



Biyosensörler ve Tıpta Kullanım Alanları

Biosensors and their Medical Applications

Umut Kökbaş¹, Levent Kayrın¹, Abdullah Tuli¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, Adana, Turkey

ABSTRACT

Biosensors are sensor systems that are combined with biological systems. They consist of two main parts; one of them is biological recognition element and the other one is physicochemical transducer. Biological recognition element can be biocatalysts (enzyme, microorganism, tissue materials) or bioligands (antibodies, nucleic acids, lectins) that interact selectively with the target analyte. Transducer converts the physical response resulting from the interaction between the target analyte and biological recognition element into a measurable signal. Biosensors which provide monitoring biological and synthetic processes can be used besides medical measuring and analyzing, for environmental observations and controls, defense industry, agriculture, food and pharmaceutical industry. Thus, they have an important role in daily life. In this review, characteristics of biosensors that are used in medical measuring and analyzing have been determined and classifications of biosensors according different features that are found in literature are presented.

Key words: Biosensor, medical measurement, biomaterial, biomedical application.

ÖZET

Biyosensörler biyolojik sistemler ile kombine edilmiş sensör sistemleridir. Temel olarak ikisimden oluşmaktadırlar; bunlardan birincisi biyolojik algılayıcı, diğeri ise fizikokimyasal dönüştürücüdür. Biyolojik algılayıcı eleman hedef analit ile seçici olarak etkileşimde bulunan biyokatalizörler (enzim, mikroorganizma, doku malzemeleri) veya biyoligandlar (antikor, nükleik asit, lektin) olabilmektedir. Dönüştürücü ise hedef analit ile biyolojik algılayıcı arasındaki etkileşime bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel cevabı ölçülebilir bir sinyale dönüştürmektedir. Biyolojik ve sentetik süreçlerin izlenebilme ve anlaşılabilme olanağı sağlayan biyosensörler, tıbbi ölçüm ve analizlerin yanında, çevresel gözlem ve kontrollerde, savunma sanayinde, tarım, gıda ve ilaç endüstrilerindeki kullanım alanlarıyla hayatta



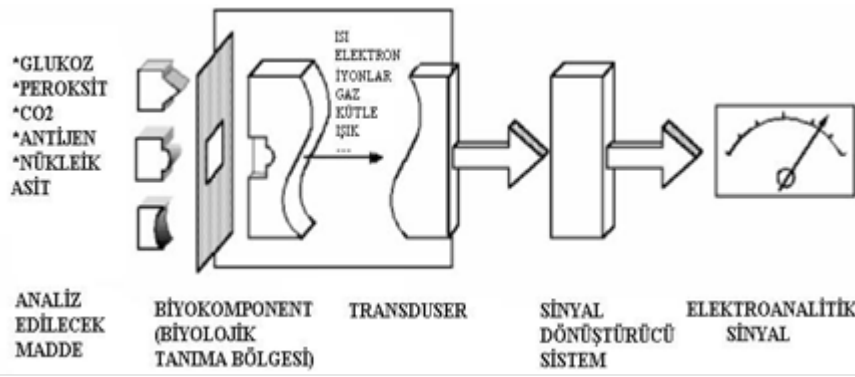
önemli bir role sahip olmaktadır. Bu derleme makalede tıbbi ölçüm ve analizlerde kullanılan biyosensörlerin karakteristikleri tanımlanmış ve literatürde yer alan değişik sınıflandırmalara yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyosensör, tıbbi ölçüm, biyomalzeme, biyomedikal uygulamalar.

Giriş

Biyosensörler fizikokimyasal analiz sistemleri ile biyolojik materyallerin birleştirilmesi ile oluşan analitik sistemlerdir. Biyosensörlerde biyolojik sistemin yüksek özgüllüğü ile fiziksel analiz sisteminin tayin duyarlılığı birleştirilmiştir. Çok sayıda biyoorganik molekül ve bazı inorganik moleküllerin analizinde kullanılmak amacıyla pek çok biyosensör geliştirilmiştir. Günümüzde biyosensörler, özellikle sağlık alanı başta olmak üzere; çevresel analizlerde, askeri sahada, gıda, farmasötik ve kimya endüstrilerinde kullanılmaktadır¹.

Bu derlemede günümüzde kullanılan geleneksel tıbbi ölçüm yöntemlerin yanında, yeni bir yöntem olarak biyosensörlerin çalışma prensibinin anlatımı amaçlanmış olup, geleneksel tıbbi ölçüm yöntemlerinden üstünlükleri tartışılacaktır.



Şekil.1. Biyosensör Bileşenlerinin Şematik Gösterimi²

Genel Bakış

Biyosensörler temel olarak; analiz edilecek maddenin biyosensör yüzeyindeki biyobileşen (biyolojik tanıma bölgesi) ile etkileşime girmesi sonucu transduser (dönüştürücü) yüzeyinde

analit miktarıyla orantılı bir sinyalin oluşumu ve bu sinyalin ölçüm cihazına iletilmesi ilkesine dayanır¹. Biyosensörlerde biyobileşen olarak enzimler, mikroorganizmalar, bitkisel ve hayvansal dokular, reseptörler, antikorlar ve nükleik asitler kullanılabilir. Analiz edilecek moleküle uygun olarak bir biyobileşen ve analitin dönüşümü sonucunda oluşan elektrokimyasal, optik ya da gravimetrik sinyali elektriksel sinyale çeviren uygun bir transduser seçilmelidir. Transduser ve biyobileşen birbirine uygun fiziksel ya da kimyasal yöntemle bağlanabilir.² Şekil.1'de bir biyosensör sisteminin birimleri şematik olarak gösterilmiştir.

Günümüzde biyosensörler; biyobileşen ve transduser olarak pek çok farklı maddeyi ve sistemi içermektedir. Bunların en önemli olanları Tablo.1'de verilmiştir

Tablo.1. Biyosensör Bileşenlerinin İçeriği².

Analit	Biyobileşen	Sinyal İletici Sistem
Metaller		Elektrokimyasal Esaslı
Hormonlar	Enzimler	Elektrokimyasal Esaslı
Enzim	Antikorlar	Yarı iletken esaslı
Koenzimler	Hücre	Optik esaslı
Substrat	Doku kesitleri	Fotometri esaslı
Aktivatör	Reseptörler	Flüorometri esaslı
İnhibitör	Mikroorganizmalar	Flüorometri esaslı
Antikor-Antijen	Nükleik asitler	Piyezoelektrik
Nükleik asit	Lipidler	Kuartz kristal mikrobals (QCM)
Mikroorganizmalar	Hücre organelleri	Mikrokantileverlar

Biyosensörlerin Sınıflandırılması

Analiz edilecek madde-biyoaktif bileşen ilişkisine göre

Biyosensörler farklı bir bakış açısıyla analiz edilecek madde- biyoaktif bileşen ilişkisine göre biyokatalitik esaslı ve biyoafinite esaslı olmak üzere ikiye ayrılır³.

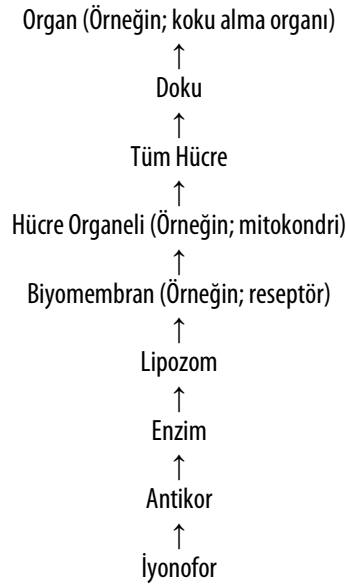
- Biyokatalitik esaslı biyosensörler (mikroorganizma ve enzimlerin kullanıldığı biyosensörler)

- b. Biyoafinite esaslı biyosensörler (antikor-antijen ve reseptör-ligand gibi etkileşimlerin kullanıldığı biyosensörlerdir.)

Biyoaktif tabaka-iletim ve ölçüm sistemi içeriğine göre

Biyosensörler ölçüm prensiplerine ve transduser türüne göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır⁴:

- Elektrokimyasal esaslı (Amperometri, Potansiyometri)
- Optik esaslı (Fotometri, Flüorometri, Biyoluminesans)
- Piezoelektrik esaslı (Kuartz kristal mikrobalans, Mikrokantileverlar)
- Kalorimetri esaslı (Termistörler)



Şekil.2. Biyosensör teknolojisinde kullanılan biyoaktif materyal hiyerarşisinde enzimlerin yeri⁴

Biyoaktif tabakada kullanılan biyobileşen türüne göre

- Enzim temelli
- Doku temelli
- DNA temelli

4. Antikor/Antijen temelli (immüno-biyosensörler)

5. Mikrobiyal kökenli

1. Enzim temelli biyosensörler

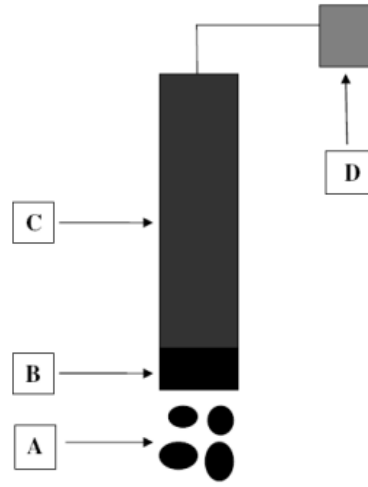
Biyosensör teknolojisinin tarihsel geçmişine bakıldığında bu alandaki ilk çalışmaların enzim sensörleriyle başladığı görülmektedir. 1962'de Clark ve Lyons ve 1967'de Updike ve Hick tarafından rapor edilen glukoz tayinine yönelik glukoz oksidaz enzim elektrotları bu konudaki ilk örnekleri oluşturmaktadır⁴. Biyosensör teknolojisindeki ilk örnekler özellikle amperometrik ve potansiyometrik temelli enzim elektrotları şeklinde ortaya çıkmışlardır. Bu durumun en önemli nedeni o tarihteki bilgi ve teknolojik birikimin söz konusu çalışmalar için yeterli düzeye ulaşmamış olmasıdır. Biyosensör teknolojisinde kullanılan biyolojik materyaller artan karmaşıklık niteliklerine göre sıralandıklarında; iyonoforlar, antikorlar, enzimler, lipozomlar, biyomembran parçaları (Örneğin; reseptör), hücre organelleri (Örneğin: mitokondri) doku veya tüm hücreler ve organlar (Örneğin; görme ve koklama Şekil.2) şeklinde sınıflandırılabilirler.

En genel anlamda bakıldığında diğer biyosensörlerde olduğu gibi enzim sensörleri de biyoaktif tabaka, iletici ve ölçüm sisteminden oluşur.² Diğer biyosensörlerden tek fark biyoaktif tabakada biyomolekül olarak enzimlerin yer almasıdır. Buna karşılık diğer biyosensörlerde olduğu gibi biyoaktif tabakanın iç ve dış yüzeylerinde membranlar, iletici ile ölçüm düzeneği arasında sinyal yükselticiler, mikroışlemciler veya ölçüm düzeneğiyle bağlantılı kaydedici veya bilgisayar sistemleri, gereksinimlerine göre eklenen unsurlardır⁵.

2. Doku Temelli Biyosensörler

Hayvansal ve bitkisel bazı dokuların ve organellerin kimi enzimlerce zengin olduğu bilinmektedir. İşte bu enzimlerin izole edilmiş preparatları yerine doğrudan yoğun buldukları bu doku parçaları da biyobileşen olarak kullanılmaktadırlar^{3,7}. Özellikle uzun ve masraflı enzim saflaştırma zorluğundan kurtardığı için ve hedef analitin çok basamaklı dönüşümünde farklı enzimlerin bir arada kullanılması yerine bu enzimleri içeren dokunun kullanımı ve ilgilenilen enzim ticari olarak bulunmuyorsa doku parçalarının biyobileşen olarak kullanımı avantajlıdır. Dokuların komplekslikleri sebebiyle her yeni tip elektrot için cevap karakterleri farklı olduğundan her biyosensör için optimizasyon gereklidir.

Biyosensörlerin bu türünde enzimler doğal ortamlarında bulunacaklarından katalitik sabitlik açısından çok avantajlıdır. Ancak substratın enzime ulaşması için aşması gereken difüzyon bariyerinin artmasından dolayı cevap süresi uzar⁷. Bu dezavantajı kısmen de olsa azaltabilmek için dokular homojenize edilerek kullanılır. Bunun yanında dokular pek çok enzimi bünyelerinde içerdiklerinden analitin istenilen enzim dışındaki diğer enzimlerle dönüştürülmesi ile oluşacak hataları engellemek için diğer enzim sistemlerini inhibe edecek maddeler ve koşullar biyosensör hazırlanırken kullanılabilir⁶.



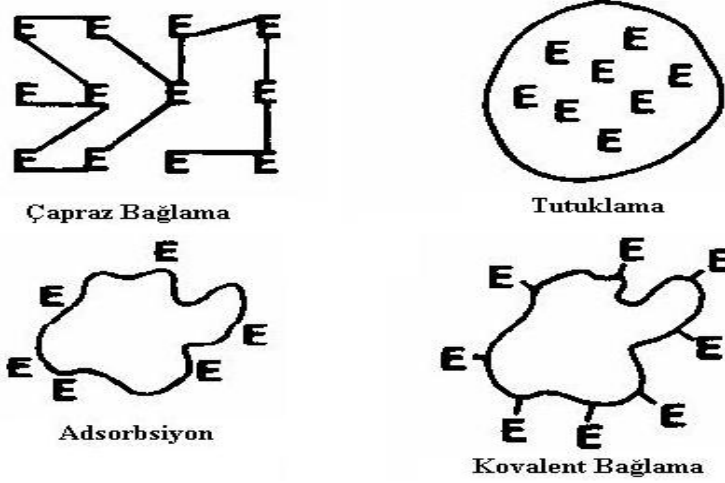
Şekil.3. Bir Enzim Sensörünün Genel Şematik Gösterimi⁵.

(A: Analizlenecek madde, B: İmmobilize enzim, C: İletici element, D: Ölçüm sistemi)

3. DNA Temelli Biyosensörler

Biyobileşen olarak tek zincirli DNA oligomerlerinin kullanıldığı biyosensör sistemleridir. DNA yapısının ortaya çıkması, hibridizasyon, amplifikasyon ve rekombinant DNA teknolojilerinin gelişimi DNA sensörlerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir. Genellikle DNA sensörleri transduser yüzeyine sabit haldeki tek zincirli DNA oligomeri (DNA probu) ile belli bir hastalığı, kalıtsal bir karakteri ya da bir bakteri veya virüsün patojenitesini simgeleyen bir tek zincirli

DNA parçasının hibridizasyonu prensibine dayanır^{1,8}. Bu hibridizasyonla oluşan çift zincirli DNA sayesinde bir elektrokimyasal ya da optik sinyal oluşur ve optik, piyezoelektrik, elektrokimyasal bir transduser ile sinyal okunabilir hale getirilir. Kullanılan DNA problemleri genellikle 20-30 bazlık kısa tek zincirli DNA'lardır⁹.



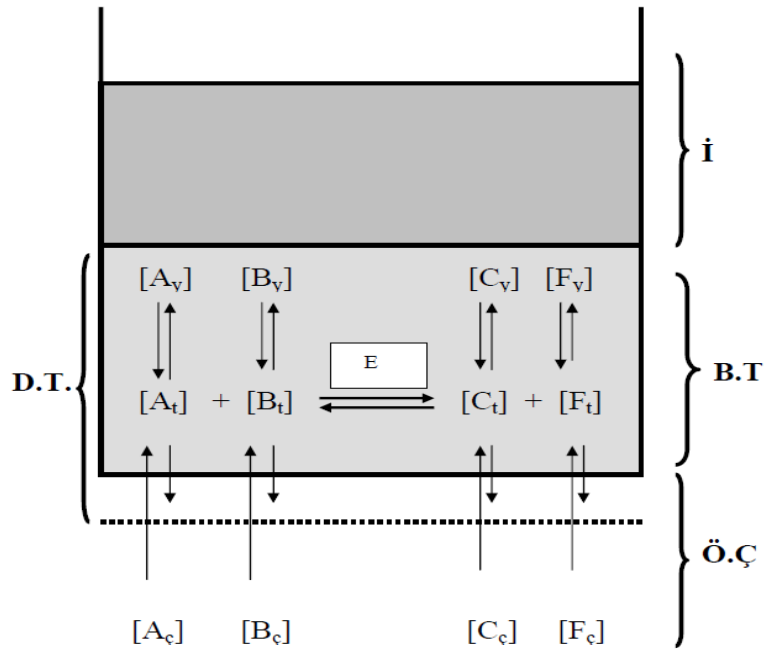
Şekil. 4. İmmobilizasyon Yöntemlerinin Şematik Gösterimi¹

4. Antikor/Antijen(İmmüno Sensörler) Temelli Biyosensörler

Biyobileşen olarak antikorların kullanıldığı biyosensörler antikor temelli biyosensörler ya da immünosensörler olarak adlandırılırlar. Vücuda giren yabancı organizmalara (virüs, bakteri ve protozoa) veya onların protein ürünlerine karşı bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilen protein yapılı maddelere antikor denir. Antikorlar ve antijenler arasında özgül etkileşim olduğundan immünosensörler ile son derece özgül ve duyarlı analizler yapılabilir. Antikorlar uygun transduserler ile eşleştirilerek hormon, ilaç, virüs, bakteri ve çevresel kirlenici olan diğer moleküllerin, pestisitlerin, biyomedikal maddelerin tayini için immünosensörler geliştirilebilir¹⁶.

5. Mikrobiyal Biyosensörler

Bir mikrobiyal biyosensör bir transduser ile canlı veya canlı olmayan mikrobiyal hücrelerin sabitlenerek (immobilize edilerek) birleşmesi ile oluşur¹⁰. Biyosensörlerin yapımında kullanılan mikroorganizmalar bir takım avantajlara sahiptir. Mikroorganizmalar geniş bir aralıktaki kimyasal bileşikleri metabolize edebilir. Mikroorganizmalar olumsuz şartlara uyma konusunda büyük bir kapasiteye sahiptirler ve yeteneklerini geliştirerek zamanla yeni moleküller oluşturabilirler. Mikroorganizmalar aynı zamanda mutasyonla veya rekombinant DNA teknolojisi ile oluşan genetik modifikasyonlar için de ekonomik hücre içi enzim kaynağıdır¹¹.



Şekil 5. Enzim Biyosensörünün Genel Çalışma İlkesi³.

(A: Substrat, B: Kosubstrat veya Koenzim, C ve F: Ürünler, ç: Ölçüm çözeltisi içindeki, t: biyoaktif tabakadaki ve y: elektrot yüzeyindeki derişimler. D.T.: Difüzyon tabakası, Ö.Ç.: Ölçüm çözeltisi, B.T.: Biyoaktif tabaka, İ: İletici)

Enzim tabanlı sensörlerle karşılaştırıldığında hücre kullanmanın ana sınırlandırıcı faktörlerinden biri substrat ve ürünlerin hücre zarından difüzyonunun daha yavaş bir cevap sağlamasıdır. Bu problemin üstesinden gelmenin bir yolu hücre geçirgenliğini arttırmaktır. Hücrelerin geçirgenliği fiziksel (dondurma-çözme), kimyasal (organik çözücüler/deterjanlar)

ve enzimatik (lizozim, papain) işlemlerle artırılabilir. Bu konuda en çok kullanılan yöntem toluen, kloroform, etanol ve butanol gibi organik çözücüler ve N-asetil-N,N,N-trimetil amonyum bromit (CTAB), Na-deoksikolat ve dijitonin gibi deterjanların kullanıldığı kimyasal yöntemlerdir¹². Bu tür kimyasal işlemler hücre membranındaki bazı lipitlerin ayrılmasına neden olarak küçük molekül ağırlıklı substratların ve ürünlerin membrandan difüzyonunu, enzim gibi makromolekülleri hücre içinde tutarak, kolaylaştırır. Geçirgenlik süreci hücrelerin ölümüne neden olsa da hücre içi enzimlerin ekonomik bir şekilde kullanılmasını sağlar. Bu yöntem kofaktör rejenerasyonu veya metabolik solunum gerektirmeyen basit biyosensör yapımlarında kullanılır.

Tablo.2. Biyosensör Grupları ve Kapsadıkları Analiz Alanları

Biyosensör Grubu	Analiz Türü
Enzim sensörleri	Küçük moleküllü organik ve anorganik maddeler(ilaçlar, gıda maddeleri, vitaminler, antibiyotikler.)
Mikrobiyal sensörler	Enzim sensörlerin kapsadığı alanlar +BOD, Toksikite, Mutajenite
DNA Sensörleri	Virüsler, patojen mikroorganizmalar
İmmüno-sensörler	Virüsler, patojen mikroorganizmalar, zenobiyotikler

Saf enzimlerle karşılaştırıldığında hücre tabanlı biyosensörlerin düşük özgül aktiviteleri hücre kullanımını sınırlandıran bir diğer faktördür¹³. Bu genel olarak hücredeki diğer enzimlerce katalizlenen istenmeyen yan reaksiyonların meydana gelmesine neden olur. Özgül olmayan tepkimeleri en aza indirmek için birtakım yaklaşımlar araştırılmaktadır. Hücre geçirgenliğinin artırılması istenmeyen yan reaksiyonlara neden olan küçük molekül ağırlıklı kofaktörler salınımını sağlar. Bunun sonucunda örneğin laktozu etanol ve CO₂'ye dönüştüren hücre içi β-galaktozidaz enzimini içeren maya hücresi geçirgenlik işlemine tabi tutulduğunda birçok kofaktörü kaybettiğinden laktozu ancak glukoz ve galaktoza dönüştürebilir. Cansız hücrelerde hücre içindeki diğer enzimlerce gerçekleşen yan reaksiyonlar o enzimin fiziksel (ısıtma) ya da kimyasal olarak inaktive edilmesiyle de en aza indirilebilir.

Biyosensörlerde İmmobilizasyon Yöntemleri

Analizlenmesi hedeflenen örneğe uygun biyobileşen ve transduser seçildikten sonra bu iki eleman birbirine bağlanmalı yani biyobileşen transduser yüzeyine sabit edilmelidir.

- Sabitleştirme için kullanılan temel yöntemler:
- Adsorpsiyon (kovalent olmayan bağlama)
- Kovalent Bağlama
- Tutuklama
- Çapraz Bağlama

Bu sabitleme yöntemleri şematik olarak Şekil 4' de gösterilmiştir.

Biyosensörün ömrü sabitleme işlemiyle biyobileşenin transduser yüzeyinde ne kadar süre tutulabildiğine bağlı olduğundan, biyobileşenin uzun süre yüzeyden ayrılmasını engellemelidir. Enzimlerin sabitlenmesinde enzim aktif merkezi sabitleme esnasında zarar görmemeli ya da enzim aktivitesinde sterik engel nedeniyle düşüş olmamasına dikkat edilmelidir¹³.

Elektrokimya Esaslı Enzim Biyosensörleri

Enzim temelli biyosensörlerin pek çoğunda elektrokimyasal esaslı transduserler kullanılır. Bu transduserler ile amperometri ve/veya potansiyometri ilkelerine göre ölçümler alınabildiğinden genellikle oksidoredüktaz (elektron açığa çıkaran enzimler) sınıfı enzimler kullanılır¹⁴. Bir enzim biyosensörü Şekil 5'te şematik olarak gösterilmiştir.

Şekilden de görüldüğü üzere A substratı elektrot yüzeyine sabitlenmiş enzim tarafından B koenziminin yardımıyla C ve F'ye dönüştürülür. Bu dönüşüm sonrasında elektrot yüzeyindeki madde derişimindeki farklılaşma iletici tarafından sinyal olarak yansıtılır¹⁵.

Nitelikli Biyosensörlerde Aranan Özellikler

- Duyarlılık: Cihazın analitteki değişime birebir cevap vermesi demektir.
- Seçimlilik: Cihazın sadece analite özgünlüğünü gösterir. Cihaz başka reaktiflere ilgi göstermez ve hatalı sonuç vermez.
- Ölçüm aralığı: Cihazın ölçebildiği analit derişiminin aralığıdır.
- Ölçüm süresi: Bir tür cihazın ölçme hızını gösterir.
- Tutarlılık: Cihazın sonuçlarındaki tutarlılığı ifade eder.
- Ölçüm sınırı: Cihazın ölçüm yapabileceği en düşük analit derişimini ifade eder.
- Ömrü: Cihazın, performansında gözle görülür bir azalma olmadan verdiği hizmet ömrünü ifade eder.

- h. Kararlılık: Belirli bir süre içinde cihazın duyarlılığındaki değişimleri dikkate alan bir kalite ölçüm değeridir.

Biyosensörlerin Kullanım Alanları

Biyosensörler tıp, gıda, eczacılık, çevre kirliliği, savunma ve birçok endüstriyel aktivitede özellikle otomasyon, kalite kontrolü, durum tespit ve enerji saklanması çok önemli rol oynarlar.

Bugüne kadar 180'den fazla farklı madde için biyosensör hazırlanmış olup bunlardan ancak 25 kadarı ticari olarak üretilmektedir¹⁶.

Biyosensörler olası uygulama alanları:

- a. Biyomedikal alan
- b. Proses kontrolü
 - i. Biyoreaktör kontrol
 - ii. Gıda üretim ve analizi
- c. Tarla tarımı, bağ-bahçe tarımı ve veterinerlik
- d. Bakteriyel ve viral tanı
- e. Endüstriyel atık su kontrolü
- f. Çevre koruma ve kirlilik kontrolü
- g. Maden ve işletmelerinde toksik gaz analizleri
- h. Askeri uygulamalar

Biyosensörlerin, ilaçların vücuttaki düzeylerinin ayarlanması ve kontrolünde kullanılması yakın bir gelecekte gerçekleştirilebilecektir. Yapay pankreas çalışmaları buna bir örnektir. Biyosensörlerin gelecekte önemli uygulamalarından biri süperoksit ve nitrikoksit gibi kısa ömürlü ve hormonlar ve nörotransmitterler gibi düşük derişimli maddelerin in vivo tayinidir¹⁷. Ayrıca biyosüreçlerin nükleik asit düzeyinde izlenmesi, ilaçların reseptörlere etkisi ve özellikle transmitter-reseptör etkileşimi de biyosensörlerin gelecekteki önemli tıbbi uygulamaları olacaktır. Biyoteknoloji ve gıda endüstrisinde başta glikoz olmak üzere bir çok monosakkarit, amino asitler, organik asitler, üre ve alkol tayinlerinde enzim sensörleri kullanılmaktadır. Ayrıca gıdalardaki yabancı maddeler (pestisitler, toksitler ve yabancı hormonlar vb.) yanında aroma ve tazelik gibi kompleks parametreler içinde biyosensörler hazırlanabilir¹⁸.

Biyosensörlerin Tıpta Kullanım Alanları

Tıp alanında en çok kullanılan biyosensörler enzim sensörleridir. Bunun sebepleri arasında ölçümlerindeki yüksek duyarlılık, uygulama ve kurulumdaki kolaylık ve ticari uygun transduser çeşitlerinin bolluğu yer almaktadır. Son yarım asırda yaygınlaşan diyabet hastalığını teşhis etmekte kullanılan glikoz oksidazlı enzim sensörü en fazla ilgiyi çeken biyosensördür¹⁵. Son teknoloji ürünü sensörler çok az miktar kanda ve idrarda glikoz tayinini çok hızlı yapar.

Tıp alanında kullanım söz konusu olduğunda biyoyoumluluk çok önemli bir parametre haline gelmektedir. Vücut içi kullanımlar söz konusu olduğunda enzim içeren membran üzerinde fibrin birikimi ve platelet oluşumu meydana gelebilir veya vücut dokularında iltihaplanmalar olabilir¹⁹. Bu sorunların önüne geçmek için biyosensörün dokuyla temas edecek yüzeyleri özel malzemelerle kaplanır.

Diğer tıbbi biyosensörlere örnekler ise üre ve kreatinin elektrotları, kolesterol elektrotları, asetilkolin elektrotlarıdır. Bu sensörler sayesinde çok önemli hastalıkların teşhisi sağlanabilir. Örneğin üre seviyesi böbrek işlevini takip etmekte, kolestrol seviyesinin gözetimde tutulması arteriyosklerozlarının engellenmesinde, asetilkolin elektrotu kas yorulmalarının değerlendirilmesinde kullanılır²⁰.

Medikal sektöründe mikrobiyal sensörler kullanılmaz çünkü genelde mikroorganizmalar için kültür ortamı olma özelliğini taşıyan biyolojik sıvılarla çalışılmaktadır. Biyokütlelenin büyümesi, hücrelerin sızması ve örnek ortamının kontamine olmasıyla birlikte, biyokatalitik matriksi deforme eder. Bunların dışında mikrobiyal sensörler çok sayıda enzim içerirler ve pek çok medikal analiz için gerektiği kadar özgül değildirler.

İmmünolojik reaksiyonların özgüllüğünün yüksek olmasından dolayı, immünolojik biyosensörler tıpta kullanılmaya çok elverişlidir. Bu sensörler ilaç etken madde ölçümünde yaygın olarak kullanılırlar. Örneğin teofilin sensörü, hamilelik testi için HCG hormonu sensörü, kanser teşhisi için alfa-fetoprotein sensörü, hepatit B için yüzey antijen sensörü, tıpta kullanılan immünolojik sensörlerdir²¹. Bunun yanında bu sensörlerin çalışması için sürekli substrat ilavesi gerektiğinden in vivo olarak kullanılamazlar. Antijen-antikor çiftinin oluşumu yavaştır ve çeşitli adımları kapsar, immünolojik sensörler aralıklı çalışmaktadırlar ve sürekli kontrolü sağlayamazlar.

Protezlere yerleştirilen biyosensörler sayesinde, protez yüzeyinde üreyen bakterilerin türleri tespit edilir ve protez içinde bulunan antibakteriyel maddeler salgılanıp ve enfeksiyon engellenir¹⁹.

Son yıllarda dünyada Çip Üzerinde Laboratuvar (Lab-on-Chip) teknolojisi olarak adlandırılan mikrosistemler üzerinde çalışılmaktadır. Bu yeni teknolojiyle; tek bir çipte tüm genomun izlenmesi ve binlerce gen arasındaki etkileşimin aynı zamanda belirlenmesi sağlanabilir. Bu teknolojinin esası biyosensörlere dayanmaktadır ve bu çipler küçültülmüş DNA biyosensörleridir^{22,23}.

Sonuç ve Gelecekte Beklentiler

Uzun dönem içinde biyosensör klasik fizikokimyasal ölçü aletleri yanında sensör teknolojisi sayesinde aşağıda belirtilen üstünlüklere sahip birçok yeni uygulamaya olanak sağlayacaktır²⁴.

- Yüksek duyarlılık,
- Kısa ölçüm süresi,
- Gereksinime göre işlem akısı,
- Ölçüm ve analiz giderlerinde düşme,
- Otomatik ölçüm ve ayar sistemlerinin devreye sokulması.

Biyosensörlerin, karmaşık maddelerin rasyonel ve ucuz olarak tayininde kullanımı ekonomik ve toplumsal ağırlık kazanmalarını sağlamıştır. Biyoçip teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak biyosensörlerin önemi ve ağırlığı gittikçe artacaktır^{25,26}. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde, ameliyatlarda ve implantasyon amacı ile kullanılacak biyosensörlerde minyatürizasyon çok önemlidir. 21. yüzyılın anahtar teknolojilerinden biri olan nanoteknoloji biyosensörlerin ufku çok açacak ve ekonomi ve günlük yaşamdaki ağırlığını daha da artıracaktır²⁷. Bu çerçevede ülkemizde Ulusal Biyosensör Araştırma – Geliştirme Merkezinin en kısa zamanda kurulmasında büyük yarar vardır²⁸.

Kaynaklar

- Dinçkaya E, Enzim sensörleri. In Biyosensörler, Biyokimya Yaz Okulu Kitabı, (Ed. A Telefoncu):81-142. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1999.
- Akbayirli, P, Akyılmaz, E. Activation-based catalase enzyme electrode and its usage for glucose determination. Analytical Letters 2007; 40:3360-72.

3. Akyilmaz E, Baysal SH, Dinçkay, E. Investigation of metal activation of a partially purified polyphenol oxidase enzyme electrode. *Int J Environ Anal Chem.* 2007; 87:755-61.
4. Akyilmaz E, Yorganci E. A novel biosensor based on activation effect of thiamine on the activity of pyruvate oxidase. *Biosens Bioelectron.* 2008; 23:1874-7.
5. Bartlett PN. *Biosensors*, (Cass, A.E.G. ed.): 42. Oxford, Oxford University Press, 2008.
6. Beilen JB., Li Z.: Enzyme technology: an overview. *Curr. Opin. Biotech.* 2002; 13:338-44.
7. Garipcan B, Andac M, Uzun L, Denizli A., Methacryloylamidocysteine functionalized poly(2-hydroxyethyl methacrylate) beads and its design as a metal-chelate affinity support for human serum albumin adsorption. *React Func Polym.* 2004; 59:119-28.
8. Budavari S. *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, NJ, Merck Co., 1996.
9. Campàs M, Katakis I. DNA biochip arraying, detection and amplification strategies. *Trend Anal Chem.* 2004; 23:49-62.
10. Hemachandera C., Bosea N, Puvanakrishnan R. Whole cell immobilization of *Ralstonia pickettii* for lipase production. *Process Biochem.* 2001; 629:633-7.
11. Chemical Information Services. *Directory of World Chemical Producers*. Dallas, ChemicalInfo, 1994.
12. Guilbault GG, Kauffmann J. Enzyme-based electrodes as analytical tools. *Biotech Appl Biochem.* 1987; 9:95-113.
13. Cooper JC, Hall EA. The nature of biosensor technology. *J Biomed Eng.* 1988; 10:210-9.
14. Coulet PR, Bardeletti G. Biosensor-based instrumentation. *Biochem Soc Trans.* 1991; 19:1-4.
15. Dinçkaya E. *Biyosensörler*. İzmir, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Baskı Atölyesi, 1999.
16. Dong S, Chen X. Some new aspects in biosensors. *J Biotechnol.* 2002; 82:303-23.
17. D'Souza SF. Immobilized cells: techniques and applications. *Indian J. Microbiol.* 1989; 29:83-117.
18. D'Souza SF. Immobilized enzymes in bioprocess. *Curr Sci.* 1999; 77:69-79.
19. D'Souza SF. Immobilization and stabilization of biomaterials for biosensor applications. *Appl Biochem Biotech.* 2001; 96:225-38.
20. Rainina EI, Efremento EN, Varfolomeyev SD, Simonian AL. The development of a new biosensor based on recombinant *E. coli* for the direct detection of organophosphorus neurotoxins. *Biosens Bioelectron.* 1996; 11:991-1000.
21. McGlennen RC. Miniaturization technologies for molecular diagnostics. *Clin Chem.* 2001; 47:393-402.
22. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials Science*. San Diego, CA, Academic Press, 1996.
23. Sharma SK, Sehgal N, Kumar A. Biomolecules for development of biosensor and their applications. *Curr Appl Phys.* 2003; 3:307-16.

24. Nordström M. Biosensors and BioMEMS - applications and implications. Paper presented at Små Detektiver, Aarhus, Denmark, 2005.
25. Bhushan B. Nanotribology and nanomechanics of MEMS/NEMS and BioMEMS/BioNEMS materials and devices. *Microelectron Eng.* 2007; 84:387-412.
26. Okandan M, Galambos P, Mani S, Jakubczak J. Development of surface micromachining technologies for microfluidics and BioMEMS. Presented at SPIE Micromachining and Microfabrication Conference, San Francisco, CA, October 2001.
27. Jianrong C, Yuqing M, Nongyue H, Xiaohua W, Sijiao L. Nanotechnology and biosensors, *Biotechnology Advance.* 2004; 22: 505-18.
28. Akkaya A. Pazarcioglu N. 21.Yüzyılın Anahtar Teknolojisi: Beyaz Biyoteknoloji. İzmir, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi, 2004.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Umut Kökbaşı
Çukurova Üniv. Tıp Fak.
Tıbbi Biyokimya ABD
Adana, Turkey
E-mail: ukokbas@cu.edu.tr