

Biyosensörler ve Kullanım Alanları: Geleneksel Derleme

Biosensors and Their Areas of Application: Traditional Review

İrem ÖZER^a, Hülya TEZEL^b, Sonia SANAJOU^b, Anıl YİRÜN^{b,c}, Terken BAYDAR^b,
Pınar ERKEKOĞLU^b

^aTOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Bölümü, Ankara, Türkiye

^bHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

^cÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Adana, Türkiye

ÖZET Sensör, amacı ortamdaki değişiklikleri tespit etmek ve bu değişiklikleri bilgisayar gibi elektronik cihazlara göndererek veri elde etmek olan bir cihazdır. Sensörler bir moleküler tanıma sistemi (reseptör), bir fizikokimyasal dönüştürücü ve sinyal işlemcisinden oluşur. Biyosensör ise, temel olarak enzim, nükleik asit, hücre gibi bir biyo-tanma materyalinden, elektrokimyasal, optik, kütle tabanlı veya kalorimetrik sinyal dönüştürücüden ve bir sinyal işlemcisinden oluşan, biyolojik ve kimyasal maddelerin belirlenmesinde kullanılan cihazdır. Biyosensörler, biyoreseptörlerin türlerine göre enzimatik biyosensörler, protein reseptör bazlı biyosensörler, immünosensörler, DNA-aptamer bazlı biyosensörler ve tam hücre biyosensörleri olarak sınıflandırılabilir. İlk üretilen biyosensörlerden sonra büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Biyosensörlerin tasarlanması, üretimi ve optimizasyonu için kimya, fizik, mühendislik, biyoloji, tıp, eczacılık gibi farklı disiplinlerin katkıları olmuştur. Ayrıca, günümüzde mikroakışkanlar ile nanoteknoloji gibi yeni teknolojilerin ışığında hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu derlemede biyosensörlerin yapıları, çalışma prensipleri ve biyosensör çeşitleri hakkında bilgiler özetlenecek, biyosensörlerin gıda sektöründeki uygulamaları, gıda toksikolojisi açısından önemi tartışılacaktır. Biyosensörlerin ekotoksikolojik açıdan önemi, biyoterörizm girişimlerindeki uygulamaları, ilaç adayı olabilecek bileşiklerin toksisite potansiyellerinin değerlendirilmesi, özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçların konsantrasyonlarının takip edilerek hasta için güvenli bir tedavi protokolünün oluşturulması ve koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile önemi bir kez daha anlaşılan hızlı ve etkin patojen tespiti gibi pek çok farklı alandaki uygulamaları hakkında bilgiler aktararak biyosensörlerin geleneksel analiz yöntemlerine göre sağlayabileceği üstünlüklerden de söz edilecektir.

ABSTRACT A sensor is a device whose purpose is to detect changes in the environment and to obtain data by sending these changes to electronic devices such as computers. The sensors consist of a molecular recognition system (receptor), a physicochemical transducer and signal processor. A biosensor, on the other hand, is a device used for the determination of biological and chemical substances, mainly consisting of a bio-recognition material such as enzyme, nucleic acid, cell, an electrochemical, optical, mass-based or calorimetric signal converter and a signal processor. After first biosensors were produced, great advances were recorded. Different disciplines such as chemistry, physics, engineering, biology, medicine, pharmacy have contributed to design, production and optimization of biosensors. In addition, rapid progress has been made today in light of new technologies such as microfluidics and nanotechnology. In this review, information about structures, working principles and biosensor types of biosensors will be summarized, applications of biosensors in food industry and their importance in terms of food toxicology will be discussed. Ecotoxicological importance of biosensors, their applications in bioterrorism initiatives, evaluation of the toxicity potentials of the compounds that can be drug candidates, creation of a safe treatment protocol for the patient, especially by following the concentrations of drugs with a narrow therapeutic range, and the rapid and effective treatment of the coronavirus disease (COVID-19) will be discussed. Information about their applications in many different fields such as pathogen detection will be given and advantages that biosensors can provide over traditional analysis methods will be mentioned.

Anahtar Kelimeler: Biyosensör; biyoreseptör; ilaç keşfi; toksisite; hızlı tespit

Keywords: Biosensor; bioreceptor; drug discovery; toxicity; rapid detection

Sensör, amacı ortamdaki değişiklikleri tespit etmek ve bu değişiklikleri bilgisayar gibi elektronik cihazlara göndererek veri elde etmek olan bir cihaz-

dır. Sensörler; bir moleküler tanıma sistemi (reseptör), bir fizikokimyasal dönüştürücü ve sinyal işlemcisinden oluşur. Sensörlerin yapısındaki reseptör

Correspondence: Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

E-mail: erkekp@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 13 Oct 2021

Received in revised form: 19 Jan 2022

Accepted: 09 Feb 2022

Available online: 17 Feb 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



biyolojik bir bileşen olduğunda, bu cihaza “biyosensör” adı verilir.¹ Biyosensör, analiz edilecek maddelerin (analitlerin) konsantrasyonu ile orantılı ölçülebilir bir sinyal oluşturmak için biyolojik bir tanıma elemanının (biyoreseptör), fiziksel bir dönüştürücü ile birleştirilmesiyle oluşturulmuş analitik bir cihazdır. İlk biyosensör uygulaması, glikozun tespiti için Clark tarafından 1962 yılında gerçekleştirilmiştir.² Daha sonrasında farklı disiplinlerin katkılarıyla bu alanda yapılan çalışmalar artmış ve halk sağlığı, çevre izleme, savunma endüstrisi, gıda güvenliği gibi farklı kullanım alanlarında biyosensörlerin kullanımı yaygınlaşmıştır.³

1. BİYOSENSÖRLERİN YAPISI VE ÇALIŞMA PRENSİBİ

Temel olarak biyosensörler; biyobileşen (biyolojik tanıma bölgesi, biyoreseptör), sinyal dönüştürücü ve sonuçları aktaran ve görüntüleyen bir sinyal işlemcisinden oluşur.⁴

Biyoreseptörler, analiz edilecek maddeyi (analiti) özel olarak tanıyan moleküllerdir. Biyoreseptörlerin yapıları enzimler, proteinler, antikorlar, dokular, hücreler, nükleik asitler ve mikroorganizmalardan oluşabilir.⁵ Sinyal dönüştürücü, biyoreseptörün analiti ile reaksiyonu sonucunda oluşan moleküler sinyali ölçülebilen, görüntülenebilen ve analiz edilebilen bir elektrik veya dijital sinyale dönüştüren yapıdır.^{4,5} Biyosensörün elektronik kısmı ise sinyallerin analog

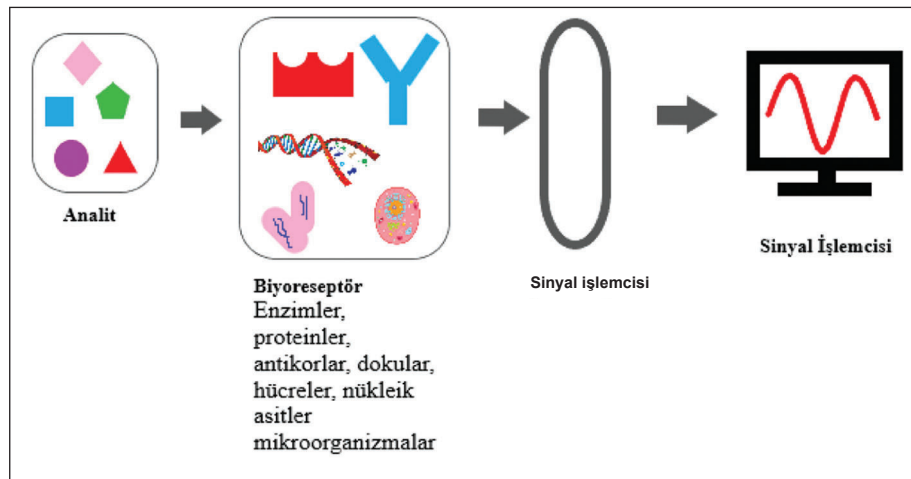
formdan dijital forma dönüştürülmesi ve yükseltilmesi gibi sinyal koşullandırmayı gerçekleştiren karmaşık elektronik devrelerden oluşur. İşlenen sinyaller, daha sonra biyosensörün ekranı tarafından ölçülür. Ekran, biyosensörün sonuçlarını kullanıcıya dostu bir şekilde üreten bir donanım ve yazılım kombinasyonudur. Ekrandaki çıkış sinyali, son kullanıcının gereksinimlerine bağlı olarak sayısal, grafik, tablo veya resim olabilir.⁵ Biyoreseptörün analiti ile reaksiyonu sonucunda oluşan sinyal üretme süreci (ışık, sıcaklık, pH, yük veya kütle değişimi vb.) olan “biyotanıma” işlemi sonucunda analitin konsantrasyonu ile orantılı sinyaller üretilerek biyolojik veya kimyasal reaksiyonların ölçülmesi biyosensörlerin temel çalışma prensibidir.^{4,6} Biyoreseptör yapılarının protein, nükleik asit, hücre gibi yapılardan oluşabileceği, analitlerin tanınmasıyla oluşan sinyalin sinyal dönüştürücü tarafından algılanarak veri analizi için kullanılabilmesi ve biyosensörlerin genel çalışma prensibi Şekil 1’de gösterilmiştir.

2. BİYOSENSÖR ÇEŞİTLERİ

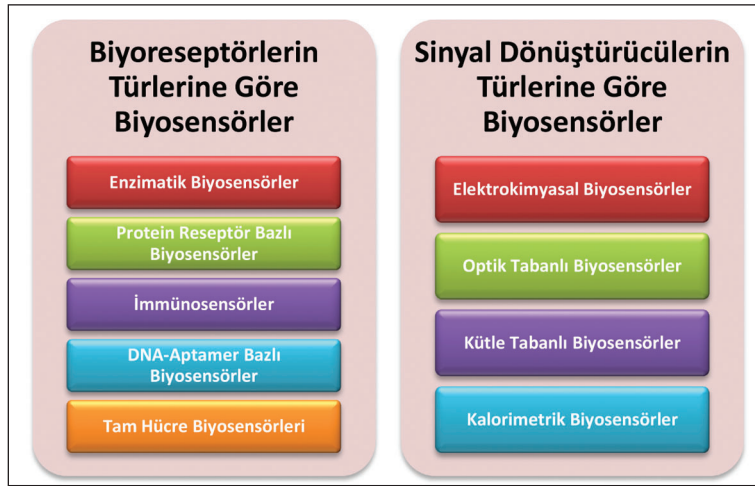
Biyosensörler, genellikle kullanılan biyoreseptör ve sinyal dönüştürücünün yapısına göre sınıflandırılırlar (Şekil 2).⁴

2.1. BİYORESEPTÖRLERİN TÜRLERİNE GÖRE BİYOSENSÖRLER

Biyosensörler, biyoreseptörlerin türlerine göre enzimatik biyosensörler, protein reseptör bazlı biyosen-



ŞEKİL 1: Biyosensörlerin çalışma prensibi.³*Kaynaktaki yazılı bilgiler şekillenmiştir.



ŞEKİL 2: Biyosensörlerin sınıflandırılması.

sörler, immünoensörler, DNA-aptamer bazlı biyosensörler ve tam hücre biyosensörleri olarak sınıflandırılabilir.⁴

2.1.1. Enzimatik Biyosensörler

Enzimatik biyosensörlerin yapısında yer alan enzimlerin düzenleyici alt birimleri biyoreseptör rolünü üstlenirken, enzimlerin katalitik bölgesi sinyal dönüştürücü görevi görür. Enzimatik biyosensörlere, biyoreseptör olarak glikoz oksidaz enzimini kullanan glikoz sensörleri örnek verilebilir. Glikoz oksidaz, oksijen varlığında glikozun oksidasyonunu katalize ederek glukonolakton ve hidrojen peroksit oluşumunu sağlar. Biyosensörün yapısındaki amperometrik dönüştürücü sayesinde oksijen eliminasyon oranı veya hidrojen peroksit oluşum oranı ölçülerek glikoz konsantrasyonu belirlenmektedir.^{4,7,8} Diğer taraftan oksidatif stres biyobelirteçleri için kullanılan biyosensörler süperoksit, tiyol, nitrik oksit ve metabolitleri olan nitrit ve nitratlar olabilir. Ayrıca sitokrom oksidaz ve sitokrom redüktaz kullanılarak, sitokrom c salınımını ve böylece de apoptozu belirleyen biyogöstergeler de sıklıkla kullanılmaktadır.⁹

2.1.2. Protein Reseptör Bazlı Biyosensörler

Protein reseptör bazlı biyosensörler veya katalitik olmayan protein biyosensörleri, hücre zarı proteinlerinin reseptör olarak işlev görmesi esasına dayanır. Bu reseptörler, bağlanma sinyalinin reseptörler tarafından zar boyunca transdüksiyonunu sağlar.⁸ Protein

reseptör bazlı biyosensörler, “lipid çift katmanlı tabanlı platform” ve “hücre tabanlı platform” olarak 2 ayrı grupta incelenebilir. Lipid çift katmanlı platformlarda, membran proteinleri, protein ve bir sensör cihazı arasında köprü oluşturan bir lipid çift katmanına gömülüdür ve nanopore proteini lipid çift katmana dâhil edilmiştir. Tek analit molekülleri, analitler ve nanogözenek arasındaki etkileşimi çeviren mevcut izin imzalarına dayalı olarak tespit edilir. Askıya alınmış bir lipid çift tabakası (“serbest duran bir lipid çift tabakası” olarak da bilinir), platformdaki sulu elektrolit çözeltilerinin “cis” ve “trans” tarafları arasında elektriksel bir ayırma görevi görür. Bu nedenle biyolojik nanogözenek, çift tabaka tarafından ayrılan 2 sulu faz arasındaki tek yol hâline gelir. Bugüne kadar çeşitli lipid çift katmanlı platformlar geliştirilmiştir. Lipid dağılmış yağda bir çift sulu damlacık arasında bir çift tabakanın oluşturulduğu çift kuyulu çipler, bu tip biyosensörlere örnek olarak verilebilir. Sensörün prensibi, Coulter sayacınıninkine benzer yani analit moleküllerinin boyutu ve sayısı, nanogözenekte meydana gelen blokaj olaylarıyla tahmin edilir. Elektroforetik bir kuvvet altında, analit molekülleri nanogözeneklere taşınır ve gözenekten akan iyonik akımı bozar. Buna göre analitin parmak izi, iyonik akımın zaman süreci imzasında yansıtılır. Temel olarak bu tip biyosensörler, etiket veya etiket gerektirmeden tek analit moleküllerini tespit edebilecek ve hızlı, hassas ve taşınabilir uygulamalar için potansiyele sahip olacaktır.¹⁰

Hücre tabanlı platformlarda, zar proteinleri kültürlenmiş bir hücrede ifade edilir ve daha sonra bir sensör cihazına entegre edilir. Hücre bazlı kimyasal sensörler ile ilgili çalışmalar, çoğunlukla 1980'li yılların sonundan 1990'lı yıllara kadar yapılmıştır. 2000'li yılların başından beri hücre bazlı koku sensörlerinin gelişimi özellikle ilerlemiştir. Sensör prensiplerinin tespiti, hücrelerin kimyasal uyarılara verdiği tepkilere dayanır.¹¹⁻¹⁶

Sensör hücreleri, genellikle elektrikli cihaza veya Petri kabına rastgele yayılır. Mikrofabrikasyon teknolojilerine dayalı hücre dizisi veya hücre deseni hakkında bazı raporlar vardır. Günümüzde protein ekspresyonları ve hücre bölünmeleri gibi bağımsız yaşamsal aktiviteleri uygun bir hücre ortamında sürdüren çok sayıda hücre bulunmaktadır. Bu nedenle hücrenin hayatta kalmasını sağlayan koşulları yaratarak, tek hücre veya hücre gruplarını algılama elemanları olarak kullanılabilirler. Sensör hücrelerin toksik maddelere maruziyetinden ve farklı hücreler tarafından kontaminasyondan kaçınılmalıdır. Bu nedenle hücre tabanlı sensörlerin hazırlanması için sterilizasyon vazgeçilmezdir. Hücre tabanlı biyosensörler, lipid çift katmanlı tabanlı sensörlerin aksine hücreler için güvenli ve uyumlu dönüştürücü arayüzlerinin hazırlanmasını gerektirir.¹⁷⁻¹⁹

2.1.3. İmmünosensörler

İmmünosensörler veya antijen-antikor temelli biyosensörler, antijen-antikor etkileşimi esasına dayanır. Antikor-antijen etkileşimlerinin doğal özgüllüğü sayesinde hedef molekülün tanınmadan önce saflaştırılmasına gerek duyulmamaktadır. En hızlı tespit sistemleri arasında yer alan immünosensörlerin avantajı, tasarlanan rekombinant antikorlar sayesinde biyosensörlerin afinite ve seçiciliklerini geliştirme imkânı sunmasıdır.^{4,8} Yükseltilmiş prostat spesifik antijen, karsinoembriyonik antijen, karbonhidrat antijeni, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, interferon-g, antijenik hedef 6-kDa proteini, glisile hemoglobin, idrar laktoferrin, insan koryonik gonadotropini gibi çok sayıda proteinin, farklı hastalıkların ortaya çıkması ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Hastalıkların teşhisi ve izlenmesi için bir tür biyolojik belirteç olarak bu proteinler, immüno-nanobiyosensörler tarafından spesifik, doğru ve hassas bir şekilde nicel olarak analiz edilebilir.²⁰

2.1.4. DNA-Aptamer Bazlı Biyosensörler

DNA-aptamer bazlı biyosensörler, yüksek stabilite-leri, özgüllükleri ve çok düşük maliyetleri nedeniyle antijen-antikor temelli biyosensörlere alternatif olarak geliştirilmiştir. Aptamerler, minik tek sarmallı DNA veya yaklaşık 100 nükleotid veya daha az nükleotid içeren RNA dizileri olarak tanımlanır. Bu nükleotidler arasındaki benzersiz moleküller arası etkileşimler, aptamerlerin belirgin bir 3 boyutlu yapıya sahip olmasını sağlar.⁸ Antikora kıyasla göreceli sentetik ve kimyasal basitlikleri nedeniyle aptamerler, çevresel kirlenmelerin tespiti ve çevresel izlemede kullanım için gelişmiş stabilite ve işlevsellik sağlar.²¹

2.1.5. Tam Hücre Biyosensörleri

Bu sensörler, kimyasal maddenin bileşimini, toksisitesini, karsinojenitesini ve mutajenitesini gerçek zamanlı ve uygun maliyetli bir şekilde belirleyebilmek için prokaryotik veya ökaryotik hücreleri kullanır. Tam hücre biyosensörleri, araştırılan kimyasal maddenin sadece kantitatif analizi için değil, aynı zamanda toksik veya mutajenik etkilere neden olan subletal konsantrasyonu da hassas bir şekilde ölçmek için geliştirilmiştir.⁸ Bu tip biyosensörler, çevresel analizler için ve medikal diagnostik amaçlı kullanılabilir.²²

2.2. SİNYAL DÖNÜŞTÜRÜCÜLERİN TÜRLERİNE GÖRE BİYOSENSÖRLER

Biyosensörler, sinyal dönüştürücülerin türlerine göre elektrokimyasal (amperometrik ve potansiyometrik), optik (kolorimetrik, floresan, lüminesan ve interferometrik), kütle tabanlı (piezoelektrik ve akustik dalga) ve kalorimetrik (sıcaklığa dayalı) dönüştürücüler olmak üzere temel olarak 4 gruba ayrılabilir.⁵

2.2.1. Elektrokimyasal Biyosensörler

Elektrokimyasal biyosensörler, taşınabilirlikleri, maliyet etkinlikleri, küçük boyutları ve kullanım kolaylıkları nedeniyle günümüzde en yaygın kullanılan biyosensör türüdür.⁵ Elektrokimyasal biyosensörler, genel olarak elektronların oluşması veya tüketilmesi gibi redoks tepkimelerinin olduğu enzimatik kimyasal olaylarda kullanılır. Bu sensörlerin yapısında bulunan elektrotlar; ölçüm, çalışma ve referans elektrotları olarak 3 gruba ayrılır. Çalışma elektrotu,

kimyasal tepkimenin gerçekleştiği ve tepkime sonucunda elektronların açığa çıktığı elektrotur. Ölçüm elektrotu, tepkime sonucu ortaya çıkan elektronların sayısını belirlerken; referans elektrotunun görevi ise başlangıç noktasında bulunan elektron sayısı ile tepkime sonucu açığa çıkan elektron sayısını karşılaştırmaktadır.^{4,5} Potansiyometrik ve amperometrik biyosensörler, en yaygın kullanılan 2 elektrokimyasal biyosensör türüdür.⁴ Potansiyometrik biyosensörler sayesinde iyon seçici referans ve ölçüm elektrotları arasında oluşan potansiyel farktan yararlanarak, iyonik konsantrasyonlardaki değişiklikler ölçülür ve ölçülen bu değer substrat konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Reaksiyon sonucunda elde edilen grafikte voltaj değeri değiştirilerek analite özgü bir pik elde edilmeye çalışılır. Bu sayede analitin hangi madde olduğu belirlenebilir. Amperometrik biyosensörlerin çalışma prensibi, 2 elektrot arasında gerilim uygulanmasıyla elde edilen akımın ölçülmesidir. Bu işlem sonucunda elde edilen grafik, zamana karşı akımın değişimini göstermektedir.^{4,5}

2.2.2. Optik Tabanlı Biyosensörler

Optik tabanlı biyosensörlerin genel çalışma esası, gönderilen ışığın kırılması, yansımaları, saçılması gibi dalga boyunda meydana gelen değişimlere dayanmaktadır. Burada kullanılan ışığın kırınımı, dalga boyu ve enerjisi, kullanılan tanıma yöntemlerine göre değişebilir. Belirli özelliklere sahip bir ışık demeti oluşturulur ve bu ışığın bir fotodetektör tarafından algılanması sağlanır. Işığın fotodetektöre ulaşması ile optik taban kısmında bir akım oluşur ve akım sonucunda oluşan gerilim yükseltılarak sinyal elde edilir.⁵

2.2.3. Kütle Tabanlı Biyosensörler

Kütle tabanlı biyosensörler, sistemde meydana gelen kütle değişimini rezonans frekansı ile ölçme esasına dayanır. Bu biyosensörlerin yapısında piezoelektrik malzeme bulunmaktadır ve malzemeye uygulanan mekanik basınç sonucunda, malzemenin elektriksel potansiyeli değişmektedir. Kütle arttıkça hareket kabiliyeti sınırlanır ve rezonans frekansı düşerken, kütle azaldığında ise frekans artışı gösterir. Kütle tabanlı biyosensörler kendi arasında kuartz kristal mikroterazi ve kuartz ayar çatalı olarak ikiye ayrılır. Kuartz kristal mikroterazi, biyosensörler ile çalışılması daha kolay olmasına rağmen altın yüzey ile kaplı oldu-

ğundan daha pahalı yapılardır. Kuartz ayar çatal sensörleri ise bakır elektrot kullanılan yapılardır. Bu yüzden kan gibi sıvı ortamlarda kullanılması için modifiye edilmesi gerekmektedir.^{4,23}

2.2.4. Kalorimetrik Biyosensörler

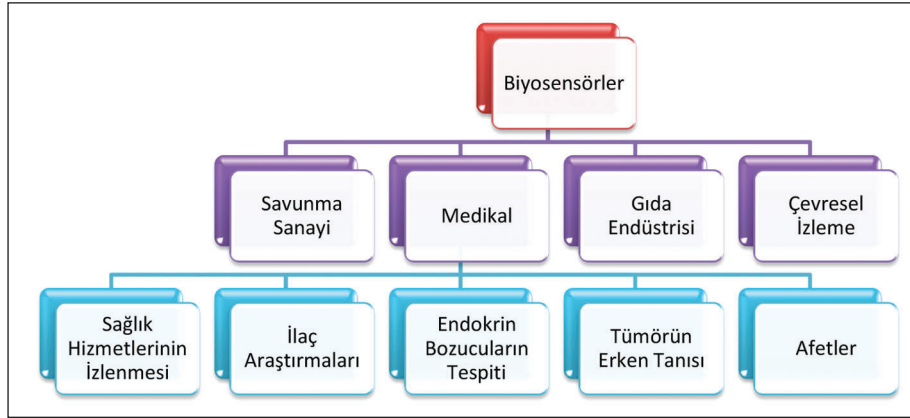
Kalorimetrik biyosensörler, ekzotermik reaksiyonları ölçen biyosensörlerdir. Çoğu enzimatik reaksiyon sonucunda ısı oluşur ve ısıdaki değişiklikler, analit konsantrasyonunu ölçmek için kullanılabilir. Reaksiyon, substrat konsantrasyonu hakkında dolaylı olarak bilgi sağlayan entalpi değişiklikleri ölçülerek izlenir.⁴

3. BİYOSENSÖRLERİN KULLANIM ALANLARI

Biyosensörler, yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan çok geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Tasarımlarındaki esneklik savunma sanayi, gıda endüstrisi, medikal alan, çevresel izleme gibi birçok alanda geleneksel yöntemlere kıyasla daha hassas ve stabil yöntemler geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Şekil 3).^{24,25} Bu bölümde, biyosensörlerin farklı sektörlerdeki uygulama alanlarından bahsedilecektir.

3.1. BİYOSENSÖRLERİN SAVUNMA SANAYİSİNDEKİ UYGULAMALARI

Biyoterörizm, insanlarda, hayvanlarda veya bitkilerde hastalık veya ölüme neden olmak için kullanılan virüslerin, bakterilerin, toksinlerin veya diğer zararlı ajanların kasıtlı olarak salınması olarak tanımlanabilir. Bu ajanlar, doğada bulunabilen ajanlar olabilir. Bu ajanların enfeksiyon oluşturma yeteneklerini artırmak, mevcut ilaç tedavilerine dirençli hâle getirmek veya çevreye yayılma yeteneklerini artırmak için mutasyona uğratılmaları veya değiştirilmeleri de mümkündür. Biyolojik ajanların, tespit edilmeleri oldukça zor olduğu için hava, su ve yiyecekler aracılığıyla kolayca yayılabileceğinden ve biyolojik ajanlara maruziyet sonucunda hastalığın gelişmesi birkaç saatten birkaç güne kadar değişebileceğinden biyoterörizm saldırılarında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar dışında biyolojik silah, teröristler için esas olarak kitlesel panik ve aksaklık yaratmak için bir devlete karşı kullanılacak kolay bir yöntemdir. Şarbon, viral hemorajik ateş, tularemi, bubonik veba, *Clostridium botulinum* tarafından üretilen botulinum toksini, *Clostridium perfringens* tarafından üretilen



ŞEKİL 3: Biyosensörlerin uygulama alanları.

epsilon toksini, *Hantavirus*, şiddetli akut solunum sendromu [severe acute respiratory syndrome (SARS)] virüsü ve insan immün yetmezlik virüsü gibi etkenler biyoterörizmde kullanılan ajanlara örnek verilebilir. Son yıllardaki biyoterörizm tehditleri ve mikrobiyal patojen salgınları nedeniyle bulaşıcı ajanları hızlı ve doğru bir şekilde tanımlayabilen biyosensörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bulaşıcı ajan tarafından üretilen tam bakteri veya mantar hücreleri, virüs partikülleri, kimyasallar veya protein toksinleri gibi analitleri tespit edebilmek için üçüncül yapıları oluşturmadaki çok yönlülükleri sayesinde peptidler ve nükleik asitler gibi biyoreseptörlere sahip biyosensörler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.²⁶

Biyosensörler için geleceğin vizyonu, biyoterörizm saldırısında kullanılan ajanları hızlı bir şekilde tespit etmek dışında hayati belirtileri izlemek, anormallikleri düzeltmek ve hatta acil bir durumda yardım çağrısını bildirmek için insan vücuduna yerleştirilen çip ölçekli cihazların tasarlanmasını içermektedir.⁴

3.2. BİYOSENSÖRLERİN ÇEVRESEL İZLEMEDEKİ UYGULAMALARI

Endüstriyel üretimin artması ve atıkların bilinçsiz bir şekilde çevreye salınması nedeniyle çevre kirliliği şu anda sistematik kontrolün neredeyse imkânsız olduğu bir seviyededir. Gelecek nesiller için çevrenin kalitesinin güvence altına alınması adına çevrenin izlenmesi oldukça önem taşımaktadır. Çevrenin izlenmesi için genellikle klasik kimyasal analizler ve ekotoksikolojik testler kullanılmaktadır. Bu testlerde kimya-

sal bileşiklere ve çevre kirliliğine duyarlılıkları nedeniyle çeşitli trofik seviyelerdeki bitkiler ve hayvanlar tercih edilmektedir. Ancak toksik maddeyi veya çevreden alınan numuneyi içeren organizmaların kültürü gibi basamaklar nedeniyle bu testler için çok uzun zaman gerekebilmektedir. Alışlagelmiş kimyasal analizler ve ekotoksikolojik testler yerine biyosensörler kullanılarak numunenin eksiksiz bir şekilde işlenmesine gerek kalmadan kimyasal bilgi elde etmek için analiz süreci basitleştirilebilir ve hızlandırılabilir.²⁷ Ağır metaller, plastizer ajanlar, toksik gazlar, ilaçlar, endokrin bozucu maddeler gibi çevresel kirleticiler ve suda var olan oksijenin, yine sudaki mikroorganizmalar tarafından ne kadar hızlı kullanıldığını belirleyen biyokimyasal oksijen ihtiyacı gibi fizikokimyasal parametrelerin tespiti için günümüzde farklı mikrobiyal sensörler geliştirilmiştir.²⁴

3.3. BİYOSENSÖRLERİN GIDA SEKTÖRÜNDEKİ UYGULAMALARI

Gıda endüstrisi, nüfusun ihtiyaçlarını karşılamak ve değişen yaşam tarzlarına uyum sağlayabilmek için her geçen gün hızlı bir şekilde büyümektedir. Değişen yaşam tarzıyla birlikte hazır gıdaların tüketimi artmış ve işlenmiş gıdalarda bulunan patojenler, pestisitler, antimikrobiyal bileşikler ve alerjenler gibi potansiyel zararlı etkenler gıda güvenliği için oldukça ciddi bir sorun hâline gelmiştir. Gıda endüstrisinde çalışanlar, tarım, beslenme ve gıda alanında çalışan bilim insanları, güvenli gıda üretimini sağlayarak insan sağlığını koruyabilmek adına, gıda kaynaklı patojenlerin ve kontaminantların varlığını belirleyebil-

mek ve gıdalarda belirli düzeyleri aşmaması gereken bileşenlerin konsantrasyonlarını tespit edebilmek için hızlı, hassas, güvenilir ve uygun maliyetli analitik yöntemler için stratejiler ve teknolojiler geliştirmeye devam etmektedir. Gıda sektöründe biyosensörler; ekonomik olmaları, zamandan tasarruf sağlamaları, gerçek zamanlı izleme imkânı ve her şeyden önce yüksek eğitilmiş personele ihtiyaç duyulmaması sayesinde kromatografi ve spektrofotometri gibi geleneksel yöntemlere göre avantaj sağlamaktadır. Biyosensörler, gıdalarda sıklıkla kullanılan aspartam gibi tatlandırıcıların ve askorbik asit gibi antioksidanların seviyelerinin belirlenmesinde, alkollü içeceklerdeki etanol, malik asit, laktik asit, polifenol gibi bileşenlerin, süt ürünlerindeki laktozun, et ürünlerindeki nitrat ve amin bileşiklerinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır.^{4,28}

Biyosensörler, gıdalardaki bileşenlerin belirlenmesinin dışında en yaygın gıda kaynaklı *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Cryptosporidium*, *Escherichia coli*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Listeria* ve *Cyclospora* gibi patojenlerin tespitine ve tanımlanmasına yönelik olarak da kullanılmaktadır.^{14,15} Patojenlere ek olarak *Aspergillus*, *Penicillium* veya *Fusarium* cinsi fungusların sekonder metabolitleri olan mikotoksinlerin belirlenmesi de gıda güvenliği ve gıda toksikolojisi açısından önem taşımaktadır. Mikotoksinlerle kontaminasyon büyük ölçüde çevresel faktörlere bağlıdır ve sahada veya uygun olmayan depolama sırasında meydana gelebilir. Biyosensörler daha basit, daha kullanışlı, duyarlı ve geleneksel sitotoksiste değerlendirme yöntemlerinin çoğundan daha hızlı yanıt oranına sahip olduğundan mikotoksinlerin belirlenmesinde de kullanılmaktadır.²⁹

3.4. BİYOSENSÖRLERİN MEDİKAL ALANDAKİ UYGULAMALARI

Modern teknolojiler ve sanayileşme, insanlar için daha uygun bir yaşam alanı sunmasına rağmen ciddi sağlık sorunlarını da beraberinde getirmiştir. Dünyada her yıl milyonlarca ton karsinogenik, mutajenik ve toksik madde üretilmekte ve bu maddeler bilinçli veya bilinçsiz bir şekilde yaşadığımız çevreye salınmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığını ve ekosistemi, kimyasalların verebileceği olası zarardan koruyabilmek için kimyasal maddeleri erken teşhis edebilen ve

izleme için kullanılabilen yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Kimyasal maddelerin izlenmesine yönelik geleneksel yöntemlerin gelişmesine paralel olarak yalnızca karsinogen ve toksik maddeleri tespit etmekle kalmayıp, bu maddelerin biyoyararlanımını belirleyebilecek ve insan üzerindeki etkilerini değerlendirebilecek biyoanalizlere de hâlen ihtiyaç duyulmaktadır; bu ihtiyacı karşılayabilmek için biyosensör teknolojileri ile ilgili çalışmalar her geçen gün hızlanmaktadır.⁸ Bu bölümde biyosensörlerin, biyomedikal alandaki uygulamalarından bahsedilecektir.

3.4.1. Sağlık Hizmetlerinin İzlenmesi İçin Giyilebilir Biyosensör Uygulamaları

Akıllı telefonlar başta olmak üzere akıllı cihazların hayatımızın vazgeçilmez birer parçası olmasıyla birlikte bireylerin performanslarına ve sağlıklarına ilişkin bilgileri yakından takip edebilmesi sayesinde giyilebilir sensörler büyük ilgiyle karşılanmıştır. Atılan adım sayısı, kalp atış hızı ve yakılan kaloriler gibi temel parametreleri tespit eden fiziksel sensörler ile başlayan bu süreç, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların yönetimi veya yaşlıların uzaktan izlenmesi gibi sağlık uygulamalarındaki büyük zorlukların üstesinden gelmeye odaklanmış ve araştırmacılar, bu hedeflere ulaşmak için giyilebilir biyosensörlerin geliştirilmesinde önemli aşamalar sağlamıştır. Biyosensörler yüksek özgüllükleri, hızları, taşınabilirlikleri, düşük maliyetleri ve düşük güç gereksinimleri nedeniyle giyilebilir uygulamalar için büyük umut vaat etmektedir. Son yıllarda invaziv olmayan algılama yöntemleri kullanılarak minimum zarar veya enfeksiyon riski oluşturan ve kullanıcı dostu olması hedeflenen biyosensörlerin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar hız kazanmış olup, bunun için geleneksel yöntemlerin dışında “stratum corneum”un bütünlüğünü bozmadan ve kanla temas etmeden biyobelirteçlerin ter, gözyaşı, tükürük ve interstisyel sıvılar gibi vücut sıvılarından kolayca kimyasal analizini hedefleyen yenilikçi elektrokimyasal ve optik biyosensörler geliştirilmiştir. Bu biyosensörlere gözyaşında glikoz tespit edilmesini hedefleyen kontakt lens olarak tasarlanan elektrokimyasal biyosensörler, yine gözyaşında glikozun tespit edilmesini hedefleyen ve alt göz kapağının altına yerleştirilen spiral tarzında küçük çubuklar, interstisyel sıvılarda

glikozun tespit edilmesini sağlayan yama ve akıllı saat olarak tasarlanan elektrokimyasal biyosensörler örnek verilebilir. Giyilebilir biyosensörler, umut vaat etse ve hatta bazıları dünyadaki farklı ilaç ve tıbbi cihaz otoriteleri tarafından onaylansa bile biyosensörlerin güvenilirliğini artırmak için kandaki analit konsantrasyonları ile ter, gözyaşı, tükürük gibi farklı vücut sıvılarından analit konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Daha fazla biyobelirteci izleyebilmek için daha fazla algılama stratejisine ve giyilebilir biyosensörlerin klinik validasyonunu desteklemek için geniş kohort validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.⁷

3.4.2. İlaç Araştırmalarında Biyosensör Uygulamaları

Orijinal fikirden bitmiş bir ürünün piyasaya sürülmesine kadar yeni bir ilaç geliştirmek, 12-15 yıl sürebilen ve maliyeti 1 milyar doları aşan karmaşık bir süreçtir. Bir ilaç keşif programında, uygun tedavi yöntemi bulunmayan bir hastalık veya klinik bir durum için ilk araştırma, bir protein veya biyokimyasal bir yolağın inhibisyonunun veya aktivasyonunun terapötik bir etkiyle sonuçlanacağına dair bir hipotez geliştirmek ile başlar. Bir hedefin belirlenmesinin ardından hedefe uygun ve ilaç adayı olabilecek bileşenler için tarama yapılır. İlaç keşif çalışmaları, genellikle 2 ana nedenden dolayı başarısız olur; ilki molekülden beklenen farmakolojik etkinin gözlenmemesi, 2.si ise güvenli olmamasıdır.³⁰ Bu nedenle ilaç taraması ve toksisite değerlendirmesi, yeni ilaç araştırmalarının önemli bir parçasıdır.¹⁰ İlaç adaylarının toksisitesini analiz etmek için gerçekleştirilen geleneksel toksikolojik çalışmalar hayvan deneylerini temel alır. Bununla birlikte Russell ve Burch tarafından 1959 yılında geliştirilen ve “3R prensibi” olarak anılan “Replacement (yerine koyma), Reduction (azaltma) ve Refinement (iyileştirme)” kuralları doğrultusunda toksisite değerlendirmesi için uygun *in vitro* sistemlere olan ihtiyaç artmış, hayvan deneylerine alternatif arayışlar ortaya çıkmıştır.³¹ Literatürde hücre canlılığı, sitotoksisite gibi parametrelerin değerlendirilmesi için hücre kültürü çalışmaları ile kıyaslandığında elektrokimyasal biyosensörlerin de benzer sonuçlar verdiği yönelik çalışmalar mevcuttur.³²

Elektrokimyasal biyosensörlerin dışında optik biyosensörler de ilaç tayininde kullanılabilir. Genellikle antijen-antikor ve ilaç-protein etkileşiminin yüksek seçiciliğinden yararlanan optik biyosensörler, fizyolojik parametrelerin belirlenmesi ve bazı karmaşık ilaç analizleri için geliştirilen afinite ligand bazlı biyosensörlerdir.³³

Bahsedilen biyosensörlerin dışında basitlikleri, özgüllükleri ve duyarlılıkları sayesinde ilaç araştırmalarında genotoksik ve karsinojenik kimyasalların tespiti ve taranması için geliştirilen mikrobiyal biyosensörler ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki ticari olarak temin edilebilen VITOTOX[®] (RE-Place, Brussels, Belgium) ve ikincisi laboratuvar ortamında da araştırmacıların kendi geliştirebileceği cdc GenoTox isimli biyosensörlerdir.⁸ VITOTOX[®], ilaç geliştirmenin erken aşamalarında çeşitli ilaç adaylarının genotoksisite değerlendirmesi için kullanılan bir biyosensördür. Ames testinden elde edilen sonuçlarla iyi bir korelasyon gösteren VITOTOX[®] testi ile 1-4 saat içinde test edilen bileşenlerin genotoksisite potansiyeli hakkında veriye ulaşılabilmektedir.³⁴ GenoTox ise *Salmonella typhimurium*'un test suşları olan TGO1 ve TGO2'nin kullanımına dayanan, genotoksik bileşiklerin saptanması için geliştirilen bir sistemdir.³⁵

3.4.3. Terapötik İlaç Düzeylerinin İzlenmesinde Biyosensör Uygulamaları

Yeni ilaç araştırmalarının temel amacı, terapötik etkisi yüksek, ancak toksik etkileri olmayan veya en az olan ilaç tedavilerinin geliştirilmesini sağlamaktır. İlaçların farmakolojik etkileri dışında toksik etkileri de doz ile yakından ilişkilidir ve bu nedenle özellikle de dar terapötik aralığa sahip ilaçlarla tedavi başta olmak üzere hastalara etkili ve güvenli bir tedavi sunulabilmesi için terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi oldukça önem taşımaktadır.^{35,36} Günümüzde terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi için kromatografi, kütle spektrometrisi ve immünolojik test teknikleri sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerle terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi için gereken alt yapı pahalıdır ve hastane dışındaki aile sağlığı merkezleri dâhil küçük sağlık birimlerinde her zaman bu laboratuvar altyapısına ulaşılamayabilir. Biyosensörler ve nanobiyosensörler, terapötik ilaç düzeyleri-

nin izlenmesinde hızlı bir yanıt sağlamak için gelecekteki yöntemlere göre avantaj sağlayabilir. Yüzeysel plazmon rezonans spektroskopisi, lokalize yüzeysel plazmon rezonans spektroskopisi, yüzeyde güçlendirilmiş Raman spektroskopisi, Förster rezonans enerji transfer mikroskopisi gibi temel farklı tekniklere dayanan biyosensörler sayesinde hücrelerin görüntülenmesi, ilaç-reseptör etkileşimlerinin incelenmesi ve terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi sağlanabilir. Bu çalışmalara örnek olarak antikanser ilaçların, aminoglikozid grubu antibiyotiklerin ve digoksin gibi kardiyak glikozitlerin terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi örnek verilebilir. Antikanser bir ilaç olan metotreksat düzeylerinin izlenmesi için yüzeysel plazmon rezonans, yüzeysel lokalize yüzeysel plazmon rezonans ve yüzeyde güçlendirilmiş Raman spektroskopisi gibi farklı teknikleri temel alan biyosensörler kullanılırken, yine antikanser bir ilaç olan 5-fluorourasil düzeylerinin izlenmesi için yüzeyde güçlendirilmiş Raman spektroskopisi, floresans gibi farklı teknikleri temel alan biyosensörler geliştirilmiştir. Antikanser ilaçlar dışında tobramisin, kanamisin, gentamisin gibi aminoglikozid grubu antibiyotiklerin ve bir kardiyak glikoziti olan digoksinin terapötik düzeylerinin izlenmesinde de yüzeyde güçlendirilmiş Raman spektroskopisi, lokalize yüzeysel plazmon rezonans, floresans ve voltametri gibi farklı teknikleri temel alan biyosensörler kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda, biyosensörlerin duyarlılık, seçicilik ve vücut sıvılarında analiz gerçekleştirme potansiyeli dâhil olmak üzere çeşitli avantajlara sahip olduğu belirtilse de özellikle terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi, yüksek düzeyde standardizasyon, kontrol ve doğrulama gerektirmektedir.³⁷

3.4.4. Endokrin Bozucu Bileşiklerin Tespiti İçin Biyosensör Uygulamaları

Endokrin bozucular, doğal olarak kanda bulunan hormonların sentez, sekresyon, taşınma, metabolizma, bağlanma etkisi veya yıkımını etkileyen ekzojen ajanlardır. Bu ajanlar tiroit, testis, yumurtalık, pankreas, böbrek üstü bezleri gibi hormon salgılayan organlara etki ederek gelişimsel, üreme, nörolojik ve immüno-lojik istenmeyen etkilere neden olabilirler.^{38,39} Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve/veya bu maddelerin vücuttaki metabolizmaları sonucunda oluşan metabolitleri oksidatif stres, nükleer reseptör-

ler üzerine etkiler, steroid hormonların metabolizması üzerine etkiler, epigenetik ve genotoksik etkiler gibi farklı mekanizmalarla toksik etkilere sebep olabilir.³⁹ En çok bilinen endokrin bozucu kimyasal maddelere ftalatlar, poliklorlu bifeniller, bisfenol A ve dietilstilbestrol örnek verilebilir. Bu maddeler, plastik şişeler, metal gıda kutuları, deterjanlar, yiyecekler, oyuncaklar, kozmetikler ve insektisitler gibi birçok üründe bulunabilir.^{38,39} Endokrin bozucu kimyasal maddelerin doğum kusurları, testiküler disgenез sendromu ve testis kanseri, meme kanseri, sperm kalitesinde bozulma, endometriozis, obezite ve diyabet gibi çeşitli hastalıklara ve patolojik durumlara neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle söz konusu maddelerin belirlenmesi ve izlenmesi, insan sağlığının ve çevrenin korunması açısından oldukça önem taşımaktadır.^{8,23}

Endokrin bozucularla ilgili 2 farklı türde biyosensör uygulaması bulunmaktadır. İlk gruptaki biyosensörler, bu kimyasal maddelerin endokrin sistem üzerine toksik etkilerini değerlendirirken; 2. gruptaki biyosensörler ise belirli bir endokrin bozucu kimyasalı tespit eden ve raporlayan biyosensörlerdir. Endokrin bozucu kimyasal maddelerin tespiti için biyosensör uygulamalarına estradiol ve atrazin gibi bileşiklerin tespit edilmesini sağlayan ve biyoreseptör olarak immünglobulin, sinyal dönüştürücü olarak da elektrokimyasal sinyal dönüştürücü içeren biyosensörler, paraokson tespitinde kullanılan ve biyoreseptör olarak asetilkolinesteraz enzimini, sinyal dönüştürücü olarak elektrokimyasal sinyal dönüştürücü içeren biyosensörler, daunomisin tespitinde kullanılan üzere biyoreseptör olarak DNA, sinyal dönüştürücü olarak elektrokimyasal sinyal dönüştürücü içeren biyosensörler örnek verilebilir.^{8,23,24}

3.4.5. Tümör Hücrelerinin Erken Tanısı İçin Biyosensör Uygulamaları

Hücre, tüm organizmaların en temel yapısal ve işlevsel ünitesidir. Çok hücreli canlılarda büyüme, gelişme ve hasarlı dokuların onarılması, hücrelerin bölünerek yeni hücreler oluşturmasıyla gerçekleşir.⁴⁰ Hücre bölünmesi, çoğalması ve farklılaşması sıkı bir şekilde kontrol edilir ve yeni bir hücre oluşumuyla hücre ölüm oranı arasında bir denge vardır.⁴¹ Ancak bu homeostatik mekanizmanın bozulması, kontrolsüz çoğalmaya veya ölme yeteneğinin kaybına yol açarak normal bir hücrenin kötü huylu bir hücreye dönüş-

mesi sonucunda kanser gelişimine neden olabilir.⁴⁰ Malign tümörler hızla büyüyerek metastaz yapabilir ve bu tümörlerde sentezlenen zararlı maddeler nedeniyle insan sağlığını ciddi şekilde tehdit edebilir. Sağlıklı hücrelerin tümöre dönüşümü sırasında hücre yüzeyinde veya serumda tümör teşhisi için belirteç olarak kullanılan spesifik proteinler veya küçük moleküller salgılanır. Bu belirteçler, tümörlerin erken teşhisi ve tedavisi için avantaj sağlamaktadır. Histo-patolojik tanı, uzun zamandır kanser teşhisi için altın standarttır ve klinik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ancak yüksek analitik maliyetler, karmaşık operasyonlar ve yüksek yanlış-pozitif oranları gibi dezavantajları bulunduğundan yeni tanı yöntemleri için araştırmalar devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, meme, prostat, karaciğer ve serviks kanseri hücrelerinin kantitatif tespitinde yüksek hassasiyete ve doğruluğa sahip elektrokimyasal yöntemlerin geliştirildiği belirtilmiştir. Güncel yöntemler arasında yer alan biyosensörler, kanser hücrelerinin elektriksel özelliklerini izleyerek büyüme, göç, hücre yüzeyi etkileşimleri, hücre-hücre etkileşimleri, hücre-ilaç etkileşimleri dâhil olmak üzere çeşitli hücre parametrelerinin analizini sağlamaktadır. Biyosensörler kanser patolojisi, biyolojisi, ilaç geliştirme ve hedeflendirme konularında da bilim insanlarına yeni bakış açıları kazandırmıştır.²³

Tümör hücrelerinin erken tanısında genel olarak elektrokimyasal biyosensörler kullanılmaktadır. Tümörlerin erken teşhisinde elektrokimyasal biyosensörlerin en klasik uygulaması, tümör hücrelerinin hücre empedans algılama teknolojisine dayalı biyosensörler tarafından tespit edilmesidir. Yaygın olarak kullanılan elektrokimyasal bir araştırma yöntemi olan siklik voltametri, elektrot yüzeyindeki hücrelerin büyümesinin neden olduğu elektrot ara yüzündeki empedans veya mikro akımdaki değişikliği tespit etmek için kullanılabilir.⁴²

Diferansiyel darbe voltametri, daha düşük bir arka plan akımına ve daha yüksek algılama hassasiyetine sahip bir yöntemdir. Buna ek olarak elektrokimyasal biyosensörlerin çalışma elektrotları üzerinde kovalent bağlı biyotin, monoklonal antikolar, laktoglobulin A ve aptamer gibi toksik olmayan biyolojik modifikasyonlar üreterek, kanser hücrelerinin oldukça kararlı ve spesifik bir şekilde tespit edil-

mesini sağlar. Bu sayede; tümör hücrelerinin lizis ve fiksasyon olmadan tespit edilmesi, analiz sürecinin basitleştirilmesi ve sonuçların doğruluğu artırılmaktadır.⁴²

3.4.6. Patojenik Organizmaların Tespiti İçin Biyosensör Uygulamaları

Patojenlerden kaynaklanan ve yaşamı tehdit eden bulaşıcı hastalıklar, son yıllarda önemli ölçüde artmıştır ve tanıda gecikme, tedavide veya hastalığı önlemede kullanılan ilaçların yan etkileri çok sayıda hastanın kaybedilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle patojenlerin hızlı bir şekilde tespit edilmesi oldukça önem taşımaktadır. Patojenler genellikle mikroskopi, kültür ve seroloji gibi geleneksel yöntemlerle tespit edilir.^{43,44}

H5N1 influenza virüsü, SARS gibi artan viral salgınlar, virüslerin hızla yayılıp bir pandemiye dönüşebileceğine dair önemli endişeler uyandırırken, 2019 yılında başlayıp tüm dünyayı etkisi altına alan yeni koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisi ile bu endişelerin ne kadar yerinde olduğu ve bulaşıcı hastalıkların tedavisi ve hastalığın yayılmasını kontrol edebilmek amacıyla patojenlerin hassas ve hızlı tespiti için kullanılacak tekniklerin kritik öneme sahip olduğu bir kez daha anlaşılmıştır.⁴⁴ Viral enfeksiyonların tespitinde kullanılabilecek biyosensörlerden optik (örneğin yüzeyde güçlendirilmiş Raman spektroskopisi, yüzey plazmon rezonansı) ve elektrokimyasal biyosensörler son zamanlarda ön plana çıkmaktadır. Optik iletici olarak sıklıkla nanomalzemeler kullanılır. Bunlara örnek olarak plazmonik nanoçubuk malzemeleri, kuantum noktaları, grafen oksit ve indirgenmiş grafen oksit, gümüş nanopartikülleri ve küresel altın nanopartikülleri verilebilir.⁴⁵⁻⁴⁸ Viral enfeksiyonların tespitinde sinyal oluşturmak için metal nanoparçacıkları kullanılabilir. Metal nanoparçacıklar, artan Raman saçılma sinyalleri nedeniyle plazmonik problemler gibi davranır ve onları Raman problemleri yapar. Tek sarmallı primer DNA, antikolar ve aptamerler ve RNA- α 'dan spesifik oligonükleotidler analit tiplerine örnek verilebilir.^{49,50} Yine viral patojenlerin belirlenmesi için elektrokimyasal ileticiler olarak yine sıklıkla nanomalzemeler tercih edilir. Karbon nanotüpler, grafen ve grafen bazlı malzemeler gibi karbon nanomalzeme allotropları, altın ve manyetik nanopartiküller ve

nano boyutlu yarı iletken kristaller ve nanotellerin kullanımını birçok araştırmamanın konusu olmaktadır. Elektrokimyasal sinyali geliştirmek için elektrot yüzey imalatının yapımı için nanomalzemelerin analit ile kombinasyonu ile sinyal oluşturulur. Analit tipleri olarak antikorlar, tek sarmallı DNA ve çift sarmallı DNA sayılabilir.⁵¹⁻⁵⁴

Kullanılacak bu yöntemlerin spesifik olarak SARS-CoV-2 için geliştirilmesi ve valide edilmesinden sonra virüsün deteksiyonunun daha hızlı ve güvenilir olarak yapılabilmesi beklenmektedir.

Tam kan, feçes, idrar, mukus, tükürük veya balgam gibi vücut sıvılarındaki patojenlerin saptanması için enzime bağlı immünosorbent yöntemi ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi biyoanalitik tekniklere dayanan tanı testleri altın standarttır ve çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisini sağlayarak sağlık hizmetlerinde önemli rol oynar. Ancak biyosensörler hızlı, uygun maliyetli ve yüksek hassasiyete sahip ölçümler ile bu yöntemlere göre üstünlük sağlayabilir.⁴³

Biyoreseptör olarak antikorların, karbonhidrat bağlayıcı proteinlerin, oligosakkaridlerin, oligonükleotidlerin ve fajların kullanıldığı; sinyal dönüştürücülerin yapısında ise altın ve platin gibi metal elektrotların, indiyum kalay oksit, polisilikon ve titanyum dioksit gibi seramid elektrotların yer aldığı potansiyometri, voltametri, elektrokimyasal empedans spektroskopisi gibi temeli farklı yöntemlere dayanan elektrokimyasal biyosensörlerin patojen tespitinde kullanılabileceğine yönelik literatürde birçok çalışma mevcuttur.^{43,44,55} Bu araştırmaların sonucunda, biyosensörler sayesinde hastalıkların hızlı bir şekilde teşhis edilmesinin, hastaların hastaneye yatma olasılığını, hastaneye yatsalar bile hastanede kalış süresini, ilaç kullanımını ve ölüm oranlarını azaltabileceği düşünülmektedir.^{43,44}

3.4.7. Afet Durumlarında Biyosensör Uygulamaları

Biyosensörler, afet bölgelerine özgü insan sağlığı ve güvenliğine yönelik çok çeşitli tehditleri hızla tespit etmek ve ölçmek için ideal bir teknolojidir. Bir afetin doğrudan etkilerinden kurtulan insanlar için hastalık, tipik olarak insan yaşamına yönelik en ciddi ve acil tehdittir. Kolera, hepatit ve tüberküloz gibi hastalıklar, afetlerin verdiği zararlar nedeniyle yeterli sanitasyon ve temiz su bulunmayan bölgelerde hızla

yayılabılır. Bölgesel ve mevsimsel faktörler de hastalık risklerini etkileyebilir. Örneğin Pakistan'da 2010 yılında yaşanan yaz sellerinin ülkenin toplam arazisinin yaklaşık 1/5'ini kaplaması sonucu sıtma taşıyan sivrisinekler için ideal üreme koşulları sağlanmış ve sonuçta sıtma hastalığı ülke geneline yayılmıştır. Hem sıtma hem de afet nedeniyle binlerce kişi ölmüş ve milyonlarca kişi evini ve işini kaybetmiştir. Biyosensörlerin gıda, su veya çevrede bulunan patojenleri hızlı ve yüksek özgüllükle tespit etme yeteneği, afetten etkilenen bölgelerde hastalığın yayılmasını önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olabilir. Diğer taraftan, su kalitesini izleyen biyosensörler, afetten etkilenen bölgelerde hastalıkları önleyebilir ve hayat kurtarabilir. Ancak bu tür sensörler, profesyonel müdahale kuruluşları tarafından Pakistan'daki afette çok az kullanılmıştır ve biyosensörlerin yararları bu tip durumlarda genelde göz ardı edilmektedir.⁵⁵

4. BİYOSENSÖR KULLANIMINDAKİ KISITLILIKLAR VE DEZAVANTAJLAR

Biyosensörlerin kullanımını kısıtlayan durumlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Etiketsiz biyosensörlerin klinik uygulaması için en büyük zorluk, laboratuvarında kullanılan çözeltilerde kullanılan teknolojilerin kan, serum ve idrar gibi gerçek dünyadaki klinik örneklerle çevrilmesidir. Klinik numunelerin karmaşık numune matrisleri, spesifik olmayan bağlanma ve anormal sinyallere yol açabilir. Örneğin şarja dayalı etiketsiz biyosensörler pH, iyonik güç ve ortam sıcaklığındaki değişikliklere karşı oldukça hassastır. Nanoteller genellikle analitin saptanmasından önce numunenin tuzdan arındırılması gerektirir ve mikro konsollar hassas sıcaklık düzenleyicileri gerektirir. Ayrıca spesifik olmayan bağlanma olayları, spesifik hedef analit sinyalinden ayırt edilemeyen ölçülebilir bir sinyale katkıda bulunabilir. Örnek matris etkisini azaltmak için birtakım stratejiler geliştirilmiştir. En yaygın yaklaşımlardan biri, polietilen glikol ve türevleri gibi hidrofilik "çürüme önleyici" yüzeylerden yararlanmaktır. Bir polietilen glikol ile modifiye edilmiş yüzeyin, elektrokimyasal empedans spektroskopisi ile seyreltilmemiş kan serumunda klinik olarak ilgili hassasiyetle biyobelirteç tespiti için yeterince sağlam olduğu gösterilmiştir.⁵⁵

2. Biyosensörler, biyolojik materyallerden (enzimler, bakteri hücreleri, DNA veya RNA gibi nükleik asitler, antikolar, temel olarak bunların bir parçası olarak protein olan mikroorganizmalar vb.) oluşur. Bu nedenle proteinler, yapılarının bir parçasıdır. Proteinlerin ya çok asidik ya da çok bazik, yüksek sıcaklık ve aşırı pH ile denature olduğu iyi bilinmektedir; bu bir dezavantajdır. Zira proteinler, yalnızca belirli çevresel koşullarda belirli iyonik bileşiklerle bağlanma eğilimi gösterirler ve çevresel koşulların değişmesi, yapılarında katlanmaya ve değişikliğe neden olur.⁵⁵

3. Her ne kadar biyosensörler, serbest iyonlar ve fiziksel durumlarla etkileşmeye de laboratuvarında çok sıkı kontrollü koşullar altında, deiyonize su, ayarlanmış optimize edilmiş pH, tuzluluk sorunu elimine edilmiş ve bilinen kimyasal eklenmiş örnekler ile denirler ve “gerçek örnekler”de bazı durumlarda görülen girişimler ve iyon etkileşmeleri önceden kestirilemeyeceği için bazı durumlarda kullanımları başarısız olabilir.⁵⁶

4. Biyosensörün bağlanma bölgesinin spesifitesi her zaman istenildiği kadar yüksek olmayabilir ve hedeflenmemiş ajanlara da bağlanabilir. Bu durumda, özellikle çevresel izlemede güvenilirliği düşer.^{56,57}

5. Biyosensörler, bazı durumlarda klinik hedeflerin çoğunda rölatif düşük hassasiyet gösterebilirler ve sonuçlar, sadece kalitatif veya semi-kantitatif olarak elde edilebilir.^{56,57}

6. Deteksiyon limitleri yüksektir. Son yıllarda biyosensörlerin deteksiyon limitlerini düşürmek için özellikle sinyal amplifikasyonunu artırma üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.⁵⁶

SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyosensörler; kimyasal, biyolojik ya da biyokimyasal yanıtları algılayarak yapılarındaki sinyal dönüştürücü ile ölçülebilen ve bu yanıtları elektriksel sinyale dönüştüren; bu sayede biyolojik ve kimyasal maddelerin analiz edilmesini sağlayan yapılardır. Biyosensörlerin yapısında yer alan materyallerin, dönüştürücü cihazların ve immobilizasyon yöntemlerinin

üretimi kimya, biyoloji ve mühendislik gibi farklı disiplinleri bir araya getirerek kapsamlı bir araştırma sürecine ihtiyaç duyar. Minyatürleştirme ve mikrofabrikasyon teknolojilerindeki gelişmeler, yeni biyotanıma moleküllerinin geliştirilmesi, biyosensörlerin yapılarında nanomalzemelerin ve nano yapıları cihazların kullanılması ve iyi bir disiplinler arası iş birliği sayesinde biyosensör teknolojisi alanında son yıllarda hem araştırma hem de ürün geliştirme düzeyinde hızlı gelişmeler yaşanmıştır. Gebelik testleri ve glikoz izleme sensörleri, ticari olarak piyasada bulunan çok başarılı biyosensör cihazlarının 2 ana örneğidir. COVID-19 pandemisinin ortaya çıkmasıyla viral deteksiyon için kullanılan biyosensörler büyük önem kazanmıştır. Üniversite-sanayi iş birliği sayesinde bu alandaki teknolojilerin daha da ileri gideceği, bu sayede yüksek duyarlılığa, yüksek seçiciliğe, kısa ölçüm süresine, daha az ölçüm ve analiz maliyetine sahip biyosensörlerin geliştirilebileceği, daha fazla orijinal fikrin ticari olarak temin edilebilen bitmiş ürüne dönüşebileceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar, İrem Özer; **Tasarım:** Hülya Tezel, Pınar Erkekoğlu, Anıl Yirün, Sonia Sanajou; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İrem Özer, Hülya Tezel; **Analiz ve/veya Yorum:** Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar, Hülya Tezel; **Kaynak Taraması:** İrem Özer, Anıl Yirün, Hülya Tezel; **Makalenin Yazımı:** İrem Özer, Sonia Sanajou, Anıl Yirün, Hülya Tezel; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar.

KAYNAKLAR

- Justino CIL, Rocha-Santos TA, Duarte AC. Review of analytical figures of merit of sensors and biosensors in clinical applications. *Trends Anal Chem.* 2010;29(10):1172-83. [[Crossref](#)]
- Clark LC Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci.* 1962;102:29-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Su L, Jia W, Hou C, Lei Y. Microbial biosensors: a review. *Biosens Bioelectron.* 2011;26(5):1788-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bohunicky B, Mousa SA. Biosensors: the new wave in cancer diagnosis. *Nanotechnol Sci Appl.* 2010;4:1-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bhalla N, Jolly P, Formisano N, Estrela P. Introduction to biosensors. *Essays Biochem.* 2016;60(1):1-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Kökbaş U, Kayrın L, Tuli A. Biyosensörler ve tıpta kullanım alanları [Biosensors and their medical applications]. *Archives Medical Review Journal.* 2013;22(4):499-513. [[Link](#)]
- Kim J, Campbell AS, de Ávila BE, Wang J. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nat Biotechnol.* 2019;37(4):389-406. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Alhadrami HA. Biosensors: classifications, medical applications, and future prospective. *Biotechnol Appl Biochem.* 2018;65(3):497-508. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Karunakaran C, Madasamy T, Kumar Sethy N. Enzymatic biosensors. In: Karunakaran C, Bhargava K, Benjamin R, eds. *Biosensors and Bioelectronics.* 1st ed. New York: Elsevier; 2015. p.133-204. [[Crossref](#)]
- Misawa N, Osaki T, Takeuchi S. Membrane protein-based biosensors. *J R Soc Interface.* 2018;15(141):20170952. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Rawson DM, Willmer AJ, Turner AP. Whole-cell biosensors for environmental monitoring. *Biosensors.* 1989;4(5):299-311. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- King JM, Digrazia PM, Applegate B, Burlage R, Sanseverino J, Dunbar P, et al. Rapid, sensitive bioluminescent reporter technology for naphthalene exposure and biodegradation. *Science.* 1990;249(4970):778-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Shear JB, Fishman HA, Allbritton NL, Garigan D, Zare RN, Scheller RH. Single cells as biosensors for chemical separations. *Science.* 1995;267(5194):74-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bousse L. Whole cell biosensors. *Sens Actuators B Chem.* 1996;34(1-3):270-5. [[Crossref](#)]
- Stenger DA, Gross GW, Keefer EW, Shaffer KM, Andreadis JD, Ma W, et al. Detection of physiologically active compounds using cell-based biosensors. *Trends Biotechnol.* 2001;19(8):304-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ko HJ, Park TH. Bioelectronic nose and its application to smell visualization. *J Biol Eng.* 2016;10:17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Figueroa XA, Cooksey GA, Votaw SV, Horowitz LF, Folch A. Large-scale investigation of the olfactory receptor space using a microfluidic microwell array. *Lab Chip.* 2010;10(9):1120-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Sato K, Takeuchi S. Chemical vapor detection using a reconstituted insect olfactory receptor complex. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2014;53(44):11798-802. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Termtanasombat M, Mitsuno H, Misawa N, Yamahira S, Sakurai T, Yamaguchi S, et al. Cell-based odorant sensor array for odor discrimination based on insect odorant receptors. *J Chem Ecol.* 2016;42(7):716-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Zhang J, Zhao J. Immuno-biosensor. In: Li G, ed. *Nano-Inspired Biosensors for Protein Assay with Clinical Applications.* 1st ed. New York: Elsevier; 2019. p.115-37. [[Crossref](#)]
- McConnell EM, Nguyen J, Li Y. Aptamer-based biosensors for environmental monitoring. *Front Chem.* 2020;8:434. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Gui Q, Lawson T, Shan S, Yan L, Liu Y. The application of whole cell-based biosensors for use in environmental analysis and in medical diagnostics. *Sensors (Basel).* 2017;17(7):1623. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ünal MA, Koçum İC, Çökeliler Serdaroğlu D. Design of a portable and low-cost mass-sensitive sensor with the capability of measurements on various frequency quartz tuning forks. *Turk J Elec Eng & Comp Sci.* 2019;27:1871-84. [[Crossref](#)]
- Gupta N, Renugopalakrishnan V, Liepmann D, Paulmurugan R, Malhotra BD. Cell-based biosensors: recent trends, challenges and future perspectives. *Biosens Bioelectron.* 2019;141:111435. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mehrotra P. Biosensors and their applications - a review. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016;6(2):153-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Nikoleli GP, Karapetis S, Bratakou S, Nikolelis DP, Tzamtzis N, Psychoyios VN, et al. Biosensors for security and bioterrorism: definitions, history, types of agents, new trends and applications. In: Nikolelis DP, Nikoleli GP, eds. *Biosensors for Security and Bioterrorism Applications.* 1st ed. Cham: Springer; 2016. p.1-13. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
- Buckova M, Licbinsky R, Jandova V, Krejci J, Pospichalova J, Huzlik J. Fast ecotoxicity detection using biosensors. *Water Air Soil Pollut.* 2017;228(4):166. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lozano MG, García YP, Gonzalez JAS, Ba-uelos CVO, Escare-o MPL, Balagurusamy N. Biosensors for food quality and safety monitoring: Fundamentals and applications. In: Kuddus M, ed. *Enzymes in Food Biotechnology: Production, Applications, and Future Prospects.* 1st ed. London: Academic Press/Elsevier; 2019. p.691-709. [[Crossref](#)]
- Xia S, Zhu P, Pi F, Zhang Y, Li Y, Wang J, et al. Development of a simple and convenient cell-based electrochemical biosensor for evaluating the individual and combined toxicity of DON, ZEN, and AFB1. *Biosens Bioelectron.* 2017;97:345-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2011;162(6):1239-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique.* London: Methuen; 1959.
- Flampouri E, Imar S, O'Connell K, Singh B. Spheroid-3D and monolayer-2D intestinal electrochemical biosensor for toxicity/viability testing: applications in drug screening, food safety, and environmental pollutant analysis. *ACS Sens.* 2019;4(3):660-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yu D, Blankert B, Viré JC, Kauffmann JM. Biosensors in drug discovery and drug analysis. *Anal Lett.* 2005;38(11):1687-701. [[Crossref](#)]
- van der Lelie D, Regniers L, Borremans B, Provoost A, Verschaeve L. The VITOTOX test, an SOS bioluminescence Salmonella typhimurium test to measure genotoxicity kinetics. *Mutat Res.* 1997;389(2-3):279-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Østergaard TG, Hansen LH, Binderup ML, Norman A, Sørensen SJ. The cda GenoTox assay: a new and sensitive method for detection of environmental genotoxins, including nitroarenes and aromatic amines. *Mutat Res.* 2007;631(2):77-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Qian L, Durairaj S, Prins S, Chen A. Nanomaterial-based electrochemical sensors and biosensors for the detection of pharmaceutical compounds. *Biosens Bioelectron.* 2021;175:112836. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- McKeating KS, Aubé A, Masson JF. Biosensors and nanobiosensors for therapeutic drug and response monitoring. *Analyst.* 2016;141(2):429-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

38. Yang O, Kim HL, Weon JI, Seo YR. Endocrine-disrupting chemicals: review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis. *J Cancer Prev.* 2015;20(1):12-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Yıldız Fendoğlu B, Koçer Gümüşel B, Erkekoğlu P. Endokrin bozucu kimyasal maddelere ve etki mekanizmalarına genel bir bakış [A general overview on endocrine disrupting chemicals and their mechanism of action]. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2019;39(1):30-43. [[Link](#)]
40. Argyle DJ, Khanna C, Giancristofaro N. Tumor biology and metastasis. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, eds. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, Saunders; 2020. p.36-60. [[Crossref](#)]
41. Bertoli C, Skotheim JM, de Bruin RA. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(8):518-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Zhang Z, Li Q, Du X, Liu M. Application of electrochemical biosensors in tumor cell detection. *Thorac Cancer.* 2020;11(4):840-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Cesewski E, Johnson BN. Electrochemical biosensors for pathogen detection. *Biosens Bioelectron.* 2020;159:112214. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Singh R, Mukherjee MD, Sumana G, Gupta RK, Sood S, Malhotra BD. Biosensors for pathogen detection: a smart approach towards clinical diagnosis. *Sensors and Actuators B: Chem.* 2014;197(5):385-404. [[Crossref](#)]
45. Mokhtarzadeh A, Eivazzadeh-Keihan R, Pashazadeh P, Hejazi M, Gharaatifar N, Hasanzadeh M, et al. Nanomaterial-based biosensors for detection of pathogenic virus. *Trends Analyt Chem.* 2017;97:445-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Kabashin AV, Evans P, Pastkovsky S, Hendren W, Wurtz GA, Atkinson R, et al. Plasmonic nanorod metamaterials for biosensing. *Nat Mater.* 2009;8(11):867-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Shakoori Z, Salimian S, Kharrazi S, Adabi M, Saber R. Electrochemical DNA biosensor based on gold nanorods for detecting hepatitis B virus. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407(2):455-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Xu L, Li D, Ramadan S, Li Y, Klein N. Facile biosensors for rapid detection of COVID-19. *Biosens Bioelectron.* 2020;170:112673. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Lee T, Ahn JH, Park SY, Kim GH, Kim J, Kim TH, et al. Recent advances in AIIV biosensors composed of nanobio hybrid material. *Micromachines (Basel).* 2018;9(12):651. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Hong S, Lee C. The current status and future outlook of quantum dot-based biosensors for plant virus detection. *Plant Pathol J.* 2018;34(2):85-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Zhu Z. An overview of carbon nanotubes and graphene for biosensing applications. *Nanomicro Lett.* 2017;9(3):25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Alim S, Vejjayan J, Yusoff MM, Kafi AKM. Recent uses of carbon nanotubes & gold nanoparticles in electrochemistry with application in biosensing: a review. *Biosens Bioelectron.* 2018;121:125-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Malik P, Katyal V, Malik V, Asatkar A, Inwati G, Mukherjee TK. Nanobiosensors: concepts and variations. *ISRN Nanomaterials.* 2013:1-9. [[Crossref](#)]
54. Pe-a-Bahamonde J, Nguyen HN, Fanourakis SK, Rodrigues DF. Recent advances in graphene-based biosensor technology with applications in life sciences. *J Nanobiotechnol.* 2018;16:75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Van Dorst B, Mehta J, Bekaert K, Rouah-Martin E, De Coen W, Dubruel P, et al. Recent advances in recognition elements of food and environmental biosensors: a review. *Biosens Bioelectron.* 2010;26(4):1178-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Lia O, Heng LY, Ta GC. The potential of biosensor as an early warning tool for disaster risk reduction at regional level. *International Journal of the Malay World and Civilisation.* 2016;4(1):11-20. [[Link](#)]
57. Sin ML, Mach KE, Wong PK, Liao JC. Advances and challenges in biosensor-based diagnosis of infectious diseases. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(2):225-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]