



İNSAN KAN SERUMUNDAN QCM SENSÖR KULLANILARAK KAN GLİKOZ  
PARAMETRESİNİN BELİRLENMESİ

Evin ŞAHİN SADIK

Yüksek Lisans Tezi

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Eylül 2016

İNSAN KAN SERUMUNDAN QCM SENSÖR KULLANILARAK KAN GLİKOZ  
PARAMETRESİNİN BELİRLENMESİ

Evin ŞAHİN SADIK

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

Danışman: Doç. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU

Eylül– 2016

**KABUL VE ONAY YAZISI**

Evin ŞAHİN SADIK'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı İNSAN KAN SERUMUNDAN QCM SENSÖR KULLANILARAK KAN GLİKOZ PARAMETRESİNİN BELİRLENMESİ başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

01/09/2016

Üye : Doç. Dr. Hamdi Melih SARAĞLU (Danışman)

Üye : Prof. Dr. Mehmet Ali EBEOĞLU

Üye : Doç. Dr. İlke GÜROL

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının %3 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Doç. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU

İmzası

Evin ŞAHİN SADIK

İmzası

## İNSAN KAN SERUMUNDAN QCM SENSÖR KULLANILARAK KAN GLİKOZ PARAMETRESİNİN BELİRLENMESİ

Evin ŞAHİN SADIK

Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Yüksek Lisans Tezi, 2016

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU

### ÖZET

Diyabet, insanların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, rahatsızlıklara yol açan ve hatta ölümle sonuçlanabilen bulaşıcı olmayan kronik bir hastalıktır. Diyabetli hastalar için kan glikoz parametresinin doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesi ve kontrol altında tutulması büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada, kan serumundan Quartz Crystal Microbalance (QCM) sensörü kullanılarak kan glikoz değeri ölçümü çalışmaları yapılmıştır. Çalışmada, 86 adedi kontrol grubunda 10 adedi test grubunda kullanılmak üzere 71-329 mg/dl değer aralığında toplam 96 gönüllüye ait kan serumu kullanılmıştır. Çalışma için gereken kan serumları, Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarından sağlanmıştır. Kan glikoz değeri ölçülmesi istenen hastaların kan örneklerinin santrifüj edildikten sonra serum olarak ayrılan kısmı kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, kan glikoz parametresiyle QCM sensör frekans kaymaları arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. MATLAB yazılımı yardımıyla lineer regresyon analizi gerçekleştirilmiş ve QCM sensörün birinci dereceden transfer fonksiyonu elde edilmiştir. Deneyler sonucunda elde edilen sensör cevaplarıyla hastane biyokimya laboratuvar sonuçları karşılaştırılmış ve sonuçların hata oranı tespiti yapılmıştır. Karşılaştırma işlemi MATLAB GUI yardımıyla oluşturulan, interpolasyon temelli arayüz programıyla gerçekleştirilmiş ve test grubu hata ortalaması %3.25 olarak elde edilmiştir.

Bu çalışma, “İnsan Kan Serumundan Quartz Crystal Microbalance Biyosensörü kullanılarak Kan Glikoz parametresinin belirlenmesi” adlı 2014-101 nolu proje kapsamında Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir

**Anahtar Kelimeler:** Glikoz, Kan Serumu, Korelasyon, Lineer Regresyon, Quartz Crystal Microbalance (QCM)

## **HUMAN BLOOD SERUM FROM THE QCM SENSOR USING BLOOD DETERMINATION OF GLUCOSE PARAMETERS**

Evin ŞAHİN SADIK

Electrical-Electronics Engineering, M.S. Thesis, 2016

Thesis Supervisor: Asos. Prof. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU

### **SUMMARY**

Diabetes is a chronic and noncontagious condition that leads life quality reducing diseases and even deaths. Measuring and taking under control of blood glucose parameter accurately and reliably is important for patients with diabetes. In this study, blood glucose parameter measurement studies are accomplished using Quartz Crystal Microbalance (QCM) sensor. 96 volunteers' blood serum samples that 86 of them belong to control group and 10 of them belong to test group, are used in experiments. Their blood glucose values are between 71 mg/dl and 329 mg/dl. Samples for the project are obtained from biochemical laboratory of Dumlupınar University Evliya Celebi Training and Research Hospital. Serum parts of centrifuged bloods of patients are used as samples. A positive correlation between blood glucose parameters and QCM frequency shift is observed. Linear regression analysis is realized with the help of MATLAB software and first order transfer function of QCM sensor is obtained. Sensor responses that are obtained from experimental results are compared with results from biochemical laboratory of hospital and error rate determination of results is realized. Comparison operation is performed by an interpolation based interface software which is developed by MATLAB GUI and mean error rate is found as 3.25%.

This study is supported by Dumlupınar University Commission of Scientific Research Projects with the name of "Determination of blood glucose parameter from human blood serum with Quartz Crystal Microbalance sensor" and the number of "2014-101".

**Keywords:** Blood Serum, Correlation, Glucose, Linear Regression, Quartz Crystal Microbalance (QCM)

## TEŞEKKÜR

Bu tezin ortaya çıkması, olgunlaşması ve tamamlanması esnasında yapıcı eleştirileri, yol göstericiliği ve çözümleyici yaklaşımları için başta danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hamdi Melih SARAOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Ebeoğlu'na, Sayın Doç. Dr. İlke Gürol'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatma Emel KOÇAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Sensörlerin kaplanmasındaki desteklerinden dolayı Dumlupınar Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği araştırma görevlisi Fırat Aydemir'e, yardımlarından dolayı Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak her koşulda yanımda olan, sabrıyla ve destekleriyle beni yalnız bırakmayan kıymetli eşim Şerif Ali Sadık'a ve bugünlere gelmemde en büyük desteğe sahip olan anneme, babama ve kardeşlerime de teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                                        |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖZET .....                                                             | v    |
| SUMMARY .....                                                          | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                   | x    |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                                                | xii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                                    | xiii |
| 1. GİRİŞ .....                                                         | 1    |
| 2. KURAMSAL TEMELLER .....                                             | 7    |
| 2.1. Sensörlerin Temelleri .....                                       | 7    |
| 2.2. Piezoelektrik Etki ve Quartz Kristal Mikrobals Transduserler..... | 9    |
| 2.2.1. Eşdeğer devre.....                                              | 11   |
| 2.2.2. Sauerbrey, Kanazawa ve Gordon denklemleri.....                  | 13   |
| 2.2.3. Osilatör devreleri .....                                        | 17   |
| 2.3. Algılayıcı Malzemeler.....                                        | 19   |
| 2.4. Kaplama Yöntemi .....                                             | 19   |
| 2.5. İnterpolasyon.....                                                | 20   |
| 2.6. Korelasyon ve Lineer Regresyon .....                              | 22   |
| 2.7. Diyabet .....                                                     | 25   |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM.....                                             | 27   |
| 3.1. Materyal .....                                                    | 27   |
| 3.1.1. Kullanılan malzemeler .....                                     | 27   |
| 3.1.2. Kullanılan cihazlar .....                                       | 27   |
| 3.2. Yöntem.....                                                       | 28   |
| 3.2.1. Kaplama yöntemi .....                                           | 28   |
| 3.2.2. Kaplama malzemesine göre sensör belirlenmesi .....              | 29   |
| 3.2.3. Deney düzeneği.....                                             | 33   |
| 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI .....                                           | 36   |
| 4.1. Çalışmada Kullanılan QCM Sensörün Karakterizasyonu .....          | 36   |
| 4.1.1. Duyarlılık .....                                                | 36   |

## İÇİNDEKİLER (devam)

### Sayfa

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.2. Çalışma aralığı .....                                                         | 38 |
| 4.1.3. Histerezis .....                                                              | 38 |
| 4.1.4. Tekrarlanabilirlik .....                                                      | 39 |
| 4.1.5. Sıcaklık etkisi.....                                                          | 41 |
| 4.2. Glikoz (Dekstroz Monohidrat) Katkılı Saf Su Kullanılarak Yapılan Deneyler ..... | 41 |
| 4.3. İnsan Kan Serumı Kullanılarak Yapılan Deneyler .....                            | 44 |
| 4.3.1. Kan glikoz ölçümlerinin cinsiyete göre sınıflandırılması .....                | 45 |
| 4.3.2. Ölçümlerin kan glikoz değer aralıklara göre sınıflandırılması .....           | 47 |
| 4.4. Verilerin Değerlendirmesi ve Hata Oranları Tespiti .....                        | 50 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                                            | 53 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ .....                                                               | 55 |
| EKLER                                                                                |    |
| EK.1. Kullanılan Ftalosiyanınların Madde Şekilleri                                   |    |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil</u>                                                                                                   | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.1. Doğal bir quartz kristali ve eksenleri .....                                                              | 9            |
| 2.2. Temel kalınlık makaslama (thickness shear) modunun titreşimi .....                                        | 10           |
| 2.3. (a) AT kesim (b) BT kesim açıları .....                                                                   | 10           |
| 2.4. Quartz kristal rezonatörün Butterworth-van Dyke modeli eşdeğer devresi .....                              | 11           |
| 2.5. Sıvı yüklü quartz kristal rezonatör için Butterworth Van Dyke modeli eşdeğer devresi .....                | 12           |
| 2.6. Analizde kullanılan koordinat sistemi.....                                                                | 14           |
| 2.7. Otomatik kazanç kontrollü yükselteç, quartz rezonatör ve yük direncinden oluşan osilatör devresi .....    | 17           |
| 2.8. Varaktör ile $C_0$ kondansatörünün sıfırlanmasını sağlayan osilatör devresi.....                          | 18           |
| 2.9. $C_0$ kapasitesinin iptali ile sadeleşmiş osilatör devresi .....                                          | 18           |
| 2.10. Farklı korelasyonlara sahip verilere ait dağılım grafikleri .....                                        | 23           |
| 2.11. Örnek bir veri setine ait lineer regresyon eğrisi .....                                                  | 24           |
| 3.1. a) Kaplamasız Sensör b) Kaplamalı Sensör .....                                                            | 28           |
| 3.2. Kaplama Sistemi .....                                                                                     | 28           |
| 3.3. <b>a)</b> Kaplama yapılırken çekilmiş bir fotoğraf <b>b)</b> Kaplama sisteminin açık görünümü.....        | 29           |
| 3.4. <b>a)</b> 25 kat yakınlaştırılmış yüzey fotoğrafı <b>b)</b> 100 kat yakınlaştırılmış yüzey fotoğrafı..... | 30           |
| 3.5. QCM Sensör2'ye ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu .....                                                | 30           |
| 3.6. QCM Sensör4'e ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu.....                                                  | 31           |
| 3.7. QCM Sensör5'e ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu.....                                                  | 31           |
| 3.8. QCM Sensör4'e ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu.....                                                  | 32           |
| 3.9. 4 Farklı QCM sensör için frekans farkının glikoz konsantrasyonlarına göre dağılım grafiği.....            | 33           |
| 3.10. Deney düzeneği.....                                                                                      | 34           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Şekil</u>                                                                                            | <u>Sayfa</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 3.11. a)Deney düzeneği b)QCM sensör tutucu .....                                                        | 34           |
| 3.12. Deneyisel çalışma sırasında QCM-DAC programının ekran görüntüsü .....                             | 35           |
| 4.1. Örnek veri grubu için QCM sensörün duyarlılığını gösteren ölçüm sonuçları .....                    | 37           |
| 4.2. Frekans farklarının glikoz değerlerine göre değişim grafiği .....                                  | 38           |
| 4.3. Sisteme sırasıyla artan ve azalan glikoz değerleri uygulandığında oluşan QCM sensör cevabı .....   | 39           |
| 4.4. QCM sensörün aynı glikoz değerine verdiği cevaplar .....                                           | 40           |
| 4.5. Sıcaklık ve zamana bağlı frekans grafiği .....                                                     | 41           |
| 4.6. QCM sensörün 9 farklı konsantrasyondaki glikoz katkılı saf su örneklerine verdiği cevaplar .....   | 42           |
| 4.7. Farklı konsantrasyonlardaki 9 farklı glikoz değeri için glikoz-frekans farkı dağılım grafiği ..... | 43           |
| 4.8. Tüm gönüllüler için yapılan deney sonuçları .....                                                  | 45           |
| 4.9. Erkek gönüllüler için glikoz değerleri-frekans farkları grafiği .....                              | 46           |
| 4.10. Kadın gönüllüler için glikoz değerleri-frekans farkları grafiği .....                             | 47           |
| 4.11. 0-99 mg/dl glikoz değerlerine ait dağılım grafiği .....                                           | 48           |
| 4.12. 100-125 mg/dl glikoz değerlerine ait dağılım grafiği .....                                        | 49           |
| 4.13. 126 mg/dl ve üzerindeki glikoz değerlerine ait dağılım grafiği .....                              | 50           |
| 4.14. Ölçüm sonuçlarına göre hata oranının belirlenmesi .....                                           | 51           |

**ÇİZELGELER DİZİNİ**

| <b><u>Çizelge</u></b>                                                                        | <b><u>Sayfa</u></b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 3.1. 4 Farklı QCM sensörün, glikoz konsantrasyonlara göre frekans farkları tablosu .....     | 32                  |
| 4.1. Frekans ve frekans farkları tablosu .....                                               | 37                  |
| 4.2. Histerisiz deneyi sonuçlarına göre frekans farklarını gösteren tablo .....              | 39                  |
| 4.3. Aynı glikoz değeri için tekrarlı yapılan deney sonuçlarını gösteren tablo .....         | 40                  |
| 4.4. Sensörün 9 farklı glikoz konsantrasyonu için verdiği cevapların sayısal değerleri ..... | 43                  |
| 4.5. Ölçüm sonuçlarına göre hata oranlarını gösteren çizelge .....                           | 52                  |
| 5.1. Gruplamalara göre ölçüm sonuçları .....                                                 | 54                  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

|            |                                          |
|------------|------------------------------------------|
| $GO_x$     | Glikoz oksidaz                           |
| $f$        | Frekans                                  |
| $\omega$   | Açısal frekans                           |
| $\Delta f$ | Frekans kayması                          |
| $\Delta m$ | Kütle değişimi                           |
| $A$        | Kristal yüzey alanı                      |
| $f_s$      | Seri rezonans frekansı                   |
| $f_p$      | Paralel rezonans frekansı                |
| $\mu_q$    | Kristalin makaslama modülü               |
| $\rho_q$   | Kuvartz kristalin yoğunluğu              |
| $\eta_L$   | Sıvı vizkositesi                         |
| $\rho_L$   | Sıvı yoğunluğu                           |
| $r_{xy}$   | Ayrık ölçümlere ait korelasyon katsayısı |
| $R^2$      | Belirleme katsayı                        |

### Kısaltmalar

### Açıklama

|       |                                             |
|-------|---------------------------------------------|
| QCM   | Kuvartz Kristal Mikroterazi                 |
| IUPAC | Uluslararası Saf ve Ugulamalı Kimya Birliği |
| IDF   | Uluslararası Diyabet Federasyonu            |
| ppm   | Milyonda bir                                |
| BVD   | Butterworth Van Dyke                        |
| AKŞ   | Açlık Kan Şekeri                            |
| BAG   | Bozulmuş Açlık Glikozu                      |
| dl    | Desilitre                                   |
| Hz    | Hertz                                       |
| MHz   | Mega Hertz                                  |
| mg    | Miligram                                    |
| mm    | Milimetre                                   |
| °C    | (Celsius) santigrat derece                  |
| rpm   | Dakikadaki devir sayısı                     |
| BAP   | Bilimsel Araştırma Projeleri                |

## 1. GİRİŞ

Sensör, bir fiziksel etkiyi elektrik sinyaline dönüştüren cihaz olarak tanımlanabilir. Öyle ki, sensörler bilgisayarlar, mikroişlemciler gibi elektriksel cihazlarla fiziksel dünyanın arasındaki ara yüz elemanı görevini üstlenir. Çağımızda mikroişlemcilerin çok hızlı gelişim göstermesi ile birlikte piyasada birçok ürün ve araçta fonksiyonelliği artırmak adına mikroişlemcilerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak tüm bu işlemcilerin çevresel veri ve kullanıcı talimatlarını alabilmesi için elektriksel girişlere ihtiyaç vardır. İşte bu elektriksel girişleri sağlayan elemanlar da sensörlerdir (Wilson 2005). Günümüzde savunma sanayinden, otomobil endüstrisine, kimya laboratuvarlarından, biyomedikal uygulamalara kadar birçok alanda hatta oyuncak sektöründe bile sensör kullanımı çok hızlı biçimde yaygınlaşmıştır.

Sensör, bir dönüştürücü cihaz ile algılayıcı ve seçici bileşenin bir araya geldiği elemanlar olarak tanımlanabilir (Serra 2010). International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) tarafından ise, "kimyasal bir bileşiğe karşı verilen biyolojik yanıtı optik, termal ya da elektriksel sinyallere dönüştüren cihazlar" olarak tanımlanmaktadır. Tüm sensörler iki bileşenli bir sistem olarak kabul edilebilir. Bu bileşenler, bağlama/tanıma elemanı ya da reseptör ve sinyal dönüştürücü (transducer) elemanıdır (Rassoly 2005).

Reseptörlerin en önemli özellikleri bağlama kabiliyetleri ve özgünlükleridir. Bu elemanlar molekül, makromolekül hatta hücre, doku ya da mikroorganizmalardan oluşabilir. Sinyal dönüştürücü (transducer) elemanlar ise biyokimyasal etkileşimleri ölçülebilir elektronik sinyallere dönüştüren elemanlardır. Sensör uygulamalarında elektrokimyasal, elektrooptik, akustik veya mekanik dönüştürücüler kullanılabilir. Dönüştürücüler direkt veya indirekt olabilir. Direkt algılamalı sensörlerde biyokimyasal etkileşim gerçek zamanlı olarak direkt ölçülür. Bu tip sensörlerde genellikle bağlayıcı eleman olarak hücre reseptörleri ya da antikorları kullanılır. En yaygın direkt algılamalı sensör sistemlerinde sönümlenen dalga ya da yüzey plazmon rezonansı (SPR) teknolojileri kullanılır. Bu yöntemlerde metalin yüzeyindeki elektronların rezonans frekansları ölçülerek algılama işlemi gerçekleştirilir. Kuvars rezonatör dönüştürücüleri ya da optomekanik dönüştürücüler direkt algılamalı sensörlere verilebilecek diğer örneklerdendir. Diğer dönüştürücü tipi olan indirekt algılamalı dönüştürücüler, enzimler gibi ikincil bir katalitik eleman kullanımına dayanır (Rassoly 2005).

Günümüzde diyabet, bulaşıcı olmayan ve kronik hastalıklar sınıfında büyük oranda dikkati üzerine toplayan önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalarda 2015 yılında dünyada 415 milyon civarında diyabet hastası olduğu ve 2040 yılına kadar bu sayının 642 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir. Benzer şekilde ülkemizde yaklaşık 6.339.000 kadar

diyabet hastası olduğu bilinirken, bu sayının 2040 yılında 10.649.000’u bulacağı tahmin edilmektedir (IDF 2015). Hastalığın teşhis ve tedavi çalışmaları için kan glikozu değerlerinin doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesi ve sürekli gözlemlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu hedefe yönelik olarak kan glikoz seviyelerinin belirlenmesinde elektrokimyasal sensör uygulamaları önemli rol oynamaktadır.

Glikozun sensör ile algılanmasına dair ilk çalışmalardan biri Clark ve ark. (1962) tarafından gerçekleştirilmiştir. Clark ve arkadaşlarının çalışmasında “*enzim elektrotu*” olarak tanımlanan glikoz oksidaz ( $GO_x$ ) enzimi ile glikoz yoğunluğunun ölçülmesi gerçekleştirilmiştir. Yaptıkları uygulamada oksijen elektrotu üzerindeki ince  $GO_x$  katmanı ile oksijen tüketiminin gözlenmesi gerçekleştirilmiştir. Eşitlik 1.1’de verilen glikoz ve oksijen arasındaki katalitik reaksiyondan kaynaklanan oksijen konsantrasyonundaki değişim, glikoz miktarı hakkında bilgi vermektedir.



Updike ve Hicks bu prensipten yola çıkarak ortaya koydukları çalışmada iki oksijen elektrotu kullanarak (biri enzim ile kaplı), aralarındaki akım farkının ölçülmesine dayalı glikoz sensörü geliştirerek çalışmayı bir adım ileri taşımışlardır. Tek elektrotlu teknik hem glikoza hem de oksijene duyarlı olduğu için bu iki elektrotlu sistem önerilmiştir. Enzimle kaplı elektrot hem glikozu hem de oksijeni algılamakta, diğer elektrot sadece oksijeni algılamaktadır. Elektrotlardan alınan ölçümler arasındaki fark, araştırmacılara glikoz miktarları hakkında bilgi vermiştir (Updike ve Hicks, 1967).

Guilbault ve Lubrano ise 1973’de yaptıkları çalışmada kandaki glikozun algılanması için hidrojen peroksidin parçalanmasını Eşitlik 1.2’deki gibi amperometrik gözlemine dayanan enzim elektrodu yöntemiyle ortaya koymuşlar, 100  $\mu L$ ’lık kan örnekleri ile gerçekleştirdikleri deneylerde hassas algılama elde etmişlerdir.



1980’li yıllarda sensörler, üzerine birçok araştırmalar yapılan popüler bir başlık olmuştur. Bu yıllarda ara elemana (ferrosen, ferrisiyanür, kinin, vb.) dayalı “ikinci nesil” glikoz sensörler üzerine yoğun çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Yine bu yıllarda ticari glikoz sensörleri üretilmeye başlanmıştır (Wang 2000).

1990’lı yıllarla birlikte enzim ile elektrot arasında direkt iletimi hedefleyen “üçüncü nesil” glikoz sensörleri üzerine çalışmalara ağırlık verilmiştir. Yüksek toksitlik taşıyan ara

elemanların kullanımı yerine elektrotta direkt elektron transferini hedefleyen çalışmalar ortaya konulmuştur (Yoo, 2010).

Piezoelektrik quartz kristallerin sensör uygulamalarında kullanımı ise 1964 yılında King tarafından ortaya konulan çalışmaya dayanmaktadır. Quartz kristallerinin çeşitli malzemelerle kaplanarak kimyasal bileşiklere tepki verebileceğini gösteren King, yaptığı çalışma sonucunda lineer cevap elde etmiştir (King, 1964).

Konash ve Bastiaans'ın piezoelektrik kristallerin sıvı ortamda algılayıcı olarak kullanıldığı çalışması da bu konudaki kilometre taşı çalışmalardandır. Yaptıkları deneyde algılayıcı hücre içerisine yerleştirdikleri kristal ile hücre içerisinden geçen sıvı yoğunluğuna bağlı olarak lineer bir frekans kayması elde etmişlerdir (Konash ve Bastiaans, 1980).

Kanazawa ve Gordon'un ortaya koydukları çalışmada ise quartz kristalin frekans kaymasının etkileşimde bulunduğu sıvının viskozite ve yoğunluğuna bağlı olarak değiştiğini göstermişlerdir. Gerçekleştirdikleri deneylerde çeşitli oranlarda karıştırdıkları saf su/glikoz ve saf su/etanol numuneleri ile frekans kayması ölçümleri elde ederek frekans kaymasının yoğunluğa ve viskoziteye bağlı olarak değiştiğini göstermişlerdir (Kanazawa ve Gordon, 1985).

Martin ve arkadaşları Quartz Kristal Mikrobals (Quartz Crystal Microbalance – QCM) karakterizasyonu üzerine yaptıkları çalışmada, AT kesim QCM için elektriksel admitans modelini türetmişler ve Butterworth-Van Dyke eşdeğer devresini elde etmişlerdir. Modelden yola çıkarak yapılan öngörülleri ile kütle ve sıvı yüklemeleri ile gerçekleştirilen deneysel çalışmalarının uyuştuğunu görmüşlerdir (Martin vd., 1991).

Lin ve arkadaşları ultra hassas 30 MHz QCM ile sıvılarda yaptıkları çalışmalarda frekans kayması ( $\Delta f$ ) ile sıvı viskozitesi ( $\eta_L$ ) ve sıvı yoğunluğu ( $\rho_L$ ) arasındaki ilişkiyi deneysel olarak elde etmeye çalışmışlar ve  $\Delta f$  ile  $(\eta_L \rho_L)^{1/2}$  arasında lineer bir değişim olduğunu göstermişlerdir (Lin vd., 1993).

Auge ve arkadaşları 1995 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada sıvılarda algılama için yeni bir QCM sensör tasarımı ortaya koymuşlardır. İşlemsel transkonduktans yükselteci (Operational Transconductance Amplifier – OTA) tabanlı cihazlarının detaylı açıklamasını sunmuşlar ve gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada da ppm (partspermillion) seviyelerinde etanol/saf su karışımlarına lineer tepkiler elde etmişlerdir. Böylece QCM sensörler ile çok düşük oranlardaki karışımlarda algılama işlemi gerçekleştirilebileceğini göstermişlerdir (Auge vd., 1995).

2000'lerin başından itibaren QCM tabanlı sensör uygulamaları hız kazanmıştır. Sıvı ve gaz ortamlarda birçok kimyasal analitin algılanması üzerine çalışmalar ortaya konulmuştur. Bu çalışmalardan birini Cheng ve arkadaşları 2001 yılında gerçekleştirmişlerdir. Piezoelektrik quartz kristal sensörleri ile kısmi tromboplastin zamanı testlerinde heparin seviyelerinin tespiti üzerine yaptıkları deneysel çalışmaların sonuçlarında geleneksel optik koagulometri testleri ile uyum elde etmişlerdir. Ayrıca hızlı ve güvenilir sonuçlar veren quartz kristal sensörlerin hematoloji laboratuvarlarında kullanılabileceğini göstermişlerdir (Cheng vd., 2001).

Huang ve arkadaşlarının ortaya koydukları çalışmada, QCM sensörlerin  $Ag^+$ -ZSM-5 kaplama ile medikal teşhis uygulamalarında kullanılabileceği gösterilmiştir. Gaz ortamında gerçekleştirdikleri deneysel çalışmalarında nitrojen içerisindeki asetonun ve nefesteki asetonun algılanmasını gerçekleştirmişlerdir. Ortalama 90 saniye tepki süresi ile minimum 1.2 ppm aseton konsantrasyonlarını QCM sensörler ile algılamışlardır (Huang vd., 2004).

Lin ve arkadaşları moleküler baskılı polimer (molecularly imprinted polymer- MIP) QCM sensörleri ile albümin konsantrasyonunun belirlenmesi üzerine gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada, 60 ppm – 150 ppm arasında lineer bir frekans değişimi yakalamışlardır. Çalışmada AT kesim, 9 MHz, 0.70 mm çaplı QCM sensörler kullanmışlardır. Sensörler kaplanmadan önce sırasıyla 1N NaOH ve 1N HCl ile 10'ar dakika ön temizlenmeye maruz bırakılmış, hedef madde albümin 4860 ppm konsantrasyon ile 3-dimetil-aminopropil metakrilamid içerisinde çözündürülerek kaplama malzemesi elde edilmiştir. Elde edilen solüsyon QCM sensöre spin kaplayıcı ile (350 rpm x 6.93 dakika) kaplanmıştır (Lin vd., 2004).

Müller ve arkadaşları gerçekleştirdikleri QCM sensör uygulamasında insan kan örneklerinden pıhtılaşma süresinin (protrombin süresi) ölçümünü gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada, quartz kristali sürmek ve okuma işlemleri için ağ analizörü ve osilatör devreleri kullanılmıştır. Polietilen ile kaplanan 10 MHz'lik sensörlerden kan örneklerinin viskozite değerlerine göre frekans kayması cevabı elde edilmiştir. 10 MHz'lik AT kesim, 8 mm çapında, 166 µm kalınlığında quartz kristaller kaplama işleminden önce 1 dakika boyunca aseton ile temizlenmiş ve ardından su ile durulanarak nitrojen altında kurutulmuştur. Sensörler 20 µL dekalin içerisinde %1'lik polietilen ile spin kaplama yöntemiyle (3000 rpm x 120 saniye) kaplanmıştır. Kaplamadan sonra 15 dakika boyunca 70°C'de fırınlanmıştır (Müller vd., 2010).

Saraoğlu ve Koçan 2009'da QCM sensör dizisi uygulaması ile insan nefesinden kan glikoz değerlerinin algılanması üzerine çalışma gerçekleştirmişlerdir. 10 MHz'lik AT kesim altın elektrotlu quartz kristalleri çeşitli ftalosiyanın (Pc) solüsyonları ile jet sprej tekniğiyle kaplanarak hazırladıkları sensörler ile gaz sensör dizisi deneylerini gerçekleştirerek, 40

gönüllüden alınan örnekler ile 84.83 mg/dl – 334 mg/dl aralığında kan glikoz değerini algılamışlardır. Levenberg-Marquardt algoritması kullanılarak oluşturulan yapay sinir ağı 31 gönüllünün verileri ile eğitilerek 9 gönüllünün verileri ile de test edilmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçları %20.13 hata ile elde edilmiştir (Saraoğlu ve Koçan, 2009).

Harbeck ve arkadaşlarının QCM sensörlerin sıvılar içerisindeki organik bileşenlerin algılanması üzerine ortaya koydukları çalışmada sensör kaplama malzemesi olarak Pc kullanılmıştır. 4.95 MHz'lik AT kesim, altın elektrotlu QCM sensörlerin kullanıldığı çalışmada, sensörler %70 sülfürik asit, %30 hidrojen peroksit karışımı ile temizlenip, saf su ile durulanıp nitrojen ile kurulandıktan sonra kaplanmıştır. Sensörlerin kaplanması esnasında kaplama kalınlığına bağlı frekans kayması eş zamanlı olarak gözlenerek 1 kHz – 15 kHz aralığında frekans kaymalarını sağlayacak kaplama kalınlıkları elde edilmiştir. Çalışmada yapılan deneylerde 5 kHz'lik frekans kaymasını sağlayan kaplama kalınlığını optimum sinyal gürültü oranı sağladığı gözlemlenmiştir. Su içerisinde farklı konsantrasyonlarda çözödürölen 8 adet kimyasal maddenin (diklorometan, kloroform, trikloroetilen, toluen, klorobenzen, o-ksilen, p-ksilen, tetrakloroetilen) algılanması için gerçekleştirilen deneylerde 1 ppm'in altında konsantrasyonlar için sensör cevapları elde edilmiştir (Harbeck vd., 2010).

Erbahar ve arkadaşları gerçekleştirdikleri diğör bir çalışmada kendiğilinden oluşöan tek katman (self assembled monolayer – SAM) Pc kaplama ile QCM sıvı sensör uygulaması ilk defa denenmiştir. AT kesim 4.95 MHz altın elektrotlu QCM'ler öncelikle ultrasonik banyoda etanol ile temizlenerek üç gün boyunca kloroform içerisinde 0.6 µmol konstantrasyonlu asimetrik nikel ftalosiyanın (NiPc) içerisine bırakılmıştır. Ardından sensör aynı çözöcöü ile yıkanarak yüzeye bağlanmayan Pc molekülleri temizlenmiş ve kuru nitrojen gazı ile kurutulmuştur. Kloroform, bütilamin, toluen, klorobenzen, p-ksilen ile yapılan deneylerde sensör cevapları lineer biçimde elde edilmiştir. En yüksek sensör hassasiyeti p-ksilen ile elde edilirken en düşük hassasiyet kloroformda gözlenmiştir. Algılanabilen en düşük konsantrasyonlar da kloroform için 12 mg/l olarak ölçölürken p-ksilen için 0.3 mg/l olarak elde edilmiştir (Erbahar vd., 2013).

Yapılan literatür araştırmasından da göröleceğı üzere, diyabet hastalarının teşhis ve tedavi işlemlerinde glikoz sensörleri büyük önem arz ettiğı için bu konuda 1960'lı yıllardan itibaren sürekli bir araştırma ve geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca özellikle 2000'li yıllardan günümüze kadar QCM tabanlı sensörler ile sıvı ortamlarda algılama uygulamaları sıcak ve ilgi toplayan bir konu olmuştur.

Bu tez, Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2014 – 101 nolu “İnsan Kan Serumundan Quartz Crystal Microbalance Biyosensörü Kullanılarak Kan Glikoz Parametresinin Belirlenmesi” adlı proje kapsamında desteklenmiştir. Çalışma için gerekli olan Etik kurul raporu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır. Kullanılan kan serumu örnekleri, Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesine tedavi için gelen gönüllü hastaların tedavi sonrası atık kanlarından oluşmuştur.



## 2. KURAMSAL TEMELLER

Bu bölümde, insan kan serumu kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalara temel teşkil eden; QCM sensör, algılayıcı olarak kullanılan kimyasal malzeme, sensör kaplama yöntemleri, sonuçların analizi için kullanılan interpolasyon, korelasyon, lineer regresyon, diyabet ve kan glikozu konuları hakkında bilgi verilmiştir.

### 2.1. Sensörlerin Temelleri

Sensörler elektriksel olmayan bir işareti elektriksel sinyale dönüştüren cihazlardır. Sensörler ölçülmek istenilen büyüklüğe karşı bir tepki ya da cevap üretir ve bu üretilen cevap elektriksel olarak ölçülebilen bir büyüklüktür. Sensörler algılayıcı malzeme ve dönüştürücü eleman (transducer) olmak üzere en az iki bileşenden oluşmaktadır. Algılayıcı malzeme yardımı ile numunenin ölçülmek istenilen büyüklüğüne karşı bir cevap üretilir ve dönüştürücü eleman sayesinde elektriksel bir işaret elde edilir (Wang ve Liu, 2011).

Bir sensörün performansını belirleyen karakteristik özellikler:

- **Transfer Fonksiyonu:** Transfer fonksiyonu fiziksel giriş sinyali ile elektriksel çıkış sinyali arasındaki fonksiyonel ilişkiyi belirtir. Genellikle bu ilişki giriş ve çıkış işaretleri arasındaki fonksiyonu belirten bir grafikte gösterilir.
- **Duyarlılık (Sensitivity):** Sensör duyarlılığı da giriş sinyali ile çıkış sinyali arasındaki ilişkinin bir ifadesidir. Elektriksel sinyaldeki değişimin, girişteki fiziksel sinyaldeki değişime oranı olarak ifade edilir. Ayrıca transfer fonksiyonunun fiziksel sinyale göre türevi olarak da ifade edilebilir. Girişteki fiziksel sinyalin küçük bir değişimine karşılık çıkıştaki elektriksel sinyalde büyük değişimler elde eden bir sensör için “yüksek duyarlılığa sahip” yorumu yapılabilir.
- **Dinamik Aralık:** Çıkışta elektriksel sinyale dönüştürülebilen minimum ve maksimum giriş sinyali aralığına dinamik aralık ya da span adı verilir. Bu aralığın dışında kalan sinyaller giriş olarak sensöre uygulandığında hatalı ölçümler beklenir. Başarılı bir sensör elemanı için bu aralığın olabildiğince büyük olması beklenir.
- **Kesinlik ya da Belirsizlik (Accuracy/Uncertainty):** Belirsizlik genellikle ölçülen çıkış sinyali ile ideal çıkış sinyali arasında beklenen en büyük hatayı gösterir. Kesinlik genel anlamda niteliksel bir ifade iken belirsizlik niceliksel bir ifadeyi temsil eder. Örneğin aynı numuneyi ölçecek iki sensörün kataloğunu inceleyen kullanıcı, belirsizlik değeri olarak %1 ve %5 değerlerini okuduğunda, ilk sensörün daha yüksek kesinliğe sahip olduğunu görecektir.

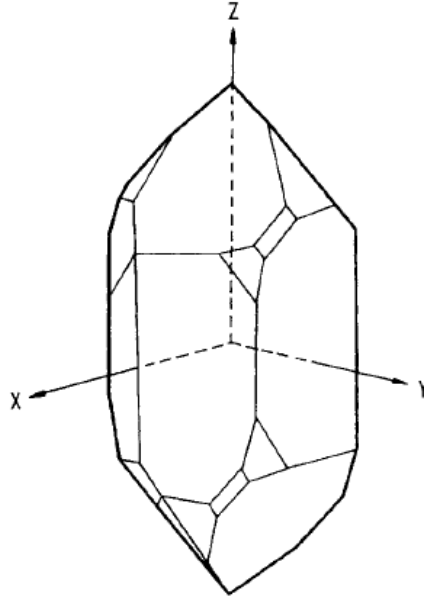
- **Histerezis (Hysteresis):** Bazı sensörlerde giriş sinyali bir döngüde ölçüldüğünde çıkış sinyalinin tekrar aynı değere dönmediği görülebilir. Bu beklenen hata değerinin ölçülen büyüklük cinsinden ifadesine histerezis denilir.
- **Lineer Olmama :** Belirli bir dinamik aralıktaki doğrusal transfer fonksiyonundan sapma miktarını gösteren ifadedir. Bir diğer ifadeyle sensörün doğrusal tepkisinden sapma miktarıdır.
- **Gürültü:** Tüm sensörler çıkış sinyali ile birlikte bir de gürültü sinyali üretirler. Üretilen bu gürültü, sensörden sonraki elektronik elemanın gürültüsünden ya da girişteki fiziksel sinyaldeki dalgalanmalardan daha küçük olduğunda ihmal edilebilir.
- **Çözünürlük:** Sensör çözünürlüğü algılanabilen minimum sinyal dalgalanması olarak ifade edilir.
- **Bant Genişliği:** Tüm sensörlerin, fiziksel sinyaldeki ani değişimlere karşılık bir sonlu tepki süresi ve sensörlerin oturma süreleri bulunmaktadır. Fiziksel sinyaldeki bir adımlık değişikliğe karşılık çıkış sinyalinin son değerine oturma süresini belirtir. Bu iki süre sırası ile üst ve alt kesim frekanslarını belirtir. Böylece sensörün bant genişliği de bu iki frekans değeri arasında kalan aralıktır (Wilson, 2005).

Yukarda belirtilen özellikler, kullanıcıya sensör hakkında gerekli tüm bilgiyi veren karakteristik ifadelerdir. Bu özellikler ışığında bir sensörün sahip olması istenilen yetenekler aşağıdaki verilmiştir.

- i. **Duyarlılık:** Sensörün girişindeki küçük değişikliklere karşılık çıkış sinyalinde büyük değişimlere sahip olması beklenir. Diğer bir ifadeyle, transfer fonksiyonunun doğrusal bölgesinin eğiminin yüksek olması istenilen bir özelliktir.
- ii. **Seçicilik:** Sensörün birçok fiziksel etkinin olduğu bir ortamda dahi özellikle istenilen etkiye tepki vermesi istenir.
- iii. **Geniş aralık:** Sensörün tepki verebildiği giriş sinyali aralığının olabildiğince geniş olması beklenir.
- iv. **Kararlılık:** Sensörün farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde tekrarlanabilirlik sağlaması beklenen bir özelliktir.
- v. **Tepki süresi:** Ölçülen fiziksel sinyaldeki bir adımlık değişime karşılık çıkış sinyalinin son değerini aldığı süredir ve mümkün olduğunca kısa olması beklenir.
- vi. **Kolaylık:** Sensörün imalatının ve kullanıcı tarafından kullanımının kolay olması ve maliyetinin düşük olması istenir.
- vii. **Ömür:** Sensörün doğru tepki verebildiği kullanım ömrünün oldukça fazla olması istenilen bir özelliktir (Wilson 2005; Erbahar, 2012).

## 2.2. Piezoelektrik Etki ve Quartz Kristal Mikrobalsans Transduserler

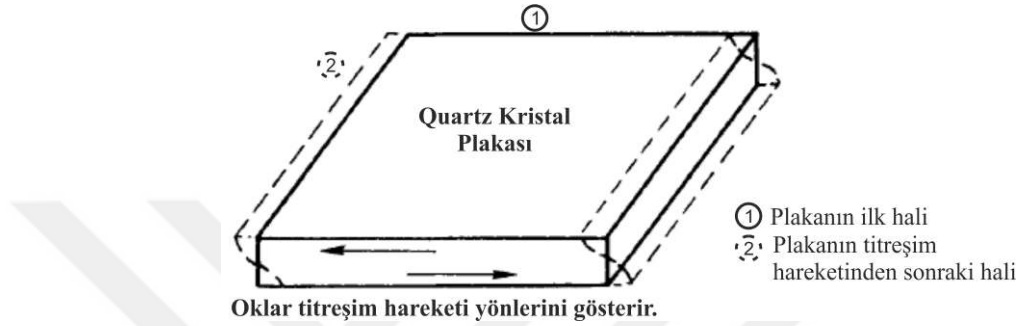
1880’de Pierre ve Jacques Curie bir quartz kristaline uygulanan basınçla deforme olmuş yüzeyler arasında elektrik potansiyeli oluştuğunu ve voltaj uygulandığında da fiziksel yer değiştirmeye sebep olduğunu gözlemlemişlerdir. Böylece piezoelektrik etkiyi keşfetmişlerdir. Kelime anlamı olarak “bastırmak” demek olan Yunanca “piezein” kelimesinden türetilen piezoelektrik kavramı, basınç uygulanan kristalin elektriksel gerilim üretmesi ya da tam tersi olarak gerilim uygulandığında kristal şeklinde değişimlerin oluşması olarak açıklanabilir. Bu şekil değişimi kalıcı olmayıp, titreşimler halindedir. Piezoelektrik quartz rezonatörü doğal ya da sentetik bir quartz kristalinden kesilen tabaka ile elde edilir. Şekil 2.1’de ideal doğal formunda bir quartz kristali görülmektedir (Lu ve Czanderna, 1984).



**Şekil 2.1.** Doğal bir quartz kristali ve eksenleri.

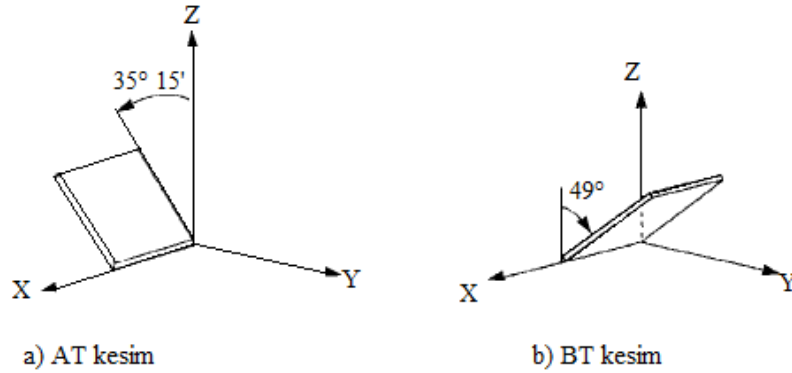
Piezoelektrik bir malzemeye harici bir elektrik potansiyeli uygulandığında dahili bir mekanik strese yol açar. Böylece bir quartz kristal ünitesine elektrotlarla periyodik bir voltaj kaynağı bağlanırsa, quartz kristali uygulanan voltajın frekansında titreşebilir. Eğer gerilimin frekansı kristal ünitesinin mekanik rezonanslarından birine çok yakın olursa, bu titreşimlerin genliği maksimum değerini alır. Böylece bir quartz kristal rezonatörü, rezonans frekanslarından birinde salınımlar yapacak şekilde kapalı döngülü sistem içerisinde tasarlanabilir. Bu sisteme quartz kristal osilatörü denilir. Tüm mekanik yapılarda olduğu gibi, piezoelektrik quartz kristalleri de rezonans frekanslarında bazı rezonans modlarına sahiptir. Örneğin bir dikdörtgen

şekli kristal yapı 3 çeşit titreşim modu gösterebilir. Bunlar; eksenel (longitudinal), yanal (lateral) ve burumsal (torsional) titreşimlerdir ve 3 eksen de görülebilir. Quartz kristal rezonatörlerde, kütle eklenmesi ya da çıkarılması durumunda en hassas titreşim modu kalınlık makaslama modudur. Temel kalınlık makaslama modundaki titreşim Şekil 2.2’de görülmektedir.



**Şekil 2.2.** Temel kalınlık makaslama (thickness shear) modunun titreşimi.

Bir quartz kristali plakasının kalınlık makaslama modunda osilasyon gerçekleştirmesi için belirli bir açı ile kesilmesi gerekmektedir. Bu kesim açıları Şekil 2.3’te gösterilmiştir.

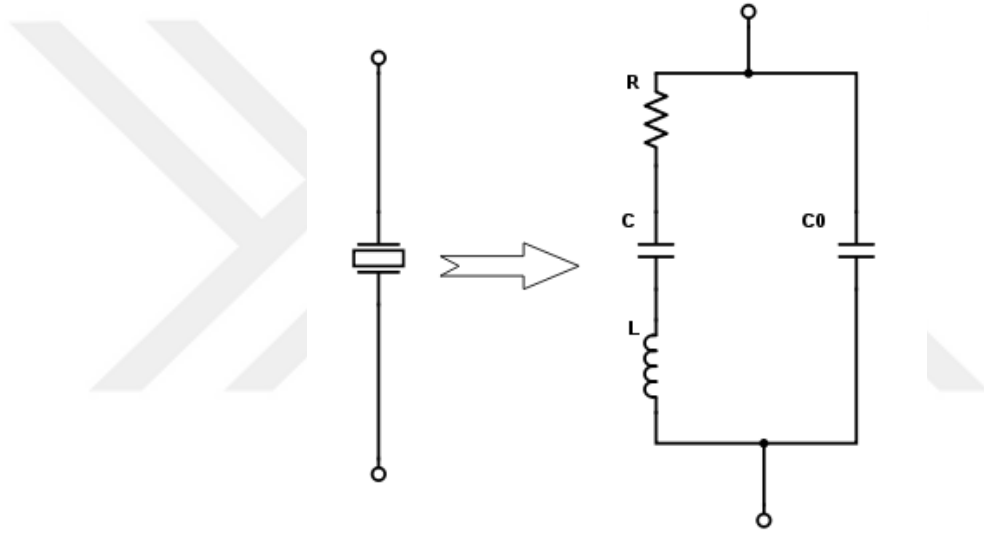


**Şekil 2.3.** (a) AT kesim (b) BT kesim açıları.

Quartz kristalinin kesim açısındaki küçük değişiklikler rezonans moduna etki etmez. Ancak sıcaklık ve stresin rezonans frekansı üzerine etkisi yüksektir. AT kesim açısı olarak bilinen  $35^{\circ}15'$  açısında, quartz kristalin frekansı oda sıcaklığı civarında sıcaklığa karşı daha duyarsızdır (Lu ve Czanderna, 1984).

### 2.2.1. Eşdeğer devre

Eğer temel rezonansın civarındaki tüm istenmeyen titreşim modları bastırılırsa, bu rezonansın çok yakın komşuluğunda piezoelektrik quartz kristal rezonatörü bir eşdeğer devre ile gösterilebilir. Şekil 2.4’de vakum içerisindeki bir quartz kristalinin Butterworth-Van Dyke modeli eşdeğer devresi görülmektedir. Eşdeğer devrede  $C$  kondansatörü titreşen gövdenin mekanik esnekliğine,  $L$  endüktansı titreşen kütle ve  $R$  eşdeğer direnci ise dahili titreşim ve sürtünmelerden kaynaklı mekanik enerji kaybına ve ortamda kaybedilmiş enerjiye karşılık gelir. Şönt kapasitesi  $C_0$  ise rezonatör üzerindeki elektrotlar arasındaki kapasiteyi ifade eder.



Şekil 2.4. Quartz kristal rezonatörün Butterworth-van Dyke modeli eşdeğer devresi.

Rezonansın oluşabilmesi için, rezonans frekansında quartz kristalin karmaşık empedansı sadece rezistif olmalıdır. Rezonatör empedansının rezistif olduğu iki frekans bulunmaktadır. Eşitlik 2.1 ve 2.2 ile verilen  $f_s$  ve  $f_p$  frekansları sırası ile seri ve paralel rezonans frekanslarını göstermektedir. Tipik bir quartz rezonatörü için  $1/LC_0 \gg (R/L)^2$  ve  $C/C_0 \ll 1$  ifadeleri ile Eşitlik 2.2, Eşitlik 2.3 şeklinde sadeleştirilebilir (Lu ve Czanderna, 1984).

$$f_s = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (2.1)$$

$$f_p = \frac{1}{2\pi\sqrt{\frac{1}{LC} + \frac{1}{LC_0} + \frac{R^2}{L^2}}} \quad (2.2)$$

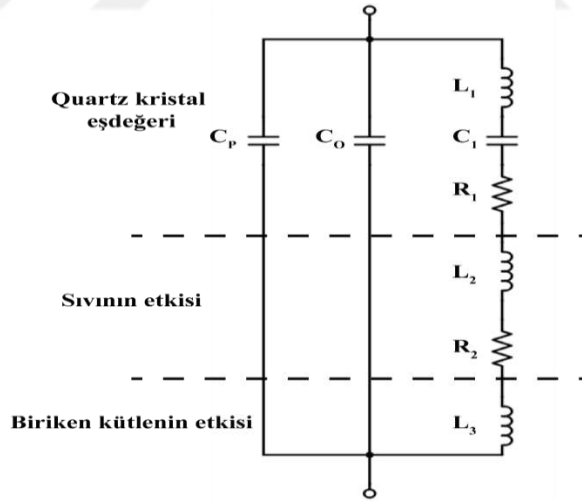
$$f_p = f_s \left( 1 + \frac{C}{C_0} \right) \quad (2.3)$$

Üzerine sıvı kütle bindirilmiş “yüklü” quartz ise toplu element modeli ile gösterilebilir ve bu şekilde elektronik devrelere entegre edilebilir. Şekil 2.5’deki  $C_p$ , parazitik kapasite etkisini göstermektedir. Üzerinde herhangi bir sıvı ve kütle etkisi olmadan quartz kristalin eşdeğer devresinde  $L_2=R_2=L_3=0$  olacağı için seri rezonans frekansı Eşitlik 2.1’deki gibi olacaktır. Ancak kütle ve sıvı etkisi de kristalin üzerine eklendiğinde seri rezonans frekansı Eşitlik 2.4’te belirtildiği gibi olacaktır.

$$f_s = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}, \quad L = L_1 + L_2 + L_3 \quad (2.4)$$

Bu durumda, seri rezonans frekansındaki oransal değişim Eşitlik 2.5’teki gibi olacaktır (Martin, 1991).

$$\frac{\Delta f_s}{f_s} = \frac{\Delta L}{2L} = -\frac{1}{2} \frac{L_2 + L_3}{L_1 + L_2 + L_3} \quad (2.5)$$



**Şekil 2.5.** Sıvı yüklü quartz kristal rezonatör için Butterworth Van Dyke modeli eşdeğer devresi.

Mikro kütlelerin algılanması için kullanılan quartz kristal rezonatörleri seri rezonans modunda kullanılır. Eşitlik 2.1’den anlaşılacağı üzere seri rezonans frekansı  $C_0$  kapasitesinden etkilenmemektedir.  $L$  endüktansı titreşimdeki kütleyle karşılık geldiği için kütle sensörlerinde, sensör üzerinde biriken kütlelerin azalması ya da artması  $L$ ’yi değiştireceği için rezonans frekansı

da artacak ya da azalacaktır. Ancak bu devre modeli kütle sensörünün analitik incelemesi için çok kullanışlı değildir. Çünkü eşdeğer devredeki  $C$  ve  $L$  değerlerinin tam olarak belirlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu sebeple, quartz kristalli sensörlerin analitik incelemesi için farklı denklem modelleri ortaya konulmuştur.

### 2.2.2. Sauerbrey, Kanazawa ve Gordon denklemleri

Quartz kristallerinde rezonans olayı bir durağan makaslama dalgasının (stationary shear wave) quartz kalınlığı boyunca ilerlemesi ile oluşmaktadır ve quartz kalınlığı durağan dalganın yarı boyuna eşit olduğunda rezonans oluşmaktadır (Eşitlik 2.6).

$$t_q = \lambda_0 / 2 \quad (2.6)$$

Quartz kristal içindeki dalganın hızı ise Eşitlik 2.7’de verilmiştir.

$$v_q = \sqrt{\frac{\mu_q}{\rho_q}} \quad (2.7)$$

Eşitlik 2.7’deki  $\mu_q$  kristalin makaslama modülünü ve  $\rho_q$  da quartz kristalin yoğunluğunu vermektedir. Kristalin rezonans frekansı ise Eşitlik 2.8’de verilmiştir.

$$f_0 = \frac{v_q}{\lambda_0} = \frac{1}{2t_q} \sqrt{\frac{\mu_q}{\rho_q}} \quad (2.8)$$

Kristalin üzerine ince bir katman eklendiğinde, kristal kalınlığı artacak ve buna bağlı olarak dalgaboyu da artacaktır. Sonuç olarak; kristal üzerinde bir kütle birikimi frekansta azalmaya sebep olacaktır. Frekanstaki bu kayma Eşitlik 2.8’in  $\Delta t$  ile türevi alınarak elde edilebilir (Eşitlik 2.9).

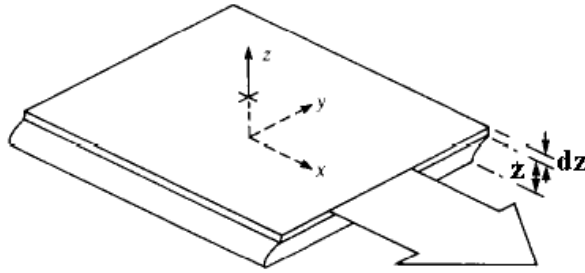
$$\Delta f = -\frac{\Delta t}{t_q} f_0 = -\frac{1}{2t_q^2} \sqrt{\frac{\mu_q}{\rho_q}} \Delta t \quad (2.9)$$

Kalınlığa bağlı değişimin ( $\Delta t$ ), quartz kristalinin kütledeki değişime ( $\Delta m$ ) eşit olduğu varsayımı ile Eşitlik 2.9 denklemi tekrar düzenlenebilir (Eşitlik 2.10).

$$\Delta f = -\frac{\Delta m}{A\rho_q t_q} f_0 = -\frac{\Delta m}{A\rho_q t_q} \frac{f_0^2}{\frac{1}{2t_q} \sqrt{\frac{\mu_q}{\rho_q}}} = -\frac{2f_0^2}{A\sqrt{\mu_q \rho_q}} \Delta m \quad (2.10)$$

Eşitlik 2.10’da kullanılan  $A$  kristal yüzeyini ifade etmektedir. Eşitlik 2.10’daki son ifade Sauerbrey denklemi olarak adlandırılır (Sauerbrey, 1959).

Quartz rezonatörün bir yüzünün akışkan bir sıvıyla temas halinde olduğu durum ise Kanazawa ve Gordon'un (1985) çalışmalarında incelenmiştir. Kullanılan metot rezonans olayının, quartz ve katman içindeki makaslama dalgalarının belirli sınır koşulları altında birbiri ile eşleşmesinden ortaya çıktığı kabulünü kullanır. Analizde kullanılan koordinat sistemi Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



**Şekil 2.6.** Analizde kullanılan koordinat sistemi.

Makaslama stresleri x-y düzleminde, x doğrultusundadır. Eğer makaslama stresi  $F_x/A$  ile gösterilirse quartz kristalindeki stres-gerilme ilişkisi Eşitlik 2.11'deki gibidir.

$$F_x(z,t) / A = \mu_q \frac{\partial u_x(z,t)}{\partial z} \quad (2.11)$$

Eşitlik 2.11'de  $\mu$  makaslama modülünü,  $u_x$  ise x boyunca elastik yer değiştirmeyi gösterir.  $dz$  kadar kalınlığa etki eden net kuvvet kristalin ivmelenmesine neden olur. A kadar bir alandaki ivmelenme Eşitlik 2.12'de verilmiştir.

$$\left[ \frac{\partial F_x(z,t)}{\partial z} \right] dz = \rho_q A dz \frac{\partial^2 u_x(z,t)}{\partial t^2} \quad (2.12)$$

Şekil 2.12'deki iki ilişki  $u_x$ 'i tanımlayacak bir kısmi diferansiyel denklemde birleştirilerek Eşitlik 2.13'teki gibi ifade edilebilir, bu eşitlik genel kalıcı hal çözümü olan Helmholtz dalga denklemdir.

$$\frac{\partial^2 u_x(z,t)}{\partial z^2} = \left( \frac{\rho_q}{\mu_q} \right) \frac{\partial^2 u_x(z,t)}{\partial t^2} \quad (2.13)$$

$$u_x(z,t) = \tilde{U}_+ e^{-j(kz - \omega t)} + \tilde{U}_- e^{j(kz + \omega t)} \quad (2.14)$$

Eşitlik 2.14'deki  $k$  yayılım sabiti Eşitlik 2.15'te verildiği gibidir.

$$k = \omega \sqrt{\rho_q / \mu_q} \quad (2.15)$$

Eşitlik 2.14'deki çözüm,  $+z$  yönündeki makaslama dalgalarının genliğinin  $|\tilde{U}_+|$  ve  $-z$  yönündeki makaslama dalgalarının genliğinin  $|\tilde{U}_-|$  olduğunu gösterir. Kristalin alt sınırı  $z=0$  düzlemidir. Alt sınırdaki yüzey zorlanmamıştır ya da diğer bir ifadeyle  $F_x(0,t)=0$  'dır. Böylece Eşitlik 2.11 yardımı ile  $|\partial u_x(z,t) / \partial z|_{z=0}=0$  olduğu bulunacaktır. Bu denklem  $|\tilde{U}_+|=|\tilde{U}_-|$  anlamına gelmektedir. Ayrıca, osilasyonun fazı bu alt sınırdaki *sıfır* olarak tanımlanırsa  $|\tilde{U}_+|=|\tilde{U}_-|=U_0$  gerçel bir nicelik olarak elde edilir. Bu durumda, Eşitlik 2.14'deki gerilme davranışı Eşitlik 2.16'daki şekli alacaktır.

$$u_x(z,t) = 2U_0 \cos(kz) e^{j\omega t} \quad (2.16)$$

En basit durumda (serbest osilatör),  $z=l$  düzlemindeki üst sınır koşulunda da zorlanma yoktur ve bu durumda  $\partial u_x(z,t) / \partial z|_{z=l}=0$  olacaktır. Eşitlik 2.16'dan  $kl = n\pi$  olacaktır. Temel osilasyon modu için  $n=1$ 'dir ve rezonans şartı Eşitlik 2.15 ile Eşitlik 2.17'deki şekliyle elde edilebilir.

$$\omega_0 = \sqrt{\mu_q / \rho_q} (\pi / l) \quad (2.17)$$

Eşitlik 2.17  $f_0 = \frac{1}{2} \sqrt{\mu_q / \rho_q} (1/l)$  olarak da ifade edilebilir.  $\frac{1}{2} \sqrt{\mu_q / \rho_q}$  katsayısı

“frekans faktörü” olarak tanımlanır ve AT kesim quartz için değeri  $1.668 \times 10^{15} \text{ Hz} \cdot \text{cm}$  'dir. Asıl ilgilenilen durum olan, üst yüzeyin bir sıvı ile temas halinde olduğu durumda, sıvı için stres ilişkisi Eşitlik 2.18'deki gibi yazılır.

$$F_x(z,t) / A = \eta_L \frac{\partial v_x(z,t)}{\partial z} \quad (2.18)$$

Eşitlikte  $\eta_L$  mutlak viskoziteyi,  $v_x$  ise  $x$  yönündeki sıvı hızını gösterir.  $dz$  kadar kalınlık için net kuvvet Eşitlik 2.19'deki gibi bir ivmeye yol açar.

$$\left[ \frac{\partial F_x(z,t)}{\partial z} \right] = \rho_L A \frac{\partial^2 v_x(z,t)}{\partial t^2} \quad (2.19)$$

Eşitlikte  $\rho_L$  sıvı yoğunluğudur. Eşitlik 2.18 ve Eşitlik 2.19 bir kısmi diferansiyel denklemde birleştirilebilir.

$$\frac{\partial^2 v_x(z,t)}{\partial z^2} = \left( \frac{\rho_L}{\eta_L} \right) \frac{\partial v_x(z,t)}{\partial t} \quad (2.20)$$

Eşitlik 2.20'nin çözümü Eşitlik 2.14 ile özdeştir. Bu denklemin çözümlerinin quartz hareketleri ile eşleştirmek için quartz osilasyonları ile aynı periyoda sahip periyodik çözümler seçilmiştir. Ayrıca temel frekansın Fourier spektrumundaki en büyük bileşen olduğu varsayılmıştır. Eşitlik 2.20'nin temel frekansı  $\omega$  olduğu durumda denklemin çözümü aşağıdaki gibidir.

$$v_x(z,t) = \tilde{V}_+ e^{[-(j\omega\rho_L/\eta_L)^{1/2}(z-l)]} e^{j\omega t} + \tilde{V}_- e^{[(j\omega\rho_L/\eta_L)^{1/2}(z-l)]} e^{j\omega t} \quad (2.21)$$

$z \rightarrow \infty$  iken  $v_x(z,t)$  sonlu kalması gerektiği için,  $\tilde{V}_- = 0$  olacaktır. Böylece sıvının ilk katmanının quartz yüzeyine sıkıca bağlandığı varsayılabilir. O halde  $z=l$ 'de  $v_x$ 'in genliği quartz plağının hızının genliğine eş olmalıdır. Yani  $\tilde{V}_+ = \tilde{V}_0$  olarak yazılabilir ve  $v_x$ 'in açık ifadesi Eşitlik 2.22'deki gibidir.

$$v_x(z,t) = \tilde{V}_0 e^{[-k_L(z-l)]} e^{-j[k_L(z-l)-\omega t]} \quad (2.22)$$

Denklemden  $k_L = \sqrt{j\omega\rho_L/2\eta_L}$  'dir. Bu çözüme göre makaslama dalgası  $+z$  yönünde çok büyük bir sönümlenme ile ilerlemektedir.  $\tilde{V}_0$  sabiti,  $z=l$ 'deki quartz yüzeyinin hızıdır. Eşitlik 2.16'nın zamana göre türevi ile elde edilir.

$$\begin{aligned} \partial u_x(z,t) / \partial t &= j\omega 2U_0 \cos(kl) e^{j\omega t} \\ \tilde{V}_0 &= j\omega 2U_0 \cos(kl) \end{aligned} \quad (2.23)$$

Eşitlik 2.21 ile verilen denklem çözümde yerine yazılırsa,

$$v_x(z,t) = j\omega 2U_0 \cos(kl) e^{-k_L(z-l)} e^{-j[k_L(z-l)-\omega t]} \quad (2.24)$$

Eşitlik 2.24 gibi elde edilir. Bu varsayım ile, sıvı-quartz arayüzünün sıvı kısmındaki makaslama stresinin eş fazlı bileşeni Newton'un yasasına göre quartz kısmındaki makaslama stresine eşit ve ters yönlü olmalıdır. Eşitlik 2.11 ve Eşitlik 2.18 ile rezonans şartı elde edilir.

$$\tan \omega(\rho_q / \mu_q)^{1/2} l = - \left( \omega\rho_L\eta_L / 2\rho_q\mu_q \right)^{1/2} \quad (2.25)$$

$\omega_0$  yüksüz kristalin rezonans frekansını göstermek üzere, açılal frekans  $\omega = \omega_0 + \Delta\omega$  şeklinde ifade edersek ve (2.17)'ten  $(\rho_L / \mu_L)^{1/2} l = \pi / \omega_0$  eşitliğini yazarsak Eşitlik 2.25 aşağıdaki hali alır.

$$\tan(\Delta\omega / \omega_0)\pi = -(\omega_0 + \Delta\omega)^{1/2} (\rho_L \eta_L / 2\rho_q \mu_q)^{1/2} \quad (2.26)$$

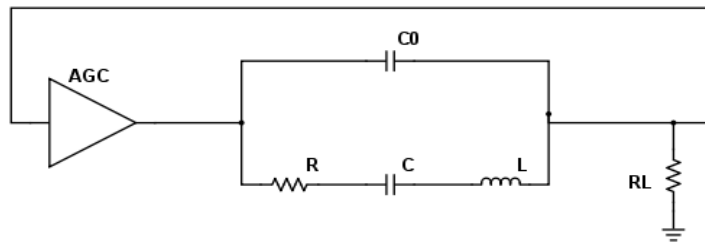
Birçok sıvıda  $\Delta\omega / \omega_0$  oranı çok küçük olduğu için Eşitlik 2.26'daki rezonans şartı şu şekilde yazılabilir.

$$\begin{aligned} \Delta\omega &= -\left(\omega_0^{3/2} / \pi\right) \left(\rho_L \eta_L / 2\rho_q \mu_q\right)^{1/2} \\ \Delta f &= -f_0^{3/2} \left(\rho_L \eta_L / \pi\rho_q \mu_q\right)^{1/2} \end{aligned} \quad (2.27)$$

Sıvı ile etkileşim halinde olan quartz kristallerinin rezonans frekanslarındaki kayma miktarını gösteren bu ifade Kanazawa-Gordon denklemi olarak adlandırılmaktadır (Kanazawa ve Gordon, 1985).

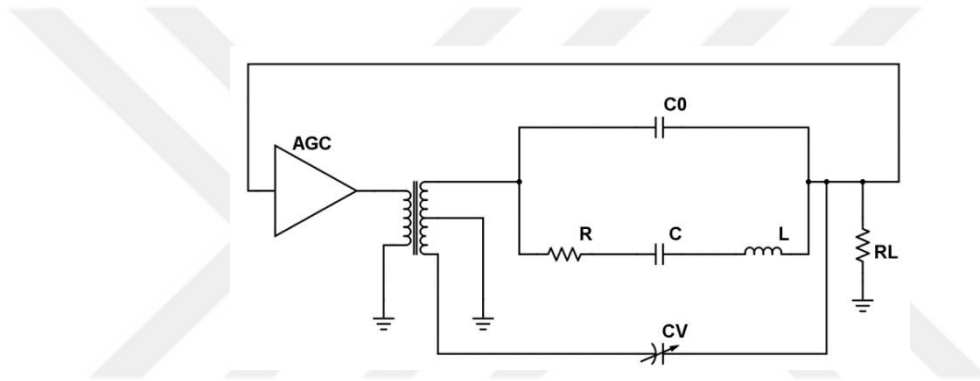
### 2.2.3. Osilatör devreleri

QCM uygulamaları için sensör arayüzü olarak osilatör devrelerinin kullanımı en yaygın metottur. Quartz kristalleri rezonansa sahip elemanlar olduğu için basit devreler ile kararlı salınımlar elde etmek oldukça kolaydır. Şekil 2.7'de BVD (Butterworth-Van Dyke) kristal modeli ile tasarlanmış, otomatik kazanç kontrollü (Automatic Gain Control - AGC) yükselteç ile sürülen ve  $R_L$  ile sonlandırılan osilatör devresi örneği görülmektedir. Yük direnci üzerindeki gerilimi AGC yükseltecin girişine vererek, devrenin faz kayması  $0^\circ$  olan frekansta salınım yapması sağlanır.



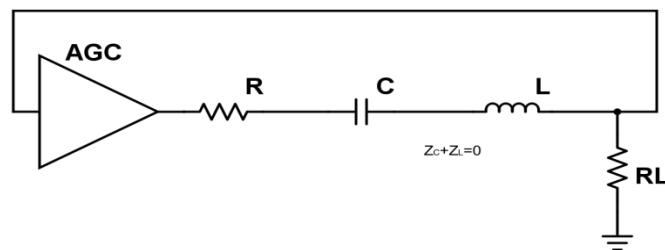
**Şekil 2.7.** Otomatik kazanç kontrollü yükselteç, quartz rezonatör ve yük direncinden oluşan osilatör devresi.

Şekil 2.7'deki osilatör devresindeki  $C_0$  kapasitesi ihmal edilirse, faz koşulunu sağlayan seri rezonans durumunda  $(f_s = 1/(2\pi\sqrt{LC}))$  reaktans sadece  $R$  kalacaktır. Bu durumda yükselteç kazancı  $A_v = (R + R_L) / R_L$  olacaktır.  $R \ll R_L$  koşulu ile osilasyonu sağlayan çevrim kazancı 1 olarak elde edilecektir. Ancak, pratik uygulamalarda  $C_0$  ihmal edilememektedir. Devrede  $C_0$  kapasitesi yük direncini ileri götüren akım vermektedir. Kapasitenin bu etkisini iptal etmek için diğer koldan geri bırakan bir akım elde edilmelidir, bu da  $C$  ve  $L$ 'nin net reaktansının indüktif olması demektir. Ancak,  $R$  direncinin yeteri kadar büyük olduğu durumda geri bırakan akım sağlanamamaktadır. Bu sebeple,  $C_0$  kapasitesini iptal edebilmek için farklı bir devre tasarlanmalıdır (Şekil 2.8).



**Şekil 2.8.** Varaktör ile  $C_0$  kondansatörünün sıfırlanmasını sağlayan osilatör devresi.

Devrede AGC, orta uçlu çift sekonderli transformatörü sürmektedir. İlk sekonder kristali ve yük direncini sürerken, ikinci sekonder gerilimi evirmektir. Evrilmiş gerilim ayarlanabilir kapasite ile  $C_0$  kapasitesinin etkisini iptal etmektedir.  $C_v$  kapasitesinin değeri tam olarak  $C_0$ 'a eşit olmalıdır. Bu durumda devre Şekil 2.9'daki gibi sadeleşecektir.



**Şekil 2.9.**  $C_0$  kapasitesinin iptali ile sadeleşmiş osilatör devresi.

Seri rezonans durumunda yükselteç kazancı  $A_v = (R + R_L) / R_L$  olacak ve osilasyon durumu sağlanacaktır (Chagnard vd, 1996; Arnau vd, 2002).

### 2.3. Algılayıcı Malzemeler

Sensör uygulamalarında önemli bir eleman da algılayıcı malzemelerdir. Reseptör olarak da adlandırılan bu elemanlar ortamdaki hedef analitin algılanmasında görev almaktadır. Seçilecek reseptörün hedef analite yüksek duyarlılık gösterirken, ortamdaki diğer malzemelere tepki vermemesi, sıcaklık, nem gibi ortam koşullarına karşı dayanıklı olması, ortamdan hedef analit kalktığında ilk haline geri dönebilmesi başarılı bir sensör uygulaması için reseptörün sahip olması gereken özellikler olarak sıralanabilir (Zhou vd., 1997).

Ftalosiyanın algılama özelliklerinin incelenmesi ile ilgili teorik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ftalosiyaninler, periyodik tablodaki metallerin hemen hepsiyle kompleks oluşturabilme özelliğine sahiptirler, metal atomunun değişmesi nedeniyle algılama özellikleri değişmektedir ve çeşitli analitlerin algılanmasında seçicilik göstermektedirler (Bohrer, et al., 2009; Erbahar 2012).

Reseptörün hedef analite verdiği tepkinin doğru bir şekilde ölçülebilir bir sinyale dönüştürülebilmesi için, malzemenin transdüserin üzerine homojen bir biçimde “kaplanmış” olması gerekmektedir. Bu amaca yönelik olarak literatürde kimi kaplama yöntemleri önerilmiştir.

### 2.4. Kaplama Yöntemi

Materyal araştırma ve geliştirme uygulamalarında ve sensör çalışmalarında yüzeylerin kaplanması işlemi önemli bir adımdır. Bu sebeple karmaşık prosedürleri olmayan ve homojen bir film kaplaması gerçekleştirebilen kaplama yöntemlerinin kullanılması önemlidir. Günümüzde kaplama yöntemi olarak tercih edilen bazı kaplama yöntemleri; dip kaplama yöntemi, döndürmeli kaplama yöntemi ve jet sprej yöntemi şeklinde verilebilir.

Dip kaplama yöntemi özellikle küçük levhaların ya da silindir yüzeylerin kaplanmasında kullanılan basit ve eski bir yöntemdir. Daldırma yöntemi olarak da adlandırılan bu kaplama işlemi, kaplanacak yüzey sıvı ya da çamurumsu kaplama malzemesinin içerisine “daldırılarak” gerçekleştirilir. Bu yöntem; batırma, başlama, birikme, akıtma ve buharlaşma adımlarından oluşur. İlk adımda kaplanılacak yüzey, kaplama malzemesinin içerisine daldırılır. Başlama adımı ise yüzey sıvı malzemenin içerisinden belirli bir hızla çıkarılmaya başlanır. Birikme ve akıtma adımlarında yüzey, malzemenin içerisinden çıktıkça yüzeye tutunan sıvı; viskozite kuvvetine, yüzeyin sıvıyı tutma kuvvetine ve yerçekimine bağlı olarak yüzeyden akarak ince bir film şeklinde kaplama malzemesini yüzeyde bırakmaktadır. Buharlaşma

aşamasında ise kaplama malzemesinin çözdürüldüğü sıvı buharlaştırılarak, istenilen malzeme ile kaplanmış yüzey elde edilir (Scriven, 1988).

Döndürmeli kaplama işlemi ise düz bir disk, plaka gibi yüzeyin ya da içbükey veya dışbükey bir yüzeyin kaplanmasında kullanılabilen bir yöntemdir. Bu kaplama yöntemi birikme, döndürme, inceltme ve buharlaşma adımlarından oluşur. Birikme adımında kaplanılacak yüzey belirli bir hızda açısal hız uygulayacak bir sisteme yerleştirilir ve durgun haldeyken ya da çok düşük hızda dönerken kaplama sıvısı belirlenen miktarda yüzeyin merkezine damlatılır. Döndürme adımında belirlenen hızda yüzeye açısal hız uygulanarak kaplama sıvısının merkezden kenarlara doğru akması sağlanır. İnceltme adımında ise yüzeyin tamamında biriken sıvının homojen bir kalınlığa ulaşması için açısal hız uygulanmaya devam edilir. Böylece istenmeyen kalınlığa sebep olacak fazlalık kaplama sıvısı yüzeyin üzerinden savrulup atılır. Belirli bir süre sonunda yüzey üzerinde homojen kalınlığa sahip bir kaplama oluşacaktır. Döndürmeli kaplama işleminde en önemli kısım bu üçüncü adımın süresinin belirlenmesidir. Bu süre kaplamanın kalınlığını, homojenliğini belirleyen etmendir. Buharlaşma aşamasında ise dip kaplama yöntemindeki gibi kaplama malzemesinin çözdürüldüğü sıvı buharlaştırılarak, istenilen malzeme ile kaplanmış yüzey elde edilir (Scriven, 1988, Hall vd., 1998).

Jet sprej kaplama yöntemi ise kaplama sıvısının yüzey üzerine bir sprej aracı ile püskürtülmesine ve sıvı damlacıklarının yüzeye tutunup birikmesine ve bir tabaka oluşturmaya dayanır. Bu yöntem ise spreyleme, birikme ve buharlaşma adımlarından oluşur. İlk adımda kaplama sıvısı belirli bir mesafeden sprej aracı ile kaplanacak yüzeye püskürtülmeye başlanır. Ardından ikinci adımda püskürtülen kaplama sıvısının damlacıkları yüzeye tutunmaya ve birikmeye başlar. Belirli bir süre boyunca bu işlem sürdürülür. Kaplamanın kalınlığının belirlenmesi için bu süre önem arz etmektedir. Son adımda diğer kaplama yöntemlerinde olduğu gibi kaplama malzemesinin çözdürüldüğü sıvı buharlaştırılarak, istenilen malzeme ile kaplanmış yüzey elde edilir (Harbeck vd., 2010, Susanna vd., 2011, Kannappan vd., 2013).

## 2.5. İnterpolasyon

İnterpolasyon  $y = I(x)$  olarak bilinen ancak ifadesi tam olarak bilinmeyen bir fonksiyonda herhangi bir  $x$ 'e karşılık gelen  $y$  değerini bulmaya yarayan işlem olarak kabul edilebilir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta fonksiyonun ifadesi bilinmediği için elde edilmek istenilen değer daha önceden bilinen noktalardan  $([x_1, y_1], [x_2, y_2], \dots, [x_n, y_n])$  temin edilir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da fonksiyondaki karşılığı aranan  $x$  değeri

$x_1 < x < x_n$  koşulunu sağlamalıdır. Bu aralığın dışında kalan bir noktanın karşılığını arama işlemine ise ekstrapolasyon adı verilir. İnterpolasyon fonksiyonları üç tipte gösterilebilir. Fonksiyonların gösterimi basitlik açısından 3 nokta ile ifade edilecektir.

**a. Polinom tipi:** Polinom tipi interpolasyon fonksiyonu Eşitlik 2.28'deki gibi tanımlanabilir.

$$I(x) = y_1 \frac{(x-x_2)(x-x_3)}{(x_1-x_2)(x_1-x_3)} + y_2 \frac{(x-x_1)(x-x_3)}{(x_2-x_1)(x_2-x_3)} + y_n \frac{(x-x_1)(x-x_2)}{(x_n-x_1)(x_n-x_3)} \quad (2.28)$$

Eşitlik 2.28'deki ifade  $x$ 'in bir fonksiyonu olarak 2. dereceden forma indirgenebilir (Eşitlik 2.29).

$$I(x) = A + Bx + Cx^2 \quad (2.29)$$

Eşitlik 2.29'daki  $A, B, C$  katsayıları da  $[x_1, y_1], [x_2, y_2], [x_3, y_3]$  değerlerine bağlıdır. Eşitlik 2.28'den,  $I(x_1) = y_1, I(x_2) = y_2, I(x_3) = y_3$  olacağı görülmektedir.

**b. Oransal tip:** Oransal tip interpolasyon fonksiyonu da Eşitlik 2.30'deki gibi ifade edilebilir.

$$I(x) = \frac{\begin{vmatrix} y_1 & x_1 - x & y_1(x_1 - x) \\ y_2 & x_2 - x & y_2(x_2 - x) \\ y_3 & x_3 - x & y_3(x_3 - x) \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} 1 & x_1 - x & y_1(x_1 - x) \\ 1 & x_2 - x & y_2(x_2 - x) \\ 1 & x_3 - x & y_3(x_3 - x) \end{vmatrix}} \quad (2.30)$$

Eşitlik 2.30  $x$ 'in bir fonksiyonu olarak Eşitlik 2.31'deki gibi gösterilebilir.

$$I(x) = \frac{A + Bx}{C + Dx} \quad (2.31)$$

Eşitlik 2.31'deki  $A, B, C$  ve  $D$  katsayıları  $[x_1, y_1], [x_2, y_2], [x_3, y_3]$  değerlerinden elde edilebilir. Eşitlik 2.30'dan da,  $I(x_1) = y_1, I(x_2) = y_2, I(x_3) = y_3$  olacağı görülmektedir.

**c. Trigonometrik tip:** Bu üçüncü tip interpolasyon fonksiyonu da Eşitlik 2.32'deki gibi gösterilir.

$$I(x) = y_1 \frac{\sin \frac{1}{2}(x-x_2) \sin \frac{1}{2}(x-x_3)}{\sin \frac{1}{2}(x_1-x_2) \sin \frac{1}{2}(x_1-x_3)} + y_2 \frac{\sin \frac{1}{2}(x-x_1) \sin \frac{1}{2}(x-x_3)}{\sin \frac{1}{2}(x_2-x_1) \sin \frac{1}{2}(x_2-x_3)} + y_3 \frac{\sin \frac{1}{2}(x-x_1) \sin \frac{1}{2}(x-x_2)}{\sin \frac{1}{2}(x_3-x_1) \sin \frac{1}{2}(x_3-x_2)} \quad (2.32)$$

Eşitlik 2.32  $x$ 'in bir fonksiyonu olarak Eşitlik 2.33'deki gibi gösterilebilir.

$$I(x) = A + B \cos x + C \sin x \quad (2.33)$$

Eşitlik 2.33'deki  $A, B, C$  katsayıları  $[x_1, y_1], [x_2, y_2], [x_3, y_3]$  değerlerinden elde edilebilir. Eşitlik 2.32'den de,  $I(x_1) = y_1, I(x_2) = y_2, I(x_3) = y_3$  olacağı görülmektedir.

Bunların dışında birçok interpolasyon fonksiyonu tipi daha önerilebilir. Ancak yukarıda verilen üç tip en kullanışlı fonksiyonlardır. Polinom tipi fonksiyon basitliği, kolayca türevinin ve integralinin alınabilmesi, katsayıların kolaylıkla belirlenebilmesi gibi avantajları ile öne çıkmaktadır. Eğer verilen fonksiyon periyodik ise trigonometrik tipin kullanımı daha avantajlı olacaktır ya da fonksiyon sonsuza gidiyorsa oransal tipin kullanımı daha uygun olacaktır (Milne, 1949; Davis, 1975).

## 2.6. Korelasyon ve Lineer Regresyon

Korelasyon analizinin temel amacı iki değişken arasındaki lineer veya lineer olmayan ilişkinin gücünü yorumlamaktır. Bu analiz gerçekleştirilirken kullanılan en önemli argüman korelasyon katsayısıdır ( $\rho$ ). “Pearson’un korelasyon katsayısı” ya da “momentler çarpımı korelasyon katsayısı” olarak da adlandırılan bu ifade ilk Galton tarafından 1877’de ortaya atılmış ve Pearson tarafından geliştirilmiştir (Rodgers ve Nicewander, 1988). İki rassal değişkenin ( $X$  ve  $Y$ ) arasındaki korelasyon Eşitlik 2.34’deki gibi elde edilir.

$$\rho_{X,Y} = \frac{E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (2.34)$$

Eşitlik 2.34’de  $\mu_X$  ve  $\mu_Y$  sırası ile  $X$  ve  $Y$ ’nin beklenen değerlerini,  $\sigma_X$  ve  $\sigma_Y$  ise sırası ile  $X$  ve  $Y$ ’nin standart sapmalarını gösterir.  $E$  ise beklenen değer operatörüdür. Pearson korelasyon katsayısı standart sapmaların sonlu ve sıfıra eşit olmadığı rassal değişkenler için tanımlıdır ve simetriktir ( $\rho_{X,Y} = \rho_{Y,X}$ ).

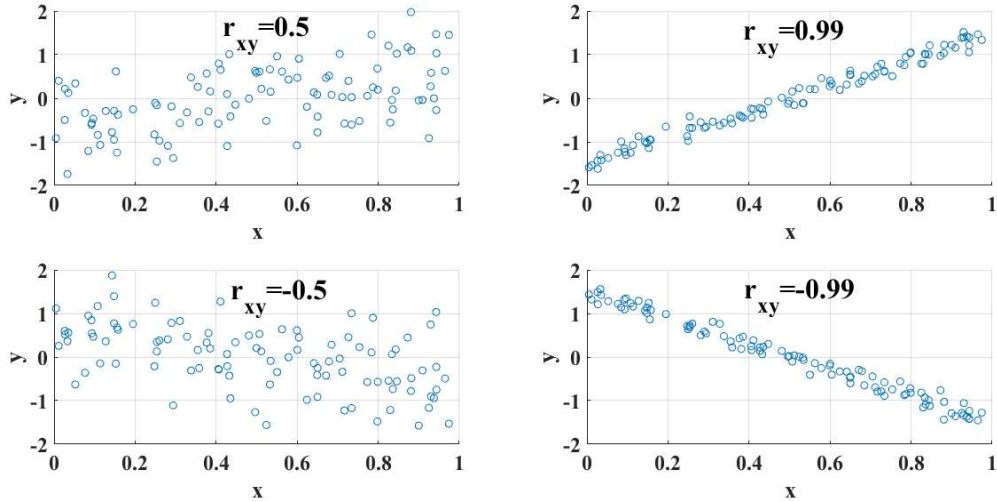
Korelasyon katsayısının değeri  $-1 \leq \rho \leq +1$  aralığındadır. İki rassal değişken arasındaki korelasyon +1’e eşitse, bu değişkenler arasındaki ilişki pozitif lineerdir. Eğer -1’e eşitse, değişkenler arasında negatif lineer bir ilişki bulunmaktadır. Eğer iki değişken birbirinden

bağımsızsa, korelasyon katsayısı 0 olacaktır. Eğer  $X$  ve  $Y$  değişkenleri  $n$  adet ölçümün sonucunda elde edilmişse, örnek korelasyon katsayısı Eşitlik 2.35'teki gibi yazılabilir.

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n s_x s_y} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.35)$$

Eşitlik 2.35'te  $\bar{x}$  ve  $\bar{y}$  ortalama değerlerini gösterirken,  $s_x$  ve  $s_y$  örnek standart sapmaları göstermektedir.  $X$  ve  $Y$  değişkenleri  $n$  adet ölçümün sonucunda elde edilmişse, aralarında tam bir lineer ilişki olsa da, ölçüm hataları sebebiyle korelasyon katsayısı sınır değerleri olan -1 ve 1 değerlerini alamayacaktır (Rodgers ve Nicewander, 1988; Zou vd, 2003).

Şekil 2.10'da farklı korelasyon katsayılarına sahip veri setlerinin dağılım grafikleri verilmiştir. Korelasyon katsayısı 0.99'a eşit olduğu durumda değişkenler arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu görülmektedir. Tam tersi olarak korelasyon katsayısı -0.99 olduğu durumda negatif lineer ilişki görülmektedir. Korelasyon katsayısının 0.5 ve -0.5 olduğu durumlarda ise değişkenler arasındaki ilişkinin çok zayıf olduğu ve lineer bir karakteristiğe sahip olmadığı görülmektedir.



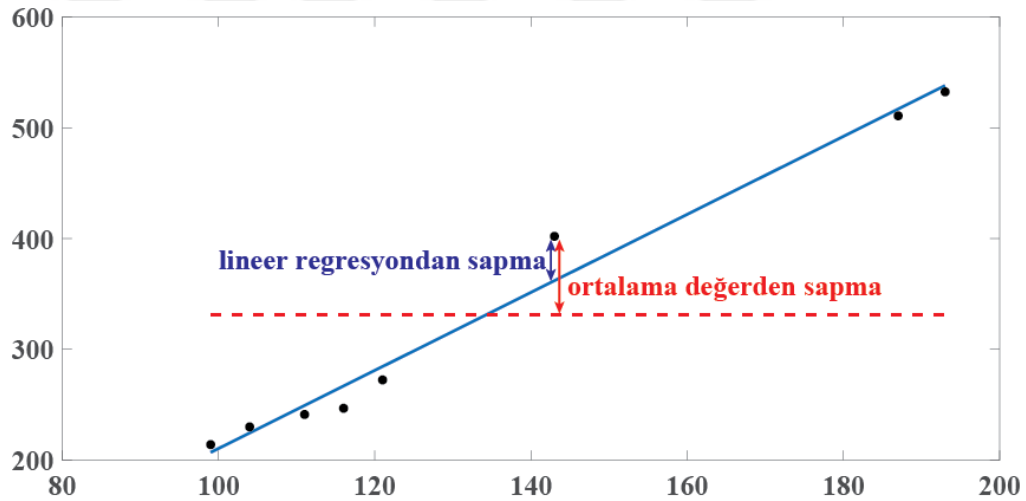
Şekil 2.10. Farklı korelasyonlara sahip verilere ait dağılım grafikleri.

Lineer regresyon analizi, bir bağımlı değişken ile bir ya da daha fazla bağımsız değişkenin ilişkisini modelleyen yaklaşımdır. Bağımlı değişken ( $Y$ ) ile bağımsız değişken ( $X$ ) arasındaki bu ilişki lineer tahmin fonksiyonu ile modellenir. Bu fonksiyonun parametreleri  $X$  ve

$Y$ 'ye ait verilerden elde edilir. Ölçüm veya gözlemlerle elde edilen  $X$  değerlerine karşılık gelen  $Y$  değerleri ile oluşturulan modele göre yeni gelen  $X$  değerleri için tahmin ve çıkarım yapılabilir. Örneğin  $n$  adet ölçümden elde edilen  $X$  değişkenleri ile elde edilen lineer regresyon modeli Eşitlik 2.36'da verilmiştir.

$$Y_i = \alpha + \beta X_i + \varepsilon_i, \quad n = 1, 2, \dots, n \quad (2.36)$$

Eşitlik 2.36'da  $\alpha$  lineer regresyon eğrisinin  $y$  eksenini kestiği noktayı,  $\beta$  eğrinin eğimini ve  $\varepsilon$  ise her ölçüme ait rassal hatayı gösterir. Şekil 2.11'de bir veri setine ait noktalar ve lineer regresyon eğrisi görülmektedir. Grafikteki noktalar 8 adet ölçüme ait değerleri ifade etmektedir. Mavi düz eğri lineer regresyon eğrisini, kırmızı kesikli çizgi ise ortalama değer noktasını göstermektedir.



**Şekil 2.11.** Örnek bir veri setine ait lineer regresyon eğrisi.

Lineer regresyona ait önemli bir parametre de belirleme katsayısıdır ve  $R^2$  ile gösterilir. Belirleme katsayısı bağımlı değişkendeki ( $y$ ) değişkenliğin ne kadarının regresyon eğrisi tarafından açıklanabildiğini gösterir. Bu katsayı ölçümlerin ortalama değerden sapmalarının kareleri toplamına ve lineer regresyon eğrisinden sapmaların kareleri toplamına bağlıdır. Eşitlik 2.37'de ortalama değerden sapmaların kareleri toplamı verilmiştir.

$$SS_{top} = \sum_i (y_i - \bar{y})^2 \quad (2.37)$$

Eşitlik 2.38'de ise lineer regresyon eğrisinden sapmaların karelerinin toplamı verilmiştir.

$$SS_{res} = \sum_i (y_i - f_i)^2 \quad (2.38)$$

Eşitlik 2.38’de  $f_i$  lineer regresyon eğrisinin fonksiyonunu belirtmektedir. Belirleme katsayısı ise Eşitlik 2.39’daki gibi elde edilebilir.

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{res}}{SS_{top}} \quad (2.39)$$

Eşitlik 2.39’dan görüleceği üzere lineer regresyon eğrisinden sapmaların karelerinin toplamı ( $SS_{res}$ ) ne kadar küçük olursa  $R^2$  değeri o kadar 1’e yaklaşacaktır. Tam tersi bir bakış açısı ile  $R^2$  değeri ne kadar 1’e yakınsa lineer regresyon eğrisinden çıkarılacak tahminler o kadar gerçeğe yakın olacaktır (Zou vd., 2003; Yan ve Su, 2009; Weisberg, 2005; Seber ve Lee, 2003).

## 2.7. Diyabet

Diyabet ya da halk arasında bilinen adı ile “şeker hastalığı” tüm dünyada en önemli sağlık problemlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabet, hastaların gündelik yaşantılarını büyük ölçüde etkileyen göz, kalp ve damar, ağız ve diş, böbrek ve sinir hastalıkları gibi birçok komplikasyonlara yol açabileceği gibi çoğu hastada ölümle de sonuçlanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün ve Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun verilerine göre 2013’de HIV virüsünden 1.5 milyon insan yaşamını yitirirken, 2015’de 5 milyon insan diyabet yüzünden hayatını kaybetmiştir. 2015 rakamlarına göre dünyamızda 415 milyon yetişkin, diyabet hastasıdır. Bu her 11 yetişkinden birinin diyabet ile yaşadığını göstermektedir. Ayrıca 318 milyon yetişkin “prediyabet” olarak adlandırılan diyabete yakalanabilecek risk grubunda yer almaktadır (IDF, 2015). Bu rakamlar sanılanın aksine diyabetin asla hafife alınmaması gereken bir rahatsızlık olduğunu göstermektedir.

Diyabet (diabetes mellitus), vücudun insülin üretemediği ya da vücuttaki insülini kullanamadığı durumda oluşan kronik bir rahatsızlıktır ve kandaki glikoz seviyesinin yükselmesi ile teşhis edilebilir. İnsülin hormonu insan vücudunda pankreasta üretilir ve kandaki glikozun enerji olarak kullanılmak üzere vücut hücrelerine aktarılmasını sağlar. İnsülin eksikliğinde ya da vücutta kullanılmadığı durumda glikoz kanda birikmektedir. Zamanla kandaki yüksek glikoz seviyeleri (hiperglisemi) müdahale edilmezse vücuttaki dokulara zarar verebilir ve kalp-damar hastalıkları, beyin damarı rahatsızlıkları, diyabetik ayak ülseri, böbrek yetmezliği, görme bozuklukları ve hatta körlüğe kadar giden hastanın yaşam kalitesini düşüren ve yaşam süresini de kısaltabilen komplikasyonlara yol açabilir (Sağlık Bakanlığı, 2011; IDF, 2015).

Diyabetin önlenmesi, prediyabet olarak adlandırılan dönemde kan glikoz seviyelerinin gözlemlenmesine ve bu seviyelere bağlı olarak yaşam tarzında yapılacak basit değişikliklere bağlıdır. Prediyabet, normal glikoz toleransının üst seviyesi ile aşikar diyabetin alt sınırı arasında kalan glikoz seviyesi bölgesine verilen addır. İnsanlarda normal glikoz toleransının üst sınırı açlık kan glikozunun 100 mg/dl olmasıdır. Diyabetin aşikar alt sınırı ise açlık kan glikozunun 125 mg/dl seviyesinde olmasıdır. Açlık kan glikozunun bu iki seviye arasında olması (100 – 125 mg/dl) “Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG)” olarak adlandırılır ve bu süreçteki insanlar prediyabetik olarak kabul edilirler. Prediyabetik kişilerde 10 yıl içerisinde diyabet gelişme riski %10-15’tir. Ancak erken teşhis ve yaşam tarzında basit düzenlemeler ile diyabet riski %58’e varan oranlarda engellenebilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2011).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde, çalışmada kullanılan malzemeler ve cihazlar materyal başlığı altında anlatılacaktır. Yöntem kısmında ise QCM sensörün hazırlanması ve glikozu algılayacak sensör yüzeyinin oluşturulması için uygun kaplama malzemesiyle jet sprej yöntemi kullanılarak kaplanması ve deney düzeneğinin oluşturulması hakkında bilgi verilecektir.

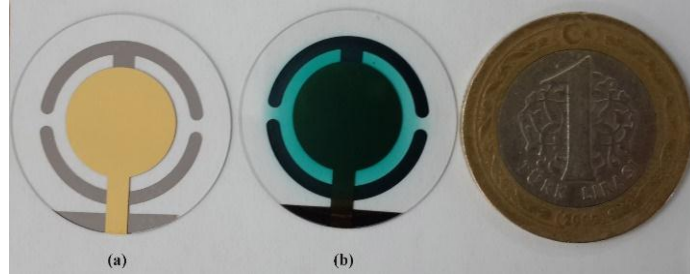
#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan malzemeler

Bu çalışmada, QCM sensörün kaplamasında kullanılan ftalosiyanın bileşikler, TÜBİTAK MAM Malzeme Enstitüsü Sensör Grubu tarafından hazırlanmıştır. Kullanılan bileşiklerin madde şekilleri Ek.1’de verilmiştir. Glikoz (dekstroz monohidrat) tayini çalışmalarında saf glikoz kullanılmış olup deneylerde kullanılan insan kan serumları ise Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına herhangi bir tahlil için başvurmuş gönüllü hastalara ait kanlardan elde edilmiştir. Serum, kan pıhtılaştıktan sonra oluşan sıvı kısmıdır. Kanlar dinlendirilerek veya santrifüj edilerek sıvı kısmına ayrıştırılır. Çalışmada kullanılan kanlar biyokimya laboratuvarında 4000 rpm devir sayısında 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir ve deney prosedürü boyunca 4°C sıcaklıkta saklanmıştır.

##### 3.1.2. Kullanılan cihazlar

Deney düzeneğinde kullanılan cihazlar Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin desteklediği 2014-101 numaralı “İnsan Kan Serumundan Quartz Crystal Microbalance Biyosensörü Kullanılarak Kan Glikoz Parametresinin Belirlenmesi” adlı proje bütçesinden karşılanmıştır. Bu çalışmada frekans ölçümleri için 5 MHz temel titreşim frekansına sahip, teflon tutturucuda 2,54 cm çapında AT kesim kuartz kristaller ve kuvars kristal analizör (SRS Stanford Research Systems, Model QCM200 Quartz Crystal Microbalance Digital Controller) kullanılmıştır. Kullanılan sensörün kaplama yapılmadan ve kaplama yapıldıktan sonra görüntüleri Şekil 3.1’de verilmiştir. Cihazların çalışma sıcaklığı (0°C)-(40°C) aralığındadır. Deneylerin gerçekleştirildiği NÜVE TK120 sıcaklık kontrollü kabin ise (-10°C)-(60°C) sıcaklık aralığında istenilen sıcaklıkta istenilen süre boyunca çalışabilme imkanı sağlamaktadır.



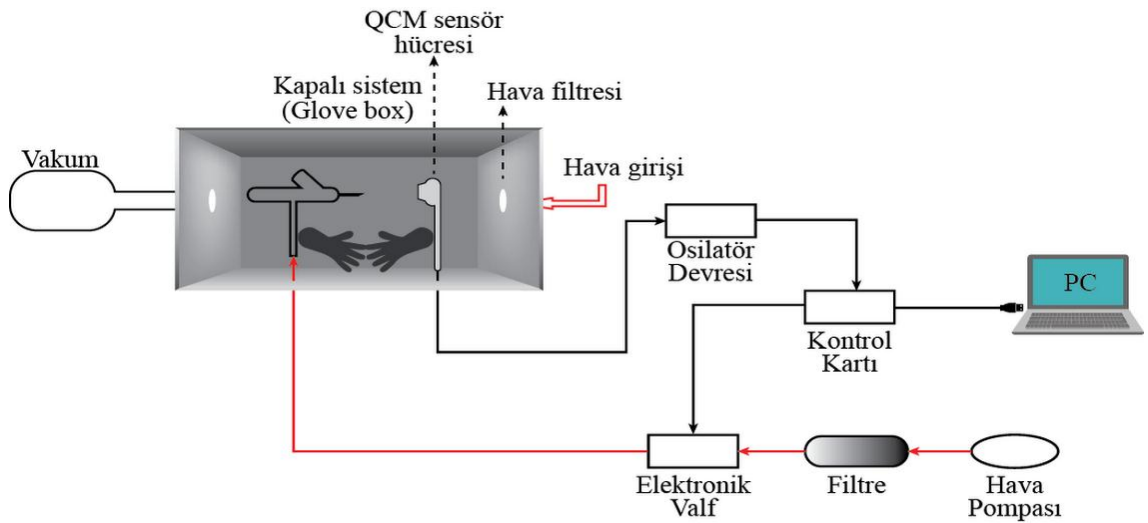
Şekil 3.1. a) Kaplamasız Sensör b) Kaplamalı Sensör.

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1. Kaplama yöntemi

QCM sensör kaplama işlemine hazırlanmak için öncelikle saf suyla temizlenmiş ve kuru havayla kurutulmuştur. Sensörlerin ilk frekansı ölçülerek kaydedilmiştir. TÜBİTAK MAM Malzeme Enstitüsü Sensör Grubu'ndan temin edilen kaplama malzemesi, aseton içerisinde 1 mg/ml oranında çözündürülmüş ve manyetik karıştırıcı kullanılarak 15 dakika boyunca homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılmıştır.

Sensörler ve kaplama malzemesi hazırlandıktan sonra Şekil 3.2'de verilen, tasarımı Dumlupınar Üniversitesi Araştırma Görevlisi Fırat Aydemir tarafından tasarlanan kaplama sistemi kullanılarak sensör kaplamaları yapılmıştır. Kaplama malzemesi miktarı QCM sensör frekansını 5kHz kaydıracak şekilde belirlenmiştir. Optimum sensör hassasiyetinin 5 kHz kaplama kalınlığı civarında elde edildiği literatürde belirtilmiştir (Harbeck vd.,2010).



Şekil 3.2. Kaplama Sistemi.

Kaplama sistemi, kapalı bir kaplama ortamı, elektronik valf, filtre, hava pompası, osilatör devresi ve kontrol kartından oluşmaktadır. Kaplama, bilgisayar yardımıyla eş zamanlı olarak gözlemlenebilmektedir. Bu sayede kaç hertzlik kaplama yapıldığı kontrol edilebilmektedir. Kapalı sistem oluşturulmasının sebebi, kaplama malzemesi olarak kullanılan kimyasalın dışarıya uçmasını engelleyerek hedef noktaya ulaşmasını kolaylaştırmak ve sensör üzerine yapışabilecek toz zerreciklerine engel olmaktır. Filtreler havayı süzme amacıyla konulmuş olup osilatör devresi ise frekans ölçümü içindir. Kaplama sistemine ait fotoğraflar Şekil 3.3'te verilmiştir.

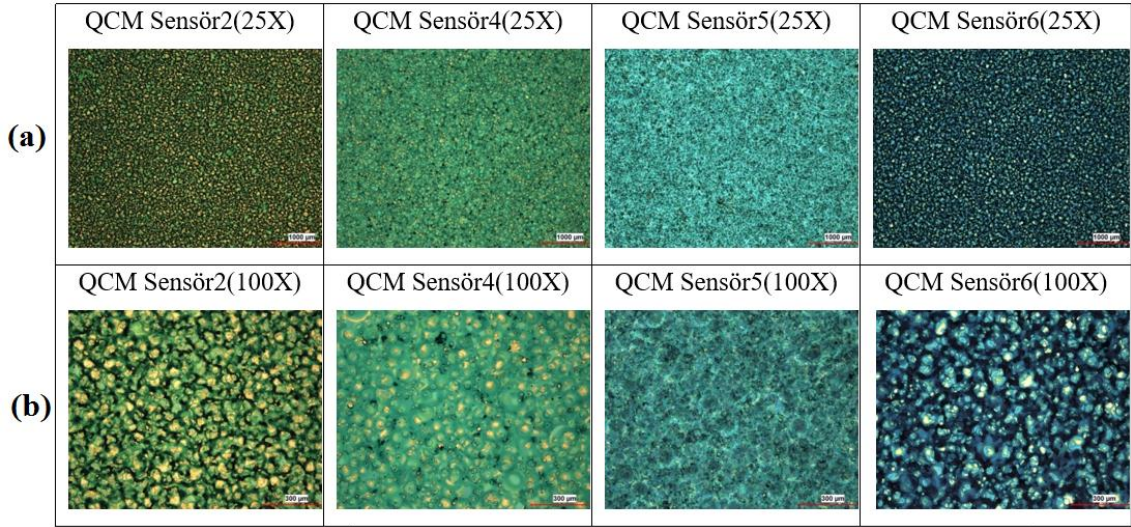


**Şekil 3.3.** a) Kaplama yapılırken çekilmiş bir fotoğraf b) Kaplama sisteminin açık görünümü.

Kaplama işlemi esnasında QCM frekansı eş zamanlı olarak takip edilerek frekans kayması gözlemlenmiş ve istenilen frekans kayması miktarı elde edildiğinde kaplama sistemi durdurulmuştur. Kaplama işleminden sonra kaplamanın kuruması ve çözücü olarak kullanılan asteenun uçması için QCM sensörler 50°C'de 17 saat fırınlanmıştır.

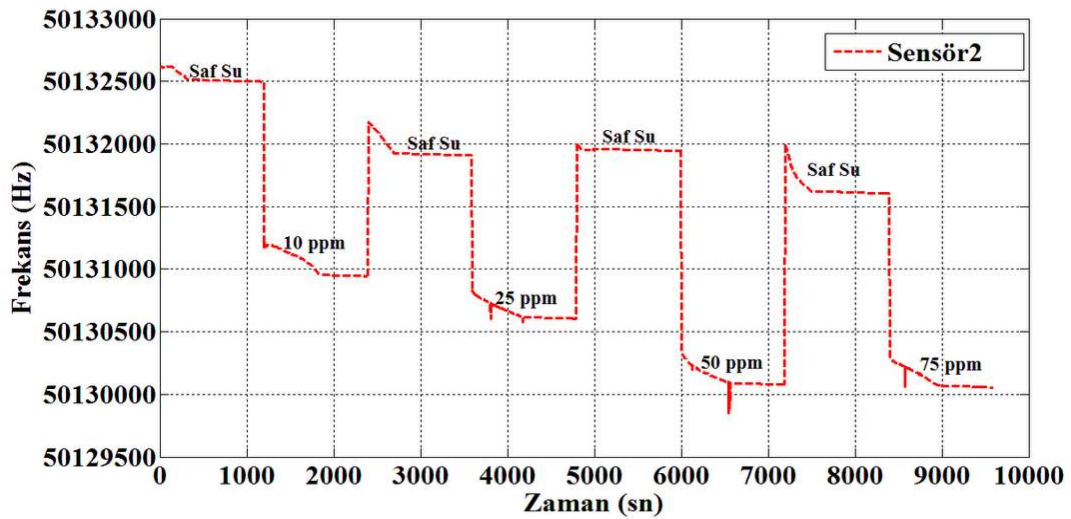
### 3.2.2. Kaplama malzemesine göre sensör belirlenmesi

Bu çalışma için başlangıçta 8 farklı ftalosiyanın bileşiğiyle 8 farklı QCM sensör kaplanmıştır. Sensörler 1-8 arası rakamlarla kodlanmıştır. Kaplanan sensörlerden 4'ü ilk ölçüm sonuçlarına göre glikozu algılamama nedeniyle elenmiştir. Kaplanan 4 QCM sensörün yüzey fotoğrafları, elektron mikroskopuyla 25 kat ve 100 kat yakınlaştırılarak çekilmiş olup Şekil 3.4'te verilmiştir.



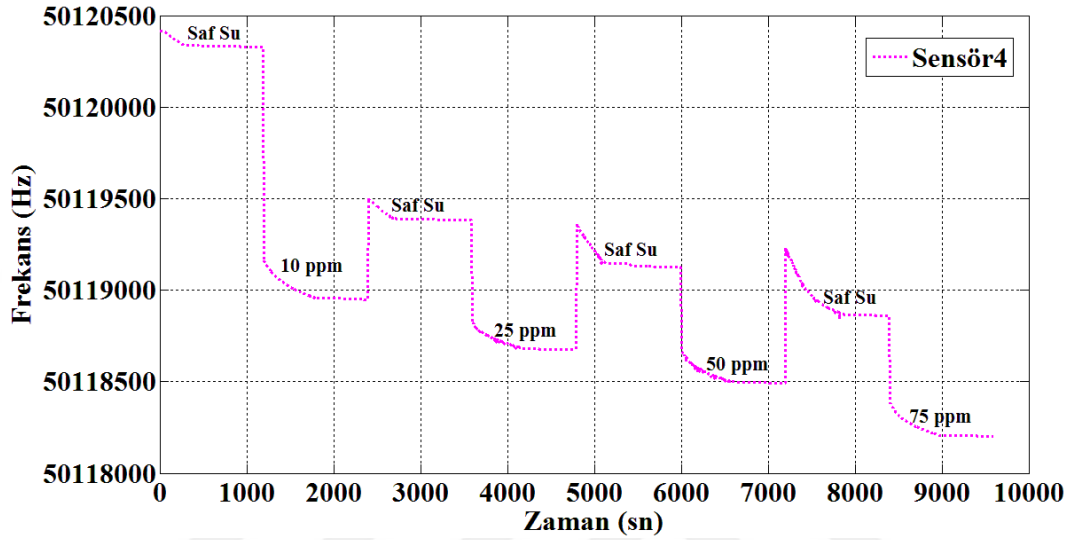
**Şekil 3.4.** a) 25 kat yakınlaştırılmış yüzey fotoğrafı b) 100 kat yakınlaştırılmış yüzey fotoğrafı.

Şekil 3.4'te görüleceği üzere QCM sensörlerin üzerine kaplanan bileşik homojen bir dağılım göstermiştir. 4 farklı QCM sensör, 10ppm, 25ppm, 50ppm ve 75ppm gibi 4 farklı glikoz (dekstroz monohidrat) – saf su konsantrasyonu ile ölçümler alınarak denenmiştir. QCM Sensör2 ile yapılan deneye ait sonuç grafiği Şekil 3.5'te verilmiştir. Şekil 3.5'ten de görüleceği üzere saf su ölçümleri başlangıçtaki haline yani referans çizgisine dönmemiştir ve QCM Sensör2'nin frekans farkı konsantrasyonlara göre artış göstermemiştir.



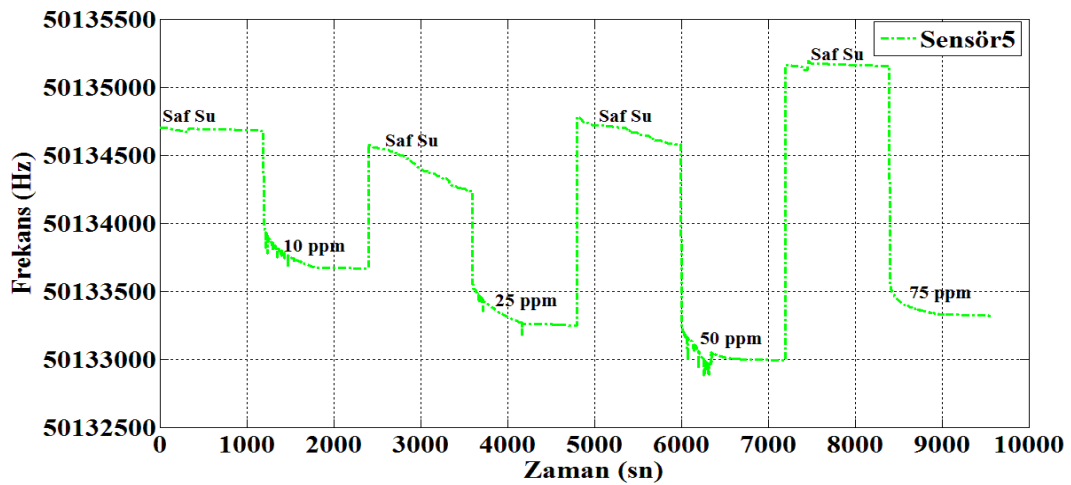
**Şekil 3.5.** QCM Sensör2'ye ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu.

QCM Sensör4 ile yapılan deneye ait sonuç grafiği Şekil 3.6’da verilmiştir. Şekil 3.6’dan da görüleceği üzere saf su ölçümleri başlangıçtaki haline yani referans çizgisine dönmemiştir ve QCM Sensör4’ün frekans farkı konsantrasyonlara göre artış göstermemiştir.



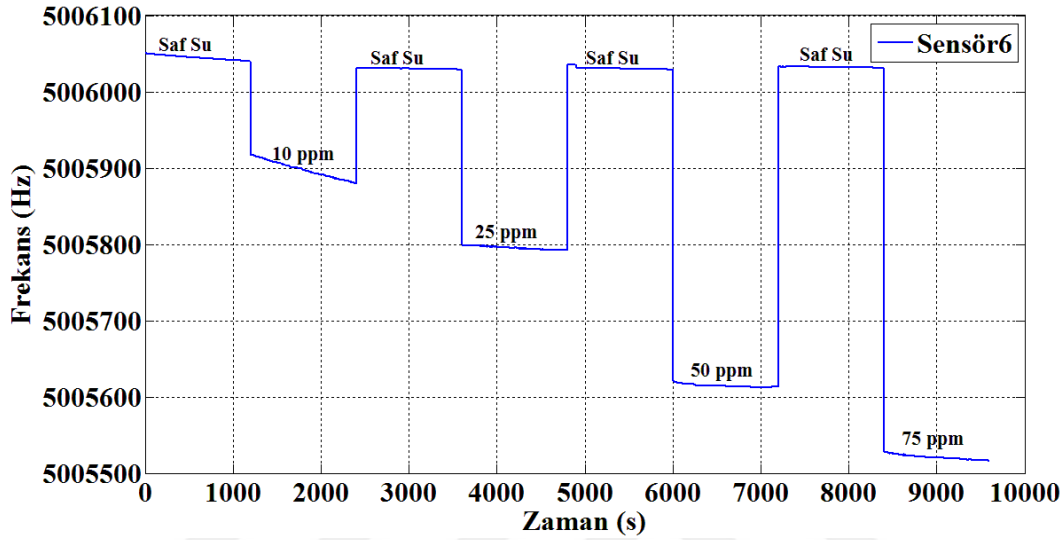
Şekil 3.6. QCM Sensör4'e ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu.

QCM Sensör5 ile yapılan deneye ait sonuç grafiği Şekil 3.7’de verilmiştir. Şekil 3.7’den de görüleceği üzere QCM Sensör5 glikoz konsantrasyonlarına göre frekans farkı artsa da saf su frekansları referans çizgisi denilen başlangıçtaki frekans değerine dönmediği gibi referans değerinin üzerindeki frekans değerlerine yükselmiştir.



Şekil 3.7. QCM Sensör5'e ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu.

QCM Sensör6 ile yapılan deneye ait sonuç grafiği Şekil 3.8’de verilmiştir. Şekil 3.8’den de görüleceği üzere saf su ölçümleri referans çizgisine dönmüş ve konsantrasyonlara göre QCM Sensör6’nın frekans farkı artış göstermiştir.



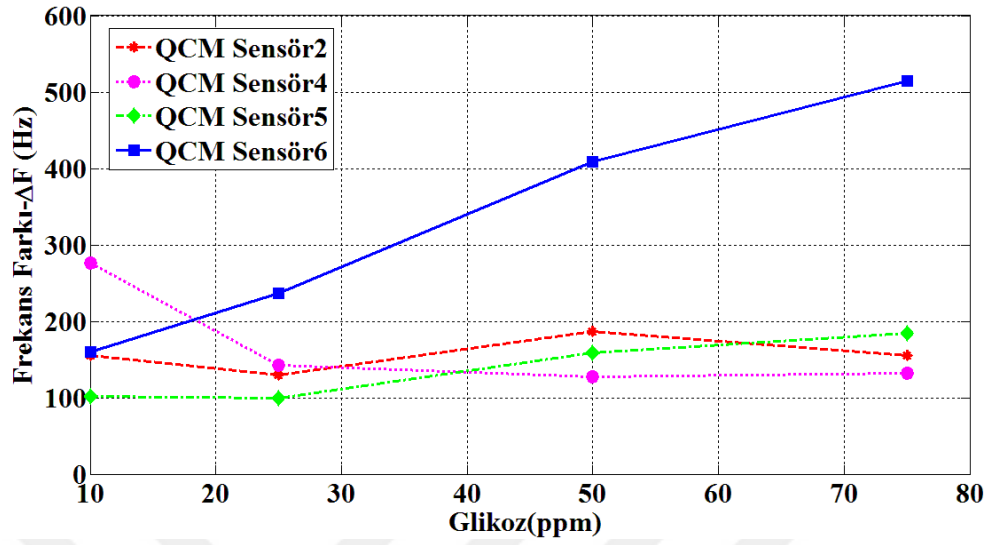
Şekil 3.8. QCM Sensör4'e ait glikoz-saf su deneyi ölçüm sonucu.

Yapılan 4 farklı QCM sensör deneyine ait konsantrasyonlara göre frekans farkı tablosu Çizelge 3.1’de verilmiştir. Çizelge 3.1’den de görüleceği üzere konsantrasyonlar arttıkça yalnızca QCM Sensör6’nın frekans farkları artış göstermiştir.

Çizelge 3.1. 4 Farklı QCM sensörün, glikoz konsantrasyonlara göre frekans farkları tablosu.

|                | Konsantrasyonlara Göre Frekans Farkı- $\Delta F$ |        |        |        |
|----------------|--------------------------------------------------|--------|--------|--------|
|                | 10 ppm                                           | 25 ppm | 50 ppm | 75 ppm |
| <b>Sensör2</b> | 155 Hz                                           | 130 Hz | 187 Hz | 155 Hz |
| <b>Sensör4</b> | 276 Hz                                           | 142 Hz | 127 Hz | 132 Hz |
| <b>Sensör5</b> | 102 Hz                                           | 99 Hz  | 159 Hz | 184 Hz |
| <b>Sensör6</b> | 160 Hz                                           | 237 Hz | 409 Hz | 515 Hz |

4 Farklı QCM sensörün, glikoz konsantrasyonlarına göre frekans farkları tablosundaki frekans değerleri kullanılarak deney sonuçlarının dağılım grafiği oluşturulduğunda Şekil 3.9 elde edilmiştir.

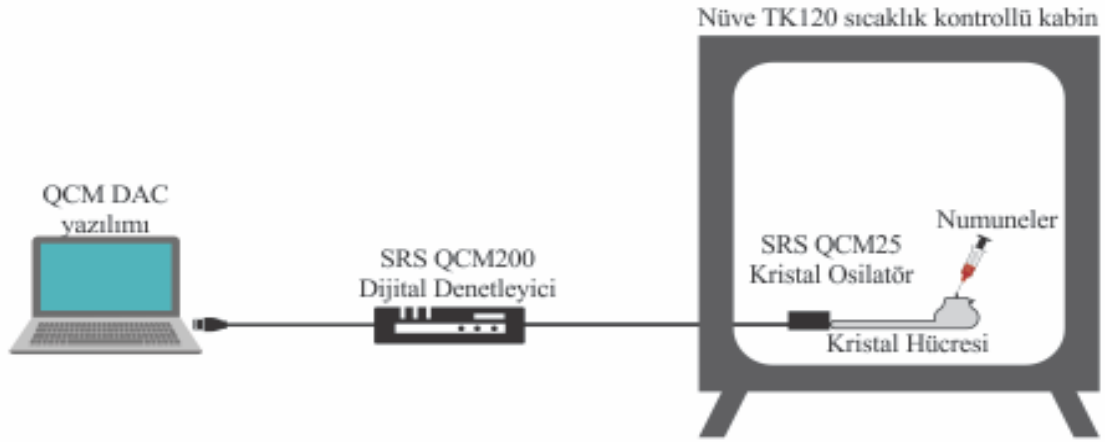


**Şekil 3.9.** 4 Farklı QCM sensör için frekans farkının glikoz konsantrasyonlarına göre dağılım grafiği.

Şekil 3.9'dan da görüleceği üzere yalnızca QCM Sensör6'nın sonuçları lineer bir dağılım göstermiştir. Ayrıca Şekil 3.8 ve Çizelge 3.1 incelendiğinde kullanılan kaplamalar içerisinde en iyi kaplama malzemesinin QCM Sensör6'ya ait olduğu ve Sensör6'nın glikozu algılayabildiği görülmüştür. Bu nedenle bu tez çalışmasında QCM sensörler 6 numaralı olarak adlandırılan ftalosiyanın bileşiğiyle kaplanmış ve QCM Sensör6 olarak adlandırılan sensörle deneysel çalışmalar yapılmıştır.

### 3.2.3. Deney düzeneği

Deneysel çalışmada kullanılan ölçüm sistemi kristal hücresi, kristal hücrenin dış faktörlerden etkilenmemesi ve sıcaklığının sabit tutulması için kullanılan sıcaklık kontrollü kabin, dijital denetleyici olarak kullanılan QCM200 cihazı ve ölçüm sonuçlarını kaydetmek için kullanılan bilgisayardan oluşmaktadır. Şekil 3.10'da deney düzeneği verilmiştir.



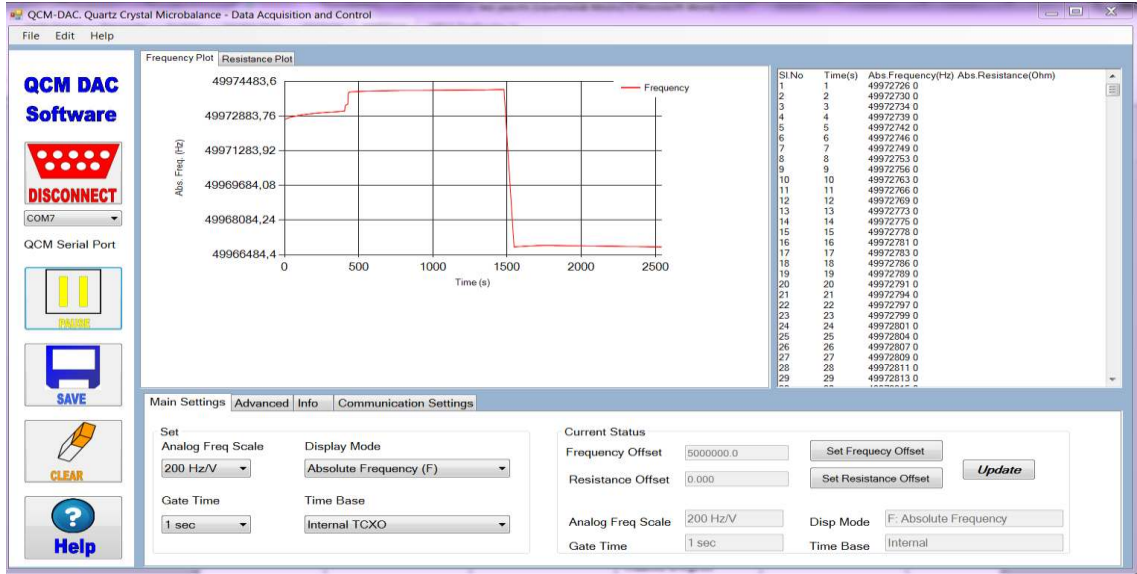
**Şekil 3.10.** Deney düzeneği.

Kan serumu numuneleri, ölçüm sistemine uygulanmadan önce deney düzeneğiyle aynı sıcaklığa getirilmiştir ve deneyler boyunca 4°C sabit sıcaklıkta tutulmuştur. Numunelerin dış faktörlerden etkilenmemesi için akış hücresi kullanılmıştır. Deneyler esnasında akış hücresi içerisinde hava kabarcığı olmamasına, dış etkilerden ve titreşimlerden etkilenmemesine dikkat edilmiştir. Deney düzeneğine ait fotoğraflar Şekil 3.11’de verilmiştir.



**Şekil 3.11.** a) Deney düzeneği b) QCM sensör tutucu.

QCM sensör kullanılarak elde edilen ölçüm sonuçlarının kaydedilmesi için Quartz Crystal Microbalance-Data Acquisition and Control (QCM DAC) yazılımı kullanılmıştır. Kullanılan yazılımdaki arayüz sayesinde ölçümlerdeki değişiklikler eş zamanlı olarak gözlemlenebilmiştir. Örnek bir ölçüm anına ait QCM DAC yazılımının ekran görüntüsü Şekil 3.12’de verilmiştir.



Şekil 3.12. Deneysel çalışma sırasında QCM-DAC programının ekran görüntüsü.

Şekil 3.12’de verilen yazılım programı, 1 saniyede bir frekans değerini güncellemektedir. Her bir deney aralığı için 1200 saniye veri alınmıştır. QCM DAC yazılımı, sonuçları txt uzantılı dosya olarak kaydedebilmektedir. Kaydedilen verilerin değerlendirilmesi ve grafiklere dökülmesi MATLAB programı kullanılarak yapılmıştır.

#### 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Bu çalışma, kan glikoz parametresinin belirlenmesinde kullanılan mevcut yöntemlere alternatif bir yöntem olabilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde, sırasıyla; QCM sensörün karakterizasyon çalışmaları, QCM sensörlerin, glikoz (dekstroz monohidrat) tayininde kullanılması ve farklı konsantrasyonlardaki glikoz saf su karışımlarıyla seçicilik çalışmaları, QCM sensör kullanılarak insan kan serumundan kan glikoz parametresinin belirlenmesi için yapılan deney sonuçları ve elde edilen sonuçların hastane biyokimya laboratuvar sonuçlarıyla kıyaslanarak değerlendirilmesi çalışmaları verilmiştir.

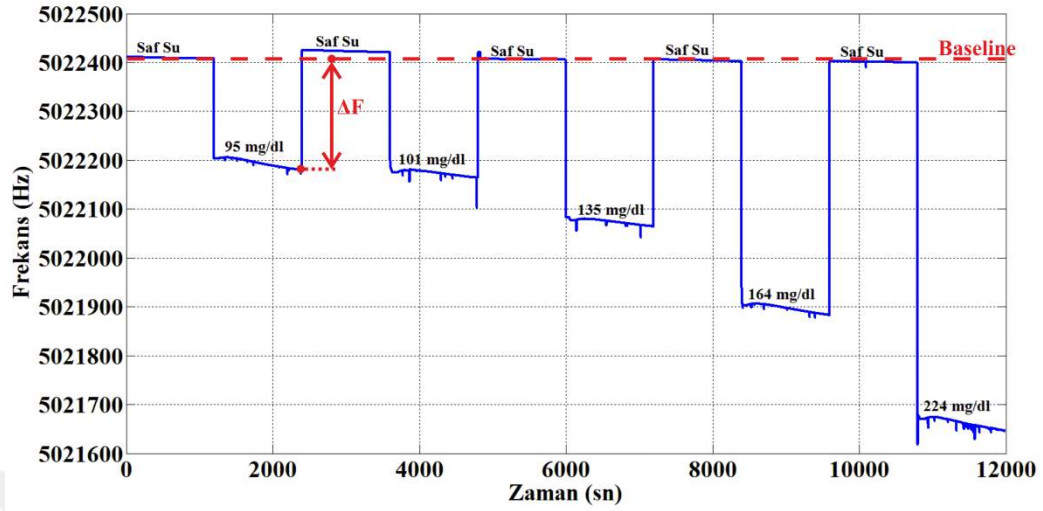
##### 4.1.Çalışmada Kullanılan QCM Sensörün Karakterizasyonu

İnsan kan serumundan kan glikoz parametresinin belirlenmesi için gerçekleştirilen çalışmalarda QCM Sensör kullanılmıştır. Bu kısımda sensörün duyarlılık, çalışma aralığı, histerezis ve tekrarlanabilirlik özellikleri incelenmiştir.

##### 4.1.1. Duyarlılık

Sensörlerin farklı glikoz değerlerine farklı tepkiler vermesi duyarlılığın ölçüsüdür. Şekil 4.1’de beş farklı gönüllüye ait kan serumlarının QCM sensöre peşisıra uygulanması ile elde edilen değerler görülmektedir. Ölçüm aralarında QCM sensörün temizlenmesi için saf su uygulanmıştır. Örnek veri grubu, 95mg/dl, 101mg/dl,135 mg/dl, 164 mg/dl ve 224 mg/dl kan glikoz değerlerini içermektedir. Şekil 4.1 incelendiğinde sistem her bir veri için 1200sn çalıştırılmış ve QCM sensör farklı glikoz değerleri için farklı tepkiler vermiştir. Kan glikoz değeri arttıkça QCM sensörün rezonans frekansı azalmış dolayısıyla kullanılan QCM sensörün frekans fark değeri ( $\Delta F$ ) artmıştır. Kan serumunun QCM sensöre uygulanmadan önceki frekans değeriyle( $f_1$ ) kan serumunun uygulandıktan sonraki frekans değeri( $f_2$ ) arasındaki fark, QCM sensörün frekans farkını oluşturmaktadır (Eşitlik 4.1).

$$\text{Frekans Farkı}(\Delta F) = \text{İlk Frekans}(f_1) - \text{Son Frekans}(f_2) \quad (4.1)$$



Şekil 4.1. Örnek veri grubu için QCM sensörün duyarlılığını gösteren ölçüm sonuçları.

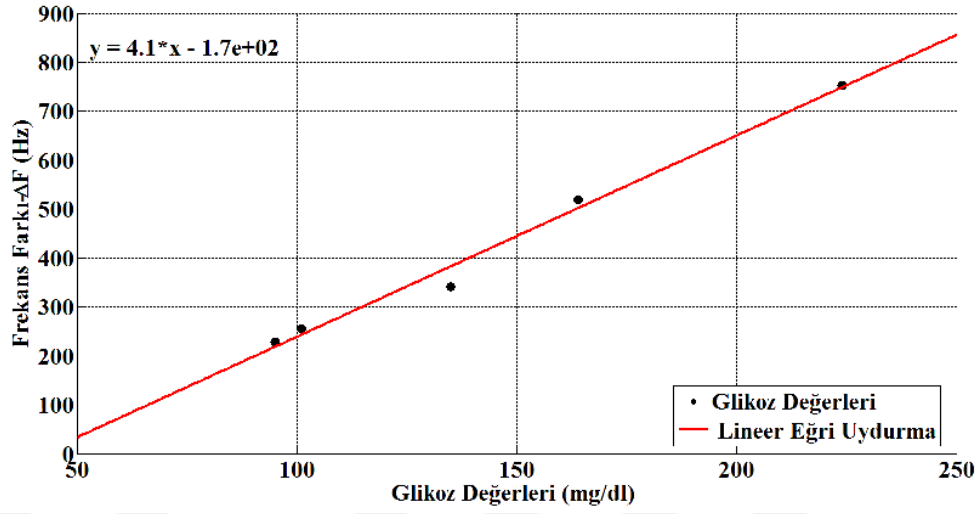
Şekil 4.1’deki QCM sensör tepkileri incelendiğinde, QCM sensörün rezonans frekansı azalırken saf suya olan tepkisi yaklaşık aynı değerde kalmıştır. Şekil 4.1’deki ölçümlere ait frekans farkları tablosu Çizelge 4.1’de verilmiştir. Çizelge 4.1 incelendiğinde QCM sensörleri temizlemek için kullanılan saf su frekans değerleri arasında ihmal edilebilecek nitelikte en fazla 20Hz ve en az 2Hz frekans değeri bulunduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1. Frekans ve frekans farkları tablosu.

| Kan Glikoz Değeri | Saf Su Frekansı ( $f_1$ ) | Glikoz Frekansı ( $f_2$ ) | Frekans Farkı ( $\Delta f$ ) |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 95 mg/dl          | 5022408,4 Hz              | 5022180,0 Hz              | 228 Hz                       |
| 101 mg/dl         | 5022420,7 Hz              | 5022164,4 Hz              | 256 Hz                       |
| 135 mg/dl         | 5022406,1 Hz              | 5022064,7 Hz              | 341 Hz                       |
| 164 mg/dl         | 5022402,6 Hz              | 5021883,3 Hz              | 519 Hz                       |
| 224 mg/dl         | 5022400,0 Hz              | 5021646,8 Hz              | 753 Hz                       |

Ölçüm sonuçlarına ait “Frekans Farkı- $\Delta f$ (Hz)-Glikoz Değerleri(mg/dl)” dağılım grafiği Şekil 4.2’de verilmiştir. Şekil 4.2’deki sonuçlar için eğri uydurma yöntemi kullanıldığında QCM sensörün lineer bir tepki verdiği görülmektedir. Lineer tepkiden de anlaşılaacağı üzere QCM sensör glikoz ölçümleri için duyarlıdır. QCM sensörün transfer fonksiyonu Eşitlik 4.2’de verilmiştir. Eşitlik 4.2’den anlaşılaacağı üzere QCM sensörün hassasiyeti 4.1 Hz/mg.dl<sup>-1</sup>’dir.

$$y = 4.1 * x - 1.7e + 02 \quad (4.2)$$



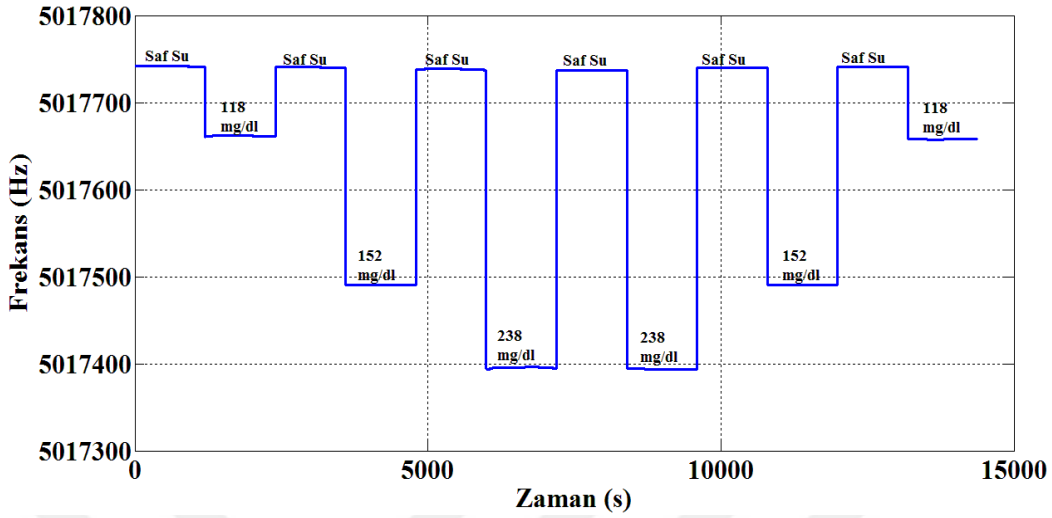
Şekil 4.2. Frekans farklarının glikoz değerlerine göre değişim grafiği.

#### 4.1.2. Çalışma aralığı

Bu çalışmada, 71 mg/dl – 329 mg/dl aralığındaki 96 adet kan glikoz değerleri için ölçüm yapılmış ve sensör sisteminin bu aralıkta lineer olarak çalıştığı görülmüştür. Bu nedenle, bu deneysel düzenek için QCM sensörün çalışma aralığı 71-329 mg/dl olarak kabul edilmiştir. Daha sonraki deneysel çalışmalarda 71-329 mg/dl aralığı dışındaki glikoz değerleriyle çalışılarak, kan glikoz parametresi ölçümü yapan QCM sensörlerin çalışma aralığının genişletilip genişletilemeyeceğine bakılabilir.

#### 4.1.3. Histerezis

Histerezis oluşması sensörler için istenilmeyen bir faktördür. Sistemin histerezisinin olup olmadığını görmek ve varsa histerezis eğrisini çıkartmak için 3 farklı kan serumu örneği kullanılmıştır. Bu serumlara ait glikoz değerleri sırasıyla 118 mg/dl, 152 mg/dl, 238 mg/dl'dir. İlk aşamada, verilen sırayla aralarda saf su kullanılarak glikoz değerleri ölçümü yapılmış ve frekans grafikleri çizdirilmiştir. Sonraki adımda ise glikoz değerleri büyükten küçüğe doğru olacak şekilde 238 mg/dl, 152 mg/dl ve 118 mg/dl ile ölçümler tekrar alınmış ve sonuçların aynı değere dönüp dönmediği incelenmiştir. Deney sonucunda en fazla 4 Hz'lik ihmal edilebilecek bir hata ile bütün sonuçların aynı değere oturduğu tespit edilmiştir. Sırasıyla küçükten büyüğe ve büyükten küçüğe glikoz değerlerine ait ölçüm sonuçları Şekil 4.3'te verilmiştir.



**Şekil 4.3.** Sisteme sırasıyla artan ve azalan glikoz değerleri uygulandığında oluşan QCM sensör cevabı

Şekil 4.3'deki sisteme sırasıyla artan ve azalan glikoz değerleri uygulandığında oluşan QCM sensör cevaplarını gösteren grafiğe ait frekans farkları tablosu Çizelge 4.2'de verilmiştir. Kan glikoz değerleri öncelikle artan bir sırayla uygulanmış ve frekans değerleri kaydedilmiştir. İkinci ölçümlerde ise glikoz değerleri azalan bir sırayla uygulanmıştır. Çizelge 4.2 incelendiğinde QCM sensöre uygulanan artan ve azalan kan glikoz değerleri sonuçlarında değişiklik olmamıştır. İlk ve ikinci ölçüm sonuçları arasında en fazla 4Hz gibi ihmal edilebilecek bir frekans farkı gözlenmiştir. Gözlenen sonuçlara göre sensör sisteminde her hangi bir kayıp yoktur ve histeresis oluşmamaktadır.

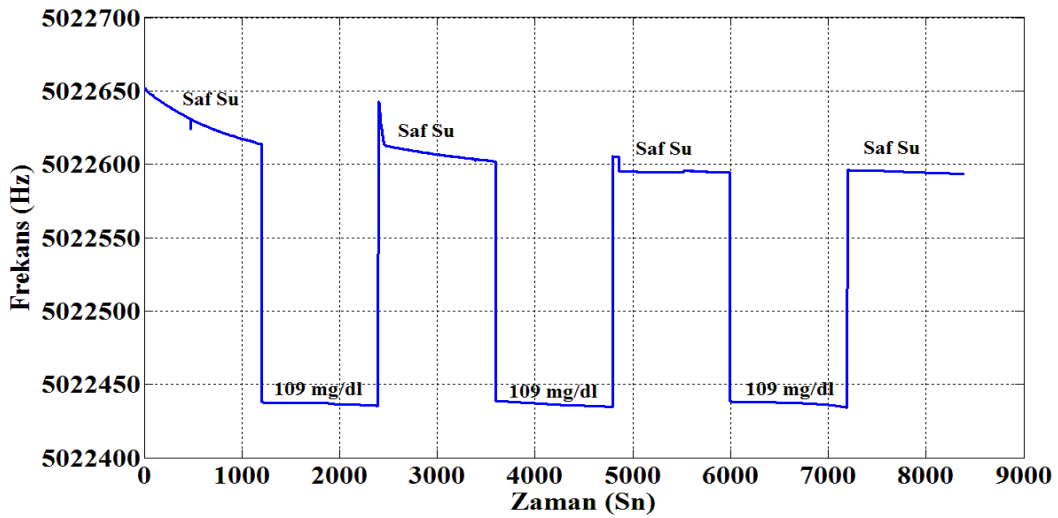
**Çizelge 4.2.** Histerisiz deneyi sonuçlarına göre frekans farklarını gösteren tablo.

| Ölçüm Sırası          | Kan Glikoz Değerleri | Saf Su Frekansı ( $f_1$ ) | Glikoz Frekansı ( $f_2$ ) | Frekans Farkı ( $\Delta f$ ) |
|-----------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 1.Ölçüme Ait Sonuçlar | 118 mg/dl            | 5018081,3 Hz              | 5017921,3 Hz              | 160 Hz                       |
|                       | 152 mg/dl            | 5018080,0 Hz              | 5017580,0 Hz              | 500 Hz                       |
|                       | 238 mg/dl            | 5018074,6 Hz              | 5017389,3 Hz              | 685 Hz                       |
| 2.Ölçüme Ait Sonuçlar | 238 mg/dl            | 5018073,5 Hz              | 5017387,1 Hz              | 686 Hz                       |
|                       | 152 mg/dl            | 5018080,3 Hz              | 5017581,1 Hz              | 499 Hz                       |
|                       | 118 mg/dl            | 5018081,8 Hz              | 5017917,4 Hz              | 164 Hz                       |

#### 4.1.4. Tekrarlanabilirlik

Sensörlerin doğru bir şekilde çalıştığının en önemli göstergelerinden biri de sensörün tekrar eden işlemlerde aynı sonucu vermesidir. Çalışmada kullanılan QCM sensörün tekrar eden

deneyler için aynı sonuçları verdiğini gösterebilmek için 109 mg/dl'lik bir kan glikoz değeriyle 3 kez ölçüm alınmış, sistem 8400 sn boyunca çalıştırılmış ve ölçüm sonuçları Şekil 4.4'te verilmiştir. Ayrıca ölçüme ait frekans farkları Çizelge 4.3'te verilmiştir. Şekil 4.4 incelendiğinde QCM sensörün aynı glikoz değerleri için yaklaşık olarak aynı tepkileri verdiği ve sistem saf su için çalıştırıldığında ise her defasında baseline çizgisine geri dönüş sağladığı görülmektedir.



Şekil 4.4. QCM sensörün aynı glikoz değerine verdiği cevaplar

Çizelge 4.3. Aynı glikoz değeri için tekrarlı yapılan deney sonuçlarını gösteren tablo

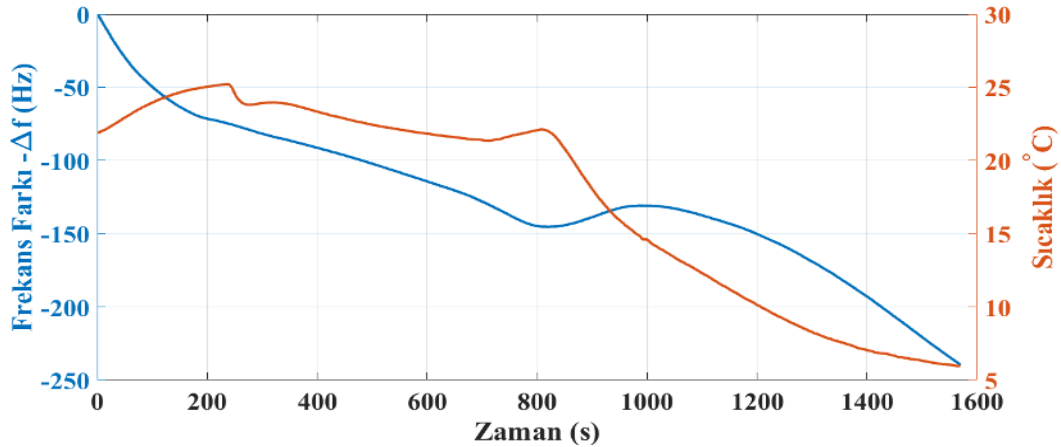
| Sıra No | Kan Glikoz Konsantrasyonları | Saf Su Frekansı ( $f_1$ ) | Glikoz Frekansı ( $f_2$ ) | Frekans Farkı ( $\Delta f$ ) |
|---------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 1       | 109 mg/dl                    | 5022613,7 Hz              | 5022435,4 Hz              | 178 Hz                       |
| 2       | 109 mg/dl                    | 5022601,9 Hz              | 5022434,5 Hz              | 167 Hz                       |
| 3       | 109 mg/dl                    | 5022594,4 Hz              | 5022434,3 Hz              | 160 Hz                       |

Sensörün aynı glikoz değerlerine yaklaşık olarak aynı tepkileri verdiği Şekil 4.4'deki grafikten ve Çizelge 4.3'teki frekans farkları tablosundan görülebilmektedir. Sistem ilk çalıştırıldığında akış hücresine saf su verilmiş, 1200 sn çalıştırdıktan sonra saf su çıkartılarak akış hücresine 109 mg/dl değerindeki 1 ml kan serumu enjekte edilmiş ve dengeye ulaşması beklenmiştir. Sonraki aşamalarda da aralarda saf su ile çalışılarak hem sensörün temizlenmesi hedeflenmiş hem de sensörün referans noktasına geri dönüp dönmediğine bakılmıştır. Sonuç olarak, Çizelge 4.3'ten de görüleceği üzere ilk aşamada 11 Hz'lik, ikinci aşamadaysa 7 Hz gibi

küçük denilebilecek frekans farklarıyla sistem çalışmış ve tekrar eden deneyler için yaklaşık olarak aynı sonuçları vermiştir.

#### 4.1.5. Sıcaklık etkisi

Kan serumunun yüksek sıcaklıklarda yapısının bozulabileceği riskinden dolayı numuneler hastaneden buz torbası içerisinde getirilmiş ve bütün deneysel çalışmalar sıcaklık kabini içerisinde 4°C sabit sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Sıcaklığın frekans üzerine etkisini gözlemlemek için akış hücresinde saf su varken sistem 30°C sıcaklıkta çalışmaya başlatılmış ve 5°C'ye kadar 1600 sn boyunca çalıştırılmıştır ve sonuçlar kaydedilmiştir. Şekil 4.5'deki grafik çalışma süresince sistemin bu çalışma koşullarından nasıl etkilendiğini göstermektedir. Şekil 4.5 incelendiğinde her 1°C sıcaklık değişimi için ortalama 10 Hz frekans kayması olduğu görülebilmektedir. Bu durum sıcaklıkla sıvının fiziksel özelliklerinin değişmesinden kaynaklanmaktadır.

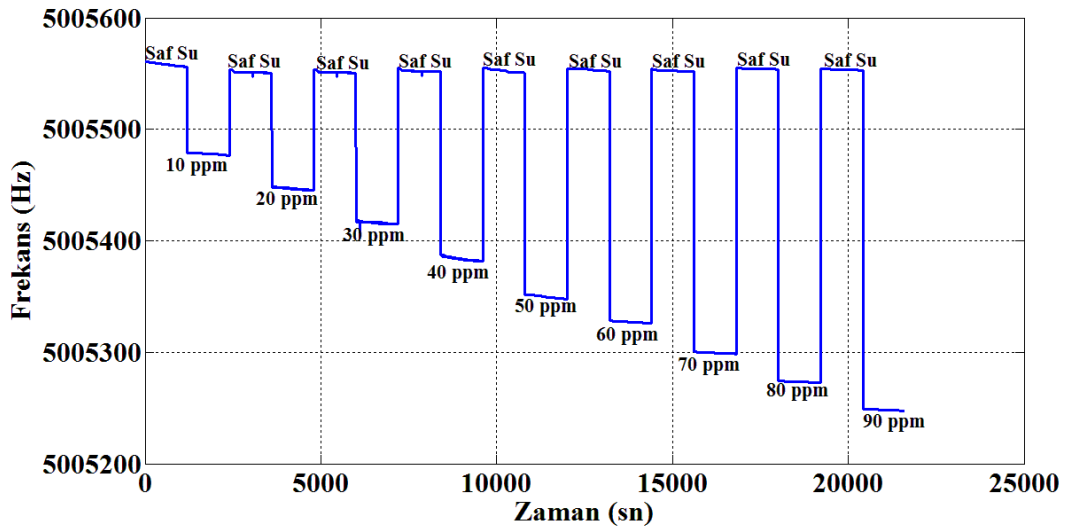


Şekil 4.5. Sıcaklık ve zamana bağlı frekans grafiği.

#### 4.2. Glikoz (Dekstroz Monohidrat) Katkılı Saf Su Kullanılarak Yapılan Deneyler

Bu bölümde, sensör seçiminde kullanılan glikoz (dekstroz monohidrat)-saf su konsantrasyonlarıyla yapılan deneyler, kan serumuyla çalışılmaya başlamadan önce QCM sensörün glikozu algılayıp algılamadığını test etmek amaçlı konsantrasyon aralıkları azaltılıp, örnek sayısı artırılarak, konsantrasyona bağlı frekans yanıtındaki değişimin daha iyi ayrıştırılmasını sağlaması için deneyler 9 farklı konsantrasyonla tekrar edilerek ölçüm sonuçları incelenmiştir. Deneysel çalışmada kullanılan dekstroz monohidrat yani glikoz saf su içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla 20 dakika boyunca karıştırılarak çözündürülmüştür. Çözdürülen

glikoz miktarları sırasıyla 10 mg, 20 mg, 30mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg ve 90 mg'dır. Çözücü olan saf su miktarı ise her bir çözelti için 1 litredir. Böylece çözelti derişimleri 10 ppm, 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, 60 ppm, 70 ppm, 80 ppm ve 90 ppm olarak belirlenmiştir. Şekil 4.6'dan da görüleceği üzere sistem toplamda 21600 saniye boyunca çalıştırılmıştır. Deneye saf suyla başlanılmıştır ve 1200 saniye sonunda saf su çıkartılıp akış hücresine 10 ppm derişime sahip glikoz-saf su karışımı eklenmiştir. Bu deneysel prosedür her bir konsantrasyon için tekrarlanmıştır. Şekil 4.6'da 9 farklı glikoz konsantrasyonu için elde edilen deney sonuçları gösterilmiştir.



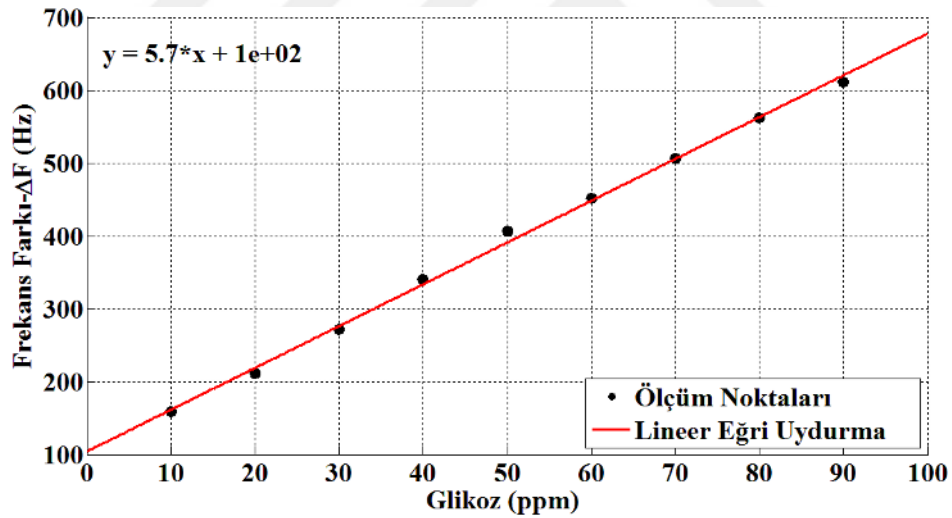
**Şekil 4.6.** QCM sensörün 9 farklı konsantrasyondaki glikoz katkılı saf su örneklerine verdiği cevaplar.

Şekil 4.6'daki QCM sensörün 9 farklı konsantrasyondaki glikoz katkılı saf su örneklerine verdiği cevaplar incelendiğinde 10 ppm'den 90 ppm'e kadar 9 farklı konsantrasyondaki numunelerle çalışılmıştır ve elde edilen ilk frekans, son frekans ve frekans farkı değerleri Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

**Çizelge 4.4.** Sensörün 9 farklı glikoz konsantrasyonu için verdiği cevapların sayısal değerleri.

| Glikoz Konsantrasyonları | Saf Su Frekansı( $f_1$ ) | Glikoz Frekansı( $f_2$ ) | Frekans Farkı( $\Delta f$ ) |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 10 ppm                   | 5005912 Hz               | 5005753 Hz               | 159 Hz                      |
| 20 ppm                   | 5005901 Hz               | 5005690 Hz               | 211 Hz                      |
| 30 ppm                   | 5005901 Hz               | 5005630 Hz               | 271 Hz                      |
| 40 ppm                   | 5005903 Hz               | 5005562 Hz               | 341 Hz                      |
| 50 ppm                   | 5005901 Hz               | 5005495 Hz               | 406 Hz                      |
| 60 ppm                   | 5005904 Hz               | 5005451 Hz               | 453 Hz                      |
| 70 ppm                   | 5005903 Hz               | 5005397 Hz               | 506 Hz                      |
| 80 ppm                   | 5005907 Hz               | 5005345 Hz               | 562 Hz                      |
| 90 ppm                   | 5005905,8 Hz             | 5005295 Hz               | 611 Hz                      |

Farklı konsantrasyonlardaki glikoz saf su karışımlarına ait ölçüm sonuçlarından elde edilmiş frekans farkları grafiği Şekil 4.7’de verilmiştir. Şekil 4.7’den görüleceği üzere QCM sensörün tepkisi lineerdir.



**Şekil 4.7.** Farklı konsantrasyonlardaki 9 farklı glikoz değeri için glikoz-frekans farkı dağılım grafiği.

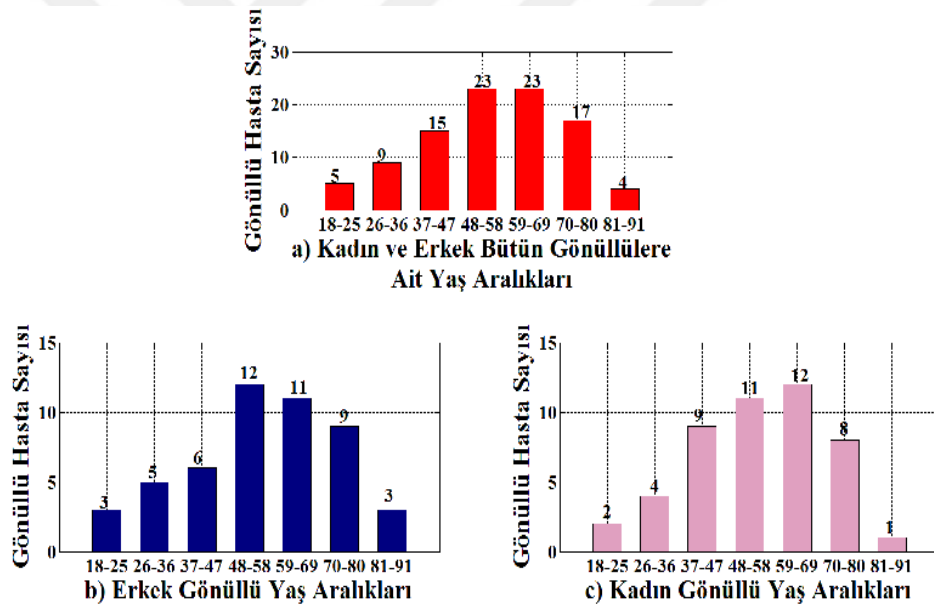
Şekil 4.7’de verilen lineer QCM sensör tepkisine ait transfer fonksiyonu Eşitlik 4.3’te verilmiştir. Eşitlik 4.3’ten de görüleceği üzere sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı kayması 5.7 Hz/ppm eğime sahiptir. Glikoz değerleri ve bunlara karşılık gelen frekans kaymaları arasındaki korelasyon katsayısı ( $r$ ) 0,999 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayısı +1’e çok yakın olduğundan glikoz değerleri ve frekans kayması arasında pozitif lineer bir ilişki

olduğu söylenebilir. Yapılan lineer regresyon analiziyle de bu lineer ilişki doğrulanmış ve belirleme katsayısı ( $R^2$ ) 0,998 olarak elde edilmiştir.

$$y = 5.7 * x + 1e + 02 \quad (4.3)$$

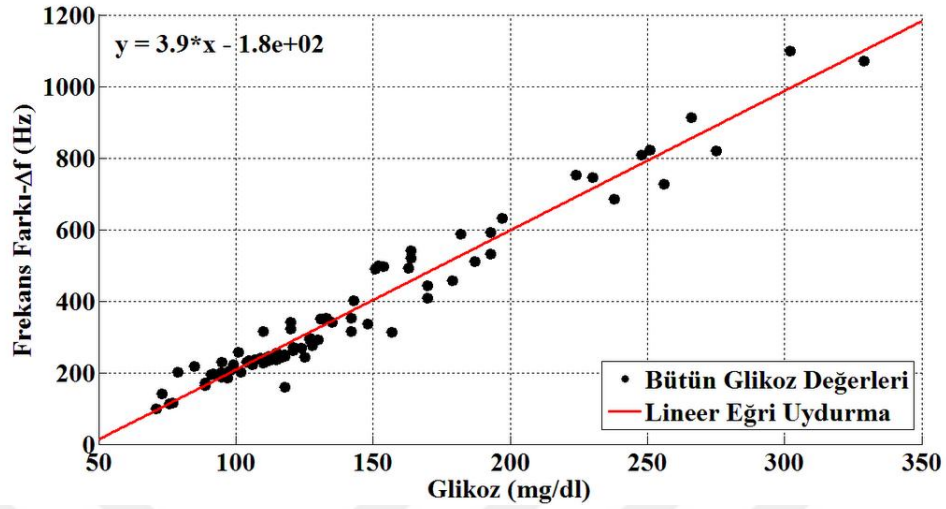
#### 4.3. İnsan Kan Serumu Kullanılarak Yapılan Deneyler

Deney düzeneğinin kalibrasyonu yapıldıktan ve QCM sensör karakterizasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra insan kan serumu kullanılarak yapılan deneylere başlanmıştır. Her ölçüme 1 ml'lik saf su ile başlanılmış ve her ölçümde 1 ml'lik kan serumu kullanılmıştır. QCM sensör yüzeyi ölçüm aralarında saf su ile temizlenmiştir. Ölçüm sisteminde, 86'sı kontrol grubunda, 10 tanesi test grubunda olmak üzere 96 adet gönüllüye ait kan serumu kullanılmış olup gönüllülerin yaş aralıkları Şekil 4.8'deki grafiklerle verilmiştir.



**Şekil 4.8.** a) Kadın ve erkek bütün gönüllülere ait yaş aralıkları b) Erkek gönüllülere ait yaş aralıkları c) Kadın gönüllülere ait yaş aralıkları.

Şekil 4.8 incelendiğinde, kadın ve erkek bütün gönüllülere ait yaş ortalaması 56, erkek gönüllülere ait yaş ortalaması 56 ve kadın gönüllülere ait yaş ortalaması 55'tir. Kontrol grubunda bulunan 86 adet kan serumunun glikoz değeri ölçümü yapılmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.9'da verilmiştir.



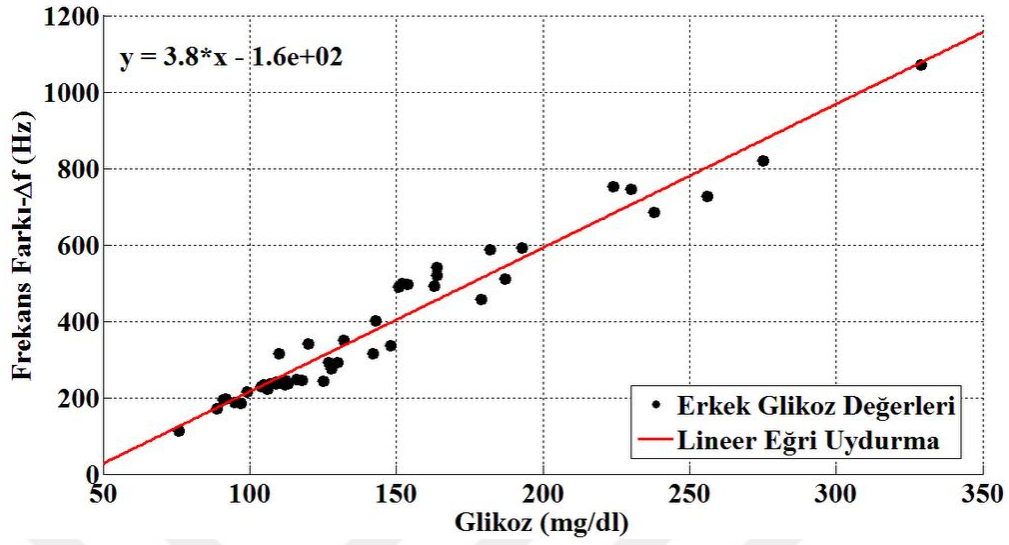
Şekil 4.9. Kadın ve erkek tüm gönüllüler için yapılan deney sonuçları.

Şekil 4.9'a ait transfer fonksiyonu, eğri uydurma yöntemi ile elde edilmiş olup Eşitlik 4.4'de verilmiştir. Eşitlik 4.4'de görüldüğü gibi QCM sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı kayması 3.9 Hz.dl/mg eğime sahiptir. Kan glikoz değerleri ve bunlara karşılık gelen frekans kaymaları arasındaki korelasyon katsayısı ( $r$ ) 0,978 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayısı +1'e çok yakın olduğundan glikoz değerleri ve frekans kayması arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu söylenebilir. Yapılan lineer regresyon analiziyle de bu lineer ilişki doğrulanmış ve belirleme katsayısı ( $R^2$ ) 0,957 olarak elde edilmiştir.

$$y = 3.9 * x - 1.8e + 02 \quad (4.4)$$

#### 4.3.1. Kan glikoz ölçümlerinin cinsiyete göre sınıflandırılması

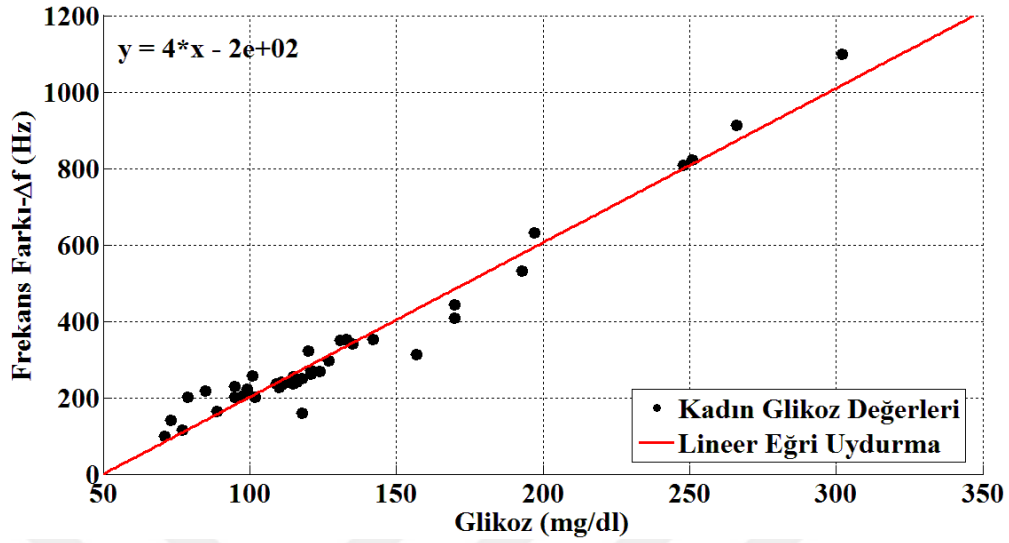
Yapılan ölçümleri sınıflandırdığımız zaman 86 adet gönüllünün 42 adedi kadın hastalara ait kan serumu iken 44 adedi erkek hastalara ait kan serumudur. Veriler, cinsiyete göre düzenlendiğinde Şekil 4.10'da erkek gönüllüler için glikoz değerleri ve frekans farkları grafiği görülmektedir. Şekil 4.10'da görüldüğü üzere verilerin lineer bir yapıda olduğu görülmektedir. Eğri uydurma yöntemiyle elde edilen eğri denklemi Eşitlik 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.10. Erkek gönüllüler için glikoz değerleri-frekans farkları grafiği.

$$y = 3.8 * x - 1.6e + 02 \quad (4.5)$$

Eşitlik 4.5'e göre QCM sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı frekans kayması 3.8 Hz.dl/mg eğime sahiptir. Kan glikoz değerleri ve bunlara karşılık gelen frekans kaymaları arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0,977 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayısı +1'e çok yakın olduğundan glikoz değerleri ve frekans kayması arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu söylenebilir. Yapılan lineer regresyon analiziyle de bu lineer ilişki doğrulanmış ve belirleme katsayısı ( $R^2$ ) 0,954 olarak elde edilmiştir. Şekil 4.10'da ise kadın gönüllüler için glikoz değerlerine göre frekans farkları grafiği görülmektedir. Şekil 4.11'de görüldüğü üzere verilerin lineer bir yapıda olduğu görülmektedir. Eğri uydurma yöntemiyle elde edilen eğri denklemi Eşitlik 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.11. Kadın gönüllüler için glikoz değerleri-frekans farkları grafiği.

$$y = 4 * x - 2e + 02 \quad (4.6)$$

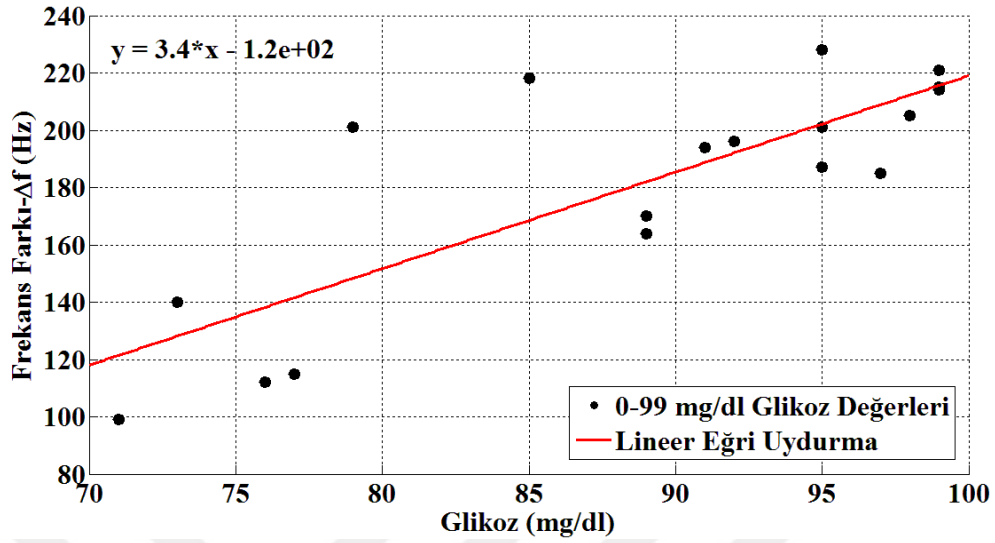
Eşitlik 4.6'ya göre QCM sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı frekans kayması 4 Hz.dl/mg eğime sahiptir. Kan glikoz değerleri ve bunlara karşılık gelen frekans kaymaları arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0,980 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayısı +1'e çok yakın olduğundan glikoz değerleri ve frekans kayması arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu söylenebilir. Yapılan lineer regresyon analiziyle de bu lineer ilişki doğrulanmış ve belirleme katsayısı ( $R^2$ ) 0,961 olarak elde edilmiştir.

#### 4.3.2. Ölçümlerin kan glikoz değer aralıklara göre sınıflandırılması

Kan glikoz değeri 99 mg/dl'ye kadar olan hastaların diyabet için risk grubunda bulunmadığı bilinmektedir. Ayrıca, kan glikoz değer aralığı 100-125 mg/dl aralığı ise şüphe grubu olarak bilinir. Fakat glikoz değeri 125 mg/dl'den büyük olan hastalarda genellikle diyabet tanısı konulmaktadır. Bu yüzden, kan glikoz ölçümleri 3 değer aralığında sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma için 3 aralık kullanılabilir. Bunlar; 99 mg/dl'ye kadar, 100-125 mg/dl ve 126 mg/dl ve sonrası şeklinde ifade edilebilir.

##### a. 0-99 mg/dl aralığındaki ölçüm sonuçları

100 mg/dl'den küçük olan kan glikoz değerleri, hastalık riski taşımayan grup olarak adlandırılır. Bu grupta 18 adet gönüllüden alınan örnekler değerlendirilmiş ve verilerin dağılımı Şekil 4.12'de verilmiştir.



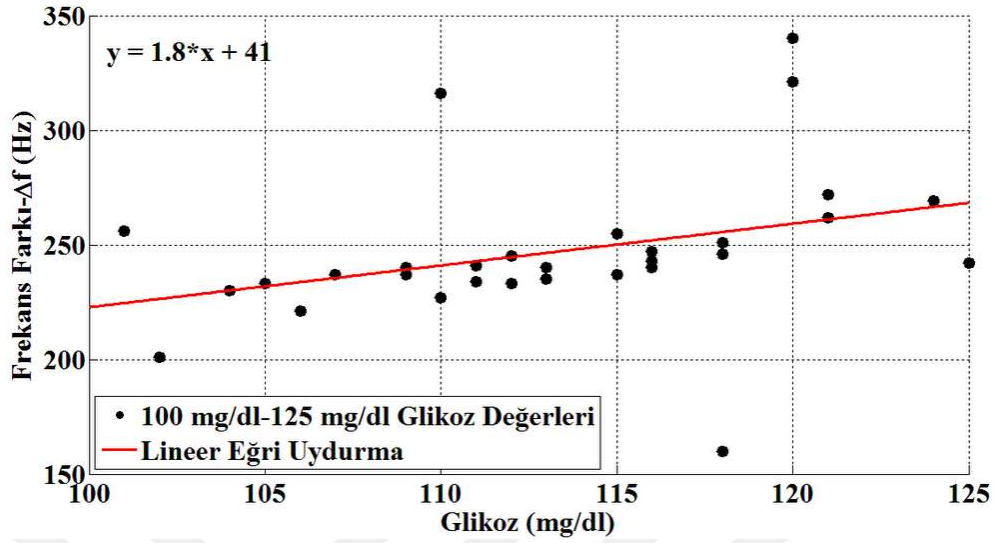
Şekil 4.12. 0-99 mg/dl glikoz değerlerine ait dağılım grafiği.

Grafik için eğri uydurma yöntemiyle bir eğri uydurulduğunda sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı kaymasının eğimi 3.4 Hz.dl/mg'dır ve Eşitlik 4.7'de verilmiştir. Kan glikoz değerleri ve bunlara karşılık gelen frekans kaymaları arasındaki korelasyon katsayısı ( $r$ ) 0,810 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayısı +1'e çok yakın olduğundan glikoz değerleri ve frekans kayması arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu söylenebilir. Yapılan lineer regresyon analiziyle de bu lineer ilişki doğrulanmış ve belirleme katsayısı ( $R^2$ ) 0,657 olarak elde edilmiştir.

$$y = 3.4 * x - 1.2e + 02 \quad (4.7)$$

#### b. 100 mg/dl-125 mg/dl aralığındaki ölçüm sonuçları

Veri grubu, 100 mg/dl -125 mg/dl aralığında olan kan glikoz değerleri, hastalık riski şüpheli gruptur ve bu grup kontrol altında tutulur. Bu veri grubunda 31 adet gönüllüden alınan örnekler değerlendirilmiş ve verilerin dağılımı Şekil 4.12'deki gibi verilmiştir.



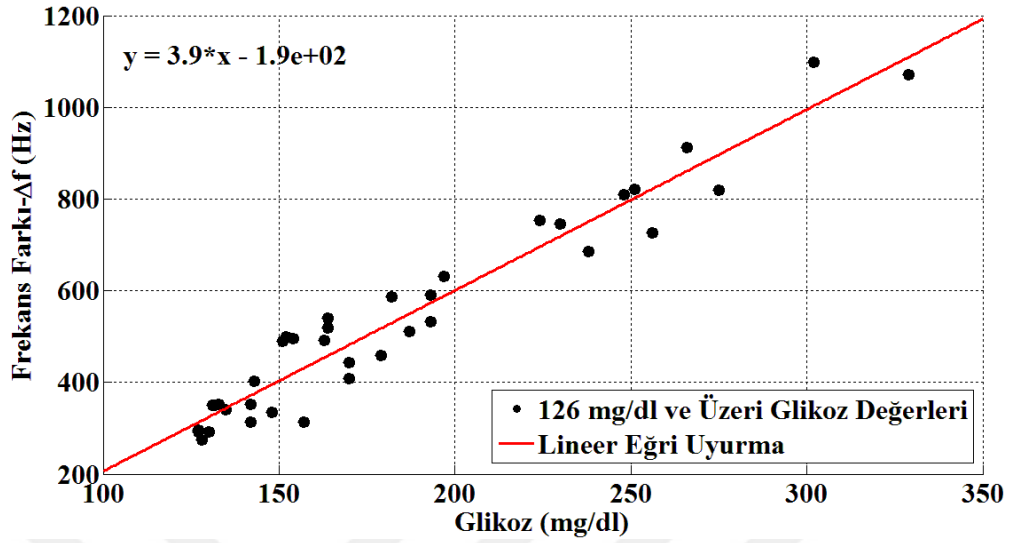
Şekil 4.13. 100-125 mg/dl glikoz değerlerine ait dağılım grafiği.

Grafik için eğri uydurma yöntemiyle bir eğri uydurulduğunda sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı kaymasının eğimi 1.8 Hz.dl/mg'dır. Bu grafiğe ait Eşitlik 4.8'de verildiği gibidir. Kan glikoz değerleri ve bunlara karşılık gelen frekans kaymaları arasındaki korelasyon katsayısı ( $r$ ) 0,345 olarak elde edilmiştir. Yapılan lineer regresyon analiziyle de belirleme katsayısı ( $R^2$ ) 0,119 olarak elde edilmiştir. Sensörün glikoz değerinin frekans kaymasına bağlı eğim değerinin 1.8 gibi bir sonuç olmasına rağmen bulunan korelasyon katsayısı ve belirleme katsayısı diğer gruplarla kıyaslandığında glikoz-frekans farkı arasındaki ilişkinin en az olduğu grubun 100-125 mg/dl grubu olduğu söylenebilir.

$$y = 1.8 * x + 41 \quad (4.8)$$

#### c. 126 mg/dl ve sonrasındaki değerler aralığındaki ölçüm sonuçları

126 mg/dl'den yüksek olan kan glikoz değerleri için diyabet riski yüksektir. Bu veri grubunda 37 adet gönüllüden alınan örnekler değerlendirilmiş ve verilerin dağılımı Şekil 4.14'deki gibi elde edilmiştir.



Şekil 4.14. 126 mg/dl ve üzerindeki glikoz değerlerine ait dağılım grafiği.

Grafik için eğri uydurma yöntemiyle bir eğri uydurulduğunda sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı kaymasının eğimi 3.9 Hz.dl/mg'dır. Bu grafiğe ait denklem Eşitlik 4.9'da verildiği gibidir. Kan glikoz değerleri ve bunlara karşılık gelen frekans kaymaları arasındaki korelasyon katsayısı ( $r$ ) 0,967 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayısı +1'e çok yakın olduğundan glikoz değerleri ve frekans kayması arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu söylenebilir. Yapılan lineer regresyon analiziyle de bu lineer ilişki doğrulanmış ve belirleme katsayısı ( $R^2$ ) 0,935 olarak elde edilmiştir.

$$y = 3.9 * x - 1.9e + 02 \quad (4.9)$$

#### 4.4. Verilerin Değerlendirmesi ve Hata Oranları Tespiti

Verilerin değerlendirilmesi için MATLAB GUI kullanılarak bir arayüz programı tasarlanmıştır. Tasarlanan programın arayüzü Şekil 4.15'te gösterilmiştir. Arayüz programında 3 ayrı veri seti kullanılmıştır. Birinci veri setinde tüm ölçüm sonuçları olan 86 adet gönüllüye ait tüm ölçüm sonuçları, ikinci veri setinde 42 adet kadın gönüllüye ait ölçüm sonuçları ve üçüncü veri setinde de 44 adet erkek gönüllüye ait ölçüm sonuçları kullanılmıştır. Programa QCM sensöre ait ilk frekans yani saf su frekansı, son frekans yani kan serumu kullanılarak glikoz ölçümü yapılan son frekans değeri girilmiştir. Her bir veri için frekans farkı program tarafından bulunur. Önceden programa girilen veri setleri ve interpolasyon tekniği kullanılarak bilinmeyen ara değerler cinsiyete göre ve tüm verilere göre ayrı ayrı hesaplanır. Eğer hata oranı hesabı, yapılmak isteniyorsa hastane biyokimya laboratuvarı sonucunda bulunan glikoz değeri

de girilir. Program, hastane biyokimya laboratuvarı sonucunda elde edilen glikoz değeriyle, frekans farkları ve interpolasyon yardımıyla bulunan QCM sensörün glikoz cevabını Eşitlik 4.10'da verilen ifadeyi kullanarak kıyaslar ve yüzde hata değerini hesaplar. Böylece hata oranı, kadın ve erkek tüm gönüllülerin yer aldığı tüm veri grubu için ve cinsiyet veri gruplarına göre ayrı ayrı hesaplanır.

$$\%hata = \frac{\text{gerçek değer} - \text{ölçülen değer}}{\text{gerçek değer}} \times 100 \quad (4.10)$$

**Şekil 4.15.** Ölçüm sonuçlarına göre hata oranının belirlenmesi.

Bu program sayesinde 71-329 mg/dl aralığındaki kan glikoz değerleri için glikoz miktarı ve hata oranı belirlenebilecektir. Hata oranı belirleme çalışması için 10 adet kan serumu örneği kullanılmıştır. Hesaplanan glikoz sonuçları ile biyokimya laboratuvar sonuçları Çizelge 4.5'te kadın ve erkek tüm veri gruplarına göre ve cinsiyet veri gruplarına göre ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

**Çizelge 4.5.** Ölçüm sonuçlarına göre hata oranlarını gösteren çizelge.

| Biyokimya Lab.<br>Sonucuna Göre Glikoz<br>Değeri (mg/dl) | Frekans Farkı - $\Delta F$ (Hz) | Cinsiyet | Erkek Grubuna Göre<br>Tahmin Edilen Glikoz<br>Değeri (mg/dl) | Kadın Grubuna Göre<br>Tahmin Edilen Glikoz<br>Değeri (mg/dl) | Kadın ve Erkek Tüm<br>Verilere Göre Tahmin<br>Edilen Glikoz Değeri<br>(mg/dl) | Cinsiyet Gruplarına<br>Göre Elde Edilen Hata<br>Oranı (%) | Kadın ve Erkek Tüm<br>Verilere Göre Elde<br>Edilen Hata Oranı (%) |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 90                                                       | 165                             | E        | 92.08                                                        |                                                              | 89                                                                            | 2.31                                                      | 1.11                                                              |
| 95                                                       | 215                             | E        | 100                                                          |                                                              | 99                                                                            | 5.26                                                      | 4.21                                                              |
| 105                                                      | 235                             | E        | 113                                                          |                                                              | 113                                                                           | 7.62                                                      | 7.62                                                              |
| 119                                                      | 253                             | E        | 118.57                                                       |                                                              | 116.5                                                                         | 0.36                                                      | 2.10                                                              |
| 130                                                      | 346                             | K        |                                                              | 132.78                                                       | 132.78                                                                        | 2.13                                                      | 2.14                                                              |
| 154                                                      | 497                             | K        |                                                              | 183.96                                                       | 153.5                                                                         | 19.45                                                     | 0.32                                                              |
| 174                                                      | 455                             | E        | 177.07                                                       |                                                              | 177.2                                                                         | 1.76                                                      | 1.84                                                              |
| 196                                                      | 591                             | K        |                                                              | 195.38                                                       | 193                                                                           | 0.31                                                      | 1.53                                                              |
| 219                                                      | 689                             | K        |                                                              | 213.62                                                       | 239.76                                                                        | 2.46                                                      | 9.48                                                              |
| 293                                                      | 965                             | K        |                                                              | 276.12                                                       | 286.73                                                                        | 5.76                                                      | 2.13                                                              |

Çizelge 4.5'te verilen program çıktılarına göre kadın ve erkek tüm veriler kullanılarak yapılan değerlendirmede en düşük hata oranı %0.32, en yüksek hata oranı %9.48 ve ortalama hata oranı %3.25 olarak belirlenmiştir. Ayrıca cinsiyet veri grupları kullanılarak yapılan değerlendirme de ise en düşük hata oranı %0.31, en yüksek hata oranı %19.45 ve ortalama hata oranı ise %4.74 olarak belirlenmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, insan kan serumundan QCM sensörü kullanılarak kan glikoz parametresinin belirlenmesi amaçlanmıştır. QCM sensöre jet spreng yöntemiyle ftalosiyanın bileşigi kaplanmıştır. Çalışma, genel olarak üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında QCM sensör için uygun kaplama malzemesi seçimi gerçekleştirilmiş, QCM sensörün karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve glikoz (dekstroz monohidrat) ile çalışarak QCM sensörün glikozu algılayıp algılamadığına bakılmıştır. İkinci aşamada ise farklı kan serumlarıyla yapılan deneylerle QCM sensörün tepkileri incelenmiştir. Son kısımda ise veriler sınıflandırılıp değerlendirilmiş ve çalışmanın hata oranı tespiti yapılmıştır.

Glikoz (dekstroz monohidrat) katkılı saf su ile yapılan deneylerde, zamanla frekansta meydana gelen azalma glikozun (dekstroz monohidratın) sensör yüzeyindeki kaplama tabakasına tutunduğunu göstermiştir. Deneyler sırasında 20'şer dakikalık periyotlarla farklı oranlardaki glikoz (dekstroz monohidrat)-saf su çözeltisi ölçümü alınmıştır. İki çözelti arasında sisteme saf su verilmiş ve sistemin başlangıç durumuna döndüğü gözlemlenmiştir. Elde edilen ölçüm sonuçlarına göre madde yoğunluğu arttıkça frekans salınımı azalarak, frekans farkı artmıştır. Sonuçlar lineere yakın bir dağılım göstermiştir. Glikoz (dekstroz monohidrat) konsantrasyonlarının frekans farkına göre eğimi 5.7 Hz/ppm olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre QCM sensör üzerine yapılan kaplamanın glikozu (dekstroz monohidrat) algıladığı belirlenmiştir.

İnsan kan serumuyla yapılan deneylerde ise 49 adedi erkek, 47 adedi kadın olmak üzere 71-329 mg/dl aralığında 96 adet gönüllü hastaya ait kan serumuyla deneyler yapılmıştır. Kadınlara ve erkeklere ait sonuçlar ayrı ayrı ele alınmıştır. 0-99 mg/dl aralığındaki sonuçlar, 100-125 mg/dl aralığındaki sonuçlar, 126 mg/dl ve üzeri değerlerdeki sonuçlar olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Bütün gruplamalar için ayrı ayrı sensör hassasiyeti, korelasyon katsayısı ve belirleme katsayısı hesaplanmış ve Çizelge 5.1'de verilmiştir. 96 adet gönüllü hasta kan serumlarından 86 adedi kontrol grubu olarak kullanılmış olup 10 tanesi ise test grubu olarak değerlendirilmiştir. Test grubundaki kan serumlarının frekans farkları hesaplanmış ve kontrol grubundaki veriler kıstas alınarak glikoz değeri interpolasyon yöntemiyle belirlenmiştir. Belirlenen glikoz değerleri, gerçek glikoz değerleriyle karşılaştırılmış ve sistemin hata oranı tespit edilmiştir. 10 adet test grubu verisine ve 86 adet kontrol grubu verisine göre en yüksek hata oranı %9.48, en düşük hata oranı %0.32 ve ortalama hata oranı %3.25 olarak elde edilmiştir. Yapılan çalışmada veriler cinsiyete göre de sınıflandırılmış ve cinsiyet veri grupları kullanılarak yapılan değerlendirme de ise en düşük hata oranı %0.31, en yüksek hata oranı

%19.45 ve ortalama hata oranı ise %4.74 olarak belirlenmiştir. Cinsiyet gruplarına ve tüm verilere göre bulunan hata oranları birbirine yakın olup tüm veriler kullanılarak yapılan değerlendirmede hata oranının yaklaşık olarak %1.50 daha düşük olduğu görülmektedir. Hata oranını düşüren etmen tüm gönüllülere ait grupta daha fazla veri olmasıdır. Kontrol grubunda daha fazla veri olması interpolasyon sonucunu gerçek değere yaklaştırmakta ve hata oranını düşürmektedir.

**Çizelge 5.1.** Gruplamalara göre ölçüm sonuçları.

| Gruplar                                           | Sensör Hassasiyeti | Korelasyon Katsayısı | Belirleme Katsayısı |
|---------------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| <b>0-99 mg/dl aralığındaki veriler</b>            | 3.4 Hz.dl/mg       | 0,810                | 0,657               |
| <b>100-125 mg/dl aralığındaki veriler</b>         | 1.8 Hz.dl/mg       | 0,345                | 0,119               |
| <b>126mg/dl ve üzeri aralığındaki veriler</b>     | 3.9 Hz.dl/mg       | 0,967                | 0,935               |
| <b>Kadınlara ait veriler</b>                      | 4.0 Hz.dl/mg       | 0,980                | 0,961               |
| <b>Erkeklerle ait veriler</b>                     | 3.8 Hz.dl/mg       | 0,977                | 0,954               |
| <b>Kadın ve erkek tüm gönüllülere ait veriler</b> | 3.9 Hz.dl/mg       | 0,978                | 0,957               |

Biyokimya laboratuvar sonuçlarıyla glikoz değeri ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasında elde edilen hata oranlarına, deney sonuçlarında bulunan hassasiyetlere, korelasyon ve belirleme katsayılarına bakılarak kan serumundan belirlenen glikoz parametresiyle QCM sensör ile ölçülen frekans farkı arasında lineer bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Önerilen QCM sensör düzeneğiyle kan glikoz parametresi belirlenebilir. Ancak, QCM sensör ölçüm sistemi geliştirilmeye açıktır. Bundan sonraki çalışmalarda akış hücresi sayısı artırılarak aynı kaplama malzemesiyle kaplanmış sensörlerle glikoz ölçümü için doğruluk oranı daha yüksek sonuçlar elde edilebileceği gibi glikoz değer aralığı genişletilerek QCM sensörün çalışma aralığının genişletilip genişletilemeyeceğine de bakılabilir. Ayrıca, farklı algılayıcı malzemelerle kaplı sensör sayıları artırılarak birden fazla parametre ölçümü yapılabilir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Arnau, A., Sogorb, T., Jimenez, Y., (2002), Circuit for continuous motional series resonant frequency and motional resistance monitoring of quartz crystal resonators by parallel capacitance compensation, *Review of Scientific Instruments* 73(7), s.2724-2737.
- Auge, J., Hauptmann, P., Hartmann, J., Rösler, S., Lucklum, R., (1995), New Design for QCM Sensors in Liquids, *Sensors and Actuators* 24-25, s.43-48.
- Bohrer, F. I., Colesnius, C. N., Park, J., Ruidiaz, M. E., Schuller, I. K., Kummel, A. C., et al. (2009), *Journal of the American Chemical Society*, 131 (2), 478.
- Chagnard, C., Gilbert, P., Watkins, A. N., Beeler, T., Paul, D. W., (1996), An electronic oscillator with automatic gain control: EQCM applications, *Sensors and Actuators B* 32, s.129-136.
- Cheng, T. J., Lin, T. M., Wu, T. H., Chang, H. C., (2001), Determination of heparin levels in blood with activated partial thromboplastin time by a piezoelectric quartz crystal sensor, *Analytica Chimica Acta* 432, s.101-111.
- Clark, L. C., Lyons, C., (1962), Electrode Systems for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences* 102, s.29-45.
- Davis, P.J., (1975), Interpolation & Approximation, Dover Publications Inc., New York, USA.
- Erbahar, D., (2012), Kuartz Kristal Mikrobalans (QCM) Sensörlerin Sıvılardaki Zehirli Organik Kirleticilerin Tespitinde Kullanımı, Doktora Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze.
- Erbahar, D. D., Harbeck, M., Gümüş, G., Gürol, İ., Ahsen, V., (2013), Self-assembly of phthalocyanines on quartz crystal microbalances for QCM liquid sensing applications, *Sensors and Actuators B* 190, s.651-656.
- Fernandes, J.R., Ogurtsova, K., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Seuring, T., Zhang, P., (2016), IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice* 117, s.48-54.
- Guilbault, G. G., Lubrano, G. J., (1973), An Enzyme Electrode for the Amperometric Determination of Glucose, *Analytica Chimica Acta*. 64, s.439-455.
- Hall, D.B., Underhill, P., Torkelson, J.M., (1998), Spin coating of thin and ultrathin polymer films, *Polymer Eng. & Sci.* 38(12), s.2039-2045.
- Harbeck, M., Erbahar, D. D., Gürol, İ., Musluoğlu, E., Ahsen, V., Öztürk, Z. Z., (2010), Phthalocyanines as sensitive coatings for QCM sensors operating in liquids for the detection of organic compounds, *Sensors and Actuators B* 150, s.246-354.
- Huang, H., Zhou, J., Chen, S., Zeng, L., Huang, Y., (2004), A highly sensitive QCM sensor coated with Ag<sup>+</sup>-ZSM-5 film for medical diagnosis, *Sensors and Actuators B* 101, s.316-321.
- International Diabetes Federation (IDF), (2015), *IDF Diabetes Atlas*, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Kanazawa, K. K., Gordon, J. G., (1985), The Oscillation Frequency of a Quartz Resonator in Contact with a Liquid, *Analytica Chimica Acta* 175, s.99-105.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Kannappan, S., Palanisamy, K., Tatsugi, J., Shin, P.K., Ochiai, S., (2013), Fabrication and characterizations of PCDTBT: PC71BM bulk heterojunction solar cell using air brush coating method, *Journal of Materials Science* 48(6), s.2308-2317.
- King, W.H., (1964), Piezoelectric Sorption Detector, *Anal. Chem.* 36(9), s.1735-1739.
- Konash, P. L., Bastiaans, G. J., (1980), Piezoelectric Crystals as Detectors in Liquid Chromatography, *Anal. Chem.* 52, s.1929-1931.
- Lin, T. Y., Hu, C. H., Chou, T. C., (2004), Determination of albumin concentration by MIP-QCM sensor, *Biosensors and Bioelectronics* 20, s.75-81.
- Lin, Z., Yip, C. M., Joseph, I. S., Ward, M. D., (1993), Operation of an Ultrasensitive 30-MHz Quartz Crystal Microbalance in Liquids, *Anal. Chem.* 65, s.1546-1551.
- Lu, C., Czanderna, A. W., (1984), Applications of Piezoelectric Quartz Crystal Microbalances, Methods and Phenomena Their Applications in Science and Technology, Elsevier Science Publishing Company Inc., New York.
- Martin, S. J., Granstaff, V. E., Frye, G. C., (1991), Characterization of a Quartz Crystal Microbalance with Simultaneous Mass and Liquid Loading, *Anal. Chem.* 63, s.2272-2281.
- Milne, W.E., (1949), Numerical Calculus, Princeton University Press, New Jersey, USA.
- Montagut, Y., Narbon, J. G., Jimenez, Y., March, C., Montoya, A., Arnau, A., (2011), QCM Technology in Biosensors, *Biosensors - Emerging Materials and Applications*, Serra A.P., (Ed.), InTech.
- Müller, L., Sinn, S., Drechsel, H., Ziegler, C., Wendel, H. P., Northoff, H., Gehring, F. K., (2010), Investigation of Prothrombin Time in Human Whole-Blood Samples with a Quartz Crystal Biosensor, *Anal. Chem.* 82, s.658-663.
- Rassoly, A., (2005), Biosensor technologies, *Methods* 37, s.1-3.
- Sağlık Bakanlığı, (2011), Türkiye Diyabeti Önleme ve Kontrol Programı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- Saraoğlu, H. M., Koçan, M., (2009), Determination of Blood Glucose Level-Based Breath Analysis by a Quartz Crystal Microbalance Sensor Array, *IEEE Sensors Journal* 10(1), s.104-109.
- Sauerbrey, G. Z., (1959), Verwendung von Schwingquarzen zur Wägung dünner Schichten und zur Mikrowägung, *Physik* 155, s.206-222.
- Scriven, L.E., (1988), Physics and applications of dip coating and spin coating, *MRS Proceedings* 121, s.717-729.
- Seber, G.A.F., Lee, A.J., (2003), *Linear Regression Analysis*, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, USA.
- Serra, P.A., (2010), Biosensors, Intech, Vukovar.
- Susanna, G., Salamandra, L., Brown, T.M., Di Carlo, A., Brunetti, F., Reale, A., (2011), Airbrush spray-coating of polymer bulk-heterojunction solar cells, *Solar Energy Materials and Solar Cells* 95(7), s.1775-1778.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

Şeker, Ş., (2005), Piezoelektrik Kuartz Kristal Mikrobalans Sistemine Dayalı Glikonik Asit Biyosensörünün Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.

Urdike, S. J., Hicks, G. P., (1967), The Enzyme Electrode, Nature 214, s.986-988.

Wang, J., (2001), Glucose Biosensors: 40 Years of Advances and Challenges, Electroanalysis 13, s.983–988.

Wang, P., Liu, Q., (2011), Biomedical Sensors and Measurement, Zhejiang University Press, Hangzhou.

Weisberg, S., (2005), Applied Linear Regression, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, USA.

Wilson, J. S., (2005), Sensor Technology Handbook, Elsevier Inc., Oxford.

Yan, X., Su, X.G., (2009), Linear Regression Analysis Theory and Computing, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore.

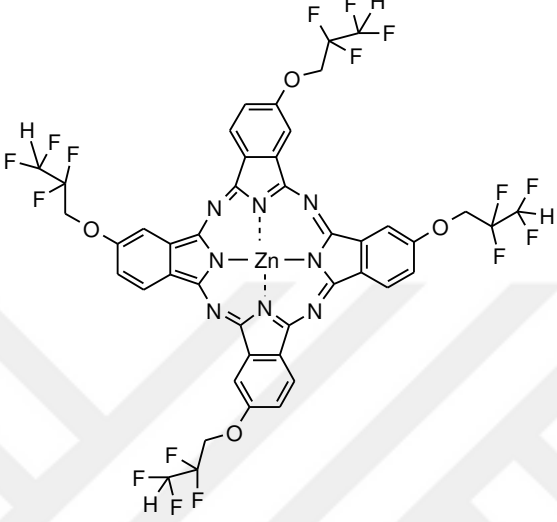
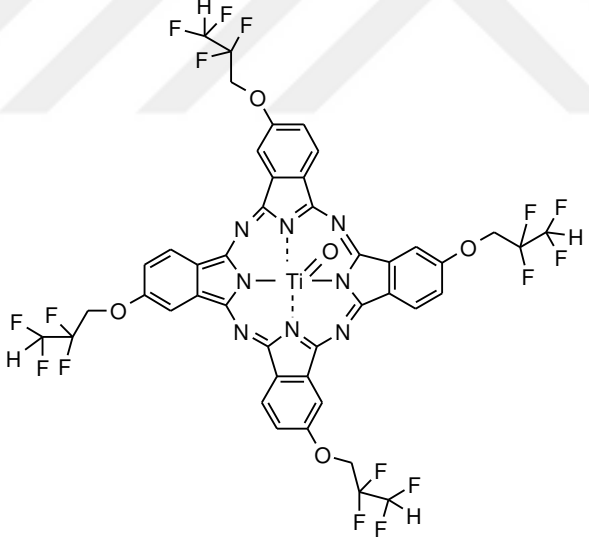
Yoo, E. H., Lee, S. Y., (2010), Glucose Biosensors: An Overview of Use in Clinical Practice, Sensors 10, s.4558-4576.

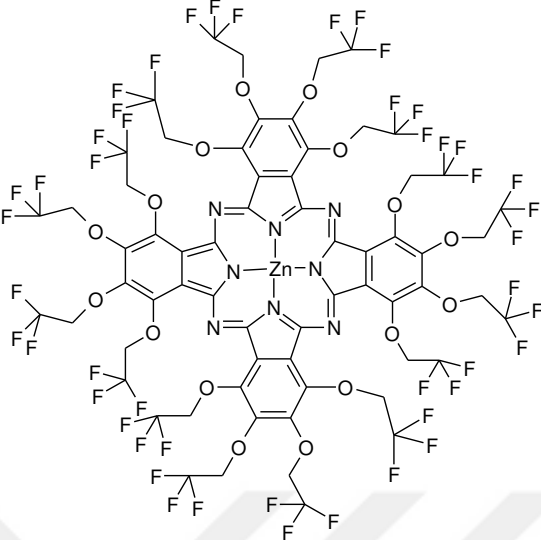
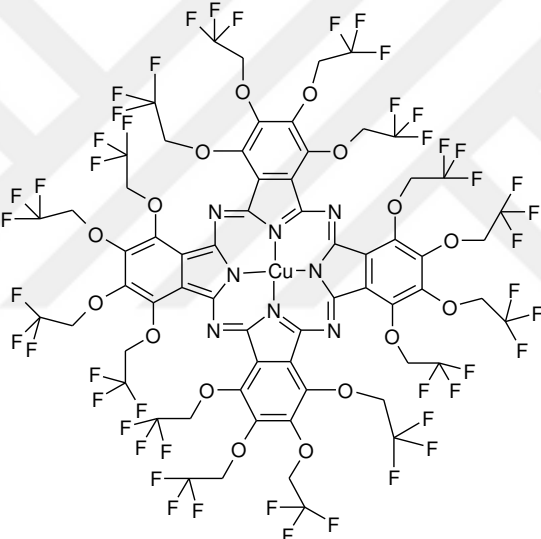
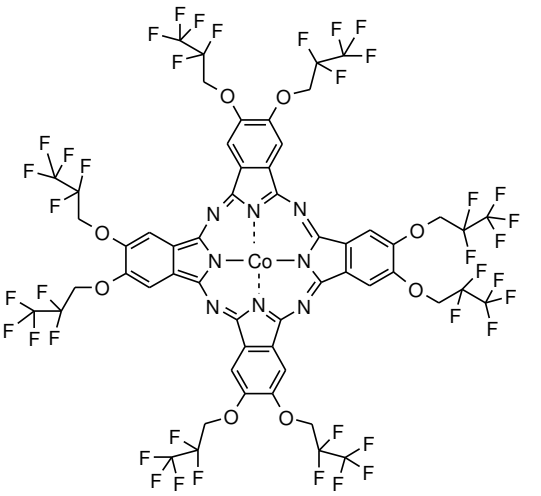
Zhou, X.C., Zhong, L., Li, S.F.Y., Ng, S.C., Chan, H.S.O., (1997), Organic vapour sensors based on quartz crystal Microbalance coated with self-assembled monolayers, Sensors and Actuators B 42, s.59-65.

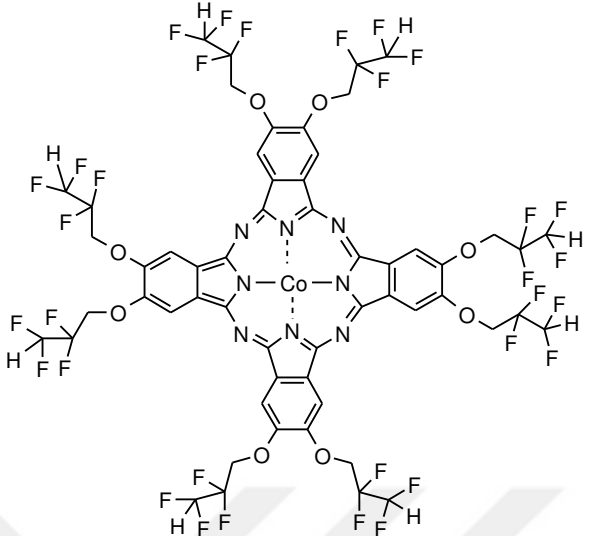
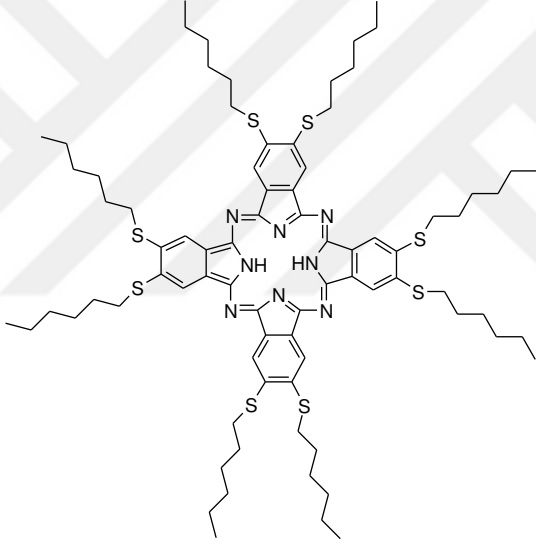
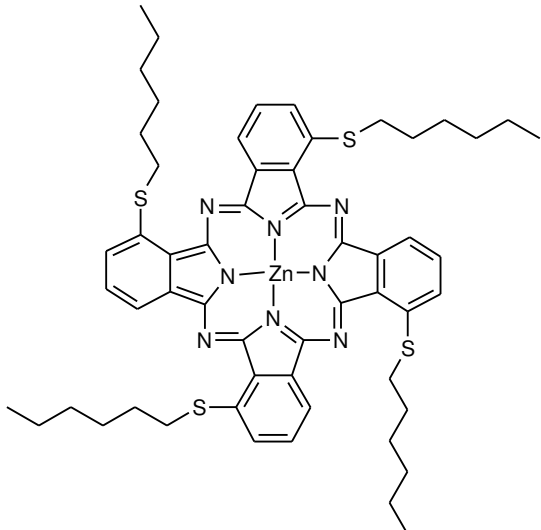
Zou, K.H., Tuncali, K., Silverman, S.G., (2003), Correlation and Simple Linear Regression, Radiology 227(3), s.617-622.

## EKLER

### EK.1. Kullanılan Ftalosiyanınlerin Madde Şekilleri

| Sensör Adı | Madde Şekil                                                                          |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Sensör 1   |   |
| Sensör 2   |  |

|                 |                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Sensör 3</p> |    |
| <p>Sensör 4</p> |   |
| <p>Sensör 5</p> |  |

|                 |                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Sensör 6</p> |    |
| <p>Sensör 7</p> |   |
| <p>Sensör 8</p> |  |

## **ÖZGEÇMİŞ**

13.07.1989 tarihinde Batman/Merkez’de doğdu. Ortaöğrenimini Antalya Gündoğmuş Merkez İ.Ö.O’nda tamamladı. Lise öğrenimini Ankara Etimesgut Anadolu Lisesi’nde tamamladı. Lisans eğitimini 2012 yılında Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü’nde lisans üçüncüsü, fakülte ikincisi ve bölüm birincisi dereceleriyle tamamladı. 2013 yılında başladığı yüksek lisans eğitimini 2016 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında bitirdi. Halen Dumlupınar Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik Elektronik Mühendisliği’nde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.

Evin Şahin Sadık’ın çalışma alanları, biyomedikal sistemler, QCM sensörler ve elektronik devrelerdir. Ayrıca, TıpTekno2016’da yayınlanan “Quartz Crystal Microbalance (QCM) Tabanlı Sensör ile Glikoz Seviyelerinin Ölçülmesi” adlı konferans bildirisi bulunmaktadır.