

A decorative graphic on the left side of the slide, consisting of a network of white lines and circles on a blue gradient background. The lines are vertical and horizontal, with some branching out, resembling a circuit board or a neural network. The circles are small and white, some of which are connected to the lines.

# **BIYOSENSÖRLER**

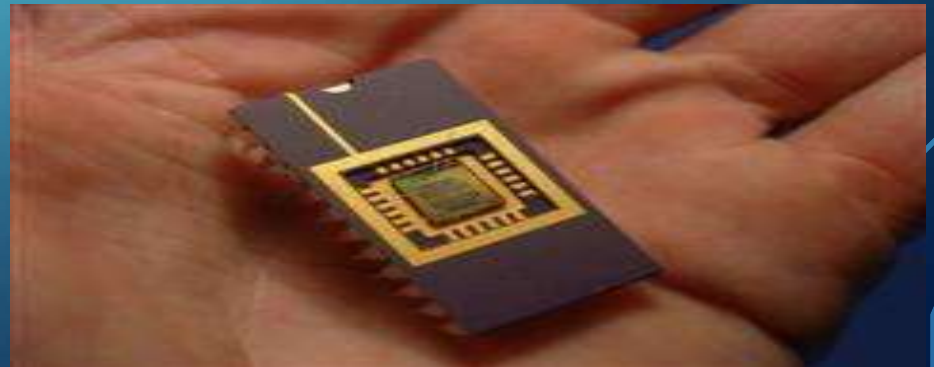


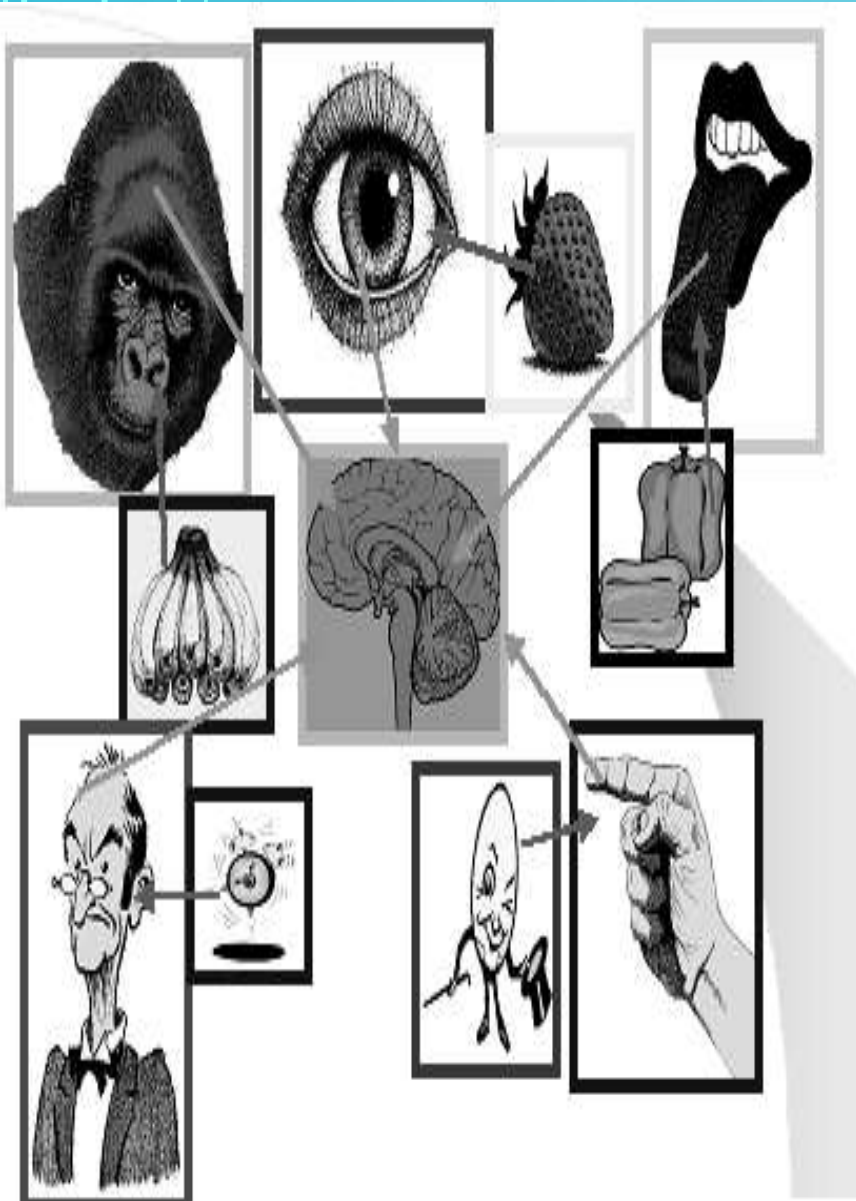
Tüm canlılar yaşadıkları ortamdaki değişimleri derhal algılayıp yaşamlarını sürdürebilmek için değişimlere uymaya çalışırlar.İşte bu algılama mekanizması biyosensörlerin *in vitro* kullanımını için temel oluşturmuştur.

Canlılar teknologların hayal bile edemeyeceği duyarlık performansı gösterirler.Örneğin bazı köpeklerin koku almaları insanlardan 100.000 kat daha duyarlıdır.Yılan balıkları tonlarca su içersine ilave edilen birkaç damla yabancı maddeyi derhal algılarlar.Kelebekler partnerlerinin yaydığı birkaç molekülü bile hissederler.Algiler ise zehirli maddelere karşı çok duyarlıdırlar.

Canlılar bu uyarıları algılamayı mümkün kılan biyolojik maddelerin analiz sistemleri ile birleştirilmesi biyosensörleri doğurmuştur.

1996 yılında hazırlayıp yayınladığı biyosensör tanımını biyomikrochiplerin gelişimi ile daha şimdiden geçerliliğini yitirmiştir. Biyosensörlerin gelişiminde, mikroelektronikten bildiğimiz daima daha küçük, daha doğru ve daha ucuz aletlere eğilim saptanmaktadır.

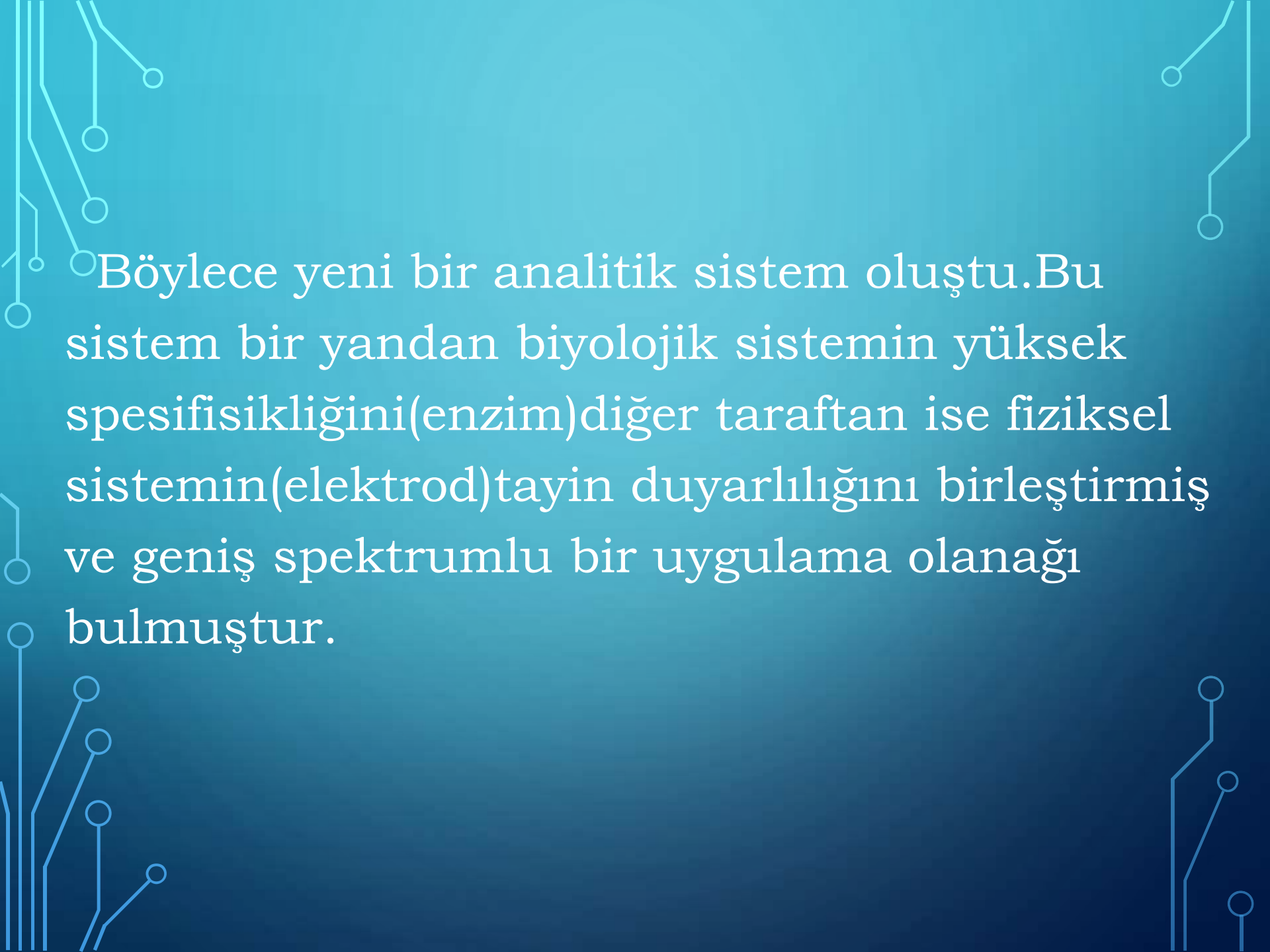




Biyosensörlerin tarihi 50'li yılların ortalarında

*L.C.Clark'ın Cincinnati*

*Hastanesi'nde(Ohio,ABD)ameliyat sırasında kanın O<sub>2</sub> miktarını bir elektrod ile izlemesiyle başlar.1962 yılında Clark ve Lyons Glukozoksidaz(GOD) enzimini O<sub>2</sub> elektrodu ile kombine ederek kanın glukoz düzeyini ölçmeyi başardılar.*

The background is a solid blue gradient. In the corners, there are decorative white line art elements resembling electronic circuit boards or neural network connections. These lines are thin and connect to small white circles, creating a sense of connectivity and technology.

Böylece yeni bir analitik sistem oluştu. Bu sistem bir yandan biyolojik sistemin yüksek spesifisikliğini(enzim)diğer taraftan ise fiziksel sistemin(elektrod)tayin duyarlılığını birleştirmiş ve geniş spektrumlu bir uygulama olanağı bulmuştur.



Bir biyolojik sıvıdaki glukoz ve çözünmüş oksijen elektrod etrafındaki membranı geçerek elektrod yüzeyine ulaştığında glukoz oksitlenerek glukonik aside dönüşür ve bu sırada  $O_2$  harcanır. Ortamdaki glukoz bittiğinde  $O_2$  elektrodu ile başlangıçtaki ve reaksiyon sonundaki çözünmüş  $O_2$  ölçülür. Aradaki fark ortamdaki glukozun oksidasyonu için harcanan  $O_2$  olup buradan biyolojik sıvıdaki glukoz miktarı hesaplanır.

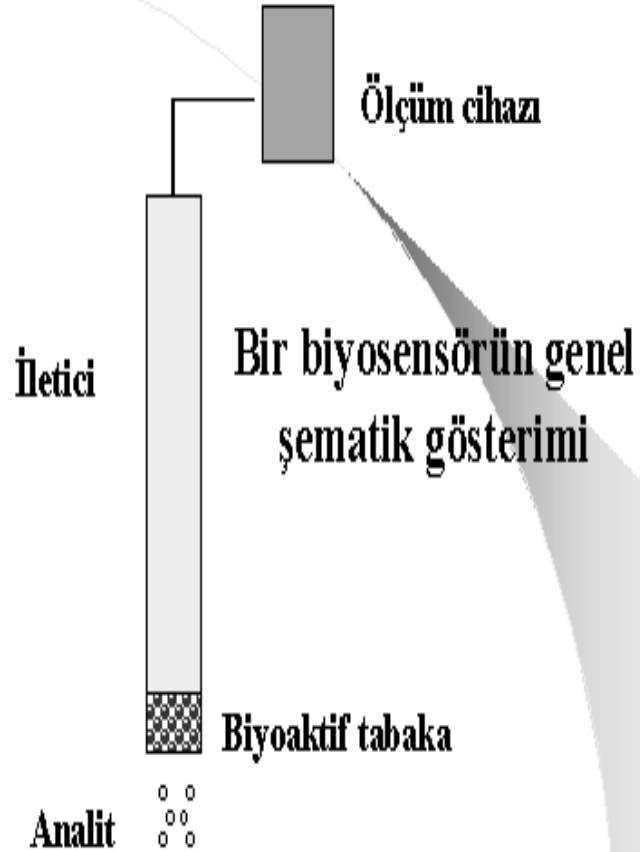
Klasik elektrokimya ile sadece anyon ve katyonları belirleyen sensörler hazırlanabilirken sisteme biyomateryalin de katılması ile diğer birçok maddenin tayini mümkündür. Böylece hazırlanan analiz sistemlerine biyosensorler adı verilir.

# GENEL BİLGİLER

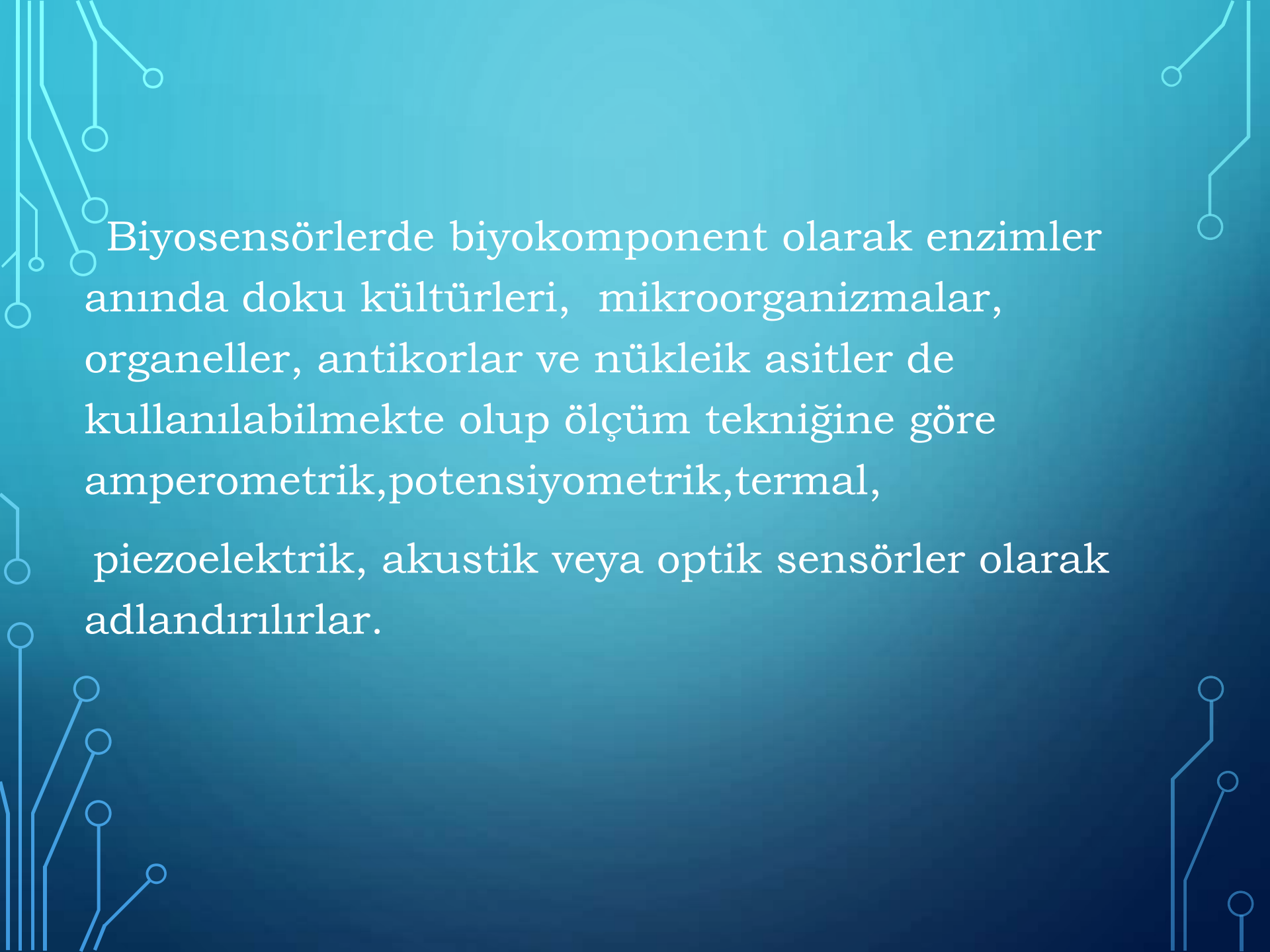
## *A-BIYOSENSÖRLER :*

Biyosensörler(biyoalgılayıcılar),bünyesinde biyolojik bir duyargacı bulunan ve bir fizikokimyasal çeviriciyle birleştirilmiş analitik cihazlar olarak tanımlanmaktadır.Bir biyosensörün amacı,bir veya bir grup analiz edilecek madde miktarıyla orantılı olarak sürekli sayısal elektrik sinyali üretmektir.

# BIYOSENSÖRLERİN TEMEL BİLEŞENLERİ



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

The background is a dark blue gradient. In the corners, there are decorative white line art elements resembling electronic circuit boards, with lines and small circles representing components.

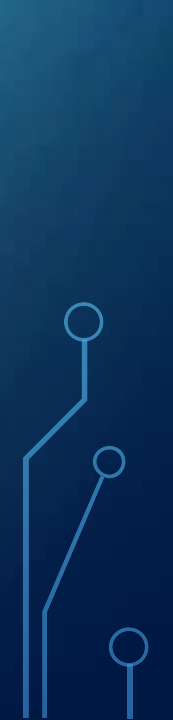
Biyosensörlerde biyokomponent olarak enzimler anında doku kültürleri, mikroorganizmalar, organeller, antikorlar ve nükleik asitler de kullanılabilmekte olup ölçüm tekniğine göre amperometrik, potensiyometrik, termal, piezoelektrik, akustik veya optik sensörler olarak adlandırılırlar.

Biyosensörlerin yüksek spesifiklik yanında;renkli ve bulanık çözeltilerde geniş bir konsantrasyon aralığında doğrudan ölçüme olanak sağlamak gibi üstünlükleri vardır.Fakat reseptör olarak adlandırılan biyokomponentlerin pH,sıcaklık,iyon şiddeti gibi ortam koşullarından etkilenmesi biyosensörün kullanım ömrünü kısalttığından bir dezavantajdır.

Biyosensör sistemleri üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; seçici tanıma mekanizmasına sahip 'biyomolekül/biyoajan', bu biyoajanın incelenen maddeyle etkileşmesi sonucu oluşan fizikokimyasal sinyalleri elektronik sinyallere dönüştürebilen 'çevirici' ve 'elektronik' bölümler.

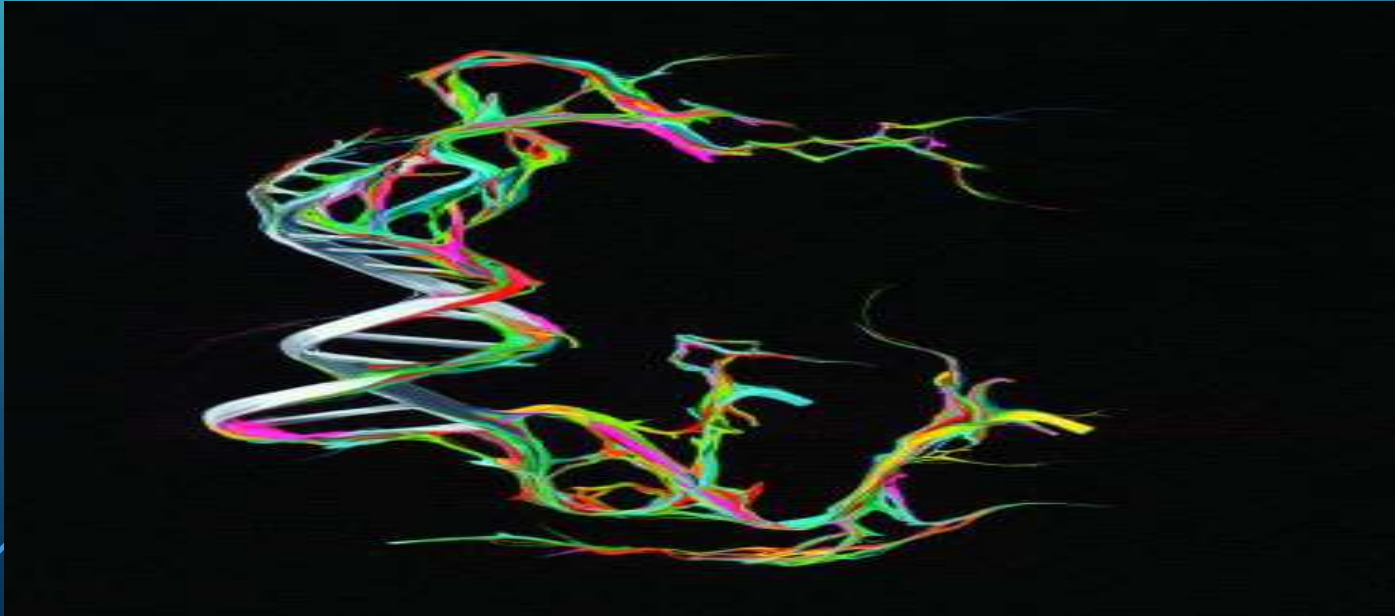


Bu bileşenlerden en önemlisi,tayin edilecek maddeye karşı son derece seçimli fakat etkin bir şekilde etkileşime giren,duyarlı biyolojik ajandır.

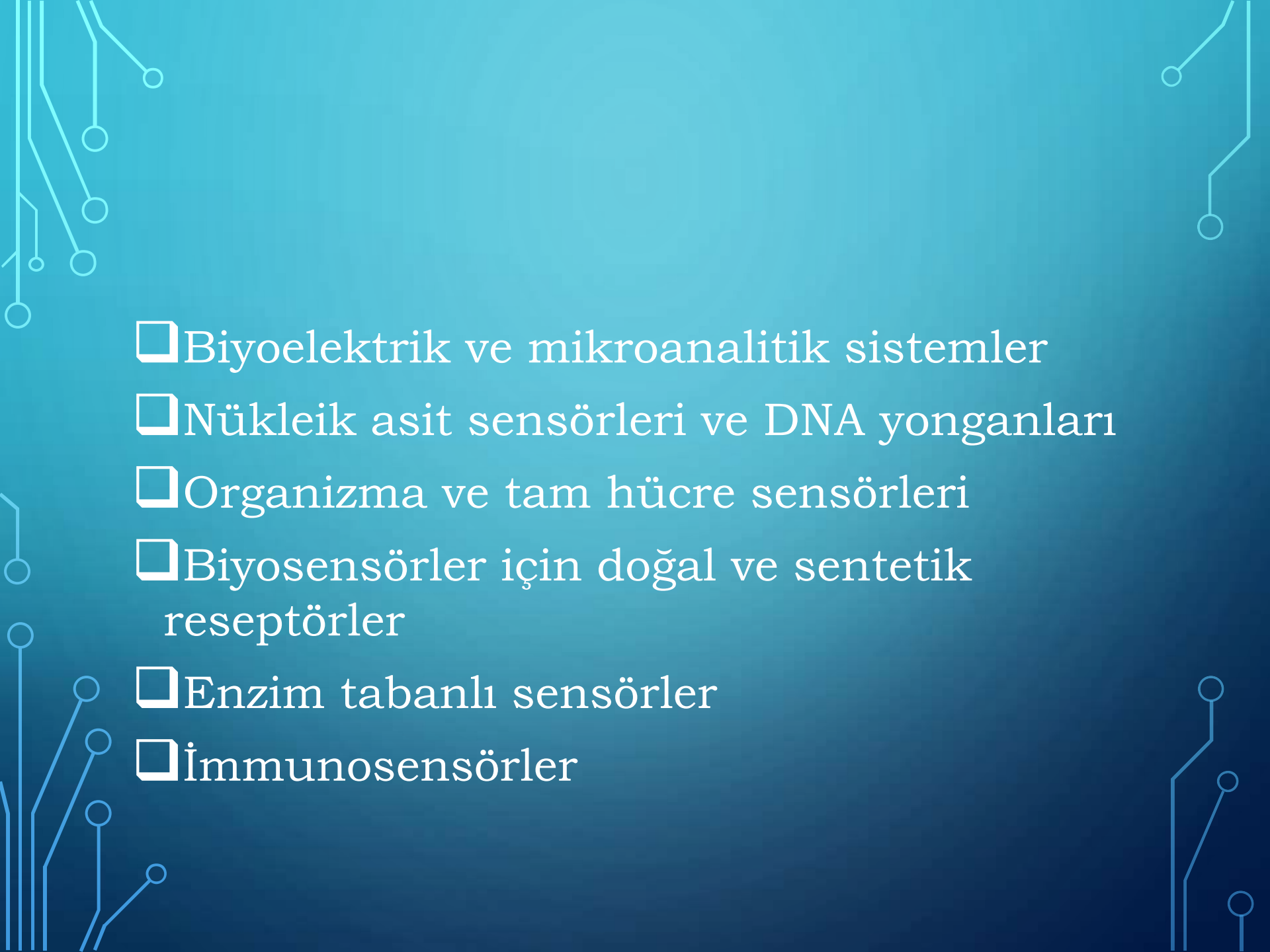


Genel olarak biyoajanlar,biyoafinite ajanları ve biyokatalitik ajanlar olarak iki alt gruba ayrılırlar.

○ Biyoafinite ajanları olan antikorlar,hormon almaçları,DNA,lektin gibi moleküller antijenlerin,hormonların,DNA parçacıklarının ve glikoproteinlerin moleküler tanımlanmasında kullanılıyorlar.



Biyosensörlerin, klinik, teşhis, tıbbi uygulamalar, süreç denetleme, biyoreaktörler, kalite kontrol, tarım ve veterinerlik, bakteriyel ve viral teşhis, ilaç üretimi, endüstriyel atık su denetimi, madencilik, askeri savunma sanayi gibi alanlarda yaygın olarak kullanımı söz konusudur.

- 
- The background is a solid blue color. In the corners, there are decorative white lines that resemble circuit traces or neural connections. These lines start from the corners and branch out, ending in small white circles. The lines are more prominent in the top-left and bottom-left corners, and less so in the top-right and bottom-right corners.
- ☐ Biyoelektrik ve mikroanalitik sistemler
  - ☐ Nükleik asit sensörleri ve DNA yonganları
  - ☐ Organizma ve tam hücre sensörleri
  - ☐ Biyosensörler için doğal ve sentetik reseptörler
  - ☐ Enzim tabanlı sensörler
  - ☐ İmmunosensörler

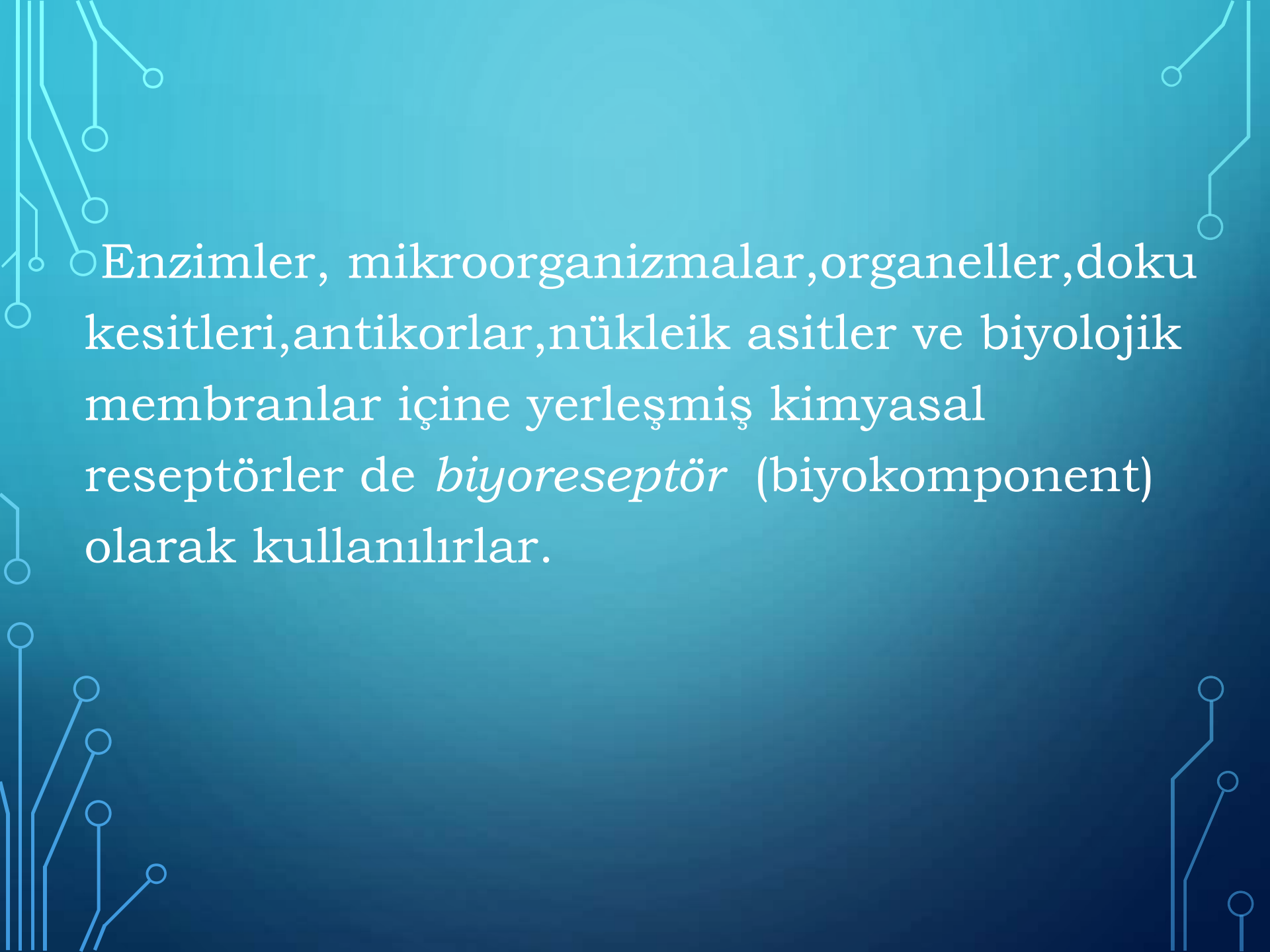
## *BIYOSENSÖRLERİN YAPISI VE FONKSİYONU:*

Biyosensörler biyokomponentler(reseptör) ile fiziksel komponentlerden(transduser) oluşurlar.Biyosensörün görevi biyolojik bir olayın elektriksel sinyale dönüştürülmesidir.

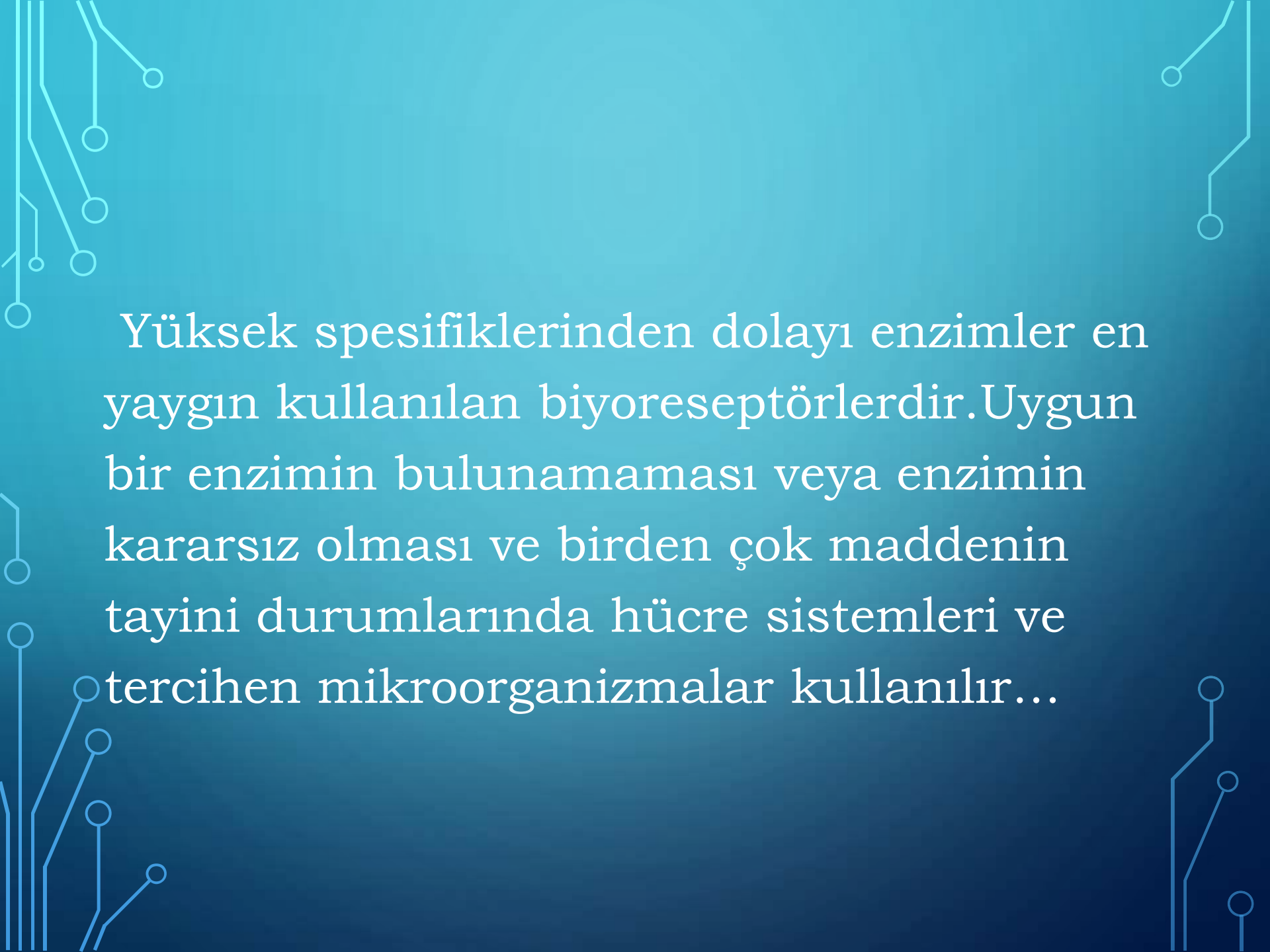
## B.BIYOKOMPONENTLER(BIYO RESEPTÖRLER) :

Biyosensörlerin yapısında görev alan biyokomponentler çoğu kez biyoreseptör olarak adlandırılırlar. Bunların içinde en yaygın kullanılanlar *enzimler* ve *antikorlardır*.

Protein yapılı makromoleküllere ilaveten *nükleik asitler* ve *karbonhidratlar* da genom zincir analizleri ve hücre yüzeyi karakterizasyonu gibi özel alanlarda kullanılan biyosensörlerin yapısına girmektedir.

The background is a dark blue gradient. It is decorated with white, stylized circuit board traces. These traces enter from the top and bottom edges, branching out and ending in small white circles, resembling electronic components or nodes in a network.

Enzimler, mikroorganizmalar, organeller, doku kesitleri, antikorlar, nükleik asitler ve biyolojik membranlar içine yerleşmiş kimyasal reseptörler de *biyoreseptör* (biyokomponent) olarak kullanılırlar.

The background is a solid blue gradient. In the corners, there are decorative white line art elements resembling circuit boards or neural networks, with lines and small circles connecting them.

Yüksek spesifiklerinden dolayı enzimler en yaygın kullanılan biyoreseptörlerdir. Uygun bir enzimin bulunamaması veya enzimin kararsız olması ve birden çok maddenin tayini durumlarında hücre sistemleri ve tercihen mikroorganizmalar kullanılır...

# Biyosensör

Örnek

Biyoreseptör

Transduser

Elektronik

Veri İşleme

Enzimler

Antibadiler

Nükleik asitler

Mikroorganizmalar

Dokular

Hücreler

Yapay biyolojik  
reseptörler

Elektrodlar

Transistörler

Termistörler

Optik fiberler

Piezoelektrik  
kristaller

Güçlendirici

Mikroelektronik

# BIYORESEPTÖRLER

- Enzimler

# Enzim

- Biyokimyasal reaksiyonların pek çoğu protein yapısındaki organik kimyasal maddeler tarafından katalizlenir. Bu çeşit biyolojik katalizörlere “**Enzim**” adı verilir.
- İlk defa 1833 yılında Payan ve Persöz, alkol kullanmak suretiyle malt ekstresinden nişastayı sindiren enzimi presipitasyon yolu ile ayırt ettiler ve buna “**Diastaz**” adını verdiler.
- Daha sonra, 1836 yılında Schwan mide suyundan “**Pepsin**”i elde etti.
- 1926’da Sumner ilk kristal enzim olan “**Üreaz**” ı izole etti.
- Pepsin, tripsin ve kimotropsin’in Notrhrop tarafından kristal halde elde edilmeleri ise 1930-1936 yılları arasına rastlar.
- Halen 2000 kadar enzimin identifikasyonu yapılmış, bunlardan 250 kadarı da kristal elde edilmiştir.
- Enzimler ve bunlarla uğraşan Biyokimya dalı “**Enzimoloji**” halen biyokimyanın ilgilendiği başlıca konulardan en önemlisini teşkil eder.

## ENZİMLER

### Özellikler ?

**biyolojik reaksiyonları katalizleyen proteinlerdir**

**yüksek derecede substrat spesifiktirler**

|            |            |
|------------|------------|
| Lipazlar   | Lipidler   |
| Sükrazlar  | Sükroz     |
| Üreazlar   | Üre        |
| Proteazlar | Proteinler |
| DNazlar    | DNA        |

**reaksiyondan sonra değişmez**

**reaksiyonların hızını  $>10^6$  kez artırır**

**turnover**

**reaksiyon dengesini bozmaz**

**Substratı ürünlere dönüştürür: S**



**ürün oluşumunu 2 faktör belirler:**

- Termodinamik**
- Kinetik**

# Enzimlerin Katalitik Etkinliği

- Enzimler biyokatalizörlerdir,
- Temel 3 karakteristiğe sahip biyolojik maddelerdir:
  - a) Biyokimyasal reaksiyonları hızlandıracak güçtedir
  - b) Reaksiyonun sonunda değişmemiş olarak çıkarlar
  - c) Substrat derişimine göre çok az miktarda etkirler.
- Enzimler reaksiyonları başlatır veya hızlandırırılar, oysa yokluklarında bunlar olmaz.

# Uygun hale getirilmiş model

- Enzim etkisinin uygun hale getirilmiş şeklinde:
- aktif bölge esnektir, kırılabilir değildir
- enzimin şekli katalitik aktivite için aktif bölge ve substrata maksimum uygunluktadır.
- Substrat spesifitesinin büyük değişebilirliği söz konusudur.

Aktif bölge



Anahtar-kilit model

Enzim-substrat kompleksi

# Enzim etkisinin Yerleşimi ve Düzenlenmesi

- Enzimler aktivite bölgelerine uyumlu olarak sınıflandırılır...
- Ekzoenzimler hücre dışı olarak fonksiyon görürler ve sadece büyük besin moleküllerini ya da zararlı kimyasalları parçalarlar (hidroliz)
- Endoenzimler hücre içi fonksiyon görürler, bunlar olağanüstü etkili moleküllerdir.

- Enzimler çok sayıda hücreyel kontrol maddeleridir
- Enzimler hücrede aktif ve inaktif şekillerde mevcuttur. Bu enzimlerde hız; bu iki şekil arasındaki denge ve hücreyel çevre ile belirlenir.

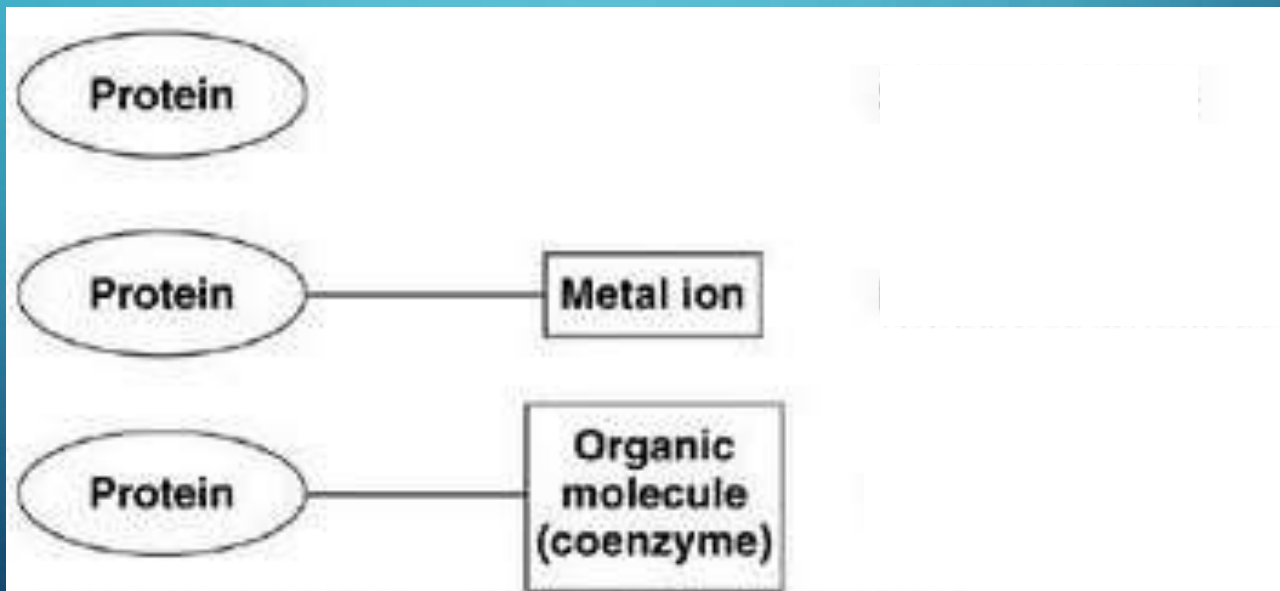
# Enzimin Yapısı

- Enzimler canlı hücreler tarafından sentez edilen protein yapısında maddelerdir. Enzimlerin etki yaptığı maddeler genellikle tek ve belirli maddelerdir.
- Pek az enzim mevcut protein yapıları ile etkili olabilirler, çoğunlukla enzimlerin etkili hale geçebilmeleri için aktive edici bir ek maddeye ihtiyaçları vardır.

# Enzim yapısı

Enzimler iki şekilde olabilir:

- **Basit** - enzim sadece proteinden oluşur
- **Konjuge** - enzim protein dışında, protein-olmayan moleküller de içerir.



- Yapıları sadece proteinden ibaret olup koenzim veya prostetik grup gibi ayrı bir kısım ihtiva etmeyen enzimlere örnek olarak; Pepsin, tripsin, Üreaz ve bazı hidrolazlar verilebilir.
- Katalitik etki gösterebilmek için metal iyonuna ihtiyacı olan karbonik anhidraz çinko-protein, trozinaz ise bakır-protein kompleksidirler.
- Organik fakat protein olmayan bir prostetik grup ihtiva eden enzimlere flavin nukleotidli enzimler, sitokramlar, katalaz ve peroksidaz; koenzim ihtiva eden enzimlere nikotinamid nükleotidli enzimler örnek verilebilir.

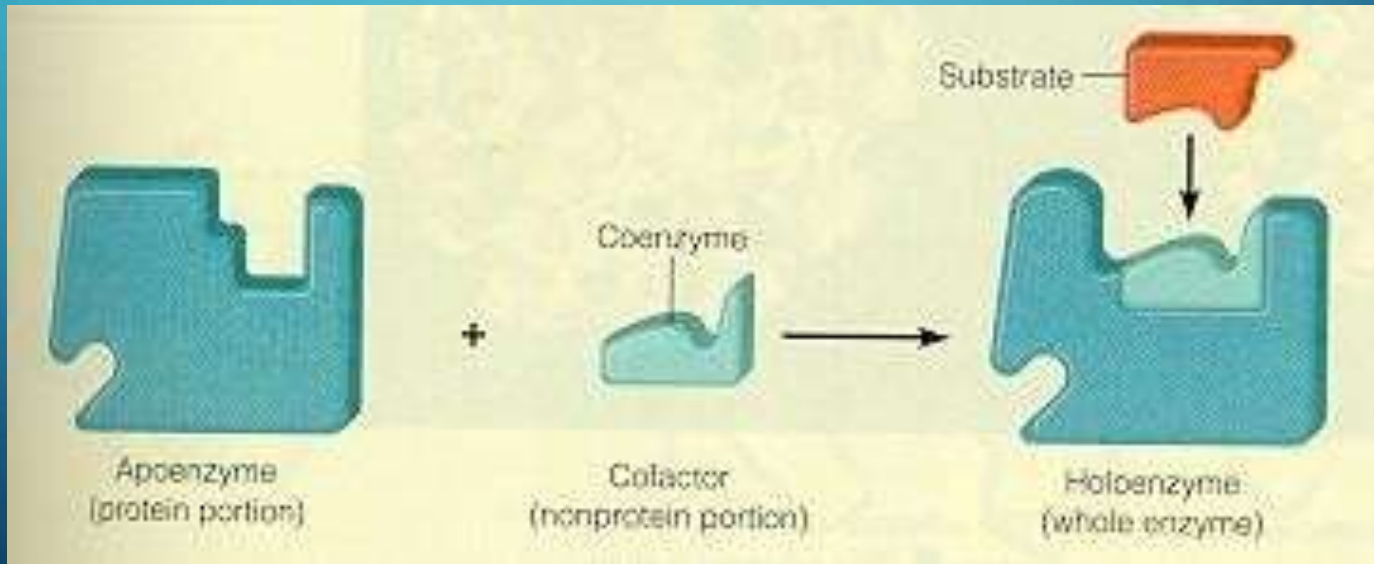
# ENZİM İKİ

## KISIMDAN OLUŞUR

1. Apoenzim - protein kısmı

2. Koenzim (kofaktör) - protein olmayan kısım

Holoenzim - enzimin tamamı

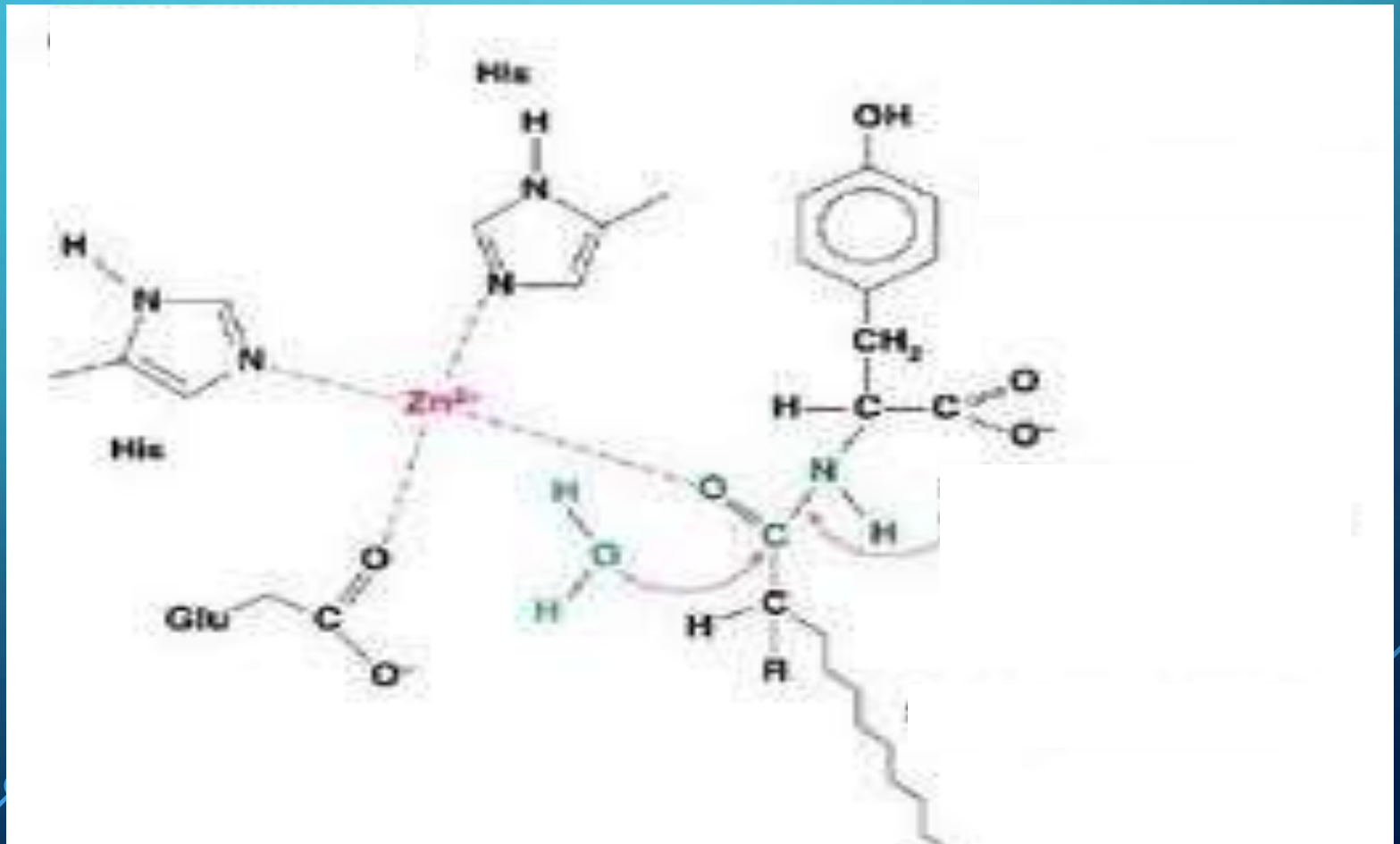


# KONJUGE ENZİM...

- Holoenzim olarak tanınır (tümü) bir enzim bir protein ile birleşiktir, apoenzim ve koenzim diye bilinir
- Kofaktör – bir enzimin katalitik aktivitesi için gerekli protein olmayan kısım...kofaktör kaldırıldığında apoenzim fonksiyon göremez.

- Kofaktör bir metal iyonu yada koenzim denen bir organik molekül kompleksi olabilir.
- Kofaktör enzimin işini taşır.  
metalik kofaktörler, demir, bakır..  
substratın aktif bölgeye  
bağlanmasına yardımcı olurlar.  
Örnek. Ni; üreazın üreyi amonyum  
iyonuna parçalamasına yardım eder

- Bazı aktif enzimler metal iyonu gerektirir.
- Çinko karboksipeptidaz için bir kofaktördür

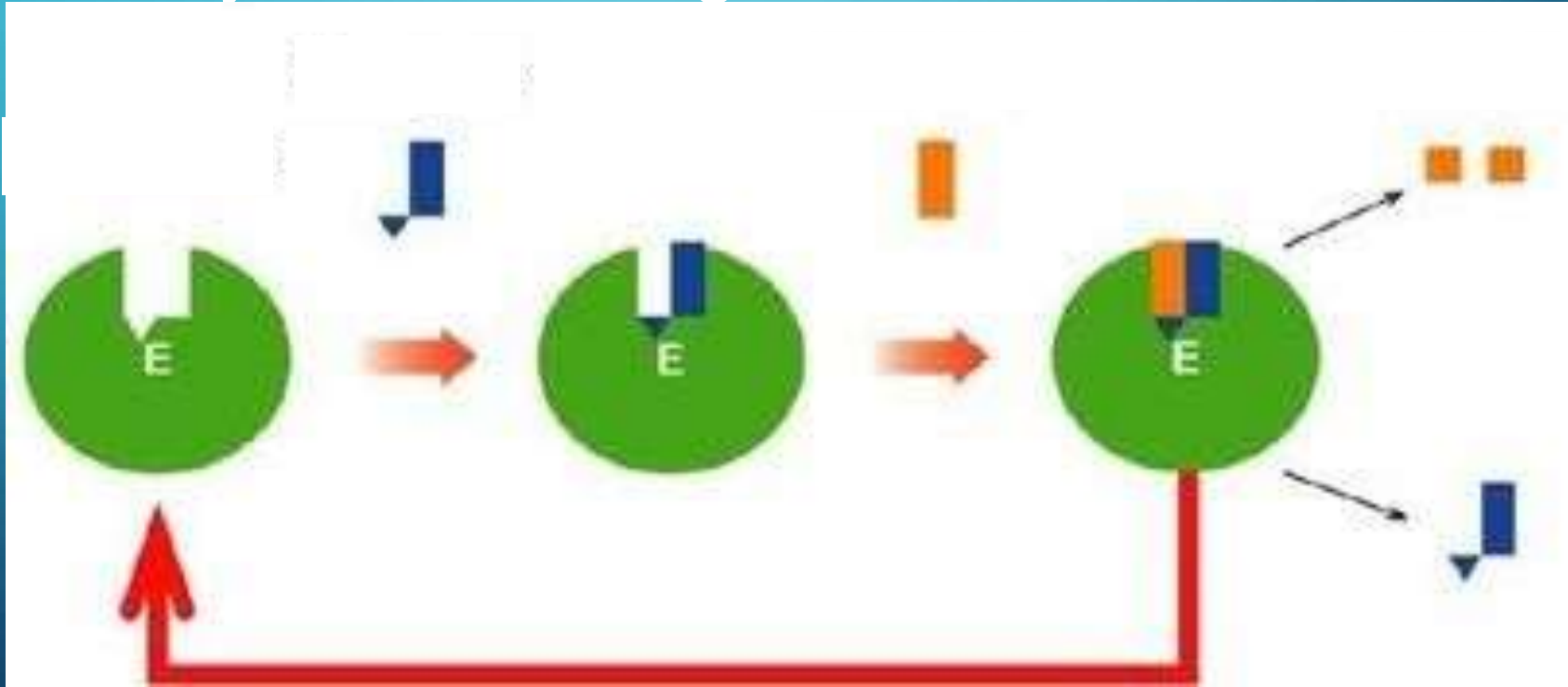


# KOENZİMLER

- Bazıları vitaminlerden köken alır
- 1. Niacin
  - NAD (Nicotinamide adenine dinucleotide)
- 2. Riboflavin
  - FAD (Flavin adenine dinucleotide)
- 3. Pantothenic Acid
  - CoEnzyme A

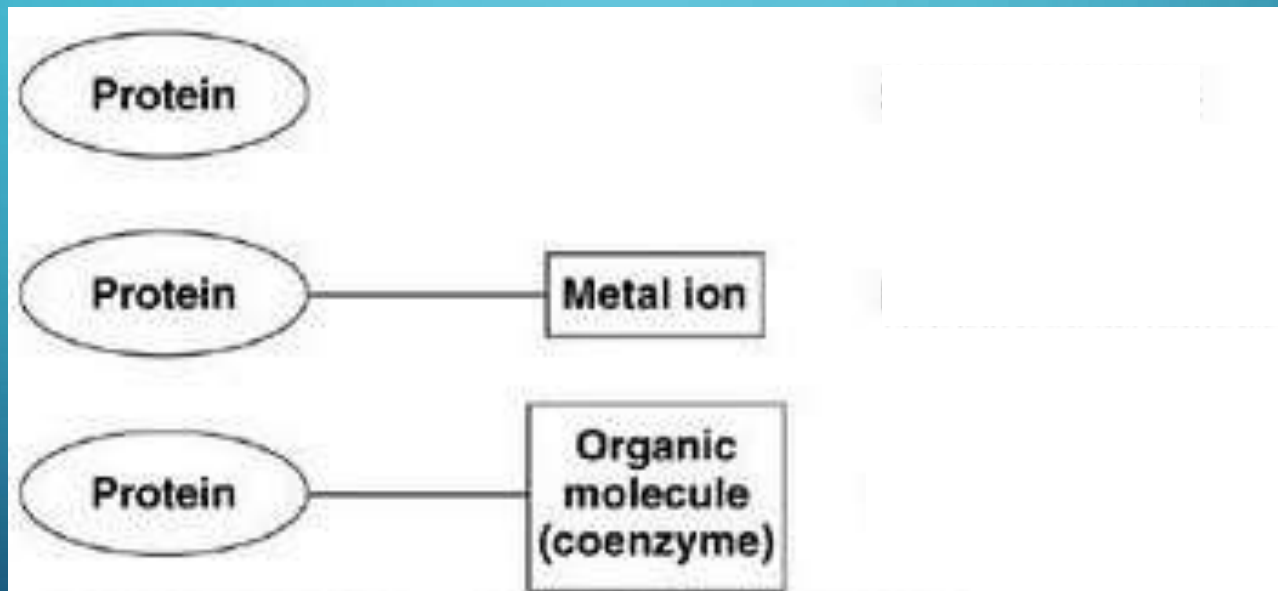
# KOENZİMLERİN FONKSİYONU

- Bir koenzim enzimin aktif bölgesini katalitik aktiviteye hazır hale getirir.



# ENZİM KOFAKTÖRLERİ

Aktif enzim şekilleri



# METALİK KOFAKTÖRLER

- Katalaz  $\text{H}_2\text{O}_2$  parçalar (Fe)
- Oksidaz  $\text{O}_2$  elektronlar ekler (Cu)
- Üreaz Üreyi  $\text{NH}_3$ 'a parçalar (Ni)
- Heksokinaz Glikoza fosfat transferi yapar (Mg)
- Nitrat redüktaz Nitratı Nitrite redükler (Mo)

- Koenzim bir substrat molekülünden fonksiyonel grupları kaldırır ve bir başka substrat molekülüne ekler.
  - Bazı koenzimler elektron taşıyıcı olarak etkir ve elektronları bir substrattan alır ve takibeden reaksiyonda bir başka moleküle ekler.
- Örnek.  $\text{NAD}^+$  bir koenzimdir ve hücre içinde elektron taşır

- Enzimlerden bazıları basit proteinlerdir, bunların katalitik etki gösteren kısmı doğrudan doğruya proteinin polipeptid zinciridir.
- Bazı enzimlerin katalitik etki gösterebilmeleri için proteinden başka metal iyonuna, bazılarının protein olmayan organik bir bileşiğe, bazılarının ise her ikisine de ihtiyacı vardır.

# Koenzim ve vitamin ilişkileri

| Koenzim     | Vitamin         |
|-------------|-----------------|
| NAD         | Niasin          |
| NADP        | Niasin          |
| FAD         | Riboflavin      |
| FMN         | Riboflavin      |
| Koenzim A   | Pantotenat      |
| Tiamin-pp   | Tiamin          |
| Biotin      | Biotin          |
| Kobamid     | B <sub>12</sub> |
| Pridoksal-p | Pridoksal       |
| THF         | Folat           |

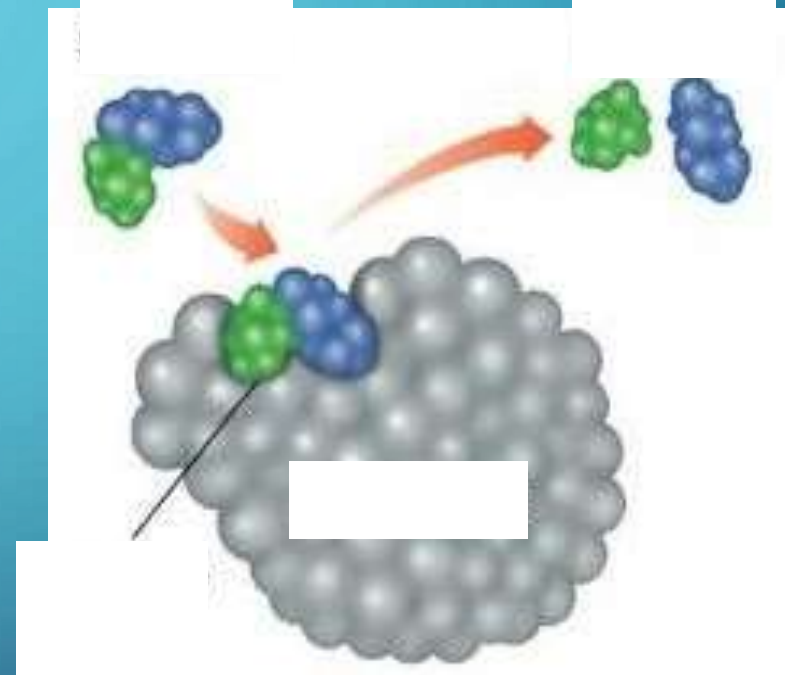
# ENZİM AKTİVİTESİ

## Aktif bölge

- Reaksiyonların görüldüğü enzim bölgesi
- Genelde enzimin sadece küçük bir bölümüdür
- Bir mikroçevre oluşturur  
örneğin sıkça sudan mahrum bırakır
- Substratı bağlayan R gruplarına sahip amino asitleri içerir
- Reaksiyon tamamlandığında ürünleri serbest bırakır

## Spesifisite

- Enzim ve substrat arasında bütünleştirici



# Enzim Spesifitesi anahtar ve kilit modeli ile açıklanabilir

Aktif bölge



Anahtar-kilit model

Enzim-substrat kompleksi



# ANAHTAR-KILIT MODELI

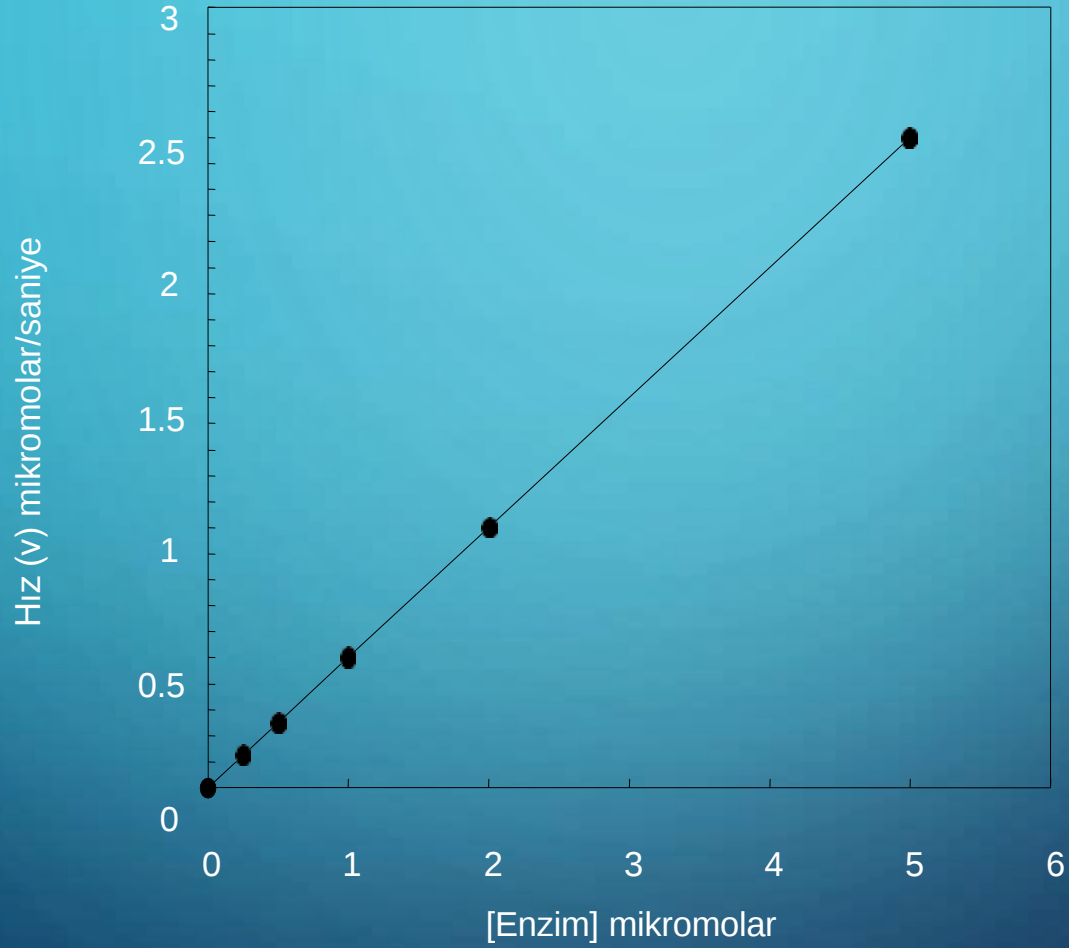
- Kilit substrat molekülüdür (s)
- Anahtar enzimdir



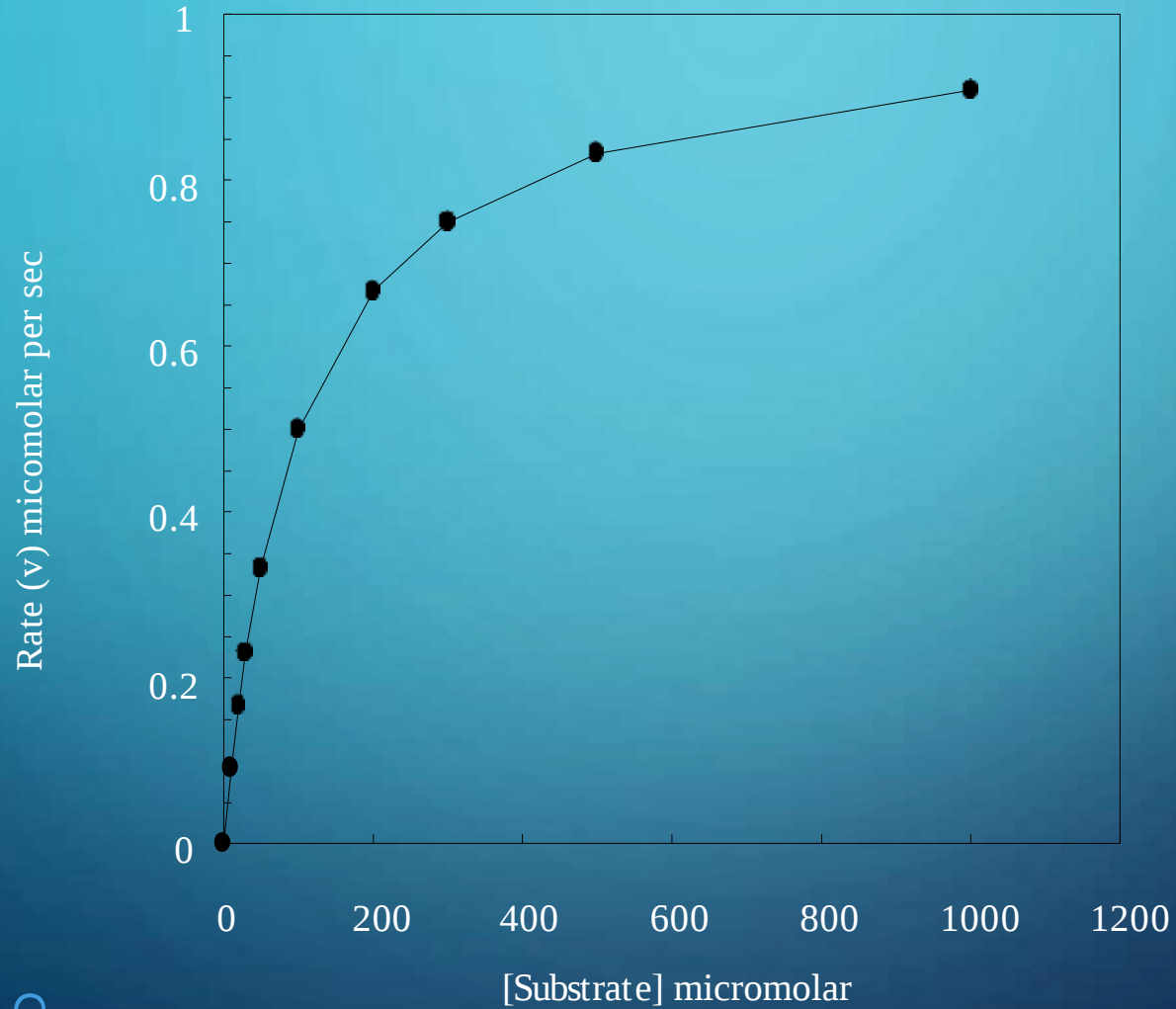
# Enzim fonksiyonlarının sınıflandırılması

- Enzimler şu özelliklerine göre adlandırılır ve sınıflandırılır:
  - etki bölgesi
  - etki tipi
  - substrat

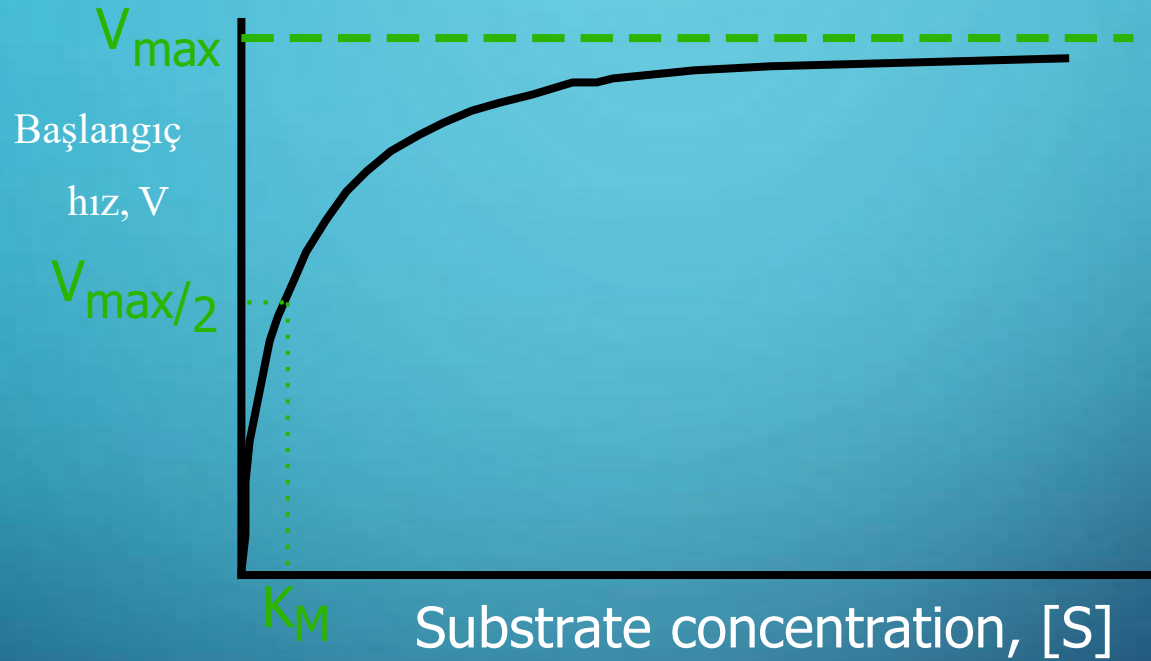
# ENZİM DERİŞİMİ DEĞİŞİMİNİN YANSIMASI



# SUBSTRAT DEĞİŞİMİNİN YANSIMASI



# SUBSRAT DERİŞİMİNE ( $[S]$ ) KARŞI HIZ ( $V$ ) GRAFİĞİ



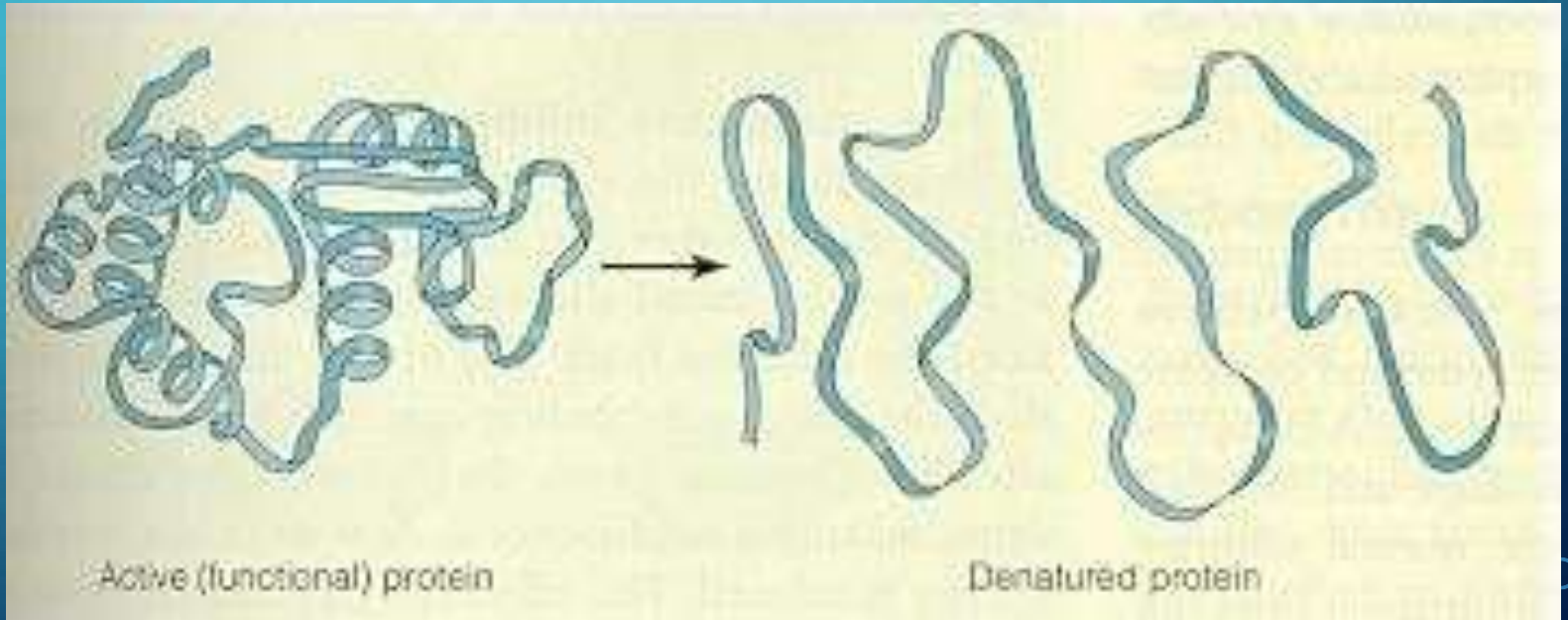
# Enzim Aktivitesini Etkileyen Faktörler

1. Isı
2. pH
3. Zaman
4. Enzim konsantrasyonu
5. Substrat
6. Çeşitli maddelerin varlığı

# ENZİM AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

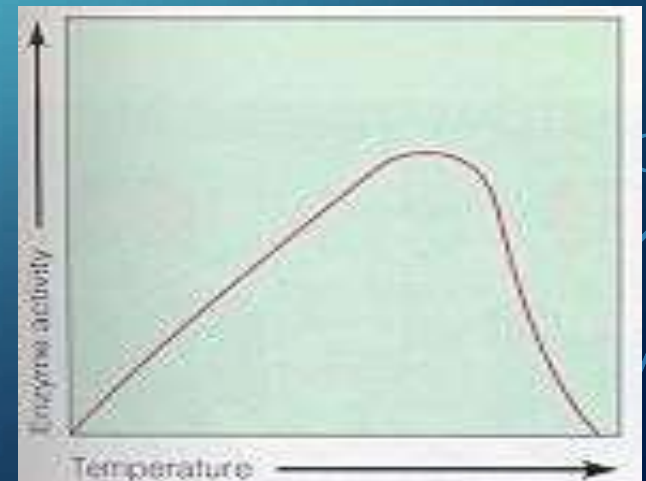
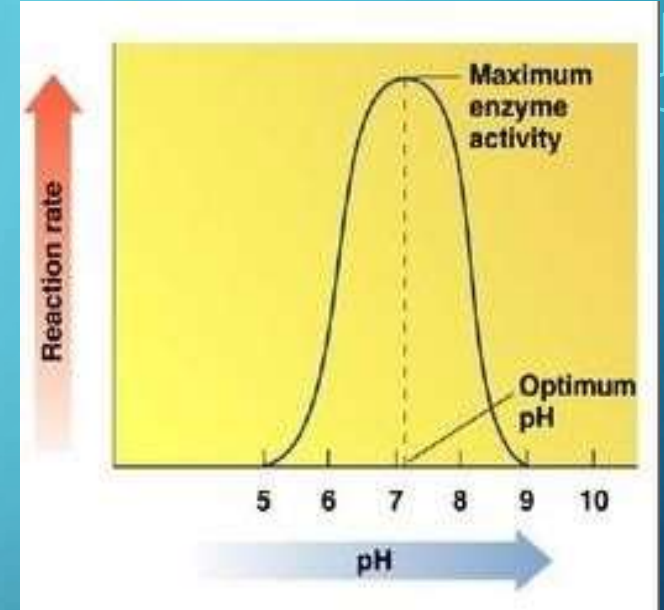
(Isı, pH, zaman, enzim derişimi, substrat derişimi, çeşitli maddelerin varlığı)

bir aktif proteinin denatürasyonu



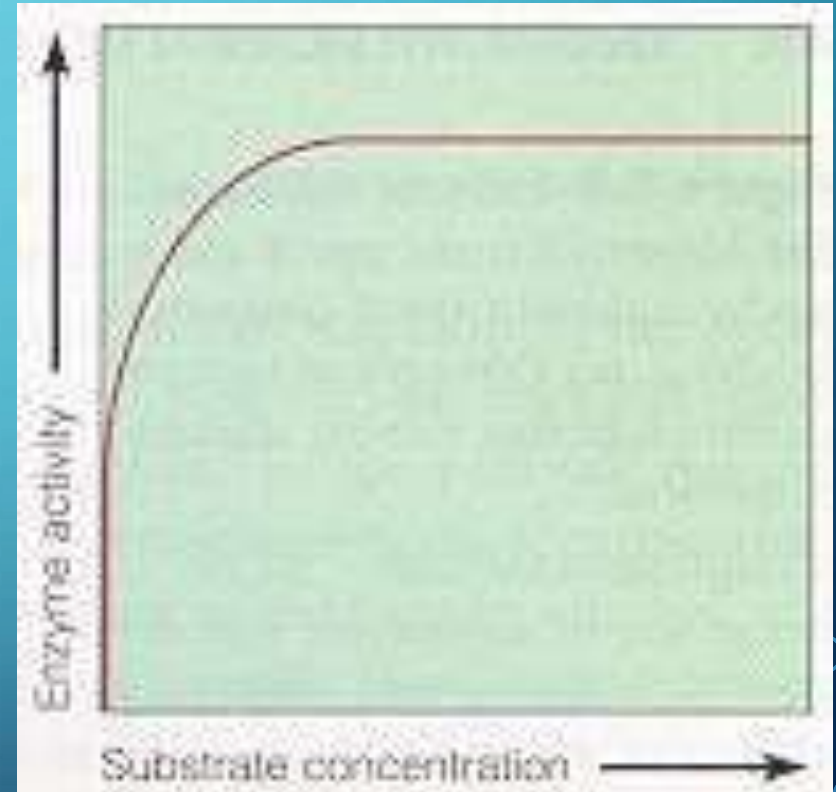
# ENZİM AKTİVİTESİNE PH VE ISININ ETKİSİ

- Enzimler optimum pH'da en aktiftirler
- Optimum pH'da yüklü R gruplara sahip amino asitleri içerir.
- Düşük yada yüksek pH'da enzim aktivitesi bozulur



# ENZİM VE SUBSTRAT DERİŞİMLERİ

- Substrat derişimi arttıkça reaksiyonun hızı da artar (sabit enzim derişiminde).
- Enzim doyduęunda maksimum aktivite gözlenir.

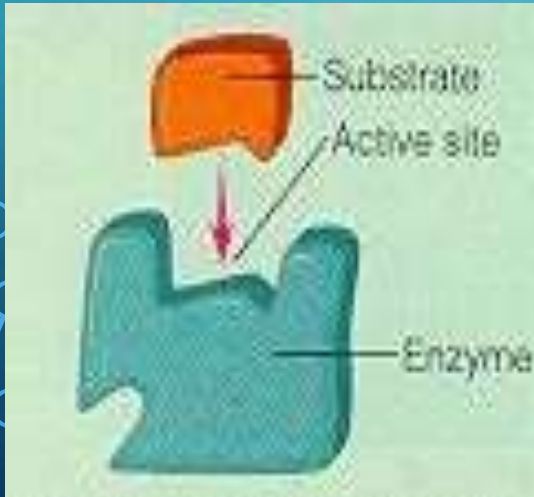


# ENZİM INHİBİTÖRLERİ

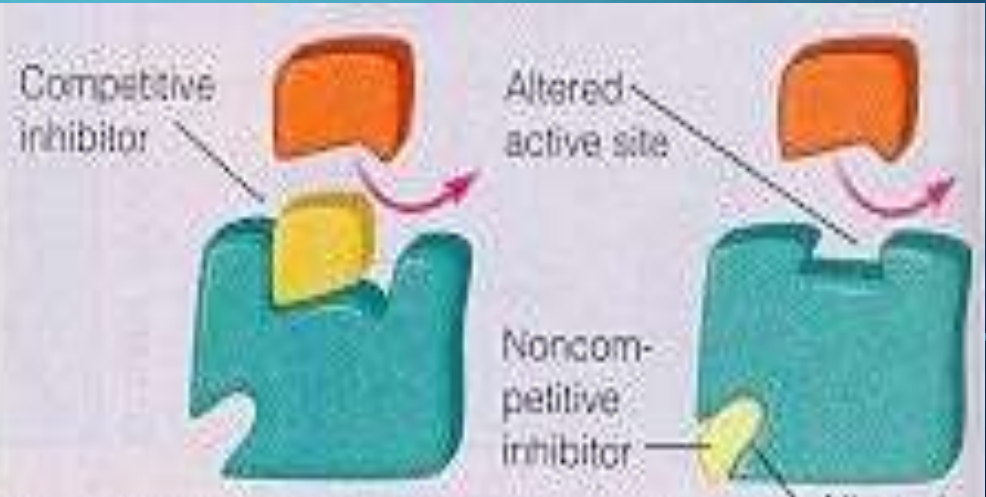
Bir enzimatik reaksiyonu önleyen yada durduran moleküllerdir

1. **Tersinir olmayan** çok sıkı bağlanır  
genellikle kovalan bağlar oluşturur
2. **Tersinir**
  - i. **Kompetitif** aktif bölgeye bağlanır
  - ii. **Non-kompetitif** enzim üzerinde bir başka bölgeye bağlanır
  - iii. **Unkompetitif** doğrudan enzime değil de enzim+substrat kompleksine bağlanır

Substratın bağlanması



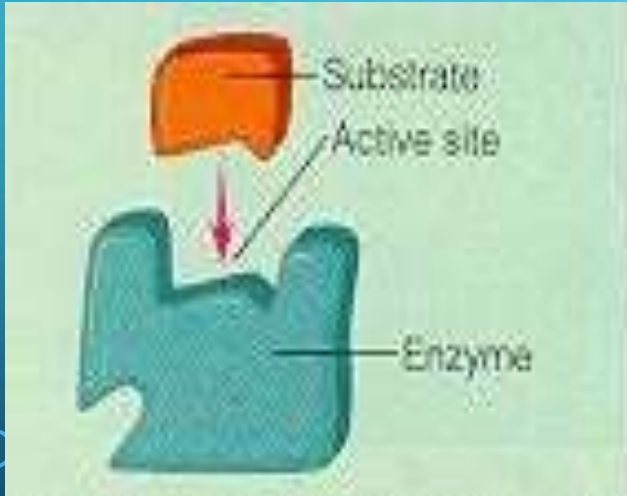
Enzim inhibitörlerinin etkisi



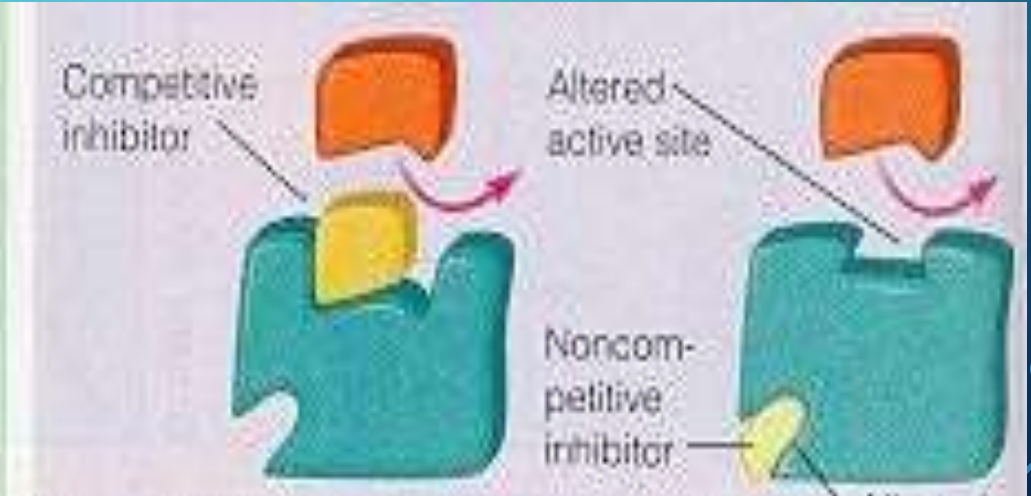
Allosterik  
bölge

# NON-KOMPETİTİF İNHİBİTÖRLER – ENZİM ÜZERİNDE ALLOSTERİK BÖLGEYE BAĞLANIRLAR

Substratın bağlanması



Enzim inhibitörlerinin etkisi



Allosterik  
bölge

## **Mutasyonlar proteinleri sapkın yapabilir**

Kalıtsal hastalıklarda bazı genler mutasyona uğramıştır yada anormal hal almıştır.

Bu bir sorun oluşturur, fakat proteinin gen tarafından kodlanması sorundur.

Hatalı gen proteinin **amino asit** dizisinde değişikliklere neden olur, ve proteinin özelliklerini değiştirir.

### **Örnek Gaucher hastalığı**

derin zihinsel gerilik, < 2 yaş içinde ölüm  
glikoserebrosidaz aktivitesinde kayıp

Amino asit substitüsyonu: **Löysin<sub>444</sub> Proline dönüşür**

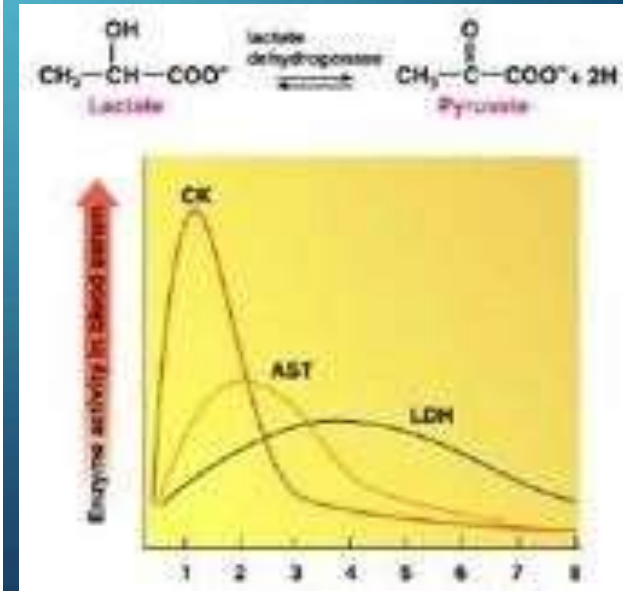
# Enzimlerden Hastalık Tanısında Yararlanma

- Enzimlerin bazı hastalıkların tedavisinde yararlanıldığı gibi, enzimlerin kalitatif ve kantitatif tayinlerinden hastalıkların tanısında da yararlanır.
- Enzimler hücre içinde sentez edilirler. Bazı patolojik hallerde hücreler arası sıvıdaki veya kan plazmasındaki enzim düzeyi artar. Bunun sebebi enzim sentezinin artması hücre sayısının artması olacağı gibi hücre zarının geçirgenliğinin artması veya hücrenin parçalanması da olabilir.

# TANISAL ENZİMLER

- Tanısal enzim düzeyleri doku yıkımını belirlemede kullanılır

| Condition                                             | Diagnostic Enzymes Elevated                                 |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Heart attack, or liver disease (cirrhosis, hepatitis) | Lactate dehydrogenase (LDH)<br>Aspartate transaminase (AST) |
| Heart attack                                          | Creatine kinase (CK)                                        |
| Hepatitis                                             | Alanine transaminase (ALT)                                  |
| Liver (carcinoma) or bone disease (rickets)           | Alkaline phosphatase (ALP)                                  |
| Pancreatic disease                                    | Amylase, cholinesterase<br>lipase (LPS)                     |
| Prostate carcinoma                                    | Acid phosphatase (ACP)                                      |



# BIYORESEPTÖRLER

- Endüstriyel enzim eldesi
- Haftaya Antikor veya Antibodyler

# BIYORESEPTÖRLER

- Nükleik asitler

# BIYORESEPTÖRLER

- Mikroorganizmalar

# BIYORESEPTÖRLER

- Dokular

# BIYORESEPTÖRLER

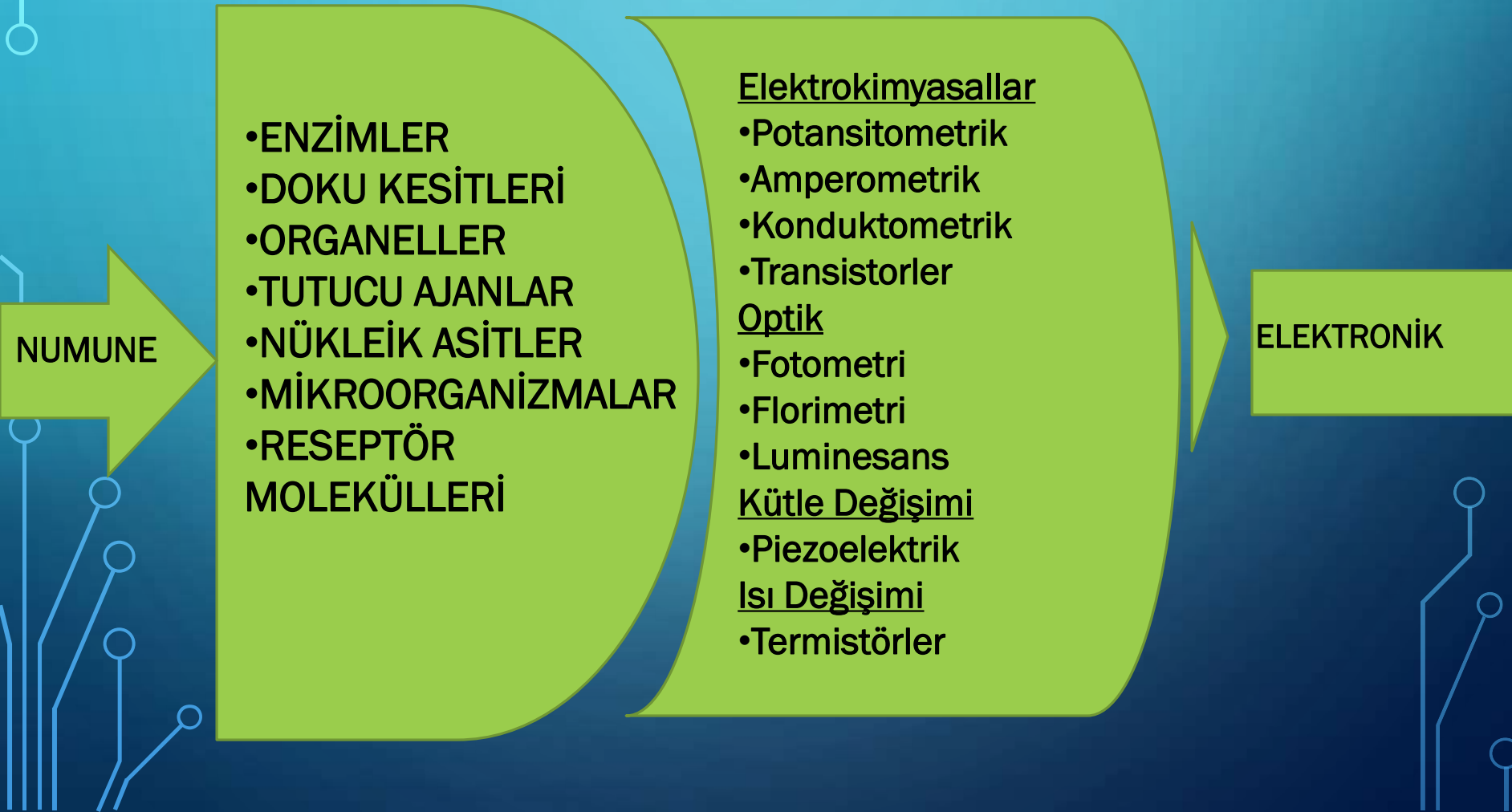
- Hücreler

# BIYORESEPTÖRLER

- Yapay biyolojik reseptörler

# BIYOSENSÖRLERİN YAPISI VE ÇALIŞMA PRENSİBİ

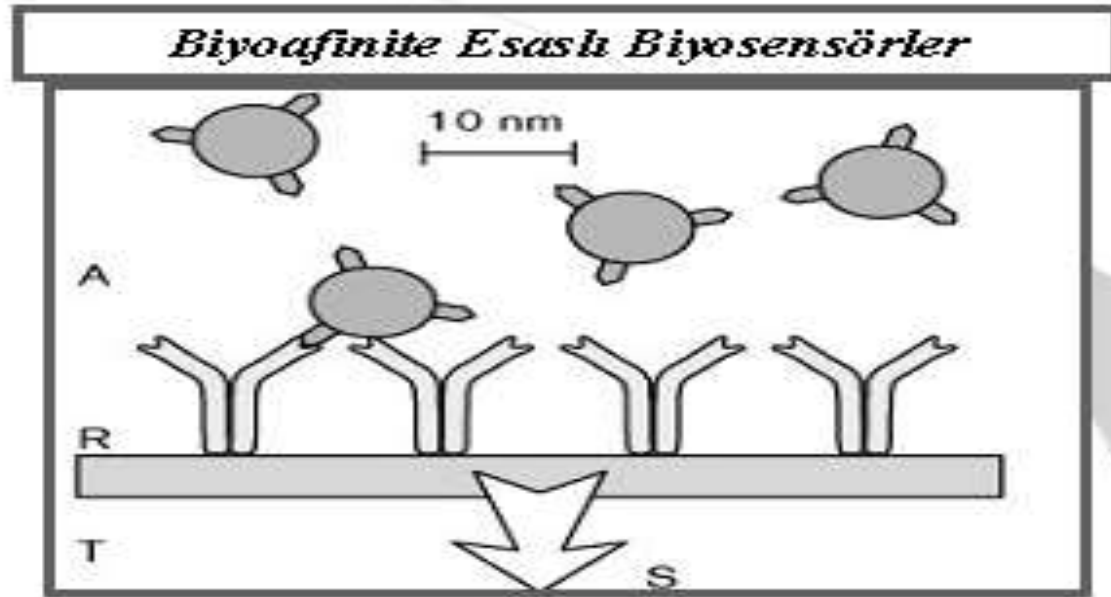
## BIYOSENSÖRLER



Aslında biyosensörleri çalışma prensiplerine göre *biyoaffinite sensörleri* ve *biyokatalitik sensörler* olmak üzere iki grupta incelemek mümkündür.

## \*Biyoaffinite Esaslı Biyosensörler:

(örneğin; iletici sistem üzerinde antikor immobilizasyonu ile antijenlerin tayini)



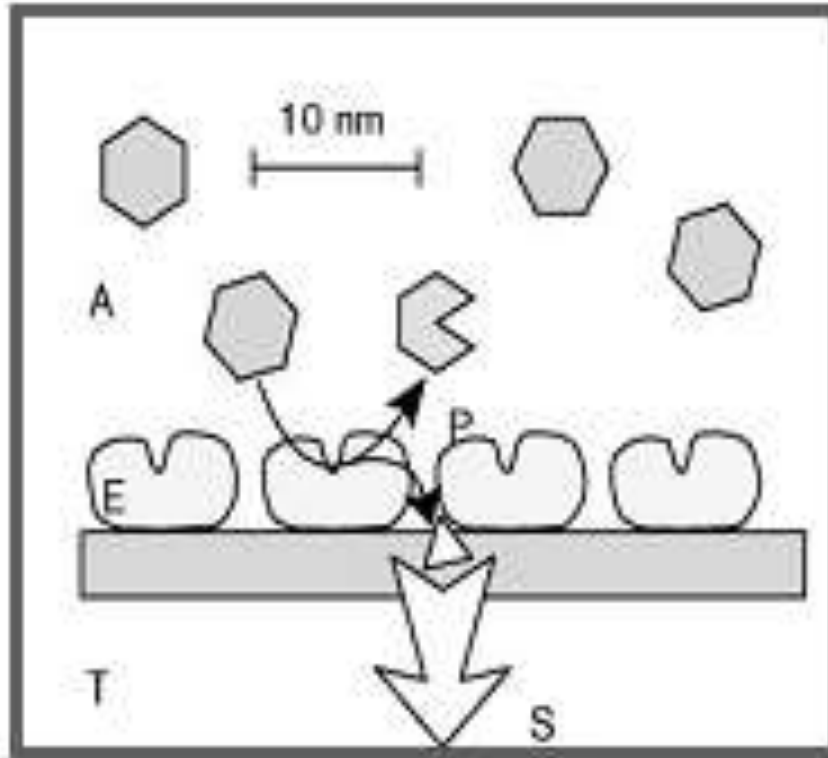
### ***\*Biyokatalitik Esaslı Biyosensörler***

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

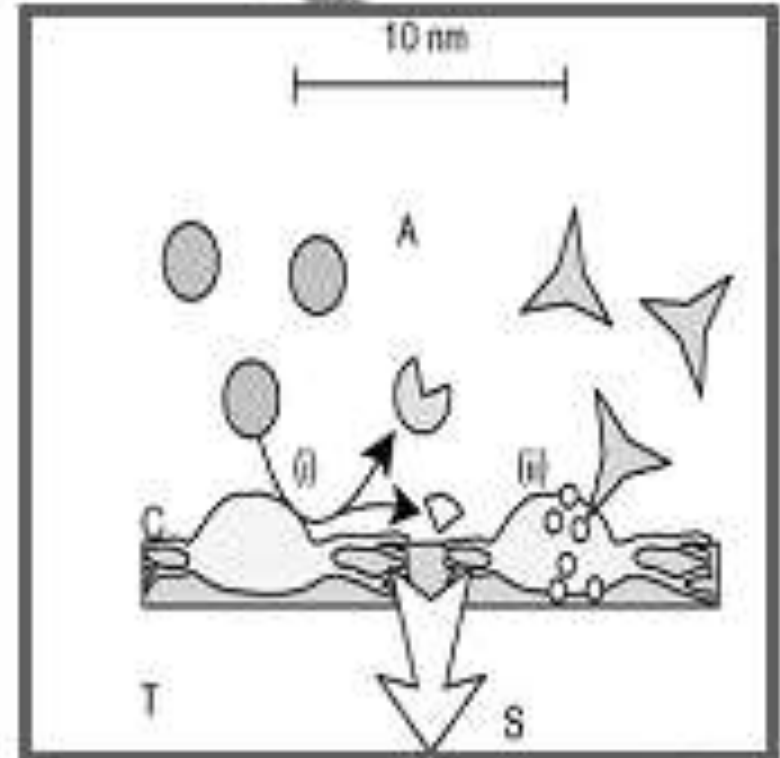
### ***\*İmmobilize Hücre Esaslı Biyosensörler***

(örneğin; iletici sistem üzerinde hücrelerin immobilizasyonu ile o hücreler tarafından metabolize edilen çeşitli maddelerin tayini)

## *Biyokatalitik Esaslı Biyosensörler*



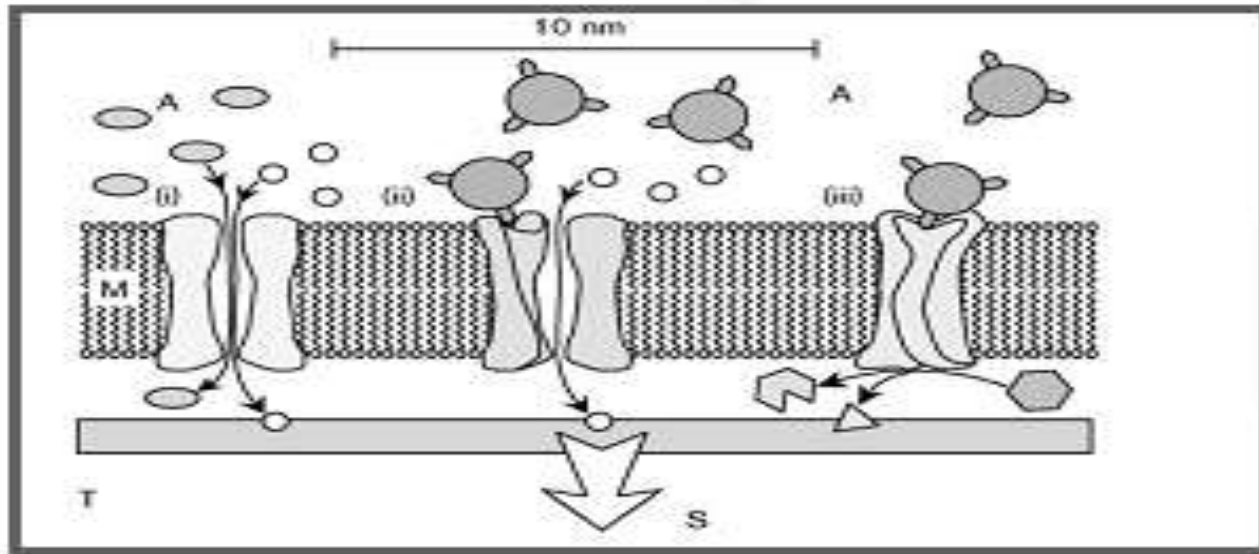
## *İmmobilize Hücre Esaslı Biyosensörler*



## \*Transmembran Esaslı Biyosensörler

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

### *Transmembran Esaslı Biyosensörler*



BIYOSENSÖRLERİN, BİYOLOJİK TANIMA  
AJANININ BULUNDUĞU “TANIYICI TABAKA”  
DİSİNDA EN ÖNEMLİ KİMLİK KİSİMİ DA  
“ÇEVİRİCİ (TRANSDUCER)” BÖLÜMÜDÜR.

ÇEVİRİCİLER, BİYOAJAN-ANALİT ETKİLESMESİ  
SONUCU GERÇEKLEŞEN FİZİKOKİMYASAL  
SİNYALİ ELEKTRİK SİNYALİNE  
DÖNÜSTÜRELEREK, BU SİNYALİN DAHA  
SONRALARI GÜÇLENEREK OKUNABİLİR VE  
KAYDEDİLEBİLİR BİR SEKLE GİRMESİNE

ÖNCÜLÜK EDERLER. BİYOAJAN-ANALİT  
ETKİLESMESİ SONUCU OLAN DEĞİŞİMLER,  
SADECE TEK BİR DEĞİŞKENLE  
AÇIKLANAMAZ. ÖRNEĞİN, GLİKOZ  
ÖLÇÜMÜ İÇİN KULLANILAN GLİKOZ  
SENSÖRÜNDE

GLİKOZ, OKSİJENİN VARLIĞINDA GLİKOZ  
OKSİDAZ ENZİMİ TARAFINDAN GLİKONİK  
ASİDE VE HİDROJEN PEROKSİTE  
PARÇALANIR.

## Biyosensör



Bu tepkime sonucunda:

? ortamda bir miktar oksijen tüketilir ve bu azalma bir oksijen elektrodu ile takip edilebilir mi..

? ortamda glukonik asit arttığı için pH değişimini olmuştur ve bu bir pHmetre ile ölçülebilir mi..

? ortamda bir elektroaktif madde olan hidrojen peroksit açığa çıktığı için bu maddenin miktarı amperometrik olarak ölçülebilir mi.

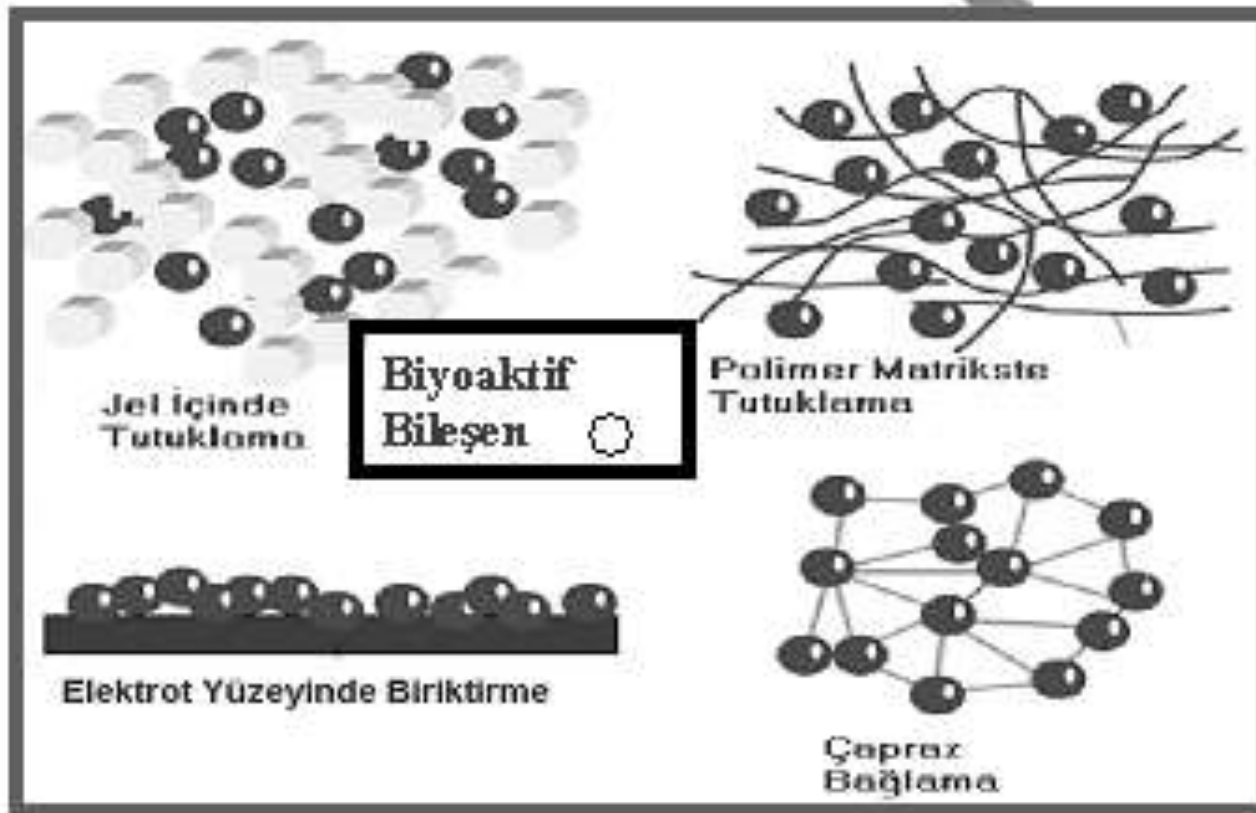
Bu soruların cevabı hem evettir hem de hayır.

..Çünkü, biyoajan-analit tepkimesindeki değişimin boyutları, mutlak ölçüt olarak(nanogram,pikoamper, mikrovolt. vb)gibi inanılmaz olabilmekte. İşte bu aşamada çeviricilerin önemi ortaya çıkmakta. Bu kadar küçük boyuttaki bir değişimi en sağlıklı, doğru ve orantili olarak yansıtan çevirici, o tepkime için ideal olarak değerlendiriliyor.

## *D.RESEPTOR TUTUKLANMASI (IMMOBILIZASYONU)*

Biyoaktif bileşen ile iletici unsurun birleştirilmesinde oldukça farklı immobilizasyon yöntemlerinden yararlanılabilir.Biyoaktif bileşen sensör olarak da adlandırabileceğimiz temel iletici unsur üzerinde fiziksel olarak,jel içinde veya polimer matrikste tutuklanabilir, elektrot yüzeyinde biriktirilebilir, kovalent veya çapraz bağlanarak immobilize edilebilir.

# Biyosensörlerin Biyoaktif Tabakalarında Biyoaktif Bileşen İmmobilizasyonunda Kullanılan Genel Teknikler



# *BIYORESEPTOR MOLEKULLERİ*

## *Enzimler:*

Biyoreseptör moleküllerinin en çok bilineni enzimlerdir. Enzimlerin substratlarına karşı oldukça yüksek bir özgünlüğü, afinitesi mevcuttur. Binlerce kimyasalarasından ilgili oldukları substratı seçer ve reaksiyonu katalizlerler. Tabi tüm diğer reaksiyonlarda olduğu gibi enzimatik reaksiyonlarda da ortamın sıcaklığı, pH'sı, iyonik kudreti ve diğer çevre şartları önemli rol oynar.



### Antikorlar:

Antikorlar bir glikoproteindir. Kandaki proteinlerin %20'sini oluşturmalar. Y şeklinde olup iki adet antijen tanıma bölgesi ihtiva ederler. Bağışıklık sisteminde antikorlar tarafından tanınan ve immün cevap oluşumuna sebep olan yabancı moleküllere antijen adı verilir. Antikorları genelde birbirlerinden ayıran farklılık antijen tanıma bölgeleridir. Her farklı antikor kendine özgün olan antijeni tanır ve ona geçici olarak bağlanır

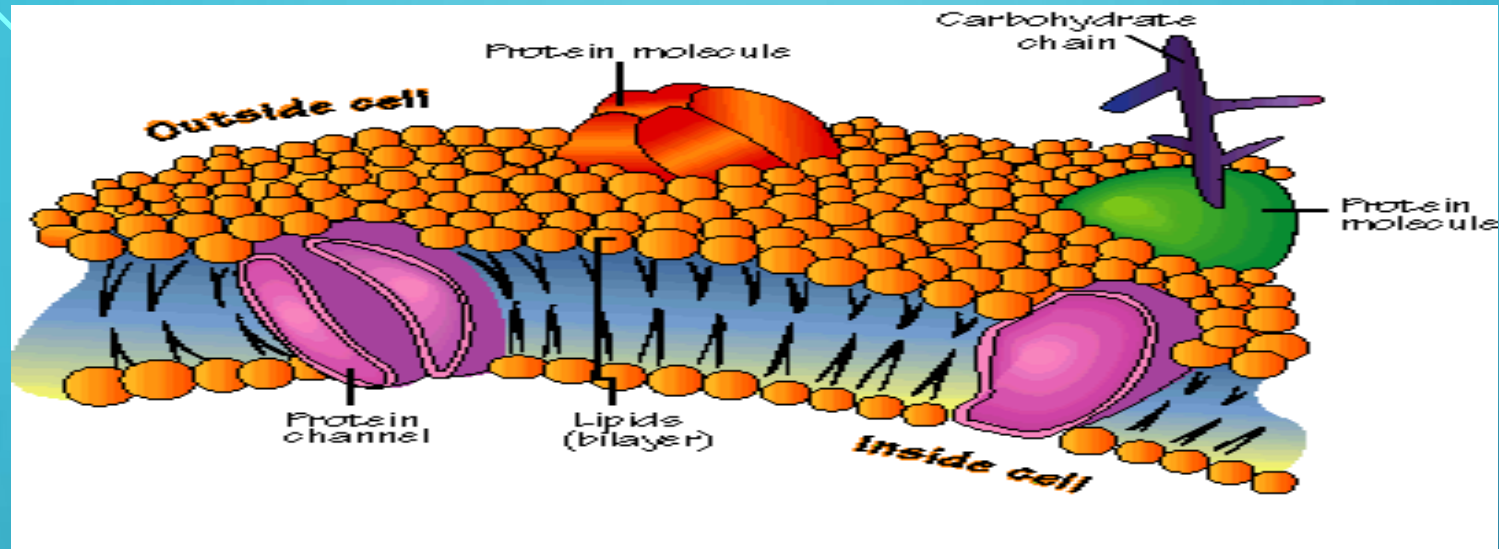
### Aptamerler:

Genel olarak aptamerler rastgele sentezlenmiş tek zincirli oligonükleotidlerdir. Önce oligonükleotid sentezleyicisine zincir dizim sekansı bakımından rastgelelik gösteren trilyon adet farklı sentetik oligonükleotid ürettirilir. Ürünler ise biyosensör teknolojisinde biyoreseptör olarak kullanılır.

...Antikorlara rakip olan bu moleküller gün geçtikçe uygulamada kendini daha fazla göstermektedir. Hatta son 10 yıl içinde özel yöntemlerle üretilen aptamer proteinlerin bazılarının altın ve bakır gibi madenlere karşı bile özgün bağlanma gösterdikleri görülmüştür. Bu da, özellikle yer altı suları üzerinden maden aramaları yapmak için orijinal biyosensör imalatının yapılabileceğinin işaretini vermektedir.

## Reseptör proteinler:

Reseptör proteinler biyolojik aktif bileşikler için yüksek ama özgün bağlanma gücüne sahiptirler. Yani, herbir farklı reseptör protein yalnızca kendine has bileşiğe bağlanabilir. Bu özelliklerinden dolayı biyoreseptör olarak biyosensör teknolojisinde kullanılmaktadırlar.



### Diğer Adaylar:

Dünyamızda, biyosensörlerde biyoreseptör olarak kullanılmaya aday bir çok biyolojik materyal bulunmaktadır. Bakteriler, hücreler, organeller, membran tabakaları bunlardan bazılarıdır. Herhangi bir biyomateriyalin biyoreseptör amaçlı kullanımı için tek koşul, materyalin istenilen analiti bir şekilde özgün olarak tanıma kapasitesine sahip olmasıdır.

| BIYORESEPTOR CESITLERI   | YAPISAL BUTUNLUK ICIN GEREKLI OLAN ANA IHTIYAC | URETILEN SINYAL CESITI   |
|--------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
| Organ parçasi            | Bozulmamis doku                                | Aksiyon potansiyeli      |
| Doku                     | Besin ve oksijen temini                        | Metabolik son urun       |
| Hucrenin kendisi         |                                                |                          |
| Hucre organali           | Ozmatik ve asidik kararlilik                   | Elektron zincir urunleri |
| Biyomembran(reseptorler) | Mekanik koruma                                 | Salinan icerikler        |
| Enzim                    | Ph ve elektrolitik kararlilik                  | Reaksiyon turu           |

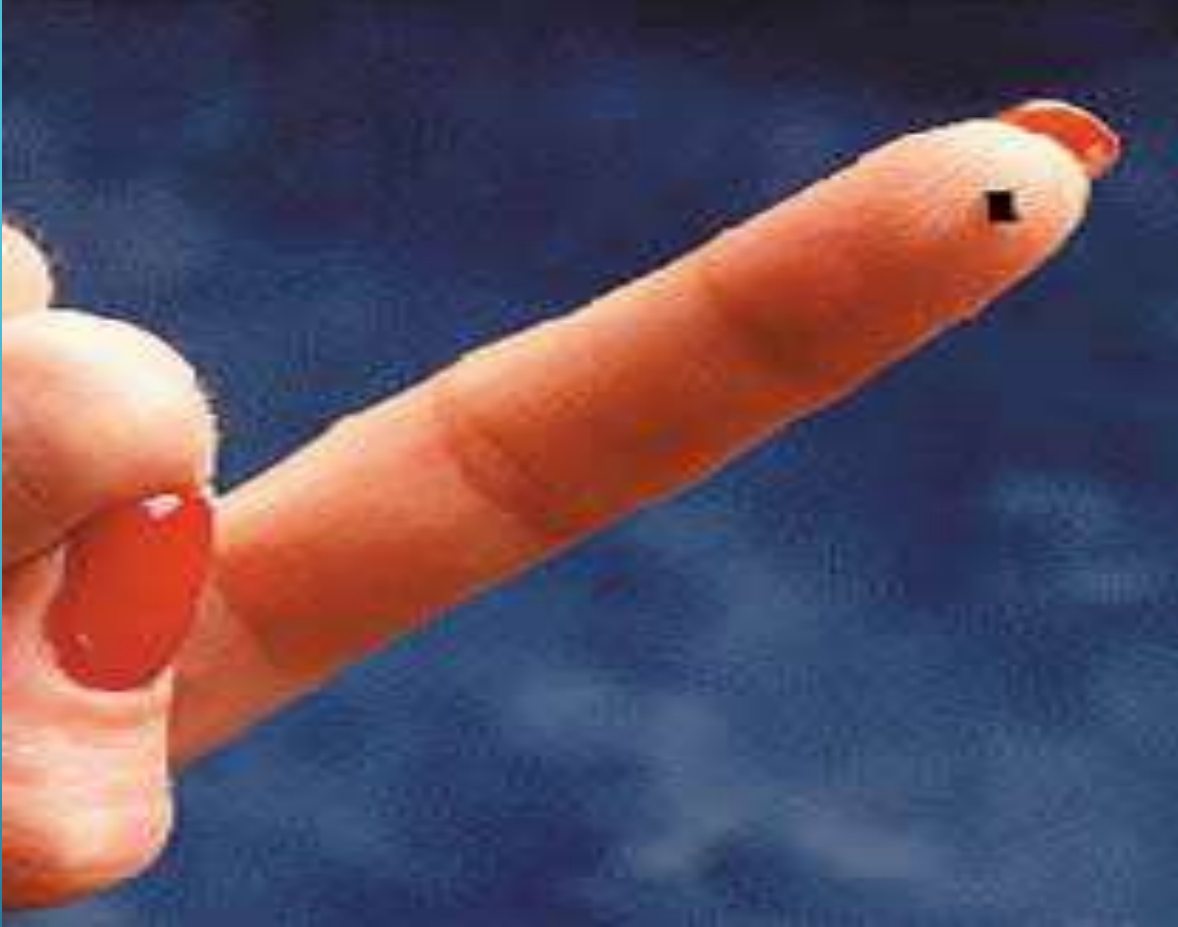
Nitelikli Biyosensörlerde Aranan Özellikler: Biyosensörler sekiz parametreye göre nitelendirilirler..

- 1- Duyarlılık: Cihazın analitteki değişime birebir cevap vermesi demektir.
- 2- Seçicilik: Cihazın sadece analite özgünlüğünü gösterir. Cihaz başka reaktiflere ilgi göstermez ve hatalı sonuç vermez.
- 3- Ölçüm aralığı: Cihazın ölçebildiği analit konsantrasyonun aralığıdır.
- 4- Ölçüm süresi: Bir tür cihazın ölçme hızını gösterir.
- 5- Tutarlılık: Cihazın sonuçlarındaki tutarlılığı ifade eder.
- 6- Tesbit sınırı: Cihazın tesbit edebileceği en düşük analit konsantrasyonunu ifade eder.
- 7- Ömrü: Cihazın, performansında gözle görülür bir azalma olmadan verdiği hizmet ömrünü ifade eder.
- 8- Kararlılık: Belirli bir süre içinde cihazın duyarlılığındaki veya baz çizgisinde değişimleri dikkate alan bir kalite ölçüm değeridir.

# BIYOSENSÖRLERİN UYGULAMA ALANLARI

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

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



BU “TIBBI TELESENSÖR YONGA”  
VÜCUT SICAKLIĞINI ÖLÇEREK,  
BU BILGIYI İLETEBİLME ÖZELLİĞİNE SAHİP



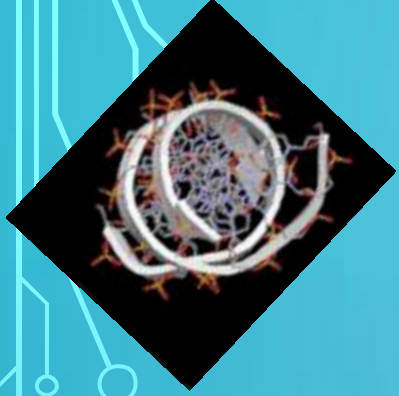
# BIYOSENSÖRLER İÇİN MUMKUN UYGULAMA ALANLARI SUNLARDIR:

- *Klinik diyagnostik, biyomedikal sektör*
- *Proses kontrolü:*

*Biyoreaktor kontrol*

*Gıda üretim ve analizi*

- *Tarla tarımı, bağ-bahçe tarımı ve veterinerlik*
- *Bakteriyel ve viral diyagnostik*
- *Endüstriyel atık su kontrolü*
- *Çevre koruma ve kirlilik kontrolü*
- *Maden ve işletmelerinde toksik gaz analizleri*
- *Askeri uygulamalar*



Biyosensörler; gıda maddeleri, metebolitler, vitaminler, antibiyotikler, ilaçlar gibi organik maddeler, bazı organik bileşikler yanında enzimler, virüsler ve mikroorganizmaların tayininde kullanılırlar.

Biyosensör grupları ve kapsadıkları analiz alanları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir



| BIYOSENSOR GRUBU     | KAPSADIGI ANALİZ ALANI                                                                               |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enzim sensorleri     | Kuuk molekullu organik ve anorganik maddeler(ilaçlar, gıda maddeleri, vitaminler, antibiyotikler..) |
| Mikrobiyal sensorler | Enzim sensörlerin kapsadigi alanlar +BOD, Toksisite, Mutajenite                                      |
| DNA – Sensorleri     | Virusler, patojen mikroorganizmalar                                                                  |
| Immuno Sensorler     | Virusler, patojen mikroorganizmalar + ksenobiyotikler                                                |

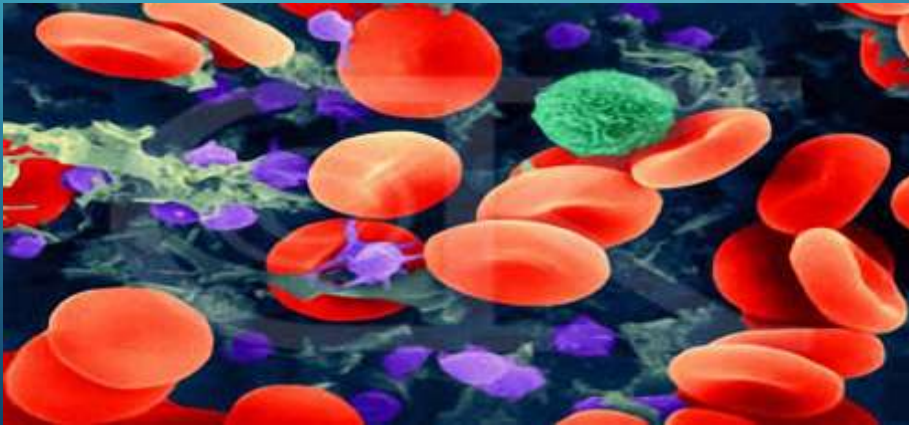
✓ Hic kuskusuz biyomedikal sektör biyosensörler için en iyi pazardır. Bu alanda uygulama olanagi bulan ilk biyosensörler enzim sensörleridir. Ticari olarak uretilen ilk biyosensör ise seker hastaligi teshisi için kan ve idrarda glukoz tayinini mumkun kilan **glukoz oksidaz** elektrodudur.



..Biyosensörlerin , ilaçların vucuttaki düzeylerinin ayarlanması ve kontrolünde kullanılması yakın bir gelecekte gerçekleştirilebilecektir. Yapay pankreas çalışmaları buna güzel bir örnektir.

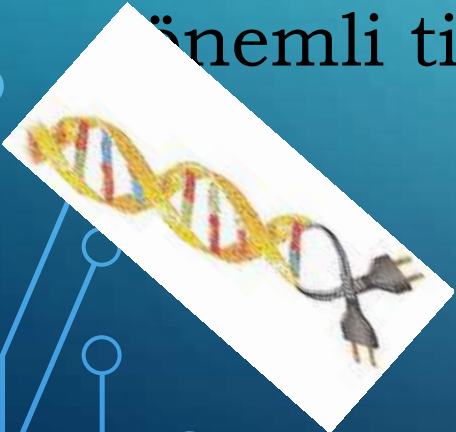


- ✓ Son yıllarda analizatorlere enzim elektrodleri monte edilmiş ve yoğun bakım unitelerinde kullanılmaya başlanmıştır.
- ✓ Biyosensörlerin gelecekte önemli uygulamalarından biri **superoksit** ve **nitrik oksit** gibi kısa ömürlü ve **hormonlar** ve **norotransmitterler** gibi düşük konsantrasyonlu maddeler



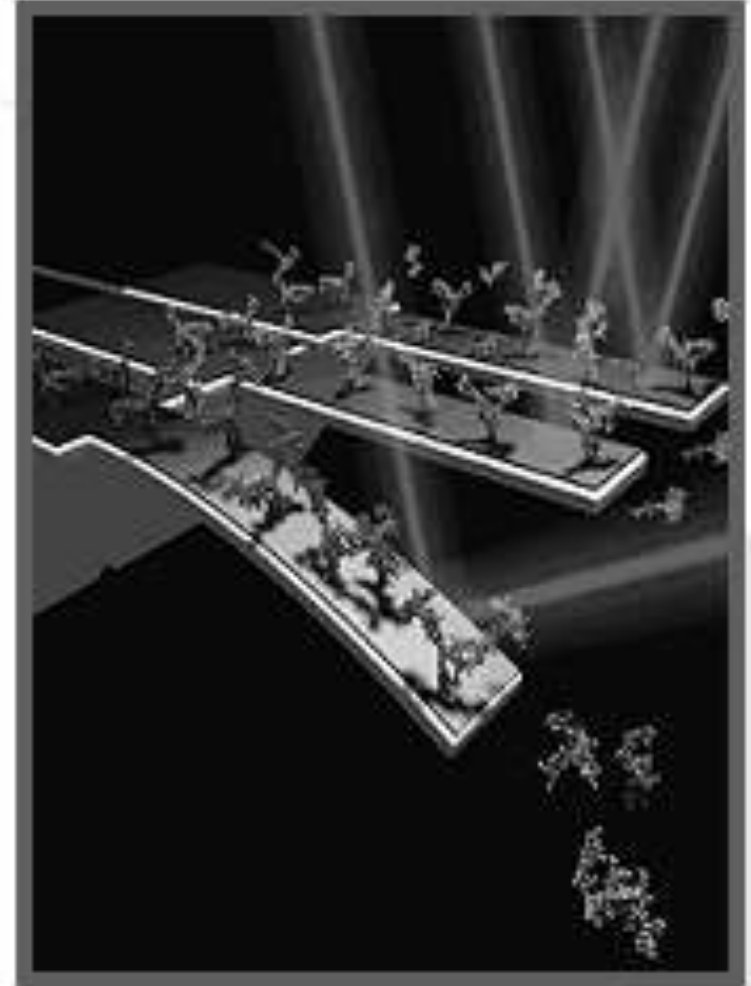
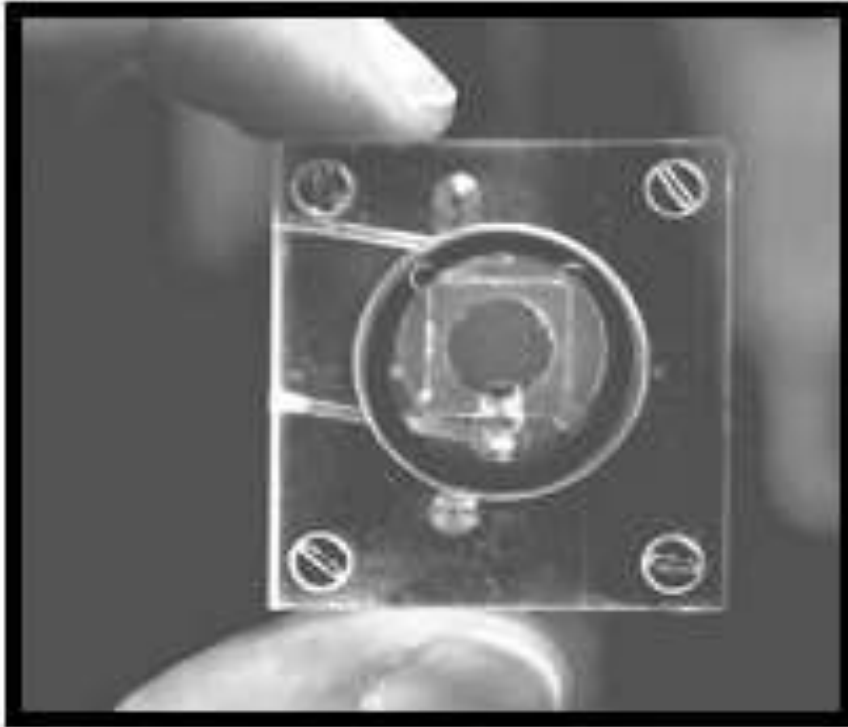


- ✓ Ayrıca biyoproseslerin nükleik asit düzeyinde izlenmesi, ilaçların reseptörlere etkisi ve özellikle transmitter-reseptör etkileşimi de biyosensörlerin gelecekteki önemli tıbbi uygulamaları olacaktır..



## Prostat Kanseri İçin Bir Belirteç

Biyosensör, çıkıntılarını PSA'ne karşı üretilmiş antikorlarla kaplanmasyla hazırlanır. Bu çıkıntılardaki antikorlara PSA moleküllerinin bağlanmasıyla çıkıntılardaki eğilmelerin lazer ışınlarıyla belirlenmesi tayinin temel prensibini oluşturur.



Biyoteknoloji ve gıda endüstrisinde başta **glikoz** olmak üzere bir çok **monosakkarit**, **amino asitler**, **organik asitler** (laktik asit) **üre ve alkol** tayinlerinde enzim sensörleri kullanılmaktadır. Ayrıca gıdalardaki yabancı maddeler (peptisitler, toksitler ve yabancı hormonlar vb.) yanında **aroma ve tazelik** gibi kompleks parametreler içinde biyosensörler hazırlanabilir.

GÜNÜMÜZDE GIDA ZEHIRLENMELERİNİN GİTTİKÇE ARTMASI TOKSİK VE MİKROBİYAL KONTAMİNANTLARIN DAHA HIZLI TAYİNİNİ ZORUNLU KILMAKTADIR. BİYOSENSÖRLER YARDIMI İLE BU TAYİN 2 ŞEKİLDE BASARILIDIR.



Antigen-antikor reaksiyonu veya DNA hibridizasyonu vasıtası ile mikroorganizmaların doğrudan tayini( immuno sensörler+DNA sensörleri).

Mikrobiyal kontaminasyonun gıdanın metabolik değişimi üzerinden dolaylı tayini (Enzim tayini).

✓ İlacların kötü amaçla kullanımı ve uyusturucu ile mücadelede biyosensörler kullanılabilir.

Uyusturucu arayan köpeklerin yerini biyosensörler alabilir. Böylece özellikle gümrüklerde, karakollarda zaman kazanılacaktır.

Mineral toprak, hava ve su kirliliği kontrolünde kimyasal sensörler ve enzim sensörleri kullanılmaktadır.





✓ **Deprem, sel gibi doğal afetlerde insanlara yardım eden, inşaatlarda işçi olarak çalışan, dans eden robotlardan sonra şimdi de itfaiye işlevi görecek robot üretilmiştir.**

Bir ormanı saatte 10 – 20 km hızla dolaşan OLE adındaki robot, *biyosensörler* yardımıyla etrafı sürekli tarayarak çıkan yangını anında algıladıktan sonra harekete geçiyor ve gerekli miktarda su püskürtmeye başlıyor.



- ✓ Savas durumunda kimyasal ve bakteriyolojik silahlara karsi korunma olasiligi cok zordur. Cunku bunlarin algilanmasi kolay degildir. Ancak biyosensörler sayesinde bu algilama mumkun olabilmektedir. Bircok kimyasal savas maddesinde organofosfor bileşikleri bulunur ve bunlarda kolinesteraz enzim sensörleri ile belirlenir. Bakteriyolojik silahlardaki virus, bakteri ve toksik ajanlar diger bazi biyosensörler ile saptanabilmektedir.

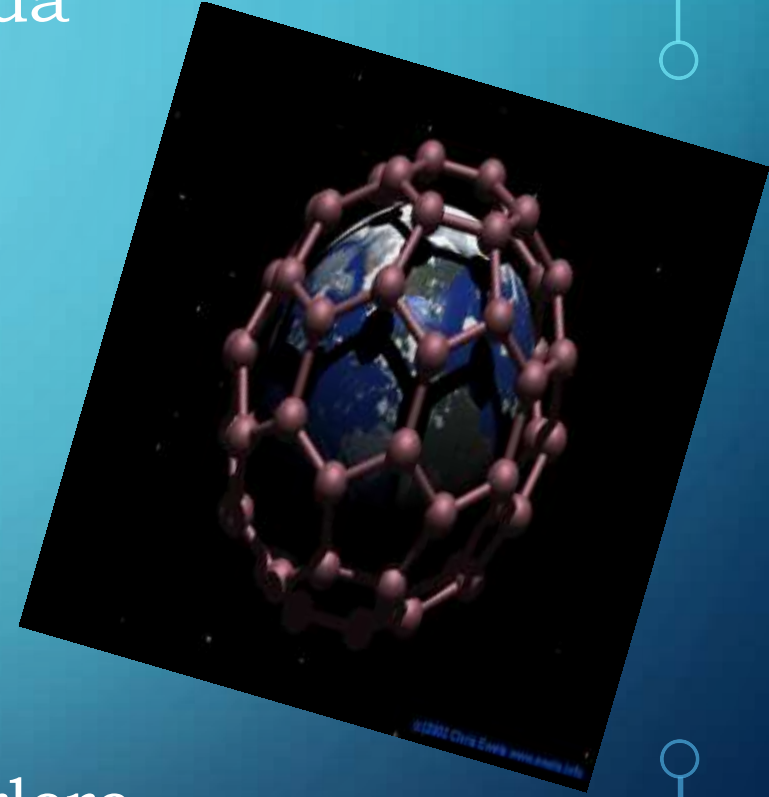
Biyosensör piyasası günden güne gelişmektedir. 2000 yılında 1.4 milyar dolarlık bir piyasaya ulaşacağı bunun

%45'i tip,

%22'si gıda,

%17'si çevre koruma ve biyoteknolojiye,

%16'sinin ise diğer sektörlerle yönelik olacağı beklenmektedir.



## BIYOSENSÖRLERİN AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARINI BELİRLEYEN TEMEL ÖZELLİKLER

\*Biyosensörlerdeki biyoaktif bileşen spesifik ve kararlı olmalıdır. Biyoaktif bileşenin kararlı olması ise çok sayıda analize imkan vereceği için biyosensörün ekonomik olmasına zemin hazırlar.

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

\*Biyosensör cevaplarının doğru, duyarlı ve tekrarlanabilir olması büyük önem taşır. Cevapların doğruluğu beklenen esas parametredir. Cevap zamanının kısa olması ise en önemli faktörlerden biridir.

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

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

\*Biyosensörler düşük maliyette seri ve büyük miktarlarda üretilebilirler. Özellikle tek kullanımlık biyosensör türleri, kullanım kolaylığını sağladığı gibi kullanacak kişilerin de detaylı bir tecrübeye sahip olmasını gerektirmez ve yaygın kullanım olanakları sağlar.

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

# ENZİM SENSORLERİ

Biyosensör teknolojisinin tarihsel geçmişine bakıldığında bu alandaki ilk çalışmaların enzim sensörleriyle başladığı görülmektedir. 1962'de Clark ve Lyson ve 1962'de Updike ve Hick tarafından rapor edinilen glukoz tayinine yönelik glikoz oksidaz enzim elektrotları bu konudaki ilk örnekleri oluşturmaktadır.

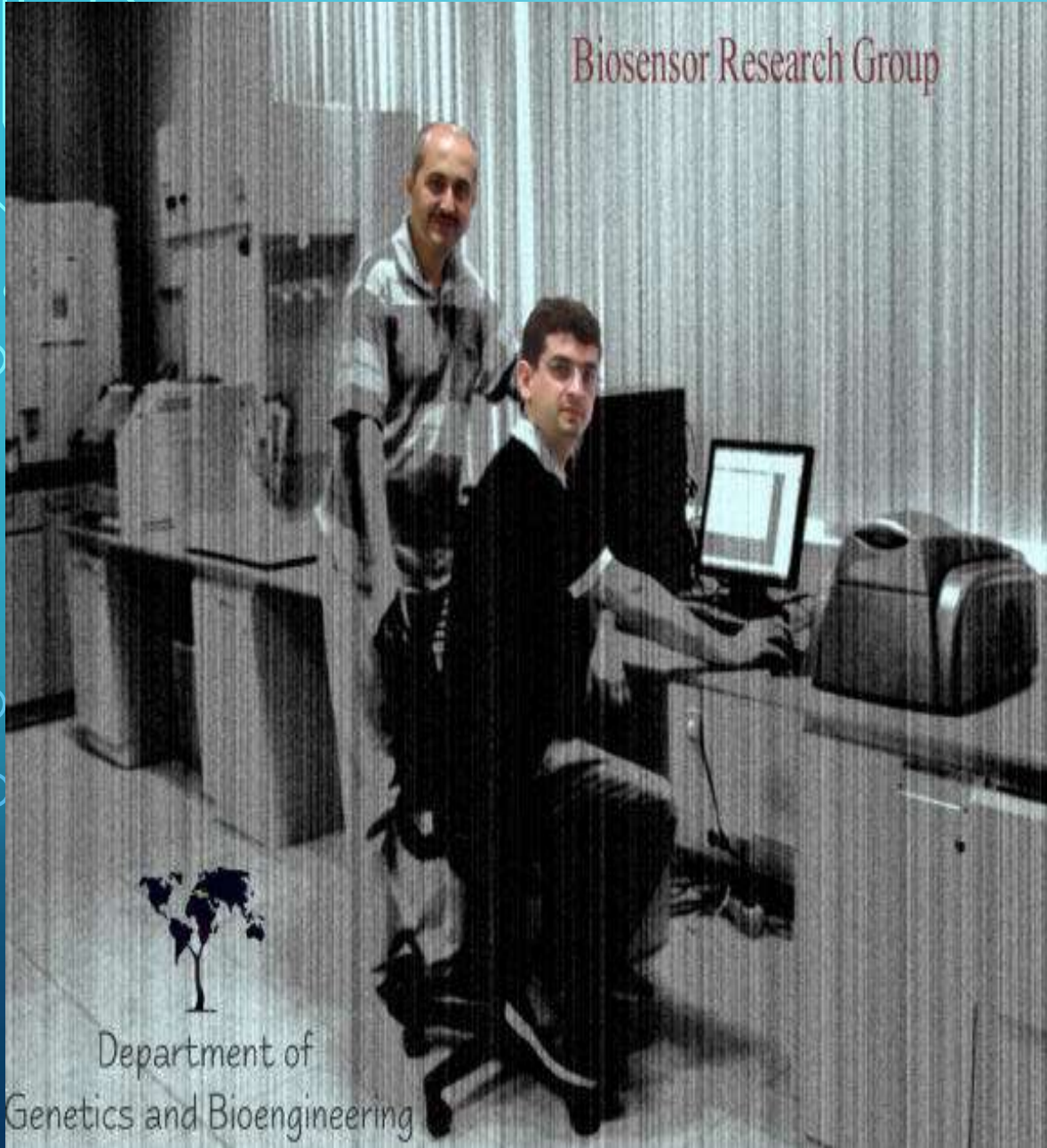


İLK taşınabilir kan şekeri ölçüm cihazı (1969)

İLK kişisel kan şekeri ölçüm cihazı (1981)

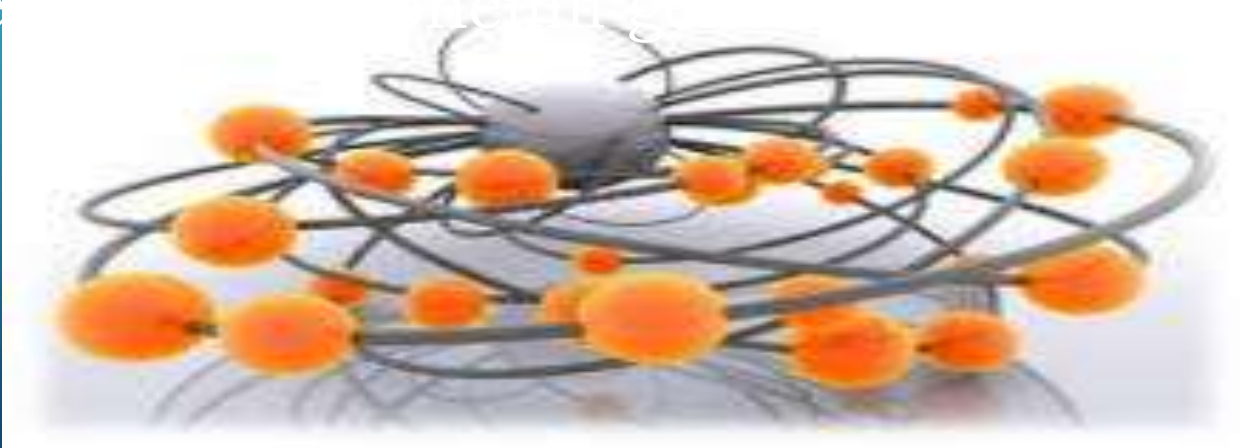


İLK hafızalı kan şekeri ölçüm cihazı (1985)

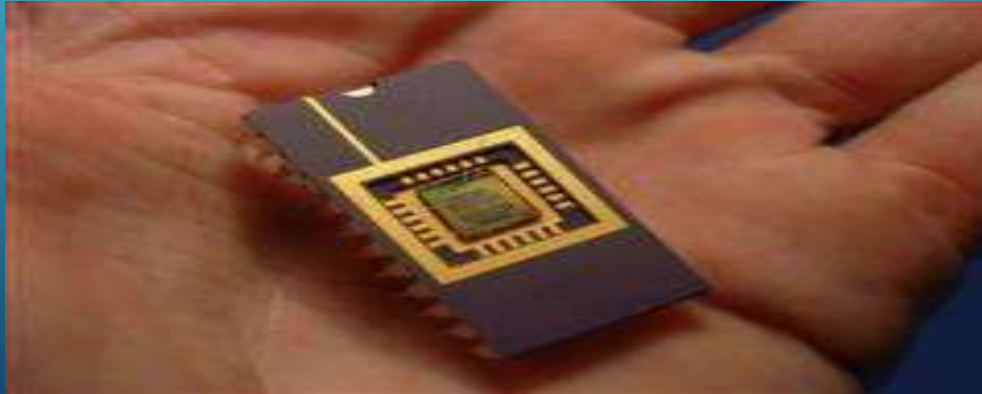


1960'li yıllarda biyoloji ve biyokimya bilimlerindeki tarihsel gelişme paralelinde tüm bu yapılar içinde fonksiyonları nispete daha ayrıntılı bir biçimde tanımlanan en önemli gruba enzimler oluşturmaktaydı. Bunun yanı sıra elektrokimya alanındaki gelişmeler, özellikle amperometrik ve potansiyometrik esaslı sensörlerin pratik uygulamalarda rahatlıkla kullanılabileceği zemini oluşturmıştı.

... Çesitli maddelerin çok sayıdaki duyarlı ve pratik analizlerine duyulan gereksiniminde artmasıyla ilk enzim elektrotlarıyla ilgili bilimsel çalışmalar başlamış olur. 1960'lardan bu yana iletim ve ölçüm teknolojilerindeki gelişmeler ve elektrokimyasal esasların yanı sıra kalorimetrik, optik ve akustik temelli sistemlerde de çok önemli gelişmelere ulaşılmıştır..



...Temel bilimlerdeki ilerlemeler enzimler yanısıra diğer biyolojik materyallerin fonksiyonlarının da çok daha ayrıntılı bir şekilde ortaya çıkmasına imkan vermiştir. Bu ilerlemelerin doğal bir sonucu olarak farklı biyolojik materyallerin ve iletim sistemlerinin kombinasyonuyla çok çeşitli biyosensörler geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam edilmektedir



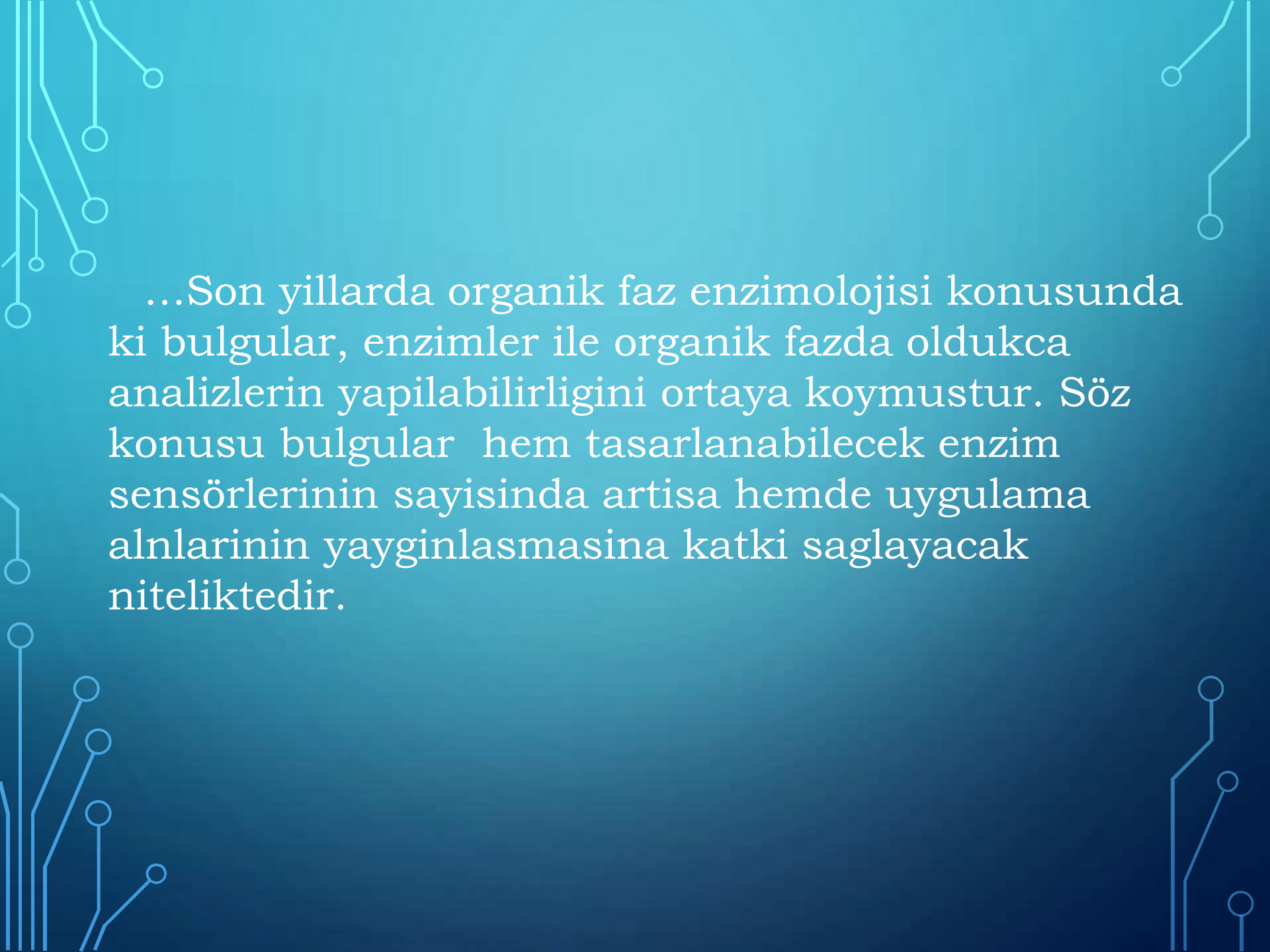
...Bugunku sonuca bakildiginda hangi temel  
iletim sistemi söz konusu olursa olsun ki  
elektrokimyasal esasli olanlarin tartisilmaz bir  
agirligi söz konusudur, pratik ve ticari  
uygulamalarda enzim elektrotlarinin buyuk bir  
ustunlugu göze çarpmaktadır.

..Bu sonuçtaki en büyük etmen canlı sistemlerle ilgili hemen hemen her türlü maddenin doğrudan veya dolaylı olarak analizinde kullanılabilen binlerce enzimin varlığıdır.



...Bilinen enzimlerin yani sıra bilinmeyen potansiyel varligi, piyasada yuzlerce ticari enzim preparatinin bulunabilirliigi ve bu sayinin her gecen gun yukselmesi enzim sensörlerinin tartisilmaz ustunlugunun devam edeceginin göstergesidir.



The background is a solid blue gradient. Overlaid on this are several white, stylized circuit traces. These traces consist of straight lines of varying lengths and angles, some ending in small open circles, resembling a printed circuit board (PCB) layout. They are positioned primarily along the left and right edges of the frame, with a few extending towards the center.

...Son yıllarda organik faz enzimolojisi konusunda ki bulgular, enzimler ile organik fazda oldukça analizlerin yapılabilirliğini ortaya koymuştur. Söz konusu bulgular hem tasarlanabilecek enzim sensörlerinin sayısında artısa hemde uygulama alanlarının yaygınlaşmasına katkı sağlayacak niteliktedir.

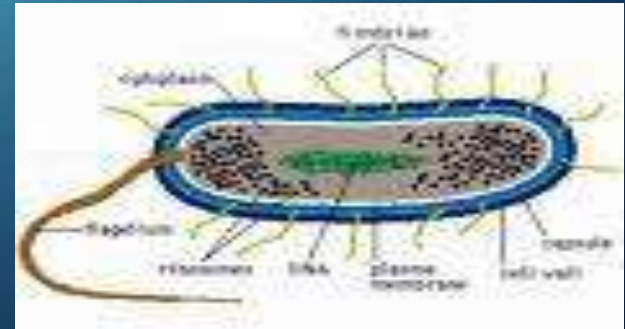
BIN  
BIN





ANCAK BİRDE KATIL BAKTERİLER VAR KI,  
ZALİM İNSANLARIN ELLERİNE GEÇTİKLERİNDE  
BİYOLOJİK SILAH OLARAK KULLANILIRLAR.

BİYOLOJİK SILAHLAR ; İNSANLARI HAYVANLARI  
VEYA TARIMSAL ÜRÜNLERİ ÖLDÜRÜCÜ VEYA  
AĞIR DERECEDE HASTA İÇİN OLAN  
MIKROORGANİZMALAR İLE, BUNLARDAN  
ÜRETİLEN ZEHİRLİ MADDELERDİR.



BİYOLOJİK SİLAHLAR KİTLE İMHA SİLAHLARI İÇİNDEKİ EN PROBLEMİ VE TEHLİKELİ SİLAHLARDIR. NÜKLEER VEYA KİMYASAL SİLAHLARDAN ÇOK DAHA FAZLA İNSANI HEDEF ALIRLAR. DİĞER SİLAHLARA GÖRE MALİYETLERİNİN DÜŞÜK OLMASI, RUTİN GÜVENLİK SİSTEMLERİYLE TESBİT EDİLEMİYOR OLMALARI GİBİ DEĞİŞİK NEDENLERLE İNSANLIK İÇİN CİDDİ TEHDİT UNSURLARIDIR.



# BIYOLOJİK SILAH TEHLİKESİNE KARŞI YAPILMASI GEREKENLER:

- Biyosensörler ile tehlikelerin tespit edilmesi tanımlanması
- Mikrobiyal zehirlere karşı antidozların hazırlanması
- Antibiyotik ve aşı geliştirilmesi



Genetik mühendisliği çalışmalarındaki ilerlemeye paralel olarak biyolojik silahların etkisini artırıcı ve tespit edilmelerini zorlaştıran gelişmelere neden olmuştur. Örneğin:

- Antibiyotik, aşı gibi rutin kullanılan ilaçlara bağışıklık kazandırılmış organizmalar.
- İmmunolojik profilleri değiştirilerek bilinen tesbit metodları ile tesbit edilemeyen organizmalar.
- Antikor bazlı sensör sistemlerinin tesbitinden kaçabilecek organizmalar.

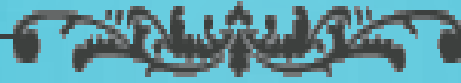
Aslında her birimiz mükemmel biyosensörler sahibi olarak yaratılmışız. Mesela beş duyumuz görme, işitme, dokunma, koklama ve tat almamız yine alıcılar tarafından hissedilen verilerin kiyasal ve elektriksel sinyallere dönüştürölüp, beynin değeriendirilmesine sunulmasıdır.



Modern teknoloji biyosensörler ile bir yada birkaç molekülü tanımaya, algılamaya çalışırken, sizlerin şuanda bir yandan gözleriniz yazıya bakıp her an sinyalleri beyne gönderiyor; diğer yandan kulağınız radyodan gelen hafif müziğin sinyallerini göndermekle meşgul;



...kitabın sayfalarını hissedene parmaklarınız sinirlere uyarılar veriyorlar; burnunuz yanınızdaki arkadaşınızın parfümünü koklamak ve yine uyarıları beyne göndermekle meşgul; öteki yandan antikörleriniz yabancı madde avında ve buldukları anda gereken bilgileri beyne gönderip savunma mekanizmasını harekete geçirmeye çalışıyorlar.



Biyosensör çalışmalarında yaşanan zorluklar ve eksiklikler bize küçücük hücrelerden büyük organizmalara kadar canlıların muhteşem biyosensörler olarak yaratıldıklarını ve insanoğlunun teknoloji adna yaptığı herşeyin bu muhteşem mekanizmaları taklide çalışmaktan başka bir şey olmadığını gösteriyor.

○ Aynı zamanda biyolojik mekanizmaların, proteinler arası ilişkilerin anlaşılmasında ve insan genom projesinin devamı olan proteomik çalışmalarında da biyosensörlerin büyük önemi vardır. İnsan genom projesi ve patojenik bakteri ve mikroorganizmaların genetik kodların ilaç geliştirme çabaları için belirlenmesi, bazı kötü niyetli ilaçların ilaç yerine zehir yapmasına da yardım etmektedir.

