

BİYOSENSÖRLER

Biyosensörler (biyolojik algılayıcılar), bünyesinde biyolojik bir duyargacı bulunan ve bir fizikokimyasal çevirici ile birleştirilmiş analitik cihazlar olarak tanımlanmaktadır. Bir biyosensörün amacı, bir veya bir grup analitin (analiz edilecek madde) miktarı ile orantılı olarak sürekli sayısal elektrik sinyali üretmektir.

Biyosensör sistemi üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar, seçici tanıma mekanizmasına sahip "biyomolekül, biyoajan" bu biyoajanın incelenen madde ile etkileşimi sonucu oluşan fiziko kimyasal sinyalleri elektronik sinyaller dönüştürülebilir "çevirici" ve "elektronik" bölümlerdir. Bu bileşenlerden en önemlisi, tayin edilecek maddeye karşı son derece seçimli fakat tersinir bir şekilde etkileşime giren, duyarlı biyolojik ajandır.

Bir başka deyişle biyosensörler, genel olarak analizlenecek madde ile seçimli bir şekilde etkileşime giren biyoaktif bir bileşenin bu etkileşim sonucu ortaya çıkan sinyali ileten bir iletici sistemle birleştirilmesi ve bunların bir ölçüm sistemi ile kombinasyonu ile oluşturulurlar.

Genel olarak biyoajanlar, biyoaffinite ajanları ve biyokatalitik ajanlar olarak iki alt gruba ayrılırlar. Biyoaffinite ajanları olan antikorlar, hormon almaçları, DNA, lektin gibi moleküller antijenlerin, hormonların, DNA parçacıklarının ve glikoproteinlerin moleküler tanımlanmasında kullanılırlar. Kompleks oluşum sonucunda tabaka kalınlığı, kırınım indeksi, ışık emilmesi ve elektriksel yük gibi fizikokimyasal parametrelerin değişimine neden olurlar. Biyokatalitik ajanlar ise, analit üzerinde moleküler değişime neden olmakta ve bu dönüşüm sonucu ortamda azalan yada artan madde miktarı takip edilerek sonuca gidilmektedir. Bu amaçla saf enzim sistemleri, mikroorganizmalar ve bitkisel yada hayvansal doku parçaları kullanılır.

Biyosensörler farklı bir bakış açısıyla Analizlenecek Madde-Biyoaktif Biyoaktif Bileşen ilişkisine göre aşağıdaki şekilde de sınıflandırılabilirler;

*Biyoaflinite Esaslı Biyosensörler (örneğin; iletici sistem üzerinde antikor immobilizasyonu ile antijenlerin tayini)

*Biyokatalitik Esaslı Biyosensörler (örneğin; iletici sistem üzerinde enzim immobilizasyonu ile enzimin substratı, inhibitörü, aktivatörü veya koenzimi olan çeşitli kimyasal maddelerin tayini)ve,

*İmmobilize Hücre Esaslı Biyosensörler (örneğin; iletici sistem üzerinde hücrelerin immobilizasyonu ile o hücreler tarafından metabolize edilen çeşitli maddelerin tayini)

*Transmembran Esaslı Biyosensörler (örneğin; çeşitli moleküllere spesifik reseptör veya farklı membran proteinlerini içeren hücre membranlarının iletici sistem üzerinde immobilizasyonu ile söz konusu moleküllerin seçimli bir şekilde tayinleri)

Çeviriciler :

Biyosensörlerin, biyolojik tanıma ajanının bulunduğu "tanıyıcı tabaka" dışında en önemli ikinci kısmı da "çevirici (transdocer)" bölümüdür. Çeviriciler, biyoajan-analit etkileşimi sonucu gerçekleşen fizikokimyasal sinyali elektrik sinyaline dönüştürerek, bu sinyalin daha sonraları güçlenerek okunabilir ve kaydedilebilir bir şekilde girmesine öncülük ederler.

Çevirici Türü :

- Elektrokimyasal
- Elektriksel
- Optik
- Manyetik
- Kütle hassas
- Termal Ölçüm prensibi veya ölçülen özellik
- Potansiyometrik
- Amperometrik
- Voltametrik
- Alan etki (FET, ISFET)
- Yüzey iletkenlik (NOS)
- Elektrolit iletkenliği
- Floresans
- Absorpsiyon
- Yansıma
- Lüminesans
- Kırılma indeksi
- Işık saçılması
- Paramanyetiklik
- Piezo kristalin (PZ)
- Rezonans frekansı
- Yüzey akustik dalga (SAW)
- Reaksiyon ısısı
- Adsorpsiyon ısısı
- Genel Örnekler

*Elektrokimyasal Esaslı Biyosensörler:

Amperometri Esaslı Biyosensörler:

Amperometri genel anlamda belli bir potansiyeldeki akım şiddetinin ölçümünü esas alır. Söz konusu akım yoğunluğu çalışma elektrodunda yükseltgenen yada indirgenen elektroaktif türlerin konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak tanımlanır. İkinci elektrot referans elektrot olarak iş görür. Kalibrasyondan sonra, akım yoğunluklarından ilgili türlerin konsantrasyonlarının belirlenmesinde yararlanılır

İletici sistem olarak bir amperometrik sensörün kullanılması durumunda potansiyometrik sensörlerden en büyük fark, ürünlerden sinyal oluşturan türün elektrot yüzeyinde tüketilmesidir. Oksijen tüketimine ilişkin reaksiyonlar aşağıda verilmiştir.

*Potansiyometri Esaslı Biyosensörler:

Potansiyometri bilindiği gibi en genel anlamda bir çalışma ve referans elektrot arasındaki potansiyel farkının ölçümünü esas alır. Elektrot potansiyelinin belirlenmesi doğrudan analit konsantrasyonunu tanımlar. Potansiyometrik biyosensörlerde kullanılan temel sensörler pH yada tek değerlikli iyonlara duyar cam elektrotlar, anyon yada katyonlara duyar iyon seçimli elektrotlar ve karbondioksit yada amonyağa yönelik gaz duyar elektrotlardır.

Potansiyometri esaslı ve biyoaktif bileşen olarak enzimlerin kullanıldığı bazı biyosensörlere ilişkin örnekler aşağıda verilmiştir.

Yarı İletkenleri Esas Alan Biyosensörler:

Temel sensör olarak metal oksit yarı iletken alan etki transistörlerini (MOSFET) yada iyon duyar alan etki transistörlerini (ISFET) esas alan bu tür enzim sensörleri, enzim ile alan etki transistörlerinin birleştirilmesini ifade edecek şekilde enzim alan etki transistörleri(ENFET) olarak adlandırılırlar.

MOSFET'lerin, gazların ölçümüne uygun hale getirilmesiyle oluşan gaz duyar sensörlerde(GASFET) adsorblanan gaz moleküllerinin disosiyasyonu ve oluşan yükün oksit tabakasına transferi temel ilkeyi oluşturur. Bu durum tabanın dielektrik sabitini değiştirerek ve drain akımda bir modifikasyona yol açarak ölçüme imkan verir.

*Optik Esaslı Biyosensör:

Optik biyosensörler iletici sistem olarak optik lifler üzerine uygun bir yöntemle uygun bir biyomolekülün immobilize edilerek hazırlanan ölçüm aygıtlarıdır.

Etkileşim sonucu meydana gelen kimyasal yada fizikokimyasal bir değişimin ölçümünü esas alırlar. Sinyal, ışık yansımaları, saçılımı yada yayımı sonucu meydana gelir. Örneğin optik lifin üzerine enzim immobilizasyonu ile hazırlanan optik esaslı enzim sensörleri temelde absorpsiyon, floresans, biyoluminesans gibi temel ilkeler çerçevesinde işlev görürler.

*Kalorimetri Esaslı Biyosensörler

Kalorimetri esaslı enzim sensörleri, termal enzim sensörleri, enzim termistörleri yada entalpimetrik enzim sensörleri gibi değişik isimlerle tanımlanırlar. Temel ilkeleri bir enzimatik reaksiyondaki entalpi değişiminden yararlanarak substrat konsantrasyonunu belirlemekten oluşur. Genel olarak enzimatik reaksiyonların ekzotermik doğasından yararlanılır. Enzimatik reaksiyon sonucu meydana gelen sıcaklık değişimi ile substrat konsantrasyonu arasındaki doğrusal ilişkiden sonuca ulaşılır. mC gibi oldukça küçük sıcaklık değişimleri termal olarak yalıtılmış ortamlarda termistör veya termofiller yardımıyla izlenir. Kalorimetri esaslı termal biyoanalizör ile termal enzim sensörleri arasında biyosensör kavramı açısından önemli farklar vardır. Termal biyoanalizörler, yalıtılmış bir sistemde genelde biri referans olmak üzere iki immobilize enzim kolonu içerirler. Pompalar yardımıyla bir sürekli akış olayı gerçekleşir. Enzimatik reaksiyon uyarınca substrat konsantrasyonuna bağlı sıcaklık değişimi termofiller yardımıyla izlenir.

*Piezoelektrik Esaslı Biyosensörler:

Piezoelektrik sensörler en genel anlamda karakteristik rezonans frekansındaki farklanmayı belirleyerek bir piezoelektrik kristal yüzeyinde toplanan örneğin kütesinin ölçülmesi esasına göre çalışan gravimetrik aygıtlardır. Sensör seçiciliği, kristal yüzeyindeki madde ile spesifik bir etkileşime sahip analitin birikimiyle ilişkilidir. Sensör yüzeyinde bir madde adsorblandığı veya biriktiği zaman piezoelektrik kristalin rezonans frekansındaki farklanmanın ölçülmesiyle sonuca ulaşılır.

Bir piezoelektrik sensörün üzerinde enzim immobilizasyonu ile gerçekleştirilen piezoelektrik enzim sensörlerinde, enzim moleküllerine substratların bağlanmasından dolayı meydana gelen kütle değişimlerinin, piezoelektrik kuartz diskin vibrasyonunda sebep oldukları farklanmadan yararlanılarak madde miktarına ulaşılır.

Piezoelektrik biyosensörler virüslerin tayininde de kullanılabilirler;

Kuru Reaktif Kimyası Esaslı Biyosensörler:

İlk bakışta klasik biyosensör tanımından farklı gözükmeyle birlikte test stripleri olarak da adlandırılan kuru reaktif kimyasını esas alan analiz preparatları biyosensör teknolojileri içinde en yaygın kullanılan biyosensör türlerinden birini oluştururlar. Ağırlıklı olarak enzimatik reaksiyonların esas alındığı bu sistemlerde, kolorimetrik cihazlar yardımıyla yada renk değişimlerini görme yoluyla algılama şeklinde biyoaktif bileşen-iletici sistem-ölçüm aygıtı devresi dolaylı yolla da olsa tamamlandığı için klasik biyosensör tanımıyla da aslında uyum sağlamaktadırlar.

Biyosensörlerin Avantaj ve Dezavantajlarını Belirleyen Temel Özellikler:

Biyosensörleri esas alan analiz sistemlerinin avantaj ve dezavantajlarını belirleyen temel özellikler aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

*Biyosensörlerdeki biyoaktif bileşen spesifik ve kararlı olmalıdır. Biyoaktif bileşenin spesifik olması girişim yapabilecek türleri içeren karmaşık içerikli ölçüm ortamlarında detaylı ön işlem yapılmaksızın analize imkan verir. Biyoaktif bileşenin kararlı olması ise çok sayıda analize imkan vereceği için biyosensörün ekonomik olmasına zemin hazırlar.

*Biyosensörlerdeki temel reaksiyonun fiziksel parametrelerden olabildiğince az etkilenmesi istenir. Bu özellik fiziksel koşulların değişebildiği laboratuvar dışı koşul ve ortamlarda da güvenilir analizlerin yapılabilmesine imkan verir.

*Biyosensör cevaplarının doğru, duyarlı ve tekrarlanabilir olması büyük önem taşır. Cevapların doğruluğu beklenen esas parametredir. Duyarlılık, biyolojik sistemlerden gelen unsurlar kullanıldığı için genelde çoğu klasik yöntemden daha iyidir. Tekrarlanabilir sonuçlar alınması ise bir ölçüde daha önce sözü edilen parametrelerle de ilişkilidir. Cevap zamanının kısa olması ise genelde biyosensörlerin tercihli olarak kullanımlarına yol açan en önemli faktörlerden biridir.

*Biyosensörlerde algılayıcı elementin küçük ve bazen biyoyumlu olması beklenir. Küçük ve biyoyumlu sistemlerin özellikle in vivo ölçümlere uyarlamada önemli üstünlükleri vardır.

*Ölçüm ünitesinin ucuz ve taşınabilir olması değişik alanlarda yaygın kullanımına imkan verir.

*Biyosensörler düşük maliyette seri olarak büyük miktarlarda üretilebilirler. Özellikle tek kullanımlık şekilde standardize edilebilen biyosensör türleri, kullanım kolaylığını arttırabildiği gibi kullanacak kişilerin de detaylı bir tecrübeye sahip olmasını gerektirmez. Bu nedenle yaygın kullanım olanakları ortaya çıkar.

Doğal olarak tüm biyosensörlerin bu özelliklerin tümünü üzerinde taşıması söz konusu değildir. Ancak doğru ,duyarlı ve tekrarlanabilir cevaplar kesinlikle beklenen özelliklerdir. Bunların dışındaki parametrelerdeki değişiklikler biyosensörlerin diğer yöntemlere avantaj ve dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Biyosensörlerin Genel Kullanım Alanları:

Genel kullanım alanları incelendiğinde biyosensörlerin tıbbi analizlerden çevresel analizlere, proses izlenmesinden ilaç analizlerine ve savunma faaliyetlerine kadar pek çok alanda uygulama bulduğu görülmektedir. Biyosensör Pazarı.

Biyosensör pazarı incelendiğinde üretimin %90 dan fazlasının tıp alanında kullanıldığı ve bunun da ağırlıklı olarak glukoz tayinine yönelik enzim esaslı biyosensörlerden oluştuğu görülmektedir. İnsan sağlığının birincil önemi, şeker hastalığının yaygınlığı, vücut sıvılarının genelde standart bileşimi ve tasarlanan sistemlerin uygunluğu bu sonucu ortaya çıkarmıştır. Doğal olarak, son yıllardaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler diğer bazı biyosensör türlerinin de bu pazarda paylarının hızlı bir şekilde artmasına yol açacaktır. Ancak enzimlerin çok yüksek sayı ve çeşitliliği ve çok farklı kullanım alan ve amaçlarında yararlanılabilir olmaları bu pazarda egemenliğin enzim esaslı biyosensörlerde olması sonucunu doğurmaktadır.

Biyosensör pazarının sektörler ,konular ve firmalar bazında dağılımı aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. (Veriler 90'lı yılların ikinci yarısına aittir)

Biyosensörlere İlişkin Bazı Spesifik Uygulamalar:

Son yıllarda geliştirilen ve yeni uygulama olanağı bulmuş değişik biyosensör çalışmaları dikkat çekmektedir;

*Antijen -Antikor -Toksin -Lipozom -Enzim kombinasyonu hazırlanan kolera toksin biyosensörü, DNA hibridizasyonu temeline dayanan DNA-Avidin-Biotin-Lipozom-Enzim kombinasyonuyla oluşturulan Tay Sacs biyosensörleri örnek olarak verilebilir.

*Diastilen lipid ile türevlendirilmiş sialik asit molekülleri yardımıyla enfekte edilmiş örneklerde, UV ışık etkisiyle renk değişimi yoluyla virüslerin tayini, S aureus ve E Coli'nin floresans veren sistemler yoluyla belirlenmesi, gıda zehirlenmelerinde yaygın olarak karşılaşılan çeşitli bakterilerin antijen-antikor ve optik sistem kombinasyonlarıyla analizlenmesi son yıllardaki diğer ilginç biyosensör örneklerini oluşturmaktadır. Bilimadamlarınca hastalıkların teşhisinde kullanılmak üzere geliştirilen yeni fanilanın özelliği akıllı olması Akıllı fanila, giyildiği birkaç gün boyunca giyenin kalp atışlarını, ateşini kontrol ediyor, ter analizini yapıp kaydediyor.

Biyoloji mühendislerince geliştirilen ve halen test aşamasında olan akıllı fanila, tıpta yakın bir gelecekte kullanılmaya başlanacak biosensör teknolojilerinden yalnızca biri. Geliştirilmekte olan teknoloji harikası biosensörler sayesinde, stresten baygınlık nöbetlerine, mide ekşimesinden kalp spazmlarına kadar her türlü rahatsızlık, doktorlar tarafından sonradan izlenebilecek.

Vücudun içine yerleştirilen ya da giyilebilen bu biosensörlerin bazıları şimdiden satılıyor, bazıları ise insan "kobaylar" tarafından deniyor. BT laboratuvarlarından Prof. Peter Cochrane, biosensörleri deneyen gönüllü kobaylardan Cochrane'in denediği alet, sıradan bir saat görünümünde. Görevi ise, konferans verirken aşırı heyecanlandığında ve nabızı 110'a çıktığında profesörü uyarmak ve sakinleşmesini sağlayarak nabzını 80'e düşürmek.

İngiliz bilim adamları hastalıkları anında teşhis ve tedavi için çip teknolojisinden yararlanarak yeni bir yöntem geliştirdiler.

Buna göre vücuda yerleştirilen bir çip en küçük bir sağlık sorununda elektronik olarak bağlantılı olduğu bilgisayara haber veriyor ve bu bilgi oradan da hastanın doktoruna ulaşıyor. Biyosensör, yani biyoalgılayıcı adı verilen çip böylelikle sağlık problemlerinin en kısa sürede giderilmesine olanak sağlıyor, hatta hayat kurtarıyor.

İnsan sağlığı konusunda devrim niteliğindeki yöntem İngiltere'nin en saygın üniversitelerinden Londra'daki Imperial College Kimya Fakültesi öğretim üyelerinden Prof. John Perkins tarafından geliştirildi. Biyosensör, kan damarlarına veya istenilen bir organa basit bir işlemle yerleştiriliyor. Gerekirse vücuda birden fazla biyosensör konabiliyor. Biyosensör kandaki veya verilen nefesteki, yada beyinde oluşan kimyasal maddeleri ölçüp vücutta meydana gelen her türlü kimyasal değişimleri anında belirliyor ve hastalık bulguları halinde sinyal halinde merkezi bilgisayara bildiriyor.

Biyosensör bununla da kalmayarak hastalığa ilk müdahaleyi yapıyor, hastaya ne yapacağını bilgisayar aracılığıyla söylüyor. Kalp, felç veya şeker koması gibi acil durumlarda doktora telefon edip randevü alabilen biyosensör daha acil vakalarda ise ambulans çağırıp, hastanın yakınlarına haber veriyor. Biyosensör acil durumlarda hastanın nerede, hangi pozisyonda olduğunu, bayılıp bayılmadığını haber verebiliyor.

DNA ile 15 dakikada teşhis Ege Üniversitesi (EÜ) Eczacılık Fakültesi, "biyosensör" adı verilen algılayıcı cihaz sayesinde bulaşıcı ve kalıtsal hastalıkların tayinini 15 dakikada yapabiliyor. Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Şengün, DNA incelemeleri ile genetik ve bulaşıcı hastalıkların "hızlı, basit ve ucuz yoldan" tanımlanabilmesinin mümkün olduğunu kaydederek, açıklamasında şu ifadelerle yer verdi: "Kişilerin gen haritasından faydalanarak, DNA incelemeleri ile kalıtsal veya bulaşıcı bir hastalığı olup olmadığını tayin edebiliyoruz."

Pittsburgh kentindeki Allegheny-Singer Araştırma Enstitüsü'nde görevli bilim adamı Garth Ehrlich ve ekibi, New York'taki Amerikan Mikrobiyoloji Birliği'nin konferansında yeni protezler konusunda bilgi verdiler. Ehrlich, konferansta yaptığı konuşmada, protezlere yerleştirilen biyoalgılayıcı (biyosensör) sayesinde bakterilerin türlerinin tespit edileceğini belirttikten sonra, protezin, bakterileri tanıdıktan sonra, içinde bulunan antibakteriyel maddeleri salgılayacağını ve böylece enfeksiyonun tedavisi edileceğini kaydetti.

Algılayıcıların tedavi sürecini takip edeceğini ve özel bir iletişim sistemiyle hekimini bilgilendireceğini söyleyen Ehrlich, projede hekimlerin, mikrobiyologların, mühendislerin ve biyofilm uzmanlarının görevli olduğunu ifade etti. Ehrlich, protezin ilk prototipinin 7 yıl içinde üretileceğini söyledi.

Necdet Özmen
Elektronik Müh.