

**T.C.**  
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**DİYABET HASTALIĞININ TEŞHİSİ İÇİN ENZİMATİK OLMAYAN**  
**YENİ OPTİK SENSÖR PLATFORMLARININ GELİŞTİRİLMESİ**

**SELMA KILCI YILDIRIM**

**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN: PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ**

**TEMMUZ 2024**

**T.C.**  
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**DİYABET HASTALIĞININ TEŞHİSİ İÇİN ENZİMATİK OLMAYAN**  
**YENİ OPTİK SENSÖR PLATFORMLARININ GELİŞTİRİLMESİ**

**SELMA KILCI YILDIRIM**

**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANI: PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ**

**TEMMUZ 2024**

**T.R.**  
**GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY**  
**GRADUATE SCHOOL**

**DEVELOPMENT OF NOVEL NON-ENZYMATIC OPTICAL SENSOR  
PLATFORMS FOR DIAGNOSIS OF DIABETES**

**SELMA KILCI YILDIRIM**

**A THESIS OF DOCTORATE**  
**DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

**ADVISOR: PROF. DR. MAHMUT DURMUŞ**

**JULY 2024**



## **DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU**

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun 01/07/2024 tarih ve 2024/33 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 16/07/2024 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Selma Kılci YILDIRIM' ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

### **JÜRİ**

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ

ÜYE

: Prof. Dr. Metin ÖZER

ÜYE

: Prof. Dr. Esra BAĞDA

ÜYE

: Prof. Dr. Elif OKUTAN

ÜYE

: Doç. Dr. Ömer GÜNGÖR

### **ONAY**

Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun

...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

**Doktora tezimi;** canım **annem** ve **babama**, hep yanımda olan sevgili **eşim**’ e  
ve hayatıma değer katan çok sevdiğim, neşe ve huzur kaynağım olan değerli  
**evlatlarıma** ithaf ediyorum.

*biricik eşime, ikizlerime*

*ve*

*Aileme*

## ÖZET

Bu tez çalışmasında, borik asit pinakol ester (Bileşik-2) ve borik asit (Bileşik-3) fonksiyonel grubu içeren yeni organik 4,4-difloro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (BODIPY) bileşiklerinin dizaynı, sentezi, yapısal karakterizasyonu ile glikoz molekülüne karşı floresans sensör özelliklerinin incelenmesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Borik asit pinakol ester taşıyan yeni BODIPY türevi (Bileşik-2); iyot fonksiyonel grubu içeren BODIPY (Iyodo-BODIPY) ile 2-(4-etinilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan arasında Sonogashira kenetleme reaksiyonu kullanılarak sentezlenmiştir. Daha sonra Bileşik-2 üzerinde bulunan pinakol ester grubunun hidroliz edilmesiyle glikoz tayini için floresans bir prob olarak kullanılabilir hedef Bileşik-3 elde edilmiştir. Tez kapsamında ilk defa sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, MALDI-TOF-MS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>19</sup>F NMR, <sup>11</sup>B NMR, UV-Vis ve floresans gibi spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşik-3'ün glikoz molekülüne karşı sensör özellikleri floresans yöntemi kullanılarak araştırılmış ve bu bileşiğin belli derişimdeki çözeltisine artan derişimlerde glikoz çözeltisi ilavesiyle Bileşik-3'ün floresan şiddetinde azalma tespit edilmiştir. Bileşik-3'ün glikoza yönelik sensör performansının belirlenmesi için; çözücü etkisi, doğrusal konsantrasyon aralığı, pH etkisi, tespit limiti (LOD) tayini, miktar limiti (LOQ) tayini, seçicilik ve kararlılık gibi analitik parametreler belirlenmiştir. Ayrıca Bileşik-3 ile glikoz molekülünün etkileşim mekanizmasının sitokiyometrisi Job's plot tekniği ile belirlenerek, iki adet Bileşik-3 molekülünün bir adet glikoz molekülünü bağladığı bulunmuştur. Sonuç olarak; Bileşik-3'ün glikoz molekülüne karşı 0.19 mM tayin limitinde seçici olarak floresans sensör özelliği gösterdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler: Diyabet, BODIPY, Non-İnvaziv, Non-Enzimatik, Floresans Glukoz Sensör, Borik Asit.**

## SUMMARY

This thesis work includes the design, synthesis, structural characterization and investigation of fluorescence sensor properties against glucose molecule of new organic 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) compounds containing boric acid pinacol ester (Compound-2) and boric acid (Compound-3) functional group were carried out. The novel BODIPY derivative bearing boronic acid pinacol ester (Compound-2) was synthesized by Sonogashira coupling reaction between containing iodine functional group BODIPY (Iodo-BODIPY) and 2-(4-ethynylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2 dioxaborolane. Then, the novel Compound-3 which is a fluorescence probe for determination of glucose was synthesized from Compound-2 by hydrolzing of pinacol ester group, target Compound-3 was obtained. The structures of the compounds synthesized for the first time within the scope of the thesis were elucidated using spectroscopic techniques such as FT-IR, MALDI-TOF-MS,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^{11}\text{B}$  NMR, UV-Vis and fluorescence. The sensor properties of Compound-3 against glucose molecule were investigated using the fluorescence method and a decrease in the fluorescence intensity of Compound-3 was detected with the addition of increasing concentrations of glucose solution to a certain concentration solution of this compound. Sensing performance towards to glucose of Compound-3 analytical parameters was evaluated in detail with respect to the solvent effect, linear concentration range, pH effect, limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ), selectivity and stability. In addition, the stoichiometry of the interaction mechanism between Compound-3 and glucose molecule was determined by Job's plot technique and it was found that two Compound-3 molecules bind one glucose molecule. The LOD of Compound-3 was found 0.19 mM. As a result; It was determined that Compound-3 selectively showed fluorescence sensor properties against glucose molecule at the detection limit of 0.19 mM.

**Keywords: Diabetes, BODIPY, Non-Invasive, Non-Enzymatic, Fluorescence Glucose Sensor, Boric Acid.**

## TEŞEKKÜR

Doktora tezimin tüm süreçlerinde yanımda olan, tez çalışmalarım ayrıca tez çalışmalarım ile bağlantılı olan BAP (Bilimsel Araştırma Projesi) ve her türlü konuda desteğe ihtiyaç duyduğum çalışmalarda destekleri, bilgi birikimi ve yönlendirmeleri ile çalışmalarına ışık tutan çok değerli tez danışmanımı yürüten, Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ'a çok teşekkür eder hürmetlerimi sunarım.

Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümünde görev yapan Doç. Dr. Melike FIRLAK'a ve tüm değerli hocalarıma gerek doktora ders aşaması ve gerek doktora tez aşamasında yapmış oldukları desteklerden dolayı çok teşekkürlerimi sunarım.

Tez savunma sınavı jürimde görev alan sayın hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında aynı laboratuarda çalıştığımız Öğretim Görevlisi Dr. İpek ÖMEROĞLU AYYILDIZ' a, Dr. Esra Nur KAYA' ya, Dr. Khaoula KHZEAMI' ye, Kimya bölümünün diğer laboratuarlardan deneyimlerinden faydalandığım Dr. Vildan ŞANKO' ya, Araştırma Görevlisi Burcu TOPALOĞLU' na, Doç. Dr. Süreyya Oğuz TÜMAY' a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, emek veren, bugünlere gelmemi sağlayan değerli annem, babam ve aileme çok teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarında desteklerini esirgemeyen değerli eşimin ailesine, doktora çalışmalarında ve tez sürecinde maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan, yanımda olan kendimi geliştirmem için ve motivasyonumu hep yüksek tutmaya çalışan, beni daha iyi yönlendiren, çok sevdiğim değerli eşim Coğrafya Öğretmeni ADEM YILDIRIM' a ve evimize huzur, neşe ve mutluluk katan evlatlarımız ikiz ZEYNEP YILDIRIM ve BURAK YILDIRIM' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmalarımın yapılması sırasında maddi katkı sağlayan 100/2000 Doktora Bursu kapsamında destek veren Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK)' na, maddi destek sağlayan Türk Petrol Vakfı'na ve BAP 113 kapsamında burs desteği sağlayan GTÜ Bilimsel Araştırmalar Birimine (Proje No:2022-A-113-06) teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|                                                                        |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖZET                                                                   | vi   |
| SUMMARY                                                                | vii  |
| TEŞEKKÜR                                                               | viii |
| İÇİNDEKİLER                                                            | ix   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ                                         | xi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                                                        | xiii |
| TABLolar DİZİNİ                                                        | xvi  |
| <br>                                                                   |      |
| 1. GİRİŞ                                                               | 1    |
| 1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği                                   | 11   |
| 2. DİYABET                                                             | 12   |
| 2.1. Diyabetin Tipleri                                                 | 12   |
| 2.2. Diyabet Teşhis Yöntemleri                                         | 14   |
| 2.2.1. Enzim İçeren (Enzimatik) Glikoz Sensörler                       | 25   |
| 2.2.2. Enzim İçermeyen/(Enzimatik Olmayan) Glikoz Sensörler            | 26   |
| 2.3. Yeni Diyabet Teşhis Yöntemleri                                    | 26   |
| 2.3.1. Sürekli Kan Şekeri İzleme Sistemleri                            | 27   |
| 2.3.2. Mikroinsülin Pompaları                                          | 28   |
| 2.3.3. Hipoglisemi Bantları                                            | 29   |
| 2.3.4. Akıllı Telefon Uygulamaları                                     | 29   |
| 2.3.5. Kağıt Tabanlı Glikoz Sensörleri                                 | 30   |
| 2.4. Borik Asit Türevi İçeren Glikoz Sensörleri                        | 34   |
| 2.4.1. Floresans Metotlar                                              | 40   |
| 2.4.1.1. Katalitik Biyosensörler                                       | 40   |
| 2.4.1.2. Affinite Biyosensörler                                        | 41   |
| 3. BODIPY BİLEŞİKLERİ                                                  | 42   |
| 3.1. BODIPY Bileşiklerinin Tanımı                                      | 42   |
| 3.2. BODIPY Bileşiklerinin Yapısı                                      | 43   |
| 3.3. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi                                     | 43   |
| 3.4. BODIPY Türevleri                                                  | 44   |
| 3.5. BODIPY Bileşiğinin Floresans Özelliği                             | 45   |
| 3.6. BODIPY Bileşiklerinin Potansiyel Uygulamaları                     | 46   |
| 3.7. BODIPY Bileşiklerin Tarihçesi                                     | 46   |
| 4. BORİK ASİT GRUBU İÇEREN BODIPY BİLEŞİKLERİ                          | 49   |
| 4.1. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY Tanımı ve Tarihçesi                | 49   |
| 4.2. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY Glikoz Sensörleri                  | 51   |
| 4.3. Borik Asit İçeren BODIPY Temelli İnvaziv Olmayan Glikoz Sensörler | 54   |
| 5. FOTOFİZİKSEL ÖZELLİKLER                                             | 56   |
| 5.1. Fotofiziksel Özelliklere İlişkin Bilgi                            | 56   |
| 5.1.1. Floresans ile Fosforesans Olayı                                 | 56   |
| 5.1.2. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ve Ömrü ( $\tau_F$ )       | 58   |
| 5.1.3 Floresans Sönümleme veya Söndürme (Quenching)                    | 60   |

|                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR                                                                                                                                                                                                      | 61  |
| 6.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler ile Cihazlar                                                                                                                                                        | 61  |
| 6.2. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY Bileşiklerin Sentezleri                                                                                                                                                                 | 62  |
| 6.2.1. 4, 4' Difloro-8-(4-iodo)-fenil-1, 3, 5, 7-tetrametil-4-bora-3a, 4a diaza-s-indasen (Iyodo BODIPY) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1)                                                                                    | 62  |
| 6.2.2. 4, 4' Difloro-8- (4-2-(4-Etinil-fenil) -4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2 dioksaborolan) -fenil(phenyl)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a diaza-s-indasen (Alkin Pinakol Ester BODIPY) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2)    | 63  |
| 6.2.3. 4, 4' -Difloro-8- (4-2-(4-Etinil-fenil) -4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2 dioksaborolan) -fenil(phenyl) -1, 3, 5, 7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (Alkin Borik Asit-BODIPY) bileşiğinin sentezi (Bileşik 3). | 65  |
| 7. BULGULAR ve TARTIŞMALAR                                                                                                                                                                                                  | 66  |
| 7.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri ve Karakterizasyonları                                                                                                                                                             | 66  |
| 7.1.1. Sentezlenmiş BODIPY Bileşiklerinin Sentezleri ve Karakterizasyonları                                                                                                                                                 | 66  |
| 7.1.2. Borik Asit Temelli BODIPY Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonları                                                                                                                                               | 66  |
| 7.2. Borik Asit Temelli BODIPY Bileşiklerinin Fotofiziksel Özellikleri                                                                                                                                                      | 78  |
| 7.2.1. Fotofiziksel Özellikler                                                                                                                                                                                              | 78  |
| 7.2.1.1. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ve Ömrü ( $\tau_F$ )                                                                                                                                                          | 81  |
| 7.3. Floresans Sensör Çalışmaları                                                                                                                                                                                           | 82  |
| 7.3.1. Sensör Çalışmalarına pH Etkisi                                                                                                                                                                                       | 88  |
| 8. SONUÇLAR                                                                                                                                                                                                                 | 90  |
| KAYNAKLAR                                                                                                                                                                                                                   | 93  |
| ÖZGEÇMİŞ                                                                                                                                                                                                                    | 104 |
| TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR                                                                                                                                                                                   | 105 |

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $S_1, S_2, S_3$ | : Bir üst seviyeler ya da Farklı Enerji Seviyeleri                                                |
| $\Phi_{FL}$     | : Floresans Kuantum Verimi                                                                        |
| $\epsilon$      | : Molar Absorplama Katsayısı                                                                      |
| $\eta$          | : Numunenin çözöldüğü çözöcünün refraktif indisi.                                                 |
| $\tau_0$        | : Numunenin doğal radiatif ömrü. (Natural radiative lifetime)                                     |
| $F$             | : Numunenin floresans emisyon eğrisi altında kalan alan.                                          |
| $A$             | : Numunenin absorbansı.                                                                           |
| $A_{std}$       | : Standart bileşğin absorbansı.                                                                   |
| $F_{std}$       | : Standart bileşğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan.                                   |
| $\eta_{std}$    | : Standart bileşğin çözöldüğü çözöcünün refraktif indisi                                          |
| $\Phi_{F(std)}$ | : Standart bileşğin floresans kuantum verimi.                                                     |
| $S_0$           | : Temel Seviye                                                                                    |
| APBA            | : Amino Fenil Boronik Asit                                                                        |
| ATTD            | : Diyabet İçin İleri Teknolojiler ve Tedaviler, (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) |
| BBV             | : Boronik Asit Sübstütie Edilmiş Bipiridinyum                                                     |
| BKİ             | : Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)                                                           |
| BA              | : Boronik Asit                                                                                    |
| BG              | : Kanda Glikoz (Blood Glucose)                                                                    |
| CGM             | : Sürekli Glikoz İzleme (Continuous Glucose Monitoring)                                           |
| CDs             | : Karbon Dotlar (Carbon Dots)                                                                     |
| DBA             | : Diboronik Asit                                                                                  |
| DDQ             | : Dikloro Disiyano Benzokinon                                                                     |
| DSÖ             | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                             |
| DMSO            | : Dimetil Sülfoksit                                                                               |
| EtOH            | : Ethanol                                                                                         |
| FRET            | : Floresans Rezonans Enerji Transferi                                                             |
| FRET            | : Förster Rezonans Enerji Transferi                                                               |
| FDA             | : Amerikan Gıda İlaç İdaresi (Food Drug Administration)                                           |
| GOx             | : Glikoz Oksidaz                                                                                  |
| GDH             | : Glikoz Dehidrojenaz                                                                             |
| GQDs            | : Grafen Karbon Dotlar                                                                            |
| GLP-1           | : Glukagon Benzeri Peptid-1 (Glucagon-like peptid-1)                                              |
| GTÜ             | : Gebze Teknik Üniversitesi                                                                       |
| HOMO            | : En Yüksek Dolu Molekül Orbital (Highest Occupied Molecular Orbital)                             |
| IC              | : İç Dönüşüm (Internal Conversiyon)                                                               |
| IDF             | : Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)                            |
| LCSM            | : Lazer Eş Odaklı Tarama Mikroskopu (Laser Confocal Scanning Mic.)                                |
| LUMO            | : En Düşük Dolu Olmayan Molekül Orbital (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)                     |
| LOD             | : Algılama Limiti (Limit of Detection Value)                                                      |
| LOQ             | : Tayin Sınırı Değeri (Limit of Quantification Value)                                             |

|                  |                                                               |
|------------------|---------------------------------------------------------------|
| MIR              | : Orta Kızıl Ötesi Spektroskopi (Mid Infrared Spectroscopi)   |
| NIR              | : Yakın Kızıl Ötesi Spektroskopi (Near Infrared Spectroscopi) |
| OLEDs            | : Organik Işık Yayan Diyotlar (Organic Light Emmiting Diodes) |
| OPVs             | : Organik Foto Voltaikler (Organic Photovoltaics)             |
| PBS              | : Fosfat Tamponu (Phosphate Buffer Saline)                    |
| PBA              | : Fenil Boronik Asit (Phenyl Boronic Acid)                    |
| POCD             | : Bakım Noktaları Tanısı (Points of Care Diagnostic)          |
| TEA              | : Trietilamin                                                 |
| TFA              | : Trifloro Asetik Asit                                        |
| U.S.A            | : Amerika Birleşik Devletleri (United States of America)      |
| VOC <sub>s</sub> | : Uçucu Organik Bileşikler (Volatile Organic Compunds)        |
| QD               | : Kuantum Dotlar (Quantum Dots)                               |
| WHO              | : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)             |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                    | <b>Sayfa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Şekil 1.1:</b>  | Dünyada Yıllara Göre Diyabetli Hasta Sayılarının Şeması. 4                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Şekil 1.2:</b>  | Dünyada ve Türkiye’ de 2045 Yılına Ait Öngörülen Diyabet Hasta Sayısı (Milyon) Şeması. 6                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Şekil 1.3:</b>  | Dexcom CGM Sistem Şeması. 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Şekil 1.4:</b>  | FreeStyle Libre 3 Sürekli Glikoz Monitörü Şeması. 10                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Şekil 1.5:</b>  | Insulet Omnipod 5 Şeması. 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Şekil 1.6:</b>  | Know Labs'ın İnvaziv Olmayan Glikoz Monitörünün Bir Görüntüsünün Şeması. 10                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Şekil 1.7:</b>  | Minimed 780G İle Guardian 4 Sensörünün Şeması. 11                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Şekil 2.1:</b>  | Sensörlerin Doğrudan Cilde Uygulanması; a) Dövme b) Epidermal Mikroakışkan Elektrokimyasal Tespit Sistemi c) Terdeki Alkolü Tespit Eden Giyilebilir Dövme Tabanlı İyontoforetik-Biyosensör Sistemi. d) Pasif Kablosuz Kapasitif Sensor e) Giyilebilir Cihazlar İçin Biyosensör Gelişiminin Başlangıçtan Günümüze Tarihçesi. 16 |
| <b>Şekil 2.2:</b>  | İnvazif Olmayan Vücut Sıvısı Terden Glikoz Ölçümü Sağlayan Sensör Sistemi. 17                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Şekil 2.3:</b>  | Diyabetle İlgili Nefes Biyobelirteçleri. 18                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Şekil 2.4:</b>  | Glikoz Ölçümü Sağlayan Aparatın Dış Minesine Konularak İnvazif Olmayan Vücut Sıvısı Tükürük ile Ölçümü. 18                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Şekil 2.5:</b>  | Batı Ontario Üniversitesinden Zhang’ ın Laboratvarında Geliştirilen Lens Sensörü. 21                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Şekil 2.6:</b>  | 10 µL Sulu Glikoz (1 mg/dL) Eklemeden Öncesi (sağda), Eklendikten sonrası (solda) LCSM Görüntüsü. 21                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Şekil 2.7:</b>  | Google ve Novartis Tarafından Geliştirilen Akıllı Kontakt Lens. 22                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Şekil 2.8:</b>  | İnvazif Vücut Sıvısı Kan Numuneleri ile İnvazif Olmayan Elektrokimyasal Metod ile Sürekli Glikoz Ölçüm Metodlarının Karşılaştırılması. 24                                                                                                                                                                                      |
| <b>Şekil 2.9:</b>  | Glikoz İzleme Sınıflandırma Tablosu. Bu Sınıflandırmada Sadece İnvazif Olmayan Optik Yöntemler Gri Renkle Arka Planda Gösterilmiştir. 27                                                                                                                                                                                       |
| <b>Şekil 2.10:</b> | Sürekli Glikoz İzleme Sistem Şeması. 30                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Şekil 2.11:</b> | Kan Şekeri Ölçümü İçin Kağıt Tabanlı Yama Biçiminde Sensör. 31                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Şekil 2.12:</b> | Beomjoon Kim ve Ekibi Tarafından Yapılan Araştırmadan Elde Edilen Bulguların Resmi. 31                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Şekil 2.13:</b> | Glikoz Düzeyini İnsan Terinden Ölçen Sensör Yama. 32                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Şekil 2.14:</b> | Glikoz Düzeyini Kağıt Temelli Cihaz ile Ölçen Tek Kullanımlık Sensör Yama. 33                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Şekil 2.15:</b> | Glikoz Düzeyini Ölçen Tek Kullanımlık Sensör Şema. 33                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Şekil 2.16:</b> | R-QDs @ SiO <sub>2</sub> @ g-QDs @ APBA Ratiometrik Floresans Probenin ve Glikoz Algılama Mekanizmasının Hazırlanmasının Şematik Gösterimi. 34                                                                                                                                                                                 |
| <b>Şekil 2.17:</b> | (B) / S, N GQD'lerin Hazırlanmasının Şematik Gösterimi. 38                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Şekil 2.18:</b> | (B) / S, N-GQDs Nanosensörün Fonksiyonel Mekanizması. 39                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Şekil 2.19:</b> | BG (Blood Glucose) Kandaki Sensörlerin Sınıflandırılması. 39                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 3.1:</b>  | BODIPY Bileşiğinin Kimyasal Yapısı.                                                                                                                                                                                                                                                                    | 42 |
| <b>Şekil 3.2:</b>  | BODIPY Bileşiğin Sentezi.                                                                                                                                                                                                                                                                              | 44 |
| <b>Şekil 3.3:</b>  | BODIPY Boyalarının Tarihsel Gelişimi.                                                                                                                                                                                                                                                                  | 47 |
| <b>Şekil 3.4:</b>  | 4, 4-Difloro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasenin Çekirdek Yapısının (BODIPY, solda). BODIPY Anahtar Kelimesi ile SciFinder-n.cas.org’ dan Araştırılmış Referanslar (sağda).                                                                                                                                | 48 |
| <b>Şekil 4.1:</b>  | Glikoz Tespitine Yönelik Genel Bakış Şeması.                                                                                                                                                                                                                                                           | 53 |
| <b>Şekil 5.1:</b>  | Jablonski Diyagram Şeması.                                                                                                                                                                                                                                                                             | 58 |
| <b>Şekil 6.1:</b>  | 4, 4’-Difloro-8-(4-iodo)-fenil-1, 3, 5, 7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (Iyodo-BODIPY) Bileşiğine Ait Sentez Şeması (Bileşik 1)                                                                                                                                                             | 62 |
| <b>Şekil 6.2:</b>  | Difloro-1, 3, 7, 9-tetrametil-10-4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2 Dioxaborolan-2-yl fenil-etinil-fenil-dipirolo-1, 3, 2-diazoborinin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik2).                                                                                                                                      | 63 |
| <b>Şekil 6.3:</b>  | 4-4-5, 5-Difloro-1, 3, 7, 9-tetrametil-dipirolo-1, 3, 2-Diazoborinin-10-yl fenil-etinil-fenil boronik asit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3).                                                                                                                                                            | 65 |
| <b>Şekil 7.1:</b>  | İyodo BODIPY, Bileşik 2 ve Bileşik 3 Moleküllerinin Sentez Şeması                                                                                                                                                                                                                                      | 67 |
| <b>Şekil 7.2:</b>  | Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) bileşiğine ait FT-IR spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                               | 68 |
| <b>Şekil 7.3:</b>  | Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                   | 68 |
| <b>Şekil 7.4:</b>  | Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                     | 69 |
| <b>Şekil 7.5:</b>  | Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                    | 70 |
| <b>Şekil 7.6:</b>  | Bileşik 1 Bileşiğinin <sup>11</sup> B-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                                   | 70 |
| <b>Şekil 7.7:</b>  | Bileşik 1 Bileşiğinin <sup>19</sup> F-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                                   | 71 |
| <b>Şekil 7.8:</b>  | Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) Bileşiğinin UV-vis Spektrumu (CHCl <sub>3</sub> , 1x10 <sup>-5</sup> M).                                                                                                                                                                                                      | 71 |
| <b>Şekil 7.9:</b>  | Bileşik 2 ve Bileşik 3 Moleküllerine Ait FT-IR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                              | 72 |
| <b>Şekil 7.10:</b> | Bileşik 2 Molekülüne Ait Kütle (MALDI-TOF) Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                                  | 73 |
| <b>Şekil 7.11:</b> | Bileşik 3 Molekülüne Ait Kütle (MALDI-TOF) Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                                  | 73 |
| <b>Şekil 7.12:</b> | Bileşik 2 Molekülüne Ait CDCl <sub>3</sub> İçerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                    | 74 |
| <b>Şekil 7.13:</b> | Bileşik 2 Molekülüne Ait CDCl <sub>3</sub> İçerisinde <sup>11</sup> B-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                   | 74 |
| <b>Şekil 7.14:</b> | Bileşik 2 Molekülüne Ait CDCl <sub>3</sub> İçerisinde <sup>19</sup> F-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                   | 75 |
| <b>Şekil 7.15:</b> | Bileşik 3 Molekülüne Ait CDCl <sub>3</sub> İçerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                    | 76 |
| <b>Şekil 7.16:</b> | Bileşik 3 Molekülüne Ait CDCl <sub>3</sub> İçerisinde <sup>11</sup> B-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                   | 76 |
| <b>Şekil 7.17:</b> | Bileşik 3 Molekülüne Ait CDCl <sub>3</sub> İçerisinde <sup>19</sup> F-NMR Spektrumu.                                                                                                                                                                                                                   | 77 |
| <b>Şekil 7.18:</b> | a, b) Bileşik 2 ve Bileşik 3 Moleküllerinin Farklı Çözücülerde Aynı Konsantrasyondaki UV-Vis Spektrumları. c, d) Bileşik 2 ve Bileşik 3 Farklı Çözücülerde Aynı Konsantrasyondaki Floresans Spektrumları, (Konsantrasyon 10 µM, Bileşik 2 λ <sub>ex</sub> :495 nm, Bileşik 3 λ <sub>ex</sub> :470 nm). | 79 |
| <b>Şekil 7.19:</b> | a, b) Etanol İçerisinde Hazırlanan Bileşik 2 ve Bileşik 3 Moleküllerinin Farklı Konsantrasyondaki UV-Vis Spektrumları.                                                                                                                                                                                 | 81 |
| <b>Şekil 7.20:</b> | Etanol İçerisinde Hazırlanan Bileşik 2, Bileşik 3 ve Bileşik 3+ Glikoz Karışımının Floresans Ömürleri                                                                                                                                                                                                  | 82 |
| <b>Şekil 7.21:</b> | Bileşik 3’ e Farklı Miktarlarda Glikoz Çözeltileri İlavesi ile Elde                                                                                                                                                                                                                                    | 84 |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                    | Edilen Floresans Spektrumları a) 10 $\mu$ L ile b) 100 $\mu$ L ilave edilmiş Glikoz Çözeltileri PBS (Fosfat tamponunda) pH değeri=7.43 ( $\lambda_{ex}$ =495 nm).                                                                                                                                                                      | 83 |
| <b>Şekil 7.22:</b> | a) PBS' de Hazırlanan Bileşik 3 'ün Kademeli Olarak Azalan Konsantrasyonla Glikoz Eklenmesinden Sonra Floresans Emisyon Yanıtları, b) Bileşik 3 ile Glikoz Konsantrasyonu Arasındaki Doğrusal ilişki, c) Benesi-Hildebrand Grafiği ve d) EtOH İçerisindeki Bileşik 3+ Glikoz Komplekslerinin Job's Grafiği ( $\lambda_{ex}$ = 495 nm). | 84 |
| <b>Şekil 7.23:</b> | Glikoz Molekülünün Bileşik 3 ile Önerilen Etkileşim Mekanizması.                                                                                                                                                                                                                                                                       | 86 |
| <b>Şekil 7.24:</b> | Bileşik 3' e a) 10 $\mu$ L ve b) 100 $\mu$ L 1 M Farklı Miktarlarda Eklenen PBS' te Çözünmüş Sakkarit Çözeltileri ( $\lambda_{ex}$ =495 nm).                                                                                                                                                                                           | 87 |
| <b>Şekil 7.25:</b> | (10 $\mu$ m EtOH İçerisinde Bileşik 3' ün) Glikoz, Galaktoz, Fruktoz ve Sorbitol Gibi Çeşitli Sakkaritlerin Eklenmesiyle Floresans Emisyon Şiddetlerindeki Değişiklikler ( $\lambda_{ex}$ =495 nm).                                                                                                                                    | 88 |
| <b>Şekil 7.26:</b> | Bileşik 3' e İlave Edilen Olan Farklı pH' lardaki PBS' te Hazırlanmış 1 M Glikoz Çözeltilerinin İlavesi Sonrası Elde Edilen Karışımlara Ait Floresans Spektrumu.                                                                                                                                                                       | 89 |
| <b>Şekil 7.27:</b> | Bileşik 3' e farklı pH' lardaki PBS tamponunda hazırlanan 1 M çözeltilerinin ilavesi sonrası elde edilen floresans yanıtlarına ait floresans spektrumu.                                                                                                                                                                                | 89 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                         | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Tablo 1.1:</b> 2000 ve 2030 Yıllarına Ait Diyabet Hasta Sayılarına İlişkin Tablo                                                                     | 4                   |
| <b>Tablo 1.2:</b> 2000, 2030 ve 2045 Yıllarına Ait Diyabetin En Çok Görüldüğü 10 Ülke                                                                   | 5                   |
| <b>Tablo 1.3:</b> 2010 Yılına Ait Diyabetin En Çok Görüldüğü 3 Ülke                                                                                     | 5                   |
| <b>Tablo 1.4:</b> Diyabetle İlgili Araştırma Nobel Ödülleri Tablosu.                                                                                    | 8                   |
| <b>Tablo 2.1:</b> Diyabet Nefes Biyobelirteçleriyle Örtüşen Nefes Biyobelirteçlerinin Olduğu Hastalıklar Tablosu                                        | 18                  |
| <b>Tablo 2.2:</b> Sağlıklı Bireyler ile Diyabetli Olan Hastalardan Alınan Vücut Sıvılarından Ölçülen Glikoz Miktarları ile pH Değerlerine İlişkin Tablo | 25                  |
| <b>Tablo 2.3:</b> Mevcut Yöntem ile Boronik Asit Bazlı Floresan Nano Algılama Yöntemi Arasında Karşılaştırma.                                           | 34                  |
| <b>Tablo 2.4:</b> Glikoz Tayini İçin Çeşitli Biyosensörlerin Karşılaştırılması                                                                          | 36                  |
| <b>Tablo 2.5:</b> Glikoz İçin Bazı İnvazif Olmayan Biyosensörlerin Özellikleri ve Floresans Yöntemlerin Karşılaştırılması                               | 37                  |
| <b>Tablo 7.1:</b> Etanol İçerisinde Hazırlanan Bileşik 2 ve Bileşik 3' ün Fotofiziksel Özellikleri                                                      | 78                  |

# 1. GİRİŞ

Sensör teknolojisi ile diyabeti yönetmek son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır. Günümüzde, şeker ölçümünü kolaylaştıran, hekimlere ve hastalara rutin parmaktan alınan kan numunesindeki şeker değerlerinden ve şeker günlüklerinden çok daha fazla veri sağlayan teknolojiler ön plana çıkmaktadır. Hastaların gerçek kullanım verilerinin değerlendirildiği bir çalışmaya göre sensör teknolojisi kullanan hastalar tavsiye edilen günlük şeker ölçümünün beş katı kadar ölçüm yapabilmektedirler [1].

Yeni sensör teknolojilerinin sunduğu avantajlar arasında yazılımları aracılığıyla bilgisayarlara kolayca aktarılabilen uygulamalar yer almaktadır. Böylece kolay anlaşılır, daha hızlı yorumlanabilir olması hekimin klinik tedavisi için son derece önemlidir. Kısa bir sürede hekimlerin kapsamlı bir veriyi yorumlaması ve uygun tedavi kararlarını vermesine yardımcı olacak bu veriler aynı zamanda hastalar tarafından da kolaylıkla anlaşılabilir durumdadır. Bu sayede hastalar beslenme, egzersiz ve insülin gibi konulardaki hareketlerinin glikoz miktarının/düzeyinin üzerindeki etkisini daha iyi anlayabilmektedirler [1]. Glikoz miktarının/düzeyinin tespiti, klinik tıpta ve gıda endüstrisinde özellikle diyabet tanısında önemli bir yere sahiptir. Son yıllarda elektrokimyasal enzimatik temele dayanmayan glikoz sensörleri, glikoz seviyesini büyük bir hassasiyet ile tespit etmek için yoğun ilgi görmektedir [2].

Gelecekteki araştırmaların, farklı vücut sıvılarında glikoz derişimini belirleyebilecek minimal ve taşınabilir cihazlara yerleştirilebilen sensörlerin geliştirilmesi üzerine olacağı düşünülmektedir [3]. Geliştirilecek dayanıklı ve vücuda entegre edilebilen biyosensör teknolojileri ile glikoz seviyesi hızlı ve doğru bir şekilde sürekli olarak takip edilebilecektir.

Enzim temelli biyosensörlerde kullanılan enzimlerin çabuk bozunmasından dolayı tekrar tekrar kullanılabilirlikleri sınırlıdır, ayrıca kararlılıklarını da koruyamadıkları için bu sensörlerin yerine diyabet hastalığının erken teşhisinde enzimatik olmayan glikoz sensörleri daha çok tercih edilmektedir [4].

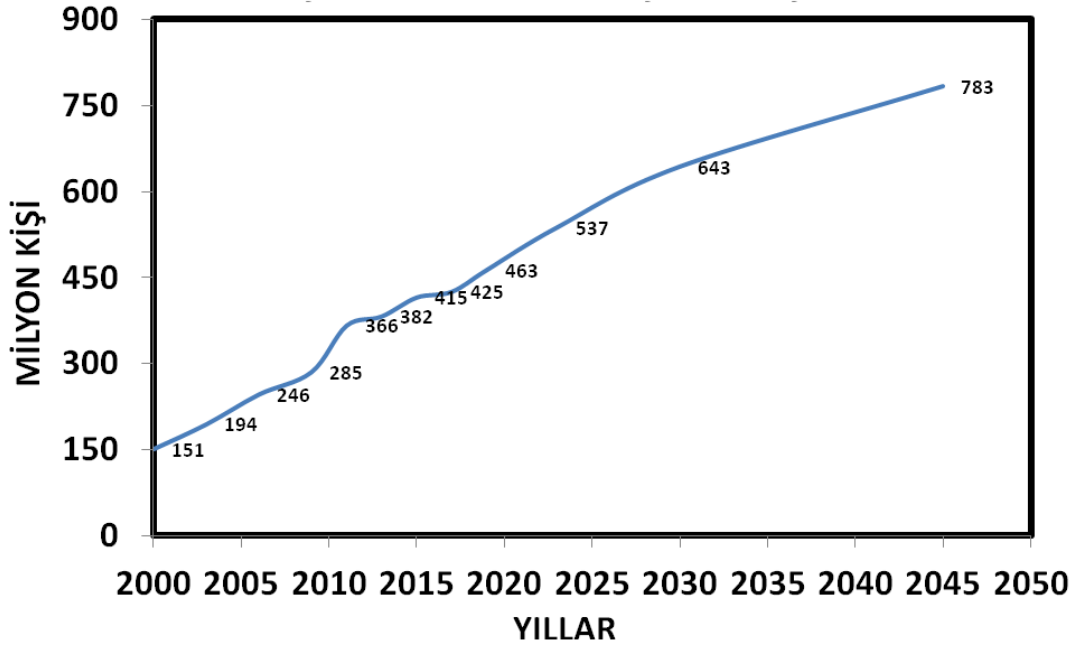
Önerilen bu tez ile, glikoz tayini için enzimatik olmayan, ucuz, basit ve seçici bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu yöntemin mevcut laboratuvar dışı sistemler

olarak adlandırılan bakım noktası (points of care diagnostic, POCD) cihazlarına alternatif olacağı düşünülmektedir.

Gerçekleştirilen tez çalışmasının amacı mümkün olduğu kadar hassas, geniş çalışma/ölçüm aralığına sahip, ekonomik, kararlı, tekrarlanabilir ve enzim içermeyen bir glikoz sensör sistemini geliştirmektir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre, dünyada diyabet hasta sayısının günden güne arttığı ve bu sayının gelecekte 2040 yılında 643 milyonu aşacağı öngörülmektedir [5]. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tahminlerine göre; 2045 yılından % 46' lık bir artışla her 8 yetiştikten birinin, diyabetli olacağı ve diyabetli hasta sayısının 700 milyonu aşacağı ve yaklaşık olarak 783 milyon kişinin diyabetli olacağı öngörülmektedir [6]. Diyabet konusunda yapılan son incelemelere göre; obezitenin hızla arttığı gibi sağlıkta yaygın olan eşitsizlikler nedeniyle dünya çapında diyabet hastalarının sayısının 2050 yılına kadar iki kattan daha fazla artacağı ve bu durumun endişe verici boyutlarda olduğunu göstermektedir. 2021 yılı verilerinin incelendiği bir çalışmaya göre dünyada 529 milyon diyabet hastası olup; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2023 yılı verilerine göre; bu sayının günümüzde yaklaşık 537 milyon yetişkin (2-79 yaş aralığı) kişinin diyabetle yaşadığı tespit edilmiştir. 2010 yılında 326 milyon olan bu sayının 2019 yılında 463 milyona ulaştığı; 2030 yılında 643 milyon olacağı, 2045 yılında 783 milyona ulaşacağı ve 2050 yılında 1.3 milyarı aşacağı öngörülmektedir. Önümüzdeki 30 yıl içinde hiç bir ülkenin diyabet oranında azalma görülmesi beklenmemektedir. Lancet dergisinde yayınlanan Washington Üniversitesi Sağlık Ölçüm ve Değerlendirme Enstitüsünün yaptığı araştırmanın bulgularını endişe verici olarak değerlendiren uzmanlar, diyabetin küresel olarak çoğu hastalığı geride bıraktığı, insanlar ve sağlık sistemleri için önemli bir tehdit oluşturduğu uyarısında bulunmuştur. Araştırmacılar, diyabet vakalarının çoğunun obezite ile bağlantılı ve önlenabilir tip 2 diyabet olduğunu belirtmektedir [6]-[9]. Diyabet hastalığının giderek yaygınlaştığı dikkate alındığında, halen ülkemizde 20 yaş ve üzeri her 100 kişiden en az 15' inin diyabetli olduğu ön düşünülmektedir. Türkiye Avrupa' da diyabet sıklığının en çok olduğu ve en fazla diyabetli hastanın yaşadığı ülkelerden biridir. Tahminlere göre, Türkiye, 2045 yılı itibarıyla dünyada en yüksek diyabetli nüfus barındıran ilk 10 ülke arasına girecektir. Günümüzde modern hayata bağlı olarak kentsel yaşam tarzında insanların daha az enerji harcaması, daha fazla yiyecek tüketmesi diyabet hastalığına neden olmaktadır.

Bunun neticesinde obezite/şışmanlık artmakta, yetişkinlerde gözlenen ve ana sebebin insülin direnci olan tip 2 diyabet sıklığı, tüm dünyada hızla artmaktadır. Bu artışın diğer başlıca nedenleri nüfus artışı ve dünyada ortalama ömrün uzaması gösterilebilir. Tip 2 diyabet geçmişte yetişkinlerde sorun teşkil ederken; artık günümüzde daha erken yaşlarda hatta çocukluk dönemlerinde görülmeye bağlamıştır [8]. Diyabet verileri, pek çok sağlık sorununa yol açabileceği gibi; diyabetin bir toplum halk sağlığı sorunu olduğuna işaret etmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu' nun (IDF) diyabet istatistiklerine bakıldığında; dünyadaki erişkin nüfusun % 10,5' i diyabet hastası olup; hastalığın gelir seviyesine bağlı olarak değiştiği, düşük ve orta gelirli bireylerde hastalığın daha fazla gözleendiği tespit edilmiştir. IDF raporu ayrıca diyabetli erişkinlerin neredeyse yarısına yakın kısmına (% 49,1) tanı konulmadığını ve bunun da ciddi hastalıklara ve erken ölümlere yol açabileceği tahmin edilmektedir. Diyabet sıklığı dünyanın farklı yerlerinde değişiklik göstermektedir. Çin ve Japonya gibi ülkeleri içeren Batı Pasifik bölgesi, diyabetli hastaların tahmini olarak 138 milyon erişkin ile en fazla diyabetli hasta oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık Afrika, 19 milyon diyabetli hasta sayısı ile en düşük diyabet yaygınlığına sahip bir ülkedir. Diyabet istatistikleri bu hastalığın artışının pandemi boyutlarında olduğunun göstermektedir **Şekil 1.1**. Diyabet vakalarının sayısındaki yıllık artışın yaklaşık % 9 olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum kontrol altına alınmadığı takdirde bu durum küresel bir sağlık krizine yol açabileceği öngörülmektedir [10]. Kandaki glikoz seviyesi insan sağlığı için önemli bir belirteçtir ve bu seviyenin insan vücudundaki organların ve dokuların korunması için belirli seviyede tutulması gerekir. Bu nedenle glikozun kantitatif tayini klinik tanılarda, gıda ve ilaç endüstrisinde oldukça önemlidir. Bu konuda yapılacak ilerlemeler diyabet hastalarının yaşam kalitelerinin artırılmasında önemli bir katkı sağlayacaktır [11].



**Şekil 1.1:** Dünyada yıllara göre diyabetli hasta sayılarının şeması.

Türkiye’ de ve Dünyada diyabet oranlarına ilişkin çalışmalar incelendiğinde; 2000-2030 yıllarına bakıldığında diyabetli kişi sayısında ciddi bir artış olduğu gözlenmektedir **Tablo 1.1**. 2000 yılında diyabet ile ilgili yapılan tahminlerde 2030 yılında dünya genelinde 643 milyon kişinin hastalıktan etkileneceği, Türkiye’ de ise bu sayının 2030 yılında yaklaşık 10.8 milyona ve 2045 yılında 13.3 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Ayrıca; 2000-2030 yıllarında dünyada diyabetin en sık görüldüğü 10 ülkeye ait çalışmalarda Hindistan’ da 2000 yılında diyabetli hasta sayısı 32.7 milyonda iken 2030 yılında bu sayının 92.9 milyon hastaya ulaşacağı öngörülmektedir **Tablo 1.2**. 2010 yılında diyabetin en fazla görüldüğü 3 ülke sırasıyla; Hindistan, Çin ve ABD ülkeleri olarak tespit edilmiştir **Tablo 1.3**. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine bakıldığında her yaş gruplarında diyabette ciddi bir artış olduğu tespit edilmiştir [9]-[12], [16].

**Tablo 1.1:** 2000-2030 yıllarına ait diyabet hasta sayılarına ilişkin tablo [9], [12], [16].

|                | 2000        | 2030        |
|----------------|-------------|-------------|
| <b>Dünya</b>   | 151,000,000 | 643,000,000 |
| <b>Türkiye</b> | 1,834,600   | 10,817,800  |

**Tablo 1.2:** 2000, 2030 ve 2045 yıllarına ait diyabetin en çok görüldüğü 10 ülke [16].

| 2000 yılı    |                                 | 2030 yılı    |                                 | 2045 yılı    |                                 |
|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|
| Ülkeler      | Diyabetli İnsan Sayısı (Milyon) | Ülkeler      | Diyabetli İnsan Sayısı (Milyon) | Ülkeler      | Diyabetli İnsan Sayısı (Milyon) |
| 1. Hindistan | 32,7                            | 1. Çin       | 164.0                           | 1.Çin        | 174.4                           |
| 2. Çin       | 22,5                            | 2. Hindistan | 92.9                            | 2.Hindistan  | 124.8                           |
| 3. U.S.A     | 15,2                            | 3. Pakistan  | 42,8                            | 3. Pakistan  | 62.0                            |
| 4. Pakistan  | 8,7                             | 4. U.S.A     | 34.7                            | 4. U.S.A     | 36.2                            |
| 5. Japonya   | 7,1                             | 5. Endonezya | 23.3                            | 5. Endonezya | 28.5                            |
| 6. Endonezya | 5,6                             | 6. Brezilya  | 19,2                            | 6. Brezilya  | 23.2                            |
| 7. Rusya     | 4,6                             | 7. Bangladeş | 16,8                            | 7. Bangladeş | 22.2                            |
| 8. Brezilya  | 3,3                             | 8. Japonya   | 10,5                            | 8. Mısır     | 19.9                            |
| 9. Mısır     | 3,3                             | 9. Mısır     | 13,7                            | 9. Türkiye   | 13.3                            |
| 10. İtalya   | 3,1                             | 10. Türkiye  | 10.8                            | 10. Japonya  | 10.1                            |

**Tablo 1.3:** 2010 yılına ait diyabetin en çok görüldüğü 3 ülke.

| Ülkeler      | Diyabetli İnsan Sayısı (Milyon) |
|--------------|---------------------------------|
| 1. Hindistan | 50,8                            |
| 2. Çin       | 43,2                            |
| 3. ABD       | 26,8                            |

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde her yaş grubu incelendiğinde önümüzdeki yıllarda tüm yaş gruplarında şeker hastalığının artacağı öngörülmektedir. Bu artış özellikle gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş gruplarında hastalığın ciddi oranda artacağını göstermektedir.

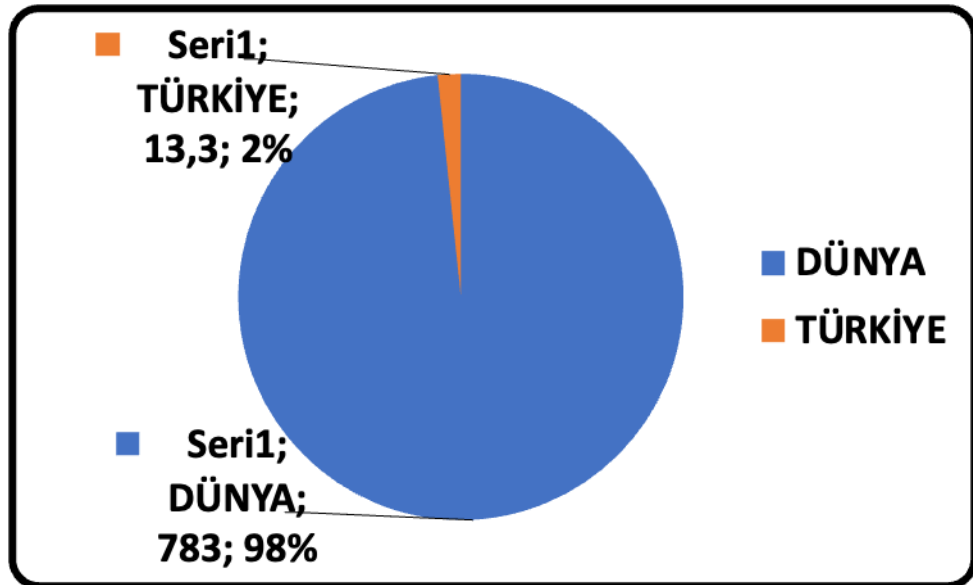
Türkiye’ de kadın ve erkek nüfus istatistikleri incelendiğinde; yaş gruplarına göre ayrı ayrı şeker hastalığı ve prediyabet görülme oranı 55 yaş altında; özellikle erkeklerde nüfusun % 12,5-14,5’ luk kısmı ile prediyabet oranı artış gösterirken, 55 yaş üst kadın nüfusunda ise prediyabetik kısmı daha fazla orandadır. İlerleyen yaşlarda diyabet oranı hem kadın hem de erkeklerde daha fazla artmakla beraber 55 yaş altı kişilerde tam tersine erkeklerde hastalık oranı kadınlara göre daha fazladır [11], [12].

IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) 2019 yılı istatistiklerine göre;

- Dünyada her 11 kişiden 1’ i (463 milyon kişi) diyabetlidir.

- Diyabetli hastaların yaklaşık yarısı (232 milyon) hala tanı almamış, yani her iki diyabetli hastadan biri hastalığının farkında değildir.
- Küresel sağlık harcamalarının % 10' luk kısmı diyabet hastalığında kullanılması için harcanmaktadır (760 milyar ABD doları).
- Bozulmuş glikoz intoleransının 2-79 yaş aralığında yetişkin sayısının 374 milyon olduğu tahmin edilmektedir (tüm dünyada bu yaş grubu için yaklaşık olarak 13 kişiden 1 kişi).
- 6 doğumdan 1' i (20 milyon) hamilelik diyabetinden etkilenmektedir.
- 20 yaşın altındaki yaklaşık 1.1 milyon çocuk ve genç şeker hastasıdır.
- Her 8 saniyede bir 1 kişi şeker hastalığı nedeniyle yaşamını yitirmektedir (Yaklaşık 4.2 milyon yetişkin).

Türkiye % 11.1 ile diyabet görülme oranının en yüksek olduğu Avrupa ülkelerinden biridir. Ülkemizde 6.6 milyonun üzerinde diyabet hastası bulunmaktadır. Ülkemizde diyabet hastalığından ölüm oranının en yüksek olduğu Avrupa ülkelerinden biridir. Diyabet ülkemizde toplam yapılan sağlık harcamalarının % 23.8' ini kapsamaktadır. 2045 yılında Türkiye' de 13.3 milyon **Şekil 1.2** diyabetli olacağı ve Türkiye' de yetişkinlerde diyabetin en sık görüldüğü 10 ülkeden biri olduğu tahmin edilmektedir [13], [16].



**Şekil 1.2:** Dünyada ve Türkiye' de 2045 yılına ait öngörülen diyabet hasta sayısı (milyon) şeması.

Dünyada diyabet hızla artmakta olup hastalığın kontrol altına alınabilmesi için şeker hastası insanların, glikoz miktarlarının düzenli şekilde izlenmesine yönelik yeni teknolojilerin araştırılması ve glikoz seviyesinin izlenmesi ayrıca kontrolünün yönetimi kritik bir gereklilik arz etmektedir. Hastaların durumu dikkate alındığında, glikoz izleme teknolojisinin, yöntemlerinin gerekliliği ve ilerleme kaydetmesi son yıllarda oldukça gelişme göstermiştir [5], [9].

Enzimatik glikoz tayininde en önemli endişe, enzimlerin kendine has özelliklerinden kaynaklanan, enzim sensörlerinin kararlılık sorunudur. Enzim bazlı glikoz sensörlerinin üretimleri, depolanmaları ve kullanımları sırasında termal veya kimyasal deformasyona uğramaması gerekmektedir. 40 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda geri dönülemez şekilde zarar görebilir, aynı zamanda 2' den düşük ve 8 den yüksek pH değerleri gibi ortamlar sensöre ciddi zararlar verebilmekte olup enzim aktivitesini hızla kaybetmesine neden olmaktadır. Aynı şekilde yüksek veya düşük nem oranı, depolama koşulları veya ortam şartları da enzim temelli sensörlere ciddi şekilde zarar verebilir. Tüm enzim temelli sensör türleri karmaşık enzimler gerektirir ve dolayısıyla enzimlerin türü ne olursa olsun yapay olarak tasarlanmış biyolojik maddelerin belirsizliğinden sensör sistemleri zarar görebilir. Buna karşılık, biyolojik işlevsel birimleri bulunmayan çoğu enzimatik olmayan sensörler, seri üretim için yapısal basitlik ve kalite kontrolü açısından avantajlıdır [14].

Kandaki glikoz oranının artışıyla birlikte kan şekeri yükselir ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Hiperglisemi ve komplikasyonlarını tedavi etmek için birçok etkili tedavi mevcuttur. Diyabet ve glikoz metabolizmasının ilgili yönleri üzerine yapılan çalışmalar bilimsel araştırmalar için bir zemin oluşturmuştur. 1923 yılından bu yana 10 bilim insanı diyabetle ilgili araştırmalar nedeniyle Nobel ödülü almışlardır **Tablo 1.4**. Diyabetle ilgili olarak yaklaşık 200 yıldır süren çabalar sonucunda olumlu sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir [15].

**Tablo 1.4:** Diyabetle ilgili araştırma nobel ödülleri tablosu [15].

| Yıl  | Kategori | Ödül Alanlar                    | Katkısı                                                                                       |
|------|----------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1923 | İlaç     | F.G. Banting and J.J.R. Macleod | İnsülinin Keşfi                                                                               |
| 1947 | İlaç     | C.F. Cori and G.T. Cori         | Glikojenin katalitik dönüşüm sürecinin keşfi                                                  |
| 1947 | İlaç     | B.A. Houssay                    | Şeker metabolizmasında ön hipofiz lobundan salınan hormonların rolünün keşfi                  |
| 1958 | Kimya    | F. Sanger                       | Proteinlerin yapısı özellikle de insülin üzerinde çalışma                                     |
| 1971 | İlaç     | E.W. Sutherland                 | Hormonların etki mekanizmalarına ilişkin keşifler                                             |
| 1977 | İlaç     | R. Yalow                        | Peptit hormonları için radyoimmünoanalizlerin geliştirilmesi                                  |
| 1992 | İlaç     | E.H. Fischer and E.G. Krebs     | Biyolojik düzenleyici bir mekanizma olarak tersinir protein fosforilasyonuna ilişkin keşifler |

Diyabet hastalığından dolayı ölen hasta sayıları incelenmiş olup; IDF (Uluslararası Diyabet Atlası) verilerinde bakıldığında; Türkiye’ de 2011 yılında diyabet hastalığından dolayı ölenlerin sayısı 31.931 iken, 2021 yılında bu sayı artış göstererek 83.221’ e ulaşmıştır. Önümüzdeki yıllarda yaklaşık olarak 10 yıllık periyotlarda ölüm oranlarının 3 kat artacağı öngörülmektedir. Dünya genelinde diyabet hastalığından dolayı 2011 yılında ölenlerin sayısı 4.6 milyon iken 2021 yılında bu sayı 6.7 milyona yükselmiştir.

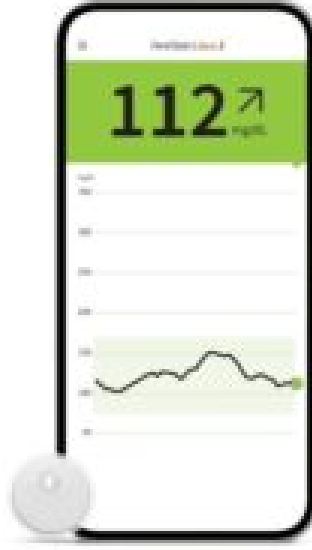
Bozulmuş Glikoz Toleransı Impaired Glucose Tolerance (IGT), Türkiye’ de 2000 ile 2045 yılları arasında yapılan araştırmalarda artış göstermiştir. 2011 yaklaşık 3.1 milyon olan IGT, 2021 yılında 4.3 milyon iken 2030 yılında 4.7 milyona ve 2045 yılında yaklaşık olarak 5.3 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet hastalığı için yapılan sağlık harcamaları 2021 yılında yaklaşık olarak 9.4 milyon dolar iken, 2030 yılında 10.5 milyon dolara ve 2045 yılında 11.7 milyon dolara kadar çıkacağı tahmin edilmektedir. Diyabet hastalığının komplikasyona neden olduğu hastalıklarda da artış gözlenmektedir. Örneğin kalp krizi riskinin artışının % 2.1 oranda etkileyeceği düşünülmektedir. Bozulmuş Glikoz Toleransı Impaired Glucose Tolerance (IGT), Dünyada 2000 ile 2045 yılları arasında yapılan araştırmalarda artış göstermiştir. 2011 yaklaşık 280 milyon olan IGT, 2021 yılında 541 milyon iken 2030 yılında 622 milyona ve 2045 yılında yaklaşık olarak 730 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet hastalığı için yapılan sağlık harcamaları 2011 yılında yaklaşık olarak 465 milyona, 2021 yılında yaklaşık olarak 966 milyon dolar iken, 2030

yılında 1.02 milyar dolara ve 2045 yılında 1.05 milyar dolara kadar çıkacağı tahmin edilmektedir [16].

Diyabet İçin İleri Teknolojiler ve Tedaviler, Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) 2024 yılında yapılmış bir konferansta; diyabet alanını ilerletmeye yönelik yeni çalışmaları ve teknolojileri paylaşmışlardır. Dexcom, Abbott, Medtronic ve daha fazlası bu yönde katkıda bulunurken, bazı yeni teknolojiler de ön plana çıkmaktadır. Dexcom; bir sensör, okuyucu, akıllı telefon, akıllı saat ve aplikatörden oluşmaktadır **Şekil 1.3**. Dexcom' un doğrudan izleme özelliği, Abbott, CGM ve GLP-1 (Glukagon Peptid-1) kombinasyonunun diyabet bakımını artırabileceği **Şekil 1.4**, Roche Diyabet Bakımı ve yeni CGM' nin tanıtımı, Insulet Omnipod 5' in standart pompa terapisine üstünlük gösterdiği **Şekil 1.5**, Know Labs, invaziv olmayan CGM' yi geliştirmeye devam ettiği **Şekil 1.6**, Medtronic'in MiniMed 780G' sinin tüm dünyada iyi performans gösterdiği **Şekil 1.7**, tespit edilmiştir [17].



**Şekil 1.3:** Dexcom cgm sistem şeması.



**Şekil 1.4:** FreeStyle libre 3 sürekli glikoz monitörü şeması.



**Şekil 1.5:** Insulet omnipod 5 şeması.



**Şekil 1.6:** Know Labs'ın invaziv olmayan glikoz monitörünün bir görüntüsünün şeması.



**Şekil 1.7:** Minimed 780G ile guardian 4 sensörünün şeması [17].

Bu tez çalışmasında enzimatik sensörlerin dezavantajlarından dolayı enzimatik olmayan glikoz sensör platformlarının geliştirilmesi hedeflenmektedir. Diyabet hastalarının glikoz seviyesinin belirlenmesi için düşük tayin ve belirleme sınırlarına sahip, geniş bir lineer aralıkta ölçüm yapmaya olanak sağlayan ekonomik bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmektedir.

### **1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği**

Diyabet hastalığının oranı gittikçe artmakta olup; hastalığın erken evrede ve hastaya acı vermeden teşhis edilmesi önem kazanmıştır. Hastalığın teşhisi için bir çok alanda kullanılan sensör teknolojileri diyabet hastalığının teşhisi açısından oldukça olumlu sonuçlar vermektedir. Bu tez çalışmasında enzimatik sensörlerin dezavantajlarından dolayı enzimatik olmayan glikoz sensör platformlarının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen verilerle diyabet hastalığının glikoz seviyesinin belirlenmesi için düşük tayin ve belirleme sınırına sahip, geniş bir lineer aralıkta ölçüm yapmaya olanak sağlayan ekonomik bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı olabildiğince hassas, geniş çalışma/ölçüm aralığına sahip, ekonomik, kararlı, tekrarlanabilir ve enzim içermeyen bir glikoz sensör sistemini geliştirmektir. Tez kapsamında elde edilen sensör platformu ile bu amaç başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir.

## 2. DİYABET

Kronik hastalıkların giderek artması insanların hayat kalitesini kısıtlamakta olup, ciddi oranda organlarda hasarlara neden olmaktadır. Bu kronik hastalıklardan bir tanesi de şeker hastalığı olup; diyabet hastalarının sayısında gelecek yıllarda çok önemli oranda artış olması tahmin edilmektedir.

Diyabet, pankreasın yeterli miktarda insülin üretmemesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması durumunda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Diyabet halk arasında şeker hastalığı olarak da bilinir. Genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerden dolayı oluşan diyabet kandaki glikoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle (hiperglisemi) sonuçlanan metabolik bir rahatsızlıktır. Vücutta kan şekerinin düzenlenmesi pek çok sayıda kimyasal madde ve hormonun etkileşimi ile sağlanabilir. İnsülin kan şekerini düzenleyen bir hormon olup pankreasın beta hücrelerinden salgılanmaktadır. Yüksek kan şekeri olarak da adlandırılan hiperglisemi, kontrolsüz diyabetin yangın bir etkisidir. Zamanla vücudun birçok sisteminde, özellikle sinirler ve kan damarlarında ciddi hasarlara yol açmaktadır [18], [5], [19], [20].

Diyabet hastalığının rahat bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için non invazif diğer bir ifade ile girişimsel olmayan teknolojiler kullanımı ile sağlık alanında birçok çalışma ve uygulama tasarlanmaktadır [5].

Diyabet hastalığının izlenmesi açısından; glikoz ölçümü yapan sensör sistemleri geliştirilmiş olup; bireysel ölçüm ve giyilebilir teknoloji olarak kullanım kolaylığı açısından yaygın olarak kullanılmaktadır [5]. Ayrıca paper based(kağıt bazlı) sensörler ve akıllı telefon uygulamalarına dayalı yöntemler de araştırılıp geliştirilmektedir.

### 2.1. Diyabetin Tipleri

Diyabet hastalığı Tip 1, Tip 2 ve Gestational Diabetes Mellitus (Gebeliğe Bağlı Şeker Hastalığı) ve diğer nedenlere bağlı olmak üzere dört çeşittir [5], [8], [21], [22]. Diyabetli hastaların % 80-90' lık bölümünü tip 2 diyabetli hastalar, % 5-10' luk bölümünü ise tip 1 diyabet hastaları oluşturmaktadır. Tip 1 diyabet zayıf ya da normal kilodaki insanlarda görülen diyabet türüdür. Ayrıca tip 1 diyabet hastalığı

pankreasista insülin üreten hücrelerin doğru çalışmaması sonucu oluşmaktadır. Bu hastalığa yakalanan kişiler insülin üretimi olmadığı için insülin kullanmak zorundadırlar. Tip 1 diyabet gelişiminde genetik yatkınlık ve henüz belirlenememiş, ortaya konulamamış bir çok çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu tip diyabet genelde çocuklar ve ergenlerde daha sık gözlenirken yaşlılarda daha seyrek gözlenmektedir. Tip 1 diyabette insülin yetersiz olduğundan dolayı hasta mutlaka insülin kullanarak tedavisi yapılabilmektedir. Tip 2 diyabet ise genellikle 30-40 yaşından sonra ortaya çıkar diğer bir deyişle erişkinlerde gözlenir. Yaşlanma ile birlikte tip 2 diyabet hastalığında artış görülmektedir. Diyabet hastalığı, önümüzdeki yıllara doğru çocuklarda ve erişkin bireylerde özellikle aşırı kilo artışına bağlı olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu tip hastaların çoğunluğu obezdir. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusu olup; ailede vaka sayıları arttıkça, sonraki nesillerde diyabet hastalığının görülme oranı riski artmaktadır. Yaş, obezite, hareketsiz yaşam ve ailede genetik diyabet yatkınlığı tip 2 diyabetin artışında önemli rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetli hastalar sağlıklı beslenerek, spor aktiviteleri, ve gerekli ilaçlar ile hastalıktan önemli derecede korunabilmektedir. Hastalara ilaç ya da insülin kullanımı önerilir [5], [8]. Gestasyonel diyabet daha önce diyabet olmayan ve hamilelik sırasında ortaya çıkar ve hamile kadınların % 12 ile % 14' lük bölümü etkiler. Genellikle doğumdan sonra hastalığın yok olduğu ama ileride tip 2 diyabet riskinin oluşmasında büyük risk oluşturmaktadır. Gebelik diyabet oluşumunda en önemli risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir.

- Obezite (Vücut Kitle İndeksi (BKİ)  $30 \text{ kg/m}^2$ ) veya fazla kilo (BKİ  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ) olması.
- Ailede diyabet hastalığına genetik yatkınlık (anne, baba veya kardeş).
- Önceki hamileliklerde glikoz yüksekliğinin tespiti.
- İri veya obez bebek doğurma geçmişi.
- Nedeni belirlenemeyen gebelikte bebek kaybı.
- Polikistik Over Sendromu [8], [21], [22].

## 2.2. Diyabet Teşhis Yöntemleri

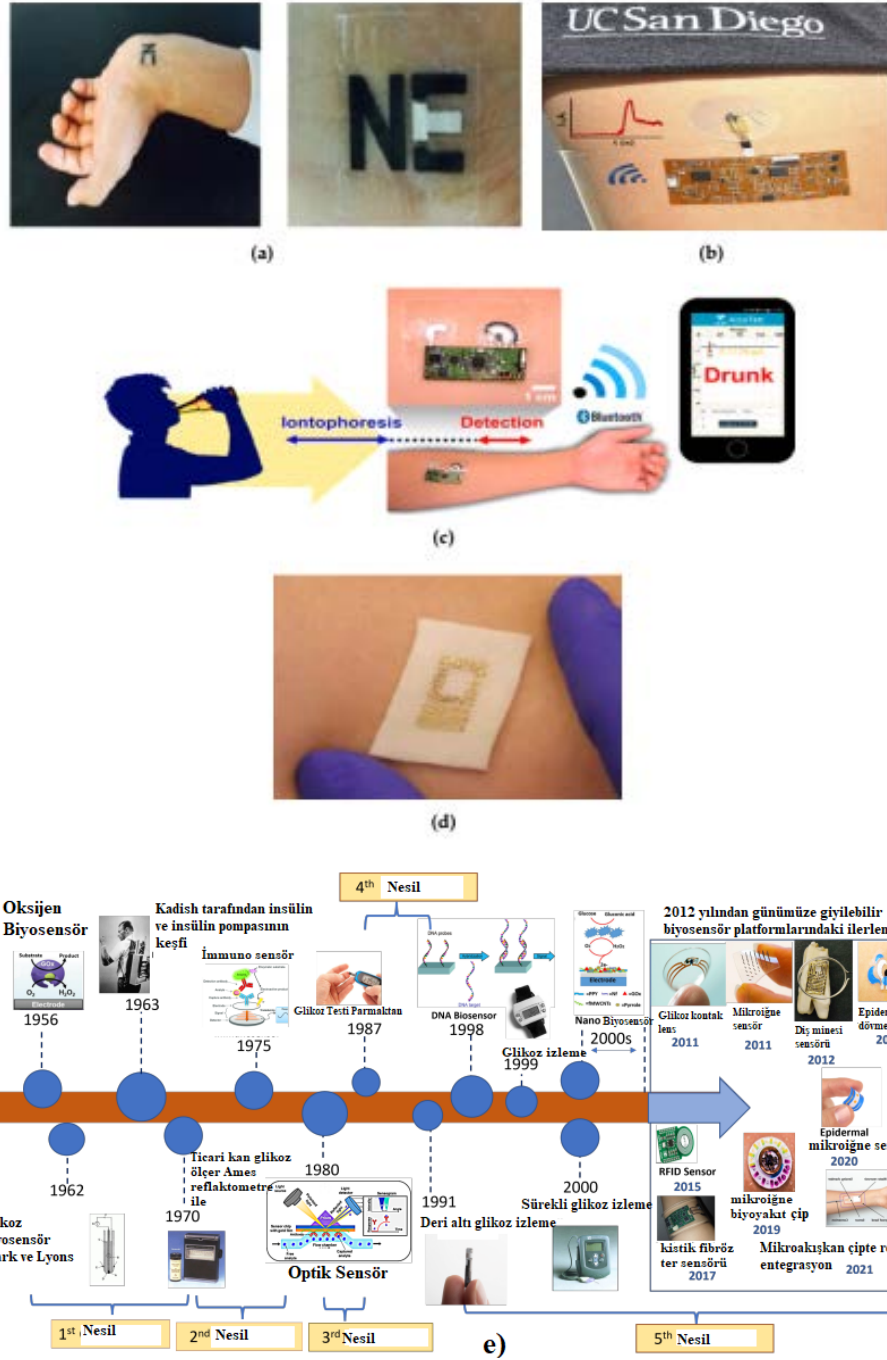
Diyabet teşhisinde glikoz ölçümü temel olarak iki farklı yöntemle yapılmakta olup; ilk yöntemde doğrudan kandan (invazif) ölçüm, ikinci yöntemde ise dışarıdan (non-invasive) ölçüm yöntemi ile yapılmaktadır. Dünya çapında gittikçe artan diyabet hastalığının teşhisi için geliştirilen ilk mevcut glikoz izleme yöntemi invazif, acı veren, zaman alıcı ve hasta bütçesi açısından sürekli bir yük oluşturmaktadır. İnvazif olmayan glikoz izleme/ölçüm teknolojisi yönteminde ise; invazif yöntemin aksine bu konu önemli ölçüde araştırılmış olup invazif yöntemin sınırlamaların üstesinden geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, invazif olmayan glikoz tayini birçok şirket için heyecan verici ve oldukça aranan bir pazarı oluşturmaktadır [23], [5].

Glikoz tayini doğrudan kandan (invazif) ve dışarıdan (invazif olmayan) ölçümler ile yapılabilir. Buna bağlı olarak elde edilen sensörler ile glikoz izleme yapılabilir. Ayrıca bu sensörler vücut sıvılarından alınan numuneler ile glikoz ölçümü kolaylıkla yapılabilir. Diyabetin teşhisi için glikoz miktarının izlenmesi önemli olup; glikoz izleme farklı vücut sıvılarından invazif ve invazif olmayan sıvılar ile yapılabilir. Farklı vücut sıvıları aşağıda belirtilmiştir:

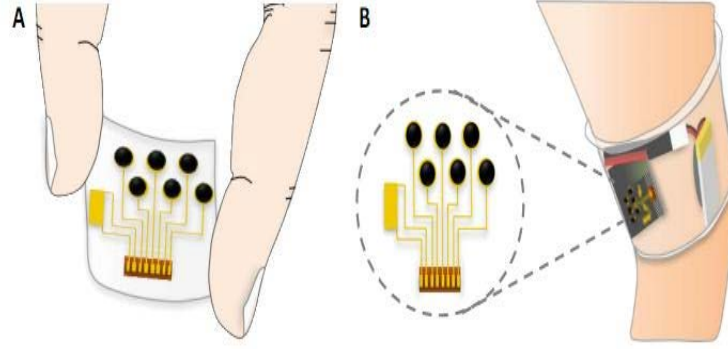
*i) İdrar:* Diyabet, idrarda çok fazla şeker biriktiğinde bulanıklığa neden olabilir. Diğer taraftan; idrarın şekerli ya da meyvemsi kokuda olması diyabet göstergesi olabilir. Diyabet ayrıca böbrek komplikasyonlarına yol açarak idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırabilmektedir. Sık idrara çıkma ve aşırı susama gibi belirtiler olduğunda idrar tahlili ile hastalık takibi yapılabilir. İdrar içeriğinin incelenmesi çok eski yıllardan beri yapılmakta olup, şeker hastalığı ayrıca diğer hastalıklarının teşhis edilmesinde kullanılmakta olup; invazif olmayan bir yöntem olduğundan, diyabet hastalığının teşhisine yönelik olarak kullanılabilir. İdrar içeriği glikoz, proteinler, nitratlarla beraber başka diğer maddeler çözünen bileşenlerden oluşmaktadır. İdrarda bulunan maddelerin veya tuzların miktarının tayini ile hastalığın tanısı kolaylıkla belirlenebilir. İdrar tahlili ile glikoz içeriği belirlenebilir fakat idrar analiziyle diyabetli hastalarda sürekli glikoz takibi/inceleme yapılamamaktadır [24], [5].

*ii) Ter:* Diyabetin görülme sıklığı endişe verici oranda artmakta ve diyabetin yönetilmesi için düzenli glikoz takibi kritik önem arz etmektedir. Mevcutta vücuttaki glikoz, invazif bir kan şekeri testi yöntemiyle ölçülmektedir. Kan şekeri izleme

cihazları, genellikle parmak ucundan alınan ve tek kullanımlık bir test şeridi üzerine yerleştirilen küçük bir kan örneğindeki şeker miktarını ölçmektedir. Bu nedenle ter sensörü tabanlı bir yaklaşım kullanılarak mümkün olan, invazif olmayan sürekli bir glikoz izleme sistemine ihtiyaç duyulmaktadır. Ter, özel doğası nedeniyle invazif olmayan, sürekli izleme uygulamaları için yararlı olan önemli biyosıvılardan biri olarak kabul edilmektedir. Ter, vücut dışında en fazla örnekleme alanına sahip olması, erişiminin basitliği, sınıflandırma cihazının yerleştirilmesinin basitliği ve fizyolojik olarak önemli elektrolitlerin ve metabolitlerin mevcudiyeti ile en serbest şekilde bulunabilen glikoz kaynağıdır. İnsan deneklerinde ter glikozu başarılı bir şekilde ölçülebilmektedir. Terdeki glikoz ile kandaki glikoz arasındaki ilişki de açıkça bu durumu göstermektedir. Ter reaksiyonu hızlı bir şekilde meydana geldiğinden ve ter bezi oldukça vaskülarize olduğundan, ter örneklerinden vücuttaki glikoz seviyeleri tahmin edilebilmektedir. İnsan terindeki glikoz konsantrasyonu 0.06-0.2 mM olması gerekirken; kandaki glikoz konsantrasyonu 3.3-17.3 mM arasında olmalıdır. Bununla birlikte, sıcaklık gibi çevresel parametrelerdeki değişiklikler, deriden kontaminasyon, iyontoferik etki olmadan ara sıra numune alma, düşük üretim hızı; eski numuneler ile yeni numunelerin karıştırılması gibi doğru ter glikozu verilerinin elde edilmesinde önemli zorluklar devam etmektedir. İyi etkileşime rağmen, düşük konsantrasyonu (Kandaki glikozdan yaklaşık 100 kat daha düşük) nedeniyle terde glikoz seviyesinin gözlenmesi son derece zordur ve bu nedenle oldukça hassas cihazlara ihtiyaç duyulmaktadır. Teknoloji, mekanik olarak ciltle uyumludur **Şekil 2.1** ve örneklerin tümü, cilt ile sensörler arasındaki terlemeyi azaltmaya yönelik ilk adım olarak oldukça önemlidir. Ayrıca geçmişten günümüze kadar giyilebilir biyosensör gelişimi **Şekil 2.1 e'** de veilmiştir [25]. Terden algılama yönteminin kullanımı ile invazif olmayan vücut sıvısı terden glikoz ölçümü sağlayan sensör sistemi ile diyabet hastalığının teşhisi sağlanabilmektedir **Şekil 2.2**. Geliştirilen sensör sistemi bileklik şeklinde olup içeriğindeki bluetooth sayesinde kişinin vücut sıcaklığı ölçülebilmekte olup; ayrıca terde bulunan bileşenlerin glikoz, tuzlar ve diğer bileşenlerin konsantrasyonlarının ölçümünü yapabilmektedir [5]. Terden glikoz tayini dışarıdan (non invasive) olmasından dolayı uygun bir yöntem olarak bilinmektedir. Fakat vücutta ter üretimi sıcaklık ve egzersiz ile artmaktadır. Ter üretimi ve kontrolünün sağlandığı çalışmalarla birlikte terden glikoz tayini diğer yöntemlere göre daha avantajlı olabilir [26].



**Şekil 2.1:** Sensörlerin doğrudan cilde uygulanması; a) dövme b) epidermal mikroakışkan elektrokimyasal tespit sistemi c) terdeki alkolü tespit eden giyilebilir dövme tabanlı iyontoforetik-biyosensing sistemi. d) pasif kablosuz kapasitif sensor. e) giyilebilir cihazlar için biyosensör gelişiminin başlangıçtan günümüze tarihçesi [25].



**Şekil 2.2:** İnvazif olmayan vücut sıvısı terden glikoz ölçümü sağlayan sensör sistemi. [5].

iii) Nefes Ölçümü: Çoklu hastalık teşhis potansiyeli, nominal numune işleme gerekliliği ve muazzam numune erişilebilirliği nedeniyle, nefes analizi invazif olmayan diyabet yönetimi için geçerli bir metodolojidir. Ancak verilen nefeste bulunan uçucu organik bileşiklerin VOC (Volatile Organic Compounds) düşük konsantrasyonu ve verilen nefes profilini etkileyen faktörler nedeniyle nefes analizleri zordur. Konunun karmaşıklığı ve diyabetin hızla yayılması göz önüne alındığında, diyabet takibi için nefes analizinin çok çeşitli bir şekilde gözden geçirilmesi, bu alandaki teknolojik ilerlemenin takip edilmesi ve nefes analizine dayalı bir diyabet yönetim sisteminin geliştirilmesindeki engellerin anlaşılması oldukça önemlidir. Nefes analizi için nefes biyobelirteç kümelerinin dikkate alınması gerekli olup; diyabet yönetimine uygun VOC içerisindeki bileşikler miktarlarına bakılarak diyabet teşhisi yapılabilmektedir. Nefes analizi; serum/idrar matrisi ile karşılaştırıldığında nefes numunesi matrisinin kolay erişilebilirliği ve daha basit doğası numune alınabilmesi gibi sebeplerle popüler ve invazif olmayan bir hastalık izleme aracı olarak ortaya çıkmaktadır. C evresinde olan 35 kalp yetmezliği ve diyabet riski taşıyan hastalar ile 20 diyabetli ve kalp yetmezliği olan veya kalp yetmezliği riski taşıyan (evre A veya B) her iki gruptaki hastaların yüksek miktarda aseton soludukları tespit edilmiştir **Şekil 2.3, Tablo 2.1.** [27]. Bu metot hastalıkların teşhisinin incelenmesine yönelik bir başka yöntemdir. İnsan vücudunda gün içerisinde metabolizmanın hareketi ve fiziksel aktivite gibi vücutta farklı maddeler uçucu organik maddeler (VOC) gibi maddelerin üretimi gerçekleşir. Oluşan maddeler vücudumuzda dolaşım sistemi yoluyla alveollere geçmekte ve sonrasında nefes aracılığı ile atmosfere dışarıya verilmektedir. Nefeste bulunan uçucu organik bileşiklerin birbirlerine oranının analizi hastalığın teşhisine yönelik önemli veriler

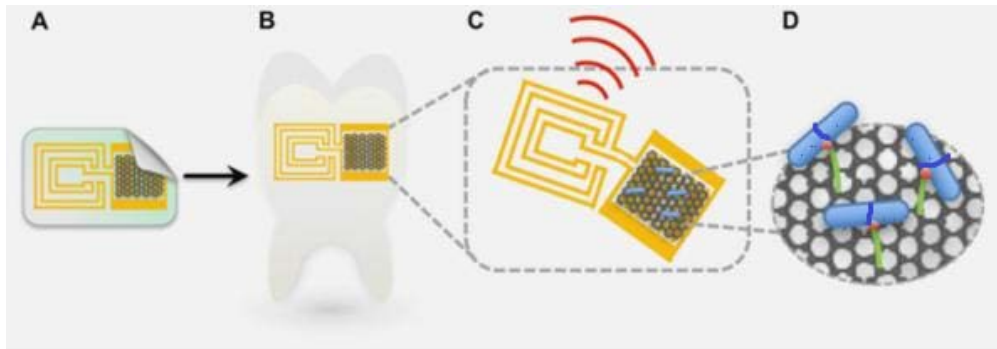
sağlayabilir. Elde edilen veriler ile çok çeşitli uçucu organik bileşikler örneğin; hidrokarbon, alkol, keton, nitrit, ester, aldehit gibi çok farklı ve fazla miktarda uçucu organik bileşikler tespit edilebilmektedir. Organik bileşiklerin içerisinde bazı maddelerin miktarındaki değişikliklerin bazı hastalıklarla ilişkili olduğu söylenebilir. Nefeste bulunan biyobelirteçler diyabet teşhisi için çok önemli olup, nefeste bulunan biyobelirteçlerden bazılarının örneğin metil nitrit, etanol ve aseton gibi bileşenlerin konsantrasyonunun belirlenmesi şeker hastalarında glikozun tespiti sağlamakta olup ve ayrıca glikoz takibi için alternatif yöntemlerden biri olduğunu göstermektedir [5].

| Renk | VOC             | Renk | VOC                      |
|------|-----------------|------|--------------------------|
| 1    | Etanol          | 10   | Toluen                   |
| 2    | Aseton          | 11   | m-Xsilen                 |
| 3    | İzopropanol     | 12   | 2,3,4-Tetra metil hekzan |
| 4    | Metanol         | 13   | 2,6,8-Tetra metildekan   |
| 5    | İzopren         | 14   | Tridekan                 |
| 6    | Propan          | 15   | Etil benzen              |
| 7    | Undesan         | 16   | 2-Pentil nitrat          |
| 8    | Metil Nitrat    | 17   | Etilen                   |
| 9    | Karbon monoksit |      |                          |

**Şekil 2.3:** Diyabetle ilgili nefes biyobelirteçleri (8-17 sarı) ve akciğer kanseri (5-7 mor), kalp yetmezliği (1-2 turuncu ve 3-4 mavi) ile örtüşmektedir.

**Tablo 2.1:** Diyabet nefes biyobelirteçleriyle örtüşen nefes biyobelirteçlerinin olduğu hastalıklar tablosu [27].

| No | Hastalık        | Nefes Biyobelirteçleri İle Örtüşen Diyabet Biyobelirteçleri    | Referans |
|----|-----------------|----------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | Kistik Fibroz   | Etanol, izopropanol, aseton, metanol                           | [28]     |
| 2  | Kalp Yetmezliği | Aseton, etanol                                                 | [29]     |
| 3  | Akciğer Kanseri | Metanol, etanol, aseton, isopren, isopropanol, propan, undesan | [30]     |

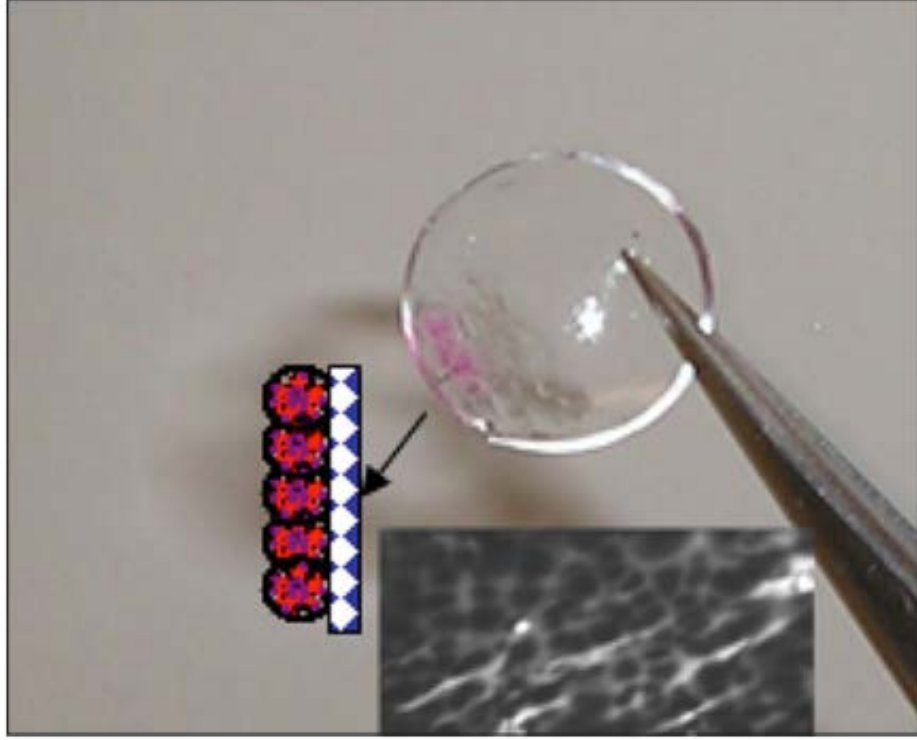


**Şekil 2.4:** Glikoz ölçümü sağlayan aparatın diş minesine konularak invazif olmayan vücut sıvısı tükürük ile ölçümü [5].

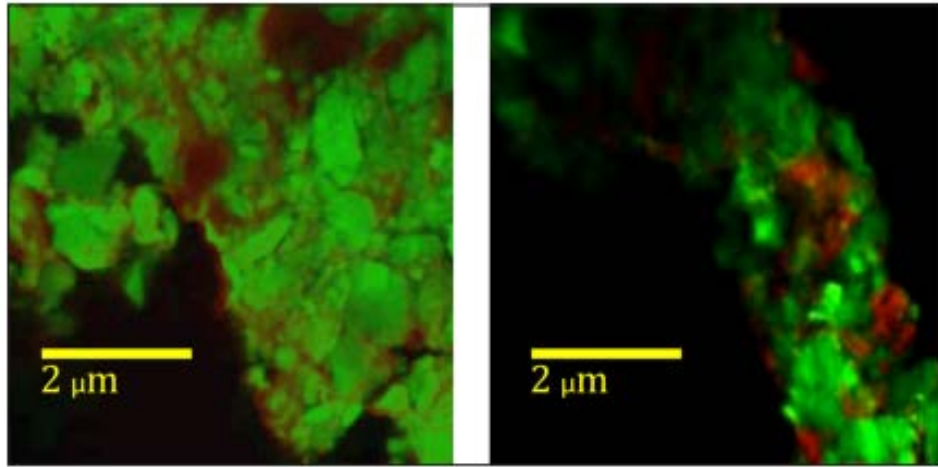
iv) Tükürük Analizi: Vücudumuzdan salgılanan tükürük sağlık durumunu yansıtan bir biyosıvıdır. Tükürük asinüsü; diş eti sıvısı ve oral mukozadan oluşan hipotonik bir çözeltidir. Tükürüğün yaklaşık % 90' ı tükürük bezlerinden salgılanır. Bu bezler arasında; parotis bezleri, submandibular (alt çene) bezleri ve dil altı bezleri bulunur. Geçirgenliği yüksek olan tükürük bezleri bol miktarda kılcıl damar, kan ve asini ile çevrilidir ve molekül alışverişi yapabilir. Böylece kan dolaşımındaki biyobelirteçler asinüse sızabilir ve sonunda tükürüğe salgılanabilir. Serum/idrar testleri ağırlı ve zor olduğundan dolayı tükürükteki biyobelirteçler ile diyabet teşhisi mümkün kılınabilmektedir. Tükürük toplama nispeten güvenli olup virüs yayılma riskini en aza indirmektedir. Tükürükte glikoz tayini 1,5,-anhidroglusotil, alfa-amilaz, N-asetil-B-D-heksosaminidaz, asprosin, resistin ve fruktozamin gibi diğer biyobelirteçleri de dikkate alarak diyabet teşhisi için kullanılmaktadır [31]. Tükürük, kan yoluyla vücudumuza geçen sıvıdır ve birçok farklı bileşen içermektedir; ayrıca bireyin psikolojik durumu, hormonal yapısı, metabolizmanın durumu ve kişinin beslenme şekli gibi birçok veriye ilişkin bilgi sağlayabilmektedir. [5]. Tükürük analizi diyabet teşhisinde glikoz tayini için invazif olmayan bir yöntem olmasından dolayı genellikle tercih edilmektedir. Erişkin ve sağlıklı kişilerde tükürük içerisindeki glikoz miktarı 0.23-0.38 mM arasında olup, diyabet hastalarında ise bu oran 0.55-1.77 mM arasında olduğu tespit edilmiştir. [32]. Tükürük miktarının incelenmesi ile glikoz tespiti yeni araştırma yöntemleri de dikkate alındığında olumlu ölçüde ilerleme kaydetmiştir. Glikoz ölçümü sağlayan bir aparatın dış minesine konularak invazif olmayan vücut sıvısı tükürük yoluyla ölçümü **Şekil 2.4'** de gösterildiği gibi kullanılmaktadır [5]. Glikozun izlenmesi biyosensör ve kablosuz iletişimle yapılmasına karşın bu yöntemin dezavantajı herhangi bir aparatın dış minesine zarar verebileceği ve bundan dolayı dış minesini ve dişi korumayı gerektiren bir ağız korumayı gerektirmesidir. Ağız koruma ise ağızda kişiyi uzun süre rahatsız edebilir [5].

v) Göz Sıvısı: Göz yaşı sıvısı oküler yüzeydeki sulu tabakadır ve göz yağlamak ve korneayı beslemek gibi optik sistemin bir parçası olarak bir çok fonksiyona sahiptir. Göz yaşı üretimi ortalama 0.5-2.2 µl/dakika aralığındadır; günde yaklaşık olarak 0.72-3.2 mL göz yaşı salgılanır. Göz yaşı sıvısı normalde tuzlu su, proteinler, glikoz, bazı küçük metalik iyonlar vb. dahil olmak üzere 20' den fazla bileşenden oluşur. Göz yaşındaki glikoz 1930 yılından beri araştırılmaktadır. Birçok rapor, gözyaşı glikoz miktarının sağlıklı olanlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca göz

yaşı glikozu ile kan glikozunun korelasyonu hem insanlarda hem de hayvanlarda (örneğin tavşanlarda) farklı yöntemlerle incelenmiştir. Diğer vücut sıvılarıyla karşılaştırıldığında gözyaşının kan veya interstisyel sıvıdan daha kolay erişilebilir, daha sürekli elde edilebilir ve idrara göre seyreltmeye daha az ihtiyaç duymaktadır. 1930' lardan bu yana gözyaşındaki glikoz seviyesini tahmin etmek için gözyaşı şekeri ile kan şekeri arasında korelasyon için insan ve hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır. Sonuçlar, diyabet hastalarında gözyaşındaki glikoz seviyesinin sıklıkla yükseldiğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar göz yaşı ve kan şekeri arasında kesin bir ilişki bulmuş ve hipergliseminin göz yaşı seviyelerinin ölçülmesiyle tespit edilebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, hem diyabetli ve hem de diyabetli olmayan kişilerin göz yaşı ve kanındaki glikoz seviyelerini karşılaştırmıştır ve çalışma sonuçlarında diyabetik kişilerde kan şekerinin diyabetik olmayan kişilere göre 2 kat daha yüksek olduğunu, göz yaşı glikozunun ise diyabetiklerde diyabetik olmayan kişilere göre yaklaşık 5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar Kan şekeri ile göz yaşı arasındaki korelasyon katsayısının (r) değerinin +0.53 olduğu belirtilmiştir. Diğer çalışmalar ise diyabetik ve diyabetik olmayan göz yaşı şekeri ortalama değerlerinin sırasıyla  $6.34 \pm 0.7$  mg/dl ve  $2.9 \pm 0.5$  mg/dl olduğunu göstermektedir. Kan şekeri ve gözyaşı arasındaki korelasyon katsayısı (r) farklılığının, filtre kağıdı veya mikropapir gibi farklı göz yaşı toplama yöntemlerinden kaynaklandığı unutulmamalıdır [33]. Yapılan bir çalışmada; gözyaşı sıvısından glikoz tespiti için Batı Ontario Üniversitesinde geliştirilen bir lens kullanılmıştır **Şekil 2.5**. Sonrasında glikoz eklenmeden ve glikoz ilavesi ile LSCM (Laser Confocal Scanning Microscope) ile renk görüntüleri izlenmiştir **Şekil 2.6** [33].



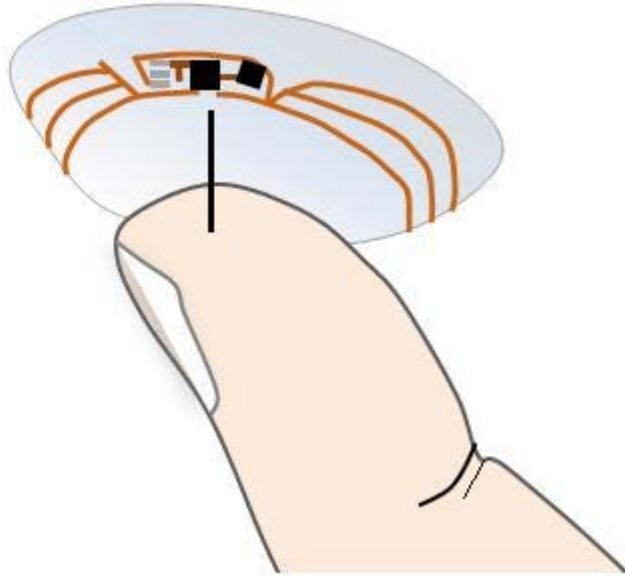
**Şekil 2.5:** Batı Ontario Üniversitesi Zhang' ın laboratovarında geliştirilen lens sensörü [33].



**Şekil 2.6:** LCSM görüntüsü, 10 µL sulu glikoz (1 mg/dl) eklemeyen öncesi (sağda), eklendikten sonrası (solda) [33].

Gözün sıvı kısmında belli maddeler bulunmaktadır. Bu sıvı kısım gözyaşı sıvısı olarak üretilir. Göz yaşı sıvısı çeşitli bileşenlerden oluşmaktadır. Sıvının içeriğinde protein, çeşitli karbonhidratlar, bazı hormonlar, askorbik asit, peptid, lipid, glikoz, klorid ve elektrolitler bulunmakta olup; bu bileşenler kişinin sağlığı hakkında önemli veriler sağlamaktadır. Bundan dolayı, sıvı numune dışarıdan (invazif olmayan) yöntemle alınarak sürekli glikoz izleme ve glikoz takibi için kullanılmaktadır. Göz

yaşı sıvısı ile glikoz takibi yöntemi geliştirilmekte olup; özellikle Amerika (ABD), İsviçre gibi ülkelerde yer alan bazı şirketlerin bu konuda olan araştırmaların geliştirilmesi sağlanmaktadır. Çalışmalar için kontak lens **Şekil 2.7.** kullanılmaktadır. Kontak lens için elektrokimyasal şarj ünitesi mevcut olup enzimatik bir sensör kullanımı sağlanmıştır. Kontak lenste ayrıca verici bulunmaktadır. Fakat elektrokimyasal sensör sisteminin kullanımının göz için bazı olumsuzlukları olduğu tespit edilmiştir. [5].

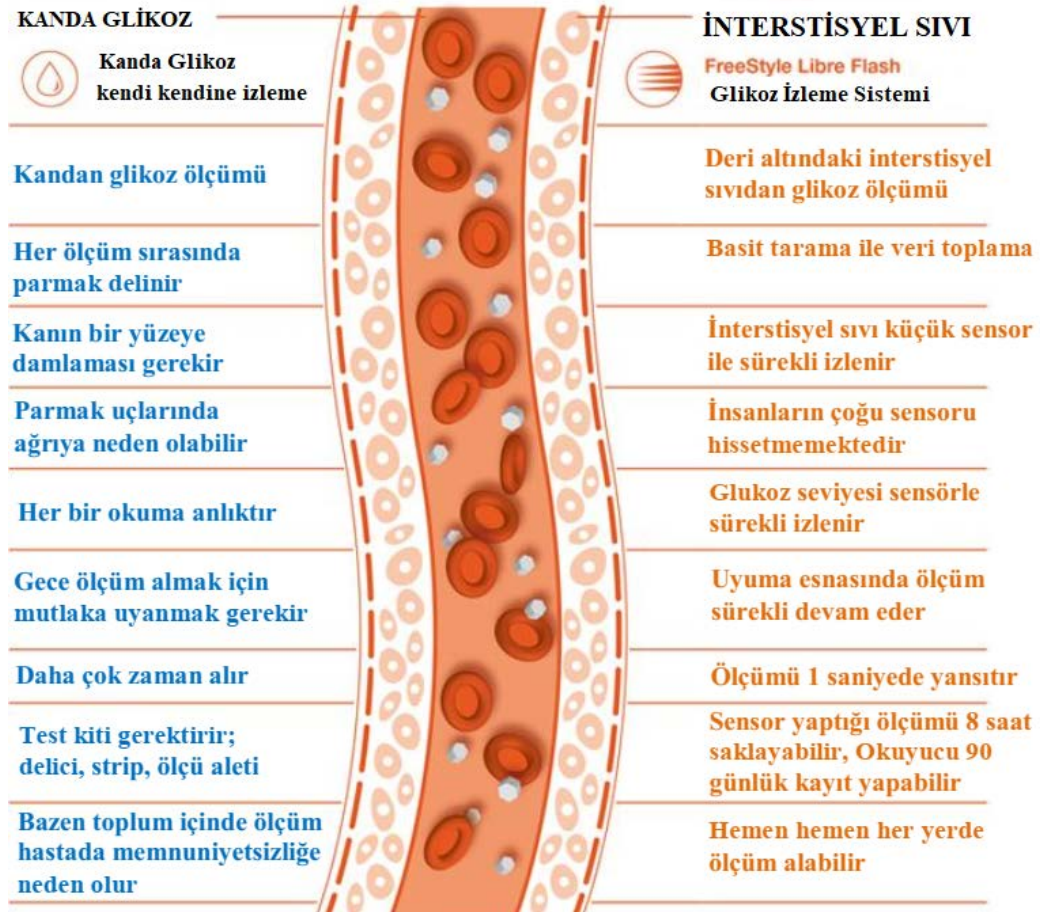


**Şekil 2.7:** ABD ve İsviçre şirketlerinde tasarlanan akıllı kontakltense ait şema [5].

Ayrıca kontak lenslerin kullanımı ile kan alma yoluna göre daha ağrısız ve acısız bir yöntem olmasına karşın bazı dezavantajları gözlenmektedir. Diyabetli hastalarda iki nedenden dolayı lens kullanımı önerilmez. Bunlar: Kronik korneal soyulmaya (abrasyon) daha eğilimli olmaları ve sorbitolün oküler akümülyasyonuna bağlı olarak hiperglisemiyle beraber bulanık görüntü ve korneal ödem oluşabilmesidir. Artrit, parestezi, tremor, diskinezi ve epilepsi gibi durumlarda lensin takılıp çıkartılmasının zorluğu; astım, saman nezlesi, kronik sinüzit, menstruasyon durumlarında ise lensin rahatsızlık verici olması nedeniyle kullanımı önerilmez [34].

vı) İnterstisyel sıvı: İnterstisyel sıvı besinleri, oksijeni ve atıkları vücut hücreleri arasında taşır. İnterstiyel glikoz, vücuttaki hücreler arasındaki interstiyel sıvıda bulunan şekerdir. İnterstiyel glikoz ölçüldüğünde numune içerisindeki şeker miktarı da ölçülmektedir [35]. İnterstiyel sıvı, vücudun hücrelerini çevreleyen ince bir sıvı tabakasıdır. İnterstiyel sıvı, diyabetli kişilerde glikoz seviyelerinin izlenmesinde

faydalı hale gelmiştir. İnterstiyelden çok nadir bahsedilse de, vücudumuzda önemli bir rol oynamaktadır ve vücudumuzdaki suyun neredeyse % 40' ını oluşturur. Ayrıca İnterstiyel sıvı vücut ağırlığımızın yaklaşık 6' da 1' ini oluşturmaktadır. Hücreler arası sıvı, hücrelerimiz için besin açısından bir nevi yakıt istasyonu görevi görmektedir. İnterstiyel sıvı glikoz, tuz, yağ asitleri ve kalsiyum, magnezyum ve potasyum gibi mineralleri içermektedir. İnterstiyel sıvıdaki besinler kılcal kan damarlarından gelmektedir. İnterstiyel sıvı aynı zamanda metabolizmadan kaynaklanan atık ürünleri de tutabilir. İnterstiyel sıvıdaki glikoz seviyesi kanımızdaki ile tam olarak aynı değildir; bu nedenle sürekli glikoz monitörü CGM (Continous Glucose Monitoring) kan şekeri düzeyinin o anda ne olabileceğine dair bir öngörü sağlayacaktır [36]. İnterstiyel sıvı; dokuya ait hücreleri çevreleyen sıvı olarak işlev yapar. İnterstiyel sıvıda yer alan biyobelirteçler ile bileşenlerin birçoğu kanda yer alan maddelere de önemli ölçüde benzer kabul edildiğinden dolayı bu sıvı da hastalıkların tayini ve teşhisinde önemli ölçüde kullanılmaktadır [5]. Dışarıdan (invazif olmayan) yöntem ile deri yoluyla alınan numuneden glikoz tayini giderek artmakta olup, diyabet hastaları tarafından da oldukça tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Ayrıca hastaların talepleri doğrultusunda çeşitli öneriler üzerinde çalışılmıştır. Bu öneriler; çok çeşitli yöntemleri kapsamakta olup değişik yöntemleri kapsamaktadır. Bu yöntemler floresans gibi optik yöntemler ile ışığın absorpsiyonu gibi yöntemlerdir. Ayrıca ultrasonlu, sonoforezli, ısı veya sıcaklığa bağlı termal emisyon, elektromanyetik yöntemler, polarimetrik yöntemler, fotoakustik, iyonoforez tabanlı elektrokimyasal algılama, Raman/Biyoempedans spektroskopisi, elektrokimyasal metodlar olmak üzere çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir [5]. Dışarıdan (invazif olmayan) glikoz takibi için Gluco Watch adlı akıllı saatler üretilmiş olup, interstiyel sıvıdan ters iyonoforez yöntemi yardımı ile ölçümlerin yapılması sağlanmıştır. Hastalar için giyilebilir olması avantaj iken yöntemin dezavantajlarından dolayı pek tercih edilmemiştir. Ölçüm yöntemleri geliştirilmekte olup yeni akıllı saatlerin tasarımı üzerindeki çalışmalar ve interstiyel sıvıdan yeni glikoz izlemeyi sağlayan akıllı saatlerin geliştirilmesi devam etmektedir [5].



**Şekil 2.8:** İnvazif vücut sıvısı kan numuneleri ile invazif olmayan elektrokimyasal metod ile sürekli glikoz ölçüm metodlarının karşılaştırılması [5].

Birçok katkısından dolayı interstisyel sıvı dışarıdan invazif olmayan sensörler için glikoz miktarını ölçmekte bu sensörlerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. **Şekil 2.8** 'de invazif olarak kandan alınan numuneden glikoz ölçüm yöntemi ile elektrokimyasal yöntemle dışarıdan (invazif olmayan) alınan numuneden glikoz takibi karşılaştırarak şekil üzerinde detaylı gösterilmiştir.

Ayrıca, **Tablo 2.2**' de diyabetli ve diyabetli olmayan sağlıklı bireylerde fizyolojik sıvılarda olması gereken glikoz miktarları belirtilmiştir.

**Tablo 2.2:** Sağlıklı bireyler ile diyabetli olan hastalardan alınan vücut sıvılarından ölçülen glikoz miktarları ile pH değerlerine ilişkin tablo [5], [37].

| Fizyolojik sıvı     | Biyobelirteç | Sağlıklı insanlarda konsantrasyon Aralığı | Diyabet hastalarında konsantrasyon Aralığı | Sağlıklı pH | Hasta PH         |
|---------------------|--------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|------------------|
| Kan                 | Glikoz       | 4,9-6,9 mM                                | 2-40 mM                                    | 7,35-7,45   | <7.35 [38]       |
| İnterstiyeysel sıvı | Glikoz       | 3,9-6,6 mM                                | 1,99-22,2 mM                               | 7,2-7,4     | <6.2, <7.0 [39]  |
| İdrar               | Glikoz       | 2,78-5,55 mM                              | >5,55 mM                                   | 4,5-8       | ≤5.0 [40]        |
| Ter                 | Glikoz       | 0,06-0,11 mM                              | 0,01-1 mM                                  | 4,5-7       | 4.0-6.8 [41]     |
| Tükürük             | Glikoz       | 0,23-0.38 mM                              | 0,55-1,77 mM                               | 6,2-7,6     | 5.7-6.1 [42]     |
| Okuler sıvı         | Glikoz       | 0,05-0.5 mM                               | 0.5-5 mM                                   | 6,5-7,6     | 5.2-8.6 [43]     |
| Nefes               | Aseton       | 0,1-2 ppm                                 | 0,1-103,7 ppm                              | 7,4-8,1     | <7.30 [44], [45] |

### 2.2.1. Enzim İçeren/Enzimatik Glikoz Sensörleri

Diyabet hastalığının teşhisi için enzimatik ve enzimatik olmayan glikoz sensörleri kullanılmakta olup, glikoz analizi alanında araştırmacılar tarafından incelenen en eski biyosensörlerdir. Enzimatik glikoz sensörü, spesifik glikoz tespitini sağlamak için genellikle glikoz oksidazın (GOx) katalitik performansına dayanır. Araştırmacılar, enzimatik glikoz sensörler konusunda bir dizi ilerleme kaydetmiştir. Hem 1,10-fenantrolin-5,6-dion hem de glikoz oksidaz tarafından modifiye edilen elektrotlara dayalı olarak impedimetrik glikoz sensörü geliştirilmiştir. Prusya mavisi, polipirol ve glikoz oksidaz ile modifiye edilmiş grafit elektrot bazlı glikoz biyosensörü araştırılmıştır. Şimdiye kadar yüksek maliyet, düşük ömür ve zayıf stabilite gibi eksikliklerden dolayı, enzimatik elektrokimyasal glikoz sensörü kademeli olarak enzimatik olmayan elektrokimyasal glikoz sensörü ile değişmektedir. Elektrokimyasal enzimatik olmayan glikoz sensörü, klinik tanıda anahtar rol oynamaktadır [46].

Glikoz oksidaz (GOx) ve glikoz dehidrojenaz (GDH) bu teknolojiye en sık kullanılan enzimlerdir. GOx, glikoz moleküllerine karşı oldukça seçici ve diğer enzimlerden daha kararlı olsa da, aktivitesini pH 2' nin altında veya pH 8' in üzerinde hızla kaybeder ve 40 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda geri dönülemez şekilde zarar görmektedir [47].

### 2.2.2. Enzim İçermeyen/Enzimatik Olmayan Glikoz Sensörleri

Son yıllarda yüksek doğruluk, hassasiyet ve verimlilik nedeniyle elektrokimyasal enzimatik olmayan glikoz sensörü çalışmaları çok sayıda potansiyele sahip lider bir teknoloji haline gelmiştir. Elektrot malzemesi olarak soy metaller yüksek maliyetleri nedeniyle sınırlı olarak kullanılmaktadır. Bir dizi geçiş metal oksidi, elektrokimyasal enzimatik olmayan glikoz sensörlerini oluşturmak için yaygın hale gelmiştir.  $MnO_2$ ,  $CuO$ ,  $Co_3O_4$  ve  $NiO$  gibi bazı geçiş metal oksitleri soy metallere alternatif olarak kullanılabilirlikleri araştırılmıştır [46].

Enzim içermeyen glikoz sensörler; kullanılan malzemeler ve yapılarına göre; platin bazlı glikoz sensörler, altın bazlı, metal alaşımlı glikoz sensörleri, geçiş metal bazlı glikoz sensörleri ve seçici bağlanma bazlı glikoz sensörleri olarak literatürde belirtilmiştir [47].

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde; kitosan kullanımı ile altın nanopartiküllerine dayalı, enzimatik olmayan yeni bir glikoz sensörü geliştirilmiştir. Sentezlenen altın nanopartiküller karakterize edildikten sonra potansiyometrik yöntem kullanılarak glikoz ölçümü yapılmıştır [48].

### 2.3. Yeni Diyabet Teşhis Yöntemleri

Yeni Diyabet teşhisine yönelik yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

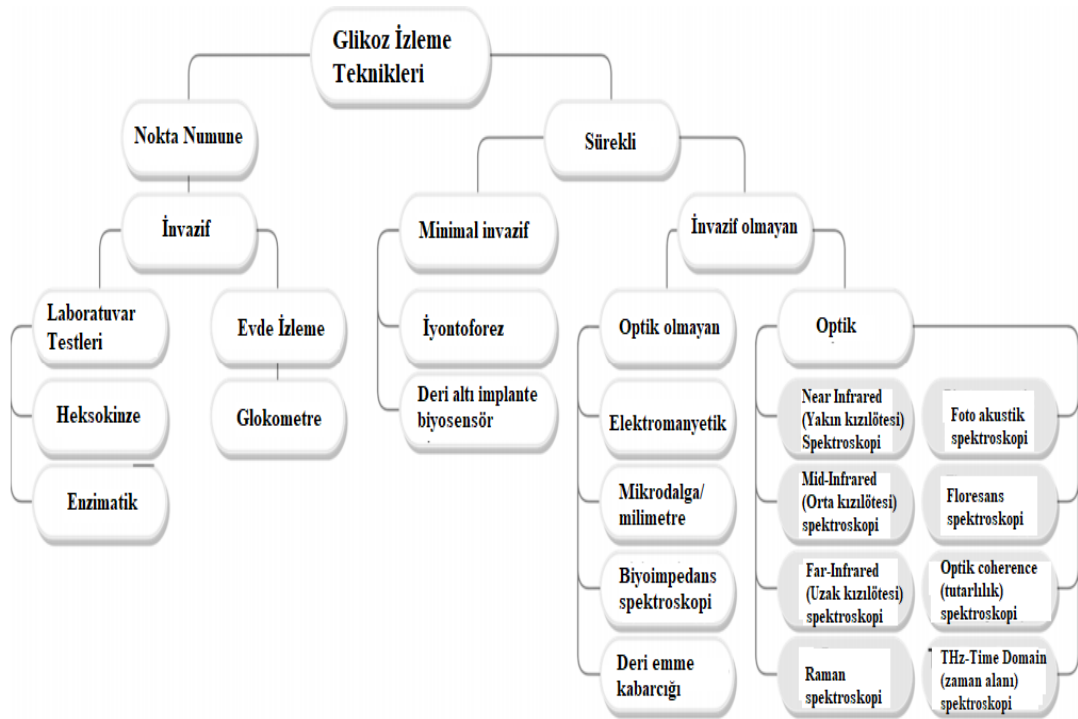
- Sürekli Kan Şekeri İzleme Sistemleri
- Mikroinsülin Pompaları
- Hipoglisemi Bantları
- Akıllı Telefon Uygulamaları
- Kağıt Tabanlı Glikoz Uygulamaları

Diyabet hastalığında kan şekeri düzeyinin kontrol altında tutulmasını sağlamak için, diyabet hastalığını azaltabilmek ve sürekli bir kontrol sistemi gerekliliği açısından çok önemli yeni nesil diyabet teknolojileri geliştirilmektedir. Yeni glikoz ölçüm yöntemleri, insülin infüzyon sistemleri, kapalı devre aplikasyonları (uygulamaları) hastalar açısından daha kolay kullanımlarının yanı sıra, doktorlar açısından da tedavinin daha iyiye gitmesini sağlamak için tasarlanmıştır.

### 2.3.1. Sürekli Kan Şekeri İzleme Sistemleri

Diyabet hastalığının kontrol altına alınabilmesi ve uzun vadeli komplikasyonları önlemek için sürekli bir kanda glikoz takibinin olması şarttır. Diyabet hastaları günlük olarak geleneksel glikoz ölçümünden muzdarip; ayrıca şu anda kullanımda olan; invazif, acı veren ve maliyetli yöntemler mevcuttur. Bu nedenle; glikoz seviyelerinin izlenmesine yönelik olarak invazif olmayan, ağrısız, ekonomik ve güvenilir cihazlara yaklaşımdaki talep gittikçe artmaktadır. Son yıllarda birçok glikoz algılama cihazı geliştirilmiştir. Araştırmacılar ve bilim insanları daha iyi sonuç elde etmek için bu teknolojilerin gelişmesi üzerinde çalışmaktadırlar.

Henüz diyabetin tedavisi bulunamadığı için glikozun düzenli olarak izlenmesi ve kontrolü için kandaki konsantrasyon, diyabet hastalarının yaşam tarzını optimize etmenin tek çözümüdür. Son zamanlarda çeşitli glikoz izleme yöntemleri geliştirilmiştir **Şekil 2.9**. Bu teknolojiler; invazif, minimal invazif ve invazif olmayan mekanizmalar olarak sınıflandırılmaktadır [49].



**Şekil 2.9:** Glikoz izleme sınıflandırma tablosu, bu sınıflandırmada sadece invazif olmayan optik yöntemler gri renkle arka planda gösterilmiştir.

Klasik kan glikoz ölçümü; parmağın delinmesi, sonra bir damla kan çıkartıp bir strip (şerit ya da bant) ile ölçüm yapmayı gerektirmektedir. Özellikle hastalığın ilk dönemlerinde, bu duruma alışmaya çalışan diyabet hastalarında, ölçüm aletinin, striplerin, iğne kutusunun taşınması gibi güçlükler bu ölçümü uygulamasını kısıtlamaktadır. Oysa yeni kuşak sürekli kan şekeri izlem sistemleri; küçük bir silikon kanül (Kanül, iğnenin üzerine yerleştirilen ve hastanın vücuduna gerekli olan maddelerin verilmesini sağlayan ince bir borudur) ile bağlantılı küçük bir düğme şeklinde cildin üzerine yapıştırılan sensörlerden oluşmakta ve her 5 dakikada bir kan şekeri ölçümü yapmaktadır. Sensör, verileri özel bir cihaza ya da cep telefonuna aktarmaktadır. Daha sonra toplanan kayıtlar değerlendirilerek, hastanın günler boyunca sahip olduğu kan şekeri düzeyleri belirlenebilmektedir. Hatta bazı sistemlerde, diyabetli bireyin günün herhangi bir saatinde istediği an parmağını delmeden ve bir işlem yapmadan kan şekerini bir cihazdan ya da telefonundan gönderebilmekte, isterse otomatik olarak başka yakınlarına ve hekimine yönlendirebilmektedir.

Sürekli kan şekeri izlem sistemleri ek olarak özel uyarı sistemlerine sahiptir. Kan şekeri belirli sınırın altına düşerse ya da artarsa alarm çalmakta, diyabetli bireyin kendisini ve bir yakınına uyarmaktadır. Kan şeker değişimlerini grafik olarak verebilmekte ve saklamaktadır.

### **2.3.2. Mikroinsülin Pompaları**

Tip 1 diyabet genellikle çocuklarda ve gençlerde görülen diyabet türüdür ve bu tür hastalarda pankreas insülin üretmediği için günde 4-5 kez insülin enjeksiyonu yapılmak zorunlu hale gelmektedir. Hastalar her zaman enjeksiyon yapabilecek ortamlarda bulunmaktan, hareketli bir iş yaşamının ortasında bu konulara gereken özeni gösteremediklerinden yakınmaktadırlar. Bu konuda teknolojinin getirdiği en büyük yenilik; vücutta cilt üzerine yapıştırılan, küçük bir şişe kapağı büyüklüğünde bant aracılığıyla, cilt altına sürekli olarak 24 saat insülin verebilme özelliğine sahip pompaların geliştirilmesidir. Bu pompalar, yemek sonrası artan kan şekerini de kontrol altına almak için, ek iğne yapmadan vücuda insülin gönderebilmektedirler.

### 2.3.3. Hipoglisemi Bantları

Hipoglisemi diğer adıyla “Ani Kan Şekeri Düşmesi”; diyabet hastalarında en çok gözlenen durumlardandır. Hipoglisemi; soğuk terleme, çarpıntı, fenalık hissi ve hafıza bulanıklığına giden bir dizi ciddi sağlık sorununu oluşturabilmektedir. Bu nedenle hipogliseminin erkenden fark edilmesi çok önemlidir. “Hipobant” adı da verilen hipoglisemi saatleri, hipoglisemiye dair henüz klinik belirtiler olmadan da cilde temas eden sensörler sayesinde hipoglisemi uyarısında hastaya bilgi aktarımında bulunmaktadır. Bu sistemler bluetooth sistemi ile akıllı telefonlara bağlanabilir, hasta yakınlarına alarm verebilir ve onları uyarabilir, bu sayede acil durumda yardım gönderilmesini sağlayabilmektedir [50].

### 2.3.4. Akıllı Telefon Uygulamaları

Yapılan araştırmalarda, telefon uygulamalı glikoz sensör için 2018 yılında yeni bir uygulama olan sürekli glikoz izleme ölçüm sistemi (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) FDA, Amerika Birleşik Devletleri’nde kullanılmak üzere Guardian <sup>TM</sup> Connect sürekli glikoz izleme sistemini onaylamıştır **Şekil 2.10**.

Guardian <sup>TM</sup> Connect sistemi, 14-75 yaş arası diyabetli bireylerin yaşamlarına katkı sağlayan bir sistem olup aşağıda belirtilen avantajları hastaya sunmaktadır.

- Yüksek ve düşük şeker oranlarını yaşamadan kişilere bilgi verir ve yönlendirir,
- 5 dakikada bir uygulama ile glikoz değeri gönderebilir,
- Sürekli glikoz verisini doğrudan sensör vericiden akıllı telefona göndermek için onaylanmış ilk akıllı ve bağımsız sürekli glikoz izleme sistemidir.



**Şekil 2.10:** Sürekli Glikoz İzleme Sistem Şeması.

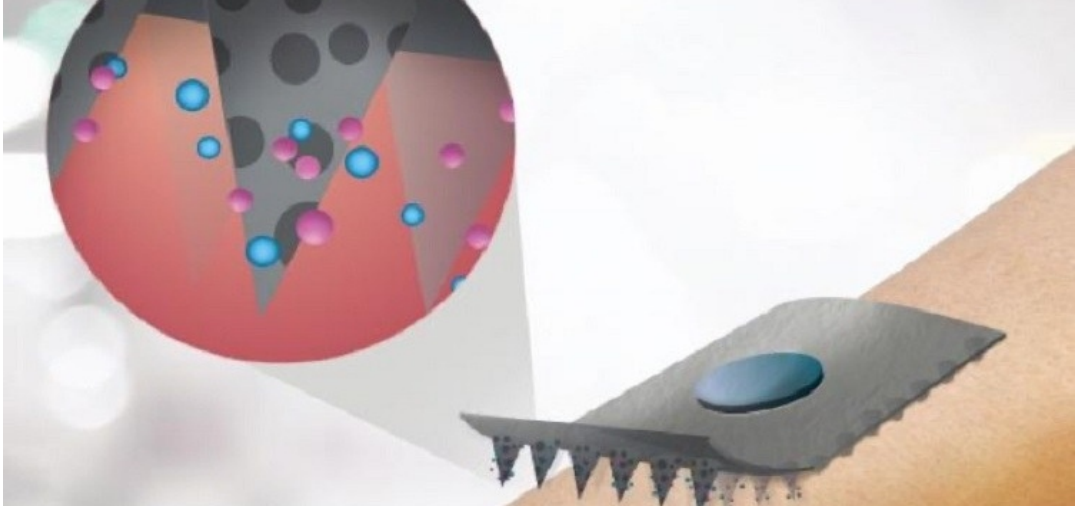
Guardian <sup>TM</sup> Connect, Sugar.IQ <sup>TM</sup> akıllı diyabet uygulaması ile birlikte çalışmaktadır. Şu an halen iOS tabanlı cihazlarla entegre çalışmaktadır. Sugar.IQ <sup>TM</sup> uygulaması ile herhangi bir kumanda ya da insülin pompası gibi cihazlara ihtiyaç duymadan hem glikoz değeri takip edebilir hem de hasta yakınları veya hasta takibi yapılabilir.

Aynı zamanda bu sistem, Medtronic'in en yeni ve en gelişmiş sensörü ile çalışmaktadır. Sensör yapay pankreas teknolojisi için yeni üretilmiş bir sensör olup; şu anda da bu sistem Türkiye'de farklı bir tip sensör ile çalışmaktadır.

Sugar.IQ <sup>TM</sup> sayesinde de kan şekeri yükselmeden ya da düşmeden 60 dakika öncesinde yönlendirilebilmektedir. Yani şekerin yükselmesi veya düşmesi olayları yaşamadan 60 dakika öncesinde uyarılar alınabilmektedir. IBM Watson Sağlık birimi Sugar.IQ'de yapay zeka teknolojisini kullanmaktadır. Bu yöntemle diyabetlilerin glikoz düzeylerinin gıda alımına, insülin dozlarına, günlük rutinlerine ve diğer faktörlere nasıl tepki verdiğini sürekli analiz etmektedir [51].

### **2.3.5. Kağıt Tabanlı Glikoz Uygulamaları**

Literatür incelemelerinde rastlanılan bir diğer glikoz ölçüm yönteminde; kan şekerini ölçebilen ağrısız bir yama geliştirilmiştir **Şekil 2.11**.



**Şekil 2.11:** Kan şekeri ölçümü kağıt tabanlı yama biçiminde sensör.

Japonya'daki araştırmacılar, çok küçük mikro iğneler içeren, teşhis amaçlı testler yapabilen kağıt esaslı yama biçiminde bir sensör geliştirmişlerdir. Mikro iğneler derindeki duysal sinirlere ulaşmadan, yalnızca cildin en dış katmanını delemek şekilde tasarlanmıştır. İğneler, milimetrenin 1000'de 1'i olan mikrometre birimiyle çok küçük ve cildi acıtmayacak şekilde ölçüm yapmaktadır [52].

Yeni bir bilimsel araştırmada, Tokyo Üniversitesi'nden mikro iğne uzmanı Beomjoon Kim ve ekibi, üst derideki interstisyel sıvıyı hızlı ve kolay bir şekilde analiz edebilecek bir tasarım geliştirmiştir **Şekil 2.12**.



**Şekil 2.12:** Beomjoon Kim ve ekibi tarafından yapılan araştırmadan elde edilen bulguların resmi.

Ekip bu amaçla gözenekli mikro iğnelerle kağıt tabanlı sensörleri bir araya getirerek, ilave bir cihaza ihtiyaç duymayan, düşük maliyetli, tek kullanımlık bir ürün meydana getirmişlerdir.

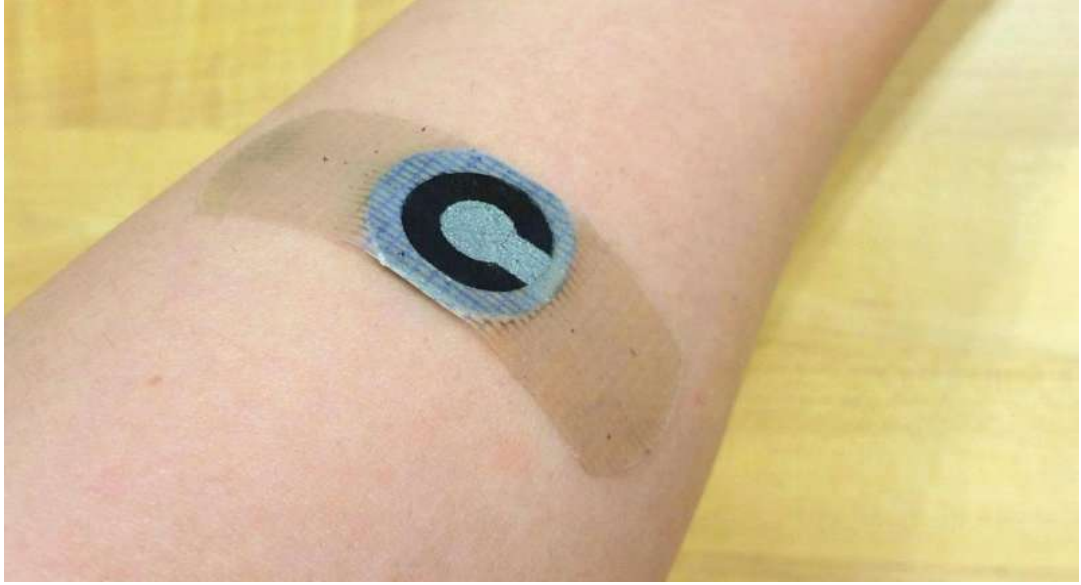
Geliştirilen bu yama benzeri yapı cilde uygulandığında, mikro iğnelerdeki polar uçlar çok sayıda biyobelirteç içeren interstiyel sıvıyı emmektedir. Mikro iğnelerin entegre edildiği kağıt sensörde ise, mevcut çalışma kapsamında bir glikoz sensörü bulunmaktadır. Geliştirilen yama örnekteki glikoz seviyesini tespit etmiştir. Araştırmacılar glikoz konsantrasyonundaki farklılık sayesinde belirgin bir renk değişimini tespit etmişlerdir [52].

Araştırmacılar, glikoz konsantrasyonundaki farklılık sayesinde belirgin bir renk değişimi tespit edilmesiyle geliştirilen cihaz ile diyabeti tespit etmişlerdir [53].



**Şekil 2.13:** Glikoz düzeyini ölçen sensör yama.

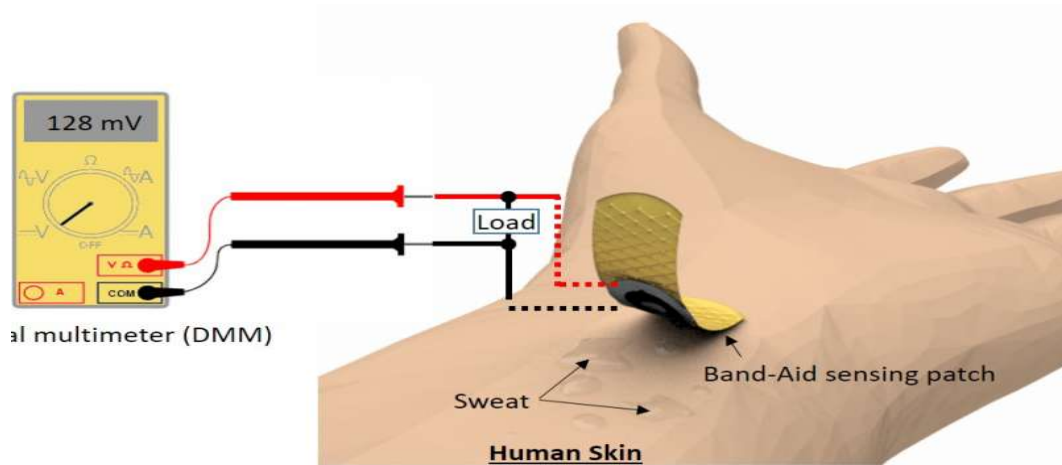
New York Eyalet Üniversitesi ve Binghamton Üniversitesi'nden araştırmacılar tarafından geliştirilen yeni bir kağıt tabanlı sensör yamasıyla, diyabetlilerin egzersiz sırasında glikoz düzeylerinin doğru bir şekilde ölçmesinin mümkün olacağı belirtilmiştir **Şekil 2.13** [53].



**Şekil 2.14:** Glikoz düzeyini insan terinde ölçen tek kullanımlık sensör yama.

Choi ve ekibi, insan terinde glikozun dışarıdan (non invasive) bir şekilde izlenmesine olanak sağlayan, kendi kendine çalışan, giyilebilir ve tek kullanımlık bir yama geliştirmişlerdir. Bu kullanımı kolay tek kullanımlık biyosensör, dikey olarak istiflenmiş kağıt bazlı bir glikoz / oksijen enzimatik yakıt hücresini standart bir bant yardımlı yapışkan yamaya/banda entegre etmektedir **Şekil 2.14** [53].

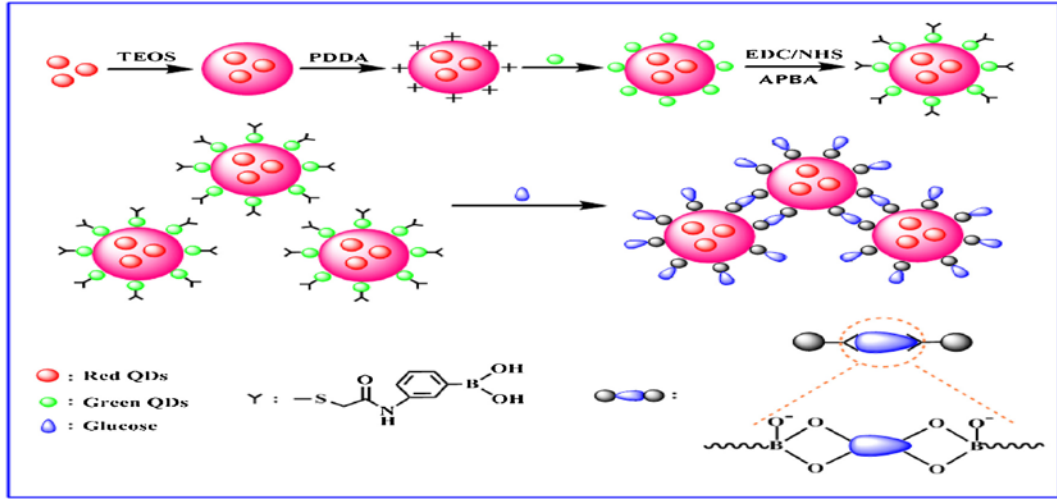
Choi, kağıt temelli cihazın doğrudan cilde yapışmakta olduğunu belirtmektedir. Fitiller kimyasal enerjinin elektrik enerjisine dönüştürülebildiği bir rezervuara teri aktarmakta ve bu şekilde dış gücü ve sofistike okuma araçları olmadan glikoz miktarı izlenmektedir **Şekil 2.15** [53].



**Şekil 2.15:** Glikoz düzeyini kağıt temelli cihazla ölçen tek kullanımlık sensör [53].

## 2.4. Borik Asit Grubu İçeren Glikoz Sensörleri

2016 yılında yapılan bir çalışmada; 3-aminofenilboronik asit (APBA) fonksiyonlandırılmış çift emisyonlu kuantum noktaları (QD'ler) hazırlanmış ve glikoz tayini için floresan probu olarak kullanılmıştır **Şekil 2.16**.



**Şekil 2.16:** R-QDs @ SiO<sub>2</sub> @ g-QDs @ APBA ratiometrik floresans probunun ve glikoz algılama mekanizmasının hazırlanmasının şematik gösterimi [60].

**Tablo 2.3:** Mevcut yöntem ile boronik asit bazlı floresan nano algılama yöntemi arasında karşılaştırma.

| Sensör                            | Analitik metot                      | Analitik Oranlar (mM) | Tayin sınırı (µM) | Numune      | Özellik                                          | Ref . |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------|--------------------------------------------------|-------|
| CdSe/ZnS QDs-BBV*                 | Floresans algılama                  | 25-20                 | -                 | No          | Boronik asit Fonksiyonu                          | [54]  |
| Cds/polimer QDs                   | Floresans algılama                  | 1-25                  | -                 | No          | Boronik asit Fonksiyonu                          | [55]  |
| CdSe/ZnS QDs                      | Floresans algılama                  | 0-20                  | 100               | No          | Boronik asit Fonksiyonu                          | [56]  |
| CdTe/ZnTe/ZnS QDs                 | Floresans algılama                  | 0.4-20                | 300               | Hücre       | Boronik asit Fonksiyonu                          | [57]  |
| Grafen QDs-BBV*                   | Floresans algılama                  | 1-60                  | -                 | No          | Boronik asit Fonksiyonu                          | [58]  |
| Grafen QDs                        | Floresans algılama                  | 0.1-10                | 5.0               | Sıçan beyni | Boronik asit Fonksiyonu                          | [59]  |
| r-QDs@SiO <sub>2</sub> @gQDs@APBA | Oranlı floresans ve görsel algılama | 0.1-20                | 4.5               | Serum       | Boronik asit Fonksiyonu ve çift emisyonlu QD'ler | [60]  |

\*BBV: Boronik asit süstitüe edilmiş bipyridinyum.

Glikoz tespiti için son yıllarda boronik asit fonksiyonlandırılmış floresan nanoprobolar hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazıları **Tablo 2.3'** de özetlenmiş ve mevcut çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada hem doğrusal aralık hem de tayin sınırının diğer yöntemlerden daha düşük olduğu bulunmuştur. Diğer boronik asit bazlı floresan nano algılama yöntemleriyle karşılaştırıldığında, mevcut algılama yöntemi yalnızca glikoz için daha yüksek bir duyarlılığa sahip olmakla kalmadığı, aynı zamanda glikozun seçici görsel tespiti için yeni bir konsept sağlamıştır. Buna ek olarak, oranlı floresan probun renk değişimi glikoz izleme için yeni bir yöntem haline gelebileceği belirtilmiştir. **Tablo 2.3'** deki verilen sonuçlar incelendiğinde; önerilen bu tez çalışmasında daha düşük tayin sınırı elde etmek amacıyla yeni borik asit grubu içeren bileşik kullanılarak daha verimli sonuçlar elde edilmesi hedeflenmektedir [60].

İnsan vücudundaki kan şekeri (BG) konsantrasyonu, diyabet tanısı için oldukça önemlidir. Diyabet hastalığından dolayı ölüm oranlarının artması diyabet tespit yöntemlerinin etkili olması gerekmektedir. Tipik ev tipi kan şekeri ölçüm cihazları, elektrokimyaya dayalı invazif ürünlerdir. Kan numunesi için parmak delinmesi gerekir. Bu da ağrı, acı, cilt hasarı ve bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilir. Üstelik bu tür BG ölçüm cihazları yalnızca belirli bir zamanda tespit yapabilir ve diğer zamanlarda BG ölçümü hakkında bilgi veremeyebilir. Son yıllarda mikro invazif, invazif olmayan ve sürekli glikoz izleme (CGM) ile ter, gözyaşı gibi vücut sıvılarından glikoz tespit edilebilmekte ve bu araştırmanın yönü giyilebilir cihazlara doğru ilerlemektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli elektrokimyasal ve optik glikoz sensörlerin glikoz tespit mekanizması tartışılmakta ve zorlukları belirtilerek avantajları olduğu kadar dezavantajları da dikkate alınmalıdır.

**Tablo 2.4'** de diyabet hastalığının teşhisinde glikoz tespitinde kullanılan çeşitli biyosensörler karşılaştırmalı olarak verilmiştir. **Tablo 2.5'** de glikoz için invazif olmayan biyosensörlerin özellikleri ve floresans yöntemleri farklı vücut sıvılarında karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.

**Table 2.4.** Glikoz tayini çeşitli biyosensörlerin karşılaştırılması [37].

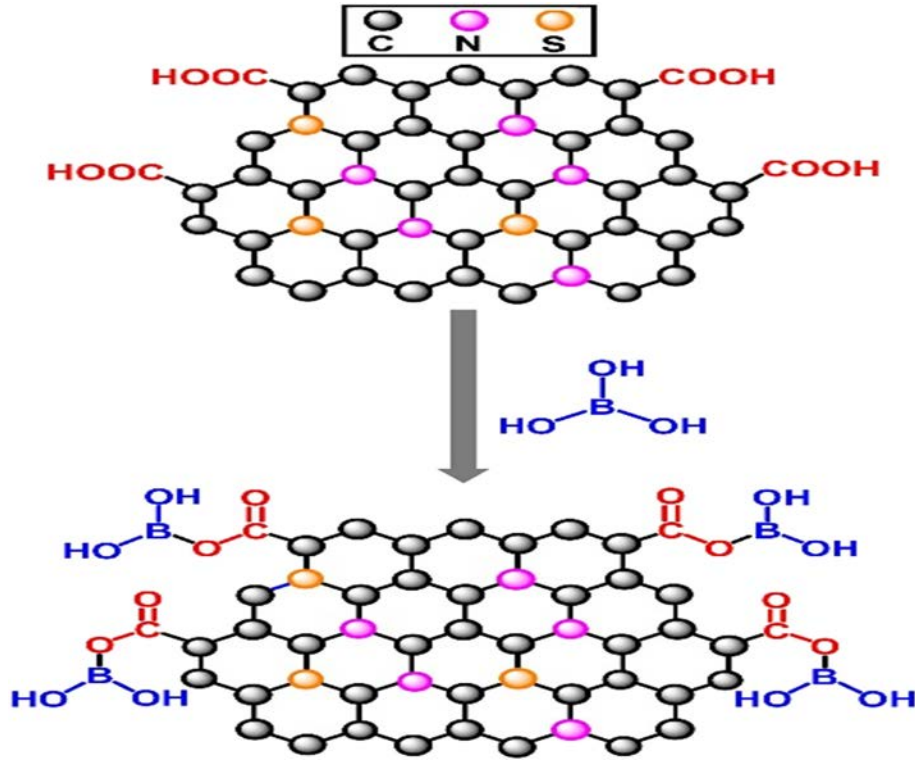
| <b>Tespit Yöntemlerinin Türü</b>            | <b>Algılama Prensibi</b>                                                            | <b>Avantajları</b>                                                           | <b>Dezavantajları</b>                                                                             | <b>Ürünler</b>                    |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Elektrokimyasal Glikoz Biyosensörler</b> |                                                                                     |                                                                              |                                                                                                   |                                   |
| Ev tipi                                     | Elektrokimyasal tespit                                                              | Yüksek hassasiyet, pH için iyi karşıt girişim                                | İnvazif, ayrık izleme.                                                                            | Roche, ACCU, CHEK.                |
| Implante edilir                             | üretilen elektrokimyasal sinyalin belirlenmesi                                      | mikro invazif, gerçek zamanlı izleme,                                        | tespit gecikmesi, enfeksiyon riski.                                                               | Abort Freestyle Libre             |
| Elektrokimyasal glikoz sensörler            | ISF' nin deri altı dokudaki enzimatik reaksiyonu                                    | uzun süreli stabilite.                                                       | -                                                                                                 |                                   |
| İnvazif olmayan Elektrokim. sensörler       | Glikoz içeren vücut sıvılarının gözyaşı, ter, tükürük vb. tespiti.                  | İnvazif olmayan, sürekli kendi Kendine izleme, taşınabilir                   | düşük hassasiyet                                                                                  | Tükürük glikoz biyosensör         |
| <b>Optik Glikoz Biyosensör</b>              |                                                                                     |                                                                              |                                                                                                   |                                   |
| Near-Infrared Spektroskopi                  | Frekans emilinin tespiti NIR bölgesindeki foton bilgisi ile                         | yüksek ölçüm enerjisi, güçlü penetrasyon İnvazif olmayan                     | zayıf emilim sinyali, doku bileşiminin sürüklenmesi, bozulması, sürüklemenin pahalı ve zor olması | Gluko control GC 300              |
| Mid-Infrared Spektroskopi                   | Frekans soğurma bilgisi tespiti. MIR Bölgelerindeki fotonlar tarafından             | Yüksek hassasiyet, dar emilim piki, güçlü özgülük, invazif olmayan           | doku birleşiminin güçlü iletim derinliği                                                          |                                   |
| Raman spektroskopi                          | Olay ve saçılan fotonlar arasındaki enerji farkının tespiti.                        | spesifik spektrum ile daha az örtüşen, Spektrumlar, girişime daha az duyarlı | düşük sinyal/gürültü, girişim bileşimi, uzun tespit süresi                                        | C8 MediSensors monitor Enzychrome |
| Katalitik biyosensör                        | glikozun enzimatik reaksiyonu Floresan problemlerin sinyal yoğunluğunu etkiler      | yüksek hassasiyet ve seçicilik doğru koşullar altında uzun süre stabilite    | sıcaklık ve pH' a hassasiyet enzimlerin kolayca inaktivasyonu.                                    | <sup>TM</sup> Glucose Assay Kit   |
| Affinite biyosensör                         | Hedef moleküller ve arasında. Floresans etiketli ligand arasında rekabetçi bağlanma | Enzimsiz yüksek hassasiyet, iyi stabilite                                    | enzimlerin kolayca inaktivasyonu. kompleks prob sentetik prosedür, düşük seçicilik                |                                   |

**Table 2.5.** Glikoz tayini bazı invazif olmayan biyosensörlerin özellikleri ve floresans yöntemlerin karşılaştırılması [37].

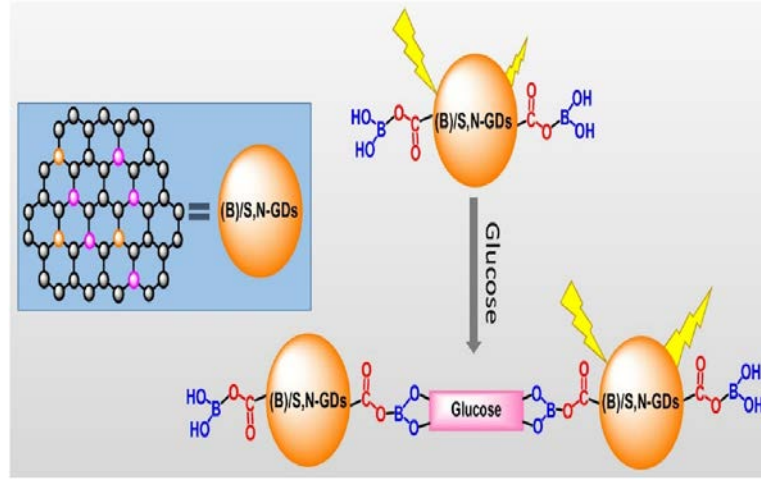
| Vücut sıvısı    | Sensör tespit yeri          | Sensör tipi     | Enzim tipi        | Prensip/ teknoloji | Hassasiyet/ korelasyon     | LOD/ tayin sınır         | Referans   |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|------------|
| İnvazif olmayan | İnvazif olmayan             | giyilebilir     | enzimatik olmayan | floresans          | 0.1 mM-1M                  | 0.19 mM                  | Bu çalışma |
| Ter             | deri                        | giyilebilir     | -                 | optik, floresans   | 3.46% $\text{mM}^{-1}$     | 0-15 mM                  | 61         |
| Kan             | deri                        | giyilemez       | enzimatik olmayan | floresans          | -                          | 10-30 mM                 | 62         |
| Kan             | deri                        | giyilemez       | enzimatik         | floresans          | 0.2-200 mM                 | 60 $\mu\text{M}$ -100 mM | 63         |
| Kan             | deri altı kol/karın bölhesi | giyilebilir     | enzimatik         | floresans          | ARD 8.3% kol, %,11.4 karın | 3.33 mM-20.56 mM         | 64         |
| Kan             | Deri altı implante          | giyilebilir     | enzimatik olmayan | floresans          | anlamalı ARD 11. %         | 2.22 mM-22.2 mM          | 65         |
| Gözyaşı         | kontak lens                 | giyilebilir     |                   | floresans          | <10 mM                     | 0.5 mM -5 mM             | 66         |
| Gözyaşı         | kontak lens                 | giyilebilir     |                   | floresans          | 250 $\mu\text{M}$ -5mM     |                          | 67         |
| Kan             | invazif                     | CGM             | enzimatik         | floresans          | 5 mM                       |                          | 68         |
| Gözyaşı         | İnvazif olmayan             | giyilebilir     | enzimatik         | FRET               | 0.03-3 mmol/L              |                          | 69         |
| Kan             | deri                        | CGM giyilebilir | enzimatik olmayan | floresans          | 0-500 mg/dL                | 2 mM                     | 70         |

Glikoz algılama için; kolorimetrik yöntem, optik spektroskopi, akustik ve elektronik olmak üzere çeşitli yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Elektrokimyasal glikoz algılama basit olması nedeniyle hızlı tepki ve gerçek zamanlı tespite yönelik olumlu ilerlemeler kaydetmiştir. Enzim bazlı elektrokimyasal sensörler yüksek hassasiyet ve seçicilik göstermekte ancak bu tür enzimlerin yüksek maliyetli olması, uzun vadeli stabilite sağlayamaması gibi durumlarından dolayı dezavantajlıdır. Asil metallerin veya alaşımların enzimatik olmayan glikoz izlemeye yönelik yanıtı ve seçiciliği arttırdığı görülse de elektrot malzemeleriminin pahalı olması büyük ölçekte bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle enzimatik olmayan, kolay, ekonomik, hızlı glikoz tespit eden sistemlerin oluşturulması gerekmektedir. Qu ve arkadaşları işlevselleştirilmiş GQD gibi maddeleri araştırmalarında kullanmışlardır. Glikozun seçici olarak algılanması için nispeten pahalı olan fenil boronik asit ile işlevselleştirilmiş floresans probun gerekli olduğu tespit edilmiştir.

2020 yılında yapılan bir çalışmada; glikoz tespiti için borik asit ile modifiye edilmiş S ve N katkılı grafen kuantum noktalarına (S, N-GQD'ler) dayalı yeni bir floresan nano sensör tasarlanmıştır **Şekil 2.17.** (B) / S, N-GQDs nanosensörün fonksiyonel mekanizmasına ait reaksiyon şeması **Şekil 2.18'** de verilmiştir.



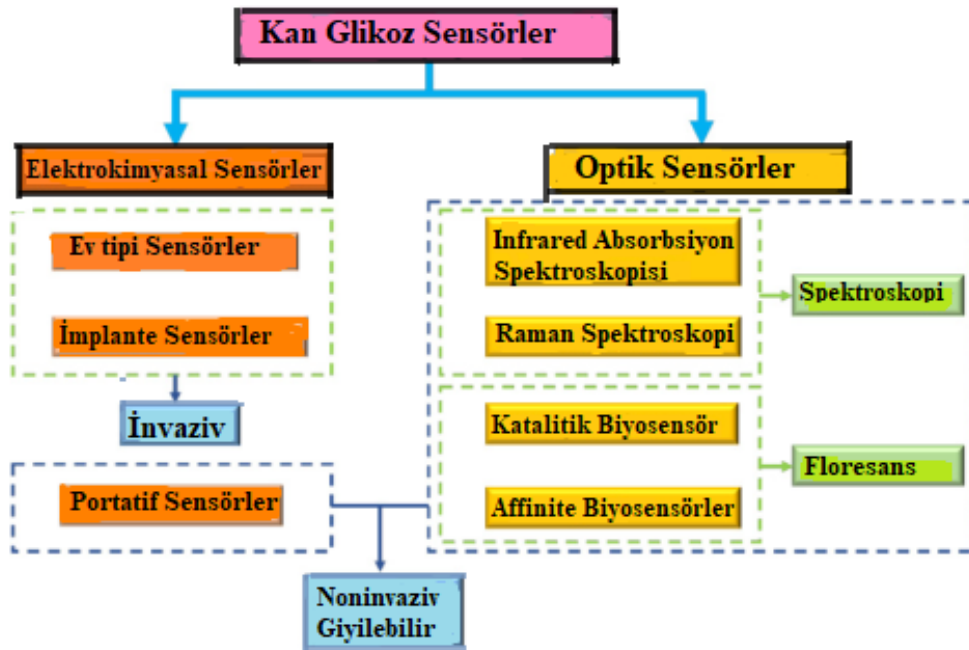
**Şekil 2.17:** (B) / S, N GQD' lerin hazırlanmasının şematik gösterimi.



**Şekil 2.18:** (B) / S, N-GQDs nanosensörün fonksiyonel mekanizması.

S ve N içeren grafen kuantum noktalarının borik asit grupları ile modifikasyonuna dayanan basit, ucuz ve seçici bir glikoz algılama yöntemi geliştirilmiştir [71].

Kandaki glikoz seviyelerinin belirlenmesi farklı yöntemlerle yapılır. Yöntemler **Şekil 2.19'** da gösterilmiştir. Tez kapsamında uygulanacak yöntem optik sensör olup floresan yöntemi ile glikoz tayini yapılacaktır.



**Şekil 2.19:** BG (Blood Glucose) Kandaki Sensörlerin Sınıflandırılması [37].

### 2.4.1. Floresans Metotlar

Floresans yöntemler; yüksek hassasiyet, yüksek seçicilik, görsel algılama, invaziv olmayan algılama, izlenebilirlik ve time-resolved (zamanla çözümlenmiş) floresans dahil biyoanaliz ve biyotıptaki benzersiz avantajlarından dolayı dikkat çekmiştir. Floresans tespitinin prensibi, öncelikle hedef dedektörün sistemdeki floresans rezonans enerji transfer sürecini (FRET) etkileyebileceği ve böylece genel ışık yoğunluğunu değiştirebileceği gerçeğine dayanmaktadır. Kan glikozu (BG: Blood Glucose) biyosensörlerinde kullanılan tipik floresans malzemeler, organik floresans boyalar(rodamin) gibi, kuantum dotlar (QD<sub>s</sub>) karbon dotlar (CD<sub>s</sub>), grafen kuantum dotlar (GQD<sub>s</sub>), floresans karbon katkılı dotlar (DFCD<sub>s</sub>), azot (N)-katkılı dotlar (GQD<sub>s</sub>), floresans kompleksler (Ru kompleksi gibi), floresans polimerler ve fonksiyonel problrardır. Bu floresans biyosensörler, glikoz molekülleri ile etkileşim modlarına göre katalitik biyoensörler ve katalitik olmayan (affinite) biyosensörler olmak üzere iki türe ayrılabilir.

#### 2.4.1.1. Katalitik Biyosensör

Glikoz konsantrasyonunu ölçmek için dolaylı bir yöntem olarak, oksijen tüketimi ve hidrojen peroksit üretiminin eşlik ettiği glikozun enzimatik reaksiyonu bu sensörlerin tayin mekanizmasını oluşturur. Her ne kadar katalizör olarak enzim reaksiyonda tekrar kullanılabilir olmasına rağmen, glikoz tayininde serbest enzimin kararsızlığından dolayı tekrar kullanılması zordur. Bu nedenle, güvenilir bir enzim immobilizasyonu (enzimlerin fiziksel ya da kimyasal kimyasal yöntemlerle katalitik aktifliğini koruması, enzimin tekrar kullanılabilmesi için organik veya inorganik taşıyıcıya tutunabilmesi) tekniği enzim aktivitesini kronik olarak koruyabilir. Bu durum sensörlerin uzun süreli kullanımı için önemli bir avantaj sağlamakta, çünkü enzimin bir matris içinde immobilizasyonu zordur. Günümüzde tipik yaklaşımlar fizisorbsiyon, kovalent bağlanma ve çapraz bağlanmayı içerir. Ortak bir enzim hareketsizleştirme substratı olarak yumurta kabuğu zarı gibi biyomalzemeler, mükemmel gaz ve su geçirgenlikleri nedeniyle enzimler için bir destek platformu sağlayabilir.

İlk strateji için; hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek floresan sinyali geri kazanabilen bu sensörler, floresans turn-on sensörleri olarak tanımlanır. Bu sensörler,

başlangıç durumundaki düşük floresansının artması sayesinde mükemmel hassasiyete sahiptir. Diğer taraftan, söndürme ajanlarının etkisi nedeniyle probun floresansı etkili bir şekilde sönümlenir ve bu nedenle tüm sistemin floresansı turn-off olarak kabul edilir. Sonrasında, sönümlenme ajanı üretilen hidrojen peroksit ile reaksiyona girerken, enzimatik reaksiyon prosesi zayıflamaya devam eder. Ek olarak; floresans “turn off” sensörleri floresans “turn on” sensörlerinden farklı olup; floresans şiddetinde güçlü sinyalden zayıf sinyale doğru bir süreç göstermektedir.

#### **2.4.1.2. Katalitik Olmayan (Affinite) Biyosensör**

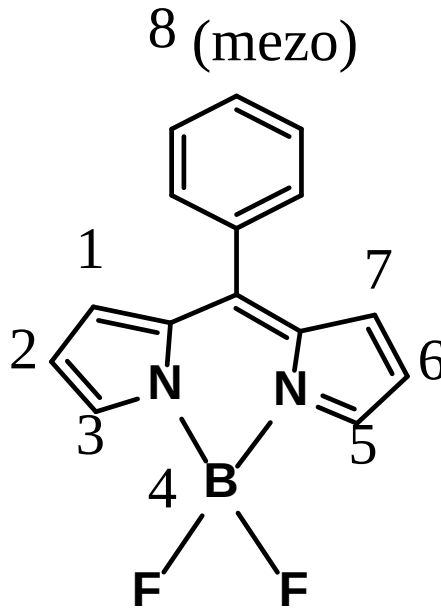
Katalitik Olmayan (Affinite) biyosensörleri, biyolojik reseptörlere olan katalitik olmayanlara (afinitelerine) bağlı olarak hedef moleküller ve floresan etiketli ligandlar arasındaki rekabetçi bağlanmaya dayanır. Başlangıçta, enerji transferinin etkisi nedeniyle tüm sistem bir floresan sönümlenme durumundadır. Bununla birlikte, glikoz ilavesiyle bu denge tüm sistemin floresansını geri kazanmasına neden olan rekabetten dolayı bozulur [37].

### 3. BODIPY BİLEŞİKLERİ

#### 3.1. BODIPY Bileşiklerinin Tanımı

BODIPY molekülü bir dipirrometen grubu' na bağlanan bir bor diflorür grubu  $\text{BF}_2$ 'dan oluşan,  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BN}_2\text{F}_2$  formülüne sahip bir kimyasal bileşiğin adıdır; IUPAC isimlendirmesi 4, 4-difloro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen olarak bilinmektedir. BODIPY yaygın adı bordipirrometen kısaltması olarak kullanılır. [72].

BODIPY boyasının ilk sentezi tesadüfen 1968 yılında Treibs ve Kreuzer tarafından başarılı bir şekilde elde edilmiştir [72]-[74], ancak bir veya daha fazla hidrojen atomunun diğer fonksiyonel gruplarla yer değiştirmesi ile elde edilen birçok türev 1968' den beri bilinmektedir **Şekil 3.1** ve BODIPY boyalarının önemli sınıfını oluşturur [75]. Bu organabor bileşikler biyolojik araştırmalarda floresan boyalar ve belirteçler olarak büyük ilgi görmektedir [72]. Uygulamalar için floresans emisyonu sahip boyaların geliştirilmesi, kişisel teşhis ve organik floresans cihazların kullanımı son yıllarda giderek artan öneme sahip olup; BODIPY boya sınıfı son yirmi yılda biyomedikal, biyoanalitik, floresan turn on/off, elektrolüminesans filmler, lazer boyalar ve kemosensor uygulamalarda giderek artan bir ilgi kazanmaktadır [73], [74].



**Şekil 3.1:** BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı [72].

### 3.2. BODIPY Bileşiklerinin Yapısı

Kristalin katı formunda bulunan BODIPY çekirdeği dik ikiye bölen düzlemde yer alan iki flor atomu hariç; tamamen olmasa da neredeyse düzlemsel ve simetrik [72]. Bağlanması bor atomunun formal negatif yükü ile azot atomlarından birinin pozitif formal yükü ile açıklanabilir.

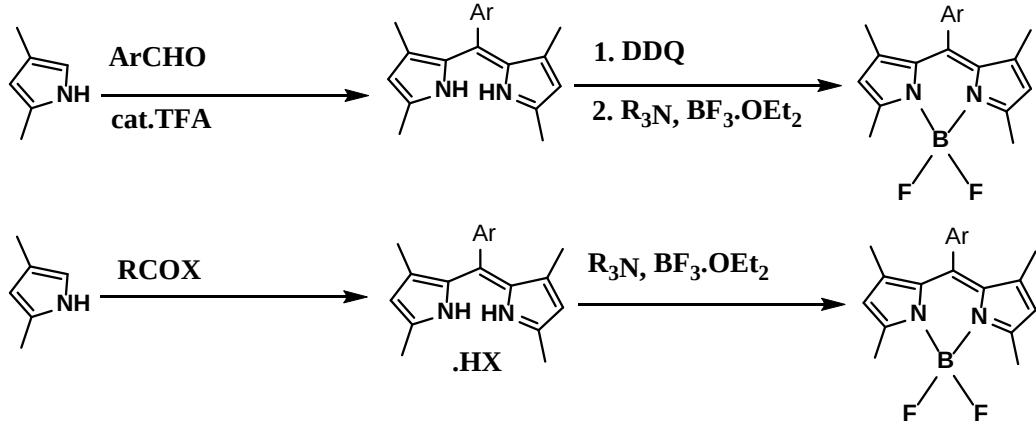
### 3.3. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi

BODIPY ve türevleri' nin **Şekil 3.1**; sentezi karşılık gelen 2-2'-dipirometen türevlerinin, trietilamin veya 1,8 diazabisiklo[5.4.0]-undeks-7en varlığında bor triflorür-dietil eter kompleksi( $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ ) ile reaksiyonu yoluyla gerçekleşir [72]. Sentezin zorluğu BODIPY bileşiğinin kendisinden ziyade dipirometen grubunun kararsızlığından kaynaklanmaktadır [72], [76].

BODIPY iskeletinin mezo pozisyonundan fonksiyonlandırmanın kolaylığı, kapsamlı BODIPY türevi bileşiklerinin araştırılmasına olanak sağlar. Mezo pozisyonun **Şekil 3.1** elektronik özellikler üzerinde düşük etkisi olurken supramoleküler bir sisteme diğer kromoforları veya uyaranlara duyarlı birimlerin eklenmesi çeşitli uygulamalarda kullanım kolaylığı açısından avantajlar sağlamaktadır [77].

Dipirometen; uygun pirol türevlerinden çeşitli yöntemlerle elde edilmektedir. Bu tür piroller; genellikle Knorr pirol sentezinden elde edilmekte olup aromatik bir aldehit ile trifloroasetik asit varlığında DDQ veya p-kloranil gibi bir kinon oksidan kullanarak oksitlenerek dipirometan verir [72], [78].

Alternatif olarak dipirometenler; bir pirol gibi davranan aktifleştirilmiş bir karboksilik asit türeviyle, genellikle bir açıl klorür kullanılarak hazırlanır. Simetrik olmayan diprometenler; pirollerin 2-açıl pirollerin kondenzasyonu ile elde edilebilir. Ara dipirometenler izole edilebilir ve saflaştırılabilir, fakat dipirometenlerin izolasyonu genellikle kararsızlıklarından dolayı tehlikeye girer. BODIPY bileşiğinin bazı sentez yöntemleri aşağıda verilmiştir **Şekil 3.2**.



Şekil 3.2: BODIPY bileşiğinin sentezi [76].

### 3.4. BODIPY Türevleri

BODIPY çekirdeği sübstütient için başlangıç maddesi olarak pirol ve aldehit(veya açıl klorür gibi) başlangıç maddelerine karşı yüksek tolerans nedeniyle zengin türevlendirme imkanına sahiptir [76].

Siklik çekirdeğin 2 ve 6 pozisyonlarındaki hidrojen atomları; NCS, NBS ve NIS gibi reaktifler ile halojen atomları kullanılarak değiştirilebilir ve bu durum daha da işlevsel hale getirmek açısından paladyum coupling reaksiyonları ile boronik esterler ve kalay reaktifleri vb. kullanılarak farklı bileşikler elde edilmesini sağlar [76].

Bor atomuna bağlı iki flor atomu, sentez esnasında veya sentez sonrasında örneğin; lityumlanmış alkin veya aril türleri, klor, metoksi veya iki değerlikli bir “strap(şerit)” gibi güçlü nükleofilik reaktiflerle değiştirilebilir [76], [78], [79]. Reaksiyon BBr<sub>3</sub> veya SnCl<sub>4</sub> tarafından kataliz edilmektedir [80].

BODIPY türevleri sadece biyolojik uygulamalarda değil aynı zamanda diğer alanlarda da kullanılmaktadır. Yüksek floresans kuantum verimleri ile BODIPY bileşikler termal ve kimyasal dayanıklılıkları nedeniyle optoelektronik cihazlarda organik ışık yayan diyotlar (OLEDs), organik foto voltaikler (OPV)’ ler dahil floresan boyalar olarak kullanılmıştır [81].

### 3.5. BODIPY Bileşiminin Floresans Özelliği

BODIPY ve türevlerinin çoğu benzersiz özelliklere sahip floresans boyalar oldukları için son dönemde oldukça dikkat çekmektedir. UV radyasyonunu güçlü bir şekilde absorplarlar ve bu radyasyonu çok dar frekans aralıklarında, yüksek kuantum verimleriyle, çoğunlukla 600 nm' nin altındaki dalga boylarında yeniden yayarlar. Çevrelerinin polaritesine ve pH' ına nispeten hassas olmayıp; fizyolojik koşullara karşı da oldukça stabildirler. Kimyasal yapılarında yapılan küçük değişiklikler floresans özelliklerinin ayarlanmasına olanak sağlar [82]. BODIPY boyaları kimyasal olarak nispeten inerttir. Floresans olan maddenin bir solüsyon içerisinde sönmelenmesi (quenched) uygulamayı sınırlandırmaktadır. Bu problem asimetrik bor komplekslerinin sentezlenmesi ve flor gruplarının fenil gruplarıyla değiştirilmesiyle çözülmüştür.

Süstitüe edilmemiş BODIPY, yaklaşık 420 nm' den 520 nm' ye kadar geniş bir absorpsiyon band aralığında (503 nm' de absorpsiyon piki) ve 480 nm' den 580 nm' ye kadar geniş bir emisyon bandı aralığında da (512 nm' de emisyon piki) değerlerine, yaklaşık olarak da 7,2 ns' lik bir floresans ömrüne sahiptir. Floresans kuantum verimi 1' e yakın olup ayrıca yüksek fotostabiliteye sahiptir. Floresans kuantum verimleri; Rodamin ve Floresin ile karşılaştırıldığında süstitüe edilmiş BODIPY boyaların daha yüksektir. Yüksek sıcaklıklar  $>50^{\circ}\text{C}$ ' nin üzerindeki sıcaklıklar ve BODIPY üzerindeki metil gruplarının eksikliğinde stabilizasyon etkilenererek floresans özelliğinin kaybına yol açmaktadır [73].

BODIPY boyaları, küçük Stokes kaymaları gösterip, çevreden bağımsız yüksek kuantum verimleri, suda bile mükemmel fotostabilite ve kuantum verimine sahip olup genellikle (0.80' e yaklaşması), genel parlaklığa katkıda bulunan, keskin uyarım ve emisyon pikleri ve birçok organik çözücüde yüksek çözünürlüğü ile dikkate değerdir. Bu niteliklerin birleşimi BODIPY floroforlarını görüntüleme uygulamaları için umut verici kılmaktadır. Dipol momenti ve geçiş dipolü karşılıklı olarak ortogonal olduğundan, farklı polaritedeki çözücülerde soğurma ve emisyon bantlarının konumu neredeyse değişmeden kalır.

### 3.6. BODIPY Bileşiğinin Potansiyel Uygulamaları

BODIPY bileşiklerinin avantajları, düşük fotodegradasyon, düşük toksisite ve polarite, yüksek biyouyumluluk, yük nötürlüğü ve yüksek floresans kuantum verimidir ve bunların tümü BODIPY' yi etkili bir biyobelirteç haline getirir [83], [84]. BODIPY bileşikleri yüksek düzeyde ayarlanabilir optoelektronik özelliklerinden faydalanılarak, potansiyel sensörler ve biyonesnelerin etiketlenmesi (  rneğ  n, hücre organelleri) [85]-[87] için geniş çapta araştırılmaktadır [88]-[93], [94].

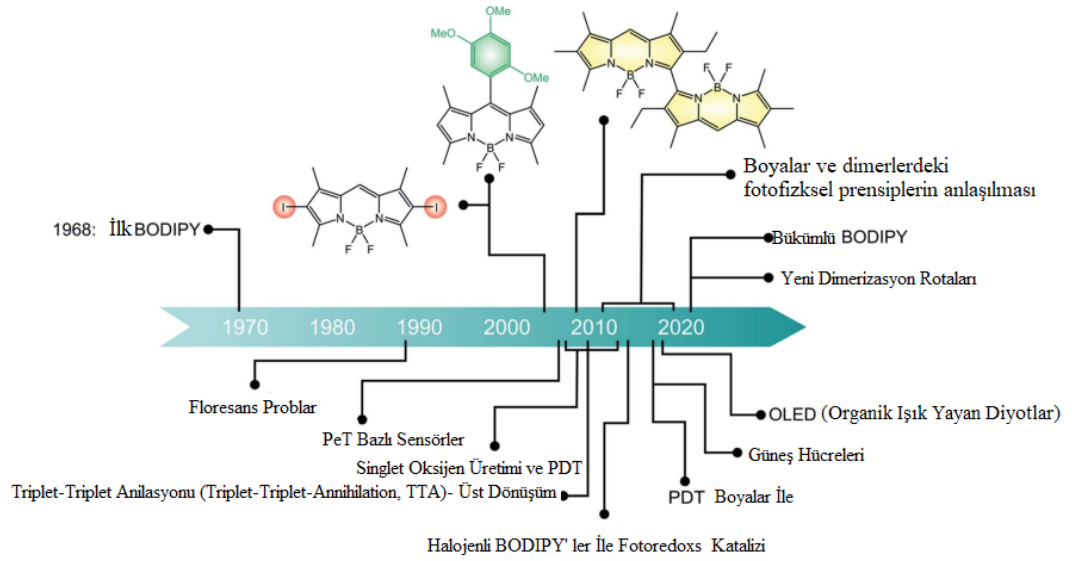
Çok sayıda BODIPY türevi, tek maddeli redoks akışlı bataryalar için elektroaktif türler olarak araştırılmaktadır [95]. Son yıllarda, BODIPY türevleri aynı zamanda fotodinamik terapideki ve foto katalizdeki uygulamalar için ışığa duyarlaştırıcı malzemeler olarak da araştırılmaktadır [96], [97].

### 3.7. BODIPY Bileşiklerinin Tarihçesi

BODIPY kimyasının gelişimi tarihsel bir bakış açısıyla incelendiğ  inde   ekil 3.2 4,4-difloro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen olarak adlandırılan ilk BODIPY boyası, 1968' de Treibs ve Kreuzer tarafından sentezlenmiş; 1989' da BODIPY ilk kez biyoaktif ligandlar için floresan prob olarak kullanılmıştır. O zamandan bu yana floresan BODIPY bileşikleri için biyog  r  ntelemeden algılama ve optoelektronik cihazlara kadar çeşitli uygulamalar tasarlanmıştır [77].

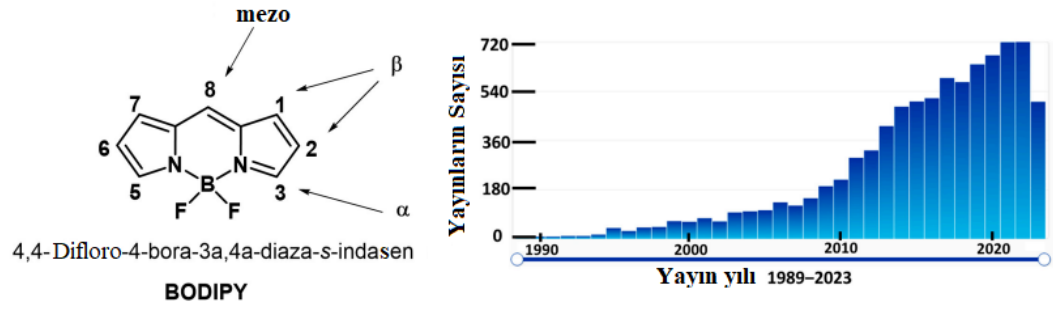
Daha yakın zamanlarda BODIPY bileşikleri, görünür spektral bölgede ve yüksek foto stabilitede kolayca ayarlanabilir absorpsiyonla güçlü bir şekilde karakterize edilerek güçlü metal kompleksleri ile triplet fotosensitizer olarak uygulanabilir alternatifler olarak ortaya çıkmıştır. BODIPY bileşiklerine ilk örnekler 2005 yılında Nagano tarafından yapılan halojenli BODIPY boyalarıdır. O zamandan bu yana birçok halojenli türev araştırılmış olup fotodinamik terapi, fotokataliz ve güneşten enerji üretimi gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. BODIPY boyaları geleneksel olarak yapay fotosentezde ışık toplayan gruplar, floresan sensörler, biyogörüntüleme için floresan etiketler, fotodinamik terapi, elektrokemilüminesans ve bazı piller örneğın güneş pilleri gibi, organik bir şekilde ışık saçan diyotlar gibi (OLED) ve

optik cihazlar fakat doğrusal olmayan cihazlardan oluşan optoelektronik cihazlar gibi uygulamalarda kullanılır. [77].



**Şekil 3.3:** BODIPY boyalarının tarihsel gelişimi [77].

BODIPY türevleri elektromanyetik spektrumun görünür ve yakın kızılötesi bölgelerinde güçlü absorpsiyon ve emisyon sergileyen organik boya sınıfına girmektedir. İlk olarak 1968 yılında sentezlenmiş olan BODIPY bileşikler; 1990 yılında floresans problar ve 2000' li yıllarda FotoDinamik Terapi (PDT) ve singlet oksijen üretimi gibi şeklinde değişik amaçlarda kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda PDT boyalar ile, güneş enerjisi, OLED teknolojileri için yeni dimer ile BODIPY bileşikler sentezlenmiştir **Şekil 3.3**. Bu boyalar son derece floresans özelliğe sahip mükemmel bir foto stabiliteye sahiptir, bu da onları görüntüleme ve algılama uygulamaları açısından uygun kılar. BODIPY türevlerinin ayarlanabilir floresans yetenekleri, dikkat çeken en önemli özelliklerden biridir. BODIPY çekirdeğinin yapısını değiştirmek ve çeşitli fonksiyonel gruplar eklemek, bu boyaların absorpsiyon ve emisyon dalga boylarındaki ayarlamalar ile yapılabilir. Bu ayarlanabilirlik, farklı uygulamalara uygun spesifik floresans özelliklerine sahip BODIPY türevlerinin tasarlanmasına olanak sağlar. Ayrıca 1989 yılından 2023 yılına kadar BODIPY ile ilgili yapılan çalışmalar ve yayın sayılarında artış olduğu gözlenmiştir **Şekil 3.4**.



**Şekil 3.4:** 4, 4-Difloro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen'in (BODIPY, solda). Çekirdek yapısı BODIPY ifadesi ile SciFinder-n.cas.org' dan (sağda) referanslar [81].

## 4. BORİK ASİT GRUBU İÇEREN BODIPY BİLEŞİKLERİ

### 4.1. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY Tanımı ve Tarihçesi

Organobor bileşiklerinin kimyası, heteroatomla sübstitüe edilmiş organik moleküller arasında çok yönlü araştırma alanlarından birisidir. Boronik asit ve türevlerinin uygulamalarına ilişkin araştırmalarda çarpıcı bir artış gözlenmektedir. Bor elektron eksikliği karakterine sahip ilginç bir atom olup aynı zamanda karbondan daha elektropozitifdir.

Treibs ve Kreuzer' in BODIPY türevleri ilgili çalışmaları kimyada çok kullanışlı bir alan açmıştır. O zamandan günümüze BODIPY ile ilgili çalışmalar artış göstermiş olup, BODIPY bileşiklerinin farklı sentez yolları ve uygulamaları ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu uygulamalar lazer boyaları, protein etiketlerinde ve metal sensörlerde kullanımları içerir. Floresan bileşikler çeşitli araştırma toplulukları tarafından ilgi odağı olmuştur. Diğer tüm floresan bileşikler arasında, bor içeren bileşikler; fotoelektronik cihazların, floresan problemlerin ve kimyasal sensörlerin geliştirilmesi veya çevredeki ortamların fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi gibi özelliklerinden dolayı çeşitli alanlarda önemli ve heyecan verici uygulamalara sahip oldukları için son zamanlarda büyük ilgi görmektedir. Ayrıca bu bileşikler daha iyi foto kararlılık, güçlü floresans yoğunluğu, yüksek floresans kuantum verimi ve küçük Stokes kayması gibi optik özelliklere de sahiptir. Bu sistemler içsel potansiyel uygulamalarda bilinmesine rağmen, son zamanlardaki çalışmalar belirli fotofiziksel özelliklere sahip yeni boyalar tasarlamak üzerine özellikle yoğunlaşmıştır. Bu durum; kromoforun moleküler yapısının (sübstitüe etkisi) ve çevre koşullarının (çözücü etkisi, rijid sert katı maddelere dahil edilmesi, vb.) değiştirilmesiyle gerçekleştirilebilir [98].

Diyabet hastalığının çok hızlı artışı nedeniyle, tıbbi teşhislerde ve gıda endüstrisinde şeker tespiti için doğru, verimli ve en iyi şekilde minyatürleşmiş otomatik analitik cihazlara ihtiyaç hala çok acil bir şekilde devam etmektedir. Boronik asit reseptörlerine dayanan glikoz bazlı moleküler problemlerin geliştirilmesi, kinetik olarak yavaş olan enzim bazlı glikoz sensörlerine mükemmel bir alternatif sunmaktadır. Bu

açından özellikle ilgi çekici olan, bir glikoz molekülünü diol motifi yoluyla bağladığı iyi bilinen boronik asit reseptörlerine dayanan moleküler problemlerin kullanımıdır [99].

Borondipirometen (BODIPY), boyası çok yüksek kuantum verimine, dar absorpsiyon ve emisyon bantlarına sahip çok yönlü floresans boya olarak kullanılır. Ek olarak; spektroskopik özellikler kırmızıdan yakın kızıl ötesi alana doğru kolaylıkla modifiye edilebilir. Spesifik analitlerin doku yoluyla izlenmesi, spesifik bir yakın kızılötesi dedektör kullanılarak gerçekleştirilebilir. Biyolojik olarak önemli hidroksil bileşiklerini bağlamak için aril boronik reseptörünün seçimi için uygun bir yöntemdir. Aril boronik esterler küçük ve esnek moleküller olup; sulu ortamda 1,2-cis dioller ve 1,3-dioller arasındaki reaksiyon genellikle hızlı ve geri dönüşümlü olarak siklik esterleri verir. Ester oluşumu boronik asit ünitesini elektronik özelliklerini önemli ölçüde değiştirebilir çünkü bor, tercih edilen aril boronat oluşumu üzerine  $sp^2$  den  $sp^3$  hibritleşmesine dönüşür [100].

Stabil glikosidik esterlerin oluşumu yoluyla herhangi bir birimine bağlanabilen bir boronik asit grubu içeren bir tür moleküler aparata olan ilgi geniş çapta tanınmakta ancak, borodiazaindasen (BODIPY) ile kombinasyon halinde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Boronik asit temelli sensör sistemlerinin tasarımında spesifik sakkaritler için seçicilik sağlanmasının, ayrıca uygun reseptör, bağlayıcı ve florofor alt birimlerinin gerekli olduğu tespit edilmiştir. Floresan boronik asit bazlı sensörlerin en popüler sınıfı, bor atomunun yakınında bir amin grubunun bağlanmasıdır. Boronik asit ve komşu amin arasındaki lewis asit-baz etkileşiminin ikili bir rolü vardır. İlk olarak moleküler tanınmanın olması için nötral pH' ta olması ve optimal şartların sağlanması gerekir. Poliollerin boronik asit sensörüne bağlanması için doğrudan veya H aracılığı ile B-N etkileşiminin gerekli olduğu bilinmektedir. B-N etkileşimi olmadan bağlanma çok zayıf olacaktır veya bağlanma yalnızca bazik çözeltide meydana gelebilir (OH grubunun B merkezine bağlanması, bağlanma kompleksini stabilize edecektir) [101].

Son zamanlarda diğer BODIPY boylarının üstün özellikleri sayesinde, BODIPY çekirdeğinin mezo pozisyonuna eklenen fenil boronik asit (PBA) grubu sakkaritlerin tespiti için kullanılmıştır. Özellikle boronik asit ve sakkaritler arasındaki dinamik etkileşim, Lorand ve arkadaşlarının öncü çalışmalarından bu yana araştırılmaktadır [102].

## 4.2. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY Glikoz Sensörleri

Boronik asit bileşikleri, karbonhidratları veya diğer maddeleri tanıyan sensörler olarak geliştirilmektedir. Bu alanda daha önce çeşitli incelemeler rapor edilmiş olmasına rağmen, yeni boronik asit bazlı floresan sensörler ile ilgili çalışmalar son yıllarda oldukça artmıştır. Organizmaların temel gereksinimi olan D-glikoz biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Anormal glikoz seviyesi tıbbi durumlar için bir uyarı sinyalidir ve klinik veya biyomedikal uygulamalar için seçici glikoz sensörlerinin geliştirilmesi, boronik asit bazlı kimyasal algılama alanında çok önemli bir olgu haline gelmiştir. Glikozun seçiciliği moleküler tasarım yoluyla elde edilebilir ve bu teknoloji gelişmektedir. Boronik asitleri ile 1,2-dihidroksi veya 1,3-dihidroksi grubunun sulu bir çözeltide geri dönüşümlü olarak bağlanabileceği olgusunun 1959’ da rapor edilmesinden bu yana, karbonhidratlar için floresan sensörler art arda geliştirilmeye başlamıştır. Bu sensörler, farklı floresans off-on veya on-off floresan değişimleri temeline dayanmaktadır. Karbonhidratların çoklu bağlanma bölgeleri olması nedeniyle, spesifik bir yapıya sahip olan diboronik asit, belirli karbonhidratlara yönelik affiniteyi ve seçiciliği önemli ölçüde arttırabilmektedir. Karbonhidratların seçici olarak tanınması, özellikle fizyolojik ve patolojik fonksiyonları olan ilgili hastalıkların derinlemesine incelenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Örneğin glikoz seçici floresan sensörler diyabetin teşhis ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda boronik asit içeren floresan sensörleri etkili bir strateji sağlayabilir [103].

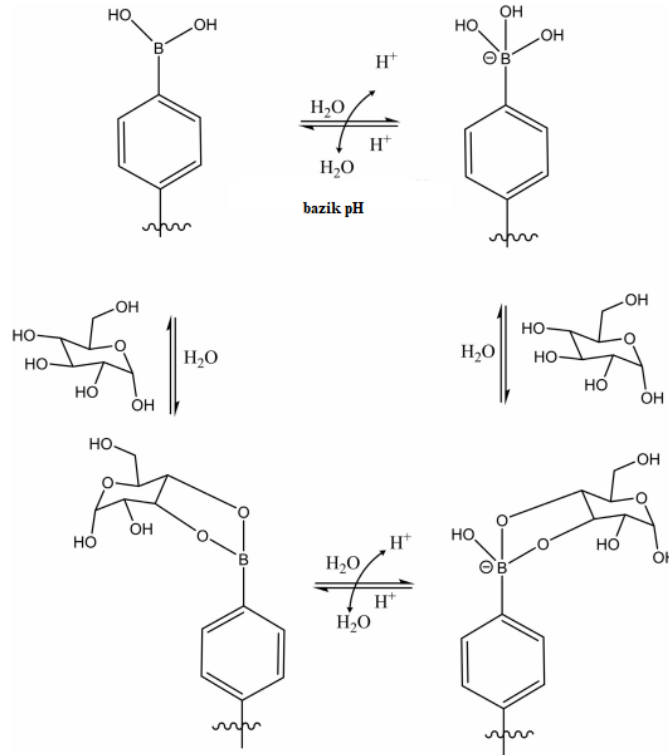
BODIPY bazlı aril monoboronik asidin emisyon yoğunluğu tepkisinin bazı faktörlere bağlı olduğu tespit edilmiştir. Fizyolojik olarak pH 7.4 tampon çözeltisinin uygun olduğu gözlenmiştir. Bağlı bulunan monosakkaritlerin yapısal ön koşulları, D-glikoz ve D-fruktoz arasında açık bir ayrım olduğunu göstermektedir. Farklı tepkisel davranışlarının, kullanılan tampon koşullar altında arilboronat-monosakkarit komplekslerinin yapısal özelliklerindeki büyük farklılıktan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Ayrıca destekleyici uyarma ölçümlerinin emisyon deneyleriyle iyi bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir [104].

Karbonhidratlardaki diollerle siklik bir ester oluşturan boronik asidin kimyasına dayanarak çeşitli karbonhidrat sensörleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, şu ana kadar geliştirilen sensörlerin çoğu, off-on (kapalı-açık) tipte bir floresan tepkisi

göstermiştir ve iki emisyon yoğunluğu arasındaki oranın hesaplanmasına dayalı radiometrik ölçümü mümkün kılacak bir floresans dalga boyu değişikliğiyle şekere yanıt vermediği gözlenmiştir. Ratiometrik ölçümün; ışıkla ağartma ve optik yol uzunluğu, aydınlatma yoğunluğu ve sensör konsantrasyonundaki farklılıklar gibi yapay etkilerini en aza indirdiği bilinmektedir. Bununla birlikte bu metodolojik avantajlara rağmen, hedef reaksiyonun floresans yoğunluğunu etkilemeden floresan emisyon dalga boyunda bir değişikliğe neden olduğu ve ratiometrik sensörlerin tasarımı hala zorlu bir süreç olmaya devam etmektedir. Bundan dolayıdır ki, BODIPY bileşikler iyi fotokimyasal stabilite, küçük moleküler boyut, iyi hücrel penetrasyon, parlak floresans, yüksek sönüm katsayısı ( $\epsilon$ ), yüksek floresans kuantum verimi ( $\Phi_{FL}$ ), görünür bölgede floresans uyarılması ve emisyon pikleri dahil olmak üzere avantajlarından dolayı florofor olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Sonuç olarak; BODIPY bazlı moleküler floresan sensörler, pH indikatörleri, metal iyonlar için sensörler, oksidatif stres ve enzimatik reaksiyonlar gibi alanlarda geliştirilmeye devam edilmektedir. Bu yapılan çalışmada, BODIPY' nin yukarıda bahsedilen özellikleri dikkate alınarak BODIPY' nin 2 pozisyonundaki bir boronik asit süstitüentinin karbonhidratların diol kısmı ile siklik ester oluşum reaksiyonundan faydalanılmıştır [105].

Diyabetin kontrolü ve diyabetin neden olduğu komplikasyonları önlemek için sürekli glikoz takibi önemlidir. Glikozun tespiti için optik floresans, kolorimetri ve elektrokimyasal yöntemler dahil olmak üzere çok çeşitli yöntemler incelenmiştir. Mevcut glikoz tespit yöntemlerinin çoğu, glikoz oksidaz (GOx) gibi enzimlerden faydalanır. Tez çalışmasında amaç, glikoz seviyelerini gerçek zamanlı olarak belirleme yeteneği sağlayan enzimatik olmayan bir sensör oluşturmaktır. Glikozun doğrudan enzimsiz tespiti tercih edilir. Bu, sensörün stabilitesi, basitliğini ve tekrarlanabilirliğini artırır. Glikoz oksidazın (GOx) aktivitesi pH 2' nin altında ve 40 °C' nin üzerindeki sıcaklıklarda bozulur ve bu koşullara maruz kalma durumu termal ve kimyasal kararsızlığa neden olur. GOx bazlı sensörler; GOx' in aktivitesine bağlı olduğundan dolayı problemlere yol açmaktadır. Enzimatik olmayan sensörler aynı zamanda oksijenle ilgili sınırlamaları da ortadan kaldırır. Ayrıca enzim bazlı tespit yöntemleri invaziv olup çoğu, glikozun gerçek zamanlı olarak tespit edilmesine izin vermez. Son çalışmalar boronik asitlerin glikozun tespiti için kullanımını araştırmış olup, boronik asitlerin karbonhidratlara affinitesi olduğu teyit edilmiştir. Boronik

asitler, boronat esterleri oluşturmak üzere sulu ortamda 1,2- ve 1,3-cis-diollere hızlı ve geri dönüşümlü olarak bağlanabilme yeteneklerinden dolayı karbonhidratlara karşı seçici tanınmalarıyla bilinen küçük esnek organik moleküllerdir. Literatürde yapılan bir çalışmada elektronik özelliklerindeki değişimler elektrokimyasal olarak incelenmiştir. Nötr formlarında boronik asitler, iki hidroksil grubuna ve bir aril veya alkil grubuna bağlı trigonal düzlemsel  $sp^2$  hibritlenmiş bir bor atomuna sahiptir. Bu Lewis asitleri Lewis bazlarına karşı yüksek affiniteye sahiptir. Nötr pH koşulları altında boronik asitler hidroksil iyonlarıyla etkileşime girer ve  $sp^3$  hibritleşmesi ile anyonik hale gelirler (merkezine üç hidroksil grubunun bağlanması ile). Anyonik formlarında, bir boronat esterini oluşturmak üzere glikoz gibi 1,2- ve 1,3-cis diollerle kompleks oluşturma yeteneğine sahiptirler **Şekil 4.1**. Bu kompleksleşme ile sistemin pKa değeri düşer ve bu durum iyonizasyonda bir değişikliğe neden olur. Bu durum sistemin elektronik özelliklerinde optik bir sensör geliştirmek için kullanılabilecek ölçülebilir bir değişiklikle sonuçlanlanır. Boronik asit-glikoz kompleksinde pH değeri pKa değerinden yüksek olduğunda boronik asit  $sp^2$  trigonal düzlemsel konfigürasyonuna geri döner **Şekil 4.1** [106].



**Şekil 4.1:** Glikozun boronik asit grubu ile tespitine yönelik genel bakış şeması [106].

Diyabetin artışı nedeniyle tıbbi teşhislerde ve gıda endüstrisinde şeker tespiti için doğru, verimli ve minyatürleşmiş otomatik analitik sistemlere çok acil ihtiyaç duyulmaktadır. Boronik asit reseptörlerine dayanan şekerler için problemlerin geliştirilmesi, kinetik olarak yavaş olan enzim bazlı şeker sensörlerine mükemmel bir alternatif sunmaktadır. Üstelik bu tür şelatlama birimlerinin BODIPY' ler (bor-dipirometenler) gibi boya iskeleleri ile birleştirilmesiyle yüksek derecede floresan şeker algılama şemaları gerçekleştirilebilir. Literatürde yapılan bir çalışmada; siklik boronat esterleri oluşturmak için fruktozun bitişik diollerine seçici olarak bağlanan boronik asitle işlevselleştirilmiş bir BODIPY probu geliştirilmiştir [107].

### **4.3. Borik Asit İçeren BODIPY Temelli İnvaziv Olmayan Glikoz Sensörler**

Giyilebilir, invaziv olmayan glikoz sensörlerinin geliştirilmesi diyabet hastalarının glikoz konsantrasyonunu rahatsızlık hissedilmeden ve enfeksiyon riski olmadan izlemek için uygun bir teknik araç sağlar. Giyilebilir biyosensörler son yıllarda araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir. Giyilebilir cihazlar, insan vücuduna giyilen bir aparat ile fizyolojik parametreleri toplarken, toplanan bu verileri akıllı iletim ve bilgi işleme sistemleri aracılığıyla analiz edip saklayabilir [108]. Yaygın kan şekeri izleme yöntemlerinde; rahatsız edici, ağrılı ve zor olan parmaklardan kan alınıp hastaya acı vermesi şeklindedir. Karbonhidratların sayımı, kan şekeri ölçümü, insülin dozunun hesaplanması ve kendi kendine yapılan enjeksiyonlara gerekli insülini göstermek için iyi geliştirilmiş elektronik cihazlar geliştirilmiş olup günümüzde; hassas, ağrısız, kullanıcı dostu, invaziv olmayan glikoz izleme cihazlarının geliştirilmesi, tedaviyi iyileştirmek ve milyonlarca diyabet hastasının hayatını kolaylaştırmak için oldukça talep görmektedir [109].

Uzun süreli stabilite ve düşük maliyet özelliğine sahip enzimatik olmayan sensörler, glikoz izleme uygulamalarında umut vericidir. Boronik asit (BA) türevleri, glikozun tanınması için tersinir ve kovalent bir bağlanma mekanizması sunar. Bu durum sürekli glikoz takibine imkan sağlayan insülin salınımına yanıt vermektedir. Glikoz seçiciliğini geliştirmek için bir diboronik asit (DBA) yapı tasarımı; son yıllarda gerçek zamanlı glikoz algılama için önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda boronik asitlerin glikoz tanıma mekanizması gözden geçirilmekte olup son on yılda DBA türevlerine dayalı sensörlerde farklı glikoz

algılama stratejileri araştırılmaktadır. Ayarlanabilir pKa, elektron çekme özellikleri ve değiştirilebilir fenilboronik asit grubu, optik, elektrokimyasal ve diğer yöntemler de dahil olmak üzere çeşitli algılama stratejilerinin gelişimi üzerinde çalışılmaktadır. Bununla birlikte, glikozun izlenmesi için geliştirilen çok sayıda monoboronik asit molekülü veya yöntemle karşılaştırıldığında, DBA molekülerinin çeşitliliği ve uygulanan algılama stratejileri sınırlı kalmaktadır. Gelecekte glikoz algılama stratejilerinin fırsatları olduğu gibi zorlukları da bulunmaktadır. Uygulanabilir olması, gelişmiş tıbbi ekipman donanımının temini, hasta uyumluluğu ve ayrıca daha iyi seçililik ve müdahalelere karşı toleransın dikkate alınması gerekliliği önem arz etmektedir [110].

## 5. FOTOFİZİKSEL ÖZELLİKLER

Fotofiziksel özellikler ile fotokimyasal özelliklere ilişkin süreçler genel olarak; ışığın ve maddenin birbiriyle etkileşime girmesi sonucunda gerçekleşmektedir. Fotofiziksel olayları incelendiğinde enerji için belirlenen sistemlerde çeşitli hallere dönüşümü gözlenirken; fotokimyasal olaylara bakıldığında enerji bir diğer ifadeyle ışık kimyasal değişimler için kullanılmaktadır.

### 5.1. Fotofiziksel Özelliklere İlişkin Bilgi

#### 5.1.1. Floresans ile Fosforesans Olayı

Temel durumdaki ( $S_0$ ) bir atom veya molekül ışığı absorpladığında, elektron bir üst yörünge seviyesine uyarılır. Bu elektron spin seçim kuralına göre spinini korur; sistemler arası geçişler ise açısal momentumun korunumu yasasını ihlal edecektir. Daha yüksek bir singlet duruma uyarılma; HOMO' dan LUMO' ya veya daha yüksek bir orbitale olabilir, böylece farklı enerjilerdeki singlet uyarılma durumları  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3...$  durumlara geçişi mümkündür [111].

Floresans ve fosforesans, ışık veya fotoluminesans yayan iki mekanizmadır. Ancak iki terim aynı anlama gelmez ve aynı şekilde gerçekleşmez. Hem floresansta hem de fosforesansta, moleküller ışığı emer ve daha az enerjiye sahip (daha uzun dalga boyu) fotonlar yayar, ancak floresans, fosforesanstan daha çok hızlı gerçekleşir ve elektronların dönüş yönünü değiştirmez. Hem floresans hem de fosforesans, fotoluminesansın formlarıdır. Bir bakıma her iki olay da nesnelerin karanlıkta parıldamasına neden olmaktadır. Her iki durumda da elektronlar enerjiyi emer ve daha kararlı bir duruma döndüklerinde aldıkları enerjiyi ışık olarak serbest bırakırlar. Floresans fosforesanstan çok daha hızlı gerçekleşir. Uyarı kaynağı ortadan kaldırıldığında, parıltı neredeyse durur (saniyenin çok küçük bir kısmı) ve elektron dönüşünün yönü değişmez. Fosforesans, floresanstan çok daha uzun sürer (dakikalardan birkaç saate kadar). Elektron daha düşük bir enerji durumuna geçtiğinde elektron dönüşünün yönü değişebilir.

Floresansta yüksek enerjili (kısa dalga boyu, yüksek frekanslı) ışık emilir ve elektron uyarılmış enerji seviyesine geçer. Genellikle emilen ışık ultraviyole aralığındadır.

Emilim süreci hızlı bir şekilde gerçekleşir ( $10^{-15}$  saniyelik bir aralıkta) ve elektron dönüş yönünü değiştirmez. Floresans o kadar hızlı oluşur ki, ışığı kapatırsanız malzemenin parlaması durmaktadır.

Floresans tarafından yayılan ışığın rengi (dalga boyu), gelen ışığın dalga boyundan neredeyse bağımsızdır. Görünür ışığa ek olarak kızıl ötesi veya ışık yayılır. Titreşimsel gevşeme, gelen radyasyonun emilmesinden yaklaşık  $10^{-12}$  saniye sonra IR ışığını serbest bırakır. Elektronun temel durumuna geri dönüşü sırasında, görünür ve IR ışık yayar ve enerji emildikten sonra yaklaşık  $10^{-9}$  saniye sonra gerçekleşir. Floresan bir malzemenin absorpsiyon ve emisyon spektrumları arasındaki dalga boyu farkına Stokes kayması denir.

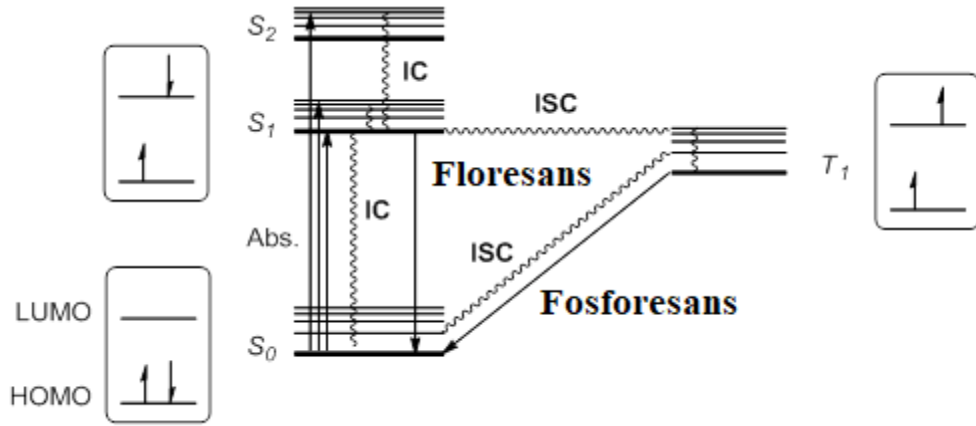
Floresan ışıklar ve neon tabelalar, siyah ışık altında parlayan, ancak ultraviyole ışık kapatıldığında parlamayı bırakan malzemeler gibi floresans örnekleridir. Bazı akrepler floresan ışık yayarlar. Ultraviyole ışık enerji sağladığı sürece parlamakta, ancak hayvanın dış iskeleti onu radyasyondan çok iyi korumaz, bu nedenle bir akrebin parladığını görmek için siyah ışığı çok uzun süre açık tutulmamalıdır. Bazı mercanlar ve mantarlar floresandır.

Floresansta olduğu gibi, fosforesans bir malzeme yüksek enerjili ışığı (genellikle ultraviyole) emerek elektronların daha yüksek bir enerji durumuna geçmesine neden olur, ancak daha düşük bir enerji durumuna geri geçiş çok daha yavaş gerçekleşir ve elektron dönüşünün yönü değişebilir. Fosforlu malzemeler, ışık kapatıldıktan sonra birkaç saniyeden birkaç güne parlamasını sürdürebilir. Fosforesansın floresanstan daha uzun sürmesinin nedeni, uyarılmış elektronların floresanstan daha yüksek bir enerji seviyesine çıkmasıdır. Elektronların kaybedecekleri daha fazla enerjisi vardır ve uyarılmış durum ile temel durum arasında farklı enerji seviyelerinde zaman harcayabilirler.

Bir elektronun floresans sırasında asla spin yönünü değiştirmez, ancak fosforesansta koşullar uygunsa spin yönü değişimi olabilir. Bu spin dönüşü, enerji emilmesi sırasında veya sonrasında meydana gelebilir. Eğer herhangi bir spin dönüşü olmazsa molekülün singlet durumunda olduğu söylenir. Eğer bir elektron spin dönüşüme maruz kalırsa triplet durum oluşur. Triplet durumların ömrü uzundur, çünkü elektron orijinal durumuna dönene kadar daha düşük bir enerji düzeyine düşmez. Bu gecikme

nedeniyle fosforesan malzemeler “karanlıkta parlıyor” gibi görünmektedir. Fosfor elementi karanlıkta parlar, ancak fosforesanstan dolayı değildir [112].

Floresans ve fosforesans durumlarını Şekil 5.1 Jablonski diyagramında kapsamlı olarak gösterilmiştir.



Şekil 5.1: Jablonski Diyagramı Şeması [111].

### 5.1.2. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ve Ömrü ( $\tau_F$ )

Bir florofor bir ışık fotonu emdiğinde, enerjik olarak uyarılmış bir durum oluşur. Bu durum, floroforun ve çevresinin kesin doğasına bağlı olarak değişir; ancak nihai sonuç, devre dışı kalma (enerji kaybı) ve temel duruma geri dönüş olur.

Floresans kuantum verimi, absorbe edilen fotonların, floresans yoluyla yayılan fotonlara oranıdır. Başka bir deyişle kuantum verimi, uyarılmış durumun ışımsız başka bir mekanizma yerine floresans tarafından devre dışı bırakılma olasılığını vermektedir [113].

Floresans ömrü  $\tau_F$ , uyarılmış bir molekülün ortalama ömrüdür (süredir) ve bu değer doğrudan floresans kuantum verimi  $\Phi_F$  ile ilişkilidir. Daha yüksek floresans ömrü, daha yüksek floresans kuantum verimini gösterir. Floresans ömrü bazı faktörlerden dolayı etkilenebilir, özellikle floresans ömrünü azaltan bir faktör aynı zamanda floresans kuantum verimini  $\Phi_F$  etkileyebileceği gibi bu değer de düşmesine neden olacaktır. Floresans ömrü  $\tau_F$ , Sticker-Berg denklemi kullanılarak hesaplanmaktadır.

Floresans kuantum verimleri ( $\Phi_F$ ), formül (5.1) kullanılarak karşılaştırmalı yöntemle hesaplanır.

$$\Phi_F = \Phi_{F(std)} \frac{F A_{std} \eta^2}{F_{std} A \eta_{std}^2} \quad (5.1)$$

Formül (5.1) için;

- ✓  $\Phi_F$ : İlgili numune örneğinin floresans kuantum verim değeri
- ✓  $\Phi_{F(std)}$ : Standart bileşik için floresans kuantum verim değeri.
- ✓  $F$ : İlgili numune için floresans eğrisi altında kalan alanın değeri.
- ✓  $F_{std}$ : Standart bileşik için floresans emisyon eğrisinin altındaki alanın değeri.
- ✓  $A$ : İlgili numunenin absorbens değeri.
- ✓  $A_{std}$ : Standart bileşik için absorbens değeri.
- ✓  $\eta$ : Numunenin içinde çözüldüğü çözücünün refraktif indis değeri.
- ✓  $\eta_{std}$ : Standart bileşiğin içinde çözüldüğü çözücünün refraktif indis değeri.

Floresans ömür değeri ( $\tau_F$ ), formül (5.2) kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu formülde;

$$\Phi_F = \frac{\tau_F}{\tau_0} \quad (5.2)$$

- ✓  $\Phi_F$ : İlgili numunenin floresans kuantum verim değeri.
- ✓  $\tau_F$ : Floresans ömür değeri (lifetime).
- ✓  $\tau_0$ : İlgili numune için doğal radiatif ömür değeri. (Natural radiative lifetime) olarak ifade edilir.

Bu belirtilen formüller ile floresans kuantum verimi ve floresans ömürleri hesaplanabilir [114], [115]. BODIPY floresan boyaların bazı özellikleri mevcut olup, bu boyaların dikkat çekici floresans kuantum verimleri ( $\Phi_F=0,5-0,9$ ), yüksek molar absorpsiyon katsayıları ( $4 \times 10^4 - 8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}/\text{cm}^{-1}$ ) ve nispeten küçük Stokes kayması ( $\approx 10 \text{ nm}$ ) ve ideal kimyasal kararlılıkları ile son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir [116], [117].

BODIPY, 496-501 nm' de büyük bir molar absorplama katsayısı ( $\log \epsilon \approx 4.82-5.00$ ) ve spektrumun mavi yeşil bölgesinde (509-518 nm) yüksek floresans kuantum verimi ( $\approx 77-100 \%$ ) sergilemektedir [118].

BODIPY, tüm çözücülerde yüksek floresans kuantum verimi (0.79-1,0) ve uzun floresans ömrü (6,01-7,58 ns) sergilemektedir [119].

### **5.1.3. Floresans Sönümlleme veya Söndürme (Quenching)**

Kimyada floresans söndürme, belirli bir maddenin floresan yoğunluğunu azaltan herhangi bir işlemi ifade eder. Uyarılmış durum reaksiyonları, enerji transferi, kompleks oluşumu ve çarpışmalar gibi çeşitli süreçler söndürme ile sonuçlanabilir. Söndürme genellikle büyük ölçüde basınca ve sıcaklığa bağlıdır. Moleküler oksijen, iyot iyonları ve akrilamid [120] yaygın kimyasal söndürücülerdir. Klorür iyonu, kinin floresansı için iyi bilinen bir söndürücüdür [121]-[123]. Söndürme, özellikle floresans özelliği lazer kaynaklı floresans gibi bir anda olmayan yöntemler örneğin; spektroskopik yöntemler için bir problem oluşturmaktadır. Söndürme, Förster rezonans enerji transferi (FRET) analizlerinin temelini oluşturan bir yöntemdir [124]-[126].

## 6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 6.1. Deneyisel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler ile Cihazlar

Tez çalışmasında kullanılan tüm kimyasallar ile maddelerin ortam şartlarından etkilenmemesi çok önemlidir. Deneyisel çalışmalarda yapılan reaksiyonların tamamı ortamdaki oksijen ile nem oranı etkisini ortadan kaldırmak için kuru argon (inert bir ortamda) yapılması sağlanmıştır. Yapılan reaksiyonların sonrasında sentezlenmiş bileşiklerin oluşumlarının incelenmesi kromatografik yöntem olan ince tabaka yönteminin yapılmasıyla (Merck Silika Jel 60 Kiesel Jel F254 TLC Alüminyum Tabakaları 20x20 cm) takip edilmiştir. Sentez çalışmaları sonucunda elde edilen bileşikler kromatografik tekniklerden ince tabaka ile kolon kromatografik yöntemlerle (Merck Silika Jel 60 partikül boyut büyüklüğü: 0-040-0.063 mm, 230-400 boyutlu mesh ASTM) kullanımı ile saflaştırma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmalarının aşamalarında gerekli olan kimyasalların, çözücülerin temini Sigma ile Aldrich firmalarından satın alma işlemleri yapılmış olup; temin edilen malzemelerde herhangi bir saflaştırma işlemine gerek kalmadan kullanılmıştır.

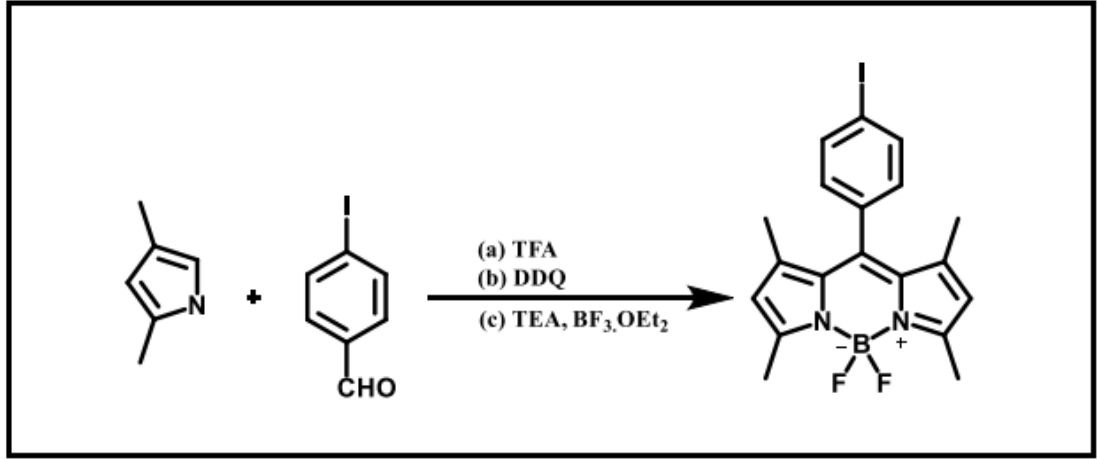
$^1\text{H}$  NMR ile  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarının ölçümü Bruker ascend avance neo 500 MHz Spektrometre cihazıyla yapılmıştır. NMR ölçümleri için bileşikler için uygun çözücü belirlenmiş olup, dötoro çözücü olarak DMSO- $d_6$  veya  $\text{CDCl}_3$  kullanımı uygun bulunmuştur. Sentezlediğimiz bileşiklerin elektronik olarak absorpsiyon spektrum ölçümleri Shimadzu 2001 UVPc Spektrofotometrik cihazın kullanımı ile verilerin kaydı yapılmıştır. Absorpsiyon ölçümleri için ortam sıcaklığı için oda sıcaklığının uygun olduğundan dolayı; ölçümler oda sıcaklığında ve dikdörtgen şeklinde kuvarz küvetlerle yapılmıştır. Floresans ölçümlerinde Varian cary Eclipse Spektrofotometre cihazı kullanılmıştır. Kütle analizleri için Bruker Microflex-LT MALDI-TOF MS cihazları kullanılarak ölçümler yapılmıştır. FTIR analizlerinde Perkin Elmer 100 FTIR spektrometrik cihazla ölçümler yapılmıştır.

Fotokimyasal ölçümler için, Işık kaynağında kullanılmak üzere 300 Watt gücünde Genel Elektrik Kuvarz Lamba (General Electric quartz lamp), infrared ile ultraviyole kaynaklı radyasyonları önlemek ve filtre edebilmek amacıyla 600 nm ölçüsünde

filtre ile su filtresi kullanımı sağlanmıştır. Özellikle belirlenen dalga boyunda ışık eldesi için 670 nm bir filtre ve ışığı geçirebilecek özellikte filtre kullanılmıştır.

## 6.2. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY Bileşiklerin Sentezleri

### 6.2.1. 4, 4' Difloro-8- (4-iodo) -fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora- 3a, 4a diaza-s-indasen (Iyodo BODIPY) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1).



**Şekil 6.1:** 4, 4' -Difloro-8- (4-iodo) -fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indasen (Iyodo-BODIPY) Bileşiğine Ait Sentez Şeması (Bileşik 1).

250 mL kuru diklorometan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3 boyunlu 500 mL reaksiyon balonunun içerisine konuldu. Reaksiyon balonuna 0.45 g (1.9 mmol) 4-iodobenzaldehit eklenerek, 20 dakikalık bir süre ile argon atmosferinde karışması sağlandı. Reaksiyon karışımının içerisine 0.40 mL (0.37 g, 3.89 mmol) 2,4- dimetilpirol eklendi. 10 dakika süre boyunca karıştırıldı. Karışım içerisine 1 damla trifloroasetikasit (TFA) eklenerek, 6 saat (kontrolü TLC ile edilerek) karanlık ortamda karıştırıldı. Damlatma hunisiyle yaklaşık olarak 75 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde çözülmüş olan 0.5 g (2.2 mmol) diklorodisiyanobenzokinon (DDQ) 2 saat içerisinde damla damla karışım içerisine ilave edildi. Damlatma işlemi bitimi sonrasında karışım 45 dakikalık süreyle karıştırıldı. Sonrasında karışım içerisine 1.5 mL trietilamin (TEA), 3 mL (3.45 g, 24.3 mmol) BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> eklenerek karışım gece boyunca karıştırıldı. 12 saatlik sürenin sonrasında reaksiyon karışımı 1 litrelik ayırma hunisiyle yaklaşık olarak 200 mL su ile 3 defa ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Toplanan organik faz içerisindeki çözücü döner

buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemiyle silikajel doldurulmuş kolondan yürütücü çözücü olarak n-hekzan:diklorometan (4:1) sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü  $C_{19}H_{18}BF_2IN_2$  olan bileşik için erişilebilen verim 0.508 g (% 57.7) dir. Bu bileşik literatürde verilen yöntem dikkate alınarak sentezi yapılmıştır [127].

✓ FT-IR ( $cm^{-1}$ ): 3102-3050 (Ar-CH), 2975-2857 (Alifatik-CH), 1586, 1538 (C=C), 1507, 1465, 1408, 1366, 1305, 1263, 1181, 1150, 1083, 1059, 1005, 970, 837, 825, 813, 755, 695, 661.

✓ MALDI-TOF-MS (m/z):  $C_{19}H_{18}BF_2IN_2$  için hesaplanan değer 450.058, bulunan değer 450.260  $[M]^+$ , 431.208  $[M-F]^+$ .

✓  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.85 (d, 2H, Ar-CH,  $J=8.25$  Hz), 7.05 (d, 2H, Ar-CH,  $J=8.25$  Hz), 6.0 (s, 2H, Ar-CH), 2.56 (s, 6H,  $CH_3$ ), 1.43 (s, 6H,  $CH_3$ ).

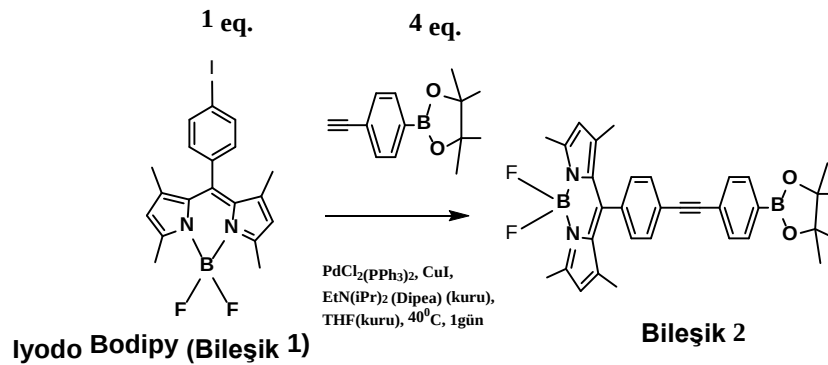
✓  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 155.89, 142.91, 138.33, 134.55, 129.95, 121.45, 94.71, 14.65.

✓ UV-Vis,  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): (Kloroform), 503 (4.65).

✓  $^{11}B$  NMR ( $CDCl_3$ , 160 MHz,  $\delta$  ppm): 0.61 (t,  $J$ : 33.14 Hz).

✓  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 470 MHz,  $\delta$  ppm): -143.53 (q,  $J$ : 32.05).

#### 6.2.2. 4, 4' Difloro- 8- (4-2-(4-Etinil-fenil) -4, 4, 5, 5- tetrametil- 1, 3, 2 dioksaborolan)- fenil(phenyl)- 1, 3, 5, 7- tetrametil- 4- bora- 3a, 4a diaza-s-indasen (Alkin Pinakol Ester BODIPY) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2).

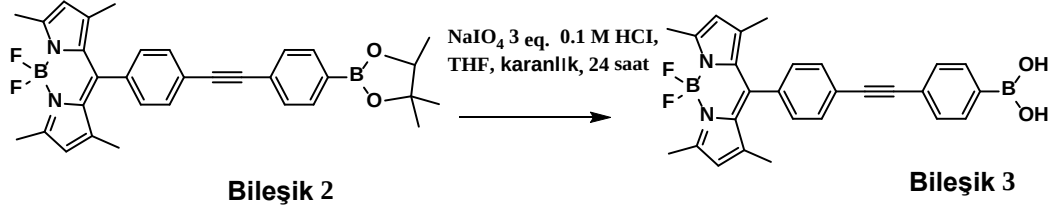


**Şekil 6.2:** 4, 4' Difloro-8- (4-2-(4-Etinil-fenil) -4,4,5,5-tetrametil-1, 3, 2-dioksaborolan)-fenil(phenyl)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora- 3a, 4a diaza-s-indasen (Alkin Pinakol Ester BODIPY) Bileşiğine Ait Sentez Şeması (Bileşik 2).

Musluklu ve şilifli bir reaksiyon tüpünün içerisine 242 mg (0.53 mmol) 4,4'-difloro-8-(4-iodo)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4-adiaza-s-indasen, Bileşik 1 (Iyodo-BODIPY) ve 533 mg (2.150 mmol) 2-(4-etinilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan (alkin pinakol ester) bileşikleri ilave edildi. Üzerine (15:1) oranında 8.055 mL kuru THF ve 0.537 mL kuru N,N-diisopropiletilamin (DIPEA) konuldu. Lastik tıpayla ve enjektör iğne yardımı ile 10 dakika karışım içerisinden argon gazı geçirildi. Sonrasında karışıma 13.2 mg (0.018 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ve 11.2 mg (0.059 mmol) CuI eklenerek ve 1 gün süre boyunca 40 °C sıcaklıkta argon atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyonu sonlandırmak için karışımın içerisine su ilave edilerek ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ilavesiyle 3 kez ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz süssüz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutularak, süzüldü, çözücü döner buharlaştırıcı yardımı ile buharlaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel doldurulmuş kolonda yürütücü olarak n-hekzan: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:1) kullanılarak saflaştırıldı. Kapalı formülü  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$  olan bileşik için erişilebilen verim 176 mg' (% 60) dır.

- ✓ FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3029 (Ar-CH), 2976-2850 (Alifatik-CH), 2100, 2160 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1513 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1466 (B-N).
- ✓ MALDI-TOF-MS (m/z):  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$  için hesaplanan 550.260, bulunan 550.968  $[\text{M}]^+$ , 530.968  $[\text{M}-\text{F}]^+$ .
- ✓  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.74 (d, 2H, Ar-CH,  $J=7.58$  Hz), 7.60 (d, 2H, Ar-CH,  $J=7.79$  Hz), 7.48 (d, 2H, Ar-CH,  $J=7.64$  Hz), 7.22 (d, 2H,  $J=8.20$  Hz), 5.92 (s, 2H, Ar-CH), 1.29 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (12H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ).
- ✓  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): -146.23 (q,  $J=32.8$  Hz).
- ✓  $^{11}\text{B}$  NMR (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.77 (t,  $J=33.0$  Hz), 31.95 (s).
- ✓ UV-Vis (Diklorometan):  $\lambda_{\text{abs}}=503$  nm.
- ✓ Floresans (Diklorometan):  $\lambda_{\text{em}}=520$  nm.

**6.2.3. 4, 4'- Difloro- 8- (4- 2- (4- Etinil- fenil) - 4, 4, 5, 5- tetrametil- 1, 3, 2 dioksaborolan)- fenil (phenyl) - 1, 3, 5, 7 – tetrametil– 4 – bora- 3a, 4a-diaza-s-indasen(Alkin Borik Asit-BODIPY) bileşğinin sentezi (Bileşik 3).**



**Şekil 6.3:**4,4'-Difloro-8-(4-2-(4-Etinil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (alkin borik asit-BODIPY) bileşğine ait sentez şeması (Bileşik 3).

50 mg (0.09 mmol) Bileşik 2, 58 mg (0.27 mmol) sodium periyodat (3 eq.) ve 1.33 mL 0.1 M HCl ile 4.5 mL THF gece boyunca karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak sonrasında kalan reaksiyon karışımı etil asetat içinde çözüldü. Elde edilen organik faz sussuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutularak, süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımı ile buharlaştırıldı. Turuncu renkli katı madde elde edildi. Sonrasında petrol eteri-etil asetat ile yeniden kristallendirildi. 43 mg (% 86) verimle pembe katı renkli madde elde edildi.

✓ FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3359-3205 (B-OH), 3023 (Ar-CH), 2960-2848 (Alifatik-CH), 2160 (C≡C), 1535 (C=C), 1466 (B-N).

✓ MALDI-TOF-MS (m/z): C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>B<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan değer 468.12, bulunan değer 468.076 [M]<sup>+</sup>, 450.648 [M-F]<sup>+</sup>.

✓ <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10.07 (2H, s, J=3.22 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.11 Hz), 7.55 (4H, dd, J=13.90, J=8.16 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.52), 5.39 (2H, s), 2.63 (6H, s), 1.30 (6H, s).

✓ <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>, δ ppm): 159.40, 134.60, 133.70, 128.83, 116.41, 106.26, 29.58, 23.84, 22.56, 17.25, 14.42, 12.33,

✓ <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): -143.55 (q, J=31.7 Hz).

✓ <sup>11</sup>B NMR(160 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>, δ ppm): 20.32 (s), 0.69 (t, J=32.98 Hz).

✓ UV-Vis (EtOH): λ<sub>abs</sub> nm= 531.

✓ Floresans(EtOH): λ<sub>em</sub>= 545 nm.

## 7. BULGULARIN ve TARTIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan çalışmalarda sentezlenmiş bileşikler ayrıntılı olarak ele alınmış olup ayrıca bu bileşiklerin kimyasal yapıları elde edilen spektrumlar incelenerek yorumlanmıştır. Ayrıca; bileşiklerin fotofiziksel özellikleri belirlenip elde edilen verilerle ölçüm sonuçları incelenerek sonuçların değerlendirilmesi yapılmıştır.

### 7.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri ve Karakterizasyonları

#### 7.1.1. Sentezlenmiş BODIPY Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonları

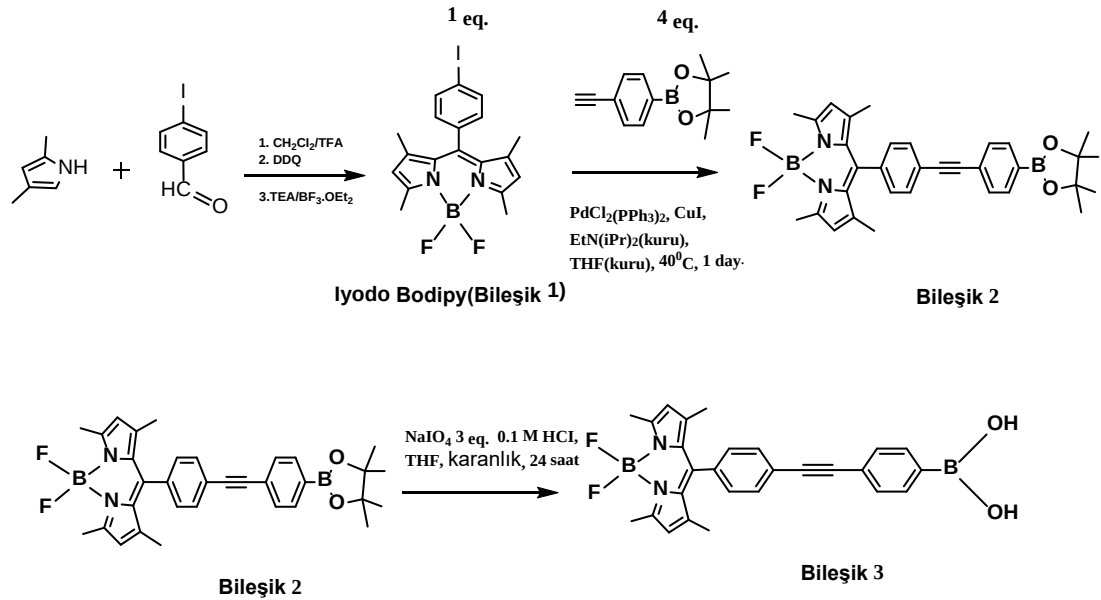
Bu kısımda, tez kapsamında sentezlenen BODIPY bileşiklerinin sentez aşamaları ve elde edilen bileşikler için UV-Vis, FT-IR, MALDI-TOF-MS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>11</sup>B NMR ve <sup>19</sup>F NMR gibi spektroskopik yöntemlerle yapılmış olan yapı aydınlatma çalışmalarına yer verilmiştir.

Tez çalışması için özellikle diyabet teşhisinde kullanılmak üzere borik asit grubu içeren bileşikler sentezlenmiştir. İlk etapta 4,4'-difloro-8-(4-iodo)-fenil-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (**İyodo-BODIPY**) bileşiği, Bileşik 1 sentezlenmiştir. Daha sonra Bileşik 1 ile alkin pinakol ester bileşiği Sonogashira kenetleme reaksiyonu ile birleştirilerek 4,4'Difloro-8-(4-2-(4-Etinil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan)-fenil(phenyl)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a diaza-s-indasen (Alkin Pinakol Ester BODIPY) Bileşiği (**Bileşik 2**) sentezlenmiştir. Bileşik 2' nin hidrolizi ile hedeflenen boronik asit grupları bulunduran 4,4'-Difloro-8-(4-2-(4-Etinil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan)-fenil(phenyl)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen (Alkin Borik Asit-BODIPY) bileşiği **Bileşik 3** sentezlenmiştir.

#### 7.1.2. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY Bileşiklerinin Sentez ve Karakterizasyonları

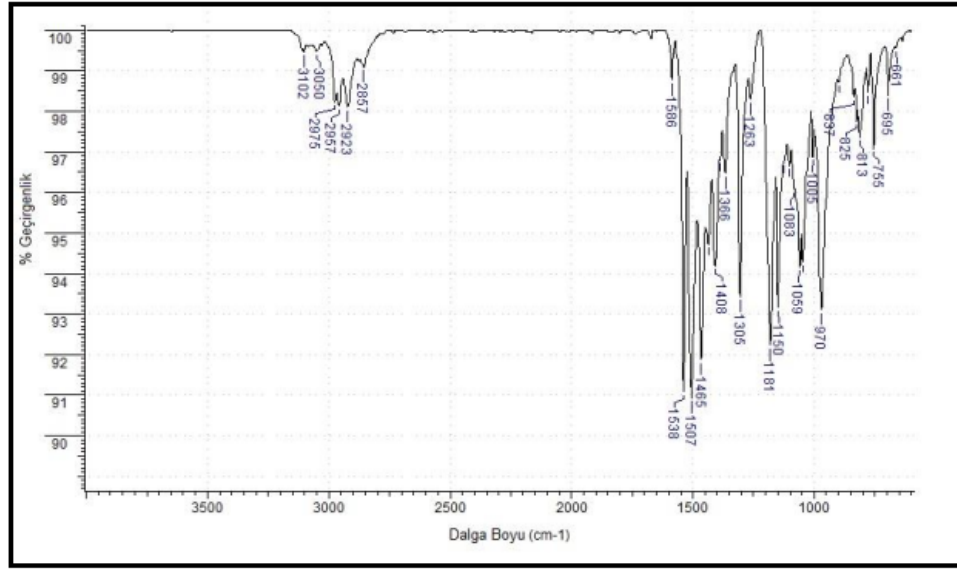
Bor dipirometen boya ları genellikle ticari olarak temin edilebilen pirol bazlı başlangıç malzemelerinden sentezlenir. Bu çalışmada, İyodo BODIPY literatürde verilen yöntem e göre sentezlenmiştir [127]. Bileşik 3' ün sentezi için, İyodo-

BODIPY ve 4-etinilfenilboronik asit pinakol ester arasında paladyum katalizli Sonogashira kenetleme reaksiyonu gerçekleşmiştir. Hedeflenen prob bileşiği olan Bileşik 3, Bileşik 2 türevi üzerindeki ester gruplarının hidrolizi ile sentezlenmiştir. Bu hidroliz yönteminde yalnızca HCl ile reaksiyonun geleneksel yöntemler kullanılarak yapılması çalışmaları başarısız olmuştur. Hedeflenen Bileşik 3 bileşiği, HCl özeltisine NaIO<sub>4</sub> ilavesiyle elde edilmiş olup; bu karışım karanlık koşullar altında 24 saat karıştırıldıktan sonra **Şekil 7.1**’ de gösterildiği gibi sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin sentez aşamaları ve elde edilen bu bileşikler için UV-Vis, FT-IR, MALDI-TOF-MS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>11</sup>B NMR ve <sup>19</sup>F NMR gibi spektroskopik yöntemlerle yapı aydınlatma çalışmaları yapılmıştır.



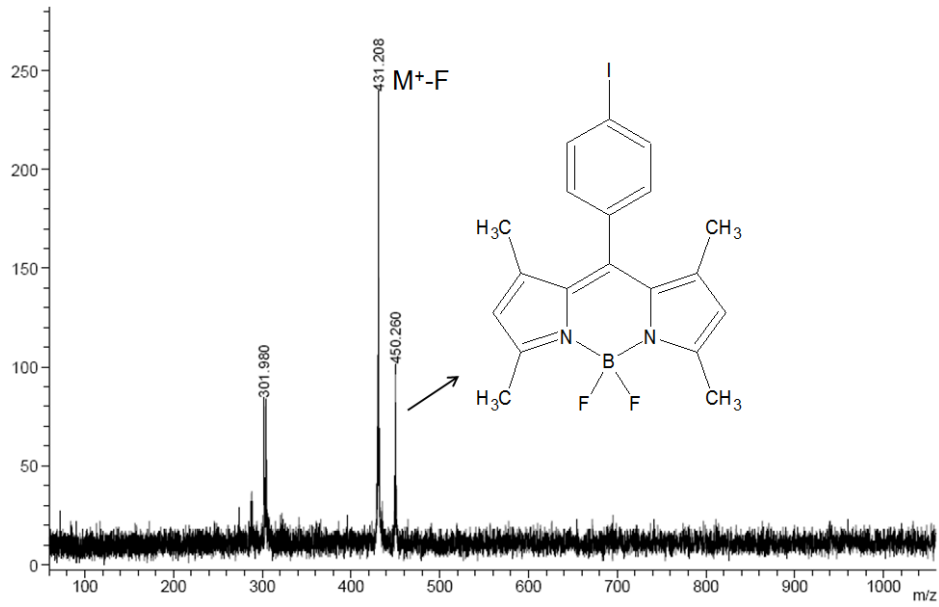
**Şekil 7.1: İyodo-BODIPY (Bileşik 1), Bileşik 2 ve Bileşik 3 sentez şeması.**

FT-IR spektrumları daha önce sentezlenen BODIPY türevi olan Bileşik 1 için fonksiyonel gruplara ait pikleri göstermektedir. Aromatik –CH bağlarıyla ilgili gerilme pikleri sırasıyla Bileşik 1 için; 3102 ve 3050 cm<sup>-1</sup>’ de gözlemlenmiştir. Alifatik –CH gerilme pikleri Bileşik 1 için 2975-2857 cm<sup>-1</sup> Bileşik 1’ e ait C=C pikleri 1507, 1465, 1408, 1366, 1305, 1263, 1181, 1150, 1083, 1059, 1005, 970, 837, 825, 813, 755, 695 ve 661 cm<sup>-1</sup>’ de gözlenmiştir. **Şekil 7.2.**



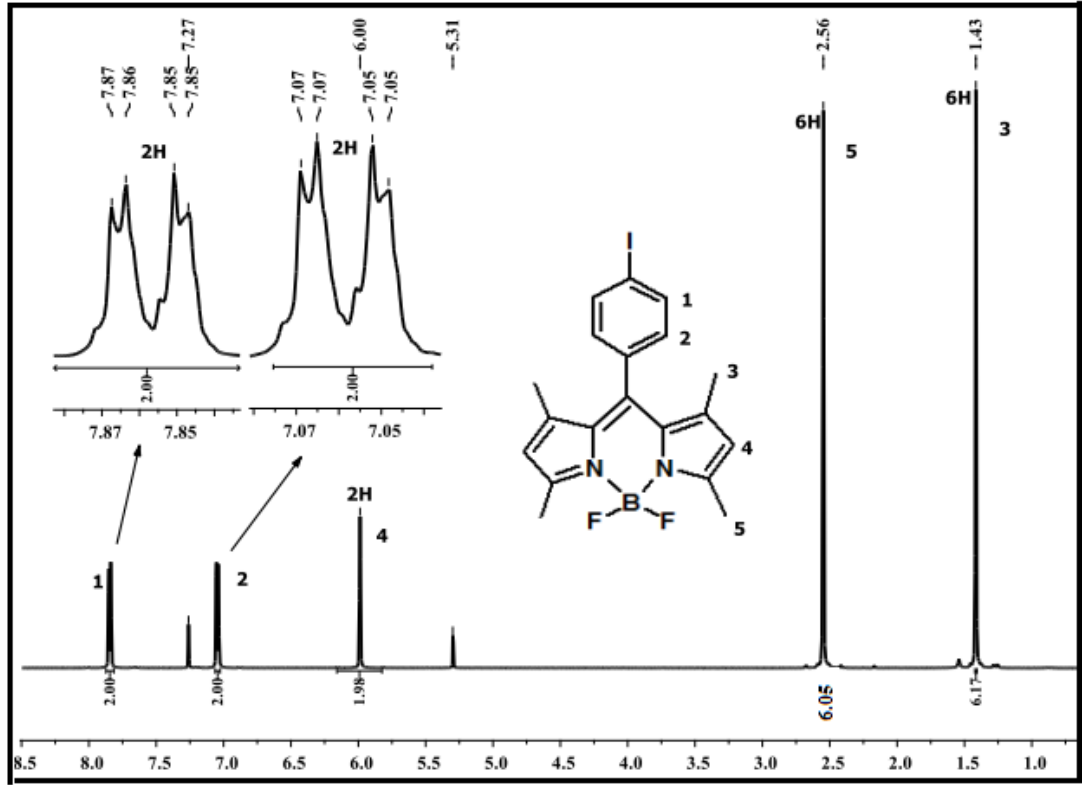
**Şekil 7.2: Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) bileşiğine ait FT-IR spektrumu [127].**

Sentezlenen BODIPY bileşiklerinden Bileşik 1' in kütle analizleri için MALDİ matrisi olarak Ditranol (DIT) kullanılmıştır. Kütle analizleri MALDI-TOFF-MS tekniği yardımıyla yapılmıştır. Bileşik 1 için  $[M]^+$  450.260, 431.208  $[M-F]^+$  Şekil 7.3 olarak elde edilmiştir.

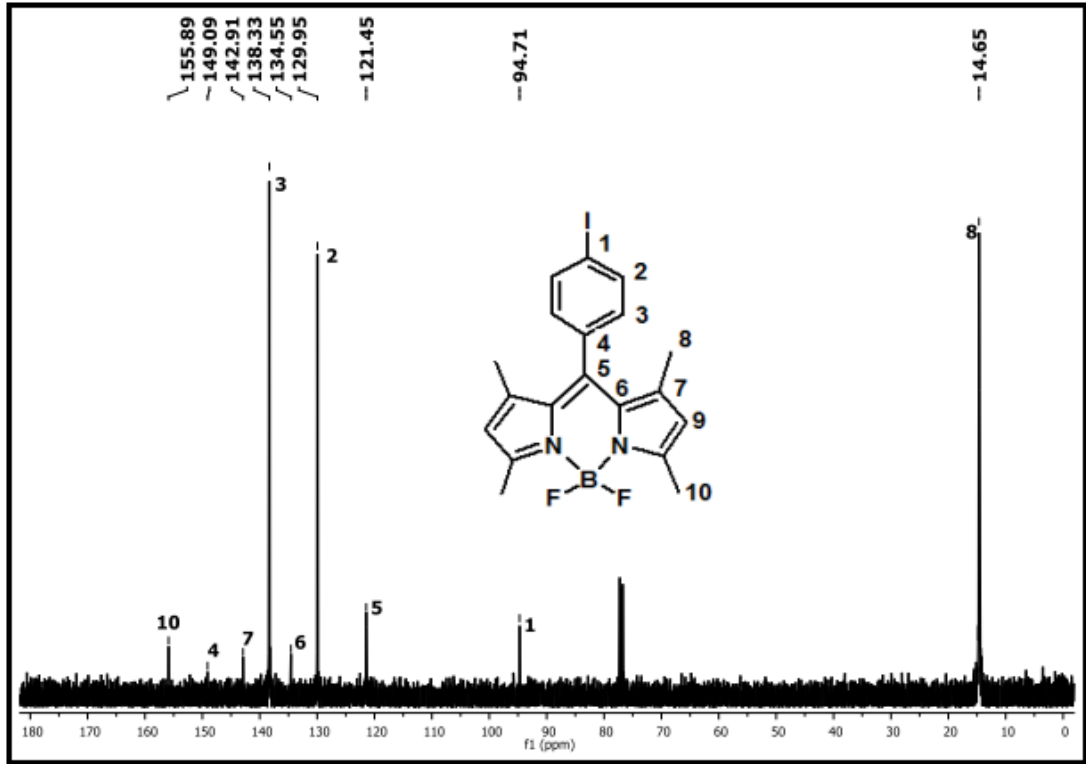


**Şekil 7.3: Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) bileşiğine ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu [127].**

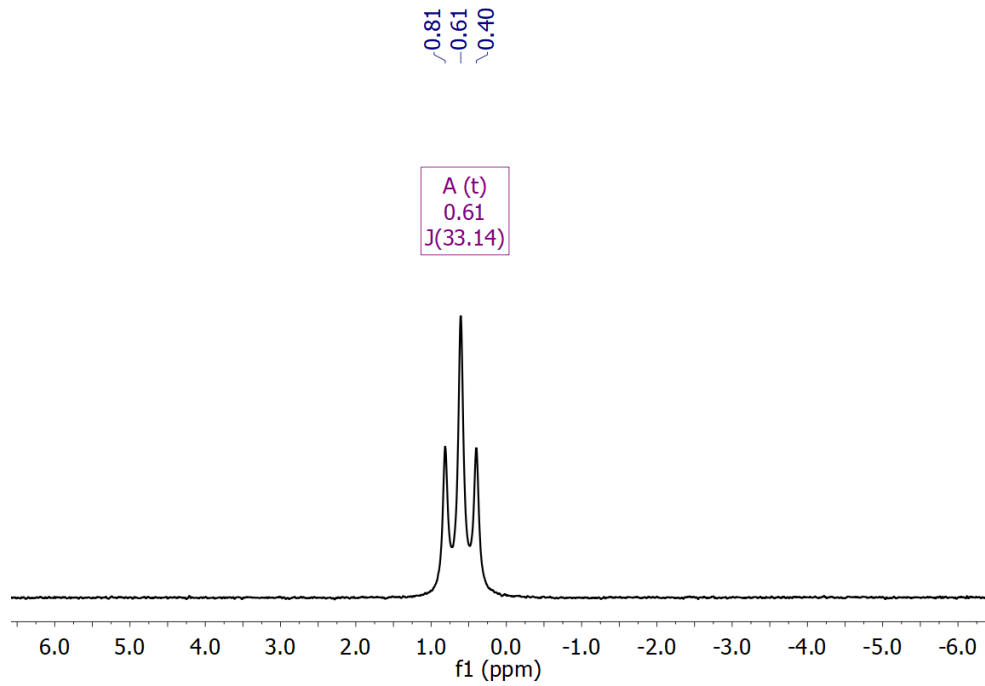
Bileşik 1 için  $^1\text{H}$ NMR spektrumu incelendiğinde; aromatik protonlar 7.87, 7.85, 7.07 ve 7.05 ppm’ de dublet pikler olarak elde edilmiştir. BODIPY iskeletine bağlı pirol halkasındaki protonlar 5.31 ppm’ de singlet pik olarak gözlenmiştir. Alifatik protonlar ise 2.56 ppm ve 1.43 ppm singlet pikler olarak gözlemlenmiştir **Şekil 7.4**. Ayrıca literatürde sentezlenmiş olan İyodo BODIPY (Bileşik 1)’ e ait  $^{13}\text{C}$ -NMR **Şekil 7.5.**’ de verilmiştir. Bileşik 1’ e ait  $^{11}\text{B}$ -NMR ve  $^{19}\text{F}$ -NMR spektrumları **Şekil 7.6.** ve **Şekil 7.7**’ de gösterilmiştir.



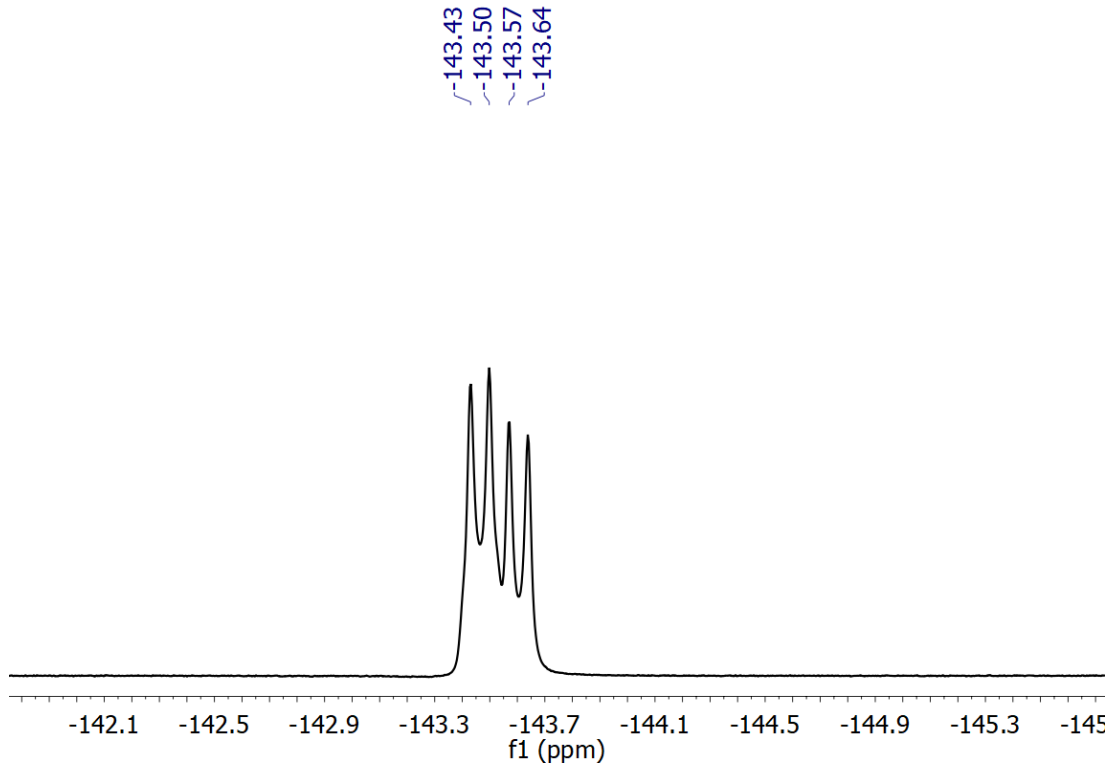
**Şekil 7.4:** İyodo-BODIPY (Bileşik 1) bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu [127].



Şekil 7.5: Iodo-BODIPY (Bileşik 1) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu [127].

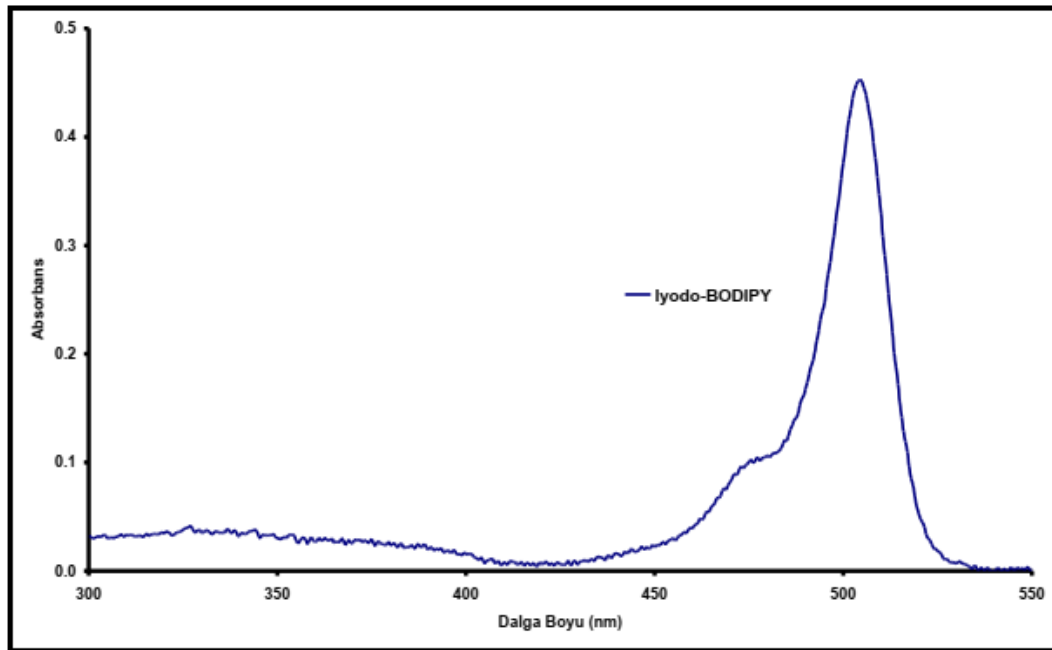


Şekil 7.6: Bileşik 1 bileşiğinin  $^{11}\text{B}$ -NMR spektrumu [127].



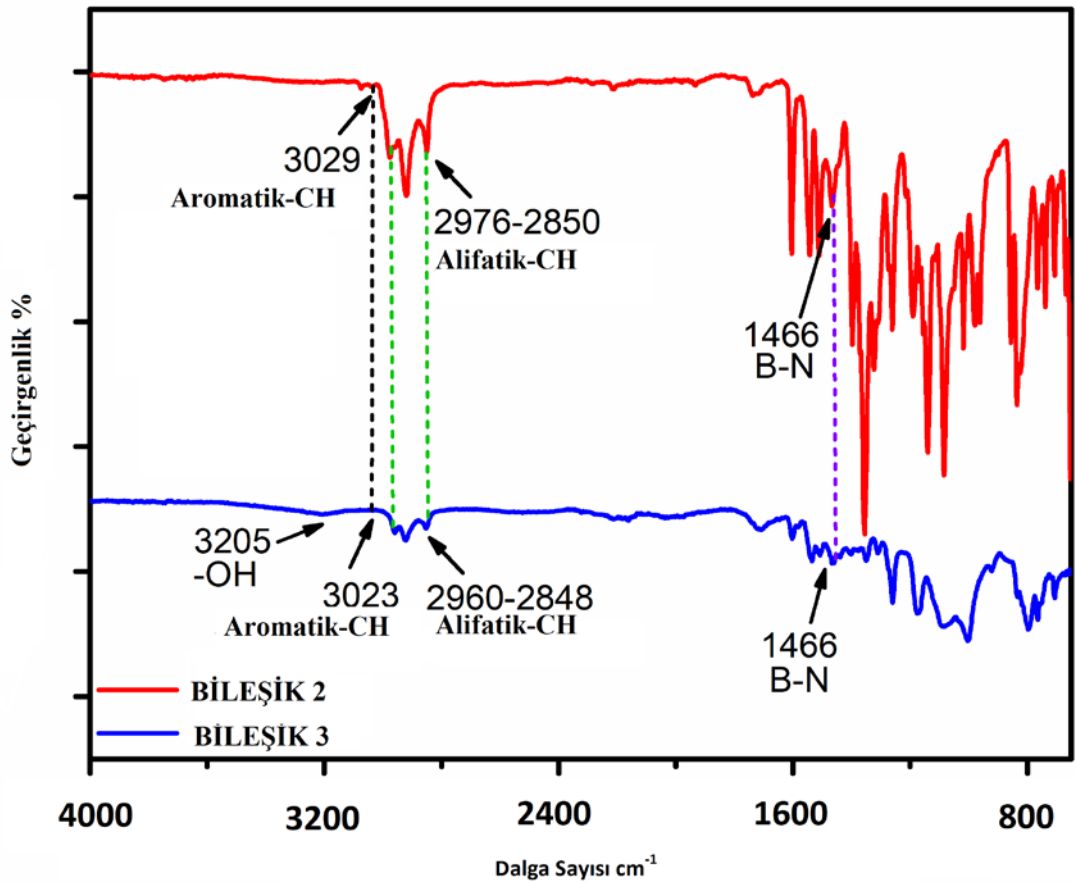
Şekil 7.7: Bileşik 1 bileşiğinin  $^{19}\text{F}$ -NMR spektrumu [127].

Literaüre göre sentezlenmiş olan Bileşik 1' e ait UV-Vis spektrumu Şekil 7.8' de verilmiştir.



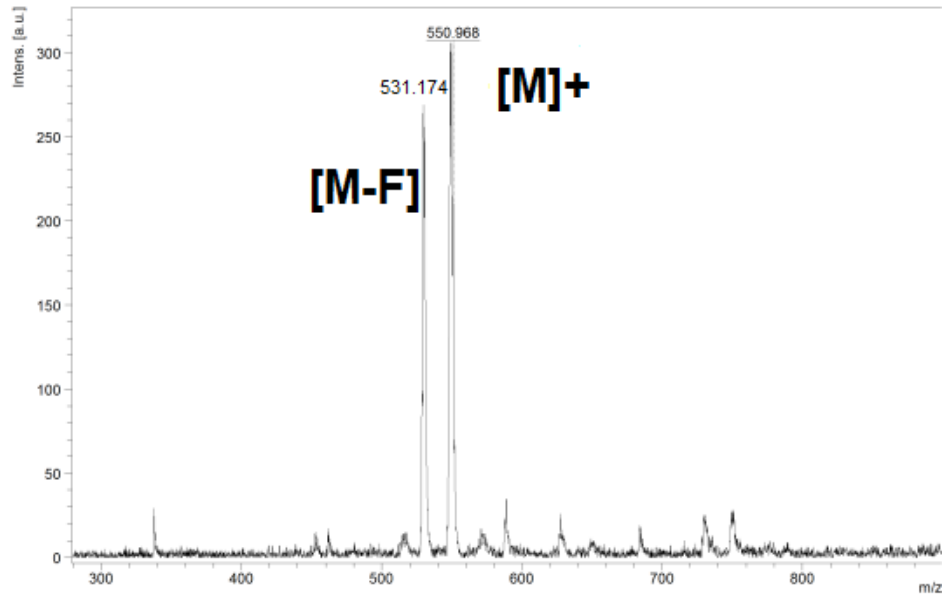
Şekil 7.8: Iyodo-BODIPY (Bileşik 1) bileşiğinin UV-vis spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ,  $1 \times 10^{-5}$  M) [127].

FT-IR spektrumları yeni sentezlenen BODIPY türevleri olan Bileşik 2 ve Bileşik 3 için fonksiyonel gruplara ait pikleri göstermektedir. Aromatik –CH bağlarıyla ilgili gerilme pikleri sırasıyla Bileşik 2 ve Bileşik 3 için; 3029 ve 3023  $\text{cm}^{-1}$ ’ de gözlemlenmiştir. Alifatik –CH gerilme pikleri Bileşik 2 için 2976-2850  $\text{cm}^{-1}$  ve Bileşik 3 içinse 2960-2848  $\text{cm}^{-1}$ ’ de gözlenmiş olup, Bileşik 3’ e ait B-OH için karakteristik gerilme piki 3205  $\text{cm}^{-1}$ ’ de gözlenmiştir. BODIPY iskeletinde ait B-N bağına ait pikler tüm BODIPY türevlerinde olduğu gibi 1466  $\text{cm}^{-1}$ ’ de gözlemlenmiştir **Şekil 7.9**.

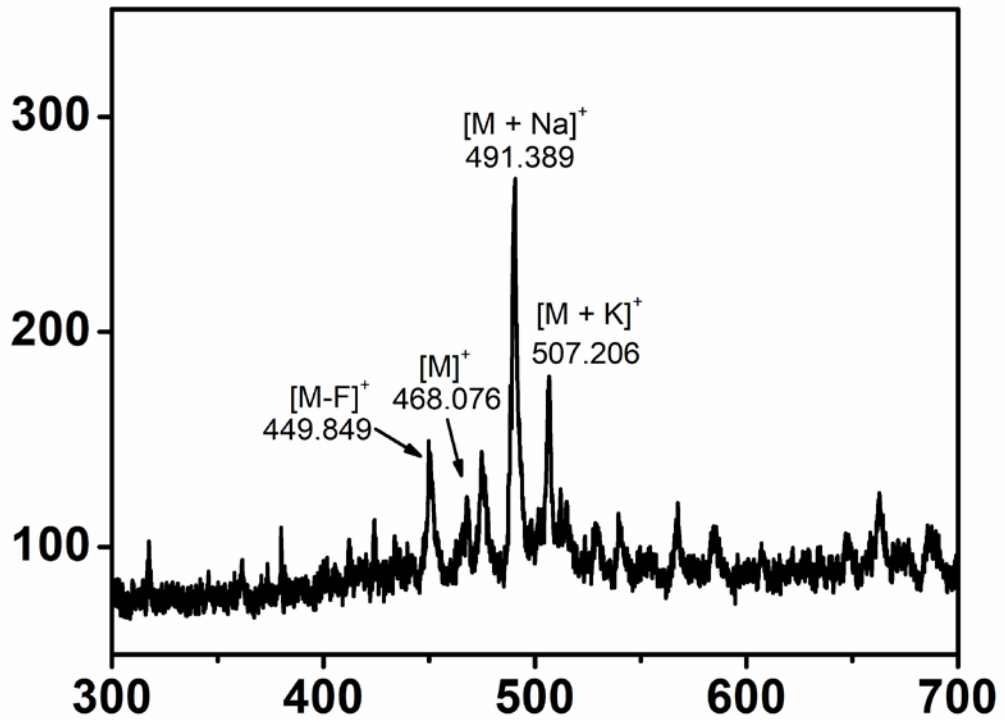


**Şekil 7.9:** Bileşik 2 ve Bileşik 3 bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.

Sentezlenmiş bor içeren BODIPY bileşiklerinden Bileşik 2 ve Bileşik 3’ ün kütle analizleri için MALDI matriksi olarak Ditranol (DIT) kullanılmıştır. Kütle analizleri MALDI-TOFF-MS tekniği yardımıyla yapılmıştır. Bileşik 2 için  $[M]^+$  550.968, 531.174  $[M-F]^+$  **Şekil 7.10** ve son olarak elde edilen Bileşik 3’ de ise  $[M]^+$  468.076, 449.849  $[M-F]^+$ , 491.380  $[M+Na]^+$  **Şekil 7.11** olarak elde edilmiştir.

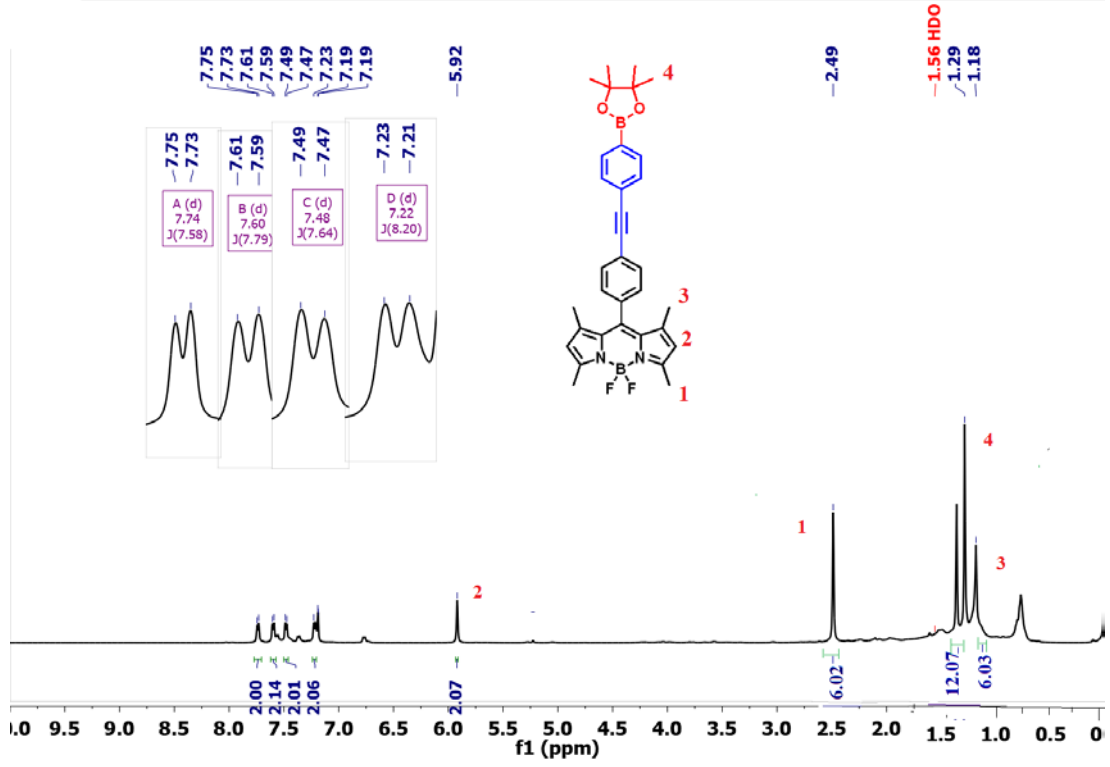


Şekil 7.10: Bileşik 2 molekülüne ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.



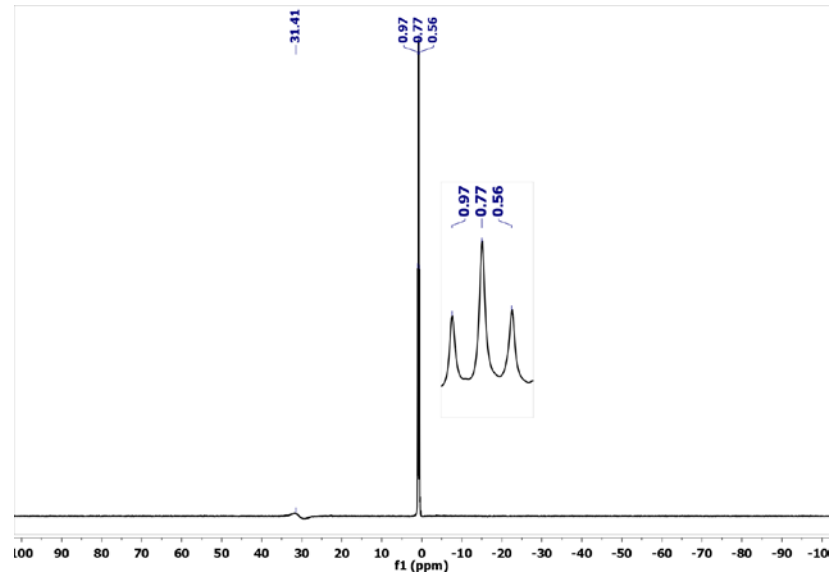
Şekil 7.11: Bileşik 3 molekülüne ait kütle (MALDI-TOF) spektrumu.

Bileşik 2 için <sup>1</sup>HMR spektrumu incelendiğinde; aromatik protonlar 7.74, 7.60, 7.48 ve 7.22 ppm' de dublet pikler olarak elde edilmiştir. BODIPY iskeletine bağlı pirol halkasındaki protonlar 5.92 ppm' de singlet pik olarak gözlenmiştir. Alifatik protonlar ise 2.49, 1.29 ve 1.18 ppm' de singlet pikler olarak gözlemlenmiştir Şekil 7.12.



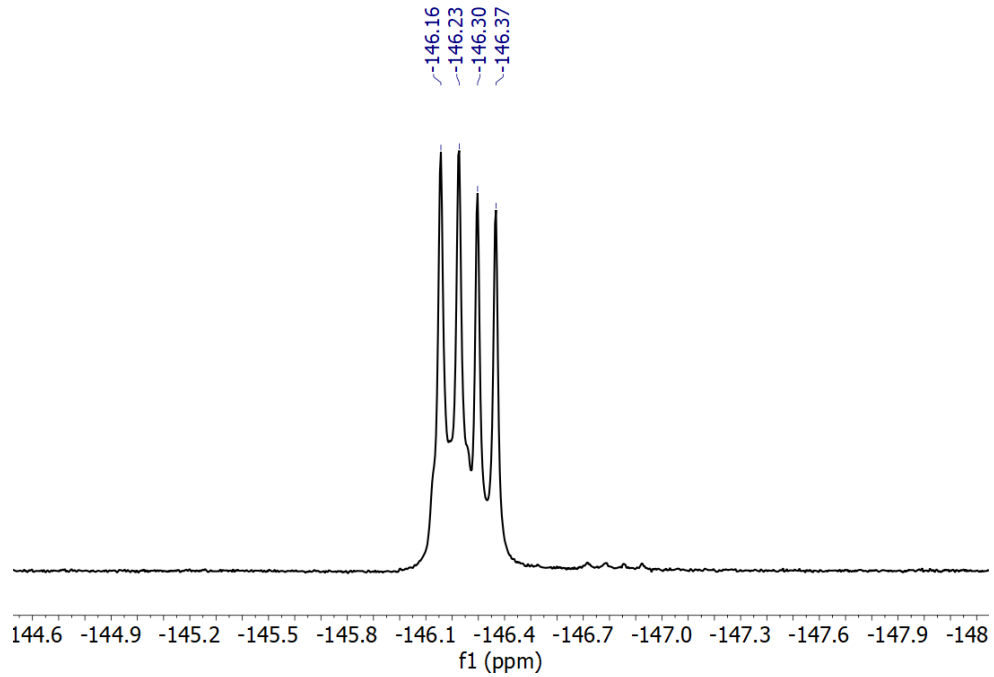
Şekil 7.12: Bileşik 2 bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

Bileşik 2 için  $^{11}\text{B}$  NMR incelendiğinde; bor atomları, BODIPY halkasına bağlı bor atomu 0.77 ppm' de triplet pik olarak gözlenirken, -B(OH)<sub>2</sub> grubuna bağlı diğer bor atomu ise 31.41 ppm' de singlet pik olarak gözlenmiştir Şekil 7.13.



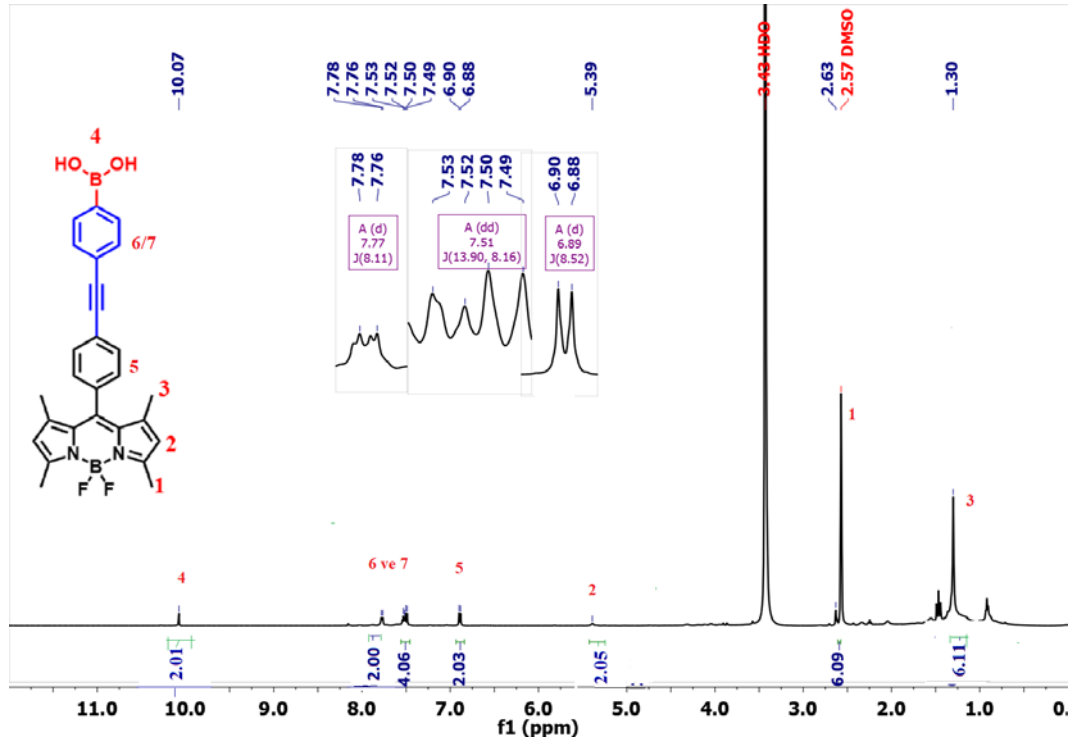
Şekil 7.13: Bileşik 2 molekülüne ait  $^{11}\text{B}$ -NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

Bileşik 2 için  $^{19}\text{F}$  NMR incelendiğinde; Flor atomu-146.20 ppm’ de quartet pik olarak gözlenmiştir **Şekil 7.14**.



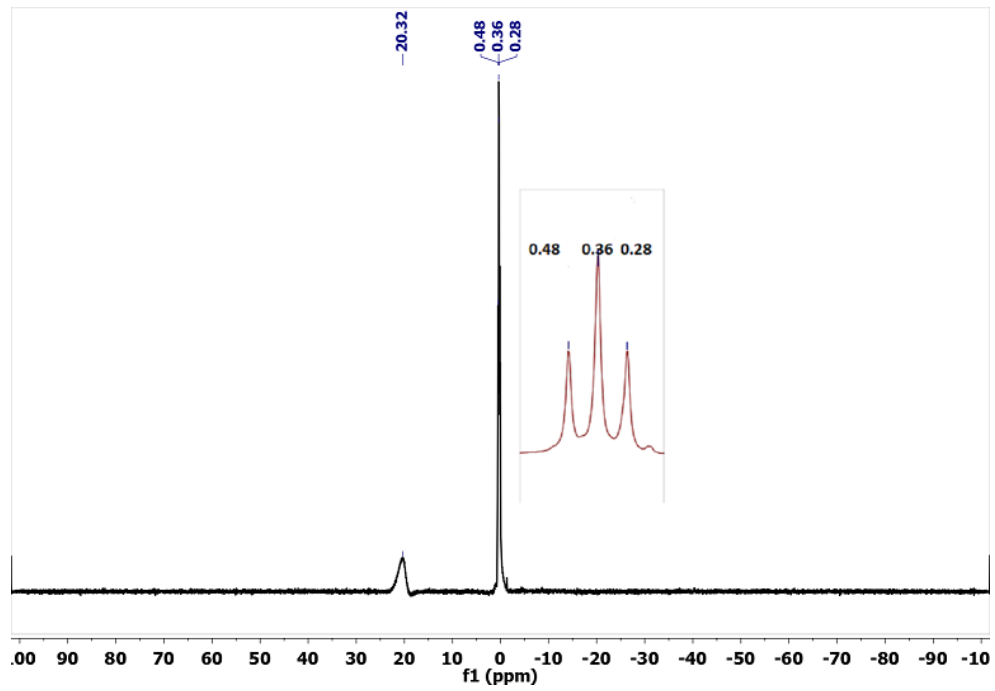
**Şekil 7.14:** Bileşik 2 molekülüne ait  $^{19}\text{F}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

Bileşik 3 için  $^1\text{H}$ NMR spektrumu incelendiğinde; aromatik protonlar 7.77, 6.89 ppm’ de dublet pikler ve 7.51 ppm’ de multipler pikler olarak gözlenmiştir. BODIPY iskeletine bağlı pirol halkasındaki protonlar 5.39 ppm’ de singlet pik olarak gözlenmiştir. Alifatik protonlar 2.63 ve 1.30 ppm’ de singlet pikler olarak gözlemlenmiştir. Karakteristik B-OH bağına ait pikler 10.07 ppm’ de singlet pikler olarak gözlenmiştir **Şekil 7.15**.



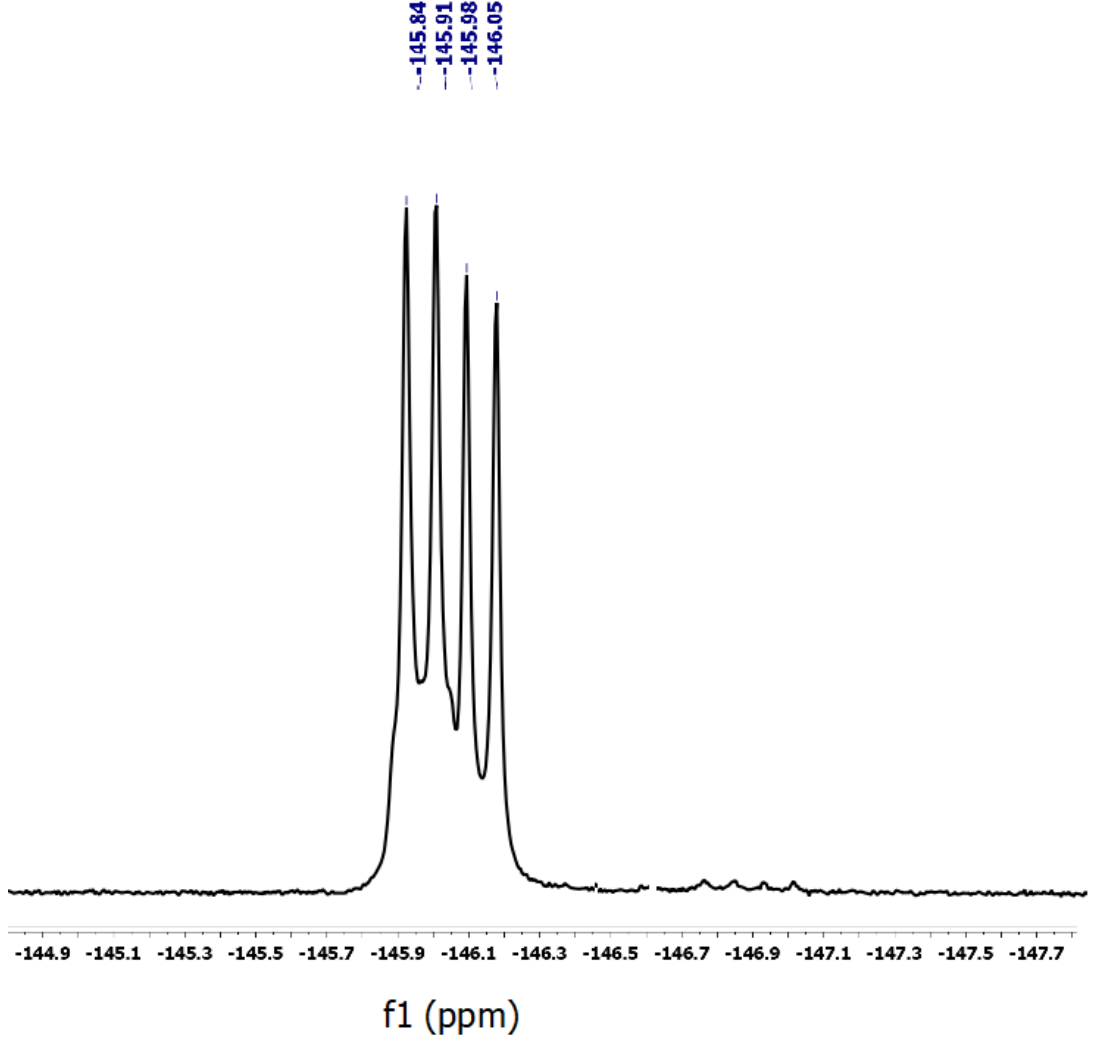
Şekil 7.15: Bileşik 3 molekülüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ ).

Bileşik 3' ün  $^{11}\text{B}$  NMR incelendiğinde; Bor atomlarından, BODIPY halkasına bağlı olan bor atomu 0.38 ppm' de triplet pik olarak gözlenirken,  $-\text{B}(\text{OH})_2$  grubuna bağlı diğer bor atomu ise 20.32 ppm' de singlet pik olarak gözlenmiştir Şekil 7.16.



Şekil 7.16: Bileşik 3 molekülüne ait  $^{11}\text{B}$ -NMR spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ ).

Bileşik 3 için  $^{19}\text{F}$  NMR incelendiğinde; flor atomuna ait -145.91 ppm’ de quartet olarak gözlenmiştir **Şekil 7.17**.



**Şekil 7.17:** Bileşik 3 molekülüne ait  $^{19}\text{F}$ -NMR spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ ).

Yeni sentezlenen BODIPY türevleri olan Bileşik 2 ve Bileşik 3 türevlerinin absorpsiyon davranışları UV-Vis spektrofotometresi ile belirlenmiştir. Etanol içerisinde hazırlanmış olan bileşiklerin absorpsiyon bantları sırasıyla; Bileşik 2 için 500 nm ve Bileşik 3 için 528 nm’ de gözlenmiştir. **Tablo 7.1** Bileşik 2 bileşiğinin mezo pozisyonunda bağlı bulunan elektron donör olan metil gruplarının elektron verici -OH grupları ile değiştirildiğinden dolayı; Pinakol esterin hidrolizi ile BODIPY halkasının absorpsiyonunda 28 nm kırmızıya kayma gözlenmiş olup; Bileşik 3 sentezlenmiştir. Literare göre; BODIPY iskeletine bağlı veya mezo pozisyonunda bağlanmış olan grupların değişimi ile BODIPY bileşiklerinin

absorpsiyon ve emisyon davranışları değişebilmektedir [128]. Öte yandan; bu çalışmada gözlemlendiği gibi BODIPY makrosiklik yapılarının [129] mezo pozisyonuna diol gruplarının eklenmesinden sonra absorpsiyon ve emisyon spektrumlarında kırmızıya kayma gözlenmektedir.

**Table 7.1.** Etanolde hazırlanmış olan **Bileşik 2** ve **Bileşik 3** için fotofiziksel Özellikleri.

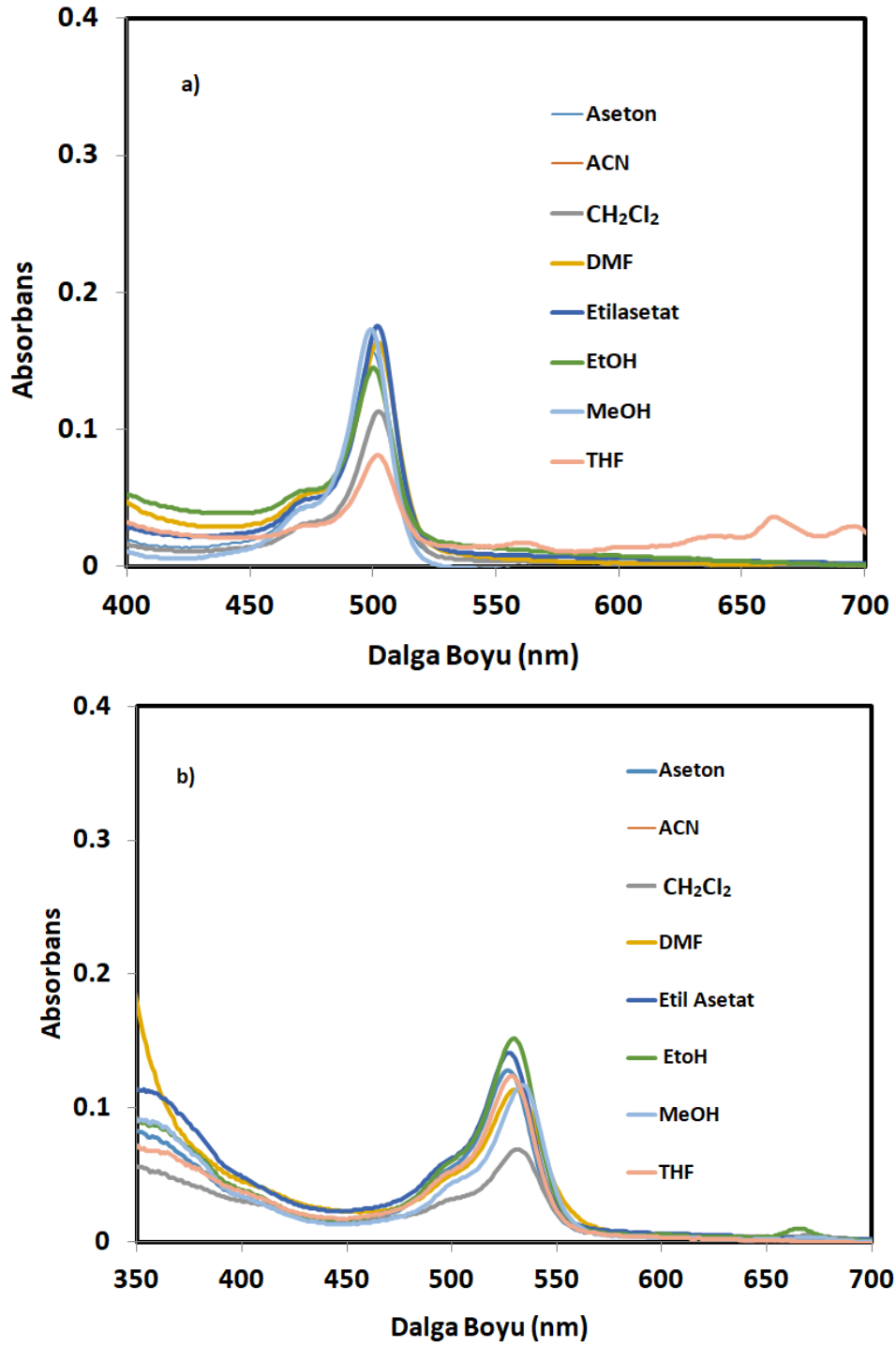
| Bileşik                         | $\lambda_{\max}$ (nm) | $\lambda_{\text{ems}}$ (nm) | Stoke's shift | $\tau_F$ (ns) | $\Phi_F$ |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------|---------------|----------|
| <b>Bileşik 1 (Iyodo-BODIPY)</b> | 500                   | 510                         | 10            | 3.35          | 0.69     |
| <b>Bileşik 2</b>                | 500                   | 511                         | 11            | 1.90          | 0.90     |
| <b>Bileşik 3</b>                | 528                   | 541                         | 13            | 2.82          | 0.24     |
| <b>Bileşik 3 + glukoz</b>       | 528                   | 541                         | 13            | 2.87          | 0.08     |

## 7.2. Borik Asit Grubu İçeren BODIPY' lerin Fotofiziksel Özellikleri

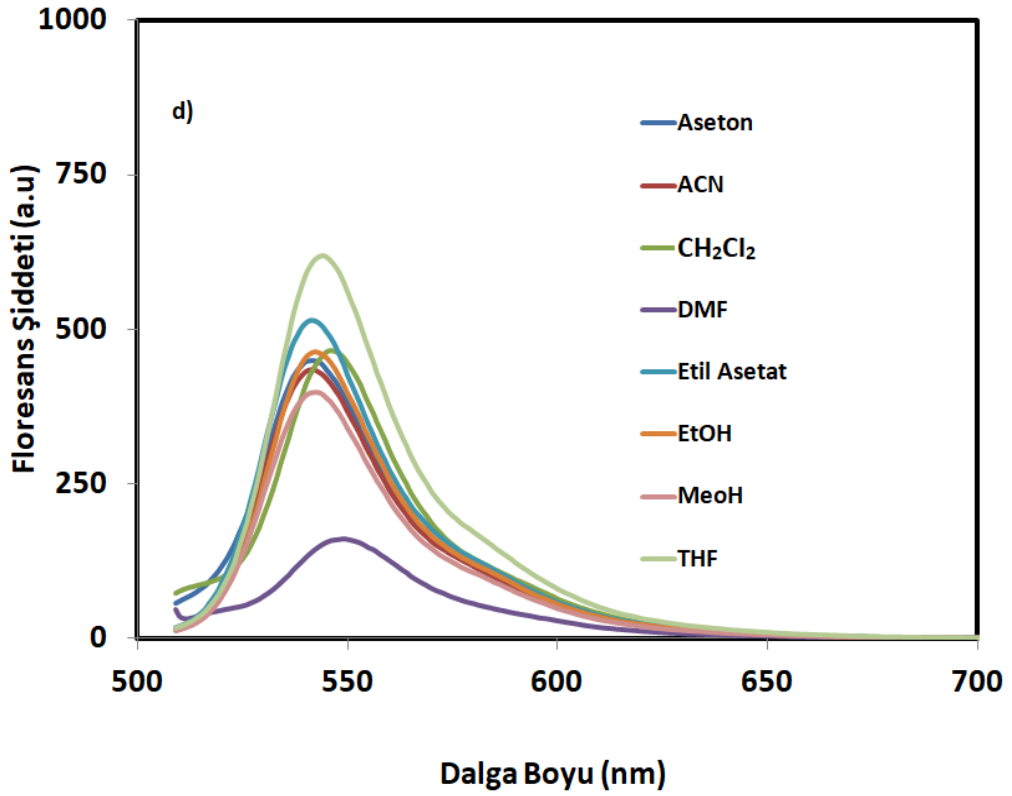
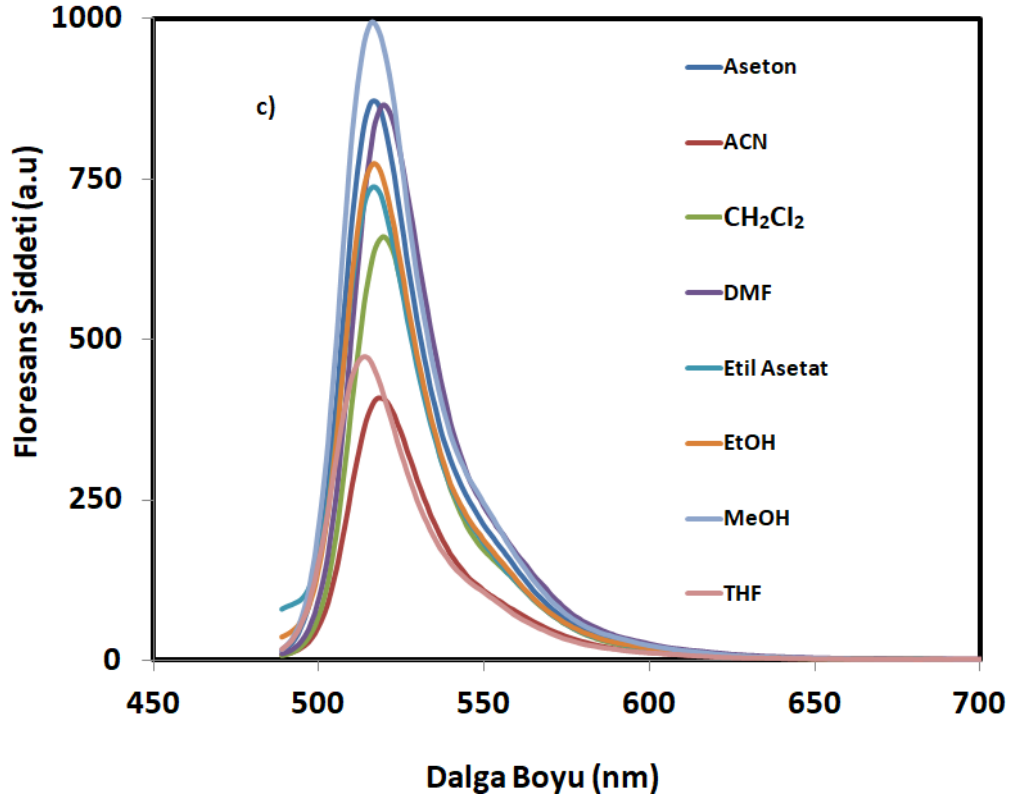
### 7.2.1. Fotofiziksel Özellikler

Bileşik 2 ve Bileşik 3' ün fotofiziksel özellikleri UV-Vis ve floresans spektroskopileri ile incelenmiştir. Bu bileşiklerin absorpsiyon özellikleri aseton, asetonitril (ACN), diklorometan (DCM), dimetilformamid (DMF), etilasetat, etanol (EtOH), metanol (MeOH) ve tetrahidrofuran (THF) gibi farklı çözücülerde aynı konsantrasyonda (10  $\mu\text{M}$ ) incelenmiştir. Bileşik 2 ve Bileşik 3 UV-Vis spektrumları **Şekil 7.18 a, b** verilmiştir. Aynı zamanda Bileşik 2 ve Bileşik 3 için ait floresans emisyon spektrumları farklı çözücülerde ve aynı konsantrasyonda (10  $\mu\text{M}$ ) verilmiştir **Şekil 7.18 c, d**. Konsantrasyonun absorpsiyon özellikleri üzerindeki etkisi hakkında daha fazla bilgi edinmek için bu bileşiklerin 10  $\mu\text{M}$  ile 1  $\mu\text{M}$  arasındaki konsantrasyonlarındaki çözeltileri etanol içerisinde hazırlanarak UV-Vis spektrumları alınarak konsantrasyon etkisi incelenmiştir **Şekil 7.19**. Bileşik 2 ve Bileşik 3' ün konsantrasyonları orantılı olarak azaltıldığında absorpsiyon dalga boyunun değişmediği gözlenmiştir. BODIPY' nin tipik titreşimsel geçisi  $S_0-S_1$  büyük enerji transferi tarafında 470 nm de omuz spektrum gözlenirken,  $S_0-S_1$  ( $\pi-\pi^*$ )

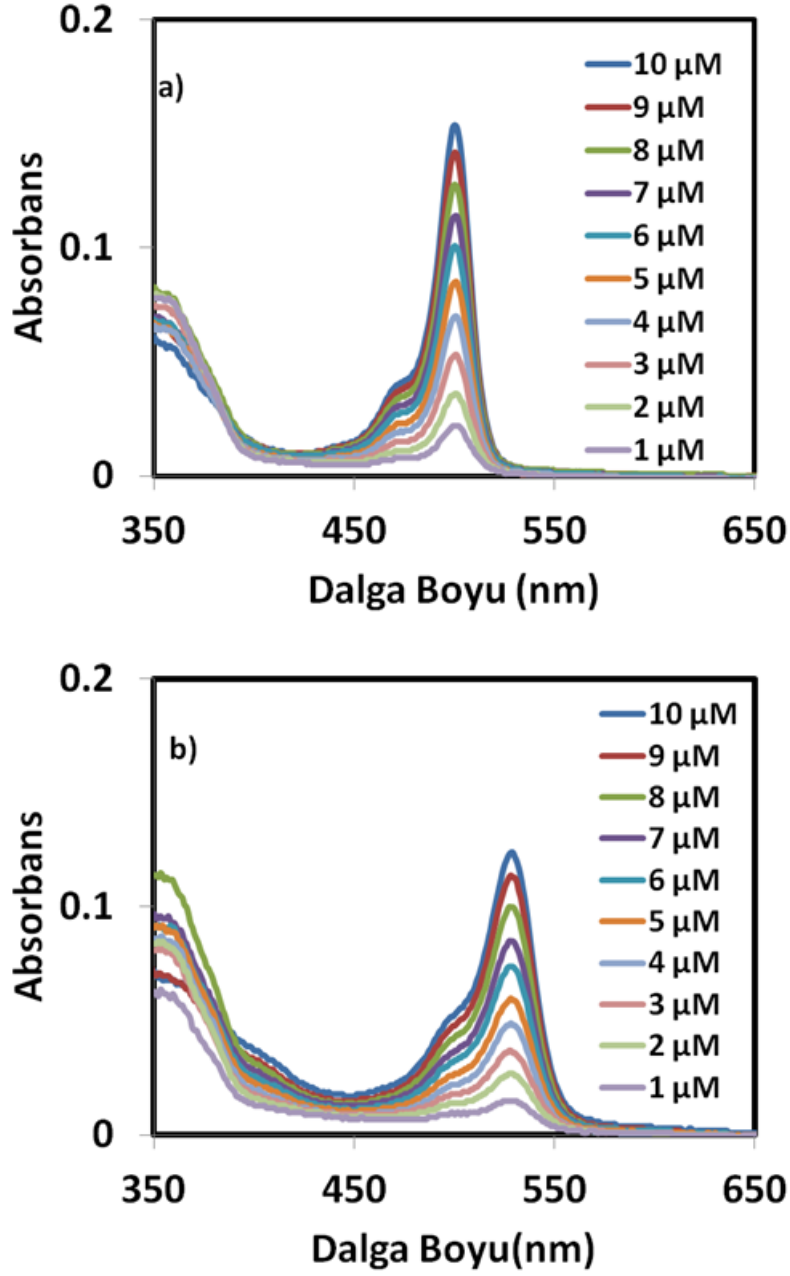
geçişinde etanolde hazırlanan Bileşik 2' nin absorpsiyon piki 500 nm gözlenmiştir [130]. Benzer şekilde etanol içindeki Bileşik 3 bileşiğinin UV-Vis spektrumunda maksimum absorpsiyon 528 nm' de ve omuz bandı 495 nm' de gözlenmiştir.



Şekil 7.18: a, b) Bileşik 2 ve Bileşik 3 için farklı çözücülerde alınmış aynı konsantrasyondaki UV-Vis spektrumları (Konsantrasyon=10 µM).



Şekil 7.18: c, d) Bileşik 2 ve Bileşik 3 için farklı çözücülerde alınmış aynı konsantrasyondaki floresans spektrumları, (Konsantrasyon 10  $\mu$ M, Bileşik 2  $\lambda_{ex}$ :495 nm, Bileşik 3  $\lambda_{ex}$ :470 nm).

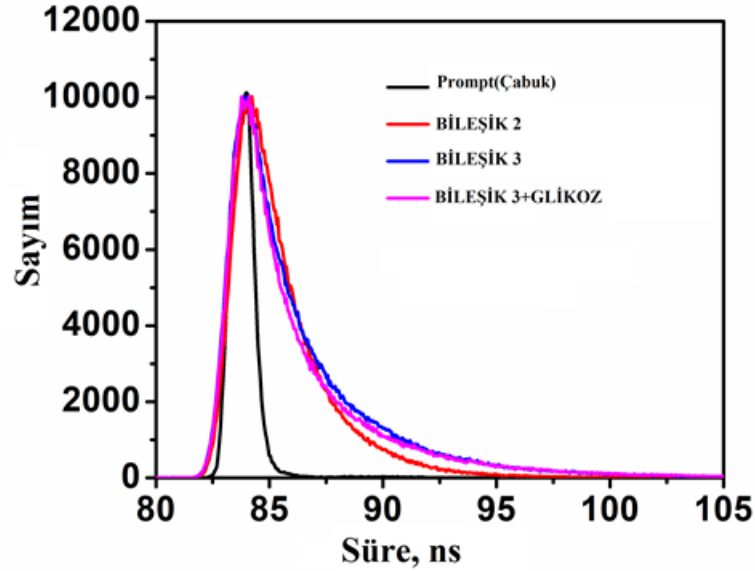


Şekil 7.19: a, b) Etanol içerisinde hazırlanan **Bileşik 2** ve **Bileşik 3'** ün farklı konsantrasyolarındaki UV-Vis spektrumları.

#### 7.2.1.1. Floresans Kuantum Verim ( $\Phi_F$ ) ile Ömrü ( $\tau_F$ )

Elde edilen bileşiklerin floresans kuantum verimleri sırasıyla Bileşik 2 için 0.90, Bileşik 3 için ise 0.24 bulunmuş olup ölçümlerde Rodamin 6G standardı kullanılmıştır, Rodamin 6G' nin etanoldeki  $\Phi_F = 0,95$  olup elde edilen verimler **Tablo 7.1'** de gösterilmiştir. Bileşik 2 ve Bileşik 3 bileşiklerinin floresans ömürleri

sırasıyla 1.90 ns ve 2.82 ns olarak bulunmuştur **Tablo 7.1** ve **Şekil 7.20**. İncelenen tüm çözücüler arasında EtOH en yüksek floresan şiddeti verdiği için çözücü seçilmiştir. Aynı zamanda su ile de karışabilir durumda olduğundan dolayı çalışmalarda EtOH çözücü olarak seçilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmalar göstermiştir ki; kuantum verimleri karşılaştırıldığında, sakkarit bağlı olmayan bileşikler ile bileşiklere sakkaritlerin bağlanması karşılaştırıldığında sakkaritli bileşiklerde floroforların kuantum veriminde azalma meydana gelmiştir [131]. Bileşik 3' ün floresans kuantum verimi 0.24 iken glukoz ilavesi sonrasında 0.08 değerine doğru azaldığı ve bu durumun literatür tarafından da desteklendiği tespit edilmiştir [132]. Öte yandan; Bileşik 3' ün floresans ömrü 2.82 iken; glukoz ilavesi ile 2.87 değerine arttığı gözlenmiş olup bu durum literatür ile de desteklenmektedir [129].

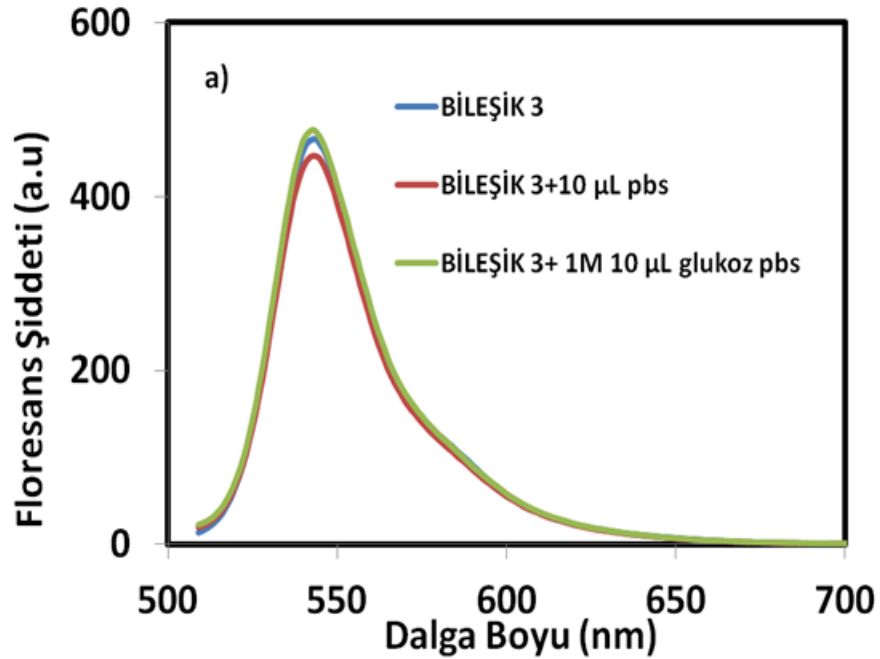


**Şekil 7.20:** Etanolde hazırlanan **Bileşik 2**, **Bileşik 3** ve **Bileşik 3+glukoz** karışımının floresans ömürleri (lazer uyarma kaynağı kullanılmış olup floresans ömür çalışmaları 390 nm' de yapılmıştır).

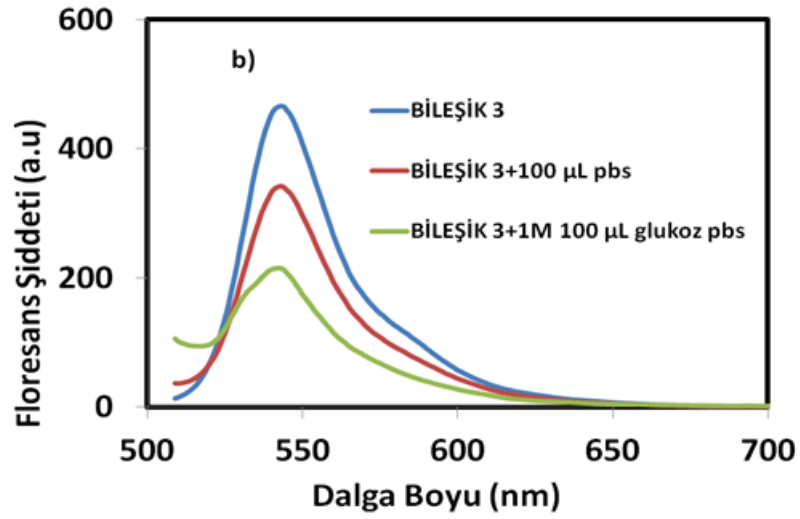
### 7.3. Floresans Sensör Çalışmaları

Bileşik 3' ün sensör özellikleri bu bileşiğin çözeltisine glukoz ilavesiyle floresans şiddetindeki değişim ile incelenmiştir. 10  $\mu$ M olarak hazırlanan Bileşik 3' ün floresans emisyon şiddetinin farklı konsantrasyonlarda glukoz ilavesiyle azaldığı tespit edilmiştir. Glukoz için en uygun konsantrasyonun 1 M olarak tespit edilmiştir. Çünkü 1M konsantrasyonda Bileşik 3' ün floresans şiddetindeki azalma en yüksektir

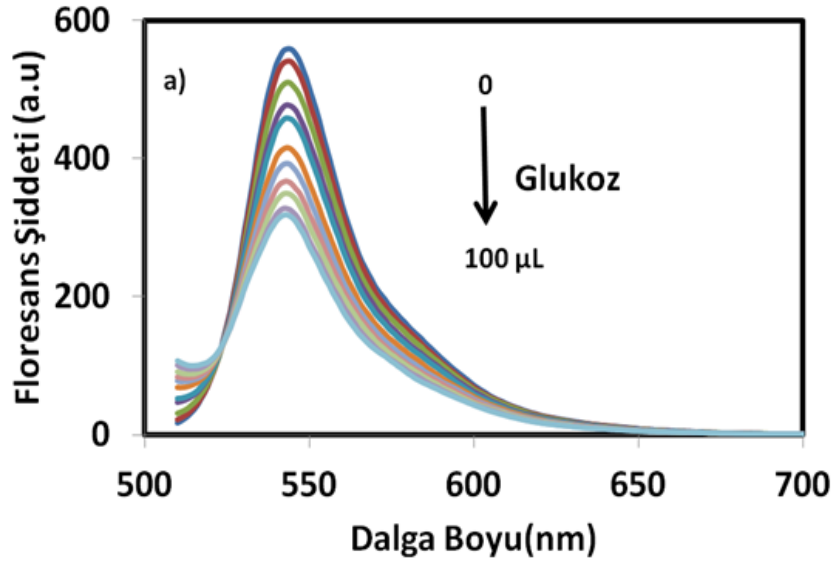
**Şekil 7.21a ve Şekil 7.21b.** Etanolde hazırlanan Bileşik 3 çözeltisine PBS içerisinde hazırlanmış glukoz çözeltilerinin artan miktarda ilave edilerek floresans titrasyon çalışması yapılmıştır **Şekil 7.22a**. Bileşik 3 için lineer turn-off çalışması gerçekleştirilmiştir. Ölçümlere göre Bileşik 3' ün floresans sinyali, 1 M glukoz eklenmesiyle kademeli olarak “turn-off” olmakta ve glukozun 5 ila 50 mM aralığında doğrusal bir ilişkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Ek olarak glikoz için doğrusal regresyon denklemi  $y = 5.1521 [\text{glucose}] + 557.04$  ( $R^2 = 0.9885$ ) olarak hesaplanmıştır **Şekil 7.22b**. Tayin sınırı (LOD),  $\alpha$  ve K sırasıyla blank numunenin standart sapmasını ve kalibrasyon eğrilerinin eğimini temsil ettiği  $3\alpha/K$  formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Glukoz tayini için Bileşik 3' ün LOD değeri 0,19 mM olarak bulunmuştur. Ayrıca bu bileşiğin glukoz tespiti için miktar sınırı (LOQ),  $9\alpha/K$  formülleri kullanılarak 0,57 mM olarak hesaplanmıştır [133].



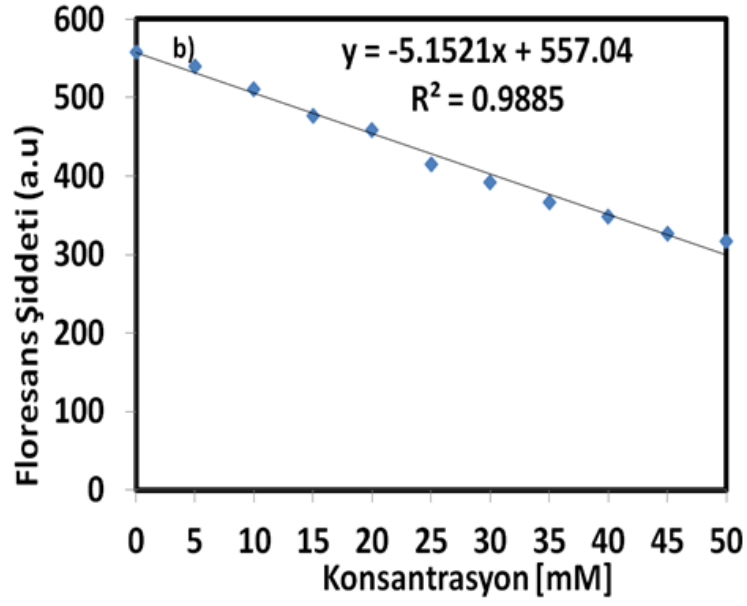
**Şekil 7.21: Bileşik 3' e ilave edilen glikoz çözeltilerine karşı floresans spektrumları**  
**a)** 10 µL glukoz çözeltileri PBS (Fosfat tamponunda) hazırlanmış pH=7.43 ( $\lambda_{\text{ex}}=495$  nm).



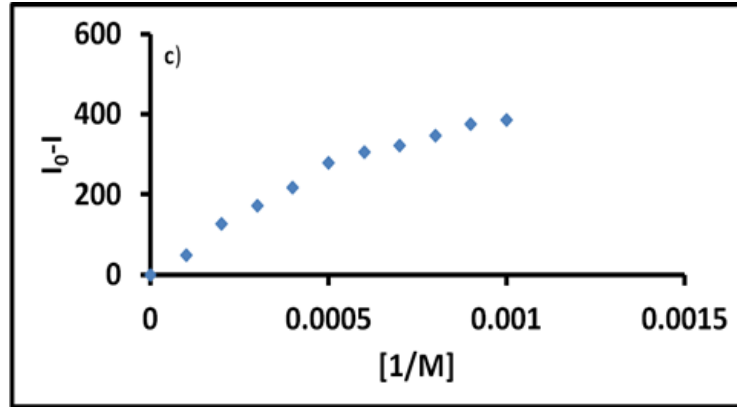
Şekil 7.21: Bileşik 3' e ilave edilen glikoz çözeltilerine karşı floresans spektrumları  
b) PBS içerisinde 100 µL glikoz çözeltisi pH=7.43 ( $\lambda_{ex}=495$  nm).



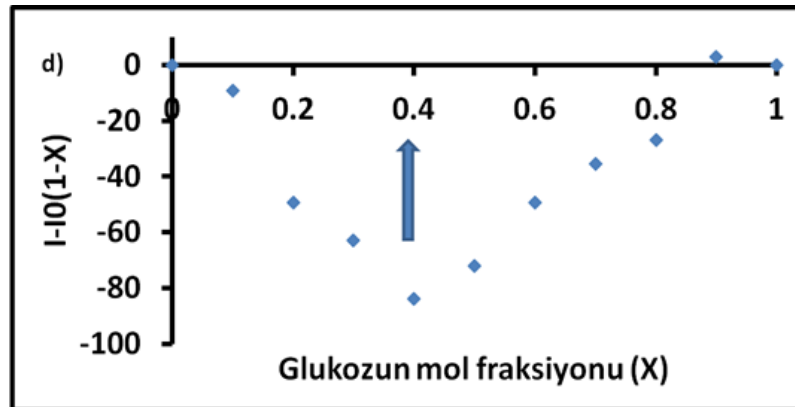
Şekil 7.22: a) Bileşik 3 'e kademeli olarak artan konsantrasyonlarda PBS' de hazırlanan glikoz eklenmesinden sonra floresans titrasyon yanıtları.



Şekil 7.22: b) **Bileşik 3** ün floresans şiddeti ile PBS' de hazırlanan glikoz konsantrasyonu arasındaki doğrusal ilişki.

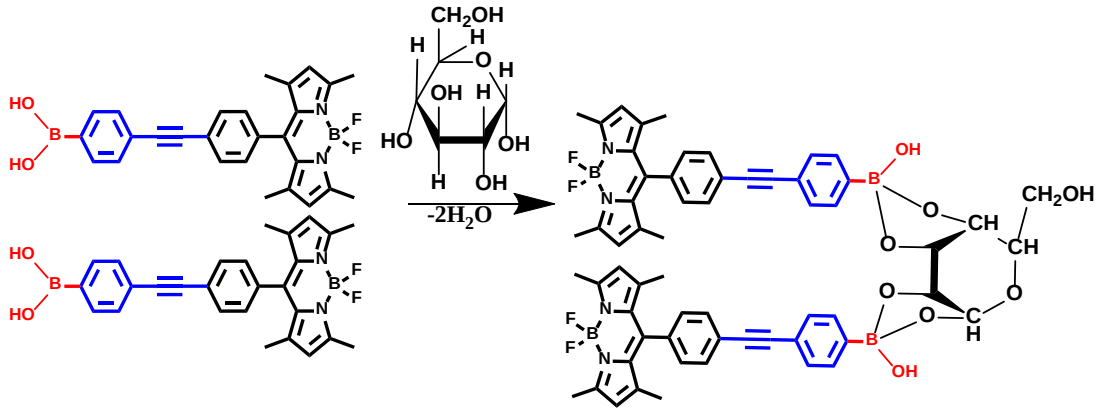


Şekil 7.22: c) PBS' de hazırlanan **Bileşik 3** 'ün glikoz ilavesi ile elde edilen Benesi-Hildebrand grafiği.



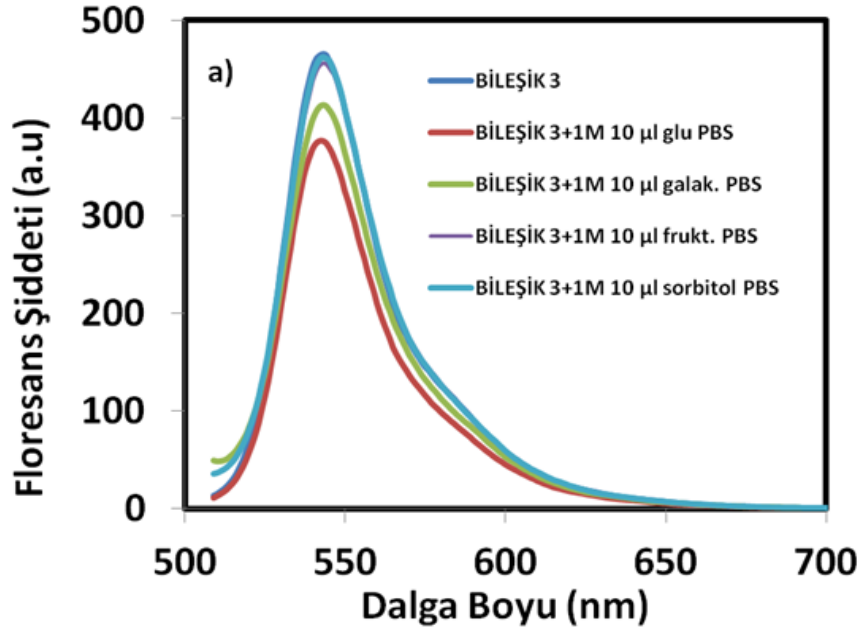
Şekil 7.22: d) Etanolde hazırlanan **Bileşik 3** 'ün glikoz ilavesi ile elde edilen Job' s grafiği EtOH çözeltilerindeki **Bileşik 3**+ PBS' te hazırlanmış glikoz komplekslerinin grafiği ( $\lambda_{ex} = 495 \text{ nm}$ ).

Bileşik 3 ile glikozun etkileşimini ve stokiometrisini değerlendirmek için Benesi-Hildebrand analizi **Şekil 7.22c** ve Sürekli Varyasyon (Job's) yönteminin **Şekil 7.22d** kombinasyonu kullanılmıştır. **Şekil 7.22d'** de görülebileceği gibi, glikozun mol fraksiyonu 0.4 bulunmuş olup; Bileşik 3 ile glikoz molekülünün kompleks stokiometrisinin 2:1 oranda olduğu tespit edilmiştir **Şekil 7.23**. Ayrıca; floresans emisyon spektrumlarına dayalı Job's Grafiği glikoz için  $x = 0,4$  göstermiş olup ve bu da Bileşik 3' ün glikoz ile sırasıyla 2:1 stokiometrik oranıyla uyumlu sonuçlandığını göstermektedir [134].

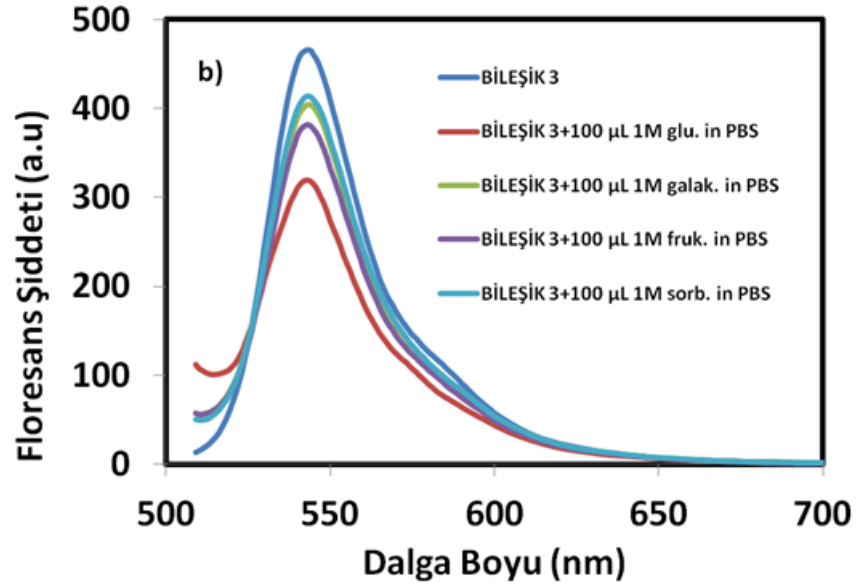


**Şekil 7.23:** Bir glikoz molekülünün BODIPY türevi olan **Bileşik 3** ile önerilen etkileşim mekanizması.

Bileşik 3 için seçicilik çalışmaları; sakkaritlerin Bileşik 3' ün çözeltisine ilavesi ile floresans spektroskopisi tekniği kullanılarak incelenmiştir **Şekil 7.24**. Bileşik 3' ün (10  $\mu$ M) stok çözeltisi etanolde hazırlanmış olup sakkaritler (glikoz, galaktoz, fruktoz ve sorbitol) PBS içerisinde pH = 7.4' te (1 M) hazırlanmıştır. Bileşik 3' ün floresans şiddeti, galaktoz, fruktoz ve sorbitol gibi aynı miktarda diğer sakkaritlerin eklenmesiyle karşılaştırıldığında 100  $\mu$ L 1 M glikoz çözeltisinin eklenmesiyle daha fazla azaldığı tespit edilmiştir **Şekil 7.24b**.

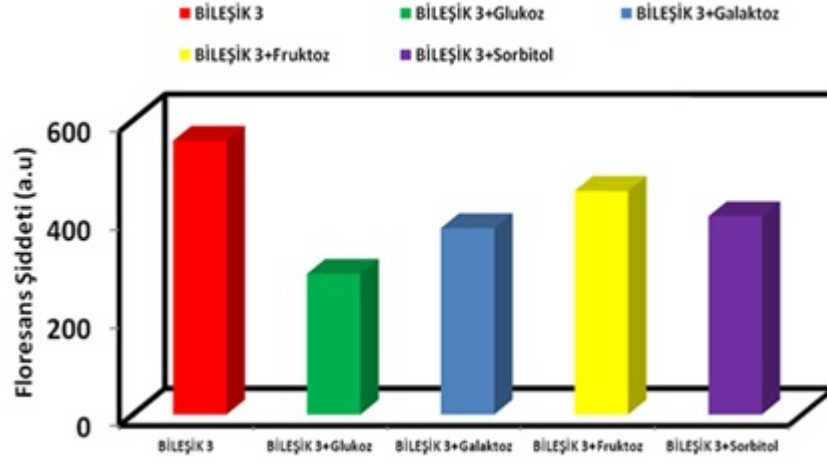


Şekil 7.24: a) Bileşik 3' e PBS içerisinde 10 µL ve 1 M derişimde eklenen değişik sakkarit çözeltileri ( $\lambda_{ex}=495$  nm).



Şekil 7.24: b) Bileşik 3' e PBS içerisinde 100 µL 1 M derişimlerde eklenen değişik sakkarit çözeltileri ( $\lambda_{ex}=495$  nm).

Bileşik 3 (10 µM) çözeltisi farklı türlerde eklenen farklı sakkaritlerle yapılan seçicilik çalışmasında 100 µL PBS' te çözünen sakaritlere ilişkin olarak floresans şiddetlerinin en büyük değişimin glikozda olduğu gözlenmiştir Şekil 7.25.



**Şekil 7.25:** Bileşik 3 (10  $\mu$ m EtOH' da) glikoz, galaktoz, fruktoz ve sorbitol gibi çeşitli sakkaritlerin eklenmesiyle floresans değişiklikleri ( $\lambda_{ex}=495$  nm).

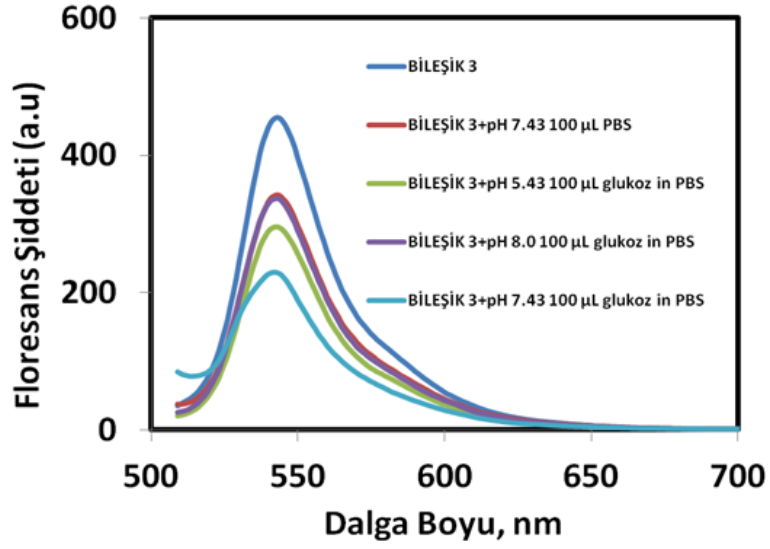
Borik asit grubu içeren BODIPY bileşiklerinin özellikleri Şekil 7.25' de görüldüğü gibi borik asit bağlı bileşiklerin glikoz molekülüne bağlanmasının daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir.

Borik asitler yalnızca sentezde önemli rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda birçok sensör uygulamasında da hayati önem taşımaktadır. Borik asitlerin sakkaritleri bağlama yeteneğinin yüksek olduğu yapılan araştırmalar ile desteklenmektedir [135].

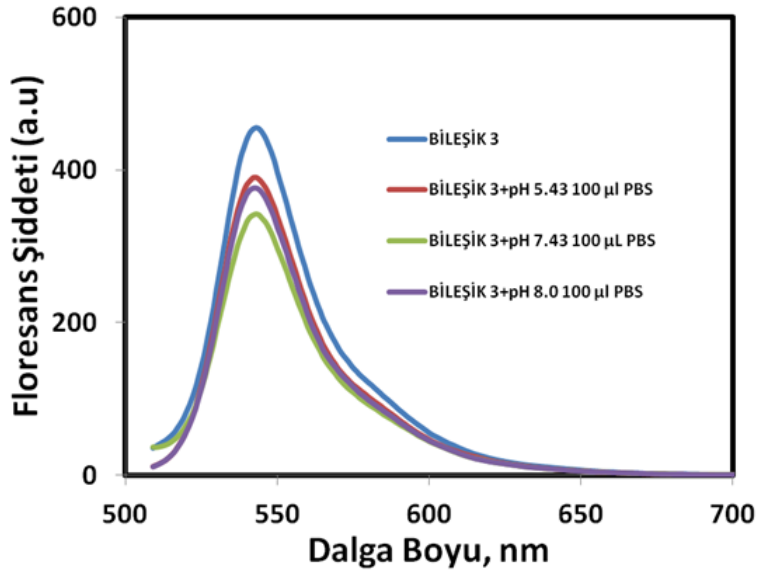
### 7.3.1. Sensör Çalışmalarına pH Etkisi

Borik asit ve monosakkaritler arasındaki etkileşim büyük ölçüde sistemin yapısına ve pH'ına bağlıdır [136]. pH' ın glikoz tespiti üzerindeki etkisini incelemek için PBS (Phosphate buffered saline) tamponunda hazırlanmış olan Bileşik 3 çözeltisine farklı pH değerlerinde (5.43, 7.43 ve 8.00) 1 M glikoz çözeltisi eklenerek floresans tepkileri araştırılmıştır Şekil 7.26. Bileşik 3' e pH 7.43' de glikoz ilavesi ile floresans şiddetinde önemli bir azalma gerçekleşmiştir. İlave olarak diğer sakkaritler içinde galaktoz, fruktoz ve sorbitol için aynı çalışmalar 1 M konsantrasyon ve pH 7.43' de yapılmıştır. Prob sistemlerinin glikoza karşı hassasiyetleri, oda sıcaklığında PBS tamponu (PBS, pH 7.4) içindeki floresans spektrumları ile belirlenmektedir [137]. Bu çalışmada belirlenen pH 7,43 değerinin, diyabetle ilgili sensörler için tercih edilen optimal fizyolojik pH değeri olan 7,40 ile uyumludur [132]. Ayrıca Şekil 7.27 sadece fosfat tamponunda hazırlanan farklı pH değerlerindeki çözeltilerin Bileşik 3' e

ilavesi sonrasında floresans yanıtları incelenmiş olup en fazla azalmanın pH 7.43 fosfat çözeltisinde olduğu gözlenmiştir.



Şekil 7.26: Bileşik 3' e farklı pH' lardaki 1 M glikoz çözeltilerinin PBS tamponunda hazırlanan çözeltisinin ilavesi sonrası elde edilen floresans yanıtlarına ait floresans spektrumu.



Şekil 7.27: Bileşik 3' e farklı pH' lardaki PBS tamponunda hazırlanan 1 M çözeltilerinin ilavesi sonrası elde edilen floresans yanıtlarına ait floresans spektrumu.

## 8. SONUÇLAR

Bu tez kapsamında; glikoz molekülünün invazif olmayan yöntemle tayini için borik asitle fonkiyonlandırılmış yeni bir bor dipirrometen floresan probu geliştirilmiştir. Geliştirilen sensör geniş lineer ölçüm aralığı ve düşük saptama limitinin yanı sıra, glikozun invazif ve enzimatik olmayan bir şekilde belirlenmesi açısından diyabet tanısına yönelik pek çok avantaja sahiptir. Yapılan seçicilik çalışmalarında geliştirilen sensörün glikoza duyarlı ve seçici olduğu tespit edilmiştir.

Enzimatik olmayan sensörler enzim içeren sensörlere göre daha büyük ilgi görmektedir. Enzimatik olmayan sensörler stabilite açısından daha iyi olup günümüzde enzimatik olmayan glikoz sensörlerin sağladığı avantajlardan dolayı araştırmalar enzim olmayan ortamda çalışabilen uygun sensörlerin geliştirmesini hedeflemektedir. Bu nedenle her yıl glikoz sensörler ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Bu tez çalışmasında enzim içermeyen glikoz sensörlerin diyabet hastalığının teşhisinde daha avantajlı olduğu göz önünde bulundurularak literatür detaylı incelenerek enzimatik olmayan bir glikoz sensörün geliştirilmesi üzerinde çalışılmıştır. Sentezlenen BODIPY bazlı bileşikler ile enzim içermeyen ortamda çalışılmıştır. Yeni malzemelere dayalı laboratuvar ölçekli çalışmalarının bir sonraki adımı, ticari olarak enzimatik olmayan sensörler için etkili çözümlere dayalı en iyi teknolojiyi üreterek bu konuda profesyonelce çaba gösterebilmektir. Borik asit temelli glikoz sensörler uzun süreli doğruluğu kolaylaştıracak sürekli glikoz izlemeyi avantajlı hale getirecek olmasından dolayı önümüzdeki yıllarda kullanımı umut vericidir.

BODIPY bileşiklerinin borik asitle işlevseleştirilmesiyle; elde edilen yeni bileşikler ile glikoz ve diğer şeker grupları olan karbonhidratların floresans sensör ile tayini günümüzde kolaylık sağlamaktadır. Borik asitler ve dioller arasındaki tersinir ve kovalent bağlanma, sakkaritlerin, özellikle de glikozun milimolar veya milimolar altı seviyelerdeki miktarını tayin edilmesine olanak sağlamaktadır. Glikozun borik asitle spesifik bağlanma bölgesini kullanarak, hem mesafesine hem de yönüne uygun borik asit grubu içeren moleküller kullanılarak seçici glikoz izleme gerçekleştirilebilir. Elde edilen borik asit bazlı glikoz sensörler sürekli glikoz takibinde kullanılabilir. Fakat suda çözünürlüğünün zayıf olması, insan üzerinde uygulanabilirliğinin pratik hale getirilmesi gibi etkenler üzerinde detaylı bir araştırma yapılmalıdır. Bu nedenle

önümüzdeki dönemde suda çözünürlüğünün yüksek olması, yüksek glikoz seçiciliğine sahip borik asit bazlı glikoz sensörler ile diyabet hastalığının takibi daha verimli hale gelmesi beklenmektedir. Maliyet verimliliği, kolay taşınabilir olması bu tür sensörleri avantajlı kılmaktadır.

Vücuttaki glikoz miktarının invazif olmayan ve sürekli izleme metoduyla kontrol altına alınması günümüzde en bilimsel araştırmalar arasındadır. Diyabet hastalığının yönetiminde; kan şekerinin izlenmesine yönelik sensörlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar ile kanda glikoz tayini için elektrokimyasal ve optik sensörler geliştirilmiştir. Fakat kandan numune alınması acılı ve uzun süreç getirdiğinden dolayı invazif olmayan sıvılarda glikoz takibinin avantajları göz önünde bulundurulduğunda gelecekte invazif olmayan sıvılarda glikoz tayini için yeni sensörler geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Floresans borik asit bileşikler sensör için uygun bileşikler olup kesin ve hassas glikoz izleme sağlamaktadır. Basit sensör sistemleri ile invazif olmayan sıvılarda deneme çalışmalarının yapılabilirliği bu sensörlere olan ilgiyi arttırmaktadır.

Elektrokimyasal sensörlerin zorluğu ve dezavantajları göz önüne alındığında optik sensörlerin kısa sürede yanıt vermesi, UV-Vis/Floresans ölçümlerinde kısa ölçüm süresi ve renk değişimleri ile tespiti daha avantajlı olduğundan gelecekte glikoz tayin sensörlerinde optik tabanlı biyosensörler üzerinde çalışılacağı düşünülmektedir.

Doğrusal aralık ve tayin sınırının diğer yöntemlere göre karşılaştırması yapıldığında glikoz tespiti için son yıllarda borik asit grubu içeren floresans nanopropellerin daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca borik asit içeren BODIPY türevlerinin LOD ve doğrusal aralık gibi değerlerin daha düşük olması bu durumda invazif olmayan sıvılarda daha düşük konsantrasyonlardaki miktarı bile tayin etmeye olanak sağlamaktadır. Diğer bir ifade ile boronik asit grubu içeren BODIPY türevlerinin floresans glikoz sensörlerin daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir. Glikoz sensörlerin seçici görsel tespitlerde kullanılabileceği, floresans problemlerin renk değişimi vasıtasıyla sürekli glikoz izleme sağlanabileceği dikkate alınarak gelecekte kullanılabilecek olması bu yöntemi avantajlı bir hale getirmiştir. Gelecekte borik asit gruplarıyla fonksiyonlandırılmış BODIPY türevlerinin glikozun tespitine yönelik olarak yeni çalışmalarda daha fazla kullanılacağı ve özellikle invazif olmayan sıvılarda

enzimsiz sensörlerde daha iyi sonuçlar alınabileceği elde edilen verilerle tahmin edilmektedir.

Gelecekteki araştırmalarda; giyilebilir cihazların entegrasyonun kolay olması, hızlı algılama, hassas yanıt sistemleri, sensöre güç sağlamak için kendi kendine güç sağlayabilen sistemler ve ayrıca esnek yüzeylere kolayca implante edilecek olmasından dolayı invazif olmayan vücut sıvıları üzerinde (ter, gözyaşı, tükürük, interstiyel sıvı, oküler sıvı) çalışmalara ihtiyaç artacaktır.

Diğer algılama yöntemleriyle karşılaştırıldığında; (örneğin elektrokimyasal yöntem) floresans sensörler yüksek hassasiyete, basit kullanımı, hızlı ve gerçek zamanlı olması nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Çoğu floresans sensör, özellikle emisyon dalga boyu gibi, farklı faktörlerden (örneğin; uyarma ışığının yoğunluğu, prob konsantrasyonu, çevresel girişim) kolaylıkla etkilenir. Çalışma esnasında bu tür durumlar dikkate alınarak gerekli optimizasyonların sağlanması gerekmektedir.

Tez kapsamında elde edilen sensörün hastaya acı vermemesi, hızlı algılama ve hızlı tepki süresi gibi olumlu özellikleri bulunmaktadır. Önerilen sensörler, iyi bir doğrusal ölçüm aralığı ve farklı glikoz konsantrasyonlarındaki çözeltilerde üç ölçüm döngüsünden sonra %1' den daha az sinyal değişikliği ile fotostabiliteye sahip olup ayrıca 10 dakika içinde hızlı bir yanıt süresi sergilemektedir. Glikoz floresan sensörü, özellikle vücut sıvılarında glikozun belirlenmesinde iyi stabiliteye sahip, basit, doğru ve enzim içermeyen bir sensör olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Web 1, (2020), <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-sensor-teknolojisiyle-diyabeti-daha-iyi-yonetmek-mumkun-11-681-74974.html>, (Erişim Tarihi: 19.12.2020).
- [2] Wei M., Qiao Y., Zhao H., Liang J., Li T., Luo Y., Lu S., Shi X., Lua W., Sunb X., (2020), “Electrochemical non-enzymatic glucose sensors:recent progress and perspectives”, Chemical Communications, 1-19.
- [3] Teymourian H., Barfidokht A., Wang J., (2020), “Electrochemical glucose sensors in diabetes management: an updated review (2010–2020)”, Chemical Society Rev, 1-39.
- [4] şavk A., (2019), “şeker Hastalığının Erken Dönemde Tanısına Yönelik Yeni Nesil Sensörlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Uygulamaları”, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi.
- [5] Pektaş Ö., (2018), “Android Tabanlı Akıllı Saatler İçin Diyabet Uygulaması”, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi.
- [6] Web 2, (2024), <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>, (Erişim Tarihi: 28.04.2024).
- [7] Web 2, (2023), <https://www.bbc.com/turkce/articles/cn426mnv05do>, (Erişim Tarihi: 29.03.2024).
- [8] Web 3, (2024), <https://www.temd.org.tr/hastaliklar/diyabet-seker-hastaligi>, (Erişim Tarihi: 29.03.2024).
- [9] Mudaliar S., (2023), “The Evolution of Diabetes Treatment Through the Ages: From Starvation Diets to Insulin, Incretins, SGLT2-Inhibitors and Beyond”, J. Indian Inst. Sci., 1-11.
- [10] Web 4, (2024), <https://nevrezkoylan.com/2023/04/diyabet-istatistikleri/>, (Erişim Tarihi: 29.03.2024).
- [11] Web 5, (2020), <https://paperzz.com/doc/5124978/k%C3%A2%C4%9F%C4%B1t-temell%C4%B1-kolor%C4%B1metr%C4%B1k-gl%C4%B1koz-sens%C3%B6rgel%C4%B1%C5%9Ft%C4%B1r%C4%B1mes%C4%B1-v...> (Erişim Tarihi: 19.12.2020).
- [12] Web 6, (2010), [https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/mised/mised\\_may10/12.pdf](https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/mised/mised_may10/12.pdf), (Erişim Tarihi: 29.03.2024).
- [13] Web 7, (2021), <https://nobelyum.com/guncel-gelismeler/dunyada-ve-turkiyede-diyabet-gorulme-sikligi> (Erişim Tarihi: 17.03.2021).

- [14] Woong Hwang D., Lee S., Seo M., Dong Chung T., (2018), "Recent advances in electrochemical non-enzymatic glucose sensors e A review", *Analytica Chimica Acta* 1033, 1-34.
- [15] Polonsky K. S., (2012), "The Past 200 Years in Diabetes", *New England Journal of Medicine*, 367(14), 1332-1340.
- [16] Web 8, (2021), <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>, (Erişim Tarihi: 28.04.2024).
- [17] Web 9, (2024), <https://www.drugdeliverybusiness.com/biggest-diabetes-tech-news-attd-2024/>, (Erişim Tarihi: 29.04.2024).
- [18] Web 8, (2023), <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, (Erişim Tarihi: 05.04.2023).
- [19] Web 9, (2002), [https://tr.wikipedia.org/wiki/Diyabet#cite\\_note-diag-2](https://tr.wikipedia.org/wiki/Diyabet#cite_note-diag-2) (Erişim Tarihi: 29.03.2024).
- [20] Kristina I., Rother M.D., (2007), "Diabetes Treatment-Bridging the Divide", *The New England Journal of Medicine*, 3565(15), 1499-1501.
- [21] Tang L., Chang J. S., Chen J. C., Liu T. J., (2020), "Non-invasive blood glucose monitoring technology: a rewiev", *Sensors*, 20, 6925.
- [22] Johnston L., Wang G., Hu K., Qian C., Liu G., (2021), Advances in biosensors for continuous glucose monitoring towards wearables", *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 733810.
- [23] Gonzales V. W., Mobashsher T. A., (2019), "The Progress of Glucose Monitoring A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors", *Journal Sensors*, 19, 800.
- [24] Web 10, (2021), <https://www.healthline.com/health/diabetes/cloudy-urine-diabetes#causes>, (Erişim Tarihi: 19.03.2021).
- [25] Zafar H., Channa A., Jeoti V., Stojanovic M. G., (2022), "Comprehensive Review on Wearable Sweat-Glucose Sensors for Continuous Glucose Monitoring" *Sensors*, 22, 638.
- [26] Kim J., S. Campel S. A., Wang J., (2017), "Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: A rewiev", *Talanta*, 1-23.
- [27] Dixit K., Fardindoost S., Ravishankara A., Tasnim N., Hoorfar M., (2021), "Exhaled Breath Analysis for Diabetes Diagnosis and Monitoring: Relevance, Challenges and Possibilities", *Biosensors*, 11,476.
- [28] Montuschi P., Paris D., Melck D., Lucidi V., Ciabattoni G., Raia V., Calabrese C., Bush A., Barnes J. P., Motta A., (2011), "NMR spectroscopy metabolomic

profiling of exhaled breath condensate in patients with stable and unstable cystic fibrosis”, *Thorax*, 67, 222-228.

[29] Dent G. A., Sutedja G. T., Zimmerhan V. P., (2013), “Exhaled breath analysis for lung cancer”, *J. Thorax Dis.* 5(S5), S540-S550.

[30] Marcondes Braga G. F., Batista L. G., Bacal F., Gutz I., (2016), “Exhaled Breath Analysis in Heart Failure”, *Current Heart Failure Reports*, 13(4), 166-171.

[31] Cenzato N., Cazzaniga F., Maspero C., Tartaglia M. G., Fabbro D. M., (2023), SALIVA-based diagnostic approach for diabetes mellitus: a step towards non-invasive detection – a scoping review”, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27, 12080-12087.

[32] Web 11, (2018), <https://www.smithsonianmag.com/innovation/this-tiny-tooth-sensor-could-keep-track-food-you-eat-180968763/>, (Erişim Tarihi: 27.12.2020).

[33] Zhang J., Hodge W., Hutnick C., Wang X., (2011) “Noninvasive Diagnostic Devices for Diabetes through Measuring Tear Glucose, *Journal of Diabetes Science and Technology* 5(1), 166-172.

[34] İnal Ö., Yüksel A., (1998), “Kontakt lensler ve Lens Çözeltileri”, *J- Fac. Pharm. Ankara*, 27(1), 31-49.

[35] Web 12, (2023), <https://presspogo.com/blogs/managing-diabetes/interstitial-fluid-vs-blood-glucose-faq>, (Erişim Tarihi: 24.10.2023).

[36] Web 13, (2019), <https://www.diabetes.co.uk/body/interstitial-fluid.html#:~:text=Interstitial%20fluid%20has%20allowed%20new,for%20a%20number%20of%20days.>, (Erişim Tarihi: 29.10.2023).

[37] Peng Z., Xie X., Tan Q., Kang H., Cui J., Zhang X., Li W., Feng G., (2022), “Blood glucose sensors and recent advances: a review”, *Journal of Innovative Optical Health Science*, 15, 2, 223003, 1-22.

[38] Marunaka Y., (2015), “Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: Glycolysis and mitochondrial function”, *World Journal of Diabetes*, 6(1), 125-135.

[39] Marunaka Y., Niisato N., Zou X., Xiao B. J., Nakahari T., (2020), “Food intake targeting and improving acidity in diabetes and cancer”, *Food Frontiers*, 1, 9-12.

[40] Higashiura Y., Tanaka M., Furuhashi M., Koyama M., Ohnishi H., Numata K., Hisasue T., Hanawa T., Moniwa N., Miura T., (2020), “Low urine pH predicts new onset of diabetes mellitus during a 10-year period in men: BOREAS-DM1 study”, *Journal of Diabetes Investigation*, 11, 1490-1497.

[41] Bruen D., Delanay C., Florea L., Diamond D., (2017), “Glucose Sensing for Diabetes Monitoring: Recent Developments”, *Sensors*, 17, 1866.

[42] Mohiti A., Anari G. A., Entazary F., (2017), "Comparison of pH and viscosity of unstimulated saliva in Type 2 diabetic patients and control group", Journal Dental School, 35(3), 89-92.

[43] Web 14, (1991), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234121/#:~:text=Perhaps%20the%20most%20distinctive%20feature,pH%205.2%20to%208.6%20remains>, (Erişim Tarihi: 01.05.2024).

[44] Sha S. M., Maurya R. M., Shafath S., Cabibihan J. J., Ali A. A., Malik A. R., Sadasivuni K. K., (2022), "Breath Analysis for the In Vivo Detection of Diabetic Ketoacidosis", ACS Publications, 7, 4257-4266.

[45] Chiasson L. J., Jilwan A. N., Belanger R., Bertrand S., Beaugard H., Ekoe M. J., Fournier H. Havrankova J. (2003), "Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state", Canadian Medical Association or its Licensors, 1-8.

[46] Xu J., Sun Y., Zhang J., (2020), "Solvothermal synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanospheres for high-performance electrochemical non-enzymatic glucose sensor", Scientific Reports, 10, 16026.

[47] Hwang W. D., Lee S., Seo M., Chung D. T., (2018), "Recent advances in electrochemical non-enzymatic glucose sensors e A review", Analytica Chimica Acta 1033, 1-34.

[48] Çelik F., (2015), "Altın Nanopartiküllere Dayalı Enzim İçermeyen Glikoz Sensör Geliştirilmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi.

[49] Alsunaidi B., Althobaiti M., Tamal M., Albaker W., Al-Naib I., (2021), "A Review of Non-Invasive Optical Systems for Continuous Blood Glucose Monitoring", Sensors, 21, 6820.

[50] Govindaraj M., Srivasta A., Muthukumaran K. M., Tsai P. C., Lin Y. C., Raja B. K., Rajendran J., Ponnusamy K. V., Selvi J. A., (2023), "Current advancements and prospects of enzymatic and non-enzymatic electrochemical glucose sensors", International Journal of Biological Macromolecules, 253, 126680.

[51] Web 13, (2020), <https://www.diyabetimben.com/fda-medtronic-guardian-connect-surekli-glukoz-olcum-sistemini-onayladi/>, (Erişim Tarihi: 19.12.2020).

[52] Web 14, (2020), <https://www.gidahatti.com/kan-sekerini-olcebilen-agrisiz-bir-yama-gelistirildi-174793/>, (Erişim Tarihi:19.12.2020).

[53] Web 15, (2020), <https://www.ntboxmag.com/2017/09/26/yeni-gelistirilen-kagit-yama-diyabet-hastalarinin-glikoz-degerini-olcmesine-yardimci-olacak/>, (Erişim Tarihi: 19.12.2020).

[54] Cordes B. D., Gamsey S., Singaram B., (2006), "Fluorescent Quantum Dots with Boronic Acid Substituted Viologens To Sense Glucose in Aqueous Solution", Angew. Chem. Int. Ed., 45, 3829–3832.

- [55] Wu W., Zhou T., Shen J., Zhou S., (2009), “Optical detection of glucose by CdS quantum dots immobilized in smart microgels” *Chem. Commun.*, 29, 4390–4392.
- [56] Freeman R., Bahshi L., Finder T., Gill R., Willner I., (2009), “Competitive analysis of saccharides or dopamine by boronic acid-functionalized CdSe–ZnS quantum dots” *Chem. Commun.*, 7, 764–766.
- [57] Zhu Z., Wu C., Liu H., Zhou Y., Zhang X., Kang H., Yang J. C., Tan W., (2010), “An Aptamer Cross-Linked Hydrogel as a Colorimetric Platform for Visual Detection”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 1052–1056.
- [58] Li H. Y., Zhang L., Huang J., Liang P. R., Qi D. J., (2013), “Fluorescent graphene quantum dots with a boronic acid appended bipyridinium salt to sense monosaccharides in aqueous solution”, *Chem. Commun.*, 49, 5180–5182.
- [59] Qu B. Z., Zhou X., Gu L., Lan R., Sun, D., Yu D., Shi G., (2013), “Boronic Acid Functionalized Graphene Quantum Dots as Fluorescent Probe for Selective and Sensitive Glucose Determination in Microdialysate”, *ChemComm.*, 49 (84), 9830.
- [60] Hao T., Wei X., Nie Y., Xu Y., Lu K., Yan Y., Zhou Z., (2016), “Surface modification and ratiometric fluorescence dual function enhancement for visual and fluorescent detection of glucose based on dual-emission quantum dots hybrid”, *Sensors and Actuators B:Chemical*, 230, 70–76.
- [61] Cui Y., Duan W., Jin Y., Wo F., Xi F., Wu J., (2020), “Ratiometric Fluorescent Nanohybrid for NonInvasive and Visual Monitoring of Sweat Glucose”, *ACS Sensors*, 5 (7), 1–9.
- [62] Topel D. S., Beyaz İ. M., (2021), “Fluorescence quenching-based bodipy-boronic acid linked viologen dual system for potential glucose sensing applications”, *Sensor Review* 42/1, 62–69.
- [63] Liu Y., Zhu J., Xu Y., Qin Y., Jiang D., (2015), “Boronic Acid Functionalized Aza-Bodipy (azaBDPBA) based Fluorescence Optodes for the Analysis of Glucose in Whole Blood”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 11141–11145.
- [64] Ahmed I., Jiang N., Shao X., Mohamed E., Alam F., Ahmed S., Butt H., Yetisen K. A., (2022), “Recent advances in optical sensors for continuous glucose monitoring”, *Sensor Diagnostic*, 1, 1098.
- [65] Mortellaro M., DeHenis A., “Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes”, *Biosensors and Bioelectronics*, 61, 227–231.
- [66] Badugu R., Lakowicz R. J., Geddes D. C., (2004), “Noninvasive Continuous Monitoring of Physiological Glucose Using a Monosaccharide-Sensing Contact Lens”, *Anal. Chem.*, 76, 610–618.
- [67] Badugu R., Lakowicz R. J., Geddes D. C., (2005), “A glucose-sensing contact lens: from bench top to patient”, *Current Opinion in Biotechnology*, 16, 100–107.

- [68] Hansen S. J., Christensen B. J., (2013), "Recent Advances in Fluorescent Arylboronic Acids for Glucose Sensing", *Biosensors*, 3, 400-418.
- [69] Chen L., Tse H. W., Chen Y., McDonald W. M., Melling J., Zhang J., (2016), "Nanostructured Biosensor for Detecting Glucose in Tear by Applying Fluorescence Resonance Energy Transfer Quenching Mechanism", *Biosensors and Bioelectronics*, 1-26.
- [70] Swayama J., Takeuchi S., (2021), "Long-Term Continuous Glucose Monitoring Using a Fluorescence-Based Biocompatible Hydrogel Glucose Sensor", *Advanced Healthcare Materials*, 10, 2001286.
- [71] Farahani M. M., Ghorbani F., Mosleh N., (2020), "Boric acid modified S and N co-doped graphene quantum dots as simple and inexpensive turn-on fluorescent nanosensor for quantification of glucose", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 245, 118892.
- [72] Tram K., Yan H., Jenkins A. H., Vassiliev S., Bruce D., (2009), "The synthesis and crystal structure of unsubstituted 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (BODIPY)", *Dyes and Pigments*, 82, 392-395.
- [73] Schmitt A., Hinkeldey B., Wild M., Jung G., (2009), "Synthesis of the core compound of the BODIPY dye class: 4,4'-difluoro-4-bora-(3a,4a)-diaza-s-indacene", *J. Fluorescenc.*, 19, 755-758.
- [74] Arroyo J. I., Hu R., Merino G., Tang Z. B., Cabrera P. E., (2009), "The smallest and one of the brightest efficient preparation and optical description of the parent borondipyrromethene system", *J.Org Chem.* 74, 5719-5722.
- [75] Treibs A. V., Kreuzer H. F., (1968), "Difluoroboryl-komplexe von di- und tripyrrylmethenen", *Liebigs Ann. Chem.*, 718, 208-223.
- [76] Loudet A., Burgess K., (2007), "BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties", *Chemical Reviews*, 107, 4891-4932.
- [77] Bassan E., Gualandi A., Cozzi G. P., Ceroni P., (2021), "Design of BODIPY dyes as triplet photosensitizers: electronic properties tailored for solar energy conversion, photoredox catalysis and photodynamic therapy", *Chemical Science*, 12, 6607-6628.
- [78] Groves R. B., Crawford M. S., Lundrigan T., Matta F. C., Hashjin-S. S., Thompson A., (2013), "Synthesis and characterisation of the unsubstituted dipyrroin and 4,4-dichloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen: improved synthesis and functionalisation of the simplest BODIPY framework", *Chem. Commun.*, 49, 816-818.
- [79] Stachelek P., Alsimaree A. A., Alnoman B. R., Harriman A., Knight G. J., (2017), "Thermally-Activated, Delayed Fluorescence in O,B,O and N,B,O-strapped boron dipyrromethene derivated", *The Journal of Physical Chemistry*, 121 (10), 1-46.

- [80] Sirbu D., Benniston C. A., Harriman A., (2017), "One-pot synthesis of a mono-O, B, N- strapped BODIPY derivative displaying bright fluorescence in the solid state", *ACS, Organic Letter*, 19 (7), 1-4.
- [81] Das S., Dey S., Patra S., Bera A., Ghosh T., Prasad B., Sayala D. K., Maji K., Bedi A., Debnath S., (2023), "BODIPY-based molecules for biomedical applications", *Biomolecules*, 13, 1723.
- [82] Loudet A., Burgess K., (2007), "BODIPY dyes and their derivatives: synthesis and spectroscopic properties", *Chemical Reviews*, 107, 4891-4932.
- [83] Lu H., Mack J., Yang Y., Shen Z., (2014), "Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs", *Chem. Soc. Rev*, 43, 4778-4823.
- [84] Wang D., Fan J., Gao X., Wang B., Sun S., Peng X., (2009), "Carboxyl BODIPY dyes from bicarboxylic anhydrides: One-pot preparation, spectral properties, photostability, and biolabelling", *The Journal of Organic Chemistry*, 74, 7675-7683.
- [85] Perronet K., Bouyer P., Westbrook N., Soler N., Fourmy D., Yoshizawa S., (2007), "Single molecule fluorescence detection of BODIPY-FL molecules for monitoring protein synthesis", *Journal of Luminescence*, 127, 264-268.
- [86] Cooper S. M., Szeto P. D., Herivel S. G., Topczewski J., Solnica K. L., Kang C. H., Johnson I., Kimelman D., (2005), "Visualizing morphogenesis in transgenic zebrafish embryos using BODIPY TR methyl ester dye as a vital counterstain for GFP", *Developmental Dynamics*, 232, 359-368.
- [87] Guseva B. G., Antina V. E., Berezin B. M., Ksenofontov A. A., Bocharov S. P., Smirnova S. A., Pavelyev S. R., Gilfanov R. I., Pestova V. S., Izmet'sev S. E., Rubtsova A. S., Kayumov R. A., Kiselev V. S., Azizova R. Z., Ostolopyskaya V. O., Efimov V. S., Klochkov V. V., Khodov A. I., Nikitina E. L., (2022), "Conjugate of meso-carboxysubstitued-BODIPY with thioterpenoid as an effective fluorescent probe: synthesis, structure, spectral characteristics and molecular docking", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 268, 120638.
- [88] Sirbu D., Luli S., Leslie J., Oakley F., Benniston C. A., (2019), "Enhanced in-vivo optical imaging of the inflammatory response to acute liver injury in C57BI/6 mice using a highly bright near infrared BODIPY dye", *ChemMedChem*, 14, 995-999.
- [89] Kowado T., Maeda H., Kikuchi K., (2015), "BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cell", *Chemical Society Reviews*, 44 (14), 4953-4972.
- [90] Ni Y., Wu J., (2014), "Fare-red and near infrared BODIPY dyes: synthesis and applications for fluorescent pH probes and bio-imaging", *Org.Biomol.Chem.*, 12, 3774-3791.

- [91] Abrahamse H., Hamblin R. M., (2016), “ New photosensitizers for photodynamic therapy”, *Biochemical Journal*, 473, 347-364.
- [92] Lu H., Mack J., Yang Y., Shen Z., (2014), “Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs”, *Chem. Soc. Rev.*, 43, 4778-4823.
- [93] Roncali J., (2009), “Molecular bulk heterojunctions: an emerging approach to organic solar cells”, *Account of Chemical Research*, 42, 1719-1730.
- [94] Kim N. H., Ren X. W., Kim S. J., Yoon J., (2012), “Fluorescent and colorimetric sensors for detection lead, cadmium, and mercury ions”, *Chem. Soc. Rev.* 41, 3210-3244.
- [95] Kosswattaarachchi M. A., Friedman E. A., Cook R. T., (2016), “Characterization of a BODIPY dye as an active species for redox flow batteries”, *ChemSusChem*, 9, 3317-3323.
- [96] Turksoy A., Yıldız D., Akkaya U. E., (2017), “Photosensitization and controlled photosensitization with BODIPY dyes” *Coordination Chemistry Reviews*, 1-18.
- [97] Bonfils D. P., Peault L., Nun P., Coeffard V., (2021), “State of the art of BODIPY-based photocatalysts in organic synthesis”, *European Journal of Organic Chemistry*, 1809-1824.
- [98] Gurubasavararaj M. P., Sajjan P. V., Flores M. M. B., Perez J. M. V., (2022), Hosmane S. N., (2022), “Recent advances in BODIPY compounds: synthetic methods, optical and nonlinear optical properties, and their medical applications”, *Molecules*, 27, 1877.
- [99] Ashokkumar P., Bell J., Buurman M., Rurack K., (2018), “Analytical Platform for sugar sensing in commercial beverages using a fluorescent BODIPY “light up” probe”, *Sensors and Actuators*, 256, 609-615.
- [100] Hansen S. J., Jensen H. T., Christensen B. J., (2017), “Redemitting BODIPY boronic acid fluorescent sensors for detection of lactate”, *Tetrahedron*, 73, 3010-3013.
- [101] Cordaro M., Mineo M., Nastasi F., Maggazu G, (2014), “Facile synthesis boronic acids on a BODIPY core with promising sensitivity towards polyols”, *RSC Adv.*, 83, 43931-43933.
- [102] Giacomazzo E. G., Palladino P., Gellino C., Salerno G., Baldoneschi V., Feis A., Scarano S., Minunni M., Richichi B., (2019), “A straightforward synthesis of phenyl boronic acid (PBA) containing BODIPY dyes: new functional and modular fluorescent tools for the tethering of glycan domain of antibodies”, *Rsc. Adv.*, 9, 30773-30777.

- [103] Fang G., Wang H., Bian Z., Sun J., Liu A., Fang H., Liu B., Yao Q., Wu Z., (2018), "Recent development of boronic acid-based fluorescent sensor", *Rsc Adv*, 8, 29400-29427.
- [104] Hansen S. J., Peterson J. F., Jensen-Hoeg T., Christensen B. J., (2012), "Buffer and sugar concentration dependent fluorescence response of a BODIPY-based aryl monoboronic acid sensor", *Tetrahedron Letters*, 53, 5852-5855.
- [105] Cheruthu M. N., Komatsu T., Ueno T., Hanaoka K., Urano Y., (2019), "Development of ratiometric carbohydrate sensor based on boron dipyrromethene (BODIPY) scaffold", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 126684.
- [106] Ndebele N., Mack J., Nyokong T., (2018), "A 3,5-DistyrylBODIPY dye functionalized with boronic acid groups for direct electrochemical glucose sensing", *Electroanalysis*, 30,1-10.
- [107] Ashokkumar P., Bell J., Buurman M., Rurack K., (2018), "Analytical platform for sugar sensing in commercial beverages using a fluorescent BODIPY "light-up" probe", *Sensors and Actuators B:Chemical*, 256, 609-615.
- [108] Zhang S., Zhao W, Zeng J., He Z., Wang X., Zhu Z., Hu R., Liu C., Wang Q., (2023), "Wearable non-invasive glucose sensors based on metallic nanomaterials", *Material Today Bio*, 20, 100638.
- [109] Soltanian F., Nosrati M., Mobeyen S., Li C. C., Pan T., Ke T. M., Skruch P., (2023), "On-body non-invasive glucose monitoring sensor based on high figure of merit (FoM) surface plasmonic microwave resonator", *Scientific Reports*, 13:17527.
- [110] Nan K., Jiang N. Y., Li M., Wang B., (2023), "Recent progress in diboronic-acid-based glucose sensors", *Biosensors*, 13, 618.
- [111] Wayne C. E., Wayne R. P., (2005), "Photochemistry", 1st edition, Oxford University.
- [112] Web 17, (2019), <https://www.thoughtco.com/fluorescence-versus-phosphorescence-4063769>, (Erişim Tarihi: 02.06.2019).
- [113] Alsunaidi B., Althobaiti M., Tamal M., Albaker W., Al-Naib I., (2021), "A Review of Non-Invasive Optical Systems for Continuous Blood Glucose Monitoring", *Sensors*, 21, 6820.
- [114] Kaya Ç. E., Ersoy S., Durmuş M., Kantekin H., (2018), "Synthesis of fluorine-containing phthalocyanines and investigation of the photophysical and photochemical properties of the metal-free and zinc phthalocyanines", *Heterocycl. Commun.*, 24(5), 259-265.
- [115] Göl C., Malkoç M., Yeşilot S., Durmuş M., (2014), "A first archetype of boron dipyrromethene-phthalocyanine pentad dye: design, synthesis and photophysical and photochemical properties", *Dalton Trans.*, 43, 7561.

- [116] Topel D. S., Beyaz İ. M., (2022), “Fluorescence quenching-based bodipy-boronic acid linked violegen dual system for potential glucose sensing applications”, *Sensor Review*, 42/1, 62-69.
- [117] Poddar M., Misra R., (2020), “Recent advances of BODIPY based derivatives for optoelectronic applications”, *Coordination Chemistry Reviews*, 421, 213462.
- [118] Guseva B. G., Antina V. E., Berezin B. M., Pavelyev S. R., Kayumov R. A., Sharafutdinov S. I., Lisovkaya A. S., Lodochnikova A. O., Islamov R. D., Usachev S. K., Boichuk V. S., Nikitina E. L., (2020), “Meso-substituted-BODIPY based fluorescent biomarker: Spectral characteristics, photostability and possibilities for practical application”, *Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry*, 401, 112783.
- [119] Zhang F. X., Zhu J., (2019), “BODIPY parent compound: Fluorescence, singlet oxygen formation and properties revealed by DFT calculations”, *Journal of Luminescence*, 205, 148-157.
- [120] Phillips R. S., Wilson J. L., Borkman F. R., (1986), “Acrylamide and iodide fluorescence quenching as a structural probe of tryptophan microenvironment in bovine lens crystallins”, *Current Eye Research*, 5 (8), 611-620.
- [121] O'Reilly E. J., (1975), “Fluorescent experiments with quinine”, *Journal of Chemical Education*, 52 (9), 610.
- [122] Sacksteder L., Ballew M. R., Brown A. E., Demas N. J., (1990), “Luminescence quenching of Quinine”, *Journal of Chemical Education*, 67 (12), 1065.
- [123] Gutow H. J., (2005), “Halide (Cl<sup>-</sup>) quenching of quinine sulfate fluorescence: a time-resolved fluorescence experiment for physical chemistry”, *Journal of Chemical Education*, 82 (2), 302.
- [124] Peng X., Draney R. D., Volcheck M. W., (2006), “Quenched near-infrared fluorescent peptide substrate for HIV-1 protease assay”, *Optical Molecular Probes for Biomedical Applications*, Volume 6097, 1-12.
- [125] Peng X., Chen H., Draney R. D., Volcheck W., Geschwender S. A., Olive M. D., (2009), “A nonfluorescent, broad-range quencher dye for Förster resonance energy transfer assays”, *Analytical Biochemistry*, 388 (2), 220-228.
- [126] Osterman L. H., (2006), “The next step in near infrared fluorescence: IRDye QC-1 dark quencher”, *Review Article*, 388, 1-8.
- [127] Yin X., Li Y., Zhu Y., Jing X., Li Y., Zhu D., (2010), “A highly sensitive viscosity probe based on ferrocene-BODIPY dyads”, *Dalton Transactions*, 39, 9929-9935.
- [128] Dyzyuba V. S., (2020), “BODIPY dyes as probes and sensors to study amyloid- $\beta$ -related processes”, *Biosensors*, 10, 192.

- [129] Hoffman C., Jourdain M., Grandjean A., Titz A., Jung G., (2022), “ $\beta$ -Boronic acid-substituted BODIPY dyes for fluorescence anisotropy analysis of carbohydrate binding”, *Analytical Chemistry*, 94, 6112-6119.
- [130] Ömeroglu İ., Tümay O. S., Makhseed S., Husain A., Durmuş M., (2021), “A highly sensitive “ON–OFF–ON” dual optical sensor for the detection of Cu(ii) ion and triazole pesticides based on novel BODIPY-substituted cavitand”, *Dalton Transactions*, 50, 6437-6443.
- [131] Hansen S. J., Christensen B. J., (2013), “Recent Advances in Fluorescent Arylboronic Acids for Glucose Sensing”, *Biosensors*, 3, 400-418.
- [132] Ndebele N., Mack J., Nyokong T., (2019), “A 3,5-DistyrylBODIPY dye functionalized with boronic acid groups for direct electrochemical glucose sensing”, *Electroanalysis*, 31, 137-145.
- [133] Ndebele Y., (2019), “BODIPY and porphyrin dyes for direct glucose sensing and optical limiting applications”, Master Thesis, Rhodes University.
- [134] Oloub B., Hosseinzadeh R., Tajbakhsh M., Mohadjerani M., (2022), “A new fluorescent boronic acid sensor based on carbazole for glucose sensing via aggregationinduced emission”, *RSC Advances*, 12, 26201.
- [135] Lacina K., Skladal P., James D. T., (2014), “Boronic acids for sensing and other applications - a mini-review of papers published in 2013”, *Chemistry Central Journal*, 8, 60.
- [136] Pullano A. S., Greco M., Bianco G. M., Foti D., Brunetti A., Fiorillo S. A., (2022), “Glucose biosensors in clinical practice: principles, limits and perspectives of currently used devices”, *Theronostic*, 12 (2), 493-511.
- [137] Feng L., Wang Y., Liang F., Wang X., Zhang L., (2011), “Detection of glucose based on reversible “on–off” fluorescence systems in aqueous solution”, *Sensors and Actuators B* 156, 499–503.

## ÖZGEÇMİŞ

Selma Kılci YILDIRIM, 2002 yılında Yahya Kaptan Anadolu Lisesi Sayısal bölümünden mezun olmuştur. 2007 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya bölümünden bölüm 2.'si olarak mezun olmuş olup, 2011 yılında Sakarya Üniversitesi Analitik Kimya Anabilim Dalında Prof. Dr. Ali Osman AYDIN danışmanlığında yüksek lisansını başarı ile tamamlamıştır. 2007-2017 yılları arasında; Otomotiv, Çevre, İlaç sektöründe kalite departmanında; kalite çevre sistem yöneticisi, kalite temsilcisi, kalite güvence uzmanı, kalite mühendisi ve kalite güvence müdürlüğü gibi pozisyonlarda çalışmış olup; 10 yıllık özel sektör tecrübesine sahiptir. 2017 yılında Gebze Teknik Üniversitesi (GTU) Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalında Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ danışmanlığı ile doktora eğitimine başlamış olup, doktora eğitimi sırasında Yök 100/2000 Doktora Bursu, Türk Petrol Vakfı Doktora Bursu ve BAP (Bilimsel Araştırma Proje) 113 (Proje No:2022-A-113-06) Proje Bursu gibi değişik kurumlar tarafından desteklenmiştir.

## **TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR**

Yıldırım K. S., Ömeroğlu İ., Durmuş M., (2024), “Optical sensor properties of a novel BODIPY compound for non-enzymatic detection of glucose”, Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 28, 135-142.