



D vitamini ve tespitine yönelik geliştirilen elektrokimyasal biyosensörler

Vitamin D and enhanced efficient electrochemical biosensors

Mervener Kirazoğlu¹ , Birgül Benli^{2,*} 

¹İstanbul Teknik Üniversitesi, Nanobilim ve Nanomühendislik Programı, 34469, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Teknik Üniversitesi, Madencilik Fakültesi, Cevher Hazırlama Mühendisliği Bölümü, 34469, İstanbul, Türkiye

Öz

Son yıllarda giderek artan taleple birlikte vitaminlere olan ilgi hızla büyümektedir. Pandemi dönemiyle beraber dikkatleri üzerine çeken vitamin grubu ise D vitamindir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği; kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu pek çok kronik hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bu yüzden gerek maruz kalınan ve gerekse yiyeceklerdeki, ilaçlardaki ve biyolojik sıvılardaki vitaminlerin ve miktarlarının takibine duyulan ihtiyaç düzenli ölçmeyi kritik hale getirir. Vitaminlerin stabilitesinin sağlanması, kararlılığının artırılması ve korunmasında kullanılan organik ve inorganik (nanokiller, seramikler, biyoaktif camlar ve metal oksit nanopartiküller gibi) taşıyıcıların önemi büyüktür. Bu çalışmada, D vitamini ve öneminden başlayarak, D vitamini tayininde kullanılan yöntemlere değinerek, özellikle elektrokimyasal yöntemler incelenecek, stabilite sağlayıcı inorganik nanotaşıyıcılara nanokiller özelinde değinerek, yakın gelecekteki (biyo)algılama platformları olarak umut verici olasılıklar hakkında kapsamlı incelemelerde bulunulacaktır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, Elektrokimyasal sensörler, Giyilebilir biyosensörler, Nutrikozmetikler, Nanokil taşıyıcılar

1 Giriş

Nutrikozmetikler, cilt, tırnak ve saçın doğal güzelliğini koruyan, besin takviyesi görevi gören ürünler ve bileşenlerdir. İçerideki güzelliği teşvik etmek için içeriden çalışırlar. Son kullanıcı uygulamaları dikkate alındığında küresel nutrikozmetik pazarının kolajen, peptitler, proteinler, karotenlerden, minerallere ve omega-3 yağ asidi ile birlikte vitaminleri de kapsamaktadır [1]. Vitaminler metabolizma için önemli fonksiyonlara sahiptirler. Pek çok vitamin metabolizmada görev yapan enzimlerin ve proteinlerin yapısına girerek biyolojik olayların düzenlenmesini sağlar [2]. Vitaminler çeşitli biyokimyasal işlevler için gerekli olup organizma tarafından ya yetersiz sentezlenirler ya da hiç sentezlenmezler, bu sebeple diyetle dışarıdan alınırlar. Genel olarak yeşil bitkiler bu besin maddelerinin ana kaynağıdır. Ancak diğer vitaminlerden farklı olarak D vitamini sadece vücuda yenen yiyecekler ve takviyeler yoluyla değil, deri üzerinden güneşin UV ışınlarını tetiklemesi ile de üretilir.

Abstract

With the increasing demand in recent years, the interest in vitamins has been growing rapidly. The vitamin group that attracts attention with the pandemic period is vitamin D. Vitamin D deficiency and insufficiency; It is associated with many chronic diseases including cancers, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, infectious and autoimmune diseases. Therefore, the need to monitor exposure and the amount and amount of vitamins in foods, drugs, and biological fluids makes regular measurement critical. The importance of organic and inorganic (such as nanoclays, ceramics, bioactive glasses and metal oxide nanoparticles) carriers used in ensuring, increasing and protecting the stability of vitamins is of great importance. In this study, starting from vitamin D and its importance, by referring to the methods used in the determination of vitamin D, electrochemical methods will be examined in particular, by referring to the stabilizing inorganic nanocarriers in particular nanoclays, comprehensive reviews will be made about promising possibilities as (bio)detection platforms in the near future.

Keywords: Vitamin D, Electrochemical sensors, Wearable biosensors, Nutricosmetics, Nanoclay carriers

Vitaminler arasında daha az çalışması bulunan grubu olan D vitaminlerine duyulan ihtiyacın giderilmesinde yani insan vücudundaki hayati sistemlerin düzgün çalışmasında uygun miktarda alınmaları önemlidir. Zira hem vitamin eksikliği hem de fazlalığı çeşitli hastalıklara zemin hazırlayabilir. Diğer yandan sensör bileşenleri arasında algılayıcı modifikasyonlarında son derece etkili elektrokimyasal sensörlerin nanokil modifiye elektrotların kullanıldığını, geliştirilen elektrokimyasal sensörlerin mükemmel hassasiyet, seçicilik ve stabiliteye sahip olduğunu görmekteyiz [3]. Bu nedenle çalışmamızda D vitamini ve tespitine yönelik önerilen yollarla, D vitamini taşıyıcıları tanıtılacak, özellikle kil bazlı algılayıcılar üzerinde durularak D vitamini tespitine yönelik biyosensör çalışmaları derlenerek, gelecekteki giyilebilir biyosensörlere öneriler geliştirilecektir.

* Sorumlu yazar / Corresponding author, e-posta / e-mail: benli@itu.edu.tr (B. Benli)

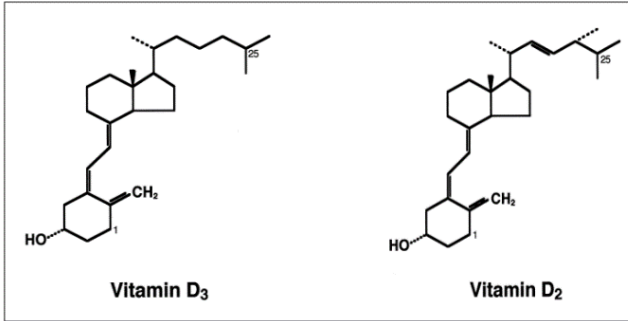
Geliş / Received: 27.09.2022 Kabul / Accepted: 27.03.2023 Yayınlanma / Published: 15.04.2023

doi: 10.28948/ngumuh.1181007

2 D vitamini nedir?

D vitamini, 750 milyon yıldan fazla üretilen en eski hormonlardan biridir. Doğumdan ölüme kadar sağlıklı bir iskeletin gelişimi, büyümesi ve bakımı için kritik öneme sahiptir. Ana işlevi ise kalsiyum dengesini korumaktır. D vitamini sayesinde, bağırsaktaki kalsiyum emilimi artar [4].

Şekil 1’de gösterildiği gibi D vitamini iki farklı formda bulunur [5]. D₂ vitamini, maya sterol ergosterol’ün ultraviyole ışınması ile elde edilen, doğal olarak güneşe maruz kalan mantarlarda bulunan şeklidir. D₃ vitamini ise önemli bir kısmı (%80-90) güneş ışığına ultraviyole B (UVB) radyasyona doğrudan maruz kalan ciltte sentezlenen, bu yüzden en "doğal" form olarak adlandırılan formudur [6]. D₃ vitamini ayrıca bazı hayvansal gıdalarda da bulunur ve D₂ vitaminine göre vücutta ve kemiklerde 2-3 kat daha fazla depolanır. Bu yüzden oldukça etkilidir [7].



Şekil 1. D vitamini formlarının kimyasal yapılarına göre karşılaştırılması [5].

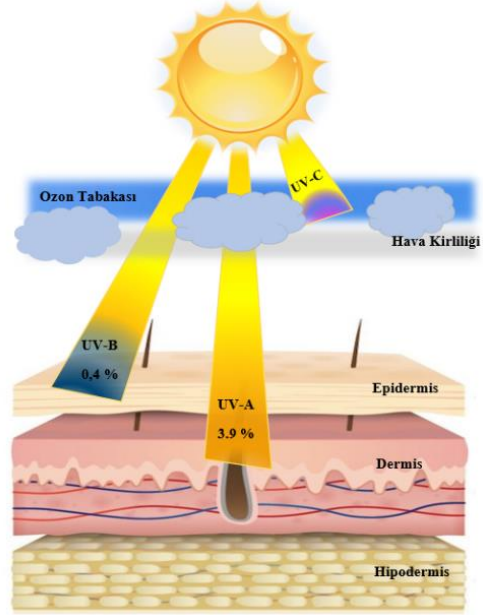
2.1 D vitamini ve UV radyasyonu

UVA (Ultraviyole A), ışını cildin kalın tabakası olan alt deriye (dermise ve hipodermise) uzun dalgalar halinde ulaşarak nüfuz ederken UVB (Ultraviyole B) ışınları daha kısa dalgalar halindedir. İki ışın türü de cildin erken yaşlanmasının, güneş lekelerinin ve cilt kanserlerine neden olmaktadır [8]. Buna karşın, vücut bir seferde sadece sınırlı miktarda D vitamini emebilir. Şekil 2’de cilt üzerinden olan emilimin mekanizması gösterilmektedir. Yeterince ultraviyole ışınlarına maruz kaldığında, örneğin güneş altında fazladan zaman harcaması, kişinin D vitamini düzeylerini artırmaz. UV etkisiyle erken yaşlanma ve daha büyük bir tehdit olan cilt kanseri riskini artırır. Bir kişinin UV ihtiyacı, yılın zamanına, bulunduğu konumun coğrafi özelliklerine, cilt tipine ve mevcut D vitamini seviyelerine bağlıdır [9]. Özellikle güneşin daha az görüldüğü ülkelerde D vitamini eksikliği yıl boyu devam etmektedir. İkinci dünya savaşı yıllarından beri tedavi amaçlı olarak kullanılan UV lambalar bu ihtiyacın sonucu olarak ortaya çıkan tedavi yöntemidir. Günümüzde yeni doğan çocukların sarılık tedavisinde halen kullanılmaktadır [10].

2.2 D vitamini eksikliği

Dünyada D vitamini eksikliği dramatik bir şekilde artmaktadır. Bağışıklık sisteminin düzenli çalışmasında kritik öneme sahip olan D vitamini eksikliği, D vitamininin aktif formu (1 α 25 (OH)₂D) (1.25 dihidroksivitamin D) ile

belirlenir. Eksikliğinde ise hem otoimmün hastalıklar hem de kardiyovasküler hastalıklar görülebilir [11].



Şekil 2. UV-A ve UV-B ışınlarının cilt ve deri üzerindeki etkinliği.

Örnek olarak, D vitamininin kalsiyum homeostazındaki rolünün bir sonucu olarak görülen kemik bozukluğu raşitizmle ilişkilidir. Yapılan araştırmalara göre, vücuttaki D vitamini eksikliğinin ideal düzeyinin tanımlayan, minimum seviye tanımları neredeyse her yıl değişmektedir. Minimum düzeylerin geçen birkaç yıldan çok daha yüksek olduğunu gösteren araştırmalara göre [7], D vitamini eksikliği sıklıkla, proksimal uzuv kaslarının baskın olarak kas güçsüzlüğü, bacaklarda ağırlık hissi, kronik kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk veya kolay yorulma gibi yaygın, spesifik olmayan semptomlarla kendini gösterir. Eksiklik endemiktir ve çok sayıda ciddi hastalıkla ilişkilidir [12].

Türkiye’de Batı Karadeniz bölgesindeki çocukların D vitamini düzeyleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, çocukların büyük çoğunluğunda vitamin D vitamini düzeylerinin düşük olduğu ortaya çıkmıştır [13]. 381 kız (%53.7), 328’i erkek (%46.3) toplam 709 çocuğun dahil edildiği bu çalışmada, ortalama serum 25(OH) D vitamini düzeyleri 18.8 ng/mL yaş gruplarına (1-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş, 15-18 yaş) ve mevsimlere göre farklılıklar gösterirken, yerleşim yerine göre farklılık saptanmamış olması dikkat çekicidir. Erkeklerde ortalama serum 25(OH) D vitamini düzeyi 20.2 ng/mL ile ortalamanın üzerinde olduğu, buna karşın kızlarda 17.3 ng/mL ile ortalamanın altında kaldığı, kızlarla erkekler arasında anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir [13].

2.3 D vitamininin COVID-19 ‘a etkisi

D vitamini grip ve solunum yolu enfeksiyonu riskleriyle de ilişkilidir. Zarflı virüslere karşı doğrudan antiviral etkilere sahiptir. Günümüzün pandemisi koronavirüs, zarflı bir virüstür. Bu yüzden D vitamini, COVID-19 ile enfeksiyona karşı bağışıklık ve oksidatif yanıtı düzenleyebilir [14].

Dünyanın çeşitli yerlerinde gerçekleştirilen korelasyonel ve kesitsel gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği olan bölgelerin COVID-19 hastalarının daha yüksek prevalansına sahip olduğunu göstermiştir. Tanımlayıcı ve gözlemsel çalışmalar, daha yüksek mortalite ve kritik vakaların görüldüğünü bildirmiştir. COVID-19, D vitamini eksikliği olan hastalarda daha yaygın olduğu ortaya çıkmıştır [15].

D vitamininin COVID-19 enfeksiyonu, hastaneye yatış ve ölüm oranlarına etkisi, son zamanlarda sadece bilimsel platformlarda değil, medyada da çok tartışılmıştır. Bilinen COVID-19 bağışıklık yolları, D vitamini fizyolojisi ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri, D vitamini düzeylerini solunum yolu enfeksiyonlarına bağlayan popülasyon temelli çalışmalar dahil olmak üzere çok sayıda veri oluşturuldu. COVID-19 iletimi ve komplikasyonlarında D vitamini eksikliğini önemi gösterdi [13- 15].

3 D vitamini analiz yöntemleri

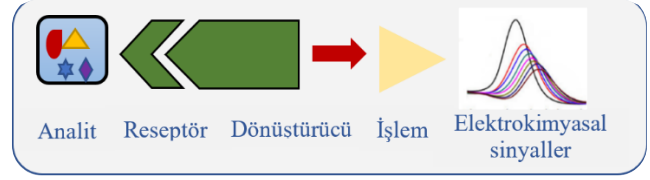
D vitamini miktar tayininde rutin olarak çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Rekabetçi protein bağlama (CPB) testleri, radyoimmünoassayler (RIA), kemilüminesans immünolojik testler (CLIA), UV saptamalı sıvı kromatografisi (LC) ve sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS) veya tandem kütle spektrometrisi (MS/MS) kullanılan popüler yöntemlerdir. Klinik uygulamada, CPB, RIA ve CLIA en yaygın olarak uygulanan testler olmaya devam etmektedir. Kit şeklinde olup, saatte yüzlerce örneğin ölçülmesine izin verecek otomatik sistemlerde kolayca ve yüksek verimle analiz imkânı sağlamaktadır [16].

Farmasötik ürünlerden, gıdalara veya biyolojik numunelerden vitamin tespit test etmek için kullanılan HPLC, floresan algılamaları, mikrobiyolojik teknikler ve kapiler bölge elektroforezi (CZE) gibi standart analitik yöntemler zaman alıcı ve pahalı olduğu kadar, karmaşık prosedürlere gerek duyarak, çok miktarda numune gerektirir. Buna karşın, vitaminlerin hızlı ve hassas tespiti için elektrokimyasal yöntemlerin kullanıldığını görmekteyiz. D vitamininin tayini için kullanılan analitik yöntemlerle karşılaştırıldığında, az miktarda numune gerektirmesi ve prensibin basit olması nedeniyle, sensörler ve özellikle elektrokimyasal sensörler hızlı, güvenilir ve ucuz bir alternatif oluşturmaktadır [17].

3.1 Vücuttaki D vitamini tespiti için geliştirilen elektrokimyasal sensörler

Biyosensörler, molekülleri araştırmak veya tespit etmek için biyolojik tanıma sistemi kullanan küçük cihazlardır. İnsan vücudundaki en ufak fizyolojik değişikliği bile yüksek hassasiyetle tespit edebilme, insan doğasını ve çevresini etkileyen süreçleri doğru bir şekilde izleyebilme yeteneği sayesinde yaşam kalitesinde büyük bir iyileşme sağlarlar. Biyosensörler, biyomedikal teşhis, tedavi ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi, ilaç keşfi, gıda kontrolü, çevresel izleme, vitamin eksikliği dahil olmak üzere sayısız alanda kritik bir rol oynarlar [18]. Bilindiği gibi hemen hemen tüm vitaminler elektrokimyasal olarak aktiftir. Elektrokimyasal sensörler, bir analit varlığında dönüştürücü eleman olarak bir elektrotun kullanıldığı bir kimyasal sensör sınıfıdır [19] Bu tür sensörler, algılama yüzeyi ile analitler arasındaki etkileşimden kaynaklanan elektrotları kullanarak

elektrokimyasal reaksiyonları ve ölçümleri algılar ve bu yanıt veren bilgiyi, aynı zamanda amperometri, potansiyometri ve kondüktometri ölçümlerine dayanan kalitatif ve kantitatif elektrik sinyallerine dönüştürürler [20-21].



Şekil 3. Elektrokimyasal sensörün ana bileşenleri.

Elektrokimyasal sensörlerin çalışma prensibi, bir elektrolitteki vitaminlerin elektrokimyasal oksidasyonu veya indirgeme reaksiyonuna dayanarak, çalışma elektrotundaki akımın ölçerek vitaminlerin konsantrasyonunun saptanmasına dayanır [22].

COVID-19 de dahil olmak üzere çeşitli solunum yolu rahatsızlıklarıyla ilişkilendirilen D vitamini yetersizliğinin tespitinde, organik çözücülerle elektron transfer reaksiyonuna girebilen elektrokimyasal sensörlerin kullanıldığını görmekteyiz. D vitamini algılamasında, çok sayıda altın, metal, grafen gibi nanomalzemeler ile çalışılmış, elektrokimyasal sensörler oldukça ilgi görmüştür [19- 22].

Vitamin tespiti için son zamanlarda kullanılan biyosensör çalışmalarına baktığımızda Parvin ve ekibi tarafından altın elektrotlar üzerinde yerinde elektropolimerizasyon yoluyla polianilin/gama alüminyum oksit (PAn/ γ -Al₂O₃) nanokompozitleri sentezlenerek E vitamini (VE) tespiti yapmışlardır. Çalışmaya göre, biyosensör mükemmel performans sergilemiş, algılama sınırının (LOD) 0.06 μ M civarında olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, önerilen modifiye elektrotun VE için iyi bir sensör olarak işlev gördüğünü göstermiştir. [23].

Sha ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ticari meyve suyunun gerçek numunelerindeki C vitamini konsantrasyonu elde etmek için enzimatik olmayan bir amperometrik C vitamini biyosensörünün yapımı için ilk kez Okara'nın biyokütle atıklarından düşük maliyetli nitrojen katkılı grafen benzeri mezogözenekli nano tabakalar (N-GMN'ler) sentezlemişlerdir. N-GMN'lerin nano yapılı karbonunun sentezi için hammadde olarak Okara'nın kullanılması, C vitamini tespitinde enzimatik olmayan elektrokimyasal biyosensör geliştirmesi ve düşük maliyetli bir elektrot malzemesi üretmek için yeşil bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır [24].

Bireysel beslenme ihtiyaçlarını karşılamak ve bağışıklık sistemi sağlığını geliştirmek için diyet müdahalelerine rehberlik etmeye yönelik kişiselleştirilmiş beslenmeyi geliştirmeyi amaçlayan Ruiz ve ekibinin çalışmasında, tükürükten C ve D vitaminlerinin eşzamanlı olarak izlenmesini sağlayan kompakt bir biyoelektronik çift sensör çipi tasarlamışlardır. Yeni biyoelektronik çip, 25 dakika içinde 10 μ L'lik bir tükürük örneğinde her iki vitaminin seçici olarak tespitini gerçekleştirmek için komşu elektrotlar

üzerinde rekabetçi D vitamini immün testi ile yeni bir C vitamini amperometrik testini birleştirmişlerdir [25].

3.1.1 D₃ vitamini tayini için kullanılan elektrokimyasal sensörler

Genel olarak D₃ vitamini tayini için kullanılan elektrokimyasal sensörler incelendiğinde, son yıllarda yapılan yenilikçi elektrot çalışmalarının ağırlıklı olarak modifiye edilmiş organik polimerlerle ve hibrid iyonik hidrojel kompozitlerinden hazırlandığını görmekteyiz [25-27]. Kompozitlere eklenen CNT'ler, nanokiller ve metal oksitler gibi inorganik katkı maddeleri sayesinde D₃ vitamini tespitinde hızlı ve kararlı ölçümler alınabilmektedir.

3.1.1.1 Modifiye edilmiş organik polimerlerle yapılan sensörler

Seçici moleküler baskılı polimer olan fenilendiamin–resorsinol karışımı sayesinde, ekran baskılı karbon elektrot (SPCE) yüzeyinde D₃ vitamini moleküllerinin varlığında elektropolimerizasyonu ile sentezlenmiş, ardından elektrot yüzeyinde ferrisiyanürün indirgenmesini bastıran bir film birikimi yapılmıştır. Bu sensör, 1×10^{-12} M alt algılama limiti ve 1×10^{11} - 2×10^9 M doğrusal yanıt aralığı göstermiştir. [26]. Aynı ekibin bir diğer D₃ vitamini çalışmasında, hibrit baskılı polimere dayalı olarak son derece hassas bir elektrokimyasal sensör üretilmiştir. D₃ vitamini emici moleküler baskılı polimer (MIP), ortama katılan çok duvarlı karbon nanotüplerin (MWCNT'ler) mevcudiyetinde sentezlenmiş ve daha sonra bağlayıcı grafit tozu ve n-eikosan ile karıştırılarak karbon pasta elektrotlarla doğrusal yanıt aralığı aralığı 5×10^{-8} - 7×10^{-6} M ve alt algılama limiti 3×10^{-8} M ile gerçek örnekler için oldukça verimlidir [27]. Bir diğer çalışmada ise Chauhan ve ekibi, D₃ vitamin tespitinde gadolinium oksit nanoçubuk (Gd₂O₃NR) ile modifiye edilmiş bir elektrokimyasal biyosensör tasarlamıştır. Tasarlanan hidrofilikliğe sahip Gd₂O₃NR'ler (Asp-Gd₂O₃NR) aspartik asit ile işlevselleştirilip, ITO yüzeyine kaplanmış cam substrat üzerine biriktirildi. Daha sonra Ab-VD₃ ve BSA, Asp-Gd₂O₃NR'lerin yüzeyine immobilize edildi. BSA/Ab-VD₃/Asp-Gd₂O₃NRs/ITO immünoelektrotunun pH 7' de PBS (fosfat tamponlu tuz çözeltisi) içindeki D₃ vitamininin elektrokimyasal tepkisi DPV analizi ile araştırıldı. Doğrusal aralık 10–100 ng mL⁻¹ ve LOD değeri ise 0.1 ng mL⁻¹ saptandı. Geliştirilen biyosensör, özellikle ticari D₃ oral solüsyona tatmin edici bir sonuç gösterdi [28].

3.1.1.2 İyonik hidrojel bazlı polimerlerle yapılan sensörler

Suda şişebilen üç boyutlu yapılar olarak bilinen hidrojellerin, matris yapısına kattıkları üstün özellikleri, kimyasal etkileşimler sonucu güçlü kovalent bağlarla, çapraz bağlı jeller veya hidrojen bağları ile oluşturulan jeller veya fiziksel kuvvetler sayesinde van der Waals kuvvetleri, hidrofobik ve iyonik etkileşimler gibi zayıf kuvvetlerle bir arada tutulmasıyla oluşturulur [29-30]. Mükemmel biyoyoumluluğa sahip bu akıllı malzemelerin biyosistemlerle aşamalı olarak arayüzler oluşturduğu kabul edilir. Biyolojik bileşenlerle arayüzlerdeki moleküler düzeydeki etkileşimlerle biyoalgılama uygulamalarında popüler hale gelmiştir. Düzenleyicinin viskoelastik özellikleri, dış uyarılara karşı reaktifliği, biyoreseptörleri

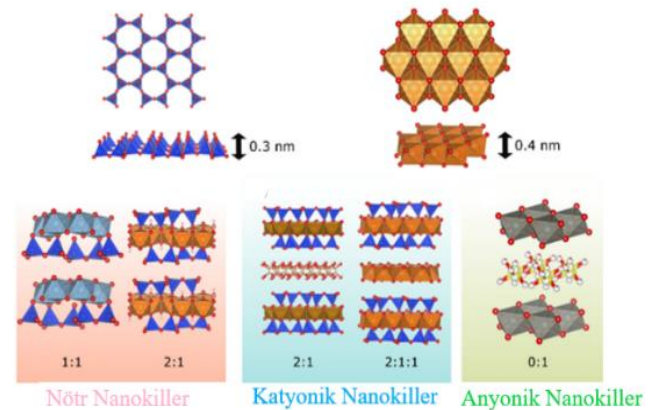
yüksek oranda ıslak yapılarına dahil edebilmesi gibi avantajlarıyla dikkat çekmektedirler [29-31].

Hidrojel bazlı biyosensörlerle biyolojik olayların tesbiti genel olarak pH ve sıcaklık olarak iki şekilde yapılmaktadır. Birinci grup, biyoreseptör içermeyen hidrojel olup, seçilen biyolojik etkileşimlere yanıt olarak şişme özellikleri değişen hidrojelini içerir [32]. Sıcaklık, elektrik alanı ve pH gibi çevresel duyarlılığa sahip iyonik hidrojel bu grupta yaygın olarak kullanılmaktadır [33].

pH'a duyarlı hidrojel, çevreleyen sulu biyosistemdeki uygun iyonik güç değişikliklerine tepki olarak protonları kabul eder ya da serbest bırakır. İyonik hidrojel ne kadar iyonize olursa, polimerik zincirler arasında o kadar fazla elektrostatik itme oluşacaktır. Buna bağlı olarak, negatif veya pozitif şişme görülür [34]. Benzer davranım, polielektrolit jeller için de gözlemlenmiştir. Polielektrolit jellerde, şişme ve şişmeyi giderme süreçlerinden sorumlu olan bir elektrik alanına yanıt olarak şişme davranımı gelişmektedir. Elektrik alan şiddeti ne kadar yüksek olursa, şişme derecesini etkileyen sabit yükler o kadar fazla olacaktır [35]. pH duyarlı polielektrolit kompozitlerde nanokiller gibi inorganik katkıların ilavesini görmekteyiz. İkinci grupta ise, termo-duyarlı hidrojel bulunmaktadır. Uyarıcıya duyarlı hidrojel ailesinin bir parçası olan sıcaklığa duyarlı hidrojel, sıcaklığa bağlı bir şişme derecesi sergileyen su dolu polimer ağlarından (yani jeller) oluşur. Sıcaklığa duyarlı hidrojel, jel malzemesinin artan sıcaklıkla şiştiği anlamına gelen pozitif bir sıcaklık tepkisi veya jel malzemesinin artan sıcaklıkla küçüldüğü anlamına gelen negatif bir sıcaklık tepkisi gösterebilir [36-37].

3.1.1.3 İnorganiklerle modifiye edilmiş kompozit sensörler

Nanokompozit hidrojellerin üretiminde, organik bazlı nanomalzemelerin dışında nanokatki olarak inorganik nanomalzemelerin (nanokiller, seramikler, biyoaktif cam, metalik NP'ler) aktif olarak kullanıldığını görmekteyiz [38]. Söz konusu inorganik nanoyapıların arasında gerek katkı maddesi (filler) ve gerekse destek malzemesi olarak kullanılan nanokiller, kendiliğinden nanoboyuta inebildiğinden, diğer metal oksitler nanopartiküllere göre son yıllarda dikkat çeken doğal ve sentetik nanoyapılardır. Şekil 4' de elektrokimyasal yük dağılımına göre yapılan kil sınıflandırılması görülmektedir [39].



Şekil 4. Elektrokimyasal yüzey yüklerine göre killer.

Nanokiller ise tabakalı mineral silikatlara verilen genel isimlendirmedir. Killer, tetrahedral ve oktahedral nanotabakaların bir arada bulunması, yüksüz killerde (tip 0:1 ve 2:1), katyonik killerde (tip 2:1 ve 2:1:1), ve anyonik killerde (tip 0:1) oluşumuna sebep olur. Smektitlerden montmorillonit (MMT), hektorit tipi killer ve yüksek oranda MMT içeren kalsiyum ve/veya sodyum bentonit yanı sıra fiber yapılı sepiolit ve halloysit killeri ile tek tabakalı kaolin bu grupta en bilinenleridir [40], [41].

Nanokiller, uygun dağıtma ortamlarında kimyasal etkisiyle ve/veya ilave mekanik kuvvetlerle nanoboyuta getirilebilmeleri sayesinde biyoyumlu, biyobozunur, toksik olmayan nanokatki arayışında dikkat çekici alternatif olmaktadır. Organiklerle yüzeyi modifiye edilen gruplar “organokiller” olarak bilinir. Bu nedenle, nanokil bünyesindeki metal oksitler, topraktan gelen doğal hümatlar ve hümik asit gibi organik madde izleri içerdiği bulunduğu formasyona göre değişen magnezyum, demir, alkali toprak, alkali metaller ve diğer ortamdaki katyonlarla izomorfik yer değiştirme (katyon değişimi) sonucunda kimyasal yapısında yeni bir değişiklik olmaksızın mineral kristaldeki elementler yer değiştirebilir [42]. Örneğin, oktahedral koşullarda Fe^{+3} , Fe^{+2} ve Mg^{+2} iyonları muhtemelen Al^{+3} 'ün yerini alabilirken, tetrahedral koşullarda Si^{+4} , Al^{+3} ile değiştirilebilir. Bu yer değiştirmede, sulu alüminyum silikatlardaki AlO_6 ve SiO_2 ağırlıkça oranı önemlidir. Örneğin ağırlıkça AlO_6/SiO_2 oranı kaolinde 1:1, montmorillonit ve vermikülit ile 2:1, klorit ise 2:2 oranındadır [42].

Doğal oluşum kil mineralleri yüksek yüzey alanı (~750 m^2/g), kimyasal kararlılık, üstün iyon değiştirme yeteneğiyle kontrol edilebilir yüzey yapıları sayesinde geniş kullanılabilirlik ve düşük maliyet gibi avantajlar sunarak, elektrot modifikasyonlarında kaplama malzemesi olarak son yıllarda yoğun ilgi görmektedirler [43-45]. C vitamininin biyokimyasal olarak aktif formunu temsil eden, L-Askorbik asidin saptanmasında kullanılan nanoyapılı MMT-serisin nanokompozit sayesinde, yüksek fiziksel ve mekanik mukavemete sahip sensörün, kare dalga voltametri (SWV) ile ve 10-1000 μM arasında ve (LOD) 8 μM hassas tespitinin mümkün olduğu görülmüştür. Sensör ayrıca farmasötik C vitamini numunesi için geçerlidir [46]. Kil minerallerinin ilaç ve biyomedikalde yara iyileştirici formülasyonlarda kullanılmaktadır. Mg açısından zengin smektit kil minerali, cilt yaralarında kollajen sentezine ve anjiyogeneze yardımcı olur. Paligorskisit ve sepiolit, anti-inflamatuar özellikler gösterdiği görülmüştür. Kil mineralleri, cilt bakım ürünlerinde yağdan arındırma, temizleme, peeling yapma, canlandırma, nemlendirme ve sıkılaştırma aktiviteleri için kullanılan termal çamurları (nanokil/kaynak suyu hidrojel) formüle etmek için kullanılır. Kil takviyeli dermatolojik ürünler ve kil maskeleri günlük kullanımlarda daha çok yer bulan uygulamalarıdır [46].

Diğer yandan, metal NP' lerin ve bunların oksit formlarının hidrojel yapısına olan etkisi, manyetizma, elektriksel ve termal iletkenlik ve antimikrobiyal aktiviteler gibi çekici özellikleri ortaya çıkarmıştır. Bu nanokompozit hidrojel, ilaç dağıtımı gibi diğer uygulamalara ek olarak sensörler ve iletken yapı iskeleleri olarak harika alternatifler haline getirir [38]. Antioksidanlar ve vitaminler için taşıyıcı

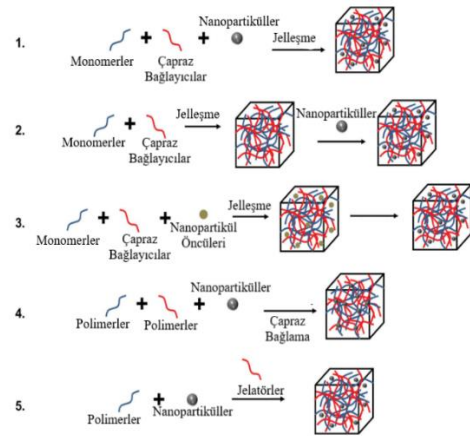
olarak sistemde kil nanoparçacıklarının birçok uygulaması vardır. Killer doğada bulunur, düşük maliyetlidir ve çok çeşitli kullanımlar için kullanılabilen çevreye zararsız malzemelerdir. Kil nanoparçacıkları kanı temizleme, gıda kontaminasyonunu azaltma ve mide ülserlerini ishal önleyici ilaçları iyileştirme özelliklerine sahiptir [38].

3.1.1.4 Hidrojel tabanlı sensörlerin hazırlanmasına örnekler

Hidrojel, hidrojel jelleşen sensör platformlarının hazırlanmasında öncelikle matris yapının hazırlanması ile başlanır. Hidrojellerin üretiminde, genel olarak UV, termo-başlatılmış radikal polimerizasyon veya ekleme reaksiyonları, yerinde jelleşme yöntemlerinden biri tercih edilir [47].

Hidrojel inorganik kompozitler, inorganik ve biyolojik özellikleri birleştirerek her iki malzemenin dezavantajlarını dengelemek için tasarlanmıştır. Hibrit kompozit yapı oluşturmak için polimer matrisine nanodolgu maddeleri ve çapraz bağlayıcılar eklenir [48].

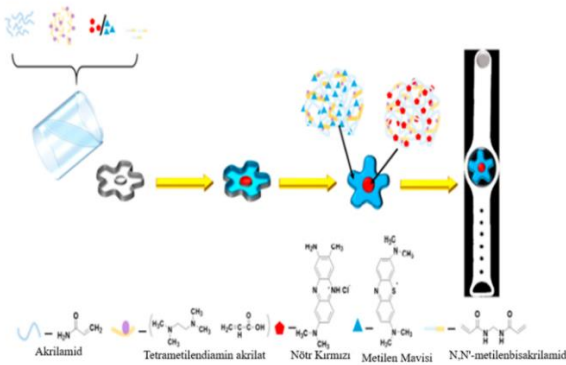
İnorganik partiküller, jelleşmeden önce veya sonra hidrojel yapısına eklenebilir. Bunun için öncelikle homojen olarak dağıtılmış nanopartikül dispersiyonu, hidrojel matrisine eklenerek, birlikte jelleştirilir. Sonradan ilaveliler de ise jelleşmiş hidrojel matrisine nanopartiküller emdirilir. Hidrojel matrisi içinde düzgün bir şekilde dağılım birbirleri ile olan etkileşimlere bağlıdır, polimer zincirleri ile nanopartiküller arasında fiziksel enkapsülasyon ve hidrojen bağı gibi fiziksel etkileşimler meydana gelir [47]. Yerinde jelleşme ise daha çok optik olarak duyarlı sensörler üretmek için uygulanır. Farklı uygulamalar için Langer ve arkadaşları, matris boyunca daha düzgün bir nanoparçacık dağılımı elde etme de nanopartikül üretme ve homojen dağıtma yöntemleri esasen uygulanmaktadır. Ayrıca, nanopartikül sentez yerine nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan öncülerin bir jele yerleştirilmesi de başarılı sonuçlar vermiştir [49,50].



Şekil 5. Tekdüze dağılımlı hidrojel-inorganik faz kompozitinin sentezlenme yöntemleri: (1) yerinde jelleşme, (2) jelleşme sonrası nanopartiküllerin katılımı, (3) jel içinde nanoparçacık oluşumu, (4) birden fazla polimerle nanoparçacıklar kullanılarak çapraz bağlama, (5) Jelatör molekülleri varlığında jel oluşumu [47].

D vitamini özelindeki sensör çalışmalarından, iyonik hidrojenleri kullanan, giyilebilir güneş radyasyonu sensörü tasarımı Şekil 6' de gösterilmektedir [51]. Sensör sayesinde, hem D vitamini üretimi miktarı ve hem de güneş yanığı oluşturabilecek radyasyon dozu aynı anda izlenebilmektedir. Tetrametiletilendiamin akrilat (TEMEDA), Tetrametiletilendiamin (TEMED), serbest radikal reaksiyonu ile akrilamid ve akrilik asit (AA) nötralizasyonundan elde edilmiştir. Polimerizasyon sırasında MB (Metilen mavisi) ve NR (doğal kırmızı) ekleyerek, nihai iyonik hidrojenlerin renk değişikliği ile güneş ışınlarının radyasyon şiddeti tespit edilebilmektedir. Maviden kırmızıya renk değişimi hızı radyasyon dozu ile ilişkili olduğundan, giyilebilir sensör bünyesindeki MB'nin iyonize hidrojeninin renginin bozulması D vitamini sentezlemek için insan vücudunun ihtiyaç duyduğu güneş radyasyonu dozunu gösterirken; NR ise potansiyel cilt hasarına neden olan radyasyon dozunun eşikini göstermektedir [51].

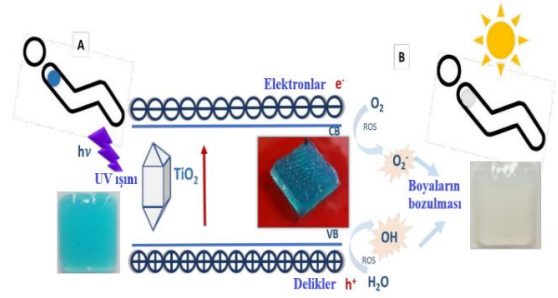
Ek olarak, ısıya duyarlı çapraz bağlı poliüretan kaplama kullanımı ise kendiliğinden temizleme etkisi yaratmaktadır. Geçiş sıcaklığının altındaki hidrofilitik özelliğinden dolayı çapraz bağlı bant, günlük kullanımdan sonra lekeleri kolayca temizleme özelliğine sahiptir. Bu tür giyilebilir sensörler, özellikle açık hava etkinliklerinde güneş radyasyonunu izlemek için yaygın olarak kullanılabilir [51].



Şekil 6. İyonik hidrojenlere dayalı giyilebilir güneş radyasyonu sensörü gösterilmektedir. Boya içeren iyonik hidrojen sensör, PU bandına entegredir [51].

Diğer yandan, 3D baskı yöntemi yardımıyla ilk kez Finny vd. 2020 [52], kolorimetrik olarak UV radyasyonu takibi yapabilen taşınabilir, sağlam ve ucuz, hidrojel tabanlı sensör yapısı geliştirmişlerdir. Sensörler, organik boyaları oksidatif olarak parçalamak için TiO₂ nanoparçacıklarının benzersiz fotokatalitik özelliğini kullanmış, boyayı ve fotokatalitik nanoparçacıkları şeffaf bir hidrojel matrisi içinde stabilize ederek hazırlanmıştır. Hidrojel, nanopartikülleri ve boyaları stabilize etmek için mükemmel bir ortam sağlayan aljinat ve jelatin biyopolimerlerinden yapılmıştır. Hidrojel bileşimi, oda sıcaklığında jelleşmeyi sağlamak ve mekanik olarak kararlı, sağlam ve tekrar üretilebilir yapıların 3D baskısını kolaylaştırmak için optimize edilmiştir. Tamamen 3D baskı ile yapılan sensör tasarımı, biyoyumlu giyilebilir sensörler

geliştirmek için 3D baskının potansiyeli Şekil 7'de gösterilmektedir [52].



Şekil 7. Sensörün fotokatalitik algılama mekanizması; (A) UV'ye maruz kalmadan önce, (B) UV'ye maruz kaldıktan sonra sensörün kolorimetrik yanıtı [52].

3.1.1.5 Çift ağ hidrojel kompozitlerin hazırlanmasına örnekler

Daha sert hidrojenler geliştirme arayışında, makromoleküler, mikroküre kompozit hidrojenler, fiziksel etkileşimle geliştirilmiş hidrojenler, tetra-PEG hidrojenler, kayan halka hidrojenler, nanokompozit hidrojenler ve çift ağ hidrojenler dahil olmak üzere pek çok yöntem literatürde kullanılmıştır. Klasik iki aşamalı polimerizasyon yöntemi, moleküler stent yöntemi ve tek kap yöntemi gösterilmektedir [48]. Polimerizasyon, UV lamba kürlenme ve ısıtma ile yapılırken, çift ağ hidrojenlerin katı ve kırılabilir ağı yapısı, tipik olarak kovalent bağlı, çapraz bağlı polimer ağı, diğeri ise iyonik bağlanmaya benzer daha yumuşak ve daha zayıf moleküler etkileşimler ile karakterize edilebildiği, iç içe geçen bir polimer ağına (IPN) sahiptir. Bu zıt ağ yapısı ve karışıklık, hidrojel bazlı elektroniklerin mekanik özelliklerini önemli ölçüde geliştirmektedir [49].

3.1.1.6 İnorganik katkı sensörlerin hazırlanmasına örnekler

Çok yönlü uygulamalar için doğru, seçici ve kullanımı kolay bir elektrokimyasal analitik cihaz tasarlamak, bugünün ve yarının biyomedikal bilimi için önemli bir zorluktur. Çıplak elektrotta D vitamininin elektrokimyasal oksidasyonu zayıftır. D vitamininin oksidasyonunu arttırmak ve kan örneklerindeki konsantrasyonunu belirlemek için Anusha ve ekibi bir elektrokimyasal sensör olarak fullerene-C60 ve bakır-nikel bimetallik nanoparçacıklar nanokompozit film modifiye camı karbon elektrotunu önermiştir. Fullerene-C60, damla döküm yöntemi ile GCE'ye manuel olarak düşürülmüş ve ardından CuNP'ler ve NiNP'ler, fullerene ile modifiye edilmiş GCE üzerine elektrokimyasal olarak biriktirilmiştir. Geliştirilen sensör, elektrokimyasal ve morfolojik olarak karakterize edilmiştir. GCE üzerindeki CuNPs-NiNPs@indirgenmiş-fullerene-C60 nanokompozit filmi, 1.25–475 µM yüksek dinamik konsantrasyon aralığı ve 0.0025 µM algılama sınırı ile D₃ vitamini tespiti için iyi tanımlanmış bir oksidasyon zirvesi sergilemiştir [53]. Ekibinin yaptığı farklı bir çalışmada ise camı bir karbon elektrot (GCE) yüzeyinde zeolitik imidazolat çerçevesi (ZIF-8) ile birleştirilmiş lantan nanoparçacıkları-grafen kuantum noktalarına (LaNPs-GQDs) dayalı biyolojik sıvılarda D₃

vitamini analizi için yeni bir elektrokimyasal nanosensör geliştirmişlerdir. Elektrokimyasal çalışmalar, hazırlanan bir sensörün, sırasıyla 0.00610 μ M kabul edilebilir bir saptama limiti ile 0.00625 μ M ila 1.25 μ M arasında geniş bir lineer aralıkta D₃ vitamini oksidasyonuna karşı mükemmel elektrokimyasal tepki gösterdiğini ortaya koymuştur [54].

Aynı ekibin bir diğer çalışmasında ise gümüş-kobalt (Co-Ag) katkılı polianilin-polipirol (PANI-PPY) kopolimeri ve iyonik sıvıya (IL) dayalı yeni kompozit malzemenin sentezi için basit ve ekonomik bir yol tanımlamışlar ve D₃ vitamini tespiti için algılama malzemesi olarak kullanmışlar. Co-Ag/PANI-PPY/IL ilk olarak camsı karbon elektrotunu (GCE) modifiye etmek için kullanılmış ve D₃ vitamini tespiti için uygulanmıştır. Daha sonra önerilen malzemenin iletken mükrekebi hazırlanmış ve el yapımı bir kâğıt sensörü üretilmiştir. Co-Ag/PANI-PPY/IL@GCE ve kâğıt elektrot, sırasıyla 0.0073 μ M ve 0.015 μ M kabul edilebilir saptama limiti ile 0.0125–22.5 μ M ve 0.025–0.125 μ M konsantrasyon aralığında D₃ vitamini oksidasyonuna karşı mükemmel elektrokimyasal davranış göstermiştir. Serum ve idrar örneklerinde D₃ vitamini tespiti için Co-Ag/PANI-PPY/IL@GCE ve kâğıt elektrot başarıyla uygulanmıştır [55]. Ekibin son çalışmasında ise Au nanopartiküller ile fonksiyonelleştirilmiş GCN–b–CD nanokompozitine dayalı serum numunelerinde 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃) biyobelirteç tespiti ve miktar tayini için yeni bir etiketsiz impedimetrik immünosensör önermişlerdir. Ab-25(OH)D₃ antikoları, karbodiimid kimyası kullanılarak GCN–b–CD@Au/GCE üzerinde kovalent olarak hareketsizleştirildi. Oluşturulan immünosensörün yüzey morfolojisi ve yapısal özellikleri, farklı analitik tekniklerle doğrulandı. Elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS), etiketsiz olması, biyomolekül aktivitelere daha az zarar vermesi ve yüksek oranda immünosensör yüzeyinde Antikor (Ab) ve Antijen (Ag) etkileşiminin ölçümünde ana tespit yöntemi olarak seçilmiştir. Hazırlanmış gibi immünosensör, 0.01 ng/ml'lik en düşük saptama limiti ile 0.1 ng/ml ila 500 ng/ml arasında beklenenin aksine mükemmel olmayan bir konsantrasyon aralığı sergiledi. Ayrıca, serum numunelerinde tekrarla doğrulandı ve elde edilen sonuçlar standart CLIA tekniği ile karşılaştırıldı. Sonuçlar, algılama probunun klinik laboratuvarlarda Vitamin D eksikliğinin klinik teşhisi için kullanılabileceğini ortaya koymuştur [56].

Wadhwa ve arkadaşlarının çalışmasında [57], ise grafen kuantum nokta-altın (GQD-Au) hibrit nanoparçacıkları kullanarak D₃ vitamini tespiti için taşınabilir bir elektrokimyasal aptasensörü rapor etmişlerdir. Geliştirilen aptasensörün doğrusal aralığı 1 nM – 500 nM, algılama limiti (LOD) 0.70 nM (0.28 ng mL⁻¹), miktar belirleme limiti (LOQ) 2.09 nM (0.84 ng mL⁻¹), hassasiyet 0.90 Ω nM⁻¹ mm⁻² ve yanıt süresi <1 dakikadır. Geliştirilen sensör kontrollü elektronik ile entegre edilerek taşınabilir bir prototip oluşturulmuştur. Durovic ve ekibinin yaptığı çalışmada [58], çalışma metodu olarak camsı modifiye edilmemiş camsı karbon elektrot kullanılarak ticari diyet takviyelerinde D₃ vitamini tayini için hassas bir voltametrik yöntem geliştirilmiştir. Kare dalga voltametrik yöntemin optimizasyonunu takiben, tepe akımı ve D₃ vitamini konsantrasyonu arasındaki doğrusal ilişki göstererek, 1.25-

105 μ mol/L konsantrasyon aralığında başarılıdır. Hesaplanan saptama limiti ve ölçüm limiti değerleri sırasıyla 0.24 ve 0.73 μ mol/L olduğu, geliştirilen analitik prosedür sayesinde, gün içi ve günler arası (n=7) %3' ten daha düşük RSD değerleriyle olağanüstü kesinlik ortaya koymuştur. Aynı ekibin bir diğer çalışmasında D₃ vitamini tayini için bor katkılı elmas elektrodunun çalışma elektrotu olarak kullanıldığı, hassas bir kare dalga voltometri yöntemi geliştirilmiştir. D₃ Vitamini, %50 etanol içinde hazırlanan 0.02 moldm⁻³ Britton-Robinson tampon pH 5.0'da yaklaşık +1.00 V'de (Ag/AgCl'ye karşı 3.5 moldm⁻³) iyi tanımlanmış bir voltametrik tepe sağlanmıştır. Optimum koşullar altında, oksidasyon tepe akımı, 2 ila 200 μ mol dm⁻³ aralığında D₃ vitamini konsantrasyonu ile doğrusal olarak artmıştır. Hesaplanan saptama limiti ve ölçüm limiti sırasıyla 0.17 μ mol dm⁻³ ve 0.51 μ mol dm⁻³ idi. Bor katkılı elmas elektrot, olası enterferanslar arasında koleksiferol için spesifik tanıma kabiliyeti sergilemiş ve karmaşık numune ön işlemleri olmaksızın ticari farmasötik ürünler gibi numunelerde D₃ vitamini tespiti mümkün olmuştur [59]. Fathima vd. [60] karbon nanotüplerin elektrokatalitik aktivitesi üzerine yaptıkları bir çalışmada, D₃ vitamini elektro-oksidadasyonu durumunda metalik safsızlıklar ve karbonlu safsızlıkların herhangi bir rol oynamadığını görerek, elektrokatalitik aktivitenin, CNT'lere bağlı oksijen fonksiyonel grupları tarafından desteklendiği ve yalnızca bunların kenar bölgelerinden kaynaklanmadığı gözlemlenmiştir. MWCNT (çok duvarlı karbon nanotüpler) ile modifiye edilmiş GCE (camsı karbon elektrotlar) ayrıca 20–350 μ M aralığında ve LOD'si 9.3 μ M'lik bir aralıkta iyi algılama performansı sergilemiştir.

Karbon bazlı nanomalzemeler, çeşitli biyomoleküllerin algılanmasında kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Bora ve ekibinin çalışmasında, antikor içermeyen, yüksek duyarlılığa sahip, karbon nanotüp bazlı, yüksek düzeyde yanıt veren bir vitamin D₃ sensörü rapor edilmiştir. Saf karbonun hidrofobik karakterinin sınırlayıcı etkisinin üstesinden gelmek için azot katkılı karbon nanotüpler kullanılmıştır. Sensör, 16 pM algılama sınırı ile 0–10 nM konsantrasyon aralığında yüksek performans sağlayabilmektedir. Yanıt yüzey modelleme çalışması, duyarlılık değerinin 0.000495 mA/cm² nM olarak göstermiştir [61]. Canevari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [62], amorf nikel (II) hidroksit parçacıklarının, a-Ni(OH)₂'nin sentezini, karakterizasyonunu ve uygulamasını, silika ve grafen oksitten oluşan bir hibrit malzeme olan SiO₂/GO üzerine açıklamaktadır. Bu organik-inorganik matrisi elde etmek için katalizör olarak HF kullanan sol-jel işlemi kullanılmıştır. Ni(OH)₂, çözücü olarak nikel (II) asetat ve N,N-dimetilformamid (DMF) kullanılarak doğrudan matrisin yüzeyinde hazırlanmıştır. SiO₂/GO/Ni(OH)₂ materyali ile modifiye edilmiş camsı bir karbon elektrot, darbe diferansiyel voltmetrisi ile vitamin D₃ tayini için hassas bir elektrokimyasal sensörün geliştirilmesinde kullanılmıştır. pH 13'te sodyum hidroksitte D₃ vitamininin iyi tanımlanmış bir elektro-oksidadasyon tepe noktası gözlemlenmiştir. Sonuçlar, elde edilen SiO₂/GO/Ni(OH)₂ modifiye elektrotun son derece seçici ve bir saptama sınırı ile çok hassas olduğunu göstermiştir.

3.2 D₂ vitamini için elektrokimyasal sensörler

D vitamininin diğer formu olan D₂ vitamini konusunda ise daha sınırlı sayıda çalışmayı görmekteyiz. Sarkar ve ekibinin yaptığı CQD@Fe₃O₄-CHIT/ITO' nun elektrokimyasal tepki çalışmalarında Fe₃O₄-CHIT/ITO elektrotlarına kıyasla gelişmiş elektrokimyasal sinyal göstermiştir. Bu nedenle, diferansiyel darbe voltametri (DPS) tekniği kullanılarak D₂ vitamini (10-100 ngmL⁻¹) tespiti için CQD@Fe₃O₄-CHIT/ITO elektrotu kullanılmıştır [63]. Sarkar ve ekibinin yaptığı çalışmada D₂ vitamini tespiti için karbon noktaları (CDs) ile modifiye edilmiş kitosan (CH) tabanlı bir biyoalgılama platformu üretilmiştir. Asetik asit (%1) çözeltisi içinde kitosan (%1) çözeltisi hazırlanmış ve ardından karbon noktaları-kitosan (CD-CH) kompozitini hazırlamak için CD'ler eklenmiştir. Damla döküm yöntemiyle ITO cam substratı (CD-CH/ITO) üzerine ince bir CD-CH kompozit filmi hazırlanmıştır. CD-CH/ITO yüzeyi, BSA/Ab-VD₂/CD-CH/ITO biyoelektrotunu hazırlamak için vitamin D₂ antikorumun (Ab-VD₂) ve sığır serum albümininin (BSA) hareketsizleştirilmesiyle ayrıca modifiye edilmiştir. Biyoelektrodun D₂ vitamini antijenine (Ag-VD₂) karşı elektrokimyasal tepkisi, döngüsel voltametre ve DPS ile gerçekleştirilmiştir. Biyoalgılayıcı elektrot, Ag-VD₂ konsantrasyonunun 10-50 ng mL⁻¹ aralığında doğrusallık göstermiştir [64].

4 Giyilebilir teknolojiler ve geleceğin teknolojileri

Giyilebilir elektrokimyasal sensörler, hızla gelişen bir dijital sağlık teknolojisinin temsil etmekte ve başarılı bir kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımı için dijital ve biyokimyasal analizler arasındaki boşluğu kapatmak için mükemmel adaylardır. Bu tür biyosensörler, farklı formlarda gelişmiş elektrokimyasal cihazlar kullanarak ter, tükürük, gözyaşı ve interstisyel sıvıdaki dinamik olarak değişen biyobelirteç konsantrasyonlarına kolayca ve hızlı bir şekilde erişebilir [65, 66].

COVID-19 pandemisi, hastalıkların önlenmesine, izlenmesine ve erken tedavisine yardımcı olmak için klinik ziyaretler olmaksızın insanların esenliği hakkında kapsamlı bir görüş sağlayan kendi kendini izleme cihazlarına olan acil ihtiyacı ortaya çıkardı. Küresel pandemi krizine yanıt olarak, şu anda vücut sıvılarından ana vitaminlerin ve diğer temel besinlerin güvenilir, sık veya sürekli multipleks tespiti ihtiyaç halini aldığından, bütünleşmiş biyoelektronik cihazların geliştirilmesine yönelik artan çabalara tanık olmaktadır. Bu yeni giyilebilir ve mobil kimyasal algılama yeteneklerini diğer fiziksel sensör modaliteleri ve büyük veri analitiğinkilerle entegre ederek, etkili kişiselleştirilmiş diyet rehberliği sağlama potansiyeline sahiptir [66].

Birçok çalışmada; ürik asit, kan ketonları ve glikoz gibi analitleri gibi biyobelirteçleri tespit edebilmek için akıllı telefon tabanlı elektrokimyasal sensörler önerilmiştir. Bu nedenle, vitaminlerin tespiti için akıllı telefon tabanlı elektrokimyasal sensörlerin kullanılabilirliğini, ucuz ve erişilebilir kılınarak, yaygınlaştırılacağı düşünülmektedir. Ayrıca, akıllı telefon tabanlı elektrokimyasal sensörler, vitaminlerin gerçek zamanlı ve uzaktan tespiti için beşinci nesil kablosuz iletişim ve IoT ile birleşebilir. Üstün özellikleri düşük maliyetli inorganik katkılarla sağlayarak,

her kesime hitap eden, vitaminlerin tespitine ümkün kılan, elektrokimyasal sensörlerin sürekli ilerlemeler sağlayacağına ve gelecekte tam olarak günlük hayatın içinde kullanılacağı ön görülmektedir [66, 67].

5 Sonuç ve perspektifler

Covid-19 pandemisi, vitaminler ve insanların tükettikleri gıdalara olan ilgilerinin çoğalmasında sayesinde yapılan testleri büyük ölçüde artırdı. Bu nedenle, vitamin miktarının tayini daha da önemli hale geldi ve bu sonuç olarak vitamin algılama alanındaki araştırmalar hızlandı. İlave olarak, bakım noktası testlerine (point-of-care-testing) yönelik yüksek taleple birlikte kullanımı kolay, uygun maliyetli ve basit test kitlerine duyulan ihtiyacın ortaya çıkmasıyla birlikte, elektrokimyasal algılama ve optik algılama alanında çalışan araştırmacıların artmasına, çok fazla beceri gerektirmeyen, kolayca ele alınabilen ve aynı zamanda iyi performans sağlayan yeni sensörler tasarlamaya motive edecektir.

Unutulmamalıdır ki, biyosensörler; aptamerler, MIP ve nanomalzemelerin kullanımı, algılama ve vitamin algılamada yeni bir boyut açtı. Tablo 1'de elektrokimyasal sensör kullanan D vitaminiyle ilgili çalışmalar derlenmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında öne çıkan yapıların karbonnanotüplerin olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca, vitaminleri ölçmek için elektrokimyasal algılamanın kullanıldığını ve iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Vitamin tespiti, bağışıklık sistemlerini ve insan vücudunun sağlığını iyileştirmedeki rolü nedeniyle önümüzdeki yıllarda büyüme potansiyeline sahip olacağı beklenmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Benzerlik oranı (iThenticate): %7

Kaynaklar

- [1] Dini and S. Laneri, Nutricosmetics: A brief overview, Phytotherapy Research, vol.33, pp.3054-3063, Sep. 2019. <https://doi.org/10.1002/ptr.6494>
- [2] H. Akkoyun ve M. Bayramoğlu, D Vitamini Ve Metabolizma İçin Önemi, cilt 9, sayı 3, Aralık 2014. <https://doi.org/10.17094/avbd.05043>
- [3] L. S. Killedar, P. R. Vernekar, M. M. Shanbhag, N. P. Shetti and R. S. Malladi, Fabrication of nanoclay-modified electrodes and their use as an effective electrochemical sensor for biomedical applications, Elsevier Inc., vol 351, Apr. 2022. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.118583
- [4] M. F. Holick, Vitamin D: A millenium perspective, J Cell Biochem, vol. 88, no. 2, pp. 296-307, Feb. 2003. <https://doi.org/10.1002/jcb.10338>
- [5] M. Kira, T. Kobayashi, K. Yoshikawa, Vitamin D and the Skin, The Journal of Dermatology, vol. 6, no. 6, pp. 429-437, Feb. 2014.
- [6] H. S. Çakmak, Y. N. Yüksek, T. Tütüncü, E. Ö. Küçük, T. Turan, D. Berker ve R. Kahveci, D vitamini testinin akıllı kullanımı: Test mi? Ya da tedavi mi?, Turkish Journal of Clinics and Laboratory, cilt 10, sayı 2, pp.168 - 178, Jun. 2019. <https://doi.org/10.18663/tjcl.440877>


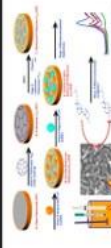

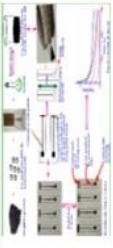

- [7] R. Nair, A. Maseeh, Vitamin D: The "sunshine" vitamin, *J Pharmacol Pharmacother*, vol. 3, no. 2, pp. 118–126, Apr-Jun. 2012.
- [8] Y. Shi, Manco, M., Moyal, D., Huppert, G., Araki, H., Banks, A., ... & Pielak, R. M. Soft, stretchable, epidermal sensor with integrated electronics and photochemistry for measuring personal UV exposures, *PLoS one*, 13(1), e0190233, Jan. 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190233>.
- [9] M. Rivas, E. Rojas, M. C. Araya and G. M. Calaf, Ultraviolet light exposure, skin cancer risk and vitamin D production, *Oncol Lett*, vol. 10, no. 4, pp. 2259-2264, Oct. 2015. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3519>
- [10] H. Genç, Yenidoğan sarılığın tedavisinde beşikte fototerapinin etkinliği, *Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*, 2010.
- [11] G. R. Zosky, L. J. Berry, J. G. Elliot, A. L. James, S. Gorman, and P. H. Hart, Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 183, no. 10, pp. 1336–1343, May. 2011.
- [12] L. G. Collins, C. Haines, R. Perkel, and R. E. Enck, Lung cancer: Diagnosis and management. *Am. Fam. Physician*, vol. 75, no. 1, pp. 56–63, Jan. 2007.
- [13] E. Doğan, N. Sevinç, Türkiye’de Batı Karadeniz bölgesindeki çocukların D vitamini düzeyleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*, cilt 4, sayı 1, Ocak 2011. <https://doi.org/10.31362/patd.718933>
- [14] Z. Workneh Bitew, T. Worku, and A. Alemu. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis, *Food Sci. Nutr.*, vol. 9, no. 1, pp. 375–388, Nov. 2020.
- [15] T.D Thacher, Vitamin D and COVID-19, *Mayo Clin Proc*, vol. Apr. 96 (4), pp. 838-840, 2021. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.02.014
- [16] C.S. Stokes, F. Lammert and D. A. Volmer, Analytical Methods for Quantification of Vitamin D and Implications for Research and Clinical Practice, *Anticancer Res.*, vol. 38, no. 2, pp. 1137-1144, Feb. 2018.
- [17] D. C. Gheorghe, R.L. Stefan-van Staden and J. K. F. van Staden, Mini-Review: Electrochemical Sensors Used for the Determination of Water- and Fat-Soluble Vitamins: B, D, K, *Crit Rev Anal Chem.*, pp. 1-10, Feb. 2022.
- [18] Y. Yu, C. Li, C. Chen, H. Huang, C. Liang, Y. Lou, X. Chen, Z. Shi, S. Geng, Saccharomyces-derived carbon dots for biosensing pH and vitamin B 12, *Talanta*, vol. 195, pp. 117-126, Apr. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.11.010>
- [19] O. N. Oliveira, Jr, F. Marystela, F. Leite and A. L. Róz, *Nanoscience and its Applications*, 1st Edition, (Online), Dec. 2016.
- [20] V. Dhinakaran and M. V. Shree, Chapter Ten - Point-of-care applications with graphene in human life, *Comprehensive Analytical Chemistry*, vol. 91, pp. 235-262, 2020. <https://doi.org/10.1016/bs.coac.2020.08.009>
- [21] S. Menon and K. G. Kumar, Chapter 21 - Carbon nanomaterial-based sensors: Emerging trends, markets, and concerns, *Carbon Nanomaterials-Based Sensors*, pp. 347-379, 2022. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91174-0.00008-1>
- [22] L. Huan, S. Tuan, W. Zhao K. Liui and J. Guo, Electrochemical vitamin sensors: A critical review, *Talanta*, vol. 222, Jan. 2021.
- [23] M. H. Parvin, J. Y. Lee, γ -Al₂O₃ nanoparticle catalyst mediated polyaniline gold electrode biosensor for vitamin E, *Catalysis Communications*, vol. 110, pp. 59-63, May. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.03.009>
- [24] T. Sha, Green and Low-cost Synthesis of Nitrogen-Doped Graphene-like Mesoporous Nanosheets from the Biomass Waste of Okara for the Amperometric Detection of Vitamin C in Real Samples, *Talanta*, vol. 200, pp. 300-306, August 2019.
- [25] V. Ruiz, V. Montiel, J. Wang, J. R. Sempionatto, Decentralized vitamin C & D dual biosensor chip: Toward personalized immune system support”. *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 194, Dec. 2021.
- [26] S. Kia, S. Bahar and S. Bohlooli, A novel electrochemical sensor based on plastic antibodies for vitamin D3 detection in real samples, *IEEE Sensors Journal*, vol. 19, pp. 4752 – 4757, March 2019.
- [27] S. Kia, A new Voltametric sensor, based on molecularly imprinted polymer (MIP) for vitamin D3 Detection. *International Conference on Biomedical Innovations and Applications (BIA)*, IEEE, Nov. 2019.
- [28] D. Chauhan, R. Kumar, A K.Panda, P. R.Solanki, An efficient electrochemical biosensor for Vitamin-D3 detection based on aspartic acid functionalized gadolinium oxide nanorods, *Journal of Materials Research and Technology*, vol. 8, pp. 5490-5503, Nov.2019. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2019.09.017>
- [29] J. Tavakoli and Y. Tang, Hydrogel Based Sensors for Biomedical Applications: An Updated Review, *Polymers*, vol.9, no. 8, Aug. 2017. <https://doi.org/10.3390/polym9080364>
- [30] L. L. Jiang, X. Lu, C. Xie, G. Wan, H. Zhang and T. Youhong, Flexible, Free-Standing TiO₂-Graphene-Polypyrrole Composite Films as Electrodes for Supercapacitors, *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 119, no.8, pp. 3903–3910, Feb. 2015. <https://doi.org/10.1021/jp511022z>
- [31] Y. Qiu, K. Park, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol.53, pp. 321-339, Dec. 2001.
- [32] A. Yalçın, F. Damin, E. Özkumur, G. Carlo, M. Chiari, M. S. Unlü, Direct observation of conformation of a polymeric coating with implications in microarray applications, *Analytical chemistry*, vol. 81, no. 2, pp. 625-630, Dec. 2009. <https://doi.org/10.1021/ac801954x>
- [33] H. J. Hwang, M. Y. Ryu, C. Y. Park, J. Ahn, H. G. Park, C. Choi, S. Ha, T. J. Park, J.P. Park, High sensitive and selective electrochemical biosensor: Label-free detection of human norovirus using affinity peptide as

- molecular binder, *Biosens. Bioelectron.*, vol. 87, pp. 164-170, Jan. 2016.
- [34] H.R. Culver, J. R. Clegg and N. A. Peppas, Analyte-responsive hydrogels: Intelligent materials for biosensing and drug delivery, *Acc. Chem. Res.*, pp. 170-178, Feb. 2017.
- [35] W. Lu, X. Le, J. Zhang, Y. Huang, and T. Chen, Supramolecular shape memory hydrogels: A new bridge between stimuli-responsive polymers and supramolecular chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 50, no. 2, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1039/C6CS00754F>
- [36] J. Tavakoli, E. Jabbari, M. E. Khosroshahi, and M. Boroujerdi, Swelling characterization of anionic acrylic acid hydrogel in an external electric field, *Iran. Polym. J.*, vol. 115, Nov. 2006.
- [37] H. Linden, S. Herber, W. Olthuis and P. Bergveld, Stimulus-sensitive hydrogels and their applications in chemical (micro)analysis, *Analyst*, vol. 128, no. 4, pp. 325-331, Feb. 2003. <https://doi.org/10.1039/B210140H>
- [38] F. Wahid, X. Zhao, S. Jia, H. Bai, C. Zhong, Nanocomposite hydrogels as multifunctional systems for biomedical applications: Current state and perspectives, *Composites Part B: Engineering*, vol. 200, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2020.108208>
- [39] E. Pavón, R. M. Rodríguez, A. C. Perdigón and M. Alba, New Trends in Nanoclay-Modified Sensors, *Inorganics*, vol. 9 (6), Jun. 2021. <https://doi.org/10.3390/inorganics9060043>
- [40] B. Benli, Nanoteknoloji ve antik çağlara uzanan killi nanoyapılar, *Kibited*, vol. 1 (3) pp. 143-162, Jan. 2009.
- [41] F. Bergaya, G. Lagaly, Chapter 1- General Introduction: Clays, Clay Minerals, and Clay Science Developments in Clay Science, vol. 1, pp. 1-18, 2006. [http://dx.doi.org/10.1016/S1572-4352\(05\)01001-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1572-4352(05)01001-9)
- [42] B. Benli, Effects of humic acid release from sepiolite on the interfacial and rheological properties of alkaline dispersions, *Applied Clay Science*, vol. 102, pp. 1-7, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2014.10.004>
- [43] J. D. D. Moraes, S. R. A. Bertolino, S. L. Cuffini, D. F. Ducart, P. E. Bretzke, G. R. Leonardi, Clay minerals: Properties and applications to dermocosmetic products and perspectives of natural raw materials for therapeutic purposes-A review, *Int J Pharm.*, vol. 534(1-2), Oct. 2017.
- [44] C. Mousty. Sensors and biosensors based on clay-modified electrodes- New trends, *Applied Clay Science*, vol. 27, pp. 159-177, Dec. 2017.
- [45] C. Mousty, Biosensing applications of clay-modified electrodes: A review, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 396, pp. 315-325, Nov. 2010.
- [46] O. Akbal, G. Bolat, S. Abacı, Clay-Protein Nanocomposite Based Electrochemical Sensor for the Determination of Ascorbic Acid, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, cilt. 24, sayı. 1, pp. 80-89, Nisan 2020. <https://doi.org/10.19113/sdufenbed.562072>
- [47] P. Thoniyot, M. J. Tan, A. A. Karim, D. J. Young and X. J. Loh, Nanoparticle-Hydrogel Composites: Concept, Design, and Applications of These Promising, Multi-Functional Materials, *Advanced Science*, vol. 2, Jan. 2015. <https://doi.org/10.1002/advs.201400010>
- [48] C. Muderrisoglu, M. Saveleva, A. Abalymov, L. Meeren, A. Ivanova, V. Atkin, B. Parakhonskiy and A. Skirtach, "Nanostructured Biointerfaces Based on Bioceramic Calcium Carbonate/Hydrogel Coatings on Titanium with an Active Enzyme for Stimulating Osteoblasts Growth, *Advanced Materials Interfaces*, vol. 5, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1002/admi.201800452>
- [49] X. Sun, S. Agate, K. S. Salem, L. Lucia, and L. Pal, Hydrogel-Based Sensor Networks: Compositions, Properties, and Applications—A Review. *ACS Applied Bio Materials*, vol. 4, no. 1, pp. 140-162, Nov. 2020.
- [50] S. Utech, and A. R. Boccaccini, A review of hydrogel-based composites for biomedical applications: enhancement of hydrogel properties by addition of rigid inorganic fillers, *Journal of Materials Science*, vol. 51(1), pp. 271-310, Sep. 2016.
- [51] L. Lin, L. Shen, J. Zhang, Y. Xu, Z. Fang, P. Müller-Buschbaum, and Q. Zhong, Ionic Hydrogels Based Wearable Sensors to Monitor the Solar Radiation Dose for Vitamin D Production and Sunburn Prevention, *Applications Of Polymer, Composite, And Coating Materias*, vol. 13, no. 38, Sep. 2021. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c13027>
- [52] A.S. Finny, C. Jiang, and S. Andreescu, 3D Printed Hydrogel-based Sensors for Quantifying UV Exposure, *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 12, no. 39, Sep. 2020.
- [53] T. Anusha, K. S. Bhavani, J. V. S. Kumar, P. K. Brahman, Designing and fabrication of electrochemical nanosensor employing fullerene-C60 and bimetallic nanoparticles composite film for the detection of vitamin D3 in blood samples, *Diamond and Related Materials*, vol. 104, Apr. 2020.
- [54] T. Anusha, K. S. Bhavani, J. V. S. Kumar, P. K. Brahman, Synthesis and characterization of novel lanthanum nanoparticles-graphene quantum dots coupled with zeolitic imidazolate framework and its electrochemical sensing application towards vitamin D3 deficiency, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 611, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125854>
- [55] T. Anusha, K. S. Bhavani, J. V. S. Kumar, A. Bonanni, P. K. Brahman, Fabrication of handmade paper sensor based on silver-cobalt doped copolymer-ionic liquid composite for monitoring of vitamin D3 level in real samples, *Microchemical Journal*, vol. 161, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105789>
- [56] T. Anusha, K. S. Bhavani, J. V. S. Kumar, A. Bonanni, P. K. Brahman, R. Y.A. Hassan, Fabrication of electrochemical immunosensor based on GCN-β-CD/Au nanocomposite for the monitoring of vitamin D


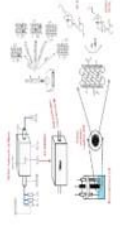
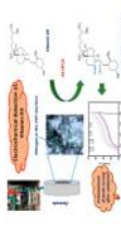
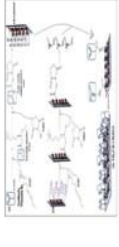


- deficiency, *Bioelectrochemistry*, vol. 143, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2021.107935>
- [57] S. Wadhwa, A. T. John, S. Nagabooshanam, A. Mathur, J. Narang, Graphene quantum dot-gold hybrid nanoparticles integrated aptasensor for ultra-sensitive detection of vitamin D3 towards point-of-care application, *Applied Surface Science*, vol. 521, August 2020. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.146427>
- [58] A.D Durovic, Z. S. S. Stojanović, S. Ž. Kravić, T. Ž. Brezo-Borjan, J. J. Kos, Unmodified glassy carbon electrode as a reliable sensor for sensitive voltammetric quantification of vitamin D3, *Acta Periodica Technologica*, pp. 111-118, Jan. 2020.
- [59] A.Durovic, Z. Stojanovic, S. Kravic, J. Kos, L. Richtera, Electrochemical Determination of Vitamin D3 in Pharmaceutical Products by Using Boron Doped Diamond Electrode Electroanalysis, vol. 32, pp. 741-748, Nov. 2019. <https://doi.org/10.1002/elan.201900532>
- [60] T. K. S. Fathima, S. Ramaprabhu, Evaluating the origin of the electrocatalytic activity of multiwalled carbon nanotubes towards Vitamin D3 oxidation *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 911, Apr. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116215>
- [61] H. Bora, D. Mandal, and A. Chandra, High-Performance, Nitrogen-Doped, Carbon-Nanotube-Based Electrochemical Sensor For Vitamin D3 Detection, vol. 5 (4), pp. 1721–1730, March 2022. <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00094>
- [62] T.C. Canevari, F. H. Cincotto, R. Landers, S. A.S. Machado, Synthesis and characterization of α -nickel (II) hydroxide particles on organic-inorganic matrix and its application in a sensitive electrochemical sensor for vitamin D determination, *Electrochimica Acta*, vol. 147, pp. 688-695, Nov. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.10.012>
- [63] T. Sarkar, T. K. Dhiman, R. K. Sajwan, S. Sri, P. R. Solanki, Studies on Carbon quantum dots embedded Iron Oxide Nanoparticles and their Electrochemical response, *Nanotechnology*, 31(35), 355502, Aug. 2020.
- [64] T.Sarkar, H. B. Bohidar, P. R. Solanki, Carbon dots-modified chitosan based electrochemical biosensing platform for detection of vitamin D, *International Journal of Biological*
- [65] H.Teymourian, M. Parrilla, J. R. Sempionatto, N. F. Montiel, A. Barfidokht, R. V. Echelpoel, K. Wael, and J. Wang, Wearable Electrochemical Sensors for the Monitoring and Screening of Drugs, vol. 5(9), *ACS Sensors*, pp. 2679-2700, Aug. 2020. <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c01318>
- [66] J. R. Sempionatto, V. Montiel, Eva Vargas, H. Teymourian, and J. Wang, Wearable and Mobile Sensors for Personalized Nutrition, *ACS Sensors*, vol. 6(5), pp. 1745-1760, May. 2021 <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00553>
- [67] A.Kumari, V. Vyas, and S. Kumar, Advances in electrochemical and optical sensing techniques for vitamins detection: a Review, *ISSS Journal of Micro and Smart Systems*, pp. 329-34, Dec. 2022.

Tablo 1.a. D vitamini tespitine yönelik elektrokimyasal sensörlerin özeti (2019-2022)

Vitamin	Method	Doğrusal Aralık	LOD	Şematik	Ref
VD ₃	Elektrot: MIP/SPCE Teknik: SWV Elektrolit: NR pH: NR	1×10^{11} M- 2×10^8 M	1×10^{-12} M		[26]
VD ₃	Elektrot: MIP/MWCNT/CPE Teknik: SWV Elektrolit: HClO ₄ in 70% methanol pH: 3	5×10^8 M- 7×10^6 M	3×10^{-8} M		[27]
VD ₃	Elektrot: BSA/Ab-VD ₃ /Asp-Gd ₂ O ₃ NRs/ITO Teknik: DPV Elektrolit: PBS pH: 7	10–100 ng mL ⁻¹	0.1 ng/mL		[28]
VD ₃	Elektrot: CuNPs-NiNPs@reduced-fullerene-C60/GCE Teknik: SWV Elektrolit: LiClO ₄ in 60% ethanol	1.25–475 µM	0.0025 µM		[53]
VD ₃	Elektrot: Glassy Carbon Teknik: CV, EIS, SWV Elektrolit: 0.1 M LiClO ₄ pH: 7	0.00625 µM- 1.25 µM	0.00610 µM		[54]
VD ₃	Elektrot: Co-Ag/PANI-PPY/IL@GCE Kağıt elektrot Teknik: SWV Elektrolit: 39.8 ml LiClO ₄ pH: 7	0.0125–22.5 µM 0.025–0.125 µM	0.0073 µM- 0.015 µM		[55]
VD ₃	Elektrot: BSA/Ab-25(OH)D ₃ /EDC-NHS/GCN-b-CD@Au/GCE Teknik: EIS, DPV	0.1–500 ng/ml	0.01–0.025 ng/mL		[56]

Tablo 1.b. D vitamini tespitine yönelik elektrokimyasal sensörlerin özeti (2018-2022)

Vitamin	Method	Doğrusal Aralık	LOD	Şematik	Ref
VD ₃	Elektrot: Au-µE/MU: MUA/EDC-NHS/GQD Au/Aptamer Elektrolit: PBS pH: 7	1 – 500 nM	0.70 nM		[57]
VD ₃	Elektrot: Unmodified glassy carbon Techniques: SWV Elektrolit: 0.05 mol/L solution of H ₂ SO ₄	1.25-105 µM	0.24- 0.73 µM		[58]
VD ₃	Elektrot: Boron-doped diamond electrode Teknik: SWV Elektrolit: in 0.02 mol dm ⁻³ %50 etanol içinde hazırlanan Britton-Robinson tamponu	2 -200 µM	0.17 µM		[59]
VD ₃	Elektrot: Acid treated-MWCNT/GCE Teknik: EIS, CV Elektrolit: PBS pH:7	20-350 µM	9.3 µM		[60]
VD ₃	Elektrot: NCNT/GCE Teknik: EIS, CV pH: 7	0-9 nM	16 pM		[61]
VD ₂	Elektrot: Fe ₃ O ₄ - CHIT/ITO Teknik: PV pH: 7	10-100 ngmL ⁻¹	2.46 ng. mL ⁻¹		[63]
VD ₂	Elektrot: BSA/AbVD ₂ /CD-CH/ITO Teknik: DPV Elektrolit: PBS	10-50 ng mL ⁻¹	1.35 ng mL ⁻¹		[64]

