of Nanoscale DNA Surface Films on Carbon, *Medical Engineering & Physics* 28, 963-970.

Özgür, I., (2008). Nanotüp ve Nanotel Yapılarının XRD ile Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 73s.

Özkan, D., Erdem, A., Kara, P., Kerman, K., Gooding, J. J., Nielsen, P. E., Özsöz, M. (2002). Voltammetric Determination of DNA Hybridization Using Methylene Blue and self-Assembled Alkanethiol Monolayer on Gold Electrodes, *Anal. Chim. Acta*, 462 (1): 39-47.

Özsöz, M., Erdem, A., Kara, P., Kerman, K., Özkan, D. (2002). Electrochemical Biosensor for the Detection of Interaction Betweenarsenic Trioxide and DNA Based on Guanine Signal, *Electroanalysis Journal*, 15: 613-619.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Öztekin, Y., Ramanaviciene, A., Ryskevici, N., Yazicigil, Z., Üstündağ, Z., Solak, A.O., Ramanavicius, A. (2011). 1,10-Phenanthroline Modified Glassy Carbon Electrode for Voltammetric Determination of Cadmium (II) ions, *Sensors and Actuators B-Chemical*, (157): 146-153.

Pérez, M., Granda, M., Santamaría, R. (2004). A Thermoanalytical Study of the Copyrolysis of Coal-Tar Pitch and Petroleum Pitch[J]. *Fuel*, 83(9): 1257-1265.

Pradhan, B. K., Harutyunyan, A. R., Kim, U.J., Chen, G., Eklund, P.C. (2002). *Fuel Chemistry Division Preprints*, 47(2), 431.

Profumo, A., Fagnoni, M., Merli, D., Quartarone, E., Protti, S., Dondi, D. ve Ablini, A. (2006). Multiwalled Carbon Nanotube Chemically Modified Gold Electrode for Inorganic as Speciation and Bi (III) Determination, *Analytical Chemistry*, (78): 4194-4199.

Pumera, M. (2009). *The Electrochemistry of Carbon Nanotubes, Fundamentals and Applications*, *Chemistry*, (15), 4970-4978.

Purnomo, C.W., Kesuma, E.P., Perdana, I., Aziz M. (2018). Lithium recovery from spent Li-ion batteries using coconut shell activated carbon, *Waste Management*, Volume 79, 454-461.

Ratner, M., Ratner, D., Ratner M. (2003). *Nanotechnology: A Gentle Introduction to the Next Big Idea*. Upper Saddle River: Prentice Hall, 81-83.

Rondón, W., Freire, D., Benzo, Z., Sifontes, A.B., González, Y., Valero, M., Brito, J.L. (2013). Application of 3A Zeolite Prepared from Venezuelan Kaolin for Removal of Pb (II) from Wastewater and Its Determination by Flame Atomic Absorption Spectrometry, *American Journal of Analytical Chemistry*, (4): 584-593.

Sherigara, B.S., Kutner, W., D'Souza, F. (2003). Electrocatalytic Properties and Sensor Applications of Fullerenes and Carbon Nanotubes. *Electroanalysis*, (15), 753-772.

Sinden, R.R., (1994). *DNA Structure and Function*. California: Academic Press. (1), 1-57.

Stradiotto, N.R., Yamanaka, H., Zanoni, M.V.B. (2003). Electrochemical Sensors: A Powerful Tool in Analytical Chemistry, *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 14, No. (2), 159-173.

Turner, A. P. F., Karube, I., Wilson G. S. (1987). *Biosensors: Fundamentals and Applications*. Oxford: Oxford University Press.

Tümer, A. (2017a). HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma, AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

Tümer, A. (2017b). Aids Nedir? Dünyada ve Türkiye'de HIV/AIDS, AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Tünger, A., Çavuşoğlu C., Korkmaz M. (2005). Asya Mikrobiyoloji. Türkiye: Asya Tıp Yayıncılık, 649.
- Uluok, S., Erdoğan, M.S., Erkal, A., Aşık, İ., Kuzu, G., Ekşi, H., Üstündağ, Z. (2015). Nanocharacterization of the Graphene Oxide Terminated Platform on Polycrystalline Gold Surface, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, (12): 1-8.
- Üstündağ, Z., Solak, A.O. (2009). EDTA Modified Glassy Carbon Electrode: Preparation and Characterization, *Electrochimica Acta*, (54): 6426–6432.
- Üstündağ İ., Erkal A. (2017). Determination of Dopamine in the Presence of Ascorbic Acid on Digitonin-Doped Coal Tar Pitch Carbonaceous Electrode, *Sensors and Materials*, 29, 85–94.
- Üstündağ, Z., İsbir Turan A.A., Solak, A.O., Kılıç, E., Avseven, E. (2009). Analysis of 2-benzo[c]cinnoline nanofilm at the gold surface, *Instrumentation Science and Technology*, (37): 284-302.
- Vaculíková, L., Plevová, E., Vallová, S., Koutník, I. (2011). Characterization and Differentiation of Kaolinites from Selected Czech Deposits using Infrared Spectroscopy and Differential Thermal Analysis, *Acta Geodynamica et Geomaterialia*, (8): 59–67.
- Wang, J., Kawde, A. N. , Erdem, A., Salazar, M. (2001a). Magnetic Bead-Based Label-Free Electrochemical Detection of DNA Hybridization. *Analyst*, (126): 2020–2024.
- Wang, J., Xu D., Kawde A. N., Polsky R. (2001b). Metal Nanoparticle-Based Electrochemical Stripping Potentiometric Detection of DNA Hybridization, *Anal. Chem.* (73): 5576-5581.
- Wang, J., Flechhsig G., Erdem A., Korbut O., Gründler P. (2004). Label-free DNA Hybridization Based on Coupling of a Heated Carbon Paste Electrode with Magnetic Separations. *Electroanalysis*, 16 (11): 928-931.
- White, D.O., Fenner F.J. (2000). *Medical Virology*, (çev: Prof.Dr. Mehmet Ziya Doymaz). Türkiye: Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 606.
- Yadav, N., Singh, M.K., Yadav, N., Hashmi, S.A. (2018). High Performance Quasi-Solid-State Supercapacitors with Peanut-Shell-Derived Porous Carbon, *Journal of Power Sources*, Volume 402, (31): 133-146.
- Yang, J., Wang, X., Shian H. (2012). Electrochemical DNA Biosensor for Highly Sensitive Detection of Phoshinothricin Acetyltransferase Gene Sequence Based on Polyaniline-(Mesoporous Nanozirconia)/Poly-Tyrosine Film, *Sensors and Actuators B*, (162): 178-183.
- Yu, B., Wang, C., Chen, M., Zheng, J., Qi, J., (2012). Two-Step Chemical Conversion of Coal Tar Pitch to Isotropic Spinnable Pitch, *Fuel Processing Technology*, 155-159.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Yun, M., Choe, J.E., You, J.M., Ahmed, M.S., Lee, K., Üstündağ Z., Jeon, S. (2015). High Catalytic Activity of Electrochemically Reduced Graphene Compositetoward Electrochemical Sensing of Orange II, *Food Chemistry*, (169): 114–119.

Zhang, Y., Zeng, G.M., Tang, L., Li, Y.P., Chen, L.J., Pang, Y., Li, Z., Feng, C.L., Huang G.H. (2011). An Electrochemical DNA Sensor Based on a Layers-Film Construction Modified Electrode, *Analyst*, (136): 4204-4210.

Zhou, X., Huang X., Qi, X., Wu, S., Xue C., Boey, F., Yan, Q., Chen P., Zhang H. (2009). In situ synthesis of metal nanoparticles on single-layer graphene oxide and reduced graphene oxide surfaces. *The Journal of Physical Chemistry*, (113): 10842-10846.

Zhu, Y., Murali, S., Stoller, M. D., Ganesh, K.J., Cai, W., Ferreira P.J., Pirkle, A., Wallace R. M., Cychosz, K. A., Thommes, M., Su, D., Stach E. A., Ruoff, R. S. (2011). Carbon- Based Supercapacitors Produced by Activation of Graphene, *Science*, Vol.332, 1537-1541.

Zhu S., Xu K., Sui S., Li J., Ma L., He C., Liu E., He F., Shi C., Miao L., Jiang J., Zhao N. (2017). Synthesis of 2D/3D Carbon Hybrids by Heterogeneous Space-Confined Effect for Electrochemical Energy Storage, *J. Mater. Chem. A*, (5): 19175-19183.

Zhua, N., Chang, Z., He, P., Fang Y. (2005). Electrochemical DNA Biosensors Based on Platinum Nanoparticles Combined Carbon Nanotubes, *Analytica Chimica Acta*, (545): 21-26.

Zuman, P. (1965). J. Heyrovský and the Development of Polarography, *Talanta*, (12): 1061-1063.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı: Çetin Yeter, Ece
Doğum tarihi ve yeri: 28/08/1989- Kütahya
e-mail: ecetetin43@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Nanoteknoloji (D.P.Ü)	2018
Lisans	Jeoloji Mühendisliği (O.H.Ü)	2013
Ön Lisans	İç Mekan Tasarımı (D.P.Ü)	2017
Lise	Kütahya Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013	Hürok Mermer	Üretim ve Planlama Mühendisi
2016	Azra Seramik	Üretim Mühendisi

Yabancı Dil

İngilizce- İyi Seviye