



Quartz Crystal Microbalance (QCM) Tabanlı Sensör ile Glikoz Seviyelerinin Ölçülmesi Measurement of Glucose Levels with Quartz Crystal Microbalance (QCM) Based Sensor

Evin Şahin Sadık¹, Hamdi Melih Saraoğlu¹, Mehmet Ali Ebeoğlu¹, İlke Gürol², Fatma Emel Koçak¹,
¹Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, Türkiye
(evin.sahin, hmelihsaraoglu, mali.ebeoglu, femel.kocak@dpu.edu.tr
²Tübitak Marmara Araştırma Merkezi, Malzeme Enstitüsü, Kocaeli, Türkiye
ilke.gurol@tubitak.gov.tr

Özetçe— Quartz Crystal Microbalance (QCM) tabanlı sensörler ile gaz ve sıvı ortamlarda gerçekleştirilen algılama ve ölçüm yöntemleri son yıllarda yapılan sensör çalışmalarında gelişme gösteren bir uygulama olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışma, insan kan serumundan QCM sensör kullanılarak glikoz değerlerinin belirlenmesi için yapılacak çalışmalara temel teşkil etmek üzere gerçekleştirilmiştir. Çalışmada farklı oranlardaki glikoz katkılı saf sudan glikoz seviyelerinin ölçümünü gerçekleştirmek için bir QCM tabanlı sensör sistemi kullanılmıştır. Ölçümlere dair sonuçlar grafiklerle analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar QCM tabanlı sensörlerin glikoz değeri ölçümlerinde hassas, tekrarlanabilir ve güvenilir bir sensör uygulaması olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler — Quartz Crystal Microbalance, sensör, glikoz

Abstract— Sensing and measurement methods with Quartz Crystal Microbalance (QCM) based sensors draw attention as an improving application among studies in recent years. This study is carried out for to be basis of studies on glucose level measurement using human blood serum using QCM sensors. In this paper, measurements with QCM sensor system using pure water containing several levels of glucose samples are carried out. Measurement results are analyzed with plots. The obtained results show that QCM based sensors are sensitive, repeatable and reliable sensor applications for blood glucose measurements.

Keywords — Quartz Crystal Microbalance, sensor, glucose

I. GİRİŞ

Günümüzde diyabet bulaşıcı olmayan ve kronik hastalıklar sınıfında büyük oranda dikkati üzerine toplayan önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalarda 2015 yılında dünyada 415 milyon civarında diyabet hastası olduğu ve 2040 yılına kadar bu sayının 642 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir. Benzer şekilde ülkemizde günümüzde yaklaşık 6.339.000 kadar diyabet hastası olduğu bilinirken bu sayının 2040 yılında 10.649.000'ü bulacağı tahmin edilmektedir [1]. Hastalığın teşhis ve tedavi çalışmaları için kan glikozu değerlerinin doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesi ve sürekli gözlemlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu hedefe yönelik olarak kan

glikoz seviyelerinin belirlenmesinde sensör uygulamaları önemli rol oynamaktadır.

Analitik ve fiziksel kimya, tıbbi teşhis ve biyoteknoloji alanlarında, yüksek seçiciliğe ve hassasiyete sahip, gerçek zamanlı gözlemlene yeteneği olan, kullanıcı dostu, güvenilir ve küçük boyutlu sensör tekniklerine olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Sensör uygulamaları arasında Quartz Crystal Microbalance (QCM), düşük maliyeti, hızlı tepkisi, ölçüm hassasiyeti ile gaz ve sıvı tabanlı çalışmalarda öne çıkmaktadır.

Piezoelektrik quartz kristallerinin sensör uygulamalarında kullanımı 1960'lara kadar dayanmaktadır [2]. Literatürde ortaya konulan çalışmalarda sıvıların viskozite, yoğunluk gibi karakteristik özelliklerinin etkileşimde olduğu kristal sensörün titreşim frekansını değiştirdiği görülmüştür [3-6]. 2000'li yıllarla birlikte biyomedikal ve biyokimyasal alanlarda QCM üzerine yapılan sensör uygulamaları hız kazanmış ve farklı algılayıcı materyaller ile sensör kaplamaları gerçekleştirilerek sıvı ve gaz ortamlarda çeşitli kimyasalların algılanması deneyleri gerçekleştirilmiştir [7-12].

Bu çalışmada, farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış glikoz katkılı saf sudan alınan örneklerden glikoz parametresi, QCM tabanlı sensör ile algılanmıştır. Ölçüm sonuçları ile önerilen sensör sistemi yorumlanmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde QCM sensörlerin dayandığı teorik altyapı incelenmiş, üçüncü kısımda ise yapılan deneysel çalışma adımları açıklanmıştır. Son bölümde ise elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

II. QUARTZ CRYSTAL MICROBALANCE

Sensörler International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) tarafından, "kimyasal bir bileşiğe karşı verilen yanıtı optik, termal ya da elektriksel sinyallere dönüştüren cihazlar" olarak tanımlanmaktadır. Tüm sensörler iki bileşenli bir sistem olarak kabul edilebilir. Bu bileşenler, bağlama/tanıma elemanı ve sinyal dönüştürücü elemanıdır [13].

Sensör uygulamalarında kullanılan QCM ise ince bir AT-kesim quartz kristalinden oluşmaktadır ve

Biyosensörler

3. Gün / 29 Ekim 2016, Cumartesi

piezoelektrik özelliktedir. Kristalin üzerinde bulunan elektrotlara elektriksel güç uygulandığında piezoelektrik etkiden dolayı mekanik güç elde edilir ve quartz kristal bir osilatör devresi yardımı ile doğal frekansında rezonans üretir. Rezonans frekansı sensör yüzeyinde biriken kütleye bağlı olarak değişmektedir. Frekans ile sensör üzerinde biriken kütle arasındaki bağıntı Sauerbrey denklemi ile ifade edilmektedir [14].

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

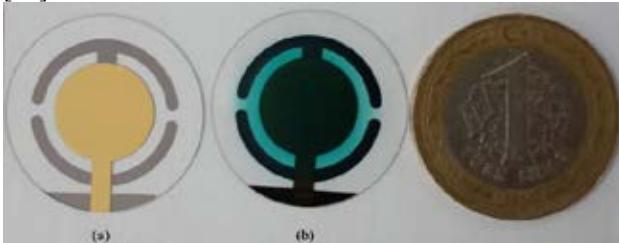
Denklemden f_0 temel rezonans frekansını, Δf frekans değişimini, Δm sensör yüzeyindeki kütle değişimini, A kristal yüzeyinin alanını, ρ_q quartz yoğunluğunu, μ_q ise kesme katsayısını göstermektedir. Sauerbrey denkleminde görüleceği üzere sensör yüzeyindeki kütle değişimi ile rezonans frekansındaki değişim arasında teorik olarak lineer bir ilişki bulunmaktadır [15, 16].

III. DENEYSEL DÜZENEK

A. Sensörlerin Hazırlanması

Denyde AT kesim, altın elektrotlu, 2.54 cm çaplı, 5 MHz quartz kristaller kullanılmıştır. Sensörün elektrotlarının temas noktaları kullanım kolaylığı açısından kristalin altında bulunmaktadır. Kullanılan QCM sensör Şekil 1(a)'de görülmektedir.

Sensörler kaplama işlemine hazırlanmak için öncelikle saf suyla temizlenmiş ve kuru havayla kurutulmuştur. Kaplama malzemesi olarak TÜBİTAK MAM Malzeme Enstitüsü Sensör Grubu'ndan ftalosiyanın temin edilmiş ve aseton içerisinde 1 mg/ml oranında çözündürülmüştür. Hazırlanan çözelti, havasız ortam kabininde sensörlerin üzerine jet sprey yöntemi kullanılarak kaplanmıştır. Kaplanmış QCM sensörü Şekil 1(b)'de görülmektedir. Kaplama işlemi esnasında QCM frekansı eş zamanlı olarak takip edilerek frekans kayması gözlemlenmiş ve istenilen frekans kayması miktarı elde edildiğinde kaplama sistemi durdurulmuştur. Kaplama malzemesinin miktarı, QCM frekansını 5 kHz kaydıracak şekilde belirlenmiştir. Optimum sensör hassasiyeti 5 kHz kaplama kalınlığı civarında elde edildiği literatürde belirtilmiştir [17].



Şekil 1: (a) Kaplamasız QCM Sensör (b) Kaplanmış QCM Sensör

Kaplama katmanının homojen yapıda olduğu Şekil 2'de görülmektedir. Sensörler bir gece boyunca 50 °C'de

fırınlanarak, kaplama katmanındaki çözücü kalıntıları giderilmiştir.



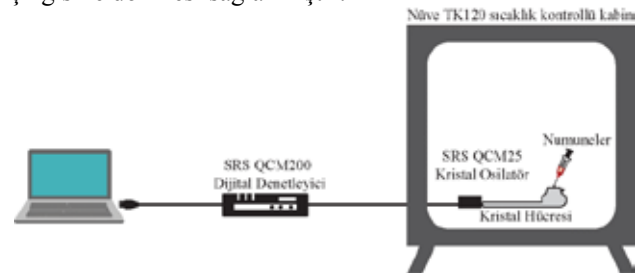
Şekil 2: Kaplanmış sensörün elektron mikroskobu altındaki yüzey fotoğrafı

B. Numuneler

Deneyler için 9 farklı konsantrasyonda glikoz/saf su çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltiler 1 litre saf su içerisinde 10 mg'dan 90 mg'a kadar 10'ar mg aralıklara glikoz çözündürülerek elde edilmiştir.

C. Deney Düzenegi

Ölçümlerde kullanılan deney düzeneği Şekil 3'de görülmektedir. Deneyde QCM ölçüm cihazı olarak SRS QCM200 (SRS – Stanford Research Systems Inc., ABD) bir tane QCM sensör için kullanılmıştır. Cihaz kristal hücresi içerisine yerleştirilen 5 MHz AT kesim kristalin frekansını ve direncini ölçmektedir. Kristal yüzeyinde biriken kütleye lineer olarak rezonans frekansı değişmektedir. Kristal hücreye mikro pipet yardımı ile enjekte edilen numuneler, kristalin rezonans frekansını değiştirmiş, bu değişim eş zamanlı olarak kaydedilmiştir. Deneyde çeşitli oranlarda hazırlanan glikoz/saf su çözeltileri kristal hücredeki QCM sensöre peşi sıra uygulanmıştır. Her bir ölçümden sonra QCM sensöre 20 dakika saf su uygulanarak sensör tepkisinin referans çizgisine dönmesi sağlanmıştır.



Şekil 3: Ölçümlerde kullanılan deney düzeneği

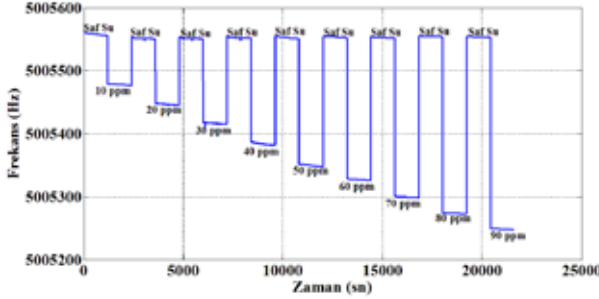
IV. ÖLÇÜM SONUÇLARI

Farklı konsantrasyonlarda glikoz/saf su çözeltileri ile gerçekleştirilen deneye ait sensör cevabı Şekil 4'te verilmiştir. Çözeltiler ile yapılan ölçümlerden sonra saf su enjekte edilerek gerçekleştirilen her temizleme işleminde sensör referans frekans değerine dönmektedir. Ayrıca

Biyosensörler

3. Gün / 29 Ekim 2016, Cumartesi

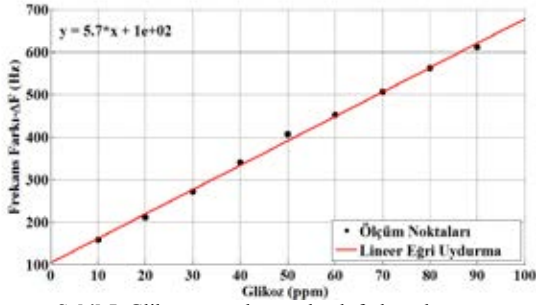
Şekil 4'ten görüleceği üzere glikoz yoğunluğuna bağlı olarak sensör üzerinde biriken kütle ile doğru orantılı şekilde sensör frekansında kayma gerçekleşmektedir.



Şekil 4. Glikoz/saf su çözeltileri ile yapılan deneyin sensör cevabı

Şekil 5'te ise sensör frekansındaki kayma miktarlarının farklı konsantrasyonlardaki glikoz değerlerine göre değişimi görülmektedir. Eğri uydurma yöntemi ile elde edilen grafik sensörün lineer tepki verdiğini göstermektedir. Sensör hassasiyetine ait eğrinin denklemi (2)'deki gibidir.

$$y = 5.7x + 1 \times 10^2 \quad (2)$$



Şekil 5. Glikoz yoğunluğuna bağlı frekans kayması

V. SONUÇ

Bu çalışmada farklı konsantrasyonlardaki glikoz katkılı saf sudan glikoz seviyelerinin ölçümünü gerçekleştirmek için bir QCM tabanlı sensör sistemi kullanılmıştır. Bu sistem ile hassas, güvenilir ve tekrarlanabilir ölçümlerin elde edilmesi hedeflenmiştir. Çalışmada, 10-90 ppm aralığında 10 ppm aralıklarla 9 farklı glikoz/saf su çözeltisi kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmiş ve QCM sensörün frekans kayması gözlemlenmiştir. Yapılan deneyle glikoz miktarına bağlı olarak lineer bir sensör cevabı elde edilmiştir. Sensörün rezonans frekansının glikoz miktarına bağlı kayması 5.7 Hz/ppm eğime sahiptir.

Bu sonuçların ışığında QCM sensör sistemlerinin glikoz değerini belirlemede uygun bir ölçüm tekniği olabileceği görülmektedir. Bu noktadan hareketle gelecek çalışmalarda, QCM sensör kullanılarak insan kan serumundan glikoz değerlerinin belirlenmesi hedef alınacaktır.

VI. TEŞEKKÜR

Sensörlerin hazırlanması aşamasındaki desteklerinden dolayı TÜBİTAK MAM Malzeme Enstitüsü Sensör Grubu'na teşekkür ederiz. Bu çalışma Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeleri birimi tarafından desteklenmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] J. da Rocha Fernandes, K. Ogurtsova, U. Linnenkamp, L. Guariguata, T. Seuring, P. Zhang, *et al.*, "IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 117, pp. 48-54, 7// 2016.
- [2] W. H. King, "Piezoelectric Sorption Detector," *Analytical Chemistry*, vol. 36, pp. 1735-1739, 1964/08/01 1964.
- [3] P. L. Konash and G. J. Bastiaans, "Piezoelectric crystals as detectors in liquid chromatography," *Analytical Chemistry*, vol. 52, pp. 1929-1931, 1980/10/01 1980.
- [4] K. K. Kanazawa and J. G. Gordon, "Frequency of a quartz microbalance in contact with liquid," *Analytical Chemistry*, vol. 57, pp. 1770-1771, 1985/07/01 1985.
- [5] K. Keiji Kanazawa and J. G. Gordon, "The oscillation frequency of a quartz resonator in contact with liquid," *Analytica Chimica Acta*, vol. 175, pp. 99-105, 1985/01/01 1985.
- [6] S. J. Martin, V. E. Granstaff, and G. C. Frye, "Characterization of a quartz crystal microbalance with simultaneous mass and liquid loading," *Analytical Chemistry*, vol. 63, pp. 2272-2281, 1991/10/01 1991.
- [7] T.-J. Cheng, T.-M. Lin, T.-H. Wu, and H.-C. Chang, "Determination of heparin levels in blood with activated partial thromboplastin time by a piezoelectric quartz crystal sensor," *Analytica Chimica Acta*, vol. 432, pp. 101-111, 3/22/ 2001.
- [8] H. Huang, J. Zhou, S. Chen, L. Zeng, and Y. Huang, "A highly sensitive QCM sensor coated with Ag+-ZSM-5 film for medical diagnosis," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 101, pp. 316-321, 7/15/ 2004.
- [9] T.-Y. Lin, C.-H. Hu, and T.-C. Chou, "Determination of albumin concentration by MIP-QCM sensor," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 20, pp. 75-81, 7/30/ 2004.
- [10] H. M. Saraoglu and M. Kocan, "Determination of Blood Glucose Level-Based Breath Analysis by a Quartz Crystal Microbalance Sensor Array," *IEEE Sensors Journal*, vol. 10, pp. 104-109, 2010.
- [11] L. Muller, H. Sinn S Fau - Drechsel, C. Drechsel H Fau - Ziegler, H.-P. Ziegler C Fau - Wendel, H. Wendel Hp Fau - Northoff, F. K. Northoff H Fau - Gehring, *et al.*, "Investigation of prothrombin time in human whole-blood samples with a quartz crystal biosensor," *Anal. Chem.*, vol. 82, p. 6, 15.01.2010 2010.
- [12] D. D. Erbahar, M. Harbeck, G. Gümüş, I. Gürol, and V. Ahsen, "Self-assembly of phthalocyanines on quartz crystal microbalances for QCM liquid sensing applications," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 190, pp. 651-656, 1// 2014.
- [13] A. Rasooly, "Biosensor technologies," *Methods*, vol. 37, pp. 1-3, 2005.
- [14] G. Sauerbrey, "Verwendung von Schwingquarzen zur Wägung dünner Schichten und zur Mikrowägung," *Zeitschrift für Physik*, vol. 155, pp. 206-222, 1959.
- [15] M. V. Voinova, M. Jonson, and B. Kasemo, "'Missing mass' effect in biosensor's QCM applications," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 17, pp. 835-841, 10// 2002.



TIPTEKNO'16

TIP TEKNOLOJİLERİ KONGRESİ

27-29 Ekim 2016
IC Hotel Santai Family Resort, Antalya



Biyosensörler

3. Gün / 29 Ekim 2016, Cumartesi

- [16] J. Kankare, "Sauerbrey Equation of Quartz Crystal Microbalance in Liquid Medium," *Langmuir*, vol. 18, pp. 7092-7094, 2002/09/01 2002.
- [17] M. Harbeck, D. D. Erbahar, I. Gürol, E. Musluoğlu, V. Ahsen, and Z. Z. Öztürk, "Phthalocyanines as sensitive coatings for QCM sensors operating in liquids for the detection of organic compounds," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 150, pp. 346-354, 9/21/ 2010.