

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FİZİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**KAPASİTİF NANO-BİYOSENSÖRLERİN ALGILAMA
HASSASİYETLERİNİN GELİŞTİRİLMESİNİN ARAŞTIRILMASI**

NEŞET GÜLENER

**2015
KIRIKKALE**

Fizik Anabilim Dalında Neşet GÜLENER tarafından hazırlanan KAPASİTİF NANO-BİYOSENSÖRLERİN ALGILAMA HASSASİYETLERİNİN GELİŞTİRİLMESİNİN ARAŞTIRILMASI adlı Doktora Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Saffet NEZİR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin Doktora Tezi olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OKYAY

Ortak Danışman

Prof. Dr. Sedat AĞAN

Danışman

Jüri Üyeleri

Başkan: :Prof. Dr. Sedat AĞAN

Üye :Prof. Dr. Erdem Kamil YILDIRIM

Üye :Doç. Dr. Kutalmış GÜVEN

Üye :Yrd. Doç. Dr. Necmi BIYIKLI

Üye :Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÜKSEL

...../...../.....

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

KAPASİTİF NANO-BİYOSENSÖRLERİN ALGILAMA HASSASİYETLERİNİN GELİŞTİRİLMESİNİN ARAŞTIRILMASI

GÜLENER, Neşet

Kırıkkale Üniversitesi

Fen bilimleri Enstitüsü

Fizik Anabilim Dalı, Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Sedat AĞAN

Ortak Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OKYAY

Ekim 2015, 88 sayfa

Biyolojik algılama mekanizmaları içerisinde impedimetrik ölçüm metodu etiketsiz olması, ucuzluğu, nano boyutlarda uygulanabilirliği, çok düşük güçlerde çalışabilmesi ve elektronik sistemlere adapte olabirliği ile rakipleri arasında öne çıkmaktadır. Ancak empedans temelli ölçüm sistemlerinde sıvı ölçümü, uygulanan elektrik alandan dolayı oluşan elektriksel çift katman etkisi sebebiyle sağlıklı yapılamaz. İyonlar ard arda iki perde oluşturarak analitlerin tespitini zorlaştırır. Nano aralıklı sensörler bu problemi büyük ölçüde halledebilmektedir.

Bu tez çalışmasında dikey yapılı kapasitif nano-biyosensörlerin algılama hassasiyetlerinin artırılması araştırılmıştır. Farklı boyutlarda tasarlanan biyosensörlerde elektrot olarak altın tercih edilmiştir. Elektrotlar arasındaki dielektrik katman için alümina (Al_2O_3) büyütülmüştür. Nano aralık, üretilen biyosensörlerin dielektrik tabakasını oluşturan alüminanın aşındırılmasıyla elde edilmiştir. Üretilen nano-biyosensörler düşük frekans değerlerinde çalışabilmektedir. Sensör karakterizasyonu 50 kHz frekans değerinde yapılmıştır. Geliştirilen etiketsiz nano-biyosensörler 10 mV değerinde çalışabildiğinden güç sarfiyatları düşüktür.

Sensörlerin kararlılık ve tekrarlanabilirlik testleri yapılarak sensörlerin güvenilirlikleri ispat edilmiştir. Üretilen nano sensörlerin, saflaştırılmış su, metanol, etanol ve IPA solventlerini dielektrik katsayısına göre ayırt edebilmesi araştırılmıştır.

Sensörlerin ölçtüğü değerler ve solventlerin dielektrik katsayıları kullanılarak basit doğrusal regresyon yöntemi uygulanmış ve dielektrik katsayısındaki birim miktardaki değişikliğe karşılık kapasitans değerindeki değişim 117 pF olarak hesaplanmıştır. Farklı boyutlarda üretilmiş olan dört farklı sensörle yapılan kuru ve sulu ölçüm sonuçları arasındaki sensörlerin kapasitans değişimlerinin sulu ölçüm değerine oranı hesaplanmış ve değişim miktarının %53 ile %66 değerleri arasında olduğu görülmüştür. Farklı boyutlardaki sensörlerin algılama hassasiyetlerinin farklı olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir.

Bu çalışma nano-biyosensörlerin geliştirilebilir olduğunu göstermiştir. Hassasiyetin artırılabilir olmasının, özellikle sağlık alanında kullanılan biyosensörler bakımından umut verici olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Biyosensör, nano aralık, elektriksel çift katman, impedimetrik biyosensör, solvent, solvent sensörü.

ABSTRACT

INVESTIGATION AND DEVELOPMENT OF DETECTION SENSITIVITY OF CAPACITIVE NANO BIOSENSORS

GÜLENER, Neşet

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Physics, Ph. D. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Sedat AĞAN

Co-Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ali Kemal OKYAY

October 2015, 88 pages

Among biological detection mechanisms, impedimetric measurement method, with its being unlabelled, cheapness, applicability in nano sizes, can operate at very low power and the adaptability to the electronic systems, stands out among its competitors. However, liquid measurement in impedance-based measurement systems, can not be healthy due to the effect of electrical double layer caused by applied electric field. Ions complicates the detection of analytes by creating two consecutive scenes. Nanogap sensors can handle this problem greatly.

In this thesis, increasing detection sensitivity of vertical capacitive nanobiosensors is investigated. In the biosensors that are designed with different sizes, gold is preferred as electrodes. For dielectric layer between the electrodes, alumina (Al_2O_3) is growth. Nanogap is obtained by etching the alumina that is forming the dielectric layer of the biosensor. Fabricated nano-biosensors can operate at low frequencies. Sensor characterization was made worth 50 kHz. Developed unlabeled nano-biosensors can operate at 10 mV worth so the power consumption is low.

Reliability of sensors have been proved by making their stability and repeatability tests. It is investigated that fabricated nanosensors can discriminate deionised water, methanol, ethanol and IPA solvents according to the dielectric coefficient. By using the values measured by the sensors and the solvents' dielectric

coefficients, simple linear regression method was applied and change in the capacitance value corresponding to the unit amount change in dielectric constant is calculated 117 pF. The ratio of wet measurement values to capacitance changes of sensors between wet and dry measurement results that are made by four different devices which are fabricated in different dimensions and the amount of change has been seen between the values 53% and 66%. It has been shown by researches detection sensitivity of sensors in different dimensions are different.

This study has shown that nano-biosensors can be improved. Sensitivity may be increased to being, especially with regard to biosensors used in medical area are thought to be promising.

Keywords: Biosensor, Nano gap, electrical double layer, impedimetric biosensor, solvent, solvent sensor

TEŞEKKÜR

Sabır, nezaket ve olumlu yaklaşımlarıyla kendisinden istifade etme imkanı bulduğum yaklaşık yedi yıllık süre içerisinde, çalışmalarım konusunda her zaman beni teşvik eden, desteğini ve güvenini her daim hissettiğim, hocalık makamının ötesinde adeta bir aile sıcaklığı göstermiş olan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Sedat AĞAN'a şükran ve hürmetlerimi sunarım.

Tez çalışmaları boyunca desteklerini her daim hissettiğim, UNAM laboratuvarlarında karşılaştığım tüm zorlukları aşmam konusunda bizzat ve öğrencilerini görevlendirmek suretiyle yardımcı olan, sorularıma ve isteklerime cevap verme konusunda cömertçe davranan tezime ortak danışmanlık yapan Yrd. Doç. Dr. Ali Kemal OKYAY ve tez izleme komitesinde tezime rehberlik yapan Yrd. Doç. Dr. Necmi BIYIKLI hocalarıma teşekkür ederim. Tez izleme komitesinde görev alarak ve tecrübelerini samimiyetle paylaşarak destek veren Prof. Dr. Erdem Kamil YILDIRIM hocama teşekkürlerimi arz ederim. Bu zorlu yolun tamamında benimle birlikte yürüyen, tez çalışmalarım da bazen hocam, bazen çalışma arkadaşım, her şeyin ötesinde dostum diyeceğim Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÜKSEL'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın fabrikasyon, ölçüm ve analiz süreçlerinde yardımcı olan Talha KHAN, Türkan BAYRAK ve Ayhan PARMAKSIZ'a teşekkür ederim. Tez çalışmalarım süresince teşvik ve manevi destekleriyle yanımda olan tüm dostlarıma teşekkür ederim. Tez çalışmalarım a maddi katkı sağlayan, Tübitak (1001 projesi no: 112M944), UNAM ve Kırıkkale Üniversitesi'ne teşekkür ederim.

Ve tabi ki aileme çok teşekkürler...Bana olan itimatları ve verdikleri cesaret, yapmış oldukları fedakarlıklar ve göstermiş oldukları müsamaha, ve hep yanımda olmalarından...

Kıymetli babam Necdet GÜLENER, sevgili annem Fatma GÜLENER'e çok teşekkür ederim.

Değerli eşim Meral GÜLENER'e ve çocuklarım Melek Nevval, Vedat, İpek ve Nihal'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Biyosensörlerin uygulama alanları.....	4
1.2. Biyosensörlerde performans faktörleri.....	7
1.2.1. Seçicilik.....	7
1.2.2. Kullanım ömrü.....	8
1.2.3. Kalibrasyon gereksinmesi.....	8
1.2.4. Tekrarlanabilirlik.....	9
1.2.5. Kararlılık.....	9
1.2.6. Duyarlılık.....	10
1.2.7. Yeterli düzeyde tayin sınırı.....	10
1.2.8. Geniş ölçüm aralığı.....	10
1.2.9. Hızlı cevap zamanı.....	10
1.2.10. Basitlik ve ucuzluk.....	11
1.3. Biyosensörlerin Yapısı ve genel prensipler.....	11
1.3.1. Biyosensörlerde algılama mekanizmaları (Reseptörler).....	14
1.3.2. Biyosensörlerde çevirici mekanizmaları (Transdüserler).....	17
1.3.2.1. Elektrokimyasal biyosensörler.....	18
1.3.2.1.1. Potansiyometrik biyosensörler.....	19
1.3.2.1.2. Amperometrik biyosensörler.....	19
1.3.2.1.3. Voltametrik biyosensörler.....	19
1.3.2.1.4. Alan etkili biyosensörler.....	20
1.3.2.2. Optik biyosensörler.....	20

1.3.2.3.	Termal biyosensörler.....	21
1.3.2.4.	Manyetik biyosensörler.....	22
1.3.2.5.	Kütle hassas (Piezoelektrik) biyosensörler.....	22
1.4.	Etiketli ve etiketsiz biyosensörler.....	23
1.5.	Solventler.....	25
1.5.1.	Metanol.....	26
1.5.2.	Etanol.....	27
1.5.3.	İzopropanol.....	27
1.6.	İstatistiksel regresyon metodu.....	28
1.6.1.	Basit regresyon modeli.....	28
2.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
2.1.	Termal buharlaştırma yöntemi.....	30
2.2.	Atomik katman depolama sistemi.....	32
2.3.	Fotolitografi.....	35
2.4.	Kapasitif biyosensörler ve nano aralık oluşturma.....	36
2.5.	Nano aralıklı biyosensörün dizaynı.....	40
2.6.	Sensör fabrikasyonu.....	44
2.6.1.	Alttaş ve yüzey hazırlığı.....	44
2.6.2.	Alt elektrotun büyütülmesi.....	47
2.6.3.	Dielektrik katmanların büyütülmesi.....	49
2.6.4.	Aygıtların desenlendirilmesi için fotolitografi.....	50
2.6.5.	Üst elektrotun kaplanması ve kaldırma işlemi (Lift-off).....	51
2.6.6.	Nano aralık oluşturma.....	52
2.7.	Ölçüm sistemi.....	53
2.8.	Biyosensörler için empedans spektroskopisi.....	56
2.8.1.	Dielektrik sabiti (Bağıl geçirgenlik ϵ_r).....	59
2.8.2.	Paralel levha kondansatörler.....	61
2.8.3.	Elektriksel çift katman.....	64
2.9.	Sensör karakterizasyonunda istatistiksel yaklaşım (Basit doğrusal regresyon analizi.....)	67
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI.....	68
3.1.	Sensör karakterizasyonu (Güvenilirlik testleri).....	68
3.1.1.	Kararlılık testleri.....	68

3.1.2. Tekrarlanabilirlik testleri	71
3.2. Üretilen sensörlerin farklı solventleri dielektrik katsayısına göre ayırt etmesi	73
3.3. Sensörlerin algılama hassasiyetinin istatistiksel yöntemlerle hesaplanması	80
3.4. Farklı boyutlardaki sensörlerin hassasiyetlerinin karşılaştırılması	83
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	86
KAYNAKLAR	89



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Biyosensör olarak kullanılan kanaryalar	1
1.2. Bazı ticari glikoz sensörleri	5
1.3. Biyosensörün tekrarlanabilirlik ve kararlılık grafikleri.....	9
1.4. Cevap zamanı ve tolerans bandı grafiği	11
1.5. Biyosensörlerin genel tasarım prensibi	12
1.6. Bir biyosensörün temel çalışma şeması	13
1.7. Tipik bir biyosensör yapısı	14
1.8. Biyosensörün yapısı ve çalışma prensibi	15
1.9. Pyroelektrik transdüser.....	21
1.10. Manyetik transdüser ve manyetik işaretleyici nano parçacıklarla antijen tespiti.	22
1.11. Kristaldeki polarizasyonun gösterimi.....	23
1.12. Etiketli ve etiketsiz tanıma sistemi.....	24
1.13. Metanole ait bazı bilgiler; a) metanolün yapısı b) metanolün denklemi c) metanolün fiziksel ve kimyasal bazı özellikleri	26
1.14. Etanole ait bazı bilgiler; a) etanolün yapısı b) etanolün denklemi c) etanolün fiziksel ve kimyasal bazı özellikleri	27
1.15. İzopropanole ait bazı bilgiler; a) izopropanolün yapısı b) izopropanolün denklemi c) izopropanolün fiziksel ve kimyasal bazı özellikleri.....	28
2.1. Termal buharlaştırıcı (UNAM-Vaksis PVD Vapor-3S).....	31
2.2.. ALD ile alümina katman büyütülmesi	33
2.3. ALD ile alümina katman büyütülmesi	34
2.4. UNAM temiz odada bulunan ALD cihazı	35
2.5. Fotolitografi işlem basamakları.....	36
2.6. UNAM temiz oda laboratuvarında bulunan fotolitografi işlemlerinin yapıldığı sarı oda ve fotolitografi için kullanılan cihazlar a) maske yazım cihazı, b) alttaş temizliği ve litografi işlemlerinin yapıldığı alanlar, c) kurutma ve fırınlama için ısıtıcılar, d) UV ışık pozlama cihazı ve e) optik mikroskop.....	37

2.7.	Yatay nano aralıklı aygıtlar. a) yatay aygıtın kesiti, b, c, d) Literatürden alınmış yatay aygıt görüntüleri.....	38
2.8	Dikey nano aralıklı aygıtlar a) dikey nano aralıklı aygıt, b) literatürden seçilen dikey nano aralıklı aygıt.....	39
2.9.	Biyosensörün görüntüleri	41
2.10.	Nano-biyosensöre ait devre modelinin gösterimi, a) Nano aralıkta oluşan paralel kapasitörler (C_1 ve C_2) ve dirençleri (R_1 ve R_2), dielektrikli alanda oluşan kapasitör (C_3), b) Eşdeğer devre modeli.....	43
2.11.	Fabrikasyon sürecinin ve üretilen aygıtların gösterimi	46
2.12.	Termal buharlaştırma metoduyla alt elektrotun fabrikasyonu.	47
2.13.	Dielektrik katmanın büyütülmesi	49
2.14.	Termal buharlaştırıcı ile büyütülen üst elektrot	51
2.15.	Kaldırma işlemi ve sonrasında oluşan sensörler	52
2.16.	Dielektrik katmanın HF ile aşındırılması ve nano aralık oluşumu.....	53
2.17.	Parametre analizörü ve prop istasyonu.....	54
2.18.	Prop istasyonu vakum haznesi ve prop iğnelerinin yakından görüntüsü	55
2.19.	Parametre analizörü ve prop istasyonunun bağlantısı (CVU kullanma kılavuzu).....	56
2.20.	Akım gerilim grafiği.....	57
2.21.	Rezistans ve reaktansın büyüklüklerine bağlı olan empedansın karmaşık düzlemde gösterimi	58
2.22.	Elektrik alanda dipollerin yönlendirilmesi.....	61
2.23.	Paralel levha kapasitör	63
2.24.	Paralel levha kapasitörün kesit görüntüsü	64
2.25.	Su molekülünde polarizasyonun gösterimi	65
2.26.	Çözünmüş iyonların etrafını saran polar su moleküllerinin görünümü.....	66
3.1.	50 kHz frekans değerinde 1200 saniye süreyle yapılan A_2 aygıtına ait kapasitans (C_p)'ın zamana bağlı değişimin gösteren kararlılık grafiği	69
3.2.	50 kHz frekans değerinde 1200 saniye süreyle yapılan A_2 aygıtına ait kapasitans (C_p)'ın zamana bağlı değişimin gösteren kararlılık grafiği (60-75 saniye aralığı ölçüm grafiği)	71
3.3.	A_2 aygıtının kuru ve saflaştırılmış su ile yapılan 6 saykıl kapasitans (C)-zaman (s) grafiği.....	72

3.4.	A ₂ sensöründen alınan 4 farklı solvante ait kapasitans (C)-zaman (s) grafikleri	74
3.5.	A ₂ sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi .	75
3.6.	B ₅ aygıtından alınan 4 farklı solvante ait kapasitans (C)- zaman (s) grafikleri	76
3.7.	B ₅ sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi..	77
3.8.	C ₃ aygıtından alınan 4 farklı solvante ait kapasitans (C)- zaman (s) grafikleri	78
3.9.	C ₃ sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi..	78
3.10.	F ₇ aygıtından alınan 4 farklı solvante ait kapasitans (C)- zaman (s) grafikleri	79
3.11.	F ₇ sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi ..	80
3.12.	Çizelge 3.3. te verilen solventlere ait kapasitans ağırlıklı ortalamasının solventin dielektrik katsayısına bağlı deneysel değerleri ve doğrusal uyum çizgisi	82
3.13.	Dört farklı sensörle yapılan saflaştırılmış su ölçümleri	83
4.1.	Üretilen aygıtların görüntüleri.....	88

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE

Sayfa

1.1.	Reseptör-transdüser kombinasyonları ve literatürde var olan biyosensör çeşitlerinin güncel durumları.....	16
1.2.	Biyosensörlerde çevirici türleri	18
2.1.	Bazı malzemelere ait referans faktörleri	32
2.2.	Dizayn edilen biyosensörün boyutları.....	42
2.3.	Farklı solventlerin ve maddelerin dielektrik sabitleri	45
2.4.	Empedansla ilgili bazı temel bağıntılar	59
2.5.	Bazı solüsyonların ve maddelerin dielektrik sabitleri	62
3.1.	A ₂ aygıtına ait en yüksek ve en düşük sulu-kuru kapasitans değerleri, hesaplanan tolerans bandı ve yüzdellik değişim değerleri.	70
3.2.	Ölçümleri yapılan solventlere ait dielektrik katsayılarının tablosu.....	73
3.3.	Sensörlerden alınan farklı solventlere ait kapasitans (nF olarak) değerleri ve ölçülen kapasitansın hassasiyet belirlemede kullanılacak ağırlıklı ortalamaları	81
3.4.	IBM SPSS statistics 20 programıyla hesaplanan kapasitans (Cp)- dielektrik katsayısı değerlerini fit eden doğrusunun katsayı ve sabit değerini gösteren tablo.....	82
3.5.	Dört farklı aygıtla yapılan sulu ve kuru kapasitans ölçümlerinin oranlarını gösteren tablo	84

SİMGELER DİZİNİ

I	Akım
AC	Alternatif akım
Au	Altın
Al ₂ O ₃	Alümina
A	Amper
Å	Angstrom
(CH ₃) ₂ CO	Aseton
N	Azot
ε ₀	Boşluğun dielektrik sabiti
GHz	Gigahertz
dk	Dakika
N ₂ O	Diazot monoksit
ε _r	Dielektrik sabiti
R	Direnç
DC	Doğru akım
F	Elektriksel çekim kuvveti
q	Elektriksel yük miktarı
e ⁻	Elektron
Z	Empedans
F	Farad

Φ	Faz farkı
GeH_4	Germanyum tetrahidrit
g	Gram
Ag	Gümüş
AgCl	Gümüş Klorür
HF	Hidroflorik asit
H	Hidrojen
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
X	İmajiner eksen
IPA	İzopropanol
CO_2	Karbondioksit
$^\circ\text{K}$	Kelvin
kHz	Kilohertz
d	Kondansatörün dielektrik kalınlığı
Cr	Krom
k	Kulomb sabiti
MHz	Megahertz
MW	Mikrodalga
μm	Mikrometre
ml	Mililitre
mm	Milimetre

KH_2PO_4	Monopotasyum Fosfat
NH_2PO_4	Monosodyum dihidrojen Fosfat
nm	Nanometre
O_2	Oksijen
Cp	Paralel kapasitans
KCl	Potasyum Klorür
s	Saniye
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad derece
Cs	Seri kapasitans
SiH_4	Silan
SiO_2	Silikondioksit
Si	Silisyum
NaCl	Sodyum Klorür
S	Sülfür
UV	Ultraviyole
V	Volt
W	Watt

KISALTMALAR DİZİNİ

FET	Alan etkili transistör
ALD	Atomik katman biriktirme

AFM	Atomik kuvvet mikroskobu
Pbs	Fosfat tampon çözelti
HMDS	Heksametildisilazan
DDI	İki kere iyonlarından arındırılmış
FIB SEM	İyon demeti odaklandırılmış taramalı mikroskobu
DI	İyonlarından arındırılmış
CVD	Kimyasal buhar biriktirme Fiziksel buhar biriktirme
QCM	Kuartz kristal malzeme
PECVD	Plazma ile güçlendirilmiş kimyasal buhar depolama
SPSS	Sosyal bilimler için istatistiksel paket
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
UNAM	Ulusal Nanoteknoloji Araştırma merkezi
XPS	X ışını fotoelektron spektroskopisi

1. GİRİŞ

Biyosensörler, protein, DNA sarmalı, biyolojik sıvılar gibi biyolojik malzemelerin tespit ve ölçümü için dizayn edilmiş araçlardır [1]. İkinci dünya savaşı sırasında zehirli gazların tespiti için kanarya kuşları kullanılmıştır. Her ne kadar günümüzde bu uygulama insancıl gözükme de o zamanın şartları içerisinde çok sayıda insanın hayatta kalmasını sağlamıştır. (Şekil.1.1). En eski biyosensör uygulamalarından biri de madenciler tarafından kullanılan kanarya kuşlarıdır. 19. Yüzyılda madenciler madene çalışmaya inerken yanlarına kafes içinde bir kanarya alırlardı. Kanaryalar ortamdaki karbonmonoksit, metan gibi madenciler için tehlike oluşturacak gazların ortamda çoğalmasına çok hızlı tepki verebilmekte ve ötmeyi kesmektedir. Kuşların ötmeyi kesmeleri askerler için gaz saldırısı başladı uyarısı iken, madenciler için madeni boşaltma talimatı anlamına gelmekteydi [2, 3, 4].



Şekil 1.1. Biyosensör olarak kullanılan kanaryalar [2, 3, 4].

Geçen yüzyıl içerisinde biyosensör teknolojisi fizik, kimya, biyoloji, malzeme bilimi elektronik gibi pek çok bilim dallarının gelişmesiyle birlikte çok önemli mesafe katetmiştir. Günümüzde biyosensörlerin nano boyutta uygulamaları yapılabilmektedir. Nano uygulamalarla alınan sonuçlar canlılar tarafından gösterilen biyosensör performansına yaklaşma konusunda ümit verici olmaktadır. Canlılar algılama konusunda müthiş bir yeteneğe sahiptirler. Canlıların duyu organları ile yaptıkları tespitler bilimsel gelişmelere ilham kaynağı olmaktadır. Canlılardaki performansa birkaç örnek vermek gerekirse köpeklerin koku alma yeteneği,

kelebeklerin karşı cinslerine ait havadaki birkaç molekölü bile fark edebilmeleri, litrelerce su içerisinde karışan çok az miktardaki maddeyi tespit edebilen yılan balıkları söylenmeden geçilemez [5]. Kimyasal bileşik ve iyonlara, tersinir ve seçici olarak cevap veren, solüsyonun cinsi ve derişimine bağı olarak elektrik sinyali üreten küçültölmüş transdüserler kimyasal sensör olarak adlandırılır [6]. Günümüzde, kimyasal sensörlerin bir versiyonu olan biyosensörler, üzerinde çok sayıda bilim insanı çalışmaktadır. Biyosensörler, biyolojik analitleri ayırt edebilmek üzere biyolojik bir tanıma mekanizması ile çalışan, kimyasal sensörler çeşididir. Canlılarda algılama görevinde kullanılan biyolojik maddelerin uygun analiz sistemleriyle entegrasyonu sonucu biyosensörler elde edilmiştir. Biyosensör sisteminde, enzim, antibadi, reseptör ve spesifik tanıma mekanizmasına sahip bazı moleküllerin sinyal üretecek şekilde elektrotlara immobilizasyonu uygulanır. İyonları tespit edebilen sensörler elektrokimyasal metotlarla hazırlanabilirken sisteme biyomateryalinde (enzim, protein) katılımıyla biyolojik materyalinde analiz edilebildiğı sistemler biyosensör olarak isimlendirilir [7].

Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI) sensör için ölçülen malzemeye ait kullanılabilir bir sonuç sağlayan cihaz tanımını yapmaktadır. Sensör ölçülebilir bir fiziksel büyüklüğü işlenebilir elektrik sinyaline dönüştürme görevini transdüser ismi verilen aktif bir elemanla yapar. Transdüser bir başka söyleyişle enerjiyi fiziksel veya elektriksel forma dönüştüren cihazdır. Eğer transdüser elektrik sinyalini fiziksel enerjiye dönüştürüyorsa aktivatör, fiziksel enerjiyi elektrik sinyaline dönüştürüyorsa sensör ismini alır. ANSI 1975 yılında sensör ve transdüser kelimelerinin birbiri yerine kullanılabileceğini söylemiştir fakat bilimsel terminoloji olarak sensör tercih edilmektedir [8]. Sensörde kullanılan aktif elemanların gelişen teknoloji ile güncellenmesiyle günümüz sensörlerinin hassasiyet, güvenilirlik ve kararlılıkları oldukça yükselmiştir. 1860'larda Wilhelm von Siemens ürettiğı ısı sensöründe bakır rezistans kullanmıştı [9]. Güncel hayatımızda, güvenlik alanında çok önemli yere sahip ısı sensörleri yüksek çözünürlük, kararlılık ve piezoelektrik özelliklere sahip kristal kuartz kullanılmak suretiyle çok yüksek performansa sahiptirler. Biyosensörler ise biyolojik sistemlerin seçicilik özelliklerinin güncel elektronik algılama yöntemleriyle birleştirilmesiyle oluşan biyolojik materyallerdir. Ayrıca biyosensörlere ait biyolojik malzemeleri tespit edebilen sensörler, reseptör yapısında biyolojik moleküller kullanılan sensörler

tanımlamalarını da yapmak mümkündür. Duyu organlarımızın elektronik ve mekanik versiyonları da denilebilecek biyosensörlerin sınıflandırılması çalışma şekillerine ve dönüştürücü sistemlerine göre yapılabilmektedir. Çalışma metoduna göre; ısısal, mekanik, kimyasal, akustik, radyoaktif sensörler ve biyosensörler bulunmaktadır. Çalışmamızda, fabrikasyonunu ve karakterizasyon analizlerini yapmış olduğumuz nano-biyosensörlerin solventleri ayırt edebilen cihazlar olması planlanmış ve daha önce üretilen dikey yapılı nano-biyosensörlere göre hassasiyetinin artırılması hedeflenmiştir.

ABD'nin Ohio eyaletinde bulunan Cincinnati Hastanesi'nde bir ameliyat esnasında kandaki O₂ miktarının bir elektrot yardımıyla izlenmesi biyosensör tarihinde bir ilk olarak 1950'li yılların ortalarında Leland C. Clark tarafından başarılmıştır. 1962 yılında ise Leland C. Clark arkadaşı Lyons ile beraber bu kez Glukozoksidad (GOD) enzimini O₂ elektrotu ile birleştirmek suretiyle kandaki glikoz seviyesini ölçen bir glikoz sensörü yaptı. Bu buluş sonucunda yepyeni bir analitik sistem oluşmuştur. Biyolojik sistemin yüksek ayırt ediciliği (enzim) ve fiziksel sistemin (elektrot) hassasiyeti sensör sistemi vasıtasıyla birleştirilerek bir biyosensör uygulaması gerçekleştirilmiştir. 1970'li yıllardan beri biyolojik ve kimyasal analiz alanlarında biyosensörlere ilgi gün geçtikçe artmaktadır [8].

Nano-biyosensörlerin tanımını biyolojik çalışmalarda hedef analitleri test etmek için biyolojik yapıların seçiciliği ile güncel elektronik sistemlerin işlem yeteneğinin birleştirilmesiyle geliştirilen, nano bileşenleri bulunan algılayıcılar olarak yapabiliriz. Makro ve mikro boyutlarda ARGE ve ticari olarak üretilmiş biyosensör çeşitlerinin yanında nano boyutlarda geliştirilen biyosensörler bilim insanlarında bambaşka ufuklar açmaktadır. Bilim insanları nano boyutlardaki biyosensör çalışmalarının ileride nano boyutlardaki organizmaları, canlı hücre ortamında gerçekleşen olayları herhangi bir etikete ihtiyaç duymadan çok hassas ve tam zamanlı algılama imkanı sağlayabilecek potansiyelde olduğunu düşünmektedirler.

1.1 Biyosensörlerin uygulama alanları

Biyosensörler; fizik, biyoloji, kimya, mühendislik gibi birden çok akademik disiplinin ortak çalışma alanı olan bir konudur. Günümüzde biyoteknolojinin pek çok uygulama alanı vardır; gıda endüstrisinde üretim aşamalarının kontrolünde ve üretilen malzemelerdeki patojenlerin tespitinde, tıpta hastalıkların erken teşhisinde, biyoaktif maddelerin tespiti ve gözlenmesinde, endüstriyel gaz ve sıvıların analizinde, çevresel uygulamalar çerçevesinde hava ve suda bulunan zararlı maddelerin kontrolünde, askeri alanda kimyasal ve biyolojik tehditlerin ön alınımında, biyoloji, kimya, veterinerlik ve diğer birçok alanda çeşitli analizlerde yaygın olarak biyosensörler kullanılabilir [10]. Halihazırda 180'in üzerinde farklı madde için biyosensör hazırlanmış olup bunlardan 25 tanesinin ticari versiyonu üretilmiştir [11].

Gıda maddeleri, metabolitler, vitaminler, antibiyotikler, ilaçlar gibi organik maddeler ve bazı inorganik bileşiklerin tespitinin yanında enzimler, virüsler ve mikroorganizmaların tespitinde de biyosensörlerden yararlanır. Ayrıca, biyolojik oksijen gereksinimi (BOD), toksisite ve mutajenite testlerinde de uygun sonuçlar vermektedir. Biyosensörler en yoğun olarak biyomedikal sektörde uygulanmaktadır. Biyomedikal alanında ilk biyosensörler enzim sensörleridir. İlk ticari biyosensör ise, şeker hastalığı teşhisi için kan ve idrarda glikoz tespiti yapan glikoz biyosensörüdür. Arkasından renal fonksiyon testleri için üre ve kreatinin biyosensörleri geliştirilmiş ve bunu kas gücünü ölçmeye yarayan laktat biyosensörleri takip etmiştir [12]. Sağlık alanında kullanılan en yaygın ve ticari biyosensör uygulaması olan glikoz sensörleri dünya nüfusunun yüzde 1-2'lik dilimini oluşturan diyabet hastalarını ilgilendirmektedir. Sensör genellikle, üzerine damlatılan bir miktar kandaki glikozun glukooksidaz enzimi ile üretilen elektrokimyasal sensörler tarafından algılanması ve sensörün elektronik arayüzüyle görüntülenmesi prensibine göre çalışır. Farklı bir versiyon ise kol saati şeklinde kullanılan ve deri dokusundaki glikoz seviyesini iyontoforez yöntemiyle tespiti yarayan bir sensördür. Bu sensör periyodik olarak her 10 dakikada bir ölçüm yaparak hafızasında tuttuğu verileri gün sonunda raporlayabilmektedir.



Şekil 1.2. Bazı ticari glikoz sensörleri

Biyosensörlerin en yaygın kullanım alanı sağlık alanıdır. Kan, gaz, iyon ve metabolik ölçümler hastaların metabolik durumunu belirlemeye yarar. Kan, gaz, iyon ölçümleri ancak tıbbi analitik laboratuvarlarında uzun süreli klasik analizlerle ve kan, üre örnekleri verilmek suretiyle çalışılabilir. Biyosensörlerin geliştirilmesiyle analitik sonuçların birkaç dakikada elde edilmesi imkanı oluşmuştur. Vücut ısısını, nabızı, kan basıncını, kandaki şeker ve oksijen miktarlarını ve vücuttaki bazı metallerin konsantrasyonlarını ölçebilen bu biyosensörlere medikal telesensörler de denmektedir. Biyosensörlerin vücut içerisinde çalışabilen versiyonları geliştirilmiş olup bu sayede biyolojik sıvılar vücuttan alınmadan analiz imkanı oluşmuştur. Ameliyat sırasında takip edilmesi gereken biyolojik değerlerin sürekli takibi sağlanmış olur. Biyosensörler vücutta ihtiyaç olan ilaçların seviyelerinin ayarlanmasında ve kontrolünde önümüzdeki yıllarda kullanılabileceklerdir. Önemli olduğu düşünülen biyosensör uygulamalarından biri de hücre içerisinde süper oksit ve nitrik oksit gibi kısa ömürlü, hormonlar ve nörotransmitterler benzeri düşük konsantrasyonlu maddelerin tespitidir [13].

Zamanın en korkunç hastalıklarından biri olan kanserin 2010 yılında dünyada 8,2 milyon insanın ölümüne sebep olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacıların tedavi arayışlarına devam ediyor olmalarına karşın, önümüzdeki 20 yıllık süre içinde her yıl 13 milyon ölüm olacağı tahmin edilmektedir [14,15]. Kanser hastalığının erken tanı ve teşhisinde güncel tıp çaresiz kalmakta ve yardım bekleyen insanlara olumlu cevap verememektedir [16,17]. Kanserde

erken teşhis tedavinin başarısında önemli rol oynamakta olup insandan alınan kanın analiziyle kanserli hücrelerin varlığı anlaşılabilir. Kandaki kanser işaretlerini erken tespit edecek, hassas ve ucuz, yerinde bakım biyosensörleri olarak adlandırılan sensörlerin geliştirilmesi gerekmektedir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. İleride deri altına adapte edilebilecek nano boyutta bir biyosensör anlık ölçümlerle hassas ve erken teşhisler yapabilecektir [18,19]. Bu tez çalışmasıyla hassasiyeti yüksek dikey biyosensörler yapılarak araştırmalara katkı sağlanmak istenmektedir. Duyarlılık, ölçüm aralığı ve tekrarlanabilirlik nano-biyosensörlerin üretimindeki önemli sorunlardır. Nano-biyosensörlerin etiketsiz kullanılabilmesi sağlık alanına bakan yönüyle avantajlıdır. Seçicilikteki başarı, basit ve uzmanlık gerektirmeyen kullanım imkanı, kolay şekilde uygulanabilme, ekonomik, hızlı ölçüm imkanı ve küçük boyutlarıyla her yere kolayca taşınabilirlik nano-biyosensörlerin diğer avantajları olarak sıralanabilir.

Gıda endüstrisinde başta glikoz olmak üzere birçok monosakkarit, aminoasitler, organik asitler (laktik asit), üre ve alkol tespitlerinde enzim sensörleri görev almaktadır. Gıdalardaki yabancı maddeler (pestisitler, toksinler ve yabancı hormonlar vb.) yanında aroma ve tazelik gibi kompleks parametreler için de hazırlanan biyosensörler vardır. Gıda malzemelerinin üretim aşamalarının çoğu otomasyon sistemleri ile yapılmaktadır. Üretim aşamalarında, izleme ve kalite kontrol mekanizmalarında biyosensörler yaygın olarak kullanılmaktadır. Gıda sektöründe kullanılan biyosensörlerde hassasiyet önem arz etmektedir. Et ürünlerinin tazeliğinin tespitinde ürün üzerindeki virüs ve bakterilerin glikoz içeriğini ölçebilen bir glikoz sensörü kullanılmaktadır. Balığın tazeliği ise inosin, inosin-5fosfat veya hipoantisin sensörleriyle belirlenebilir. Yoğurt üretiminde kalite kontrol için laktadin, reçel üretiminde ise sukroz biyosensörü kullanılır. Gıda alanında enzim temelli biyosensörler olumlu sonuç verirler. Şekerler, mayalar ve alkoller gibi reaktant ve ürünleri tayin edebilen biyosensörler vardır. Biyosensör kullanımı ürün kalitesinin artmasını, üretim seviyesinin yükselmesini temin ettiği gibi ilaveten enerji ve insan gücü tasarrufu da sağlamaktadır. Biyosensörlerin yiyecek ve içecek endüstrisinde uygulama alanı geniştir [13].

Şehirlerde çevre kirliliği kontrolünün sağlanması için hava ve su temizliğinin sürekli gözlem altında tutulması önemlidir. Su temizliği organik

pislikleri tespit edebilen biyosensörler ile kontrol altında tutulabilir. Su içerisindeki zehirli maddeleri analize yönelik biyosensörler kullanılır. Kirlilik tayini uygulamalarının yanında çiftçilik, bahçecilik, veterinerlik ve madencilik sahalarında biyosensörler için geniş kullanım alanlarına sahiptir. Biyoreportörler olarak isimlendirilebileceğimiz biyosensörler kanalıyla petrol sızıntıları, yeraltı sularındaki radyoaktif kirlenme, belirlenebildiği gibi zehirli atıkları, kanserojen maddeleri ve içme sularına karışan mikroorganizmaları konsantrasyon olarak tespit mümkün olabilmektedir [13].

Uyuşturucu ile mücadelenin biyosensörler açısından çok verimli bir çalışma alanı olacağı değerlendirilmektedir. Uyuşturucu arama köpeklerinin yerine biyosensörler kullanılabilir. Gümrüklerde, havaalanlarında, güvenlik merkezlerinde verim artacağı gibi zaman tasarrufu olabilecektir.

1.2 Biyosensörlerde performans faktörleri

Bir biyosensörün istenilen hedeflere uygunluğunun tespiti performans faktörlerine bakılmak suretiyle yapılır [20]. Biyosensörlerde aranan özellikler basit ve düşük maliyetli olma, küçültülebilme, kısa cevap süresi, tekrar kullanılabilirlik, seçicilik, yüksek duyarlılık, yüksek fiziksel dayanıklılık kullanım ömrü, kalibrasyon gereksinmesi, kararlılık, ve sterilize edilebilirlik gibi özelliklerdir [21,22].

1.2.1 Seçicilik

Seçicilik biyosensörlerin numunedeki birden fazla maddenin içinden hedeflenen analiti tanıma ve ayırt edebilme yeteneğidir. Diğer analiz sistemleriyle karşılaştırıldığında etiketsiz biyosensörler için halledilmesi zor bir mesele olsa da biyosensörlerin tercih sebebi seçicilik özelliğidir. Biyosensörün seçiciliği konusunda karşılaşılan başlıca sorunlar, biyosensörün çıkış sinyalinde oluşan girişimler, biyokatalizörle girişimler ve pH olarak sıralanabilir. Ölçüm sırasında oluşacak girişimler numunedeki analit haricindeki maddelerle etkileşmeyen, yalnız

istenen reaksiyonu izleyebilen bir sensör kullanmaktır [20]. Biyosensörün çıkış sinyalinin güvenilirliği biyosensörün aktif tabakasının bağlanmadaki seçiciliği ile ilgilidir. Sinyalin güvenilir olmaması biyosensörün performansının zayıflığını gösterir. Tıp alanında prostat kanseri teşhisi, kan serumunda, bulunan bir kaç ng/ml miktarındaki hedef antijeninin tespiti ile yapılır ki biyosensör için 10000'de 1 hassasiyet manasına gelir [23,24]. İstenmeyen moleküllerin aktif tabakayla etkileşmesi spesifik olmayan bağlanma olarak isimlendirilir. Bloke edici ajanlarla aktif tabakanın kaplanmasıyla spesifik olmayan bağlanma sorunu çözümlenebilir. Literatür araştırmalarında somon serum DNA ve sığır serum antijen (BSA)'in bilinen en iyi bloke edici ajanlar olduğu görülmektedir. Kandaki proteinler açısından bağlanması istenmeyen proteinlerin arındırılması da bir çözüm yolu olarak düşünülebilir. Yüzey fonksiyonize edildikten sonra BSA yüzeyin aktif bölgesine, uygulanırsa tüm yüzeyi kaplamak suretiyle algılanması istenen spesifik biyolojik analitlerin yapacağı bağlanmalar mümkün olacaktır.

Biyosensörün seçicilik testi biyoanalit ve biyoanalitin ortamında bulunması muhtemel analitlerin birlikte uygulanması ile yapılır. Seçicilik ideal bir biyosensörün sahip olması gereken önemli parametrelerden birisidir. Seçicilik istenilen seviyede değilse eksikliği gidermek pek çok ilave prosedürle mümkün olur.

1.2.2 Kullanım ömrü

Kullanım ömrü konusunda azalan çevirici aktivitesi biyosensörler için en önemli kısıtlayıcı faktördür [25]. Enzimlerin biyolojik çevirici olarak kullanıldığı durumlarda enzimin yaşam süresi, biyosensörün kullanım ömrünün yanında tekrarlanabilirlik, stabilite ve kalibrasyon sıklığı özelliklerini değiştirir [26].

1.2.3 Kalibrasyon gereksinmesi

Kalibrasyon ihtiyacı biyosensörler için performans etkilerinden birisidir. İdeale yaklaşması istenen biyosensörün kalibrasyona hiç gerek duymaması beklenir. Ancak henüz kalibrasyona gerek duymayan biyosensör geliştirilebilmiş değildir.

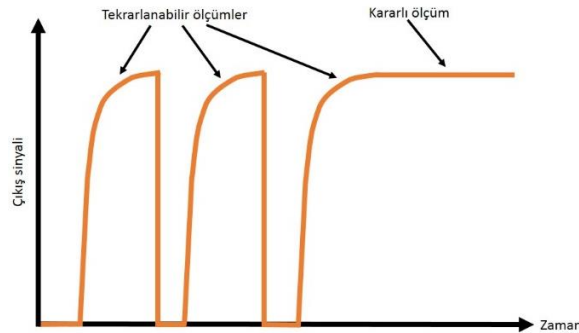
Kullanım ömürleri boyunca en az kalibrasyon gerektiren biyosensörlerin performansları yüksek kabul edilir. Hassas ölçümler alınabilmesi için biyosensörlerin sık sık kalibre edilmesi gerekir [26,27].

1.2.4 Tekrarlanabilirlik

Biyosensörler için önemli bir performans parametresi de tekrarlanabilirliktir. Biyosensörün aynı ölçüm şartlarında aynı sonuçları vermesi tekrarlanabilirlik olarak ifade edilmektedir. Ancak elde edilmesi çok zor olan bu sonuç dikkate alınmalı ve cihazın tekrarlanabilirliği çalışmaların sıhhati açısından kontrol edilmelidir [26,27].

1.2.5 Kararlılık

Biyosensör için performans belirleyici bir özellikte ölçüm sırasında ölçülen değerin sabit kalması anlamına gelen kararlılıktır. İdeal bir cihazın kararlılığının yüksek olması beklenir ve kararlılık aynı zamanda biyosensörün ömrü ile ilişkilendirilir [28]. Cihazın kararlılığı biyosensörde bulunan biyomalzemelerin dayanıklılığıyla orantılıdır ve ortamın pH değeri, ısı, nem ve oksijen yoğunluğu, enzimin immobilizasyon yöntemi dayanıklılığa etki eden faktörlerdir Şekil 1.3'de biyosensörün tekrarlanabilirlik ve kararlılık grafikleri görülmektedir [26].



Şekil 1.3. Biyosensörün tekrarlanabilirlik ve kararlılık grafikleri [29].

1.2.6 Duyarlılık

İdeal biyosensörlerde elektrot üzerine immobilizasyonu yapılmış olan enzimin hedef analitlere duyarlı olması istenir. Düşük konsantrasyon değerlerinde bile hedef analitleri tespit edebilme biyosensör için yüksek duyarlılık manasına gelir [26,27].

1.2.7 Yeterli düzeyde tayin sınırı

Biyosensörün duyarlılığının belirli bir konsantrasyon değerinin altında olması gerekmektedir; elektrotun yüzey alanı, enzim analit ilişkisi, immobilize edilen enzimin miktarı gibi faktörler duyarlılık parametreleri olarak sayılmaktadır [26].

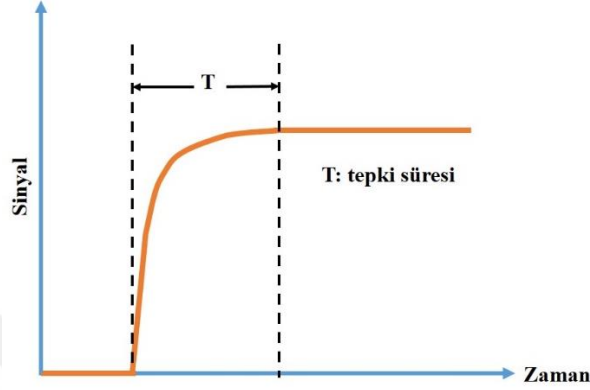
1.2.8 Geniş ölçüm aralığı

Biyosensör çalışmalarında biyosensörün akım-konsantrasyon grafiğinde lineer bölgeyi belirleyen konsantrasyon aralığı, ölçüm aralığı olarak isimlendirilir. İdeal biyosensörde geniş konsantrasyon spektrumunun algılanabilmesi için ölçüm aralığının geniş olması istenmekle birlikte biyosensörün duyarlılığı ile ölçüm aralığı ters orantılı olduğundan, biyosensörün kullanım amacıyla ilişkili olarak bu iki değişkenin optimize edilmek suretiyle en uygun çalışma sınırının belirlenmesi gerekmektedir [26].

1.2.9 Hızlı cevap zamanı

Amperometrik biyosensör kullanıldığında ölçüme başlamadan önce elektrotun üzerindeki akım değerinin stabil hale gelmesi beklenir. Analit akım stabilize olduktan sonra biyosensöre gönderilerek akım değişimine bakılır. Yeni bir ölçüme başlamadan önce yine akımın stabil kalması beklenmelidir. İlk ölçümün başlaması ve akımın stabilize olması arasında geçen süreye cevap zamanı

denmektedir [26]. Akım-zaman grafiğinden biyosensörün cevap zamanı yorumlanabilmektedir. Grafikte basamaklanma genişliği (T) büyük ise uzun cevap zamanı yani yavaş tepki süresi manasına gelir, kısa basamak genişliği (T) ise kısa cevap zamanı (hızlı tepki) anlamına gelmektedir [25]. Şekil 1.4'te biyosensör cevap zamanı grafiği gösterilmektedir.



Şekil 1.4. Cevap zamanı ve tolerans bandı grafiği [29].

1.2.10 Basitlik ve ucuzluk

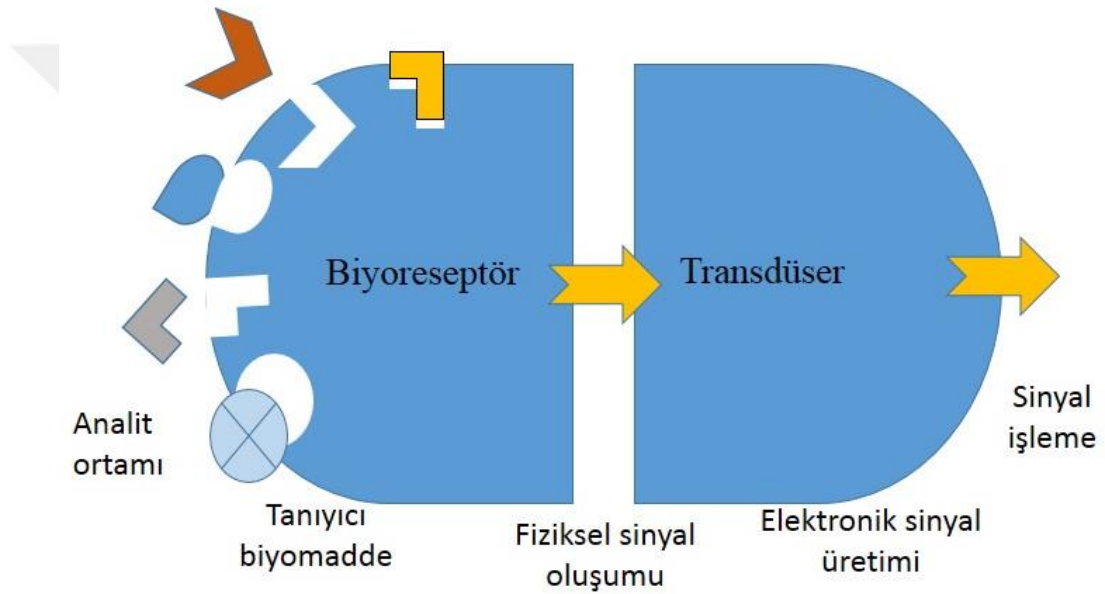
Biyosensörlerde ucuzluk ve basit tasarım tercih sebebi olmaktadır. Kullanım rahatlığı ideal biyosensörlerin performans özelliklerinden biridir. Günümüzde kompleks yapıya sahip, pahalı ve kullanım zorluğu olan biyosensörler yerine basit yapılı, olabildiğince ucuz ve kolay kullanılabilir biyosensörler üretilmektedir [25]. Biyosensörde elektrotun küçük olması ve kolay temizlenebilir olması önemlidir.

1.3 Biyosensörlerin yapısı ve genel prensipler

Bir sensörü oluşturan 3 temel yapı bulunmaktadır. Kimyasal sensörlerde ve biyosensörlerde temel yapılar aynı kalmakla birlikte algılama prensibi

farklılaşmaktadır. Sensörün bileşenleri; algılayıcı (reseptör), çevirici (transdüser) ve sinyal işleyici olarak adlandırılır.

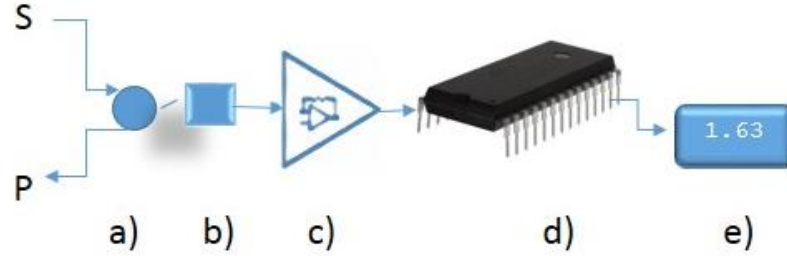
Reseptör sensörün tanıma elemanıdır. Yapısında algılanmak istenen analite yönelik ve analitle etkileşebilecek tanıma materyali bulunur. Transdüser ise tanıma elemanı tarafından oluşturulan analiti tanımlayan sinyali orantılı, ölçülebilir bir enerjiye dönüştürür. Sinyal işlemcisinde analitik işleme, sinyal güçlendirme, empedans dönüştürme, çoklama, analog-dijital dönüştürme işlemleri elektronik cihazların yardımıyla yapılır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Biyosensörlerin genel tasarım prensibi

Sensörün tanıma işlemi kimyasal yollarla yapılıyorsa sensör kimyasal sensör olarak, algılamada biyolojik materyaller kullanılıyorsa biyosensör olarak isimlendirilir. Sinyal işleme kısmı ayrı düşünülecek olursa biyosensörlerin yapısı algılayıcı (Reseptör) ve dönüştürücü (Transdüser) olarak iki bölüme oluşur. Biyosensör için algılayıcı biyomoleküler yapıda olduğundan biyosensör için tanıma elemanı biyoalgılayıcı olarak adlandırılır. Biyoalgılayıcılar analiti algılama yeteneğine sahip biyomoleküllerdir. Dönüştürücü kısmın görevi

biyoalgılayıcı analiti tespit ettiğinde oluşan sinyali anlamlandırılabilir bir enerjiye çevirmektir [30,31]. Biyosensöre ait temel çalışma şeması Şekil.1.6’da gösterilmiştir.

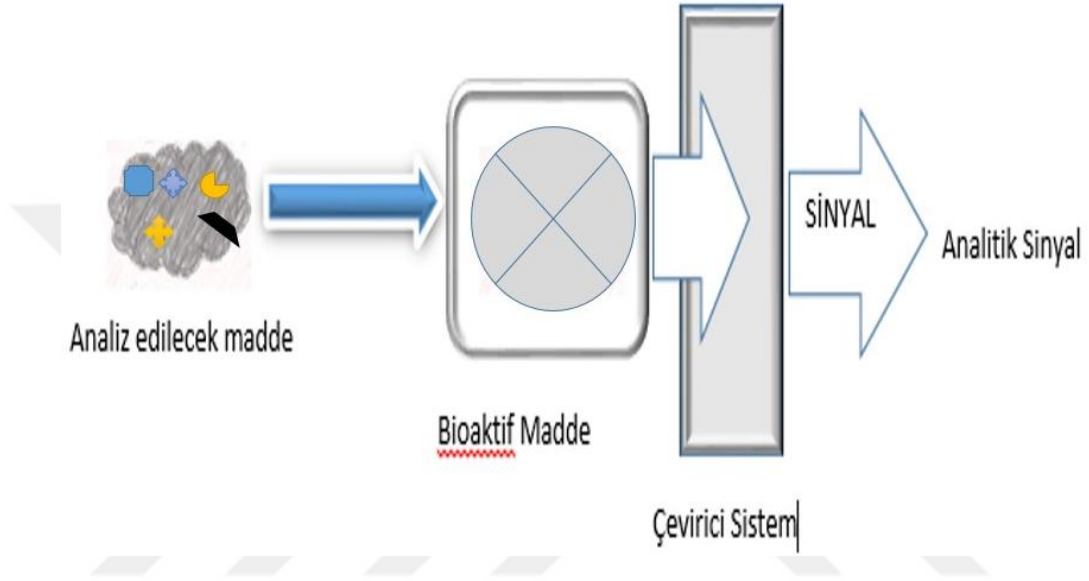


Şekil 1.6. Bir biyosensörün temel çalışma şeması [32,33].

- a) Biyoalgılayıcı
- b) Transdüser
- c) Yükseltici
- d) Mikroişlemci
- e) Gösterge

Biyosensörlerde algılama sırasında fiziksel veya kimyasal bir sinyal üretilirken, çıkış genelde elektrik sinyaline dönüştürülmektedir. Bir biyosensör, çok kısa zaman içerisinde ve kolay bir uygulamayla laboratuvar ortamında uzun süreli çalışma ve pek çok prosedür gerektiren analizleri yapabilmektedir. Biyosensörün şematik gösterimi Şekil 1.7’de verilmiştir. Canlı hayatının devamı adına vazgeçilmez özelliklerden olan görme, koklama, işitme, dokunma ve tat alma gibi duyu organları doğal ve en mükemmel biyosensörlerdir. Biyosensör konusunda en muhteşem örnekleri duyu organları sergilemektedir. Canlılar sahip oldukları bu duyu organlarıyla en harika biyosensörlerin sahibi olarak yaratılmışlardır. Örneğin beş duyumuz; reseptörler vasıtasıyla hissedilen bilgilerin kimyasal sinyallere veya elektrik sinyallerine çevrilerek, beyne gönderilmesi ve beyinde işlenmesiyle duyma, tatma, koku alma ve hissetme şeklinde çalışmaktadır. İnsanoğlu bir taraftan teknolojiyi kullanarak

biyosensörler yaparak maddeleri tanımaya, algılamaya çalışırken, üretmeyi başardığı sensörlere göre çok daha hassas, kararlı ve tekrarlanabilir sonuçlar verebilen kusursuz sensörlerle donatıldığını unutmamalıdır. Biyosensörlerin yapısını biyo-algılayıcılar (Biyokomponentler, biyoreseptörler) ve transdüser (çevirici) sistemleri oluşturmaktadır (Şekil 1.7 ve 1.8).



Şekil 1.7. Tipik bir biyosensör yapısı [32,33].

1.3.1 Biyosensörlerde algılama mekanizmaları (Reseptörler)

Biyoalgılayıcılar biyosensörlerin tanıma elemanlarıdır. Biyoreseptör olarak da isimlendirilir. Biyoalgılayıcılar biyokimyasal bileşenlerdir. Biyosensörlerin yapısında biyoalgılayıcı olarak kullanılan biyokimyasal bileşenler; enzimler, organeller, mikroorganizmalar, doku kesitleri, nükleik asitler, antikorlar ve içlerine kimyasal algılayıcılar yerleştirilen biyolojik membranlardır. Biyosensörlerde çoğunlukla enzimler ve antikorlar reseptör olarak görev yaparlar. Reseptör tarafından yakalanan analitler değiştirilmek suretiyle transdüser tarafından tespit edilebilen bir sinyal oluşturur. Sonrasında transdüserin tespit ettiği sinyal ise elektriksel sinyale çevrilerek işlemci

tarafından yükseltilerek ekrana yansıtılır. Enzimlerin biyolojik olarak tercih edilmeleri yüksek ayırt edicilik özelliğine sahip olmalarıdır. Çok çeşitli biyolojik yapılar farklı transdüser alternatifleriyle kombine edilebilir ancak buradaki kısıtlama kombinasyonunun biyosensör olabilmesi için gerekli olan elektriksel sinyal üretme şartıdır. Çizelge 1.1’de reseptör-transdüser kombinasyonları ve literatürde var olan biyosensör çeşitlerinin güncel durumları gösterilmektedir [36].



Şekil 1.8. Biyosensörün yapısı ve çalışma prensibi [35].

Enzimler, antikorlar, aptamerler ve proteinler biyosensörlerde reseptör olarak görev alan moleküllerdir. Glikoproteinlerin bir türü olan antikorlar (immüoglobulinler) kandaki proteinlerin %20’sini oluştururlar. Antikorlar iki adet antijen tanıma bölgesine sahiptirler. Y şeklindedirler. Antijenler ise antikorlar tarafından tanınarak ve immün sistem tarafından fark edildiklerinde tepki oluşumuna neden olan yabancı maddelerdir. Antijen algılama bölümlerinin değişmesi antikorları çeşitlendirmektedir. Her bir antijeni tanıyan farklı bir antikor vardır. Antijen antikor tarafından algılandığında arada güçlü bir bağ oluşturmaktadır. Günümüz teşhis yöntemleri, antikorlardan esinlenerek bağlanma metodunu kullanmaktadır. Biyosensör teknolojisinde monoklonal metotlarla üretilen antijene özel IgG tipi antikorlar yaygın olarak kullanılmaktadır [37].

Çizelge 1.1. Reseptör-transdüser kombinasyonları ve literatürde var olan biyosensör çeşitlerinin güncel durumları [36].

- ✓ sadece AR-GE seviyesinde
- ✓✓ AR-GE ve prototip geliştirme seviyesinde
- ✓✓✓ ticari ürün geliştirilmiş ve AR-GE devam ediyor

ÇEVİRİCİ	ALGILAYICI					
	Enzimler	Mikroorganizmalar-organeller	Antikorlar	Doku kesiti	Nükleik asitler	Kimyasal algılayıcı
Elektrotlar						
a) Amperometrik	✓✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓	
b) Potansiyometrik	✓✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓
Transistörler	✓✓		✓			
Termistörler	✓		✓			
Fiber Optik	✓		✓			
Piezo elektrik kristaller	✓		✓		✓	

Monoklonal antikorlarla biyoteknoloji alanında yarışan bir başka reseptör molekül, yapılan çalışmalarda her geçen gün kullanım yoğunluğu artan aptamerlerdir. Aptamerler rasgele sentezlenen ve tek zincire sahip oligonükleotidlerdir. Aptamer üretimi için oligonükleotid sentezleyicisine rastgele zincir dizim sekansına sahip trilyonlarca farklı sentetik oligonükleotidler sentezlettirilir. Üç boyutlu yapıda olan oligonükleotidlerin her birinin baz dizimleri farklı farklıdır. Üretilen trilyonlarca değişik yapıda molekül SELEX prosesiyle analit ortamına uygulanarak rastgele üretilen oligomerik moleküllerden hangisinin analitle kuvvetli bağ yapabilme kapasitesine sahip olduğuna karar verilir. Analit-aptamer uyumu belirlendikten sonra uygunluğuna karar verilen oligomerin sekansı belirlenip sentezleyiciye bu molekülden ürettirilir ve reseptör olarak kullanılır. Aptamer teknolojisi altın ve bakır gibi madenlerle özgün

bağlanma yapabilen aptamer proteinleri özel yöntemlerle üretmeyi başarmıştır. Maden aramaları konusunda özellikle yer altı suları üzerinden biyosensörlerin kullanılabilceği bu çalışmalar neticesi ortaya çıkmıştır [38]. Hedef analitlerle reseptör proteinler aralarında çok güçlü ve özgün bağ yapabilme özelliğine sahip olduklarından biyosensörlerde reseptör olarak aptamer proteinlerin kullanılması çok uygun olmaktadır. Her bir reseptör protein yalnızca kendine has bileşik veya moleküler yapıyla bağ yapabilmektedir. Örneğin, hücrelerdeki ölüm algılayıcıları apoptosis (planlı hücre ölümü) sinyali veren ligandlara karşı kullanılır. Reseptörler tarafından algılanan ligandları hisseden hücre apoptosisi başlatır. Günümüzde imal edilen kimyasalların apoptotik sonuçlara neden olup olmayacakları biyosensör teknolojisinde ölüm algılayıcı reseptör uygulamaları yapılarak test edilmektedir. Bakteriler, hücreler, organeller, membran tabakaları vb. biyolojik materyaller biyosensörlerde biyo-algılayıcı olarak kullanılmaya aday biyolojik yapılardır. Reseptör olarak kullanılması düşünülen biyomateryal için sağlaması öngörülen şart; düşünülen materyalin analit ile özgün bağ yapabilme yeteneğidir [37].

1.3.2 Biyosensörlerde çevirici mekanizmaları (Transdüserler)

Biyosensörlerde biyoreaksiyona giren reseptörün oluşturduğu bilgiyi elektriksel ölçümlenebilir sinyale dönüştürme görevini transdüserler yapar. Transdüserin çeşidi tayin edilirken reseptörün gireceği biyokimyasal reaksiyonun ürününe bakmak gerekir. Ölçümlenen sinyalde gürültü oranı ve sinyal düzeyi kritik önemdeyse transdüser seçimi önem kazanır. Çizelge 1.2’de kimyasal sensörler ve biyosensörlere ait transdüser-temel alınan fiziksel prensip sınıflandırması yapılmıştır.

Farklı kimyasal veya biyolojik reaksiyon türüne uygun bir transdüser bulmak mümkündür. Reaksiyon sırasında oluşan ısısal değişim bir sinyal olarak düşünülürse termal temelli transdüserler uygun olur. Antibadi-antijen birleşiminden sinyal alınmadığı durumlarda antijen miktarının tespiti kütle hassa transdüser kullanılarak yapılabilir. Piezoelektrik transdüserlerin yoğunluk, viskozite ve kütle değişimlerine karşı hassas olduğu bilinmektedir [39]. Transdüser çeşitleri;

elektrokimyasal, optik, manyetik, termal ve kütle-hassas transdüserler olarak sıralanabilir.

Çizelge 1.2. Biyosensörlerde çevirici türleri [39]

Transdüser	Temel alınan fiziksel prensip
Elektrokimyasal	Potansiyometri Amperometri Voltametri Yarıiletken özellik [Alan etkili transistör (FET)]
Optik	Floresans Absorbsiyon Yansıma Kırılma indisi Lüminosans Işık saçılması
Manyetik	Paramanyetik özellik Spin kutuplu akımlar
Kütle hassas	Yüzey plazmon Rezonans frekansı
Termal	Reaksiyon Isısı Adsorbsiyon ısısı

1.3.2.1 Elektrokimyasal biyosensörler

Elektrokimyasal biyosensörleri potansiyometrik, amperometrik, voltametrik ve alan etkili biyosensörler olmak üzere dört çeşit olarak sınıflandırabiliriz.

1.3.2.1.1 Potansiyometrik biyosensörler

Çalışma ve referans elektrotları olarak adlandırılan elektrotlar arası potansiyel farkının ölçümüne dayanan metoda potansiyometri denir. Tespit edilen elektrot potansiyeli analit konsantrasyonunu göstermektedir. Potansiyometrik biyosensörlerin dezavantajları arasında hassasiyetlerinin az olması, analit haricindeki yabancı maddelere ait sinyalleri almaları, cihazın gürültü seviyesinin yüksek olması sayılabilir. Karşılaşılan sinyal/gürültü oranı biyosensörün güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir.

1.3.2.1.2 Amperometrik biyosensörler

Akım şiddetinin ölçümü esasına dayalı çalışan biyosensörlere amperometrik biyosensörler denir. Akım şiddeti, çalışma elektrotunda yükseltgenen veya indirgenen elektroaktif maddelerin konsantrasyonunun bir göstergesidir. Referans elektrot olarak kullanılan diğer elektrot vasıtasıyla akım şiddetinden, algılanmak istenen analitlerin konsantrasyonunun tespitinde faydalanılır. Amperometrik sistemde dolaylı ölçüm alınması dezavantaj olarak ortaya çıkmasına rağmen algılamadaki yüksek hassasiyet güçlü bir avantaj olmaktadır.

1.3.2.1.3 Voltametrik biyosensörler

Mikrobiyolojik reaksiyonların sebep oldukları bazı elektriksel sonuçlar vardır. Bu sonuçlar iletkenlikte artış veya azalma, kapasitans miktarında artma veya azalma, empedansta değişim şeklinde olabilmektedir. Rezistans, kapasitans, iletkenlik ya da empedanstaki değişimin ölçümü temeline dayanan biyosensörler voltametrik biyosensörler olarak isimlendirilir. Elektrik-kapasitans temelli transdüserlerde kapasitans ölçüm yöntemi kullanılır. İki farklı elektrotlu kapasitansın plakalarına immobilize edilen antikorlar ile ortamdaki antijenler arasında reaksiyon oluştuğunda iki levha arasındaki ortamın dielektrik sabitinde artma veya azalma oluşacaktır. Dolayısıyla kapasitansta değişim meydana gelecektir. Oluşacak kapasite

değişimi kolayca ölçülebilir. Bu çalışmada kapasitif nano-biyosensörlerin dielektrik sabitlerinde oluşan değişimler impedimetrik temelli olarak algılanmıştır. Bu tez çalışmasında dizaynı, üretimi ve karakterizasyonu yapılmış olan dikey yapılı kapasitif nano-biyosensör bu grupta değerlendirilmektedir.

1.3.2.1.4 Alan etkili biyosensörler

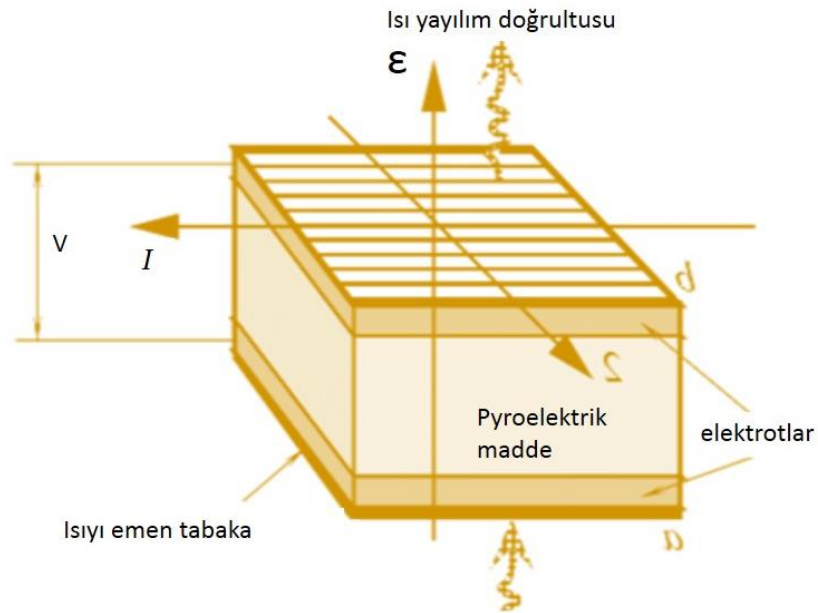
Alan etkili transistörler (FET) gerilim kontrollü yarı iletken elektronik aygıttır. FET ile elektriksel transferi etkileyen faktörler; yüzey voltajı, yüzey yükü ve performansdır. Ölçüm sırasında devamlı şekilde gelen sinyalin takibini mümkün kılan FET, elektrokimyasal temelli biyosensörlerin fabrikasyonunda kullanılır. Metal oksit yarı iletken alan etki transistörlerini (MOSFET) ya da iyon duyar alan etki transistörlerini (ISFET) esas alan enzim sensörlerinin genel isimlendirilmesi enzim transistörleri ve (FET) alan etki transistörlerinin birleşimini ifade etmek üzere enzim alan etki transistörleri (ENFET) olarak adlandırılırlar [40]. ENFET'ler oldukça düşük tayin sınırlarıyla küçük hacimlerdeki örneklerin algılama ve ölçümünde kullanılabilirler. Elektrokimyasal analiz metotlarının, diğer analitik yöntemlerle kıyaslandığında kolay ve ucuz maliyetli olduğu görülecektir.

1.3.2.2 Optik biyosensörler

Optik transdüserlerin çalışma prensibi ışığın iletimindeki değişimin veya floresansın ölçülmesine dayanır. Işığın iletimindeki değişimin ölçülmesine dayalı, optik esaslı sensörlerde, ölçüm sistemi, analit konsantrasyonuna bağlı olarak absorbans veya luminesansta farklılık gösteren bir boya içerir. Ayrıca CO₂, O₂, pH değişimi gibi bir fizikokimyasal özellikler de kullanılabilir. Optik biyosensörlerde ortaya çıkan ışık sinyal olarak işlenir. Fiber optik kablolar ışığın iletiminde kullanılmaktadır [37].

1.3.2.3 Termal biyosensörler

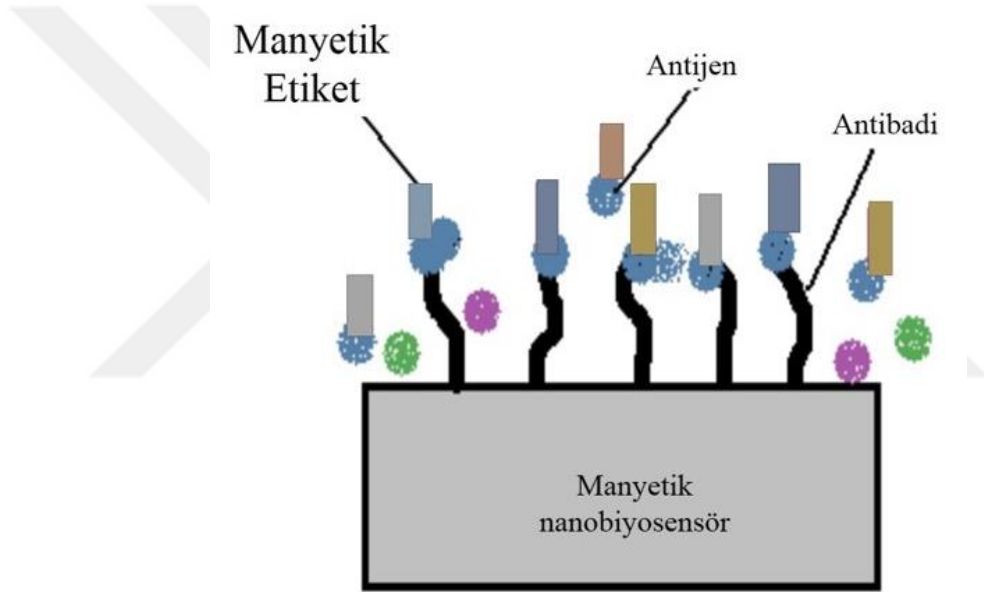
Termal transdüserde çalışma prensibi biyokimyasal reaksiyon sonucu ortamdaki ısı değişiminin algılanması suretiyle analit konsantrasyonunun yorumlanmasına dayanır. Biyolojik reaksiyonlar ekzotermiktir reaksiyonlardır. Enzimatik reaksiyon neticesi ortaya çıkan sıcaklık değişimi ile analit derişimi arasında var olan lineer bağıntı ölçüm yapılmasına imkân verir. Isıya yalıtılmış ortamdaki termistörler veya termofillerden sıcaklık değişimlerinin izlenmesinde faydalanılır. Termistörler sıcaklıktaki değişimlere karşı çok hassastırlar. Termal biyosensörlerle düşük konsantrasyon değerlerinde bile ölçüm yapılabilir. Pyroelektrik malzemeler (Şekil 1.9.) oluşan sıcaklık değişimlerine göre elektrik potansiyeli oluşturabilme özelliği olan maddelerdir. Pyroelektrik etki prensibiyle çalışan, transdüserlerle üretilen biyosensörler termoelektrik malzemelerle üretilmiş olanlara göre, 1200°C gibi yüksek sıcaklıklarda bile kararlı yapılarını koruyabildiklerinden, daha avantajlıdırlar [41].



Şekil 1.9. Pyroelektrik transdüser [41].

1.3.2.4 Manyetik Biyosensörler

Manyetik transdüserler ortamdaki manyetik alan değişikliğini algılayan ve ürettikleri potansiyelle değişimi gösterebilen malzemelerdir Manyetik transdüserlerden, yapısına işaretleyici olarak manyetik nano parçacıkların eklenmesiyle, biyosensörlerde çevirici olarak faydalanılmaktadır (Şekil 2.3). Biyosensörlerde transdüser olarak faydalanılan manyetik malzemeler arasında spin vanası, Hall sensörü, anizotropik manyetik direnç (AMR) ve dev manyeto-direnç (GMR) sensörleri sayılabilir [42].

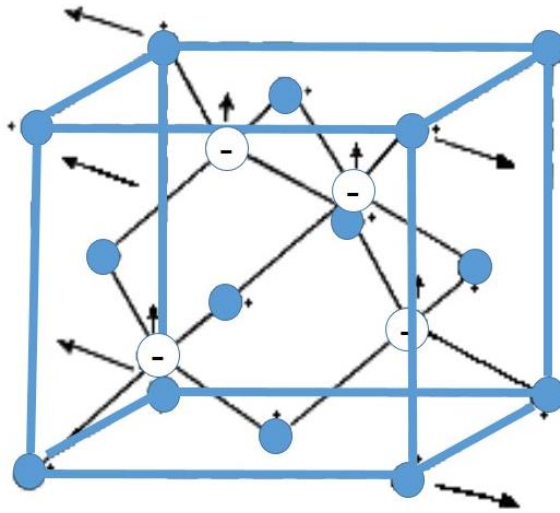


Şekil 1.10. Manyetik transdüser ve manyetik işaretleyici nano parçacıklarla antijen tespiti. [42].

1.3.2.5 Kütle hassas (Piezoelektrik)biyosensörler

Transdüser olarak piezoelektrik kristallerden faydalanılan ve kütle hassas biyosensörler olarak adlandırılan biyosensörler, rezonans frekansındaki değişime bağlı olarak ng/cm^2 seviyesinde kütle değişimini fark edebilmesiyle antikor-antijen etkileşimlerinde faydalanılabilen biyosensörlerdir. Kütle hassas biyosensörler

piezoelektrik etki prensibiyle çalışır. Latince de bastırmak (press) anlamına gelen piezo ön ekinden türetilmiş olan piezoelektrik kavramı, 1880’li yıllarda Paul Jaques Curie ve Pierre Curie tarafından gözlemlenen ve üstüne mekanik basınç uygulanan bazı kristal ve seramik malzemelerde bir elektriksel gerilimin oluştuğunu söyleyen piezoelektrik etkiyi ifade eder. Biyosensörün reseptöründe bulunan antibadi ve ortamdaki algılanmak istenen antijen (analit) etkileşmesinden oluşan kütle değişimleri, Piezoelektrik kuvars kristal mikro terazi (QCM) ile pikogram seviyesinde hassasiyetle ölçülebilmektedir [43]. Algılanması hedeflenen analitlerin tespit edilebilmesi için foksiyonalizasyon işlemi gerekmektedir. Fonksiyonalizasyon yoluyla modifiye edilen QCM (Piezoelektrik kuvars kristal mikro terazi) yüzeylerin biyosensör uygulamalarında kullanılabileceği öngörülmektedir.



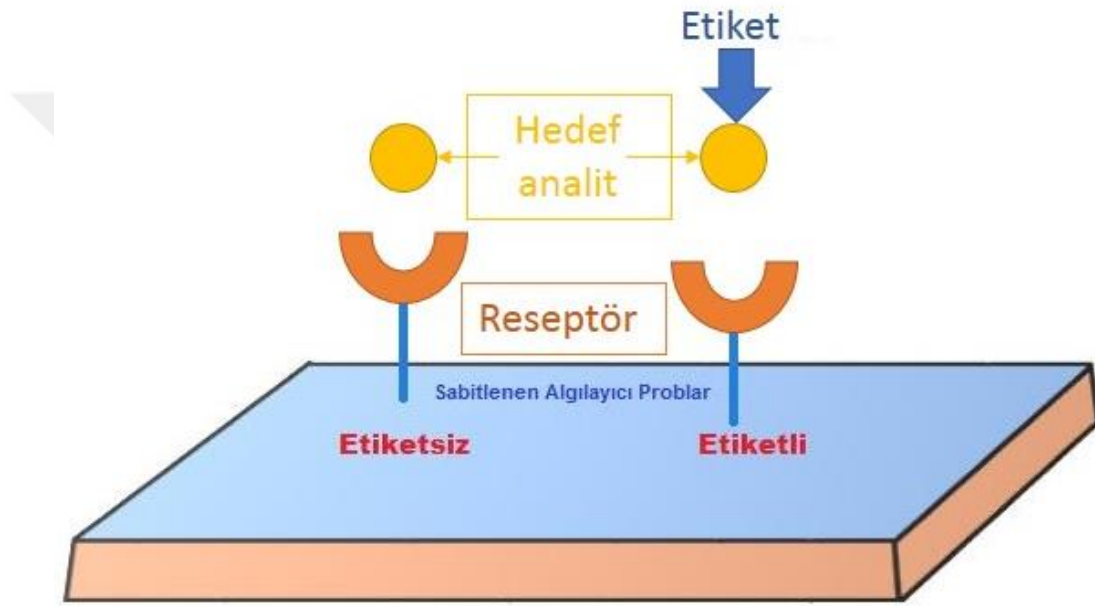
Şekil 1.11. Kristaldeki polarizasyonun gösterimi [43].

1.4 Etiketli ve etiketsiz biyosensörler

Biyosensörlerde transfer, ışık temelli [19,44,45] manyetodirenç temelli [46,47] ve elektriksel temelli olmak üzere farklı metotlarla yapılabilmektedir [48,49] elektriksel algılama mekanizmaları basitliği, çip halinde adapte edilebilirliği, ucuzluğu gibi tercih sebepleriyle yerinde bakım sağlık alanında

biyosensör mekanizmaları içerisinde güçlü aday olarak öne çıkmaktadır [50]. Bizim çalışmamızda transfer metodu olarak elektriksel algılama kullanılmıştır.

Biyosensörün algılama metodunun etiketli olup olmaması da sensörün transfer mekanizmasında etkili bir tercih sebebidir. Etiketsiz algılama yapabilen biyosensörler direk analitleri algılayabilirken, etiketli biyosensörler hedef moleküllerinin etiketini kullanmayı gerektirir. Analit etiketi hedef moleküle bağlanmadan etiketli biyosensörlerle algılama yapılabilmesi mümkün olmamaktadır (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Etiketli ve etiketsiz tanıma sistemi

Manyetik noktalar, elektrokemiluminesent moleküller, boya etiketler, liposomlar, floresan etiketler, süpersöndürücüler (quenching) biyosensörlerde son yıllarda kullanılan etiket çeşitleri arasında sayılabilir [51]. Etiketli biyosensörler daha çok immünojenik ölçümlerde kullanılmaktadır. ELISA sensörü en eski etiketli biyosensör örneklerinden birisidir [52]. Etiketli biyosensörlerin etiketsiz sensörlere göre pek çok dezavantajı vardır. Etiketli sensörlerde etiketleme ve numune alma işlemi ciddi uzmanlaşma ve geniş zaman gerektirmektedir. Düşük derişimleri algılamada etiketli biyosensörler zayıf kalmaktadır [50,53]. Etiketli

biyosensörler yüksek maliyetli olduğundan, biyosensör uygulamaları için etiketsiz sensörler tercih edilmektedir. Sağlık uygulamalarında, özellikle yerinde bakım işlemlerinde, maliyetinin ucuzluğu, hızlı algılaması ve düşük konsantrasyonlardaki duyarlılığı ile etiketsiz biyosensörler etiketlilere göre birkaç adım öndedir [50].

1.5 Solventler


Katı, sıvı yada gaz maddeyi çözerek çözelti haline getiren sıvı veya gaz maddelere solvent denir. Günlük hayatta en sık karşılaşılan solvent sudur. Yapısında karbon içeren organik kimyasal maddeler de solvent olarak kullanılırlar. Solventlerin genel olarak kaynama sıcaklıkları düşüktür. Dolayısıyla damıtma veya buharlaştırma gibi yollarla kolayca çözdükleri maddelerden ayrışır. Solventler genellikle berrak ve renksiz sıvılardır. Solventlerin kendilerine has kokuları vardır. Solventler bilimsel ve teknolojik araştırmalarda, kimyasal çalışmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu tezin ölçümlerinde bazı solventler kullanılmıştır. Kullanılan solventler saflaştırılmış su, metanol, etanol ve izopropanoldür. Yaptığımız seçimde solventlerin bazı özellikleri tercih sebebi olmuştur. Bu özelliklerden bazıları;

- kolayca bulunabilmeleri,
- ucuz olmaları,
- tehlikeli olmamaları,
- yeterli ölçüm süresine izin verecek buharlaşma süresine sahip olmaları,
- ölçüm sonrası temizlenmelerinin kolay olması,
- oda sıcaklığında sıvı halde bulunabilmeleri,
- sensöre zarar vermemeleri ve
- özellikle dielektrik katsayı değerlerinin aralarında fark bulunması

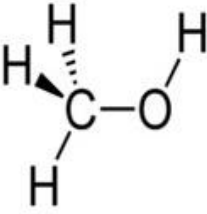
olarak sıralanabilir. Ölçümler için seçtiğimiz solventlerin dielektrik katsayıları çizelge 1.3'te gösterilmiştir. Aralarındaki farkın, sensörlerin ayırt ediciliğinin görülebilmesi için yeterli olduğu düşünülmektedir.

1.5.1 Metanol

Metil alkol, karbinol olarak da isimlendirilen metanol, alkol grubundaki en basit yapılı solventtir. Metanol formülü CH_3OH şeklinde verilir. Metanolün kaynama sıcaklığı 1 atm basınçta saf hali için 64,6 derecedir. Metanol akışkan bir sıvıdır ve yanıcıdır. Canlı organizmalar için zehirlidir. İçildiği takdirde 25 g metanol insanı kör eder. Metanol ilk kez odunun kuru damıtılması metoduyla 1661 yılında bulunmuştur. Günümüzde endüstride metanol karbonmonoksit ve hidrojenin reaksiyonuyla sentezlenir. Koku ve görünüm olarak etanolle çok benzeştiğinden ayırt edilmesi zordur [54].



a)



b)

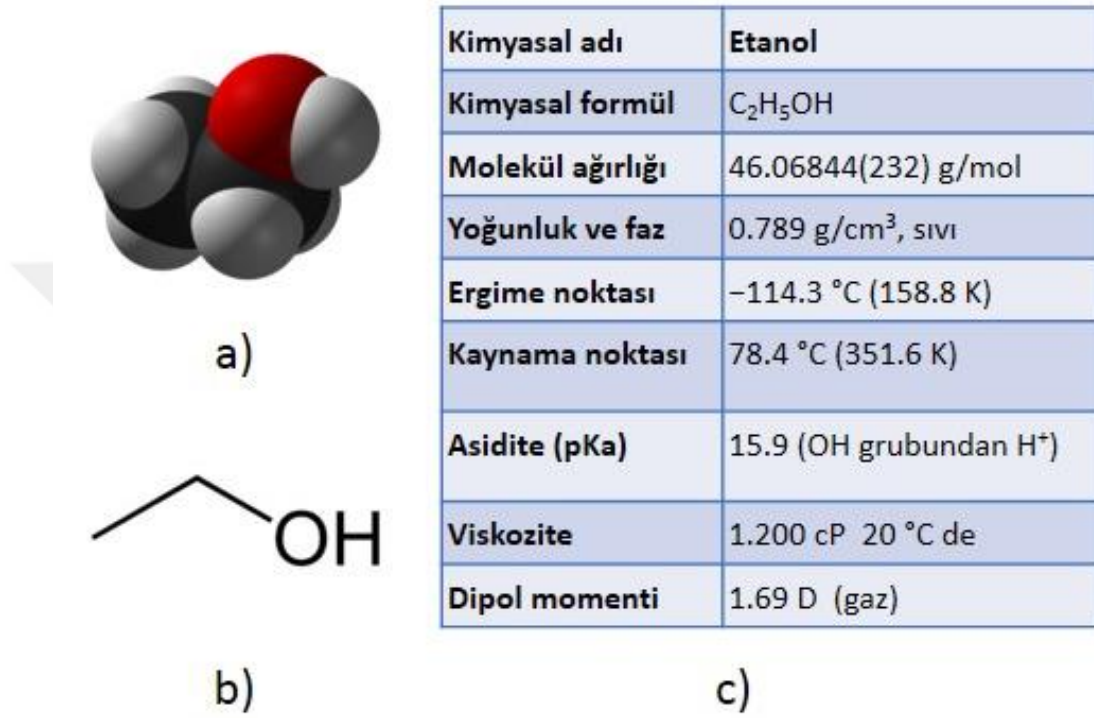
	METANOL
Kimyasal denklemi	CH_3OH
C / H oranı	0.25
Moleküler kütle	32.04
Özgül kütle (Sıvı) (kg / dm^3)	0.79
Stokiyometrik hava/yakıt (kütlesele)	6.44
Isıl değeri (Mj/litre)	15.9
Tutuşma sınırları (λ)	0.24 – 2.22
Kaynama noktası ($^{\circ}\text{C}$)	65.1
Donma noktası ($^{\circ}\text{C}$)	-97.6

c)

Şekil 1.13. Metanole ait bazı bilgiler; a) metanolün yapısı b) metanolün denklemi c) metanolün fiziksel ve kimyasal bazı özellikleri [54].

1.5.2 Etanol

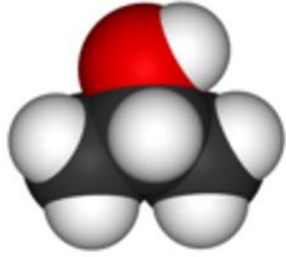
Etil alkol veya bitkisel alkol isimleri de verilen etanol renksiz ve yanıcı kimyasal bir bileşiktir. Kimyasal formülü C_2H_6O veya C_2H_5OH şeklinde verilir [55].



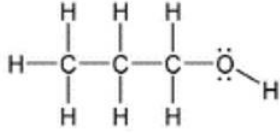
Şekil 1.14. Etanole ait bazı bilgiler; a) etanolün yapısı b) etanolün denklemini c) etanolün fiziksel ve kimyasal bazı özellikleri [55].

1.5.3 İzopropanol

İzopropil alkol diye de isimlendirilen izopropanol propil alkolün bir izomeridir. Molekül formülü C_3H_8O olarak verilir. İzopropanolün en önemli özelliği dezenfektan bir solvent olmasıdır. Hücreye öldürücü zarar verme özelliği vardır. İzopropanol sabun ve losyon imalatında antiseptik olarak kullanılır. Renksizdir ve oda sıcaklığında sıvı haldedir. İspirto gibi keskin bir küf kokusuna sahiptir [56].



a)



b)

Kimyasal adı	İzopropanol
Kaynama Noktası	82.45 ° C, 101.3kPa
Erime noktası	-87,9 ° C
Bağıl yoğunluk	0.7863 g / ml, 20/20 ° C
Parlama noktası	12 ° C
İletkenlik	35.1 × 10-7 S / m
Buhar Basıncı	4.32 kPa, 20 ° C

c)

Şekil 1.15. İzopropanole ait bazı bilgiler; a) izopropanolün yapısı b) izopropanolün denklemi c) izopropanolün fiziksel ve kimyasal bazı özellikleri [56].

1.6 İstatistiksel regresyon metodu

Aralarında neden-sonuç ilişkisi bulunan iki veya daha çok sayıda arasında ilişki kurmak ve konu hakkında tahminler yapmak amacıyla regresyon analizi uygulanır. Çevremizdeki olaylarda neden-sonuç ilişkisi sıklıkla görülmektedir. Regresyon analizinde regresyon modeli olarak isimlendirilen matematiksel model kullanılarak iki veya daha fazla değişken arasındaki ilişki açıklanır. İki değişkenli model basit regresyon, çok değişkenli model ise çoklu regresyon modeli olarak isimlendirilir [57].

1.6.1 Basit regresyon modeli

$$Y = \alpha + \beta X + \varepsilon \quad (1.1)$$

formülüyle ifade edilen ve bir bağımlı, bir de bağımsız değişkene sahip bir

modeldir. Y ; bağımlı değişkendir ve hata içerdiği varsayılan sonuç ifadesidir. X bağımsız değişken olup. Hata ölçülebilir olduğundan hata içermez. A sabit bir değerdir ve $X=0$ olduğunda Y 'nin değerine eşittir. β ise regresyon katsayısıdır ve X 'in değişimine karşılık Y 'de meydana gelen değişim miktarının ifadesidir. ϵ hata miktarını ifade eden terimdir.

Regresyon modeli oluşturmada kullanılan başlıca iki teknik vardır. Bunlar en-küçük kareler tekniği ve en büyük olabilirlik tekniği olarak sıralanabilir. Hangi tekniğin seçileceğine hata teriminin dağılım tahminine göre karar verilir. Dağılım ihtimali varsa büyük olabilirlik, yoksa en küçük kareler tekniği kullanılır [57]



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Termal buharlaştırma yöntemi

Malzeme büyütme tekniklerinden biri olan termal buharlaştırma yöntemi metal kaplama yöntemleri arasında sıklıkla kullanılan bir metottur. Tez çalışmamızda Unam (Ulusal nanoteknoloji araştırma merkezi) temiz oda laboratuvarında bulunan Vaksis PVD Vapor-3S termal cihazı kullanılmıştır. Termal buharlaştırma metodu metalin üzerinden yüksek akım geçen botların içinde eritilerek buharlaştırılması ve kaplanmak istenen yüzey üzerinde biriktirilmesine dayanır. Kaplanan malzemenin alttaş üzerinde homojen dağılımının sağlanması için alttaş kendi eksenine etrafında sabit hızla kaplama süresince döndürülmektedir. Yüksek sıcaklığa dayanıklı botlar içerisine yerleştirilen kaplama malzemesi, botlardan yüksek akım geçirilmeye başlanmasıyla önce erir, ardından buharlaşmaya başlar. Farklı malzemelerin buharlaştırılması için erime sıcaklığı uygun bot seçilmelidir. Termal buharlaştırma işlemi çok düşük basınç değerlerine dayanıklı bir kazan içerisinde dış ortamdan yalıtılmış olarak yapılır. Vakum işlemi kazan içerisinde bulunan yabancı maddelerin temizlenmesi ve buharlaşan maddenin kaplanacak yüzeye ulaşmasının sağlanması içindir. Metalin buharlaşmasıyla serbest kalan atomlar ortamda bulunan gaz molekülleriyle çarpışmaya başlar. Çarpışarak saçılan metal atomlarının bir kısmı hedeflenen yüzeye ulaşamaz. Vakum kazanının iç basıncı ve bot alttaş arası mesafelerin ayarlanması kaplamanın sıhhati açısından çok önem arz eder. Literatürde hava için ortalama serbest yol hesaplamaları $1E-4$ torr basınç ve $20^{\circ}C$ sıcaklık için 45 cm olarak verilirken, sıcaklık sabit tutularak basınç 100 kat düşürülmek suretiyle $1E-6$ torr yapıldığında ortalama serbest yol hava için 4500 cm'ye kadar yükselmektedir. Termal buharlaştırıcının bot-alttaş tutucu arası mesafesinin 10-50 cm arası olduğu düşünüldüğünde buharlaşan metalin doğrusal yol izleyerek yüzeye yapışabilmesi için kazan vakumunun $1E-5$ torr basınçtan daha az bir seviyede olması önemlidir. Termal buharlaştırıcı cihaz için önemli bir diğer parametre ise kaplama kalınlığının tespitidir. Kaplanan kalınlığı tespiti için kalınlık detektörü kullanılır. Kristal kalınlık detektörünün

ölçümleri termal buharlaştırıcının ön panelinde yer alan bir monitör üzerinden takip edilir. Tutucu ve detektör arasındaki yatay mesafe olduğundan iki yüzey arasında metal toplanma oranı belirlenir. Bu oran her metal için farklı olabilir. Referans faktörü olarak isimlendirilir. Ayrıca monitörde okunacak kalınlığın tespiti için akustik empedans ve metal yoğunluğu bilgilerinin de kullanılması gerekir. Akustik empedans ve metal yoğunluğu parametreleri kaplanacak metalin cinsine göre değişir. Bazı metallere ait referans faktörleri Çizelge 2.1’de verilmiştir [58,59].



Şekil 2.1. Termal buharlaştırıcı (UNAM-Vaksis PVD Vapor-3S)

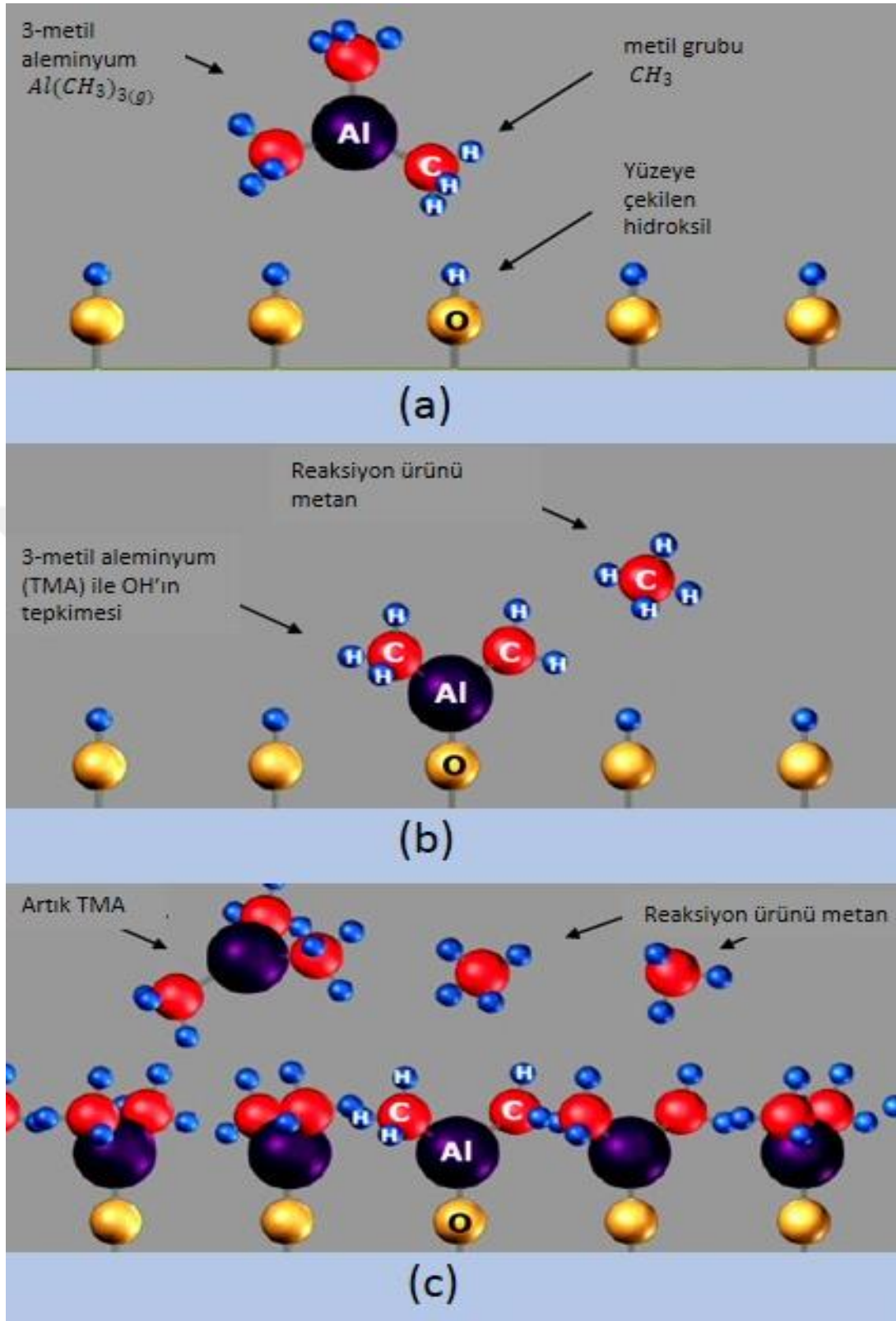
Çizelge 2.1. Bazı malzemelere ait referans faktörleri [60].

Metal	Yoğunluk [g/cm ³]	Akustik empedans	Referans faktörü	Akım [A]
Al	2,70	8,20	1,71	44,00
Au	19,30	23,17	1,55	54,00
In	7,30	10,49	1,30	34,00
Zn	7,04	17,17	1,55	25,00
Cr	7,20	29,95	1,55	50,00

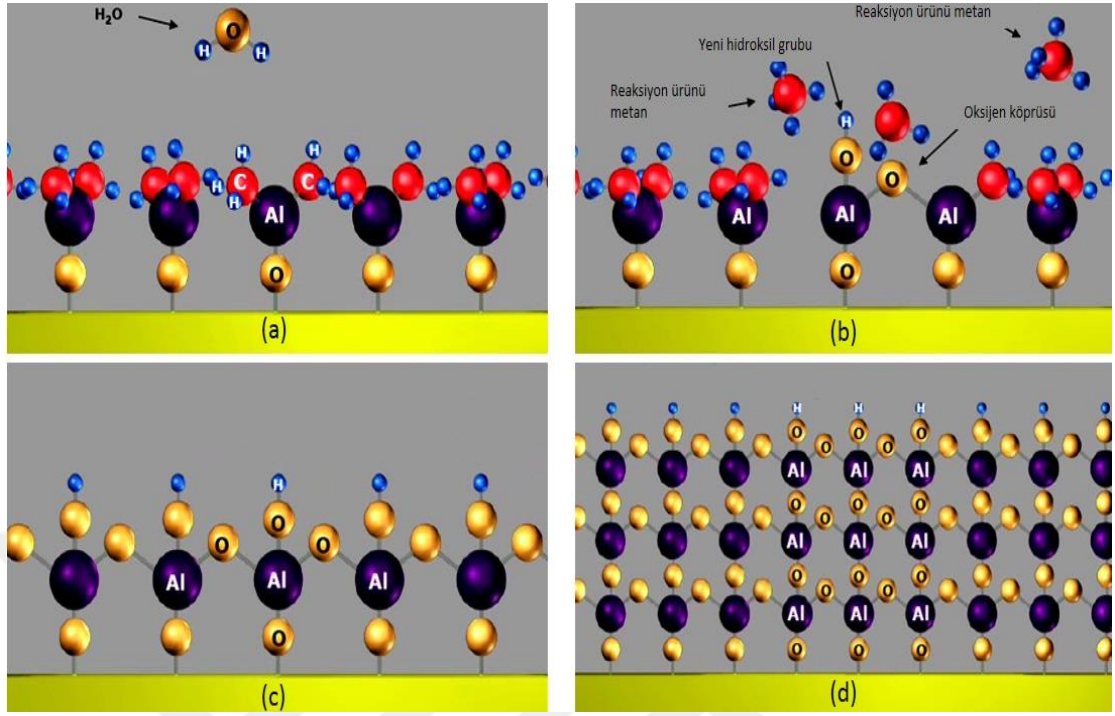
2.2. Atomik katman depolama sistemi (ALD)

Mikroelektronik endüstrisinin tetiklemesiyle ALD araştırmaları son yıllarda yaygınlaşmış ve önemli bir düşük sıcaklıkta malzeme büyütme teknolojisi haline gelmiştir. Kaplanan malzemenin kendini sınırlayıcı bir şekilde yüzey reaksiyonlarıyla büyüdüğü ve kaynak gazların ayrışık periyodik döngüler ile gaz fazında reaksiyonun engellendiğı, düşük sıcaklıkta kimyasal buhar kaplama tekniğı olarak tanımlanabilir. ALD prosesinde asla gaz fazında gerçekleşen reaksiyon olmaz. Bütün reaksiyonların yüzeyde gerçekleşmesini sağlamak için sıralı proses uygulanır ve istenen kalınlıkta atomik katman oluştuğunda reaksiyonlar durur.

Havada bulunan su buharı (H₂O) yüzeyler tarafından emilerek hidroksil grubu oluşturur. Alttaş silikon üzerinde Si-O-H oluşur. Alttaş ALD kazanına yerleştirip vakum alındıktan sonra ortama TMA (3-metil alüminyum) salınır (Şekil 2.2.a). TMA yüze tarafından yakalanmış olan hidroksil gruplarıyla reaksiyona girerek yan ürün olarak metan gazı çıkar (Şekil 2.2.b). TMA yüzeydeki tüm hidroksil grupları bitinceye kadar tepkimeye girer. TMA kendisiyle reaksiyon yapamaz. Bir katman tamamlandığında reaksiyon sonlanır. Artan TMA ve metan kazan dışına pompalanır. Bu şekilde ALD'nin oluşturduğu alümina katman kusursuz olur (Şekil 2.2.c).



Şekil 2.2. ALD ile alümina katman büyütülmesi [61,62].



Şekil 2.3. ALD ile alümina katman büyütülmesi [61,62].

TMA ve metan dışarı pompalandıktan sonra ortama tekrar su buharı alınır (Şekil 2.3.a). Su buharı yeni yüzeydeki metil gruplarıyla reaksiyona girerek Al-O köprüleri ve yüzeyde hidroksil grupları oluştururlar. Yan ürün olarak yine metan gazı çıkar. Yüzey kazana yeni bir TMA alınmasına hazırdır. (Şekil 2.3.b). Yan ürün olarak ortaya çıkan metan gazı dışarı atılır. Fazladan kalan su buharı yüzeydeki hidroksil gruplarıyla reaksiyona girmez. Yüzey tekrar hidroksil gruplarıyla kusursuz şekilde kaplanmıştır. (Şekil 2.3.c). Bir TMA ve bir su buharı kazan içerisinde alınması bir saykıl sayılır. Üç saykıldan sonraki yüzey kaplaması Şekil 2.3.d'de görülmektedir. Bir saykıl yaklaşık olarak 1 angström kalınlık kaplar. 1 saykıl üç saniye kadar sürmektedir. Bu tez çalışmasında 21 nm kalınlıkta alümina kaplanmıştır. ALD 21 nm kalınlığı 600 saykılılık bir reçeteyle yaklaşık iki saatte kaplamaktadır.

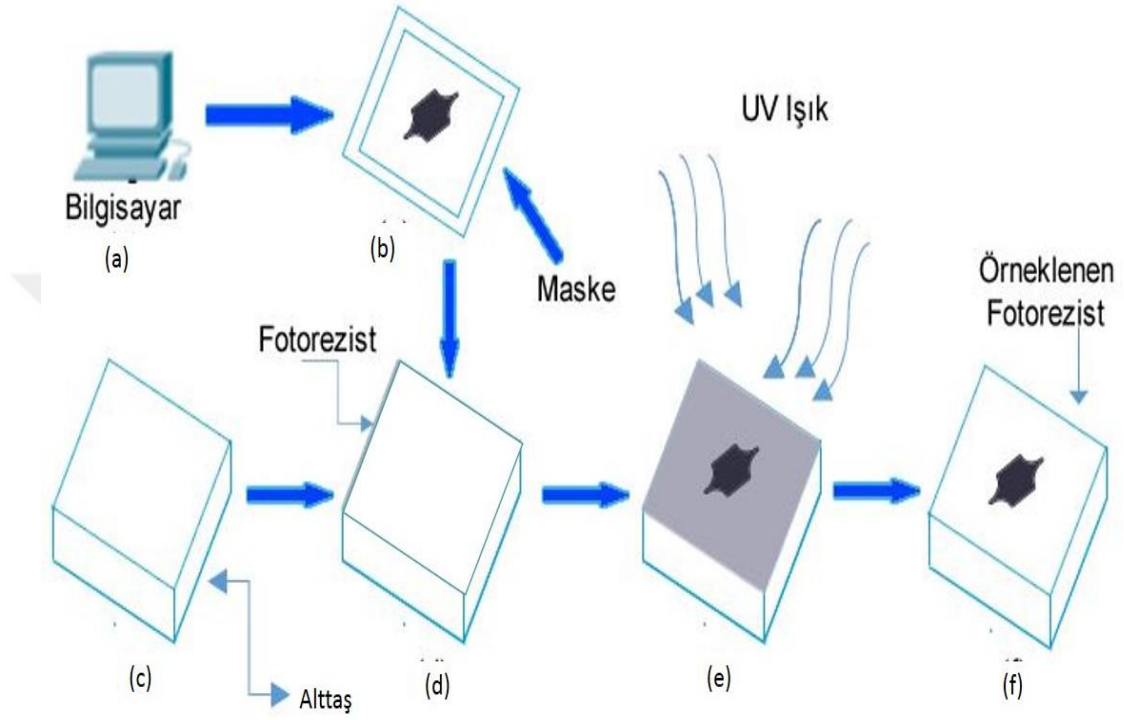


Şekil 2.4. UNAM temiz odada bulunan ALD cihazı

2.3. Fotolitografi

Bilgisayar destekli olarak dizayn edilen ve cam kalıp üzerine maske yazıcı kullanılarak işlenen fabrike edilecek cihazlara ait desen fotolitografi tekniğiyle kullanılacak alttaş üzerine aktarılır. Bu tez çalışmasında maske dizaynı için L-Edit isimli program kullanılmıştır. Maske dizaynı ve yazımında Okyay çalışma grubuyla ortak çalışılmıştır. Fotolitografi işlem basamakları Şekil 2.5.'de şematize edilmiştir. Üretilen cihazlara göre desenlendirilmiş maske hazırlanır. Maske bir yüzü genellikle krom ile kaplanmak suretiyle desenlendirilmiş cam tabakadır. Cihazların üzerinde yer alacağı alttaş homojen dağılımı sağlamak için çevirici yardımıyla yüksek devirde spin ettirilerek fotorezist malzemeyle kaplanır. Fotorezist malzeme üzerine UV ışık gönderildiğinde kimyasal yapısı değişen bir çeşit polimerdir. Maske alttaş üzerine yerleştirilerek UV ışık uygulandığında, UV ışığa maruz kalan fotorezist polimer kimyasal özelliğini değiştirir. Bu aşamada kaldırılmak istenen kısımları belirlemek üzere pozitif veya negatif fotolitografi yapılabilir. Pozitif litografi ışığa maruz kalan bölgelerin çözücü içinde alttaştan ayrılmasına denirken, ışık almayan fotorezistler çözücü

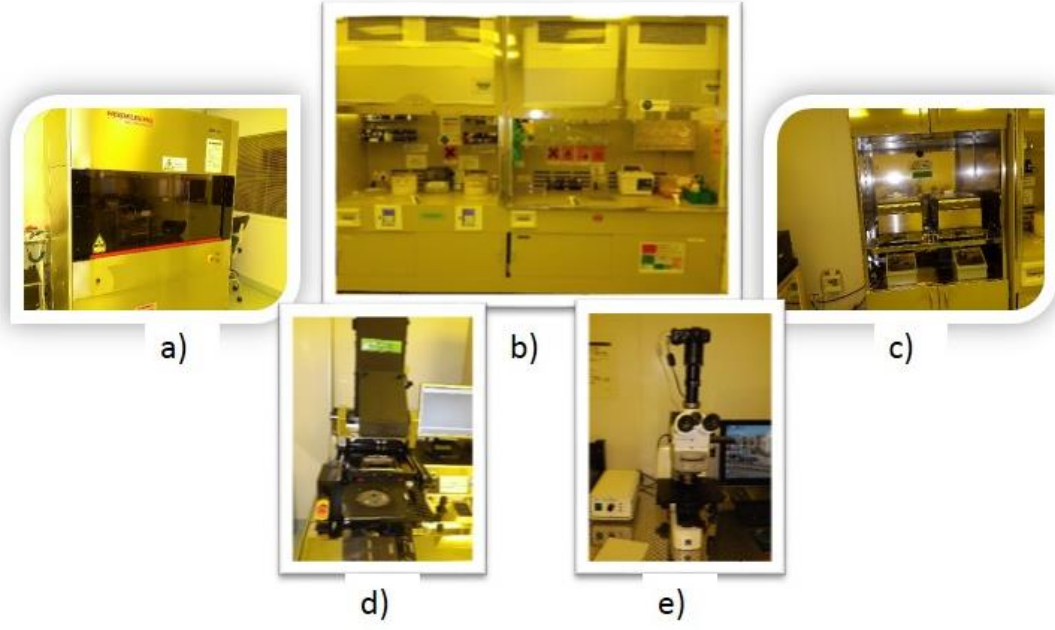
içerisinde alttaşı bırakıyorsa bu litografi çeşidi negatif litografi olarak isimlendirilir. UV ışık uygulanması sonrası maske alttaştan ayrılarak alttaş çözücü sıvı içerisinde kaldırma işlemine tabi tutularak desenlendirme işlemi tamamlanmış olur (Şekil 2.5.f) [63,64].



Şekil 2.5. Fotolitografi işlem basamakları [63,64].

2.4. Kapasitif biyosensörler ve nano aralık oluşturma

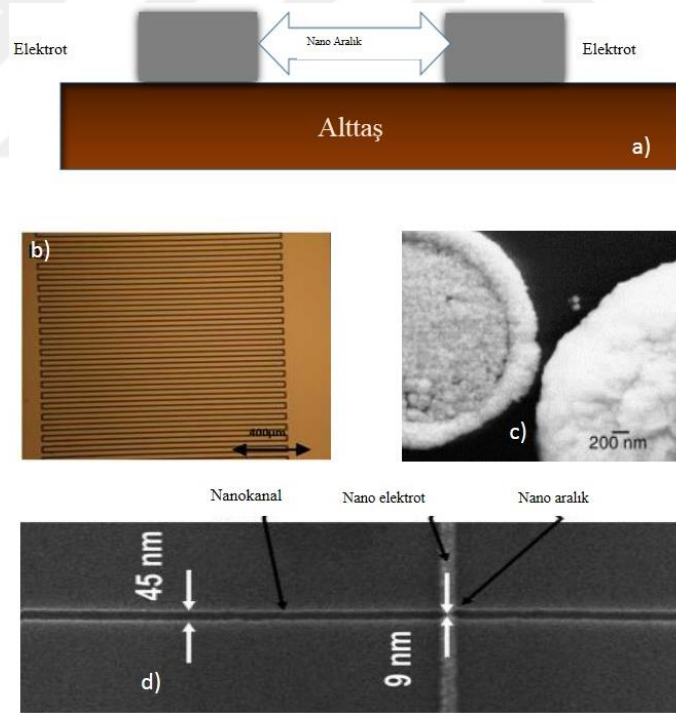
Kapasitif biyosensör literatüründe farklı metotlarla üretilmiş pek çok nano aralık temelli cihaz görmek mümkündür [65]. Biyosensörlerde nano aralık tercih edilmesinin sebeplerinden bazıları çok az hacimde analitle çalışabilmesi ve elektrik alanda saçaklanma, elektriksel çift katman gibi olumsuz etkileri minimize edebilmesidir.



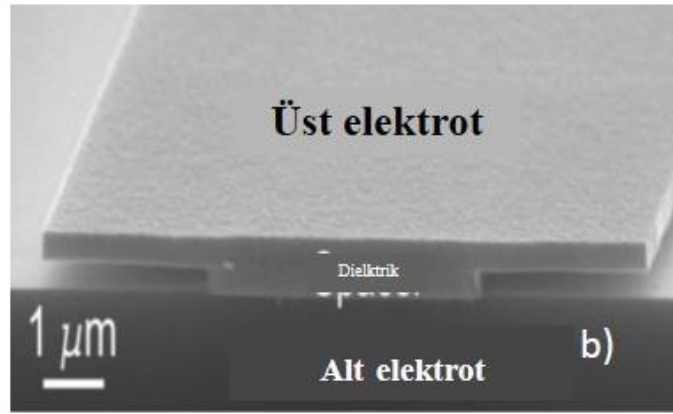
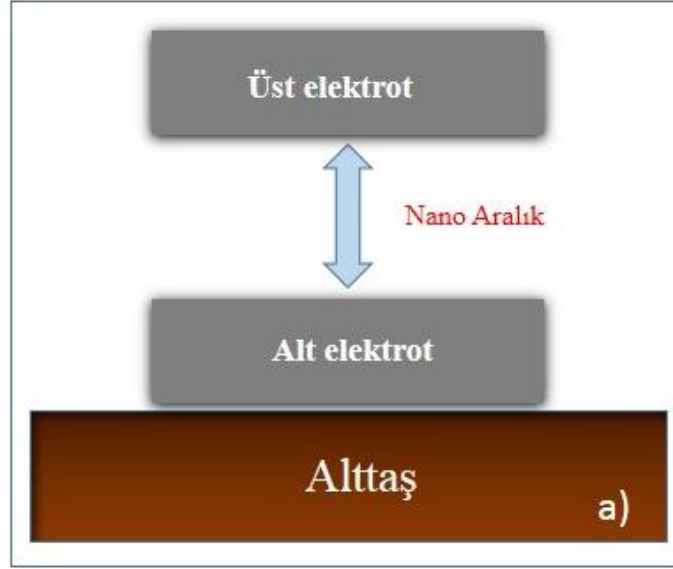
Şekil 2.6. UNAM temiz oda laboratuvarında bulunan fotolitografi işlemlerinin yapıldığı sarı oda ve fotolitografi için kullanılan cihazlar a) maske yazım cihazı, b) alttaş temizliği ve litografi işlemlerinin yapıldığı alanlar, c) kurutma ve fırınlama için ısıtıcılar, d) UV ışık pozlama cihazı ve e) optik mikroskop

Nano aralıklı kapasitif biyosensörlerle çok az miktardaki analit çok hassas şekilde algılanabilmektedir. Literatürde iki çeşit nano aralıklı yapı vardır. Bunlar yatay ve dikey yapılar olarak isimlendirilir. Yatay nano aralıklı yapılar optik litografi, kimyasal depolama gibi teknikler kullanılarak üretilebilmesine rağmen optik litografinin mikron altı mesafelerde yeterince başarılı olamamasından dolayı verimli olamamışlardır. Bakteri gibi mikrometre seviyesindeki analitler için yatay yapılar uygundur. Yatay yapılarda nano aralık yapılmasının zorluğu beraberinde bazı dezavantajları da getirir. Algılamanın yapılacağı sıvı içerisinde iyonların elektriksel çift katman etkisi oluşturmaması için ölçümlerin çok yüksek frekanslarda yapılması gerekir [66]. Saflaştırılmış su içerisinde iyonlar için tespit edilmiş olan relaksasyon frekansı 280 kHz'e yakındır [67,68]. Fakat yüksek frekansta ölçüm hem çok maliyetlidir hem de parazit oluşumunun önüne geçilmesi mümkün olmaz. Yatay aygıt üretiminde

kullanılabilen başka tekniklerde vardır. Alttaş eğim vermek suretiyle çözünürlüğü arttırmaya çalışan gölge buharlaştırma litografisi yüksek verim almak üzere uygun bir yöntem değildir [69]. Nano aralık oluşturmak için kullanılacak bir diğer metotta elektron demeti litografisidir. Bu metot da oldukça maliyetli olduğundan ve fabrikasyonu uzun zaman aldığından tercih edilmemektedir [70]. 200 nm civarı nano aralık oluşturulabilen derin UV litografisi de yüksek maliyetli bir teknolojidir [71]. Elektrokimyasal depolama yöntemi ile de nano aralıklı aygıtlar üretilebilse de çözünürlüğü yüksek desenler elde etmek oldukça zordur [72]. Yukarıda sayılan yüksek maliyet, uzun fabrikasyon süresi, düşük çözünürlük ve istenen hassasiyetin yakalanamaması gibi dezavantajlardan dolayı yatay yapılar nano seviyede yapılar için çok uygun gözükmemektedir. Yatay nano aralıklı aygıtlar Şekil 2.7.a'da gösterilmiştir. Literatürden alınmış yatay aygıt görüntüleri ise Şekil 2.7.b, c ve d'de verilmiştir.



Şekil 2.7. Yatay nano aralıklı aygıtlar. a) yatay aygıtın kesiti, b, c, d) literatürden alınmış yatay aygıt görüntüleri ise Şekil 2.7.b, c ve d'de verilmiştir [29,69,72].



Şekil 2.8. Dikey nano aralıklı aygıtlar a) dikey nano aralıklı aygıt, b) dikey nano aralıklı aygıt örneği [29,73,74,75].

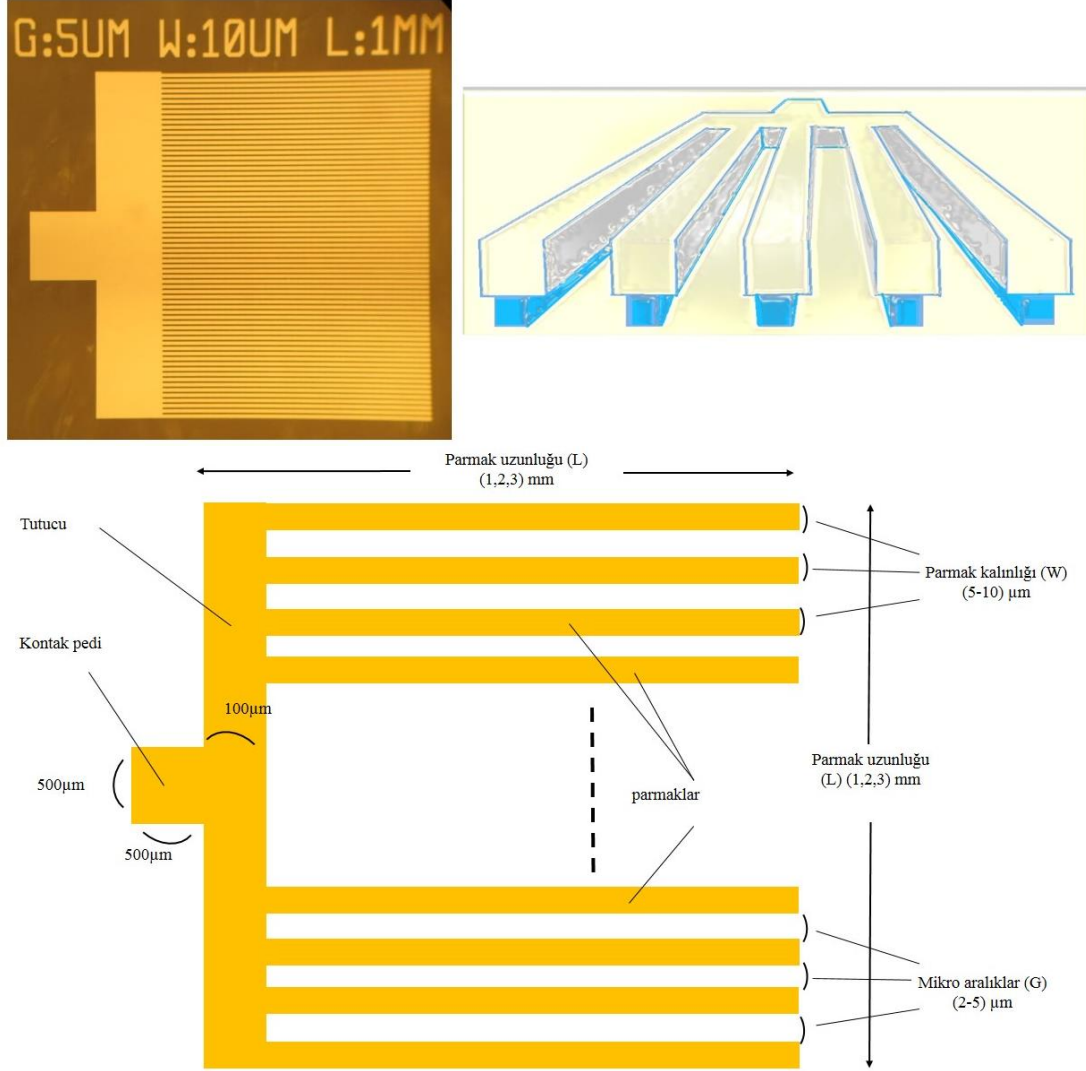
Üst üste gelen elektrotlar arasında dielektrik katman olacak şekilde dizayn edilen aygıtlara dikey nano aralıklı aygıtlar denir (Şekil 2.8.a). Dikey yapılı biyosensörler üretilirken elektrotlar arasına daha sonra aşındırılarak arada nano aralık oluşmasını sağlayacak nano katman büyütülür [73,74,75]. Dikey yapılı aygıtların avantajlarından biri fabrikasyonunun ucuz olmasıdır. Dikey yapı üretim teknikleri ucuzluğun yanında çok ince ve pürüzsüz büyütülebilen katmanlar, ve kontrollü bir üretim imkanı verir. Bu tezde nano aralıklı dikey

aygıtlar kullanılarak nano aralık temelli impedimetrik biyosensör uygulaması çalışılmıştır. Şekil 2.8.a dikey nano aralıklı aygıtı, Şekil 2.8.b ise literatürden seçilmiş dikey nano aralıklı aygıtı göstermektedir.

2.5. Nano aralıklı biyosensörün dizaynı

Sensör tasarımları L-Edit programı kullanılarak yapılmıştır. Sensör boyutlarının belirlenmesinde yapılmış olan dikey yapılı nano aralıklı biyosensörlerin hassasiyetlerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Dizayn yapılırken daha önce yapılmış çalışmalar incelenerek hassasiyetin geliştirilmesinin sensörün boyutlarıyla irtibatlı olduğu öngörüsü dikkate alındı. Hazırlanan maske içerisinde farklı boyutlarda ve çok sayıda aygıt olması sağlandı. Aygıtların boyutunun değişmesi elektrot yüzey alanını değiştirerek nano kapasitörün kapasitans değerini değiştirir. Biyosensörün parmakları arası bırakılan boşluk miktarı da yüzey alanı büyüklüğünde etkili olduğundan maske dizaynında parmaklar arası boşlukların üç farklı genişlikte olacağı aygıtlar tasarlandı. Dielektrik katmanın kalınlığının da biyosensörün kapasitansını etkilemesinden dolayı dielektrik katmanın incilmesi sağlandı. Literatürde bulunan nano aralıklı aygıtlarda kullanılan SiO₂ malzemenin büyütülmesi sırasında yüzeyde oluşan pürüzler üst elektrotta temas ve kırılma gibi problemlere sebep olduğundan pürüzlerin minimize edildiği bir yüzey imkanı veren ALD cihazı kullanılarak dielektrik katmanın Al₂O₃ (alümina) olması kararlaştırıldı. Geliştirilen nano-biyosensör yapısı Şekil 2.9'da verilmiştir. Üretilen nano-biyosensörlerin çalışma prensibi nano aralığı dolduran malzemenin dielektrik katsayısıyla ters orantılı olarak kapasitedeki değişimleri tespit etmektir. Şekil 2.9'da gösterilen nano aralıklı aygıtlar kapasitans değişimlerini algılamak için dizayn edilmiştir. ALD ile büyütülen dielektrik katman üst elektrotun da büyütülmesinden sonra aşındırılarak oluşan nano aralık algılanmak istenen materyalle dolduğunda kapasite değişimi oluşmakta ve bu değişim biyosensör tarafından izlenebilmektedir. Elektrotların uzunlukları, nano elektrotlar arası genişlik ile kıyaslandığında oran çok büyük olduğundan elektrik alanda saçaklanma etkili olamayacağından göz ardı edilmiştir. Dizayn edilen biyosensör Şekil 2.9.'da üst

ve önden çizimlerle ve boyutlarıyla gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Biyosensörün görüntüleri

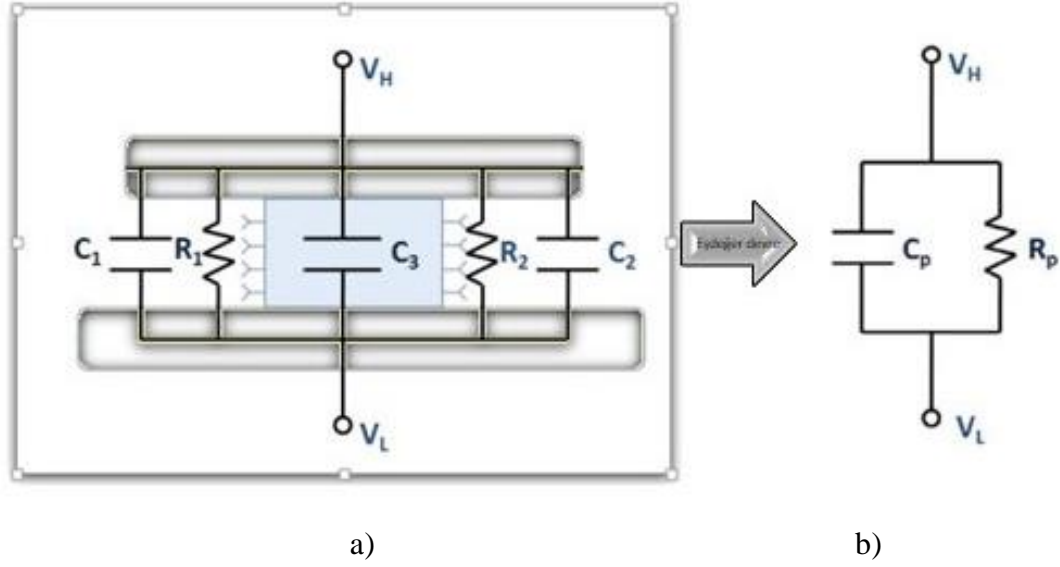
Bu tez çalışmasında üretilen nano-biyosensörün hassasiyetinin tespiti için dört ayrı solvent ile çalışılmıştır. Seçilen solventler metanol, etanol, izopropanol alkol (IPA) ve saflaştırılmış (DI) sudur. Bu solventlerin seçiminde malzemelerin dielektrik katsayılarının birbirinden farklarının büyük olması etkili olmuştur. Ayrıca seçilen solventlerin buharlaşma süreleri yeterli ölçüm zamanı

sunmaktadır. Nano aralık temelli dizayn edilen biyosensörlerde hedef çok az miktarlardaki analitlerin hassasiyetle algılanabilmesidir. Algılanması istenen analitin hacmi ve biyosensörün yüzey alanı geometrik parametrelerle oynamak suretiyle belirlenebilir. Biyosensörün algılama mekanizması, sensörün parmak kısımlarının arasındaki dielektriğin aşındırılmasıyla oluşan nano aralığa farklı dielektrik katsayıya sahip malzemelerin girerek kapasitansta değişim meydana getirmesi prensibine dayandığından, parmakların yüzey alanının toplam yüzey alanına oranı önem arz etmektedir. Çizelge 2.2’de dizayn edilen sensörlerin boyutları gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Dizayn edilen biyosensörün boyutları

AYGIT	Parmak Genişliği (W) (μm)	Parmaklar Arası Boşluk (G) (μm)	Parmak Uzunluğu (L) (μm)
1	5	5	1
2	5	5	2
3	5	5	3
4	10	5	1
5	10	5	2
6	10	5	3
7	5	2	2
8	5	2	3
9	10	2	2
10	10	2	3

İmpedimetrik ölçüm analizlerinin yapılabilmesi için dizayn edilen nano-biyosensörlerin Şekil 2.10’da gösterildiği gibi modellenmesi mümkündür.



Şekil 2.10. Nano-biyosensöre ait devre modelinin gösterimi, a) Nano aralıkta oluşan paralel kapasitörler (C_1 ve C_2) ve dirençleri (R_1 ve R_2), dielektrikli alanda oluşan kapasitör (C_3), b) Eşdeğer devre modeli [29]

Eşdeğer devre modelinde (Şekil 2.10.b) gösterilen eşdeğer kapasitans ve eşdeğer direnç eşitlikleri;

$$C_p = C_1 \parallel C_2 \parallel C_3 = C_1 + C_2 + C_3 \quad (2.1)$$

$$R_p = R_1 \parallel R_2 = \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \quad (2.2)$$

C_1 ve C_2 paralel kapasitörler olduğundan C_1 ve C_2 , kapasitörleri için C_{ng} eşdeğer kapasitörü tanımlanabilir.

$$C_{ng} \triangleq C_1 \parallel C_2 = C_1 + C_2 \quad (2.3)$$

Biyosensörün dielektrik katmanı olarak alümina (Al_2O_3) kullanılmıştır. Alümina dielektrikli kısmın kapasitansı C_3 'tür.

$$C_3 = C_{Al_2O_3} \quad (2.4)$$

2.4 ve 2.5 eşitlikleri kullanıldığında C_p ifadesi aşağıdaki gibi olur.

$$C_p = C_{ng} \parallel C_3 = C_{ng} + C_3 \quad (2.5)$$

Kapasitörün kapasitansının hesaplanması için alttaki formül kullanılabilir.

$$C = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} \quad (2.6)$$

Formülde A, sensörün yüzey alanı, d ise iki plaka arası genişliktir, ϵ_0 dielektrik sabiti olup değeri $8.854 \times 10^{-12} \text{ Fm}^{-1}$ olarak verilir. ϵ_r ise plakalar arasındaki malzemenin dielektrik sabitidir. Bu tez çalışmasında kullanılan maddelerle ilgili yapılacak hesaplamalar Çizelge 2.3'te verilen dielektrik sabitlerine göre yapılabilir.

2.6. Sensör fabrikasyonu

Biyosensörlerin fabrikasyonu UNAM'da (Ulusal Malzeme Bilimi ve Teknoloji Enstitüsü), 100 sınıf temiz oda laboratuvarında gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.11). Fabrikasyon sırasıyla metal elektrot, dielektrik malzeme ve gerekli desenlendirme sonrası üst metal elektrotun uygun cihazlarla büyütülmesiyle gerçekleşir. Şekil 2.11. fabrikasyon sürecini göstermektedir.

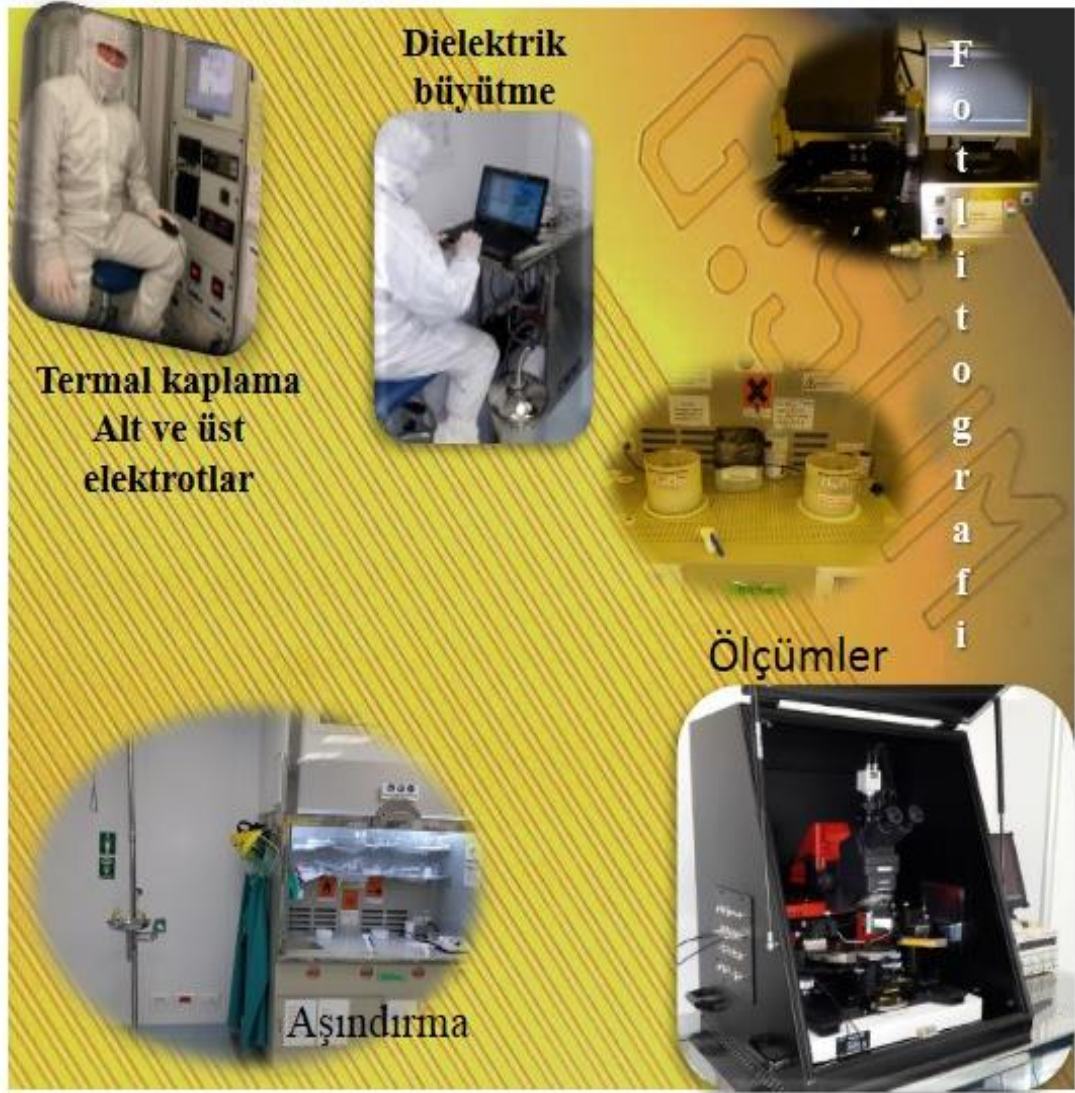
2.6.1. Alttaş ve yüzey hazırlığı

Biyosensör üretiminde silikon, kuartz veya pyrex malzemeler alttaş görevini yapabilmektedirler. Bu tez çalışmasında alttaş olarak p-tipi silikon malzeme alttaş olarak seçilmiştir. Altın yüksek iletkenliği ile elektrotların üretimi için uygun bir metaldir. Bu çalışmada iki elektrot da altın kullanılarak

büyütülecektir. Alttaşın görevi üzerinde üretilecek olan biyosensör aygıtları taşımak olacaktır. Alttaşın ALD kazanında karşılaşacağı 250 °C sıcaklık, alttaş ve aygıtlar için fabrikasyon süresince karşılaşacakları en yüksek sıcaklık olacaktır. Alttaş yüzeyinin temizliği ve pürüzsüzlüğü çok önemlidir. Yüzeyin en çok bir kaç nanometre pürüzlülüğü kabul edilebilir.

Çizelge 2.3. Farklı solventlerin ve maddelerin dielektrik sabitleri [73,76].

Madde-Solvent	Sıcaklık (°F)	Dielektrik sabiti (ϵ_r)
Damıtılmış su	68	80,4
Metanol	68	33,1
Etanol	77	24,3
Isopropanol	68	18
Al ₂ O ₃ (ALD)		8
Hava		1

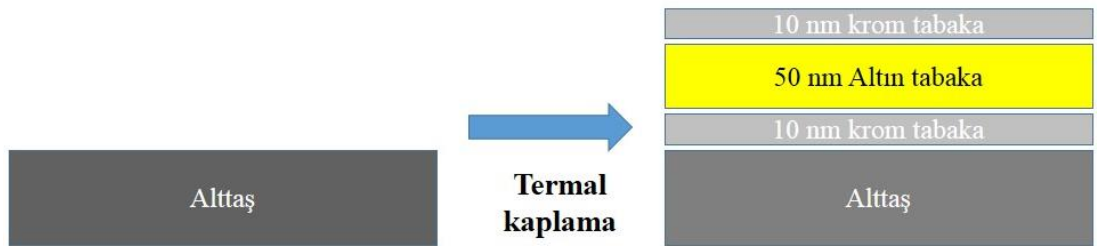


Şekil 2.11. Fabrikasyon sürecinin ve üretilen aygıtların gösterimi

Üretimin ilk basamağı olan yüzey temizliği büyük öneme sahiptir. Temizlik için, sırasıyla aseton ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}$), metanol ve izopropil alkol ($(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$) içerisinde 5'er dakika sürelerle ultrasonik titreştirici içerisinde titreştirilir. Titreştirme kabından alınan alttaş saflaştırılmış su ile yıkanarak azot gazı tabancasıyla yüzey kurutulur. Temizlik sonrasında yüzeyde toz veya kir molekülü kalmaması hedeflenmektedir. Temizlenen alttaşın uygun bir saklama kabına alınarak ortamla teması minimize edilmelidir.

2.6.2. Alt elektrotun büyütülmesi

Elektrot olarak kullanılacak altın tabaka termal buharlaştırma (VAKSIS, PVD Vapor- 3S Thermal) cihazında büyütülmüştür. Biyosensör uygulamalarında elektrot büyütme işleminde altın tercih edilmesinde 2 ana etmen etkili olmaktadır. Öncelikle altının iletkenlik yönü diğer malzemelere nazaran oldukça yüksektir. Altın tercihinin asıl önemli sebebi ise metallerin çoğunun, oksitlenmeye karşı negatif serbest enerji göstermesi ve oksijenle reaksiyona girmesine rağmen, altının oksitlenme serbest enerjisinin pozitif olmasıdır (oksijen atomu başına 227°C'de 10,5 k.kalori) [34]. dolayısıyla altın havayla temas ettiğinde kararlıdır ve oksitlenmez. Altın bu kıymetli özelliğinden dolayı biyosensör fabrikasyonlarında elektrot olarak seçilir. Altın, bir biyosensör için hayati öneme haiz kararlılık ve tekrarlanabilirlik gibi özellikleri negatif etkileyen oksitlenmeye maruz kalmadığından elektrot üretiminde pahalılığına rağmen tercih edilir. Bu çalışmada alt elektrot için 50 nm altın kaplanmıştır. Altın tabakasının büyütülmesinden önce alttaş üzerine 10 nm krom atılmıştır. Krom aynı zamanda altın tabakanın üstüne de 10 nm kalınlığında kaplanır. Krom kaplamanın altının yüzeye ve dielektrik katmana yapışmasına katkı sağladığı bilinmektedir (Şekil 2.10).



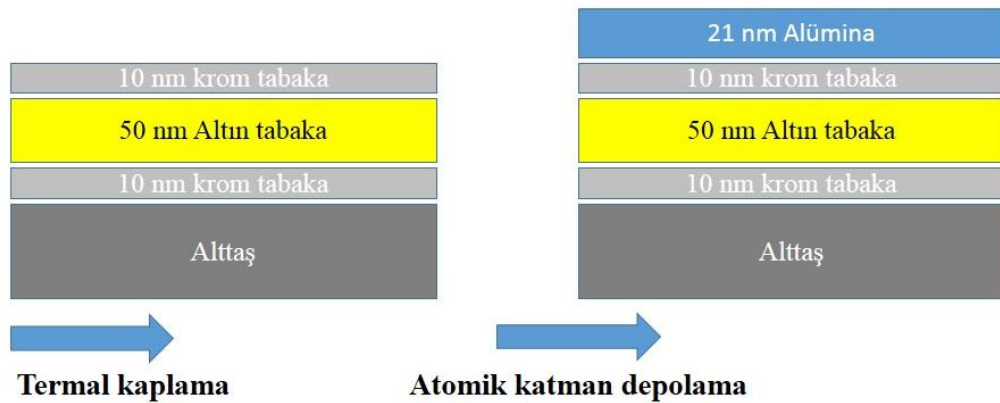
Şekil 2.12. Termal buharlaştırma metoduyla alt elektrotun fabrikasyonu

Bot içerisine konulup üzerinden yüksek akım geçirilerek eritilen metal atomları saçılarak alttaşa yapışır. Alttaşa ulaşana kadar ortamda bulunan hava molekülleriyle çarpışan atomlar alttaşa ulaşamaz. Bu sebeple kaplama çalışması

çok düşük basınçta ($10E-6$ torr) yapılır. Termal buharlaştırıcı içerisinde kazan parçaları ve botlar üzerinde kalan küçük boyutlardaki parçacıkların alttaş üzerine yapışma ihtimali vardır ki yapışan toz parçacıkları nano boyutlardaki katmanların bozulmasına ve aygıtın çalışmamasına sebep olur. Bu sebeple kazan içerisinde ayrıntılı temizlik yapılır. Temizlik için izopropanol ve vakum süpürgesi kullanılır. Vakum süresinin uzun olması fabrikasyon çalışmalarını geciktiren bir faktördür. Termal buharlaştırıcının vakumu hızlı alabilmesi kazan temizliğiyle beraber kazan kapağının temas yüzeylerinin izopropanol ile silinmesi ve toz parçacıklarının kapak contasının üstünde kalmaması gerekir. Temizlik sonrası termal botlar kazana yerleştirilerek vidaları sıkılır ki gevşek vidaların vakumda sorun oluşturma ihtimalleri vardır. Kaplama için eritilecek altın ve krom parçacıkları botlara yerleştirilerek kapak sıkıca kapatılır. Artık vakum alma işlemi başlayabilir. İstenilen vakum değeri ayarlandıktan sonra vakum pompası ve turbo pompanın kazan içi vakumu stabilize etmesi beklenir. Vakum alınmasıyla birlikte kaplama işlemine geçilir. Kaplama sırasında tutucuya rotasyon yaptırılarak kaplamanın homojenize olması temin edilir. Kaplanan malzeme kalınlığının takibi kalınlık monitörüyle izlenir. Doğru takip için kaplama kontrol bilgisayarına kaplanacak metale ait akustik empedans, metal yoğunluğu ve referans faktörü değerlerinin girilmesi gerekir. İlk kaplanacak katman krom olduğundan krom botun akım şalteri kapatılarak akım değeri tedrici olarak yükseltilir. Kaplama monitöründe kaplama hızı $0,5 \text{ \AA s}^{-1}$ olarak izlenmeye başlanması ile tutucu rotasyona başlatılarak önündeki engelleyici açılır. Aynı anda kalınlık monitöründeki kalınlık değerinin sıfırlanması gerekir. Kalınlık krom için 10 nm olduğunda tutucu önündeki engelleyici kapatılıp, rotasyon durdurularak akımın yine tedrici olarak sıfırlanması sağlanır. Krom botunun şalteri açılır. Kaplama sırasında kazan içi sıcaklık ve vakum değeri sürekli kontrol altında tutulur. Vakumun otomatik olarak istenilen seviyeye gelmesi beklenir. Ve daha sonra sırasıyla 50 nm altın ve 10 nm krom kaplanması için aynı prosedür takip edilir. Kaplama işlemleri sonlandığında kazanın vakumu kırılarak alt elektrot kaplama işlemi biten alttaş muhafaza kabına alınır.

2.6.3. Dielektrik katmanların büyütülmesi

Fabrikasyon sürecinin en önemli basamaklarından biri dielektrik katmanın büyütülmesinin kusursuz yapılabilmesidir. Dielektrik katman üretilen aygıtların çalışabilmesi, doğru ölçümler alabilmesi ve kapasitenin yüksekliği açısından önemlidir. İyi bir dielektrik katmanı tüm alttaş yüzeyini eksiksiz kaplamalı ve sızıntı akımlarına meydan vermeyecek kalınlıkta olmakla birlikte mümkün olan en ince şekilde büyütülmelidir. İşte tam bu sebeplerden dolayı kullanılabilir en verimli aygıt ALD cihazı iken büyütülebilecek dielektrik malzeme de alümina olmalıdır. Literatürde PECVD ile büyütülen SiO₂ dielektrik katmanların sızıntı akımlarına sebep olduğu ve yüzeylerinde pürüzlülük kaldığını söyleyen çalışmalar vardır [29]. ALD (Cambridge Nanotech, Savannah 100) ile büyütülen alüminanın (Al₂O₃) en avantajlı yönü kusursuzluğu ve istenilen kalınlıkta büyütülebilmemesidir.



Şekil 2.13. Dielektrik katmanın büyütülmesi

Bu çalışmada 21 nm kalınlığında alümina dielektrik katman olarak büyütülmüştür. Çok ince dielektrik kalınlığı literatürde yer alan SiO₂ dielektrikli biyosensör uygulamalarına nazaran yüksek kapasite değeri sağlarken, yüzeyin her yerinde homojen kalınlıkta olması üretilen tüm aygıtların dielektrik kalınlıklarının aynı olmasını, dolayısıyla aynı boyutlardaki aygıtların standarda

yakın olmasını temin etmektedir. ALD aygıtında 21 nm alümina biriktirmek için 600 sayıklık bir reçete uygulanır. Depolama sıcaklığı 250 °C olarak ayarlanır. ALD ile dielektrik katmanın büyütülme süresi iki saat civarındır. Alttaş termal buharlaştırıcıdan sonra doğrudan ALD kazanına koyularak vakum alınır ve reçete başlatılır. İşlem sonlandığında alttaş muhafaza kabına alınır. Ancak alttaşın ALD den çıktığında sıcaklığının 250 °C civarı olduğu unutulmamalıdır. Sıradaki fabrikasyon basamağı fotolitografi için alttaş sarı odaya alınır.

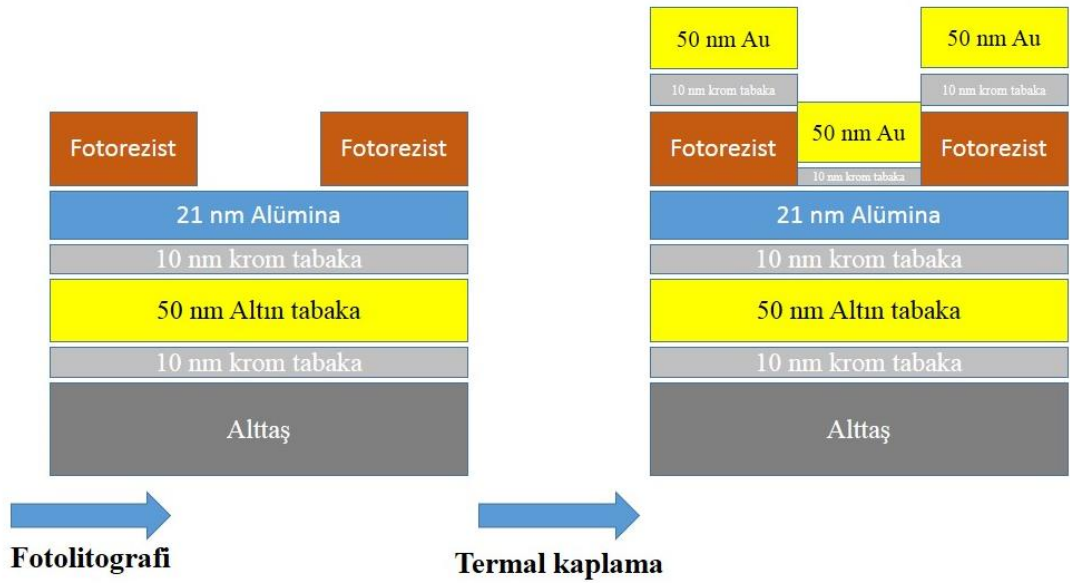
2.6.4. Aygıtların desenlendirilmesi için fotolitografi

Termal buharlaştırıcıda üst elektrot için işlem yapmadan önce alttaş üzerine fotolitografi yöntemiyle aygıt desenlendirmesi yapılır. Bu tez çalışmasında fotolitografi için kullanılacak maske tasarımı, Layout Editor (GNU GPL) programı kullanılarak yapılmış olup yazılımı için UNAM da bulunan maske yazıcı (Heidelberg Instruments DWL- 66) kullanılmıştır. ALD ile alümina kaplanmış alttaş üzerine HMDS (heksametildisilazan) dökülerek, 40 saniye süreyle spinir cihazında dakikada 5000 tur rotasyon ile kaplanır. Eğer ALD'den alınan alttaş hemen fotolitografi yapılacaksa alttaşın fırınlanmasına gerek yoktur çünkü ALD kazanında 250 °C'de fırınlanmıştır. Ancak arada bekleme olduysa alümina üzerine nem birikmiş olabileceğinden alttaş 110 °C sıcak plaka üzerine bırakılıp 5 dk. bekletilerek yüzeydeki nemlerden arındırılması sağlanmalıdır. Spinir sıvı HDMS'in yüzeyde homojen dağılımını temin eder. Alttaşa HDMS kaplanarak fotorezistin yüzeye daha iyi yapışması sağlanır. Bu çalışmada fotorezist olarak AZ5214 kullanılmıştır. Fotorezist sıvı yüzey üzerine dökülerek 50 saniye süreyle dakikada 5000 tur rotasyonla spinirde döndürülerek yüzeyde homojen dağılması temin edilir. Bu reçete ile kaplanan fotorezistin kalınlığı 3 µm olur. Fotorezist kaplandıktan sonra yüzeye bakmak, kir ve tozlar varsa alttaşı asetonla yıkayıp işlemleri tekrarlamakta fayda vardır. Kir ve tozlar aygıtların çalışabilirliğini engeller. Alttaş UV ışık kaynağı EVG620 cihazına koyularak önce 30 mJ maskeli olarak pozlanır. Alttaş ilk pozlama sonrası 55 saniye süreyle 120 °C sıcak levha üzerinde bırakılarak fotorezistin pişmesi sağlanır. Cihazdan maske çıkarıldıktan sonra alttaş bu kez 90 mJ UV ışık ile pozlanır. Bu şekilde

maskeye uygun olarak negatif fotolitografi tamamlanmış olur. Pozlama sırasında maskenin alttaş üzerine yerleşimi önemlidir. Son olarak pozlamaları yapılan alttaş bire dört oranında AZ400K çözücü ve saflaştırılmış su karışımına bırakılarak aygıt desenlerinin oluşumu gerçekleştirilir. Çözücü içerisinde kalma süresi 16-20 saniye civarlarındadır ve süre çok hassas tutulmalıdır. Az süre aygıtların oluşmamasına sebep olacağı gibi uzun süre de parmakların kalkmasına sebep olarak deseni bozacaktır. Çözücü içinden tam zamanında çıkarılan alttaş saflaştırılmış su musluğu altında yıkanarak azot tabancası yardımıyla kurutulur. Yapılan fotolitografi sonrası oluşan desenler optik mikroskop altında incelenmeli ve desenlerin istenildiği gibi çıktığı düşünülüyorsa üst elektrot kaplanması işlemi için termal buharlaştırıcı ile fabrikasyona devam edilmelidir.

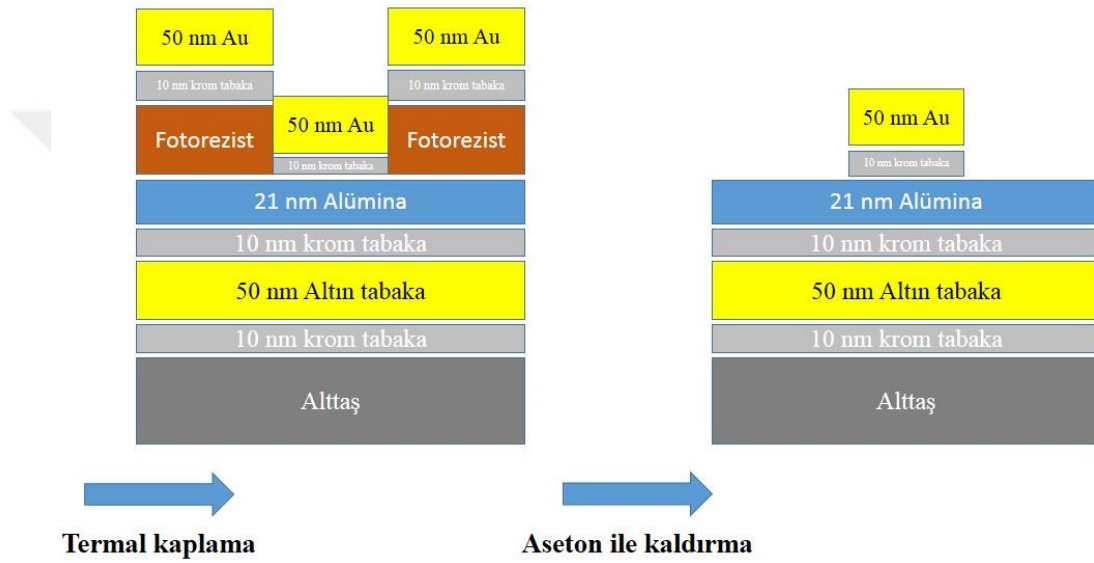
2.6.5. Üst elektrotun kaplanması ve kaldırma işlemi (lift-off)

Fotolitografi ile desenlendirilen alttaş termal buharlaştırıcı da 10 nm krom ve 50 nm altın ile kaplanarak üst elektrotu oluşturacak katman büyütülmüş olur. İşlem sırası alt elektrotun büyütülmesiyle aynıdır (Şekil 2.12).



Şekil 2.14. Termal buharlaştırıcı ile büyütülen üst elektrot

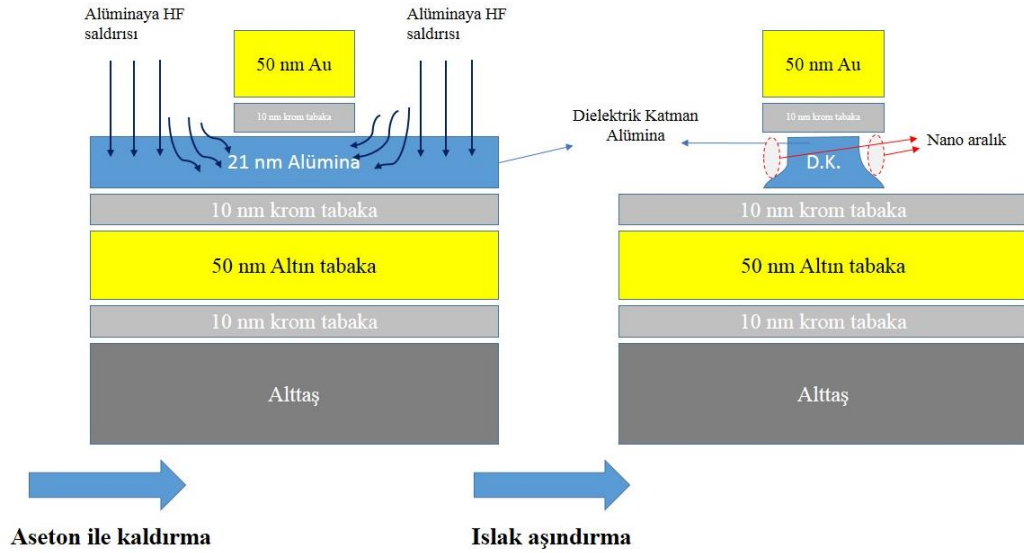
Fabrikasyon işlemleri tamamlanmış olup alttaş tasarlanan desen haricinde kalan bölümleri kaldırma işlemi yapmak üzere asetonun ((CH₃)₂CO) içerisinde konular. Üzerinde aygıtlar bulunan alttaş aseton içerisinde birkaç saat durmalıdır. Bir kaç saat sonra aseton içerisindeki alttaş ultrasonik titreştirici ile titreştirilerek parmak aralarının da tam olarak temizlenmesi sağlanır. Böylelikle fabrikasyon işlemi tamamlanmıştır ve sensörlerimiz aşındırma işlemi için hazırdır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Kaldırma işlemi ve sonrasında oluşan sensörler

2.6.6. Nano aralık oluşturma

Üretilen sensörlerde algılama işlemi yapabilmek amacıyla nano aralık oluşturmak gerekmektedir. Nano aralıklar ıslak aşındırma yöntemiyle elde edilir. Al₂O₃ 70:1 oranında seyreltilmiş hidroflorik asit (HF) ile aşındırılır. HF altını aşındıramamaktadır. Böylece üst elektrot bir maske gibi kalır. Alt ve üst elektrot arasında kalan dielektrik malzeme alümina ise kenarlardan başlamak suretiyle aşınır (Şekil 2.16).

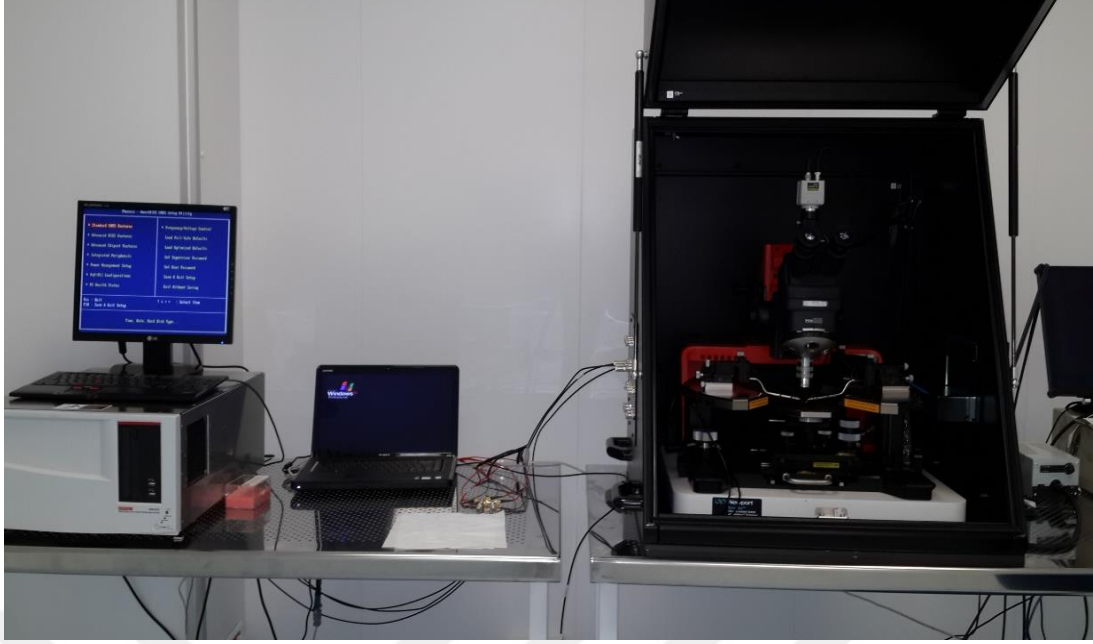


Şekil 2.16. Dielektrik katmanın HF ile aşındırılması ve nano aralık oluşumu.

Fotolitografideki çözünme süresinde olduğu gibi ıslak aşındırma işleminde de süre konusunda hassas davranmak gerekir. Literatürde 70:1 HF asidinin Al_2O_3 'ü dakikada 20-24 nm aşındırdığı ifade edilmektedir. Bu tez çalışmasında ilk aşındırma süresi 9 dakika 15 saniye ile başlamış ve 3'er dakika süreler halinde sonraki aşındırmalar yapılmıştır. Her aşındırma sonrası aygıtın kapasitans değeri ölçülerek nano aralığın uzunluğu kontrol altında tutulmuştur. Aygıtın kapasitansı kuru ve sulu ölçüm arasında iki katı oran olacak kadar aşındırma hedeflenmiştir.

2.7. Ölçüm sistemi

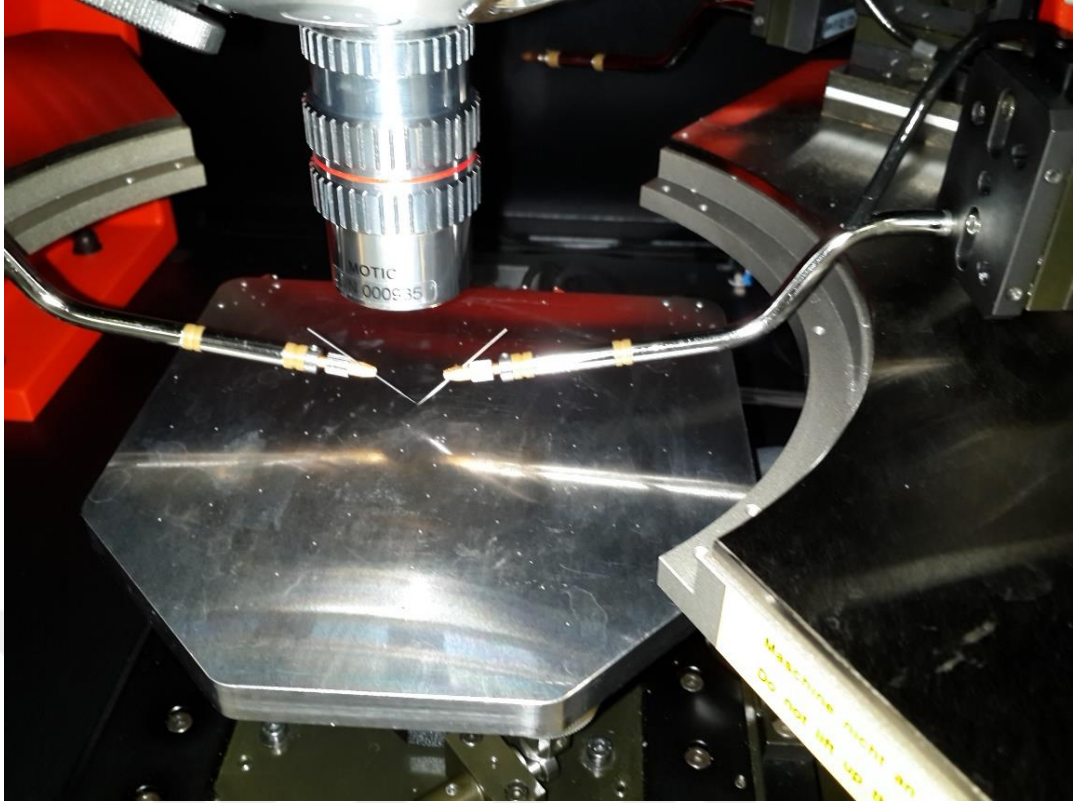
Sensör karakterizasyonu ve ölçüm çalışmaları UNAM temiz odada bulunan ve düşük frekanslarda ölçüm imkanı veren parametre analizörü (Keithley 4200-SCS with 4200-CVU) ve manuel prop istasyonu (Cascade PM-5) kullanılmıştır. Şekil 2.15'da Parametre analizörü ve prop istasyonunun görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2.17. Parametre analizörü ve prop istasyonu

Ölçüm için sensör prop istasyonunun vakumlu haznesine konulan üzerinde sensörlerin olduğu alttaş vakumlanarak sabitlenir. Prop uçları ayarlanarak üst ped ve alt elektroda değiştirilir (Şekil 2.16).

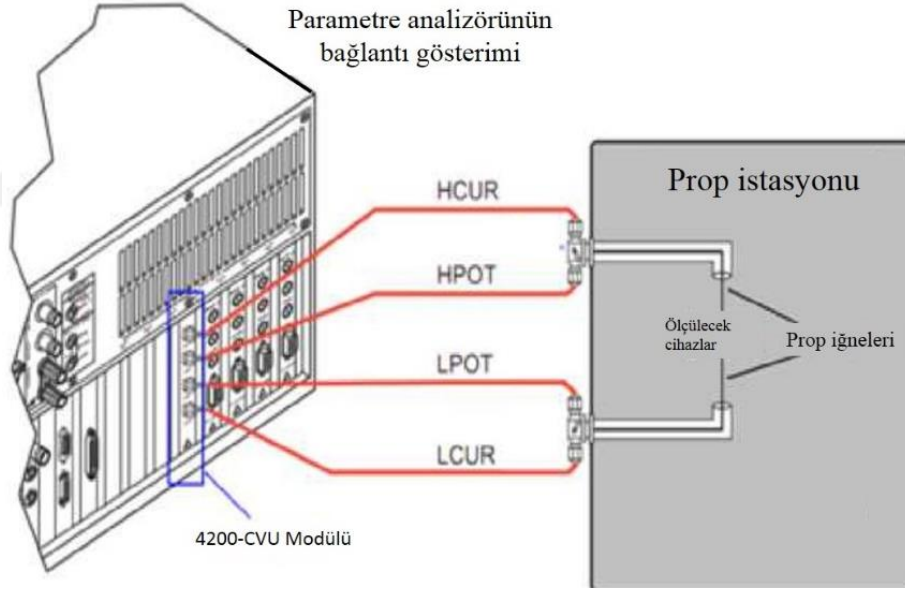
Bu çalışmada alınan ölçümler nanofarad seviyesinde olduğundan sistem gürültüye karşı oldukça hassastır. Prop istasyonunun kapağını kapatmadan oda ışığı altında yapılan ölçüm ışık gürültüsünü yansıtmaktadır. Prop uçlarının indirilip kaldırılması sırasında oluşan temaslar ölçüm grafiğinde anlık yükselmeler şeklinde görülür. Parametre analizörünün CVU modülüyle arasındaki bağlantıda koaksiyel bağlantı kablosu kullanılarak gürültü faktörü azaltılmaya çalışılır (Şekil 2.19). AC voltaj uygulayarak akım ölçme prensibiyle çalışan parametre analizörü ile empedans ölçümleri yapmak mümkündür. Ölçülen empedans değerleri şekil 2.6'da verilen paralel kapasitans ve direnç modeli uygulanmak suretiyle C_p ve R_p ye dönüştürülür. Kapasitansın (C_p) zamana (t) göre değişimleri ölçülür. Ölçüm prop uçları aygıtın elektrotlarına temas halindeyken ölçüm başlatılır.



Şekil 2.18. Prop istasyonu vakum haznesi ve prop iğnelerinin yakından görüntüsü

Kuru haldeki kapasitans değeri bir süre kaydedilir. Bir mikropipet yardımıyla ölçülmek istenen solvent ölçüm alınan sensörün tam üstüne damlatılır. Solvent damlatıldığında oluşan kapasitans değişimi bir süre daha kaydedilir. Kararlı ölçüm görüldükten sonra vakum haznesi bir anda indirilerek prop uçlarının sensörle teması kesilir. Bu sırada da ölçüm devam etmektedir ve gürültü sinyalleri kaydedilir. Haznenin vakumu kırılarak aygıt üzerinde bulunan solvent azot tabancasıyla belirli bir uzaklıktan ve belirli bir süre azot tutularak kurutulur. Aygıt tekrar aynı yerine yerleştirilerek hazne vakuma alınır. Ölçüm devam etmektedir. Hazne bir anda kaldırılarak tekrar prop uçlarından kuru ölçüm sinyali alınır. Grafiğin ilk ölçüme ait kısmıyla ikinci ölçüme ait kısmının benzer olması için alınacak kuru ölçüm süresinin ilk kuru ölçüm süresiyle aynı olmasına çalışılır ve tekrar mikropipet yardımıyla aynı miktarda solvent aynı cihaz üzerine damlatılır. Kapasitans değişimi kaydedilir. Bir süre ölçüm alındıktan sonra ölçüm sonlandırılır. Oluşan ölçüm grafiği parametre analizörü tarafından çizilir.

Grafikte kuru ölçümler ve solventli ölçümlerin aynı değerleri vermiş olması, dolayısıyla grafikte birbirini tekrar eden iki bölüm olması beklenir. Aygıtın tekrarlanabilirlik testi için altı saykıl çalışılmıştır. Solvent ölçümleri için iki saykıl görmek yeterli olur. Bu tez çalışmasında dört farklı aygıt ile dört ayrı solvent ölçümü yapılmıştır ve aygıtların solventleri ayırt etme hassasiyeti ölçülmüştür. Alınan ölçümler her bir aygıt için tek grafik olarak çizdirilerek aygıtın solventleri ayırt ediciliği gösterilmiştir. Ayrıca ölçümler istatistiksel metotlarla değerlendirilerek ayırt etme hassasiyetini gösteren regresyon değeri hesaplanmıştır. Literatürde dikey nano aralıklı kapasitif aygıtlarla yapılan solvent çalışmasında regresyon değeri 132 olarak hesaplanmıştır [29,34]. Bu çalışmada bulunan regresyon değeri 117 olmuştur. Bu sonuç üretilen aygıtların daha fazla ayırt ediciliğe sahip olduğunu dolayısıyla daha hassas olduğunu ifade etmektedir.



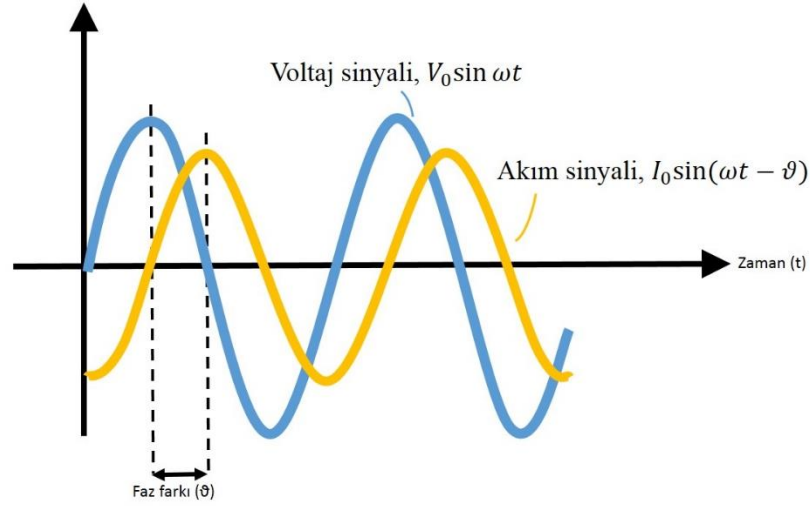
Şekil 2.19. Parametre analizörü ve prop istasyonunun bağlantısı (CVU kullanma kılavuzu)

2.8. Biyosensörler için empedans spektroskopisi

Sistem veya aygıt karakterizasyonunda kullanılan elektriksel temele

dayanan metotlardan birisi empedans spektroskopisidir. Diğer karakterizasyon tekniklerine nazaran empedans spektroskopisi, özgünlüğü, ucuzluğu, küçük boyutlarda olması, az güç kullanımı ve kolay adapte edilebilirliği gibi özellikleriyle daha avantajlıdır [29]. İyonik solüsyonlarda ortaya çıkan elektriksel çift katman şeklinde isimlendirilen yük perdelemesi empedans spektroskopisi için sorun oluşturmaktadır. Elektriksel çift katman etkisinden dolayı kapasitans değeri yükselmektedir. Nano aralıklı aygıtlar elektriksel çift katman etkisinin oluşmasına imkan vermez. Nano aralık iyon perdeleme etkisinin oluştuğu debye mesafesinden daha küçüktür.

Ölçülecek malzemenin elektrik geçirgenliğine ve dirence bağlı olarak verdiği impedimetrik tepkilerle ilgilenen empedans spektroskopisi, malzeme ile alakalı bir bakış açısı kazandırır. Empedans (Z) malzemenin uygulanan AC voltaja ve onun bir fonksiyonu olan frekansa vermiş olduğu tepkinin ölçüsüdür. Empedans malzemeye uygulanan gerilim ve içinden geçen akımın kullanımıyla hesaplanabilir.



Şekil 2.20. Akım gerilim grafiği [29]

Şekil 2.20 bir malzemeye uygulanan voltaj ve akım sinyallerini göstermektedir.

V_0 ve I_0 akım ve voltajın büyüklüğünü, Θ ise aradaki faz farkını ifade eder.

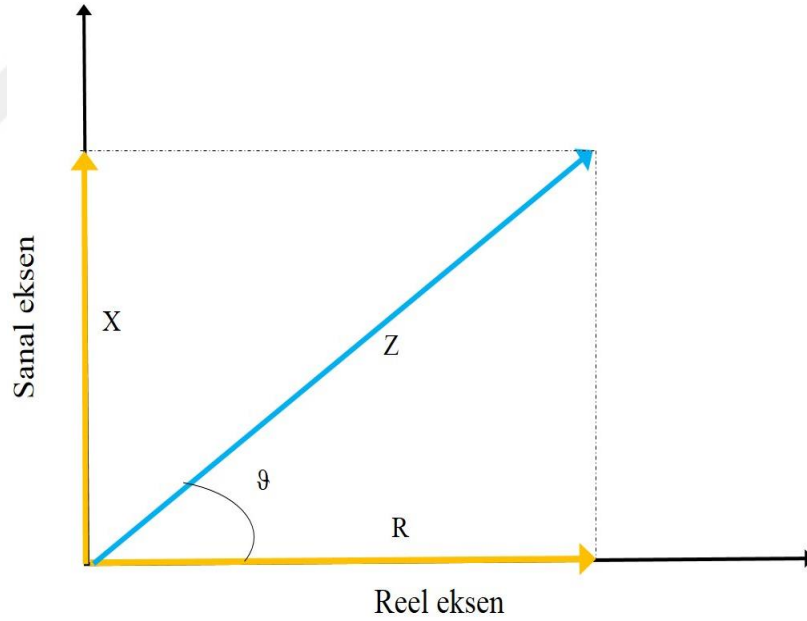
V_0 , I_0 büyüklükleri ve aradaki faz farkı (Θ) kullanılarak empedans bağıntısı

$$Z = \frac{V_0}{I_0} e^{j\theta} \quad (2.7)$$

şeklinde gösterilir. Empedans malzemenin gerilim ve akım fazörlerinin karmaşık düzlemdeki ifadesidir.

$$Z \triangleq \frac{V}{I} \quad (2.8)$$

2.7 bağıntısını Şekil 2.21 üzerinde yorumlandığında daha kolay anlaşılacaktır



Şekil 2.21. Rezistans ve reaktansın büyüklüklerine bağlı olan empedansın karmaşık düzlemde gösterimi [29]

Çizelge 2.4'te empedansla ilgili bazı temel bağıntılar verilmiştir. Z Empedans, Y

Admitans, R Direnç, G İletkenlik, X Reaktans, B Alınanlık, Θ Faz açısıdır.

Çizelge 2.4. Empedansla ilgili bazı temel bağıntılar [29].

$Z = R + jX$	$R = Z \cos(\theta)$
$ Z = \sqrt{R^2 + X^2}$	$X = Z \sin(\beta)$
$\theta = \arctan\left(\frac{X}{R}\right)$	$Y = \frac{1}{Z} = G + jB$

2.8.1. Dielektrik sabiti (Bağıl geçirgenlik ϵ_r)

Dielektrik sabiti (ϵ_r), yaygın kullanılan adıyla bağıl geçirgenliğin bir diğer ismidir. 1787 yılında, Fransız fen bilimci Charles-Augustin de Coulomb elektrostatik temel kanununu ortaya koymuştur ve elektrostatik yüklü iki parçacık arasındaki elektriksel etkileşim olarak ifade eder [77].

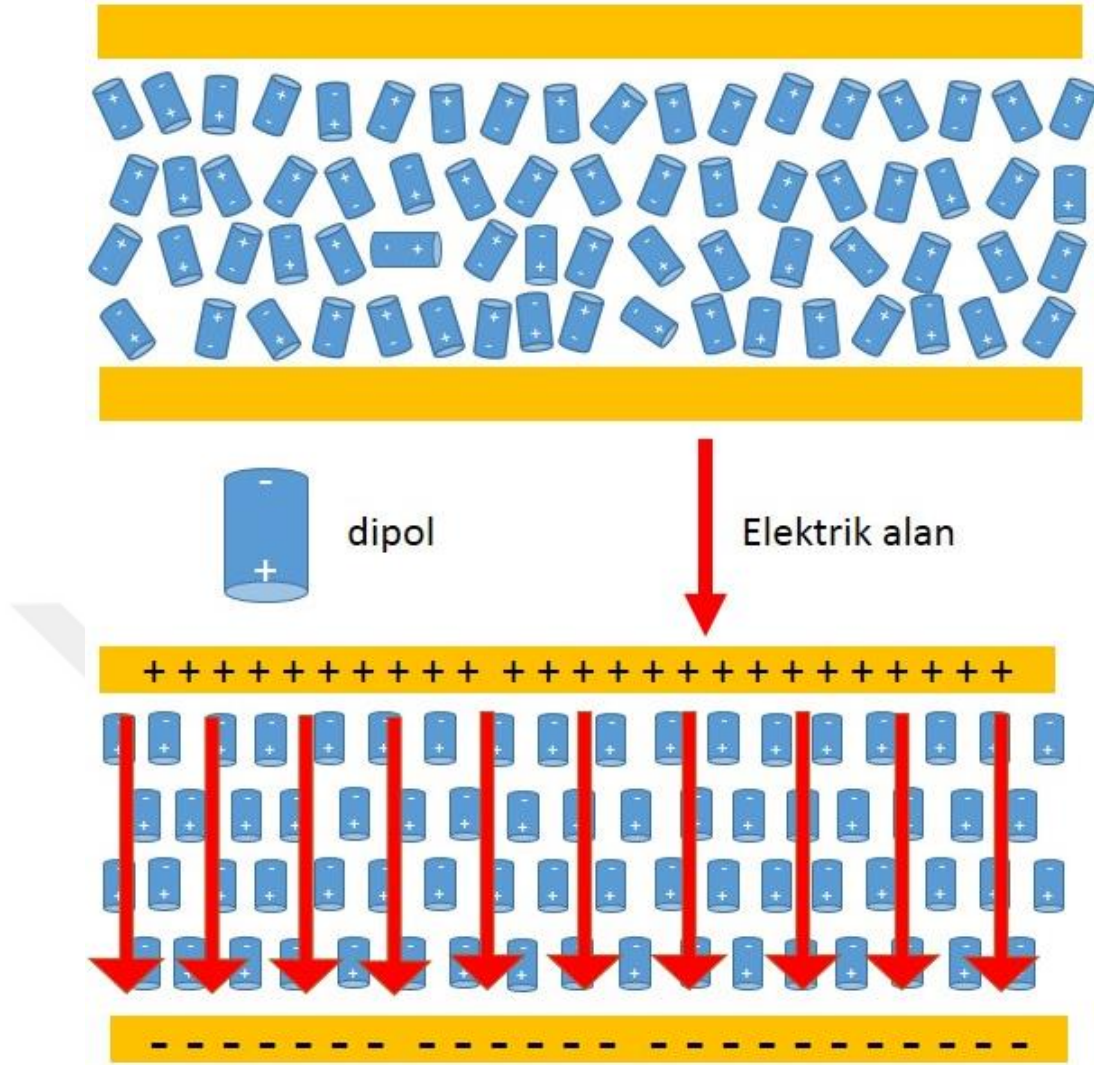
$$|F| = k \frac{|q_1 q_2|}{r^2} \quad (2.9)$$

Elektrostatik kanununda (Coulomb kanunu) F , q_1 ve q_2 noktasal yüklerine etkiyen kuvvet olup, r yükler arası uzaklık, k ise orantı sabitidir. Elektriksel alan ise r uzaklıktaki birim yüke q noktasal yükü tarafından etkiyen kuvvet olarak ifade edilir.

$$|E| = k \frac{|q|}{r^2} \quad (2.10)$$

Kulomb sabiti olarak bilinen k , orantı sabiti olup ortama bağlıdır. k 'nın ifadesi $\frac{1}{4\pi\epsilon_0}$, değeri ise boşlukta yaklaşık $8.9876 \times 10^9 \text{ N m}^2 \text{ C}^{-2}$ dir. ϵ_0 boşluğun geçirgenliğini ifade eder. Hesaplamalarda malzemenin geçirgenliği ϵ_r ile çarpılır.

Bir dielektrik malzemenin iç elektrik alanı, malzemenin elektriksel geçirgenliği ile ters orantılıdır. Başka bir ifadeyle geçirgenlik, malzemenin uygulanan elektrik alana karşı gösterdiği dirençtir. Geçirgenliğin temeli, dielektrik malzeme içerisindeki dipollerle alakalıdır. Bir dielektrik molekülü, makroskopik olarak nötr olsa bile, molekül elektrik alana maruz kaldığında pozitif ve negatif yüklerin yönlendirilmesiyle bir dipole dönüşür. Elektrik alan uygulandığında dipole dönüşen bu moleküllere, kutupsal olmayan (nonpolar) moleküller, H_2O molekülü örneğinde olduğu üzere, elektrik alan uygulanmadığı halde kutuplanma etkisi gösteren moleküllere ise kutupsal (polar) moleküller denir. Dielektrik bir malzeme, polar moleküllere sahip olsa da kutuplanma etkisi göstermez. Zira moleküllerin rastgele yerleşmişler ve birbirlerinin etkisini yok etmektedirler. Malzeme bir elektrik alan etkisine girdiğinde dipollere bir kuvvet etki ederek elektrik alan doğrultusunda dizilmelerine sebep olur. Şekil 2.22 dipollerin elektrik alanın etkisinde alana paralel dizilmelerini göstermektedir. Bu olaya dielektrik polarizasyon adı verilir. Şekil 2.22 de görüleceği üzere malzemenin içinde uygulanan elektrik alana ters yönde, yeni bir elektrik alan oluşur. Geçirgenlik ve orantı sabiti k ters orantılıdır. Geçirgenlik, uygulanan elektrik alanın frekansının bir fonksiyonudur. Elektrik alanın yönü ve şiddeti değiştiğinde, dipollerde kendi yönlerini elektrik alan doğrultusunda ayarlamak isterler. Ancak madde bu değişime çok süratli tepki veremeyecektir. Frekans yükseldikçe dipollerin uyumu çok daha zor hale gelecek ve belli bir frekans değerinden sonra dipollerin alan frekansına göre yön değiştirmeleri mümkün olmayacaktır. Dolayısıyla geçirgenlik azalmaya başlayacaktır. Su molekülleri için 2,5 GHz civarında gerçekleşen bu olay yüksek frekans değerlerinde ortaya çıkar [66]. 1-100 kHz frekans aralığında malzemelerin geçirgenliği sabit kabul edilir. Bu çalışmada 1-100 kHz frekans aralığında olduğundan dielektrik katsayıları sabit kabul edilmiştir. Şekil 2.22 elektrik alan uygulandığında dipollerin dizilimini göstermektedir.



Şekil 2.22. Elektrik alanda dipollerin yönlenmesi

Geçirgenliğin düşük frekanslarda sabit kabul edilip dielektrik sabiti olarak isimlendirilir. Çizelge 2.5 ölçümlerde kullanılan bazı solventlerin ve maddelerin dielektrik sabitlerini vermektedir.

2.8.2. Paralel levha kondansatörler

Bir sistemin yük depolama kabiliyetine kapasitans, yük depolamak için kullanılan malzemelere de kapasitör denir. Kapasitans (C) için yapılabilecek bir

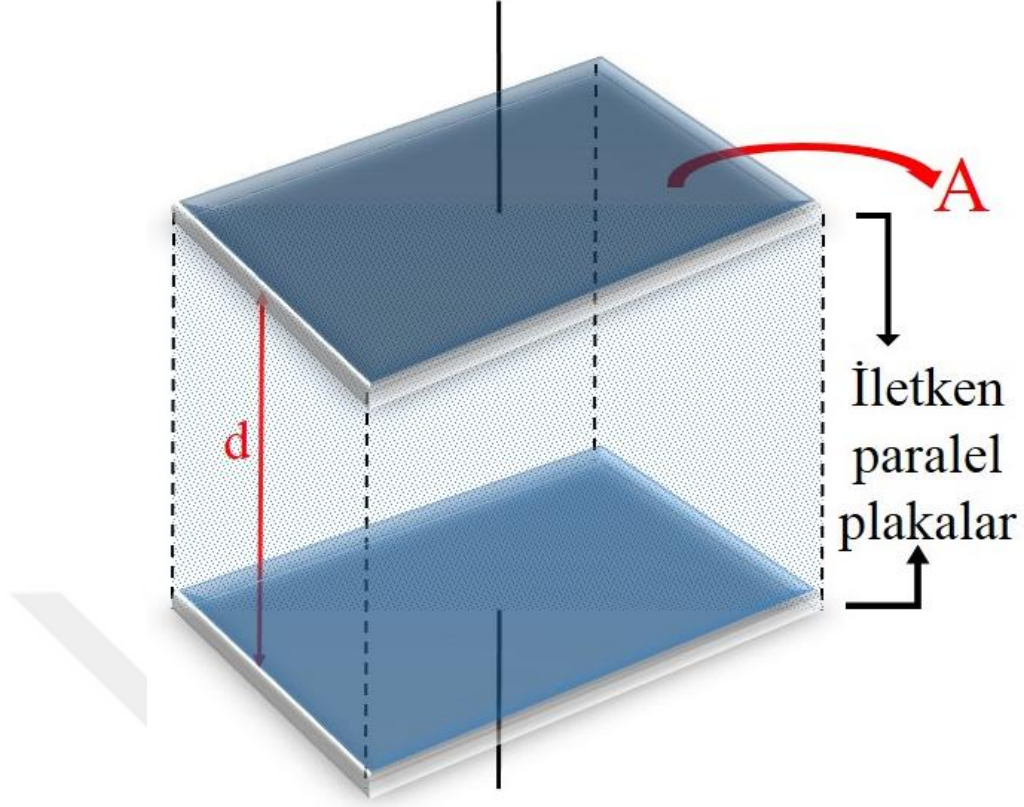
diğer tanım ise birim voltaj (V) başına düşen depolanmış yük (Q) miktarı şeklinde olabilir.

$$C = \frac{Q}{V} \quad (2.11)$$

Paralel levha kapasitörler en sık karşılaşılan kapasitör türüdür (Şekil 2.25). Paralel levha kapasitörler elemanı olmanın ötesinde kapasite tabanlı olayların anlaşılması yönüyle önemlidir. Paralel levha kondansatörler yarı iletkenler, biyosensörler, foto detektörler vb. karşılıklı iki yüklü levhanın düşünülebildiği her yerde kullanılabilir. Şekildeki kondansatörün plakalarının yüzey alanı A, İki levha arasındaki boşluk d, boşluğu dolduran materyalin dielektrik sabiti (ϵ_r) olarak gösterilmiştir.

Çizelge 2.5. Bazı solüsyonların ve maddelerin dielektrik sabitleri [73,78]

Madde-Solvent	Sıcaklık (°F)	Dielektrik sabiti (ϵ_r)
Damıtılmış su	68	80,4
Metanol	68	33,1
Etanol	77	24,3
Isopropanol	68	18
Al₂O₃ (ALD)		8
Hava		1



Şekil 2.23. Paralel levha kapasitör

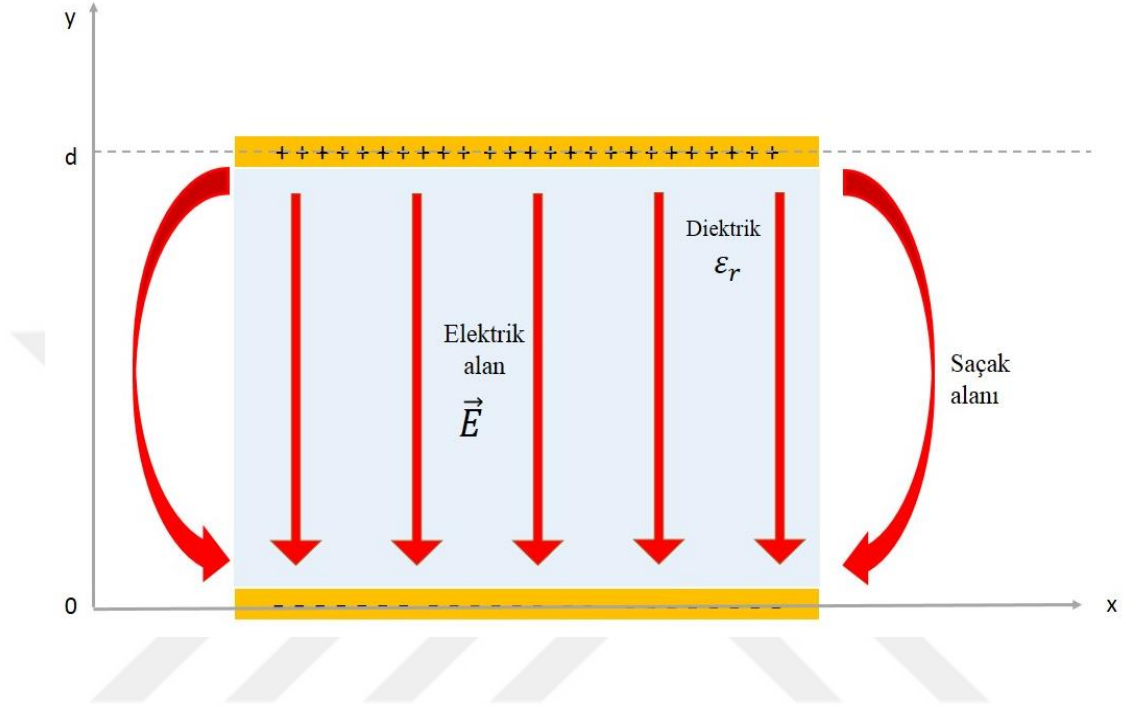
Şekil 2.24 elektrotlarına voltaj uygulanmış bir kondansatörün içinde oluşan elektrik alanı göstermektedir. Bu çalışmada nano aralıklı sensör fabrike edildiğinden, levhaların büyüklüğü ile levhalar arası boşluk (d) kıyaslandığında, oran çok küçük olmaktadır. Bu sebeple plakaların arasında havadan giden elektrik alan çizgilerinden oluşan saçaklanma elektrik alanı ihmal edilebilir. O halde paralel levha kapasitörün elektrik alanı dielektrik malzemeye dolu bölgeyle sınırlandırılmış olur ve ifadesi Gauss kanunu kullanılarak yazılır [79]

$$\oint E \cdot ds = \frac{Q}{\epsilon} \quad (2.12)$$

Paralel levha kapasitör için kapasitans değeri

$$C = \epsilon \frac{A}{d} = \epsilon_0 \epsilon_r \frac{A}{d} \quad (2.13)$$

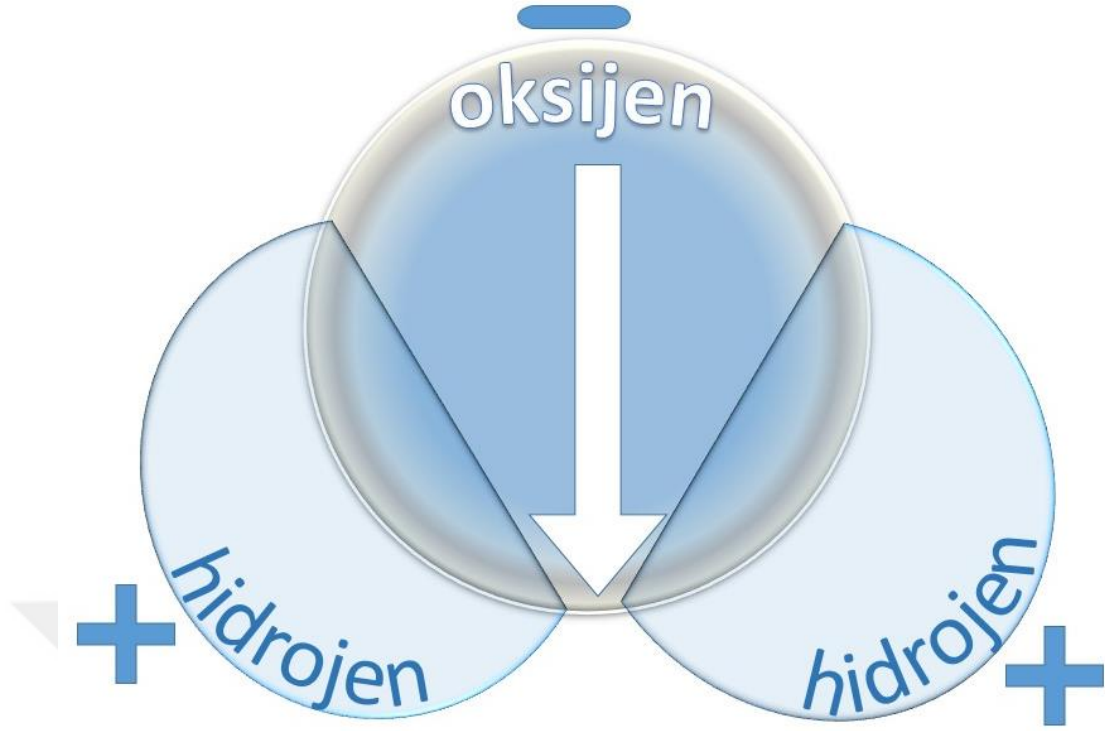
şeklinde verilir Kapasitans hesaplamalarında bu formül kullanılır. Saçaklanma etkisi levhalar arası mesafenin (d) levha boyutlarına yaklaştığı durumlarda dikkate alınmalıdır.



Şekil 2.24. Paralel levha kapasitörün kesit görüntüsü

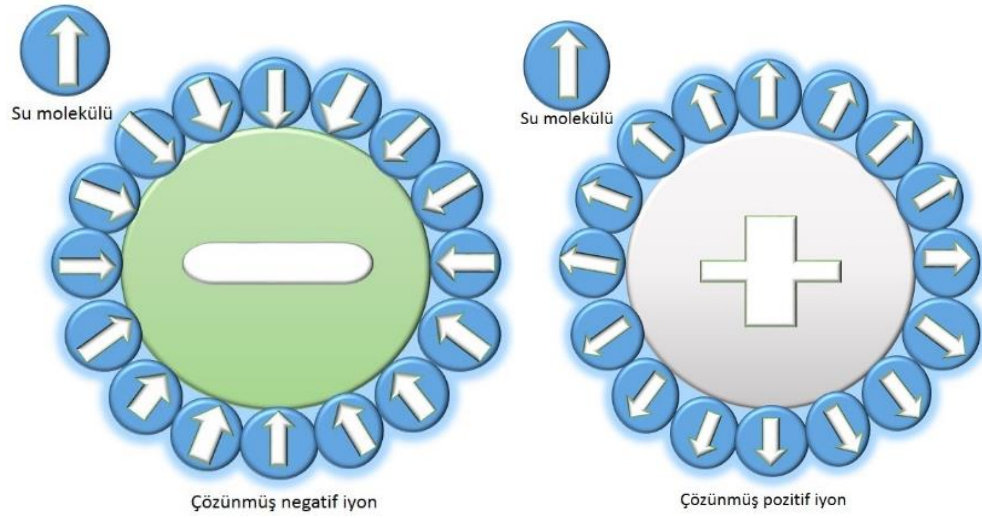
2.8.3. Elektriksel çift katman

Yüzey alanı A , plakalar arası mesafe d olan bir kondansatörün plakaları arasına dielektrik sabiti ϵ_r olan bir solüsyon doldurulursa oluşacak kapasitörün kapasitesi 2.13 denkleminle hesaplanabilir. Fakat pratikte sonuç daha farklı olmaktadır. Konu iyonlar olduğundan elektrik alan uygulandığında zıt yüklü iyonlar her iki plakanın çevresinde bir elektriksel katman oluştururlar. İyonların oluşturduğu bu katman difüze katman olarak adlandırılır [80].



Şekil 2.25. Su molekülünde polarizasyonun gösterimi

Su polar bir molekül olduğundan ister pozitif ister negatif olsun iyonların etrafını sarar. Su molekülleri tarafından sarılan pozitif ve negatif iyonlar elektrik alanın uygulanmasıyla zıt yüklü plakalara doğru hareket ederek plakalara yakın komşulukta difüze tabakayı meydana getirir. Su molekülleri tarafından sarılmış olan bu “sarılı iyonlar” a ilaveten birde sarılmamış iyonlar vardır ki bunlarda zıt yüklü plakalara yapışmış haldedirler. Bu iyonlar tamamen plakaya yapışmışlardır ve hareketsizdirler. Bu sarılı olmayan ve plakaya yapışmış iyonların oluşturduğu tabakaya da stern tabakası denir. Teorinin kurucusu Otto Stern’in ismiyle anılmaktadır. Konuyu özetleyecek olursak iki plaka iyonize bir solüsyon içine daldırılır ve plakalara elektrik alan uygulanırsa iyonlar plakaların etrafında kümelenmeye başlar. Su molekülleri tarafından sarılı ve hareketli iyonlar difüze tabakayı oluştururken, hareketsiz ve sarılı olmayan iyonlar ise plakalara yapışarak stern tabakasını oluşturur. İşte difüze ve stern tabakalarının ortak ismi elektriksel çift katman olarak geçer.



Şekil 2.26. Çözünmüş iyonların etrafını saran polar su moleküllerinin görünümü [29]

Aradaki fark su molekülünün yönelim doğrultusudur (Şekil 2.26). Polar Bu tabakalar kapasitansı artıracak bir etki yaparlar. Kapasitansın niye arttığını anlamak için iyon tabakalarını plaka olarak düşünmek yeterli olur. Oluşan yeni plakalar araya girerek d mesafesini küçülmüş olacağından 2.13 denklemine göre kapasite artacaktır. Elektriksel çift katman d mesafesini nanometre boyutlarına kadar düşürebilir. Bu sonuç devasa kapasite değerlerinin elde edilmesini sağlayacaktır. Bu yolla elde edilen kapasitörler ultra kapasitör, süper kapasitör veya elektriksel çift katman kapasitörleri olarak adlandırılırlar [81]. Bu kapasitörler ticari ürün olmuşlardır ve binler farad büyüklüğüne kadar çıkabilmektedirler. Kesintisiz güç kaynaklarında [82] veya elektrikli arabalarda [83] kullanılabilirler. Elektriksel çift katman her zaman istenen bir durum değildir. Empedans spektroskopisi yerinde bakım biyosensör çalışmalarında kullanılmaktadır. Hem etiketsiz hem de düşük maliyetli oluşu bu aygıtları tercih sebebi yapmaktadır. Empedans spektroskopisi denince elektriksel çift tabakadan da bahsetmek gerekecektir ve elektriksel çift katman sensörde kapasitansı arttırdığından ölçümlerin güvenilirliği negatif etkilenir. Bu sebeple elektriksel çift katman sensör uygulamalarında istenmez. Bu tez çalışmasında, sensörlerde

elektrotlar arası mesafe 21 nm olduğundan elektriksel çift katman etkisi azalmıştır.

2.9. Sensör karakterizasyonunda istatistiksel yaklaşım (Basit doğrusal regresyon analizi)

Regresyon analizi iki değişken arasındaki korelasyonun matematiksel ifadesini bulmak için yapılır. Bulunan matematiksel denklem regresyon denklemi olarak adlandırılır. Başka bir ifadeyle ise regresyon analizi kriter değişkeni ile bir veya daha fazla sayıda tahmin değişkenleri arasındaki ilişkiyi matematiksel olarak ifade etmek için kullanılan istatistiksel analiz metodudur. Regresyon analizinin amacı değişkenler arasındaki ilişkinin özelliğini belirlemeyi amaçlar. Tahmin değişkeni bir değişkenden oluşuyorsa basit regresyon, tahmin değişkenleri iki veya daha fazla değişkenden oluşuyorsa çoklu regresyon analizi olarak ifade edilebilir. Burada hedef her tahmin değişkeninin kriter değişkenindeki toplam değişmeye etkisinin belirlenmesidir. Böylelikle tahmin değişkenlerinin doğrusal kombinasyon miktarından kriter değerinin tahmin edilmesidir. Değişkenler arasında ilişki olup olmadığını tespit etmeye yarayan, ilişki varsa şiddetini ve şeklini inceleyen korelasyon analizi ve değişkenlerin birisinin bir birim değişimiyle diğerinin değişimini inceleyen regresyon analizi sağlık bilimlerinde sıklıkla kullanılan istatistiksel yöntemlerdendir [84]. Regresyon analizi, ölçülen bilgiler kullanılarak, bilinmeyen değerlerin tahmin edilebilmesine imkan verir. Regresyon, bağımlı ve bağımsız değişken(ler) arasındaki bağıntıyı, doğrusal eğri kavramıyla, eşitlik şeklinde ifade eder. Değişkenler arasındaki ilişki denkleştirildiğinde, bağımsız değişkenin değerinin bilinmesiyle bağımlı değişkenin değeri belli bir hata miktarıyla belirlenebilir. Regresyon analizi yapılmasında IBM firması tarafından hazırlanan SPSS (Sosyal bilimler için istatistik paketi) programı kullanılmıştır.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

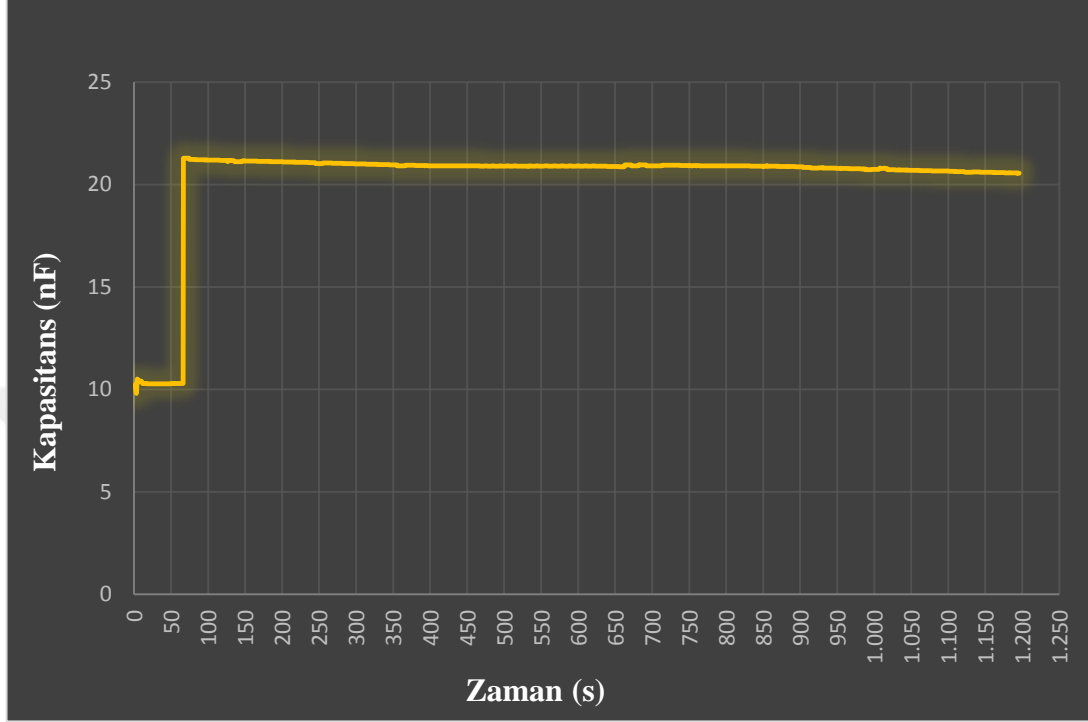
3.1. Sensör karakterizasyonu (Güvenilirlik testleri)

Üretilen sensörler için kararlılık ve tekrarlanabilirlik testleri yapılmak suretiyle güvenilirlikleri test edildi. Güvenilirlik testleri, yapılan çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesi adına önem taşır. Doğrusu literatürde yapılan çalışmaların güvenilirlik test sonuçları çoğunlukla rapor edilmemektedir [85]. Oysa güvenilirlik testleri hiç olmazsa ürünlerin ticari olarak geçerliliğini arttırmak amacıyla yapılan hassasiyet çalışmaları kadar gereklidir. Güvenilirlik test sonuçlarına bakılarak sensörlerin ölçüm sonuçları ile ilgili fikir elde edilebilir. Bir sensör ile sağlıklı ölçüm yapabilmek için öncelikle güvenilirlik testlerinden başarıyla geçmiş olduğu görülmelidir.

3.1.1. Kararlılık testleri

Kararlılık, sensörün ölçüm süresince aynı değeri göstermesi olarak ifade edilebilir. Bu çalışmada sensörlerin kararlılık testleri aygıtın bağlantısı yapıldıktan sonra üzerine saflaştırılmış suyun mikropipet yardımıyla damlatılarak 1200 saniye süreyle kapasitansı ölçülmek suretiyle yapılmıştır. Şekil 3.1'de A₂ aygıtı olarak adlandırdığımız sensörün saflaştırılmış su ile yapılan uzun süreli ölçümü aygıt kararlılığına örnek olması amacıyla verilmiştir. Bu ölçüm aygıtın prop istasyonunun vakumlu haznesine yerleştirilip prop uçlarının elektrotlara dokundurulmasından sonra başlatıldı. Bir dakika süreyle kuru ölçüm alınarak kapasitans değerinin sabitliği test edildi. Mikropipet ile saflaştırılmış su aygıtın üstünün kaplayacak şekilde damlatıldı. Dielektrik katsayısı suyun nanoaralığı doldurmasıyla değiştiğinden sulu kapasitans değeri gözlemlendi ve aygıtın kararlılığı uzun süreli ölçüm alınarak izlendi. 1200 saniye süre sensörün kullanılması hedeflenen yerinde bakım uygulamaları dikkate alındığında oldukça uzun bir süredir. Aygıtın ölçüm süresi içerisinde kaydettiği kuru ve sulu, en yüksek ve en düşük kapasitans değerleri ve tolerans bandı

tablo 3.1.'de gösterilmiştir. Ölçüm süresince kapasitans tolerans aralığı içerisinde kararlı şekilde devam etmektedir.



Şekil 3.1. 50 kHz frekans değerinde 1200 saniye süreyle yapılan A₂ aygıtına ait kapasitans (C_p)'ın zamana bağlı değişimin gösteren kararlılık grafiği

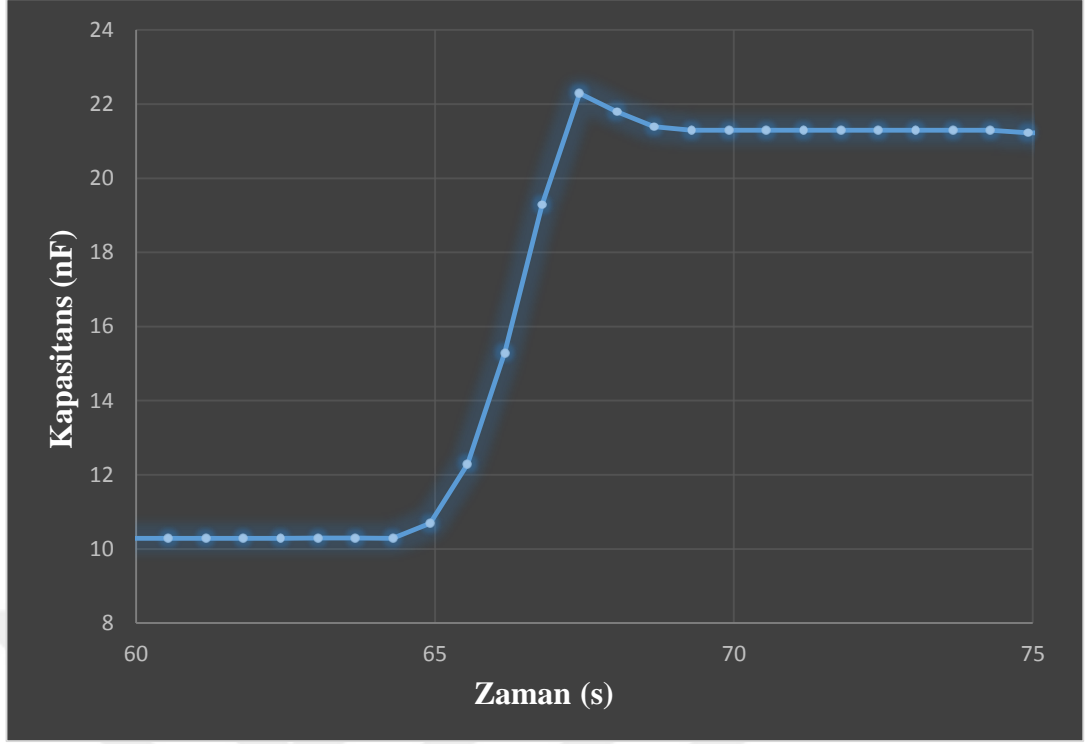
Kuru ölçümde kapasitans, tolerans bandı $\pm 2,22$ nF olmak üzere 10,3 nF civarında kaydedilmiştir. Aygıt üzerine saflaştırılmış su damlatıldıktan sonra ise kapasitans, $\pm 0,73$ nF'lık bant aralığında ortalama 20,93 nF olarak ölçülmüştür. Kapasitans değerinde değişimlerin ölçümün alınması sırasında oluşan gürültüden kaynaklanabileceği değerlendirilmektedir. Nano aralıklı sensör ve saflaştırılmış su kullanılarak iyon etkisi azaltılmaya çalışılmış olsa da uygulanan elektrik alanın etkisiyle elektriksel çift katman oluşumunun tam olarak önüne geçilemediği söylenemez. Tolerans bandını etkileyen bir diğer faktörde bu olabilir.

Çizelge 3.1. A₂ aygıtının en yüksek ve en düşük sulu-kuru kapasitans değerleri, hesaplanan tolerans bandı ve yüzdelik değişim değerleri.

#A2	Kapasitans (nF)		Ortalama kapasitans (nF)	Tolerans bandı	% değişim
	En yüksek	En düşük			
Kuru ölçüm	10,4182113	10,19055599	10,30438365	0,22765531	2,209305455
Sulu ölçüm	21,2948238	20,55972148	20,92727263	0,73510229	3,512652141

Aygıtın tepki süresi saflaştırılmış suyun uygulanmasıyla aygıtın cevap verme süresi şeklinde tanımlanabilir. Kararlılık grafiğinde suyun aygıtta damlatılma anı yakın planda incelendiğinde (Şekil 3.3.) aygıtın su damlatılmasına tepki verme süresinin 5 saniye civarı olduğu görülmektedir. Tepki süresi suyun aygıt üzerine damlatılmasından, aygıtın nano aralığının su ile dolarak kararlı hale geçmesine kadar geçen süredir.

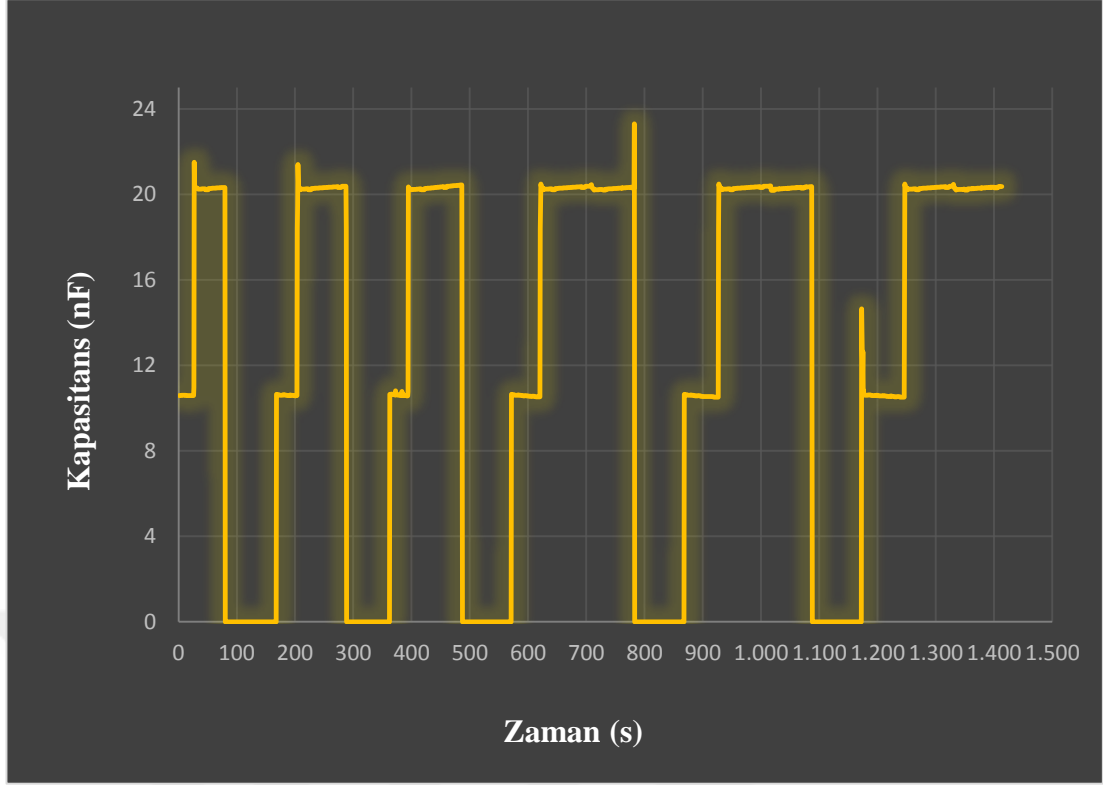
Üretilen aygıtın tepki süresinin literatürdeki nano aralıklı dikey aygıtlarla yapılan çalışmalara göre daha hızlı olduğu görülmüştür [34]. Netice olarak kararlılık testi sonrası üretilen aygıtın tepki verme süresi ve tolerans bandı gibi değerlerine bakıldığında yerinde bakım sensör çalışmaları adına umut verici olduğu görülecektir.



Şekil 3.2. 50 kHz frekans değerinde 1200 saniye süreyle yapılan A_2 aygıtına ait kapasitans (C_p)'ın zamana bağlı değişimin gösteren tepki süresi grafiği (60-75 saniye aralığı ölçüm grafiği)

3.1.2. Tekrarlanabilirlik testleri

Aygıt karakterizasyonunda incelenen bir diğer parametre aygıtın tekrarlanabilir ölçümler verebildiğinin gösterilmesidir. Bu tez çalışmasında aygıtın tekrarlanabilirliğini test etmek için kuru ve sulu ölçümler 6 kez arka arkaya yapılmıştır. Literatürde tekrarlanabilirlik ölçümleri için yapılan çalışmalarda genellikle 5-7 kez tekrarlanabilirlik gösterilmiştir [29].



Şekil 3.3. A₂ aygıtının kuru ve saflaştırılmış su ile yapılan 6 saykıl kapasitans (C)- zaman (s) grafiği

Tekrarlanabilirlik ölçümü prop istasyonunda aygıtın elektrotlarına prop uçları dokundurulduktan sonra keithley programından başlatılır. Bir süre kuru ölçüm alındıktan sonra mikropipet yardımıyla aygıtın tam üstüne saflaştırılmış su damlatılır. Tepki süresi sonrası sulu ölçüm kapasitansının sabitlendiği görülür ve bir süre ölçüm devam ettirilir. Prop istasyonunun haznesi indirilerek prop uçlarının aygıttan ayrılması sağlanır. Ancak bilgisayar ölçüm almaya devam etmektedir. Prop uçları boşata olduğundan femtofarad veya pikofarad seviyesinde gürültü sinyalleri kaydedilmeye devam edilirken aygıt haznedeki azot tabancasıyla belli bir uzaklıktan ve belli bir süre kurutulur. Aygıtın hazne üzerindeki yeri, azot tabancasının mesafesi ve azotla kurutma süresi her saykılta tekrar edileceğinden sabit olmalarına dikkat edilmelidir. Kurutulan aygıt tekrar hazneye konularak aynı prosedür arka arkaya uygulanarak 6 saykıl elde edilir. Saykılar arasında grafiğin görünümünü açısından benzer süreler uygulanmaya gayret edilmelidir.

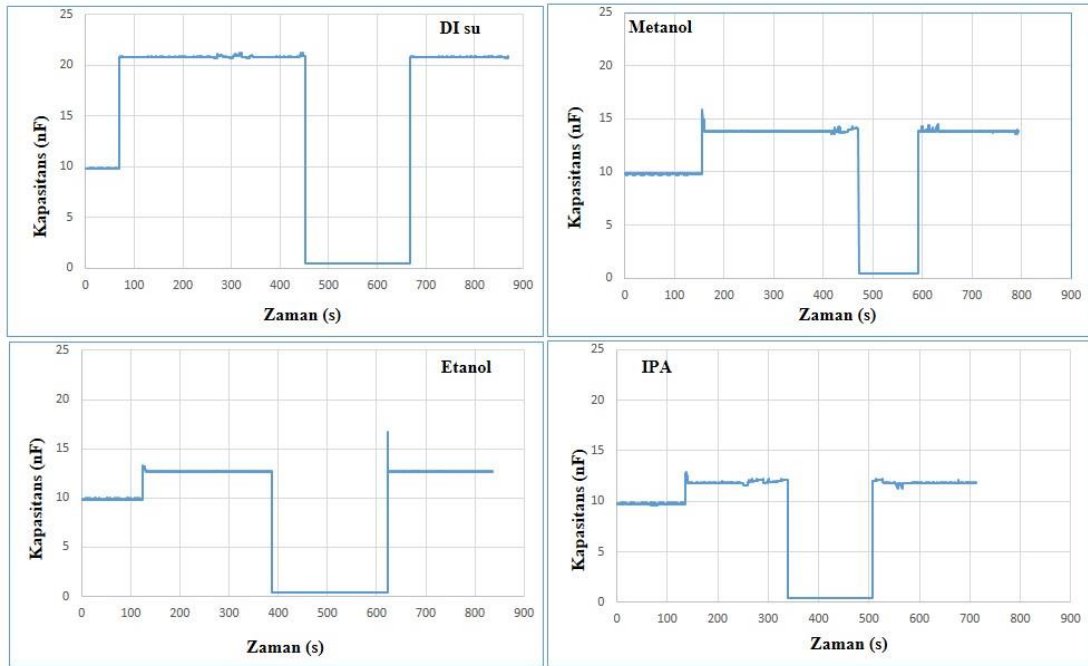
Bu tez çalışmasında bir fabrikasyonda alttaş üzerinde 82 ayrı aygıt üretilmiştir. Aygıtların arasında boyut farkları vardır. Fabrikasyon sırasında karşılaşılan bazı zorluklar sebebiyle maalesef tüm aygıtlar rantabl çalışmamaktadır. Düzgün çalışan ve güvenilirlik testlerini geçen aygıt üretebilmek için onlarca fabrikasyon, binlerce ölçüm gerekebilir. Güvenilirlik testleri pek çok aygıt üzerinde başarıyla uygulanmıştır. Üretilen aygıtlardan güvenilirlik testlerini başarıyla geçen aygıtlar solvent ayırt edilmesinde kullanılarak aygıtların ayırt edicilik hassasiyetleri istatistiksel metotlarla hesaplanmıştır.

3.2. Üretilen sensörlerin farklı solventleri dielektrik katsayısına göre ayırt etmesi

Çizelge 3.2. Ölçümleri yapılan solventlere ait dielektrik katsayılarının tablosu [73,76]

Madde-Solvent	Sıcaklık (°F)	Dielektrik sabiti (ϵ_r)
Damıtılmış su	68	80,4
Metanol	68	33,1
Etanol	77	24,3
Izopropanol	68	18

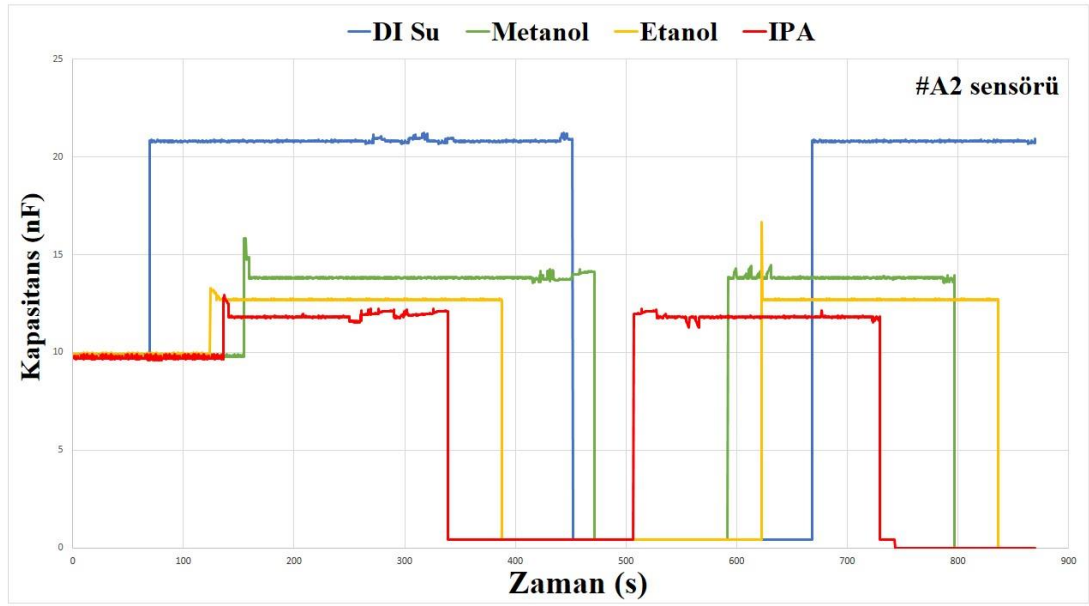
Güvenilirlik testleri yapılan dört adet farklı sensör kullanılarak dört farklı sıvı için sensörlerin ayırt ediciliği araştırıldı. Araştırmalarda, güvenilirlik testlerini tamamlayan A₂, B₅, C₃, ve F₇ isimleri verilen sensörlerle saflaştırılmış su, metanol, etanol ve izopropanol solventleri ölçülmüştür. Ölçümler, her bir sensör için solventlerin ayrı ayrı damlatılması ve kapasitansın zamana göre değişiminin kaydedilmesi şeklinde yapıldı.



Şekil 3.4. A₂ sensöründen alınan 4 farklı solvente ait kapasitans (C)-zaman (s) grafikleri

A₂ aygıtı ile yapılan solvent ölçümleri şekil 3.5'te ayrı ayrı gösterilmiştir. Alınan ölçümler aygıt kuru haldeyken başlatılıp, bir süre sonra aygıtın üzerine solvent damlatılması ve bağlantının haznenin indirilmesiyle kesilip kurutma işlemi yapılarak ölçümün tekrarlanması şeklinde yapılmıştır. Aslında yapılan her bir ölçüm aygıt için iki saykılı tekrarlanabilirlik testi ve aynı zamanda da bir kararlılık testi mahiyetindedir. Grafikler parametre analizörü tarafından keithley programı yardımıyla grafik ve excell tablosu olarak kaydedilmektedir. Excell tablosu olarak

dışa aktarılabilen ölçüm değerleri yine excell programı yardımıyla çizdirilebilmektedir. Bu tez çalışmasında solventlerin dielektrik katsayılarıyla orantılı olarak aygıt tarafından ayırt edilebilirliği test edilmek istenmiştir. Alınan ölçüm değerleri excell programı yardımıyla tek grafik üzerine çizdirildiğinde solventlerin ayrışmaları görülmektedir (Şekil 3.5.). Ölçüm sırasında, gerek gürültü faktörü, gerekse iyon etkisi gibi etmenlerin grafikte dalgalanmalara sebep olduğu düşünülmektedir. Grafikte dikkat çeken ani yükselmelerin sebebi ise, solvent damlatılması sırasında prop istasyonuna yaklaşıldığında oluşan temaslarla, vakum haznesinin indirilip kaldırılması sırasındaki temaslardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca ölçüm ortamındaki ışık, elektromanyetik dalgalar yayan cihazların varlığı da gürültüye sebep olmaktadır.

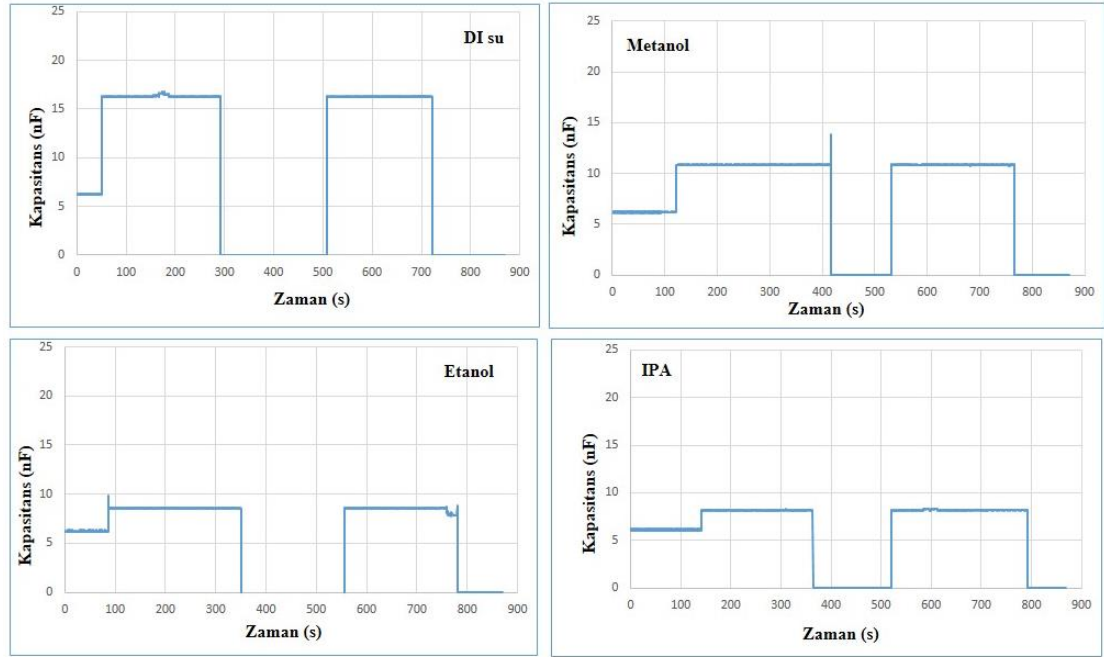


Şekil 3.5. A₂ sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi

Şekil 3.5. solventlerin çok açık şekilde ayırt edilebildiğini ortaya koymaktadır. Dielektrik katsayısı 80 olan saflaştırılmış su grafikte 20 nF kapasitansla en üstte bulunmaktadır. Dielektrik katsayısı 33 olan metanol 13 nF civarı kapasitans oluşturarak suyun altında yer alır. Üçüncü sırada yerleşen etanol 12 nF civarı bir

kapasitans oluşturur ve 24,3 olan dielektrik katsayısına uygun yerleşim yapar. Grafiğin en altında yerleşen IPA'nın kapasitans değeri 11 nF civarındadır ve solventler arasındaki en düşük dielektrik katsayıya sahip olarak en alta yerleşmiştir. Solventleri ayırt edebilme yeteneğine sahip sensörler, bu tez çalışmasının hedeflerinden birini yerine getirmesine vesile olmuştur.

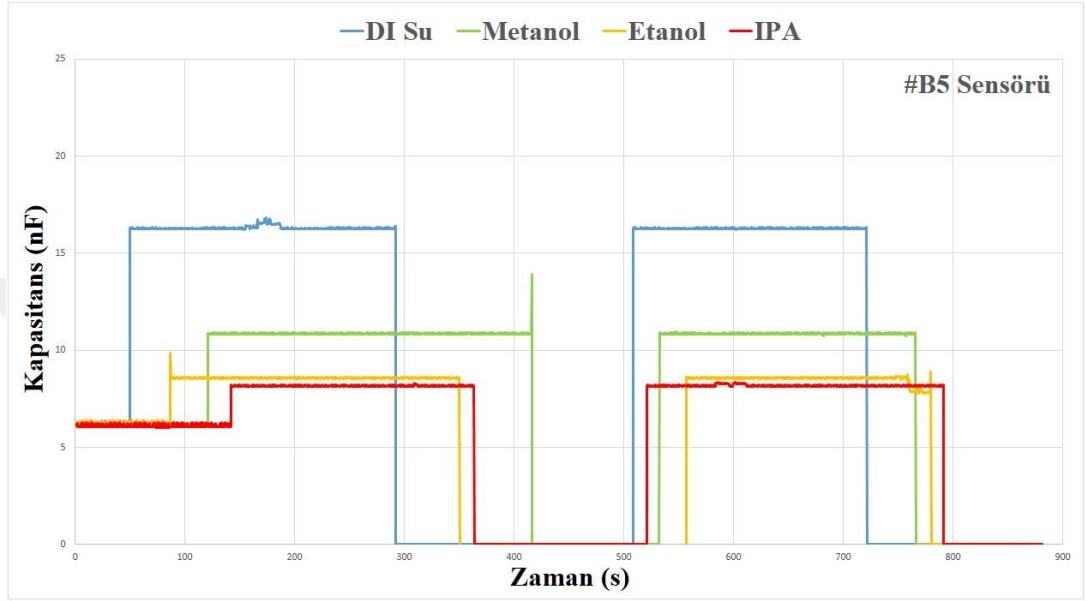
Aynı şekilde diğer sensörlerle de ayırt edicilik çalışması yapılmıştır. Alınan kapasitans (C)'nin zaman (s)'a göre değişim değerleri kullanılarak her bir aygıt ve her bir solvent için ayrı ayrı C-t grafikleri çizdirilmiştir. Her bir aygıtın ayırt ediciliğini göstermek üzere. Aygıtla yapılan 4 farklı solventin ölçümleri aynı grafikte gösterilmiştir.



Şekil 3.6. B₅ aygıtından alınan 4 farklı solvante ait kapasitans (C)- zaman (s) grafikleri

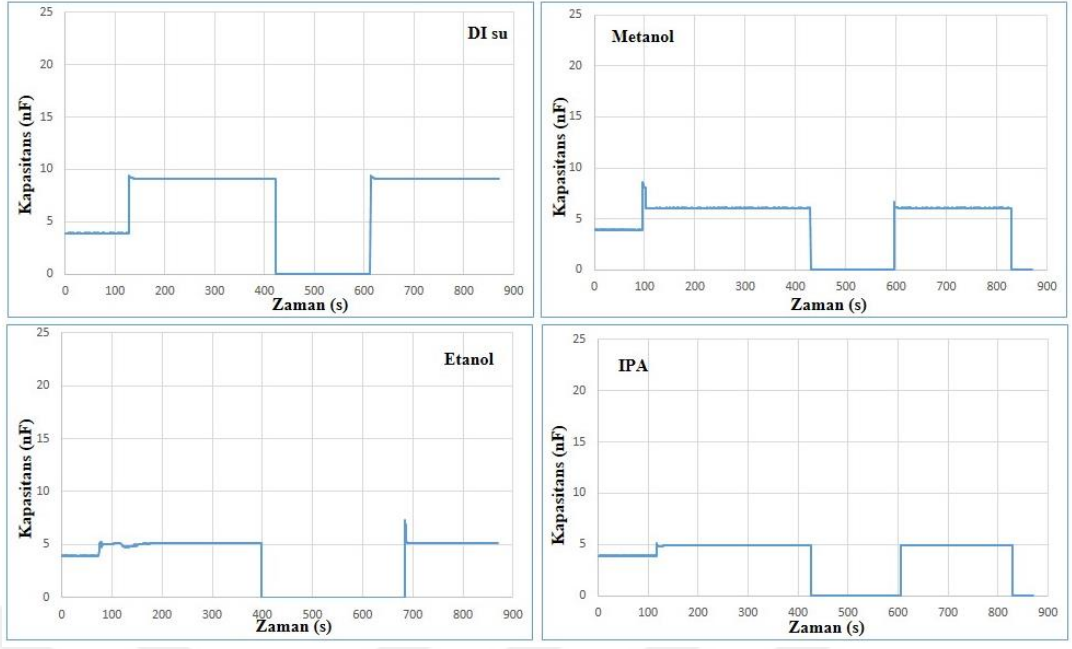
B₅ sensörü de A₂ sensörü gibi solventler için iyi bir ayırt edicilik ortaya koymuştur. Şekil 3.7.'de verilen ve B₅ sensörü ölçümlerini üst üste gösteren grafikte solventlerin ayrışmaları görülebilmektedir. B₅ sensörü A₂ sensörü ile

karşılaştırıldığında ise etanol ve IPA ölçümlerinin birbirine yakınlaştığı görülmektedir. Ölçümün 750 s. den sonraki değerlerinde ise etanol ölçümünün kısa bir süre IPA ölçümünün altına düştüğü görülmüştür. Bu düşüş miktarı 1 nF'dan daha küçük değerlerde bir dalgalanma olup gürültü formatında olduğu değerlendirilmektedir.

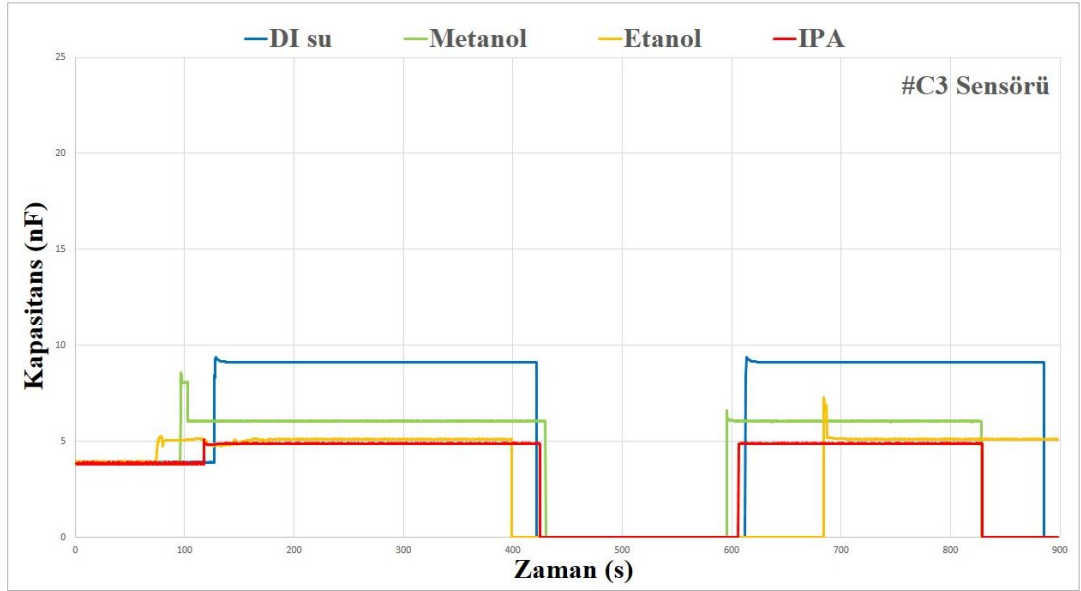


Şekil 3.7. B₅ sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi

C₃ sensörünün kuru kapasitans değeri 3,9 nF civarındadır. Solventler damlatıldığında kapasitansta artış olmakta fakat artış oranı dielektrik katsayısına bağlı olarak özellikle etanol ve IPA için birbirine yakın olmaktadır.

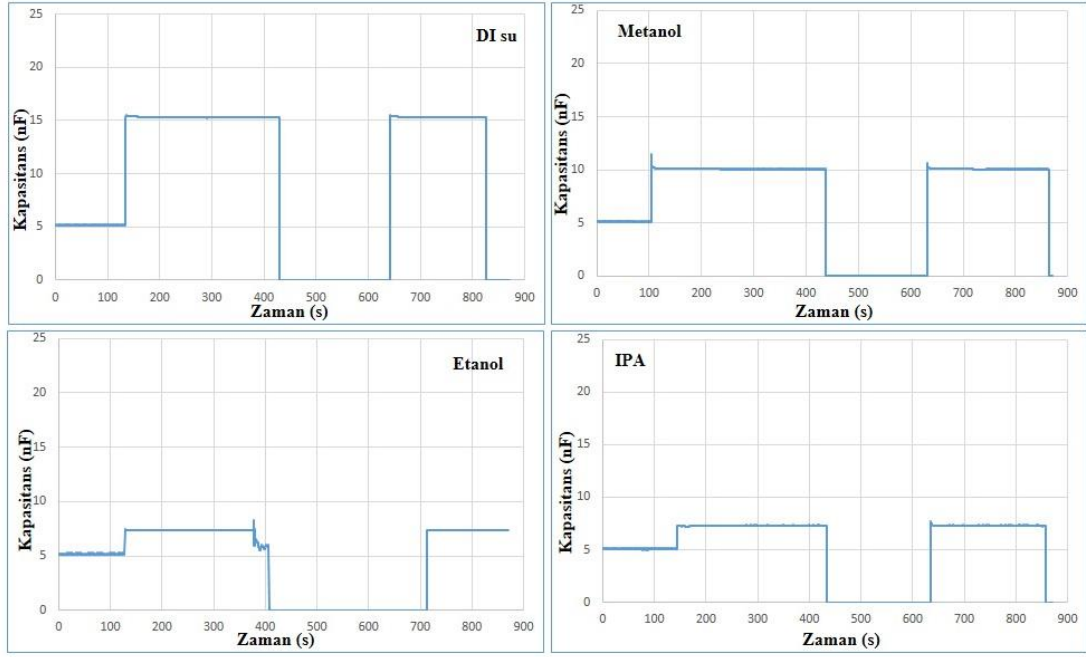


Şekil 3.8. C₃ aygıtından alınan 4 farklı solvante ait kapasitans (C)-zaman (s) grafikleri



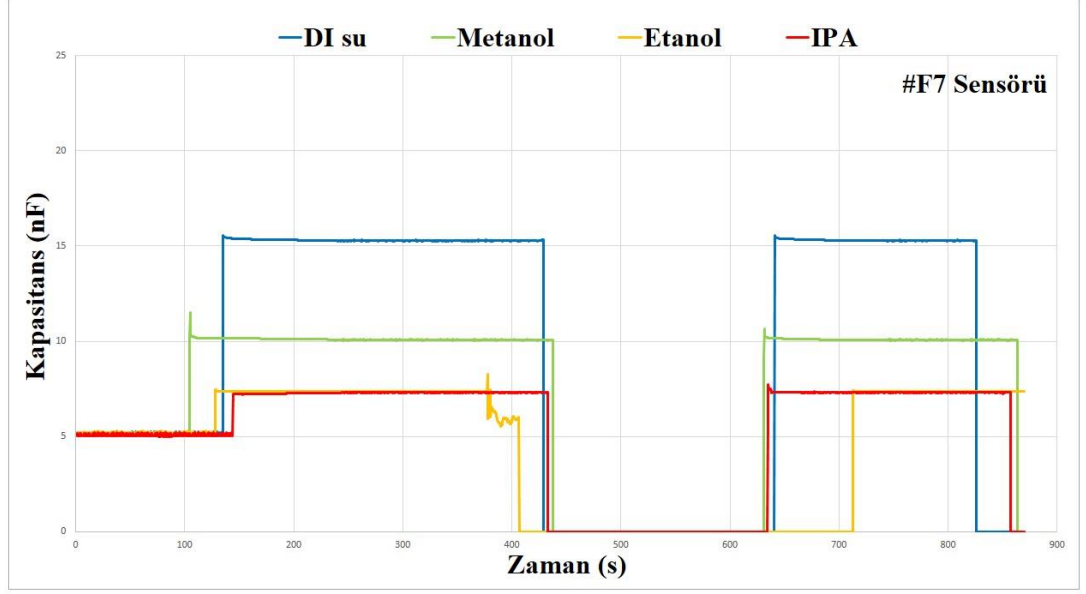
Şekil 3.9. C₃ sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi

Solvent damlatılarak C₃ sensörüyle alınan kapasitans değerleri Şekil 3.9.'da üst üste çizdirilmiştir. Sensörün solventleri ayırt ediciliği görülmektedir.



Şekil 3.10. F₇ aygıtından alınan 4 farklı solvente ait kapasitans (C)- zaman (s) grafikleri

F₇ sensörü ile yapılan ölçümler tüm solvent ölçümleri arasında en gürültüsüz değerler olarak görülmektedir. Fakat F₇ sensörünün dielektrik katsayısı birbirine yakın olan etanol ve IPA solventlerini ayırt ediciliği zayıf kalmıştır. Bunun sebebi nano aralığın deformasyonu, azot tabancasının etkisiyle üst elektrotun bükülerek nano aralığın küçülmesi olabilir. Dolayısıyla etanol yeterince toplam kapasitansa etki edememiş olabilir.



Şekil 3.11. F7 sensörüyle yapılan solvent ölçümlerinin aynı grafik üzerinde gösterimi

3.3. Sensörlerin algılama hassasiyetinin istatistiksel yöntemlerle hesaplanması

Sensörlerin algılama hassasiyetleri araştırıldı. Dikey yapılı nano aralıklı biyosensörlerin geliştirilmesi hedefine matuf üretilen sensörlerin hassasiyetlerinin literatürde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre gelişmiş olduğu kanıtlandı. Hassasiyet basit doğrusal regresyon analizi yaparak tespit edilebilmektedir. Regresyon katsayısı IBM SPSS programı tarafından hesaplanmaktadır. Ölçülen kapasitans değerlerinin ağırlıklı ortalamaları hesaplanarak, solventin dielektrik katsayısına karşılık aynı solventin 4 farklı sensörde yapılan kapasitans ölçümlerinin ağırlıklı ortalaması grafik üzerinde kesiştirilerek 4 nokta elde edilir. Bu noktalardan geçen uyum doğrusu çizilir. SPSS programı çizilen doğrunun katsayısını 117 pF olarak, sabit değerini de 5,994 nF olarak hesaplamıştır. Katsayı ve sabit değeri doğru denkleminde yerleştirdiğimizde uyum doğrusunun denklemini $y = 0,117x + 5,994$ olarak verebiliriz. Bu denklemden birim miktardaki dielektrik katsayısı değişimine karşılık sensörün vereceği kapasitans değerini 117 pF hassasiyetle tahmin etmek mümkündür.

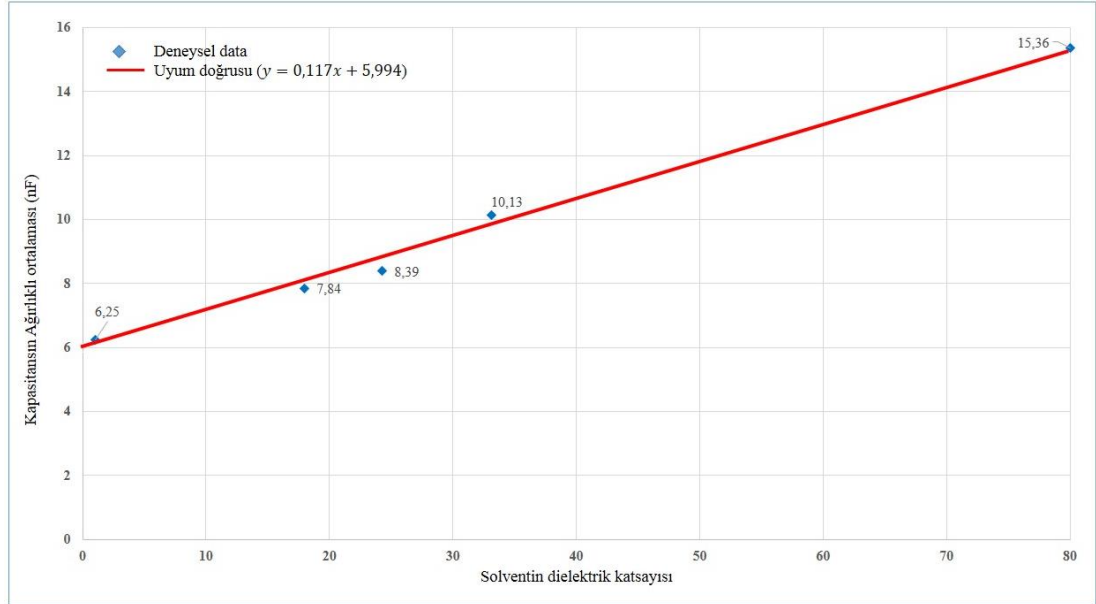
Çizelge 3.3. Sensörlerden alınan farklı solventlere ait kapasitans (nF olarak) değerleri ve ölçülen kapasitansın hassasiyet belirlemede kullanılacak ağırlıklı ortalamaları

Aygıt		#A2	#B5	#C3	#F7	Ort.	Ağırlıklı ortalama
DI su ($\epsilon_r=80,4$)	Ölçüm sayısı	2144	1699	2105	1789		
	En düşük	20,65	16,22	9,12	15,25		
	En yüksek	20,98	16,8	9,3	15,54		
	Ortalama	20,81	16,28	9,128	15,3	15,37	15,36286674
Metanol ($\epsilon_r=33,1$)	Ölçüm sayısı	1939	1973	2087	2079		
	En düşük	13,56	10,74	6,01	10,01		
	En yüksek	14,88	10,96	6,2	10,18		
	Ortalama	13,84	10,85	6,06	10,08	10,2	10,13200668
Etanol ($\epsilon_r=24,3$)	Ölçüm sayısı	1762	1742	1869	1733		
	En düşük	12,65	8,31	5	7,35		
	En yüksek	13	8,89	5,2	7,49		
	Ortalama	12,7	8,57	5,11	7,37	8,43	8,391379116
IPA ($\epsilon_r=18$)	Ölçüm sayısı	1569	1836	1978	1901		
	En düşük	11,5	8,12	4,83	7,19		
	En yüksek	12,69	8,34	4,98	7,45		
	Ortalama	11,85	8,17	4,89	7,3	8,05	7,844932729

Bu tez çalışmasında üretilen aygıtların algılama hassasiyetlerinin, literatürde bulunan çalışmalardan daha iyi olduğu görülmüştür [29].

Çizelge 3.4. IBM SPSS statistics 20 programıyla hesaplanan kapasitans (Cp)-dielektrik katsayısı değerlerini fit eden doğrusunun katsayı ve sabit değerini gösteren tablo

	Standart olmayan katsayılar		Standart katsayılar	t	Sig.
	B	Standart hata	Beta		
Sabit	5,994	,218		27,481	1E-4
Dielektrik katsayısı	,117	,005	,997	22,037	2E-4



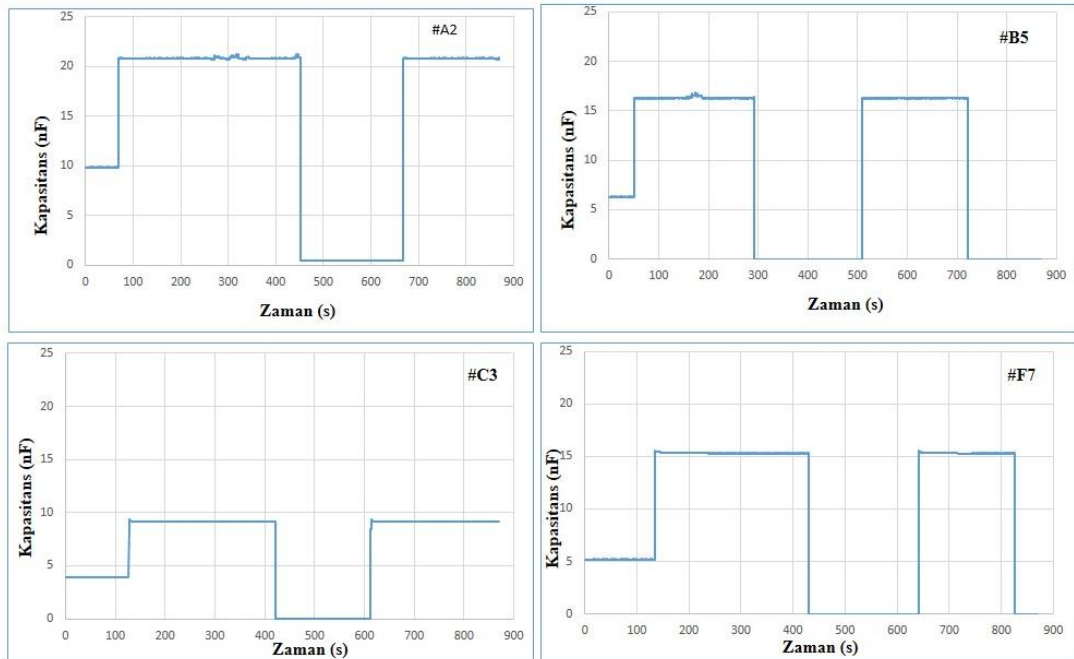
Şekil 3.12. Çizelge 3.3. te verilen solventlere ait kapasitans ağırlıklı ortalamasının solventin dielektrik katsayısına bağlı deneysel değerleri ve doğrusal uyum çizgisi.

Sensör hassasiyetini ifade eden katsayının literatürdeki çalışmalara nazaran küçülmüş olması bu çalışmanın hedefine vardığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak bu çalışmayı, üretilebilecek çok daha hassas nano sensörler için bir basamak olarak görmek daha uygun olacaktır.

Sensör dizaynından fabrikasyona, nano aralık oluşturmaktan ölçüm sistemine kadar pek çok parametresi olan bu çalışmanın daha hassas sensörlerin geliştirilmesi için araştırmacılara yol gösterici olmasını temenni ederiz.

3.4. Farklı boyutlardaki sensörlerin hassasiyetlerinin karşılaştırılması

Sensör geometrisinin kapasitansa etkisini incelediğimiz bu bölümde dört farklı sensörün kuru ve su damlatılmış halde kapasitans ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümlere ait C-t grafikleri çizdirilmiştir (Şekil 3.13.)



Şekil 3.13. Dört farklı sensörle yapılan saflaştırılmış su ölçümleri.

Üretilen nano sensörlerin kuru halde (nano aralık hava ile dolu) yapılan kapasitans ölçümünde elde edilen kapasitansın sensörün boyutlarıyla ilişkisi vardır. Üretilen tüm sensörlerin dielektrik katmalarının kalınlığı sabit (21 nm) olduğundan kapasitans iki parametre ile değişmektedir. Birincisi nano aralığın büyüklüğüdür. Nano aralığın büyüklüğü eşdeğer devre modeline göre kapasitansa etki eder. Ancak tüm sensörler aynı alıtış üzerinde olduklarından aşındırma işlemleri tüm sensörler için aynı şartlarda gerçekleşmektedir. Dolayısıyla nano aralık ta sensörlerin kapasitans değerlerini etkileyen parametre olarak gözükmemektedir. O halde kapasitansın değerine etki eden asıl parametrenin elektrotların yüzey alanı olduğu söylenebilir. Yüzey alanı ile kapasitans arasında doğru orantı olduğundan yüzey alanı büyük olan sensörün kapasitansı büyük olacaktır.

Çizelge 3.5. Dört farklı aygıtla yapılan sulu ve kuru kapasitans ölçümlerinin oranlarını gösteren tablo

Aygıt		#A2	#B5	#C3	#F7	Ortalama	Ağırlıklı ortalama
DI su	Ölçüm sayısı	2144	1699	2105	1789		
	En düşük	20,65	16,22	9,12	15,25		
	En yüksek	20,98	16,8	9,3	15,54		
	Ortalama	20,81	16,28	9,128	15,3	15,37	15,36287
Kuru ölçüm	Ölçüm sayısı	248	176	455	484		
	En düşük	9,76	6,23	3,89	5,14		
	En yüksek	9,91	6,36	3,96	5,23		
	Ortalama	9,8	6,26	3,91	5,16	6,28	5,729017
Kapasitanstaki artışın sulu ölçüm değerine oranı		53	61,5	57,2	66,3	59,1	62,7

Çizelge 3.5'te dört farklı sensör için yapılan kuru ve su damlatılmış haldeki kapasitans ölçümleri üzerinden bir oranlama yapılmıştır. Bu oran kuru ve sulu ölçümler arasında farklı cihazları kıyaslayabilmek için çıkarılmıştır.

Kuru ölçüm sonuçlarına bakıldığında sensörlerin kapasitanslarının yüzey alanıyla orantılı olarak değiştiğini tespit ettik. Yüzey alanı büyük olan sensörün kapasitansı büyük olarak ölçülmüştür. Şekil 3.14. ise sensörlerin her birine su damlatıldığında kapasitanslarında oluşan artışa dair bir oran görebilmekteyiz. Bu oran %53 ile %66 arasındadır ve birbirine oldukça yakındır. Sensörler aynı süre aşındırıldıklarından dolayı nano aralıklarının birbirine yakın olması beklenmektedir. Oranların yakınlığı sensörlerin her birinin kendi içinde tutarlı olduğunu ortaya koymaktadır.



4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biyolojik algılama mekanizmaları içerisinde impedimetrik ölçüm metodu etiketsiz olması, ucuzluğu, nano boyutlarda uygulanabilirliği, çok düşük güçlerde çalışabilmesi ve elektronik sistemlere adapte olabirliği ile rakipleri arasında öne çıkmaktadır. Ancak empedans temelli ölçüm sistemlerinde sıvı ölçümü, uygulanan elektrik alandan dolayı oluşan elektriksel çift katman etkisi sebebiyle sağlıklı yapılamaz. İyonlar art arda iki perde oluşturarak analitlerin tespitini zorlaştırır. Elektriksel çift katmanın perdeleme etkisinin yüksek frekans (>100 kHz) kullanarak bertaraf edilebileceği ifade edilse de yüksek frekanslarda ortaya çıkan parazitik etkiler ve yüksek maliyet gibi dezavantajları olacağından tercih edilmez. Nano aralıklı sensörler bu problemi büyük ölçüde halledebilmektedir. Ayrıca nano aralıklı dizayn sensörün çok az miktarlarda analitle ölçüm yapabilmesine imkan vermektedir.

Bu tez çalışmasında dikey yapılı kapasitif nano-biyosensörlerin dizaynı, fabrikasyonu, karakterizasyonu ve solvent algılama deneyleri uygulanmış ve üretilen nano aralıklı sensörlerin solvent ayırt ediciliği gösterilmiştir. Sensörlerin algılama hassasiyetlerinin artırılması araştırılmış ve literatürdeki hassasiyet değerlerinin üzerine çıkılarak daha hassas sensörlerin üretimi sağlanmıştır. Algılama hassasiyetinin optik algılama yapabilen ticari versiyonlara sahip rakip sensörlerle karşılaştırılabilir ölçülerde olduğu söylenebilir. Nano aralıklı sensörlerin etiketsiz oluşu, düşük maliyetli ve tasarruflu cihazlar oluşu, nano aralıklı sensörlerin ticari sensör yarışına dahil olacağını vadetmektedir. Üretilen nano-biyosensörler düşük frekans değerlerinde çalışabilmektedir. Sensör karakterizasyonu 50 kHz frekans değerinde yapılmıştır. Geliştirilen etiketsiz nano-biyosensörler 10 mV değerinde çalışabildiğinden güç sarfiyatları düşüktür.

Sensörlerin kararlılık ve tekrarlanabilirlik testleri yapılarak sensörlerin güvenilirlikleri ispat edilmiş ve yapılan ölçümlerle üretilen nano sensörlerin, saflaştırılmış su, metanol, etanol ve IPA solventlerini dielektrik katsayısına göre ayırt edebildiği çok açık şekilde ortaya koyulmuştur. Dielektrik katsayısı 80 olan saflaştırılmış su grafikte 20 nF kapasitansla en üstte bulunmaktadır. Dielektrik katsayısı 33 olan metanol 13 nF civarı kapasitans oluşturarak suyun altında yer alır. Üçüncü sırada yerleşen etanol 12 nF civarı bir kapasitans oluşturur ve 24,3 olan

dielektrik katsayısına uygun yerleşim yapar. Grafiğin en altında yerleşen IPA in kapasitans değeri 11 nF civarındadır.ve solventler arasındaki en düşük dielektrik katsayıya sahip olarak en alta yerleşmiştir. Solventleri ayırt edebilme yeteneğine sahip sensörler, bu tez çalışmasının hedeflerinden birini yerine getirmesine vesile olmuştur.

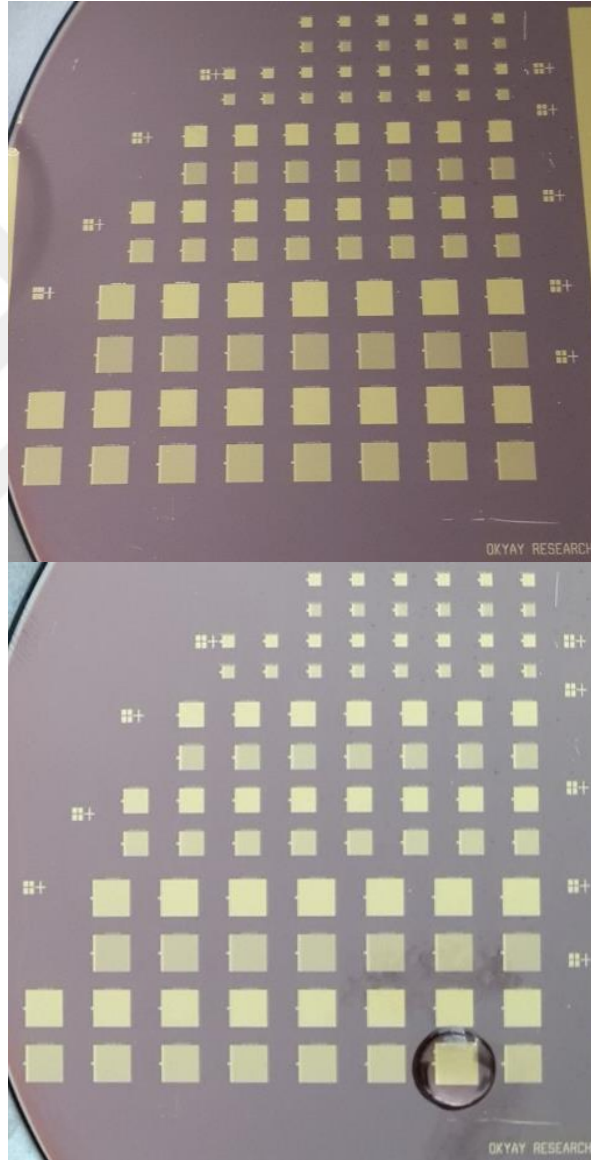
Sensörlerin ölçtüğü değerler ve solventlerin dielektrik katsayıları kullanılarak basit doğrusal regresyon yöntemi uygulanmış ve dielektrik katsayısındaki birim miktardaki değişikliğe karşılık kapasitans değerindeki değişim 117 pF olarak hesaplanmıştır. Dikey yapılı nano aralıklı biyosensörlerin geliştirilmesi hedefine matuf üretilen nano sensörlerin hassasiyetlerinin literatürde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre gelişmiş olduğu kanıtlanmıştır [29]. Hassasiyet basit doğrusal regresyon analizi yaparak tespit edilebilmektedir. Regresyon katsayısı IBM SPSS programı tarafından hesaplanmaktadır. Ölçülen kapasitans değerlerinin ağırlıklı ortalamaları hesaplanarak, solventin dielektrik katsayısına karşılık aynı solventin 4 farklı sensörde yapılan kapasitans ölçümlerinin ağırlıklı ortalaması grafik üzerinde kesiştirilerek 4 nokta elde edilir. Bu noktalardan geçen uyum doğrusu çizilir. SPSS programı çizilen doğrunun katsayısını 117 pF olarak, sabit değerini de 5,994 nF olarak hesaplamıştır. Katsayı ve sabit değeri doğru denklemine yerleştirdiğimizde uyum doğrusunun denklemini $y = 0,117x + 5,994$ olarak verebiliriz. Bu denlemden birim miktardaki dielektrik katsayısı değişimine karşılık, sensörün vereceği kapasitans değerini 117 pF hassasiyetle tahmin etmek mümkündür. Sensör hassasiyetini ifade eden katsayının literatürdeki çalışmalara nazaran küçülmüş olması bu çalışmanın hedefine vardığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak bu çalışmayı, üretilebilecek çok daha hassas nano sensörler için bir basamak olarak görmek daha uygun olacaktır.

Sensör dizaynından fabrikasyona, nano aralık oluşturmaktan ölçüm sistemine kadar pek çok parametresi olan bu çalışma daha hassas sensörlerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Daha ince dielektrik katman, yapılacak farklı dizaynlar, nano aralık uzunluğunun arttırılması hassasiyet arttırma çalışmaları için yeni ufuklar olabilir.

Farklı boyutlarda üretilmiş olan dört farklı sensörle yapılan kuru ve sulu ölçüm sonuçları arasındaki sensörlerin kapasitans değişimlerinin sulu ölçüm değerine oranı hesaplanmış ve değişim miktarının %53 ile %66 değerleri arasında olduğu

görülmüştür. Farklı boyutlardaki sensörlerin algılama hassasiyetlerinin farklı olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir.

Bu çalışma nano-biyosensörlerin algılama hassasiyetlerinin geliştirilebilir olduğunu göstermiştir. Hassasiyetin artırılabilir olmasının, özellikle sağlık alanında kullanılan biyosensörler bakımından umut verici olduğu düşünülmektedir. Sensörün bir mikro-akışkan sistemi ve uygun, ucuz ticari bir çip ile entegrasyonu sayesinde çok hızlı algılama yapabilen yerinde bakım hedeflerine yönelik biyosensörler dizayn edilebilir.



Şekil 4.1. Üretilen aygıtların görüntüleri

KAYNAKLAR

- [1] J. S. Daniels and N. Pourmand, Label-Free Impedance Biosensors: Opportunities and Challenges, *Electroanalysis*, 19 (12): 1239-1257, 2007.
- [2] D. Therriault, Biosensors: Filling the gap, *Nature Nanotechnology*, 2 (7): 393-394, 2007.
- [3] *Birds and the war*, 33. Skeffington & Son, London, 1919.
- [4] Anonim, <https://leventerturk1961.files.wordpress.com/2014/08/093.jpg> (Erişim tarihi: 03-08-2015)
- [5] Ö. Hasançebi, Biyosensör hazırlamada enzim kaynağı olarak değerlendirilmek üzere bazı bitkisel dokuların incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne, 2008.
- [6] Huanicki, A., Glab, S., Ingman, F., IUPAC Discussion Paper, Commission, 1, 1989.
- [7] Bloor, D. , Movaghar, B. , Conducting polymers. *IEEE Proceedings*, 130, 225-232, 1983.
- [8] X. Meng, Y. Zhang, C. Meng, W. Pang, in *Proc. 9th Int. Zeolite Conf., Montreal 1992* (Eds: R. Ballmoos, J. B. Higgins, M. M. J. Treacy), Butterworth-Heinemann 1993.
- [9] E. Miland, vd., 1996; A. S. Kuwabata, T. vd., 1998; Y.-Q. Zhang, vd. 1998; H. Frebel, vd., 1997; S. Uchiyama and H. Sakamoto., 1997; Dobay, G. vd., 1999; M. Shaolin., 1997, Hunor Sántha., 2003.

- [10] Buck R. P., Biosensor technology: fundamentals and applications, Marcel Dekker Inc., 1990.
- [11] M. Çubukcu, Nanokompozitler ve Elektrokimyasal Biyosensör Uygulamaları. Yüksek lisans tezi, Muğla Üniversitesi, Muğla, 2008.
- [12] Cha, G.S., Meyerhoff M.E., Enzyme electrode-based differential potentiometric cell with enhanced substrate sensitivity, *Electroanalysis*, 1: 205-211, 1989.
- [13] A. Taşkıran, Karbon nanotüp (CNT) temelli karbon pasta elektrotların ksantin biyosensöründe transdüser olarak kullanımı bitirme tezi, Muğla Üniversitesi, Muğla, 2007.
- [14] Anonim, Globocan 2008, <http://www.iarc.fr/>. (Erişim tarihi: 23-08-2015).
- [15] Şengelen M., Kanserde korkutan tablo, <http://www.mynet.com/>. (Erişim tarihi: 23-08-2015).
- [16] Soper S.A., Brown K., Ellington A., Frazier B., Garcia-Manero G., Gau V., Gutman S.I., Hayes D.F., Korte B., Landers J.L., Larson D., Ligler F., Majumdar A., Mascini M., Nolte D., Rosenzweig Z., Wang J., Wilson D. Point-of-care biosensor systems for cancer diagnostics/prognostics, *Biosensors and Bioelectronics*, 21 (10): 1932–1942, 2006.
- [17] Leaf C., Why We're Losing The War On Cancer (And How To Win It), *Fortune*, 149 (84): 76–82, 2004.
- [18] Mousa S., Biosensors: the new wave in cancer diagnosis, *Nanotechnology, Science and Applications*, 1-10, 2010.
- [19] Tothill I.E., Biosensors for cancer markers diagnosis, *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 20 (1): 55–62, 2009.

- [20] Çete, S., Yaşar, A., Arslan, F., An amperometric biosensor for uric acid determination prepared from uricase immobilized in polypyrrole film, *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology.*, 34, 367-380, 2006.
- [21] Turner A.P.F., *Biosensors--Sense and Sensitivity*, Science, 290 (5495): 1315-1317, 2000.
- [22] Buck R. P., Marcel Dekker Inc., *Biosensor technology: fundamentals and applications*, 1990.
- [23] Thompson I.M., Donna K.P., Phyllis J.G., Catherine M.T., P.H., Lucia M.S., Howard L.P., Lori M.M., Leslie G.F., Scott M.L., Crawford E.D., John J.C. , Charles A.C., Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter, *New England Journal of Medicine*, 351 (14): 1470–1470, 2004.
- [24] Määttänen L., Auvinen A., Stenman U.H., Tammela T., Rannikko S., Aro J., Juusela H., Hakama M., Three-year results of the finnish prostate cancer screening trial, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, 93 (7): 552–553, 2001.
- [25] Hall, E.A.H., *Biosensors. biosensors in context*, Open university Press, İngiltere, 1: 3-30, 1990.
- [26] Kılınç, M.E., Enzime dayalı elektrokimyasal biyosensörlerin mediyatör kullanarak tasarımı, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 9-10, 1996.
- [27] Erdem, A., Genosensor technology for electrochemical sensing of nucleic acids by using different transducers, *Comprehensive Analytical Chemistry*, 19 (49): 403-411, 2007.
- [28] Telefoncu, A., *Biyoreseptör İmmobilizasyonu, Biyosensörler, Biyokimya Lisans Üstü Yazokulu, Kuşadası*, s. 42-61, 1999.

- [29] O. Hanođlu, Nanogap based label-free impedimetric biosensors for point-of-care and early cancer detection. Yüksek lisans tezi, Bilkent Üniversitesi, Ankara, 2012.
- [30] Coulet, P.R., What is a Biosensor?, Biosensor principles and Applications, (Editörler: Blum, L.J., Coulet, P.R.), Marcel Dekker Inc., New York, 1; 1-6, 1991.
- [31] Anık Kırgöz, U., Timur S., Wang J., Telefoncu A., Xanhine oxidase modified glassy carbon paste electrode, *Electrochemistry Communications*, 6: 913-916, 2004.
- [32] Clark, L.C., Lyons, C., Electrode System for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery. *Ann. NY Acad. Sci.* 102, 29-45, 1962.
- [33] Updike, S.J., Hicks, G.P., The Enzyme Electrode. *Nature*, vol. 214, pp. 986-988, 1967.
- [34] M. Yüksel, Protein algılamasına yönelik nano-biyosensörlerin yeni malzeme ve tekniklerle geliştirilmesi, Doktora tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, 2012.
- [35] Chambers J.P., Arulanandam B.P., Matta L.L., Weis A., Valdes J.J., Biosensor recognition elements, *Curr. Issues Mol. Biol.*, 10 (1-2): 1-12, 2008.
- [36] Lewenstam, A., Maj-Zurawska, M., Hulanicki, A., Application of ion-selective electrodes in clinical analysis, *Electroanalysis*, 3: 727-734, 1991.
- [37] Gooding J.J., Biosensor technology for detecting biological warfare agents: Recent progress and future trends, *Analytica Chimica Acta* 559: 137-151, 2006.

- [38] Chambers J., Delivery of therapeutics to the central nervous system , Current Issues of Molecular Biology, 10: 1-10, 2009.
- [39] D., Çökeliler, Alfatoksin Tayini İçin Plazma Polimerizasyon Yöntemi ile Kütle Hassas İmmünoşensör Hazırlanması, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
- [40] Xu Jing-Juan, Zhao W., Luo Xi-Liang, Chen Hong-Yuan, A sensitive biosensor for lactate based on layer-by-layer assembling MnO₂ nanoparticles and lactate oxidase on ion-sensitive field-effect transistors, Chem. Commun., 792-794, 2005.
- [41] Neumeister, J., Thum, R. ve Lüder, E., A SAW delay-line oscillator as a high-resolution temperature sensor, Sens. Actuators A, 670: 21-23, 1990.
- [42] Guanxiong L., Shouheng S., Wilson R. J., White R. L., Pourmand N., Wang S.X., Spin valve sensors for ultrasensitive detection of superparamagnetic nanoparticles for biological applications, Sensors and Actuators A 126: 98-106, 2006.
- [43] Süslü A., Özdemir M., Tekmen Ç., Çelik E., Cöcen Ü., Gümüş Katkılı TiO₂ Nanofiberlerin Elektro-Eğirme Yöntemi ile Üretilmesi ve Karakterizasyonu, Anadolu University Journal of Science and Technology, 10 (1): 277-284, 2009.
- [44] Cooper M.A., Label-free screening of bio-molecular interactions, Anal Bioanal Chem, 377 (5): 834–842, Nov. 2003.
- [45] Fan X., White I.M., Shopova S.I., Zhu H., Suter J.D., Sun Y., Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: A review, Analytica Chimica Acta, 620 (1–2): 8–26, 2008.

- [46] Graham D.L., Ferreira H.A., Freitas P.P., Magnetoresistive-based biosensors and biochips, *Trends Biotechnol.*, 22 (9): 455–462, 2004.
- [47] Tondra M., Porter M., Lipert R.J., Model for detection of immobilized superparamagnetic nanosphere assay labels using giant magnetoresistive sensors, *Journal of Vacuum Science Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, 18 (4): 1125–1129, 2000.
- [48] Chen S.-H., Wu V.C.H., Chuang Y.C., Lin C.S., Using oligonucleotide-functionalized Au nanoparticles to rapidly detect foodborne pathogens on a piezoelectric biosensor, *Journal of Microbiological Methods*, 73 (1): 7–17, 2008.
- [49] An T., Kim K.S., Hahn S.K., Lim G., Real-time, step-wise, electrical detection of protein molecules using dielectrophoretically aligned SWNT-film FET aptasensors, *Lab on a Chip*, 10 (16): 2052-2056, 2010.
- [50] Daniels J.S., Pourmand N., Label-Free Impedance Biosensors: Opportunities and Challenges, *Electroanalysis*, 19 (12): 1239–1257, 2007.
- [51] Rife J.C., Miller M.M., Sheehan P.E., Tamanaha C.R., Tondra M., Whitman L.J., Design and performance of GMR sensors for the detection of magnetic microbeads in biosensors, *Sensors and Actuators A: Physical*, 107 (3): 209-218, 2003.
- [52] Forrer P., Tamaskovic R., Jaussi R., Enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of JNK, ERK, and p38 kinase activities, *Biol. Chem.*, 379 (8–9): 1101–1111, 1998.
- [53] Haab B.B., Methods and applications of antibody microarrays in cancer research, *Proteomics*, 3 (11): 2116–2122, 2003.

- [54] Taymaz ve Benli, Metanolün taşıtlarda enerji kaynağı olarak farklı kullanım yöntemlerinin incelenmesi, 22, 2009
- [55] Anonim, Etanol, <https://tr.m.wikipedia.org/wiki/Etanol> (Erişim tarihi: 11-09-2015)
- [56] Anonim, İzopropanol, <https://tr.m.wikipedia.org/wiki/Propanol> (Erişim tarihi: 11-09-2015)
- [57] Anonim, Regresyon analizi, <http://balikesir.ed.tr/uploads/2013/03/>, (Erişim tarihi: 08-09-2015)
- [58] Van T., Van N., Anh T., Toan T., Ngoc K., Hong D., Thanh H., Silicon nanowires prepared by thermal evaporation and their photoluminescence properties measured at low temperature. Adv. Nat. Sci., Nanosci. Nanotechnol. 2: 15-16, 2011.
- [59] Anonim, Thin Film Deposition Processes, Las Positas College, Vacuum Technology 60A & 60B, <http://lpc1.clpccd.cc.ca.us/lpc/tswain/chapt14.pdf> 171-212; 2002. (Erişim tarihi: 16-08-2015)
- [60] Kurt J.L. , E-gun, Thermal Evaporator Instructions, (Erişim tarihi: 04-13-2007)
- [61] Anonim, “Atomic Layer Deposition” Cambridge NanoTech Inc., 24 April 06, <http://www.cambridgenanotech.com/> (Erişim tarihi: 07-06-2015)
- [62] Anonim, Technology Backgrounder: Atomic Layer Deposition, IC Knowledge LLC, 24 April 06, www.icknowledge.com/misc_technology/Atomic%20Layer%20Deposition%20Briefing.pdf (Erişim tarihi: 07-06-2015).
- [63] Scotten W.J. , Photolithography. IC Knowledge LLC, 2008.

- [64] Rothschild, W. Horn M., Keast L.C., Kunz R., Liberman V., Palmateer C.S., Doran S.P., Forte A., Goodman R.B., Sedlacek J.H., Uttaro R.S., Corliss D., Grenvill A., Photolithography at 193 nm, *The Lincoln laboratory Journal*, 10 (1), 19-34, 1997.
- [65] Chen X., Guo Z., Yang G.M., Li J., Li M.Q., Liu J.H., Huang X.J., Electrical nanogap devices for biosensing, *Materials Today*, 13 (11): 28–41, 2010.
- [66] Nevill J.T., Di Carlo D., Liu P., Jeong K.H., Lee L.P., Detection of protein conformational changes with a nanogap biosensor, in *Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, 2005. Digest of Technical Papers. TRANSDUCERS '05. The 13th International Conference on*, 2: 1668-1671, 2005.
- [67] Morgan H., Green N.G., *AC Electrokinetic: Colloids and Nanoparticles*, 1st ed. Research Studies Pr, 2002.
- [68] Anonim, Charge Relaxation in Uniform Conductors, http://web.mit.edu/6.013_book/www/chapter7/7.7.html. (Erişim tarihi 03-08-2015).
- [69] Liang X.G., Chou S.Y., Nanogap Detector Inside Nanofluidic Channel for Fast Real-Time Label-Free DNA Analysis, *Nano Lett.*, 8 (5): 1472–1476, 2008.
- [70] Finot E., Bourillot E., Meunier-Prest R., Lacroute Y., Legay G., Cherkaoui-Malki M., Latruffe N., Siri O., Braunstein P., Dereux A., Performance of interdigitated nanoelectrodes for electrochemical DNA biosensor, *Ultramicroscopy*, 97 (1–4): 441–449, 2003.

- [71] Van Gerwen P., Laureys W., Huyberechts G., De Baeck M., Baert K.J., Varlan A., Sansen W., Hermans L., Mertens R., Nanoscaled interdigitated electrode arrays for biochemical sensors, in Solid State Sensors and Actuators, 1997. TRANSDUCERS '97 Chicago., 1997 International Conference on, 2: 907–910, 1997.
- [72] Liu B., Xiang J. , Tian J.H., Zhong C., Mao B.W., Yang F.Z., Chen Z.B., Wu S.T., Tian Z.Q., Controllable nanogap fabrication on microchip by chronopotentiometry, *Electrochimica Acta*, 50 (15): 3041–3047, May 2005.
- [73] Im H., Huang X.-J., Gu B. , Choi Y.K., A dielectric-modulated field-effect transistor for biosensing, *Nature Nanotechnology*, 2 (7): 430–434, 2007.
- [74] Schlecht U., Malavé A., Gronewold T.M.A., Tewes M., Löhndorf M., Detection of Rev peptides with impedance-sensors — Comparison of device-geometries, *Biosensors and Bioelectronics*, 22 (9–10): 2337–2340, 2007.
- [75] Ionescu-Zanetti C., Nevill J.T., Di Carlo D., Jeong K.H., Lee L.P., Nanogap capacitors: Sensitivity to sample permittivity changes, *Journal of applied physics*, 99 (2): 24305-24309 2006.
- [76] Spinke J., Liley M., Schmitt F.J., Guder H.J., Angermaier L., Knoll W., Molecular recognition at self-assembled monolayers: Optimization of surface functionalization, *The Journal of Chemical Physics*, 99 (9): 7012-7019, 1993.
- [77] A. royale des sciences Paris, *Histoire de l'Academie royale des sciences. De l'imprimerie royale*, 1788.
- [78] Anonim, Dielectric constants of various materials, <http://www.clippercontrols.com/pages/Dielectric-Constant-Values.html>. (Erişim tarihi: 05-06-2015).

- [79] D. K. Cheng, Field and Wave Electromagnetics, 2nd ed. Addison-Wesley, 1989.
- [80] Nevill, J.T., Impedance Spectroscopy-Based Biosensors, PhD, Bioengineering, University of California, Berkeley.
- [81] G. L. Bullard, H. B. Sierra-Alcazar, H. L. Lee, and J. L. Morris, Operating principles of the ultracapacitor, *Magnetics, IEEE Transactions on*, 25 (1): 102-106, Jan. 1989.
- [82] Z. Zhang, O. C. Thomsen, M. Andersen, J. D. Schmidt, and H. R. Nielsen, Analysis and Design of Bi-directional DC-DC Converter in Extended Run Time DC UPS System Based on Fuel Cell and Supercapacitor, In *Applied Power Electronics Conference and Exposition, 2009. APEC 2009. Twenty-Fourth Annual IEEE*, 714 –719, 2009.
- [83] V. Paladini, T. Donato, A. de Risi, and D. Laforgia, Super-capacitors fuel-cell hybrid electric vehicle optimization and control strategy development, *Energy Conversion and Management*, 48 (11): 3001–3008, Nov. 2007.
- [84] Anonim, Regresyon analizi, http://www.frekans.com.tr/tr_analizler.html. (Erişim tarihi: 08-09-2015)
- [85] Daniels J.S., Pourmand N., Label-Free Impedance Biosensors: Opportunities and Challenges, *Electroanalysis*, 19 (12): 1239–1257, 2007.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Neşet Gülener
Doğum Tarihi : 21/08/1977
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu

Lisans : Orta Doğu Teknik Üniversitesi 2004
Yüksek Lisans: Kırıkkale Üniversitesi 2011

Yayınları (SCI) : Ismail Bilican, Mustafa Tahsin Guler, Neset Gulener, Mustafa Yuksel, Sedat Agan. “Capacitive solvent sensing with interdigitated microelectrodes” Springer, Microsyst Technologies, DOI 10.1007/s00542-015-2617-1, 2015

Yayınları (Diğer) : Mustafa Yuksel, Oguz Hanoglu, Neset Gulener, M. Tahsin Guler, İsmail Bilican, Sedat Agan, Necmi Biyikli and Ali Kemal Okyay, “Nanogap Based Label-free Impedimetric Biosensors” 2nd International Congress on Biosensors”, 10-12 June 2015, Gediz University, Izmir, Turkey.