

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BNP PROTEİNİ TESPİTİ İÇİN ALAN ETKİLİ BİYOSENSÖR
PLATFORMU TASARIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALEYNA AKÇAY

DENİZLİ, HAZİRAN - 2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI



BNP PROTEİNİ TESPİTİ İÇİN ALAN ETKİLİ BİYOSENSÖR
PLATFORMU TASARIMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALEYNA AKÇAY

DENİZLİ, HAZİRAN - 2022

Bu tez çalışması “TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB)” tarafından 2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı ile ve Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2021FEBE036 nolu proje ile desteklenmiştir.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

ALEYNA AKÇAY

ÖZET

BNP PROTEİNİ TESPİTİ İÇİN ALAN ETKİLİ BİYOSENSÖR PLATFORMU TASARIMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALEYNA AKÇAY

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. CUMHUR GÖKHAN ÜNLÜ)

DENİZLİ, HAZİRAN - 2022

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında çoğu ülkede önde gelen ölüm nedenidir ve hastalığın en önemli klinik belirtilerinden biri Kalp Yetmezliği (KY). Halen KY'den şüphelenilen hastalara tıbbi öykü, fizik muayene, elektrokardiyogram (EKG) ve kan testleri de dâhil olmak üzere tanı ve değerlendirme yapılmaktadır. KY sırasında kalp tarafından salgılanan bir protein olan Beyin Natriüretik Peptid (BNP), kardiyak bir hormondur ve KY durumunda önemli bir biyo belirteçtir. Hâlihazırda kullanılmakta olan kan testleri ile tespit edilmektedir. Bununla birlikte, çoğu test, merkezi bir laboratuvar ortamında yapılmaktadır ve 90-120 dakikalık bir geri dönüş süresine sahiptir. Bu kısıtlamalardan ötürü KY'nin değerlendirilmesinde hekimi yönlendirecek pratik bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. KY sırasında kalp tarafından salgılanan bir protein olan, BNP proteininden oluşan ve BNP'ye kıyasla daha uzun yarı ömre sahip olan NT-proBNP'nin az miktarda kan örneği üzerinden hassas ve hızlı sonuç verebilen bir biyosensör tasarımı oluşturulması, KY hastaları adına hayati önem taşımaktadır. Grafen tabanlı alan Alan Etkili Transistör (GFET) temelli biyosensörler, potansiyel olarak düşük maliyet, yüksek hassasiyet ve özgüllük ile hızlı, etiketsiz, elektriksel olarak algılama yapabilmeleri nedeniyle belirtilen kriterleri karşılama potansiyelindedir. Bu tez çalışmasında Fotolitografi ve Electrone Beam Lithography (EBL) yöntemleri kullanılarak Alan Etkili Transistör (FET) yapılı biyosensör platformları tasarlanmıştır. Kimyasal Buhar Biriktirme (CVD) Yöntemi ve Eksfoliasyon Yöntemi ile elde edilen 2 boyutlu grafen nanomalzemesi, çeşitli kimyasal metotlar kullanılarak bu elektrot yapılarına transfer edilerek, GFET biyosensör platformları elde edilmiştir. Elde edilen biyosensör platformlarının yapısal ve elektriksel karakterizasyonları (kuru ve sıvı koşullarda, back ve top gate konfigürasyonlarında) yapılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Kalp Yetmezliği, Beyin Natriüretik Peptid, Biyosensör, Grafen Alan Etkili Transistör

ABSTRACT

A FIELD EFFECT BIOSENSOR PLATFORM DESIGN FOR BNP PROTEIN DETECTION

MSC THESIS

ALEYNA AKÇAY

**PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
BIOMEDICAL ENGINEERING**

(SUPERVISOR:ASSOC. PROF. DR. CUMHUR GOKHAN UNLU)

DENİZLİ, JUNE 2022

Heart Failure (HF) is one of the most common clinical presentations of cardiovascular disease and is the leading cause of death in most cases. Medical history, physical examination, electrocardiogram, and blood tests are used to diagnose and evaluate patients who are suspected of having heart failure worldwide. Brain Natriuretic Peptide (BNP) is a cardiac hormone and an important biomarker in HF. It is a protein that is produced by the heart during heart failure. Currently, blood tests are utilized to detect it. These tests are conducted in a central laboratory setting and take 90-120 minutes to complete. On a limited amount of blood samples, HF patients must develop a sensitive and quick biosensor design for NT-proBNP. It is a protein released by the heart during HF, comprises BNP protein, and has a longer half-life than BNP. Due to their capacity to provide quick, label-free electrical sensing with possibly low cost, high sensitivity, and specificity, graphene-based field Field-Effect Transistor-based (GFET) biosensors have the potential to meet specified criteria. Photolithography and Electron Beam Lithography were used to construct biosensor platforms as a Field Effect Transistor structure. To make GFET biosensors, the 2-dimensional graphene nanomaterial was synthesized by Chemical Vapor Deposition and Exfoliation Methods and then transformed into these electrode structures. The designed biosensor platforms were evaluated structurally and electrically (in dry and liquid conditions, including back and top gate configurations).

KEYWORDS: Heart Failure, Brain Natriuretic Peptide, Biosensor, Graphene Field Effect Transistor

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	ix
SEMBOL LİSTESİ	x
ÖNSÖZ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. YARI İLETKENLİK	5
2.1 Katkılı Yarı İletkenlik	6
2.1.1 n-tipi Katkılı Yarı İletkenlik	6
2.1.2 p-tipi Katkılı Yarı İletkenlik	8
2.2 Yarı İletken Cihazlar	9
2.2.1 p-n Doğrultma Birleşimi	9
2.3 Transistörler.....	11
2.3.1 BJT (Bipolar Junction Transistör) Transistörler	12
2.3.2 FET (Field Effect Transistors).....	13
2.3.2.1 JFET(Junction Field Effect Transistor).....	14
2.3.2.2 MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor)	15
.....	15
3. GRAFEN ALAN ETKİLİ TRANSİSTÖR (GFET) TEMELLİ	
BİYOSENSÖRLER	18
3.1 Grafen Malzemesi	20
3.1.1 Grafen Sentez Yöntemleri	23
3.1.2 Raman Spektroskopisi	27
3.2 Grafen Alan Etkili Transistörler (GFET)'in Geliştirilmesi	31
3.2.1 Back-Gate (Arka Geçitli) GFET	36
3.2.2 Liquid-Gate (Sıvı Geçitli) GFET	37
4. YÖNTEM.....	40
4.1 Termal Oksidasyon Yöntemi ile Silisyum Alt taşların Geliştirilmesi	40
4.2 Elektrot Yapılarının Geliştirilmesi	41
4.2.1 Electron Beam Litografi (EBL) Yöntemi ile Interdigitated	
Elektrotların Geliştirilmesi	42
4.2.2 UV-Litografi Yöntemi ile Elektrot Yapılarının Geliştirilmesi	44
4.3 Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi (CVD) ile Grafen Sentezlenmesi ve	
Transfer İşlemleri	46
4.3.1 Demir Nitrat Solüsyonu Kullanılarak Metal Elektrotlar Üzerine	
Grafen Transferi.....	47
4.3.2 Amonyum Persülfat Solüsyonu Kullanılarak Metal Elektrotlar	
Üzerine Grafen Transferi	49
4.4 Sıvı Elektriksel Ölçümler için Elektrot Pasivasyon İşlemi	51
4.5 GFET Yüzeyinin Reseptör Biyomoleküllerin Tutunması için	
Modifikasyonu.....	52
4.6 Eksfoliasyon Yöntemi ile Grafen Elde Edilmesi ve Elektrot Tasarımı	52

4.6.1	Electron Beam Litografi (EBL) Yöntemi ile Elektrotların Geliştirilmesi.....	54
5.	BULGULAR	56
5.1	Raman Spektroskopisi	56
5.1.1	Demir Nitrat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Malzemesinin Raman Analizi.....	57
5.1.2	Amonyum Persülfat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Malzemesinin Raman Analizi.....	59
5.1.3	Eksfoliasyon Yöntemi ile Elde edilen Grafen Malzemesinin Raman Analizi.....	61
5.2	Elektriksel Ölçümler.....	62
5.2.1	Demir Nitrat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Elektrotların Elektriksel Karakterizasyonu.....	63
5.2.2	Amonyum Persülfat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Elektrotların Elektriksel Karakterizasyonu.....	67
5.2.3	Eksfoliasyon Yöntemi ile Elde Edilen Grafen Elektrotların Elektriksel Karakterizasyonu.....	68
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7.	KAYNAKLAR.....	72

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: BNP ve NT-proBNP proteini sentezi şematik gösterimi (HyTest Technotes 2019).	2
Şekil 1.2: GFET Temelli bir biyosensör platformunun şematik gösterimi.	4
Şekil 2.1: a) Yalıtkan, b) Yarıiletken, c) İletken malzemeler için Enerji-Band Diyagramı şematik gösterimi (diyot.net 2020).	5
Şekil 2.2: Saf Silisyum (Si), Antimon (Sb), Bor (B) atomlarının temel hal elektron dizilimleri ve Silisyum atomunun n-tpi ve p-tipi yarıiletken olarak katkılanma durumlarının şematik gösterimi (Bilsenbesergil 2020). 7	
Şekil 2.3: Silisyum yongalar üzerine tasarlanan transistör temelli biyosensör platformları (Graphenea 2022).	9
Şekil 2.4 : p ve n tipi malzemelerden oluşan bir doğrultucunun (Diyod) şematik gösterimi a) Herhangi bir öngerilim uygulanmaması durumu b) İleri öngerilim (düz bias) uygulanması durumu ve c) Ters öngerilim (ters bias) uygulanması durumu.	10
Şekil 2.5: İleri ve ters öngerilim için akım gerilim grafiği ve kırılma olayının gösterimi (Callister ve Rethwisch 2009).	11
Şekil 2.6 : Transistör çeşitlerinin gösterimi.	12
Şekil 2.7 : Bir p-n-p tipi transistörü için, elektron ve hole hareketinin dağılımları ve yönlerinin a) potansiyel uygulanmadığı durumda ve b) bir potansiyel uygulanması durumundaki hareketliliğinin şematik gösterimi (Callister ve Rethwisch 2009).	12
Şekil 2.8: Bir p-n-p tipi transistörünün yapısının şematik gösterimi, voltaj amplifikasyonunu, giriş ve çıkış voltajı-zaman karakteristiğinin devresinin şematik diyagramı (Callister ve Rethwisch 2009).	13
Şekil 2.9 : n-tipi ve p-tipi JFET şematik gösterimi (Karteri 2015).	14
Şekil 2.10 : İdeal bir MOSFET'in uygulanan V_{GS} voltaj değerlerine karşılık sergilediği a) birikim, b) tükenme ve c) tersine çevirme davranışlarının şematik gösterimi (Lowe 2016).	16
Şekil 3.1: Grafen alan etkili biyosensör (GFET) şematik gösterimi (Graphenea 2022).	20
Şekil 3.2: Karbon allotroplarının şematik gösterimi: Grafit (3D), Grafen (2D), Karbon Nanotüp (1D), Fulleren (0D) ve Elmas (3D). (Giubileo 2018).	21
Şekil 3.3: Grafen Dirac noktası ve Brillouin bölgesindeki K ve K' noktaların şematik gösterimi (Forsyth ve diğ. 2017).	22
Şekil 3.4: Bir analit ile grafen temelli bir FET'in transfer eğrisinde herhangi bir değişikliğe neden olabilecek faktörlerin şematik gösterimi (Forsyth ve diğ. 2017).	22
Şekil 3.5: Eksfoliasyon yöntemi ile grafen yapılarının elde edilmesi ve polimer bant üzerinden alınan mikroskop görüntüsü (Parobek ve diğ. 2016).	23
Şekil 3.6: Kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile bakır altaş üzerinde grafen oluşumunun şematik gösterimi (Yıldız 2016).	24
Şekil 3.7: Kimyasal buhar biriktirme işleminden sonra bakır yüzey üzerinden grafen transfer edilmesinin şematik gösterimi (Ishigami 2018).	25

Şekil 3.8: Grafen, Grafen Oksit (GO) ve İndirgenmiş Grafen Oksit (rGO) kafes yapıları şematik gösterimi (Rayal 2018).	26
Şekil 3.9: Rayleigh bandı ile temsil edilen elastik olarak saçılan fotonların ve Stokes ve anti-Stokes kayması ile temsil edilen elastik olmayan saçılan fotonların emisyonunun izlediği sanal bir enerji durumuna uyarılmış bir elektronun diyagramı. Düz ve kesikli yatay çizgiler, sırasıyla elektronik zemin ve sanal uyarılmış durumlardaki titreşim enerji seviyelerini temsil eder (Parobek ve diğ. 2016).	28
Şekil 3.10: Grafen yapısına ait Raman Spektrumu ve bu yapıya spesifik pikler (Wall 2019).	29
Şekil 3.11: Cu (111) alanı ve Cu (100) alanı sınırına yakın büyütülmüş grafen filmin Raman haritalama analizi. (a) CVD büyümesinden sonra Cu (111) ve Cu (100) alanlarından oluşan Cu yüzeyinin optik mikroskop görüntüsü. Siyah noktalar, Raman spektrumlarının araştırıldığı noktalar. (b) (a)'nın işaretli bölgesinde D bandı yoğunluğunun Raman haritalaması. (c) 2D ve G bandının yoğunluk oranı dikkate alınarak katman sayısının analizi. (d) (c)'nin işaretli bölgelerinin (kırmızı ve siyah kutu) ayrıştırılmış Raman spektrumları. Haritalanan bölgenin boyutu 60 mm 60 mm'dir. Spot boyutu 1 mm 1 mm olan Raman lazer 2 mm hareket ettirilir (Kim ve diğ. 2013).	31
Şekil 3.12: Grafen yüzey özelliklerinin biyokimyasal tespit için GFET'ler üzerinde şematik gösterimi (Zhang ve diğ. 2019).	33
Şekil 3.13: Yalnızca grafenden ve PBASE ile modifikasyondan 4 saat sonra alınan I-V eğrileri (Wang ve diğ. 2020).	34
Şekil 3.14: FET biyosensörü için VDS=100 mV'de sırasıyla Pt NPs, anti-BNP immobilizasyonu ve BNP bağlanması ile elde edilen transfer eğrileri (Lei ve diğ. 2017).	35
Şekil 3.15: Bir arka geçitli GFET'in şematik gösterimi.	36
Şekil 3.16: Bir sıvı geçitli GFET'in şematik gösterimi.	37
Şekil 3.17: Sıvı geçitli bir GFET'in tespit prensibi şematik gösterimi (Zhang ve diğ. 2019).	38
Şekil 3.18: Üst kısım, -0,4 ve 0,6 V arasında bir Vref işlemi altında elektrokimyasal döngülerden sonra bir GFET levha iletkenliğinin grafiğini gösterir. Alt kısım, elektrokimyasal döngüden önce (gri çizgi), ilk elektrokimyasal döngü sırasında (çizgi ve ok yeşil) ve beş kez ve on kez elektrokimyasal döngüden sonra (mavi ve kırmızı çizgi ve ok) (Vref) eğrilerini gösterir. Hem delik hem de elektron taşıyıcıları, $\approx 1100 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ taşıyıcı hareketliliği ile simetrik ambipolar davranışı temsil eder (Zhang ve diğ. 2019).	39
Şekil 4.1: Lift-off aşamasına ait görseller.	41
Şekil 4.2: Litografi işlemleri sırasında kullanılan elektrot tasarımları (I-50 μm , II-100 μm , III-150 μm , IV-200 μm kanal aralığı).	41
Şekil 4.3: Raith E-Line EBL sistemlerine ait cihaz ile tamamlanan EBL işlemlerine ait görseller.	42
Şekil 4.4: Development işlemi.	43
Şekil 4.5: Development aşaması ardından 50 μm ve 100 μm kanal genişliğine sahip elektrot yapılarının optik mikroskop görüntüsü.	43
Şekil 4.6: Metal biriktirme işlemini ardından uygulanan Lift-Off işlemine ait görseller.	44

Şekil 4.7: Lift-off işlemi ardından 50 µm ve 100 µm kanal genişliğine sahip elektrot yapılarının optik mikroskop görüntüsü.	44
Şekil 4.8: SUSS markasına ait UV-Litografi sistemleri ve bu işlemler için hazırlanan maske tasarımı.	44
Şekil 4.9: UV-Litografi işlemi sonunda elde edilen biyosensör platformları. ...	46
Şekil 4.10: Kimyasal Buhar Biriktirme (CVD) sistemi, b) CVD sistemi ile grafen sentezinin şematik gösterimi.	47
Şekil 4.11: CVD sisteminde kullanılan Cu folyonun a) İşlem öncesi ve b) İşlem sonrası optik mikroskop görüntüsü.	47
Şekil 4.12: Demir nitrat solüsyonu ile yapılan grafen transferi işlemine ait görseller a) PMMA ile kaplanan Cu folyolar b) Demir nitrat solüsyonu içerisine bırakılan Cu folyolar c) Demir nitrat solüsyonu içerisine bırakılan Cu folyoların yaklaşık 2 saat sonraki görüntüsü d) Demir nitrat solüsyonu içerisine bırakılan Cu folyoların 24 saat sonraki görüntüsü e) HCl solüsyonu ile yıkanma süreci f-h) DI-Su ile yıkanma işlemine ait görüntüler.	48
Şekil 4.13: CVD Grafen/PMMA yapısının 50 µm genişliğe sahip elektrot yüzeyine a) transfer işleminin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü b) PMMA'ın yüzeyden temizlenmesinin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü.	49
Şekil 4.14 : a) EBL yöntemi ile elde edilen 100µm kanal genişliğine sahip elektrotlara ait 5x büyütme oranında alınmış optik mikroskop görüntüsü ve b) elektrotlar üzerine grafen transfer işlemi ardından 5x büyütme oranında alınmış optik mikroskop görüntüsü.	49
Şekil 4.15: APS Solüsyonu ile grafen transferi aşamalarına ait görüntüler.	50
Şekil 4.16: CVD Grafen/PMMA yapısının 3 µm genişliğe sahip elektrot yüzeyine a) transfer işleminin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü b-c) PMMA yapısının yüzey üzerinden temizlenmesinin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü.	50
Şekil 4.17 : Elektrot pasivasyon işlemleri şematik gösterimi.	51
Şekil 4.18: 100 µm kanal genişliğine sahip elektrotlar üzerine yapılan elektrot pasivasyon işleminden sonra 5x büyütme oranında alınmış optik mikroskop görüntüleri.	52
Şekil 4.19: Exfoliasyon yolu ile grafen elde edilmesi ve Si/SiO ₂ alttaşlar üzerine transfer edilmesine ait görüntüler.	53
Şekil 4.20 : Eksfoliasyon yolu ile elde edilmiş grafen yapısının Si/SiO ₂ alttaş üzerinde 100x büyütme oranında çekilmiş mikroskop görüntüsü.	53
Şekil 4.21: Raith150 sistemleri ile tamamlanan EBL sürecine ve development işlemine ait görüntüler.	54
Şekil 4.22: Development işlemi sonrası 50x büyütme oranında ve lift-off işlemi sonrasında çekilmiş 50x ve 100x büyütme oranlarında alınmış mikroskop görüntüleri.	55
Şekil 5.1 : Horiba Raman Spektroskopi sistemi.	56
Şekil 5.2 : Fe(NO ₃) ₃ çözeltisi kullanılarak 100 µm kanal genişliğine sahip elektrotlara transfer edilen CVD grafen malzemesine ait Raman Spektroskopi.	57
Şekil 5.3 : Fe ₃ NO ₂ çözeltisi kullanılarak, 50µm kanal genişliğine sahip elektrotlara transfer edilen CVD grafen malzemesine ait Raman Spektroskopi ölçümüne ait haritalandırılmış ölçüm grafiği.	58

Şekil 5.4: Fe ₃ NO ₂ çözeltisi kullanılarak, 100µm kanal genişliğine sahip elektrotlara transfer edilen CVD grafen malzemesine ait Raman Spektroskopi ölçümüne ait haritalandırılmış ölçüm grafiği.	59
Şekil 5.5 : CVD Yöntemi ile sentezlenen, 3 µm kanal genişliğine sahip elektrotlara APS Solüsyonu kullanılarak transfer edilen grafen malzemesinin Raman Spektroskopi ölçümüne ait grafik.	60
Şekil 5.6 : CVD Yöntemi ile sentezlenen, 3 µm kanal genişliğine sahip elektrotlara APS Solüsyonu kullanılarak transfer edilen grafen malzemesinin Line-Mapping yöntemi kullanılarak alınan Raman Spektroskopi ölçümüne ait grafik.	61
Şekil 5.7: Exfoliasyon yöntemi ile transfer edilen grafene ait Raman Spektroskopi grafiği.	61
Şekil 5.8: SUSS markasına ait probe station sistemi ve bu sistem ile yapılan elektriksel ölçümlere ait görseller.	63
Şekil 5.9 : Sıvı geçitli GFET ölçümlerine ait görseller ve bu ölçümlerde kullanılan probe station sistemleri.	63
Şekil 5.10 : CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 50µm kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen output eğrileri.	64
Şekil 5.11: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 50µm kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen transfer eğrileri.	64
Şekil 5.12: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 100µm kanal genişliğine sahip elektrotlardan alınan transfer ve output eğrileri.	65
Şekil 5.13: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 50µm ve 100µm kanal genişliğine sahip elektrotlardan alınan transfer eğrilerinin farklı VDS değerlerinde karşılaştırılmasına ait grafikler.	65
Şekil 5.14: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 100µm kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen VDS =0.5V değerinde DI-Su, 1xPBS ve 0.01xPBS çözeltileri ile top-gate konfigürasyonunda alınan transfer eğrileri.	66
Şekil 5.15: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 100µm kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen VDS =0.25V, VDS =0.5V ve VDS = 1V, değerinde 0.01xPBS çözeltisi ile top-gate konfigürasyonunda alınan transfer eğrileri.	67
Şekil 5.16: 3 µm kanal genişliğine sahip elektroda ait output eğrileri.	68
Şekil 5.17: 3 µm kanal genişliğine sahip elektroda ait transfer eğrileri.	68
Şekil 5.18: Eksfoliasyon yöntemi ile elde edilen grafen üzerine tasarlanmış, 2 µm kanal genişliğine sahip elektroda ait output eğrileri.	69
Şekil 5.19: Eksfoliasyon yöntemi ile elde edilen grafen üzerine tasarlanmış, 2 µm kanal genişliğine sahip elektroda ait transfer eğrileri.	69

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 5.1: APS Solüsyonu kullanılarak transfer edilen grafen malzemesinin Raman Spektroskopi ölçümlerinden elde edilen D,G ve 2D piklerinin pozisyonları, I_{2D}/I_G ve I_D/I_G oranları.....	60
---	----

SEMBOL LİSTESİ

°C	: Santigrat
0D	: Sıfır boyutlu
1D	: Bir boyutlu
2D	: İki boyutlu
3D	: Üç boyutlu
APS	: Amonyum persülfat
APTES	: 3-aminopropiltrioksisilan
Ar	: Argon
As	: Arsenik
B	: Bor
BJT	: Bipolar junction transistör
BNP	: Brain natriüretik peptid
C	: Gate kapasitansı
C	: Cloumb
CB	: İletkenlik bandı
CDC	: Uluslararası Center for Disease Control
CH₄	: Metan
Cu	: Bakır
CVD	: Kimyasal buhar biriktirme
DI	: Deiyonize Su
e⁻	: Elektron
EBL	: Electrone Beam Litografi
ECL	: Elektrokemilüminesans
E_f	: Fermi Enerjisi
ELISA	: Enzime Bağlı İmmünosorban Testi
Fe₃NO₂	: Fe(III)nitratnonahidrat
FET	: Alan Etkili Transistör
FET	: Field effect transistor
Ga	: Galyum
Ge	: Germanyum
GFET	: Grafen Alan Etkili Transistör
GO	: Grafen oksit
H₂	: Hidrojen
HCl	: Hidroklorik asit
ID	: Drain akımı
IPA	: İzopronal
KY	: Kalp yetmezliği
L	: Gate uzunluğu
N₂	: Nitrojen
Ni	: Nikel
°K	: Kelvin
P	: Fosfor
PBASE	: 1-Pirebütrikasit N-hidroksisüksinimid Ester
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMMA	: Polimetilmetakrilat
PVD	: Fiziksel buhar biriktirme
rGO	: İndirgenmiş grafen oksit

s	:	Saniye
Sb	:	Antimon
Si	:	Silisyum
SiC	:	Silisyum karbür
SLG	:	Tek atomik tabaka grafen
SPR	:	Yüzey Plazmon Rezonans
V_B	:	Değerlik bandı
V_{bio}	:	Biyomoleküler potansiyel
V_D	:	Dirac voltajı
V_G	:	Uygulanan gate ön gerilimi
V_G	:	Gate voltajı
V_{TH}	:	Eşik gerilimi
W	:	Gate genişliği
ΔE	:	Titreşim enerji düzeyleri arasındaki fark
Mn	:	Elektron hareketliliği
π	:	pi

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösterici ve destek olan, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. C. Gökhan ÜNLÜ 'ye, sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Erasmus stajım sürecinde ekiplerinde yer aldığım. Dr. Artur Erbe önderliğinde çalışmalarımızı gerçekleştirdiğim HZDR Araştırma Merkezi-Nanoelektronik Bölümü üyelerine; bana her zaman tecrübelerini büyük bir sabırla aktaran, bu süreçte en büyük destekçim olan başta Phanish Chava, Zahra Fekri, Trang Anh Nguyen Le ve Kalliopi Mavridou olmak üzere tüm HZDR ekibime; ve ayrıca katkısı ile çalışmalarımı yönlendiren Dr. Hamza Cansever'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını hiç esirgemeyen, Biyo-Nano Malzeme Laboratuvarı ekibi olarak birlikte birçok başarıya imza attığımız tüm değerli ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan Biyomedikal Mühendisliği bölümündeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan başta sevgili annem, babam ve kardeşim olmak üzere tüm aileme ve sevdiklerime de sonsuz teşekkür ederim.

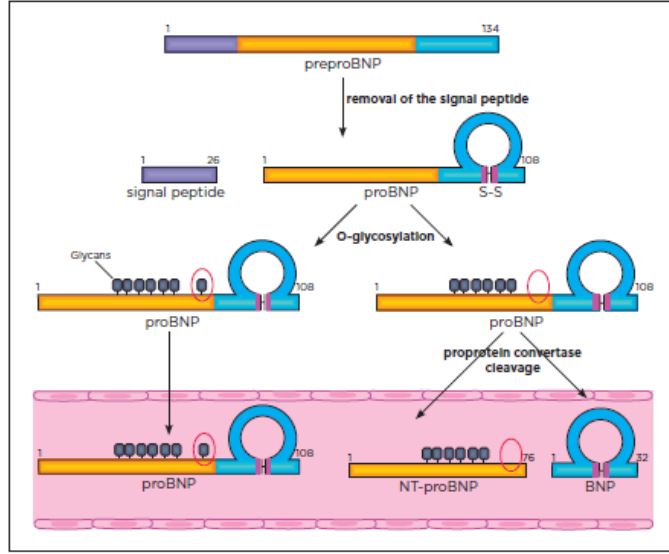
Ayrıca tez çalışmam sürecinde, 2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı kapsamında desteklenmesi ile katkıda bulunan TÜBİTAK'a teşekkürü borç bilirim.

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY), cinsiyet fark etmeksizin hastane başvurularının en sık alındığı, ciddi bir halk sağlığı problemidir. Uluslararası Center for Disease Control (CDC) verilerine göre 1999 yılında Dünya çapında kaydedilen verilere göre 3 milyon KY hastası bulunurken, 2030 yılında 5,7 milyona çıkması beklenmektedir. Ülkemizde KY' nin sıklığı konusunda kesin bir veri bulunmamakla birlikte, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve obezite gibi kalp yetersizliği ile seyreden hastalıkların prevalansı yüksek olduğu için KY sıklığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Hastalığın erken teşhisindeki gecikmeler ve tedavinin etkinliğinin değerlendirmesindeki yetersizlikler, organ hasarı ve son aşamada ölümlere sebep olmaktadır. Tüm bu olumsuz sonuçlarıyla birlikte tanısı oldukça önemli olan KY için en sık kullanılan yöntem ekokardiyografi yöntemidir (Can ve diğ. 2008). Bu yöntemin pratik uygulamaya sahip olmaması ve pahalı olması nedeniyle KY'nin değerlendirilmesinde pratik bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır.

KY'nin tanısında kullanılabilecek bir belirteç arayışı çalışmaları, 1988 yılında Sudoh ve ark.'nın, domuz beyninden salgılanan, Brain Natriüretik Peptid (beyinden salgılanan idrarla tuz atılımını sağlayan protein, BNP) adını verdikleri proteini tespit etmeleri ile hız kazanmıştır. Bu proteinin vücuttaki asıl kaynağının ventrikül olduğunun gösterilmesinin ardından, KY'nin tanısında kullanılabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır (Bayram 2012).

Takip eden çalışmalar, BNP'in kardiyak miyositlerce sentezlendiğini göstermiştir (Mogga ve diğ. 1994). Kalpteki ventrikül duvarları gerilmesindeki artış ile miyosit içinde sentezlenen preproBNP, 134 aminoasitten oluşur ve proBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ile ayrılır. Prekürsör molekülü olan pro-BNP, inaktif N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP) ve biyolojik aktif olan BNP'ye bölünür. Şekil 1'de şematik olarak belirtildiği gibi, proBNP 'nin parçalanması sonucu biyolojik aktif form BNP (C-terminal, 32 aminoasit) ile inaktif form N-terminal proBNP (NT-proBNP, 76 amino-asit) oluşur (Hall ve diğ. 2004).



Şekil 1.1: BNP ve NT-proBNP proteini sentezi şematik gösterimi (HyTest Technotes 2019).

Hayati değere sahip BNP ve NT-proBNP, kalp yetmezliğinin tespitinde yüksek tanı oranına sahip olduğuna dair birçok çalışmada literatürde yer almaktadır. (McDonough ve diğ. 2004; Mueller ve diğ. 1978).

Günümüzde klinik pratikte BNP'yi tespit etmek için floresan immünoanaliz yöntemi kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu test zaman alıcıdır (1-4,5 saat) ve floresan etiketler gerektirmektedir. Bu ölçümler, sonuç verme süresinin daha uzun olması ve numune separasyonu gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte rapor edilen birçok yeni yöntem, iyi seçicilik ve yüksek hassasiyet göstermiştir. Örneğin, Matsuura ve ark. (2005) BNP ölçümü için yaptıkları çalışmalarında, oldukça hassas ve düşük maliyetli bir immünoanaliz yöntemi rapor etmişlerdir. Üç yıl sonra, iki boyutlu çapraz bağlı bir polisiloksan Langmuir-Blodgett filminin amperometrik BNP biyosensörlerinde kalıcı bir tabaka olarak yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, BNP için dinamik aralığın 13 ila 60 pM olduğu, ancak toplam test süresinin 70 dakika olduğu bulunmuştur. 2014 yılında Jang ve diğ. (2014), BNP'nin 1 aM kadar düşük tespit limiti ile doğrudan tespiti için Yüzey Plazmon Rezonans (SPR) yöntemini kullanmışlardır (Lei ve diğ. 2017).

BNP ve NT-proBNP proteinleri, kalp yetmezliği tanısında oldukça sık kullanılmaktadır. NT-proBNP proteini, yarılanma ömrünün yüksek olması, sodyum tüketiminden ve glomerül filtrasyon hızından BNP'ye kıyasla daha az etkilenmesi

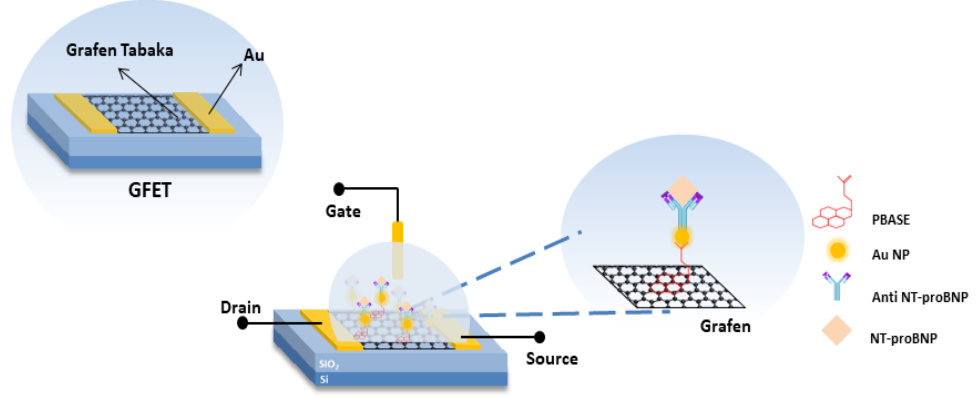
sebebiyle BNP ölçümlerine göre daha sık tercih edilmektedir (İlerigelen 2008). Bu amaç doğrultusunda, NT-proBNP tespiti için enzime bağlı immünosorbent testleri (ELISA), (Mohammed ve diğ. 2011; Mainville ve diğ. 2015) immünofloresan, (Song ve diğ. 2017) ve elektrokemilüminesans (ECL) gibi çok sayıda analitik yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler tipik olarak peptidi yakalamak için bir tür immünolojik veya aptamerik (Sinha ve diğ. 2019) tekniği ve ayrıca bir sinyal amplifikasyon mekanizması gerektirmektedir. (Labib ve diğ. 2019). Yapılan başka bir araştırmada, etiketli monoclonal antikordardan oluşan bir immünokromatografik bir test sistemi tasarlanarak, NTproBNP'yi nitroselüloz kâğıt üzerinde tespiti için, floresan bir protein kullanılmış ve daha sonra florometrik olarak ölçülmüştür (Li ve diğ. 2016). Ancak bu yöntemler düşük tespit limitleri sağlarken, evde kullanım için uygun değildir (Pollok ve diğ. 2020).

BNP proteini tespiti için hassas biyosensör üzerine yapılan birçok çalışmaya rağmen, kan veya serum örneklerinde BNP ölçümü hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca ölçüm yöntemlerindeki kısıtlayıcı olumsuz yönler ise hastalığın belirlenmesini sağlayacak test alternatiflerine olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle, tam kan örneğinde yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük ile BNP'yi tespit edebilen biyosensörlerin üretilmesi, hastada göstermeye başlayan belirtilerden önce dahi, kandan hızlı bir şekilde, uzmanlığa ihtiyaç duymadan kullanabilecek, uygun bütçeli sistemlerin geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Bu dezavantajlara bir çözüm olarak Alan Etkili Transistör (FET)'leri temel alan biyosensörlerin geliştirilmesi çözüm olacaktır. FET tipi biyosensörler, hassas ölçüm, portatif enstrümantasyon, az miktarda numune ile kolay kullanım, seri üretim için düşük maliyet ve yüksek ölçüm avantajları göz önüne alındığında en kullanışlı elektriksel biyosensörler tiplerinden biridir.

Bu tez çalışmasında, NT-proBNP proteini tespiti üzerine Grafen Alan Etkili Transistör biyosensör platformları tasarlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, Fotolitografi ve Electrone Beam Lithography yöntemleri kullanılarak Alan Etkili Transistör yapılı çeşitli elektrotlar üretilmiştir. Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile bakır alttaşlar üzerinde sentezlenen grafenin, kimyasal olarak transfer işlemleri, demir nitrat ve amonyum persülfat çözeltileri ile gerçekleştirilerek, biyosensör cevapları birbiri arasında kıyaslanmıştır. Ayrıca doğal grafitten ayrıştırılarak,

Eksfoliasyon Yöntemi ile elde edilen grafen nanomalzemesi ile tek katmanlı grafenin elektriksel karakterizasyonu yapılmıştır. Elde edilen biyosensör platformlarının yapısal ve elektriksel karakterizasyonları (kuru ve sıvı koşullarda, back ve top gate konfigürasyonlarında) yapılmıştır. Ayrıca bu malzemenin Piren grupları ile π - π etkileşimleri vasıtasıyla fonksiyonelleştirilmesi için PBASE bağlayıcı molekülü ile bu iki elektrot arasında bir biyosensör yüzeyi inkübe edilmiştir.

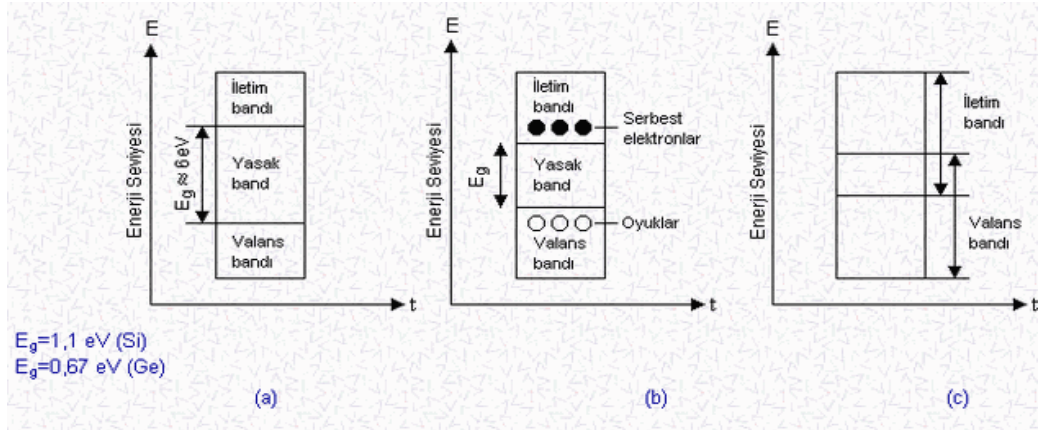


Şekil 1.2: GFET Temelli bir biyosensör platformunun şematik gösterimi.

2. YARI İLETKENLİK

Yeryüzünde en çok bulunan elementlerden biri olan Silisyum (Si), entegre devreler ve bilgisayarların silisyum teknolojisi üzerine, özellikle transistör, diyot ve hafızalarda kullanımına yönelik inşa edilmesini sağlamıştır. Periyodik cetvelin 4A grubunda 3. periyodunda yer alan Si, 14 atom numarasına (proton sayısı) sahip olup oda sıcaklığında katı halde bulunur. Nötr haldeki elektron diziliminde sırasıyla; ilk katmanında 2, ikinci katmanında 8, üçüncü katmanında 4 elektron (valans elektron) yer alır. Dolayısıyla nötr halde kararlı yapıya sahip değildir. Valans bandında yer alan elektron sayısı, Si`a yarı iletken bir element özelliği kazandırmaktadır (Callister ve Rethwisch 2009).

Yarı iletkenler ise, elektriksel iletkenliği yalıtkanlar ve iletkenler arasında bulunan kristal yapıdaki malzemelerdir. Bu malzemeler, mutlak sıfır noktasında ($0\text{ }^{\circ}\text{K}$, $-273\text{ }^{\circ}\text{C}$) elektronlar tarafından tamamen doldurulan bir valans bandına sahip olup, bu valans bandı mutlak sıfırda boş bir banttı küçük bir enerji aralığı ile ayrılmıştır (Schroder 2005).



Şekil 2.1: a) Yalıtkan, b) Yarıiletken, c) İletken malzemeler için Enerji-Band Diyagramı şematik gösterimi (diyot.net 2020).

Saf yarı iletkenleri tanımlamak için elektron bant yapısı kullanılır (Şekil 2.1). Bu malzemelerin, mutlak sıfır noktasında tamamen dolu durumdaki valans bandı, tamamen boş olan iletim bandından nispeten dar ve 2 eV'tan daha az enerjiye sahip

bir yasak bant aralığı ile ayrılmıştır. Germanyum (Ge) ve Si elementleri için bu yasak bant enerji aralığı yaklaşık 1,1eV ve 0,67 eV değerindedir (Schroder 2005).

Saf yarı iletkenlerde iletim bandının uyarılması durumunda, uyarılan her bir elektrona karşılık, kovalent bağlardan birinin kopması sonucu geride bir boşluk (hole) kalır. Dolayısıyla valans bandında bir boş elektron (e^-) konumu oluşur. Bu uyarılma durumunda elektrik alan etkisindeki kristal kafeste bağın kopması sonucu oluşan elektron boşluğunun, hareket eden diğer valans elektronları tarafından sürekli olarak doldurulduğu düşünülebilir (Şekil 2.1). Bu işlem valans bandından elektron kaybı ile hızlanır ve pozitif yüklü boşlukların oluşması ile sonuçlanır. Bir boşluğun bir elektron ile aynı yükte ancak zıt işaretli ($+1.6 \times 10^{-19}$ C) olduğu düşünülebilir. Böylece elektrik alanın etkisi ile uyarılan elektron ve boşluklar birbirlerine zıt yönde hareket eder. Bir saf yarı iletkende serbest elektronlar ve boşluklar olmak üzere iki tip yük taşıyıcısı bulunur (Callister ve Rethwisch 2009).

2.1 Katkılı Yarı İletkenlik

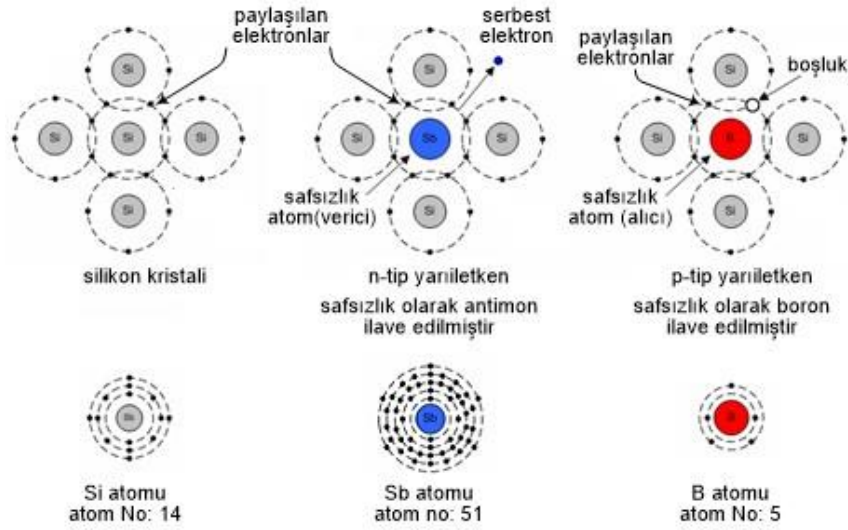
Yarı iletken malzemelerin uyarılması ile oluşan bu durumun kontrollü olarak empürite atomları (yabancı atomlar) ile yapılması sonucu '*katkılı yarı iletken*' olarak adlandırılan malzemeler elde edilir. Kontrollü bir şekil biçimde, *donor (verici)* veya *acceptor (alıcı)* ilave edilerek yapılan bu alaşımlandırma işlemlerine *doping (katkılama)* denir (Callister ve Rethwisch 2009).

Yapılan bu işlemlerin türüne bağlı olarak boşluk ve elektronlardan oluşan yük taşıyıcıları elde edilerek, oda sıcaklığında yüksek iletkenlik özelliği sergileyen malzemeler oluşturulabilir. Dolayısıyla malzemenin sergilediği bu elektriksel davranış katkılanan empürite atomlarının varlığı ile ilişkilendirilir.

2.1.1 n-tipi Katkılı Yarı İletkenlik

Yarı iletken bir Si atomunun, valans bandında 4 elektron bulunur ve 4 komşu Si atomu ile kovalent bağlanır. Katkılı yarı iletken elde etmek amacıyla Si atomuna, son katmanında 5 elektron bulunan, periyodik cetvelin 5A grubundaki elementlerden

(örneğin fosfor (P), arsenik (As) ve antimon (Sb)) bir empürite atomu ilave edilebilir (katkılanabilir). Ancak Si atomu bu atomların valans bandında bulunan yalnızca 4 elektron ile bağ kurabilir. Bağ kuramayan bir elektron arta kalır ve zayıf bir elektrostatik kuvvet ile empürite atomu (örneğin Sb) etrafındaki bir yörüngede yer alır. Bu elektronun bağlanma enerjisinin nispeten düşük olması sebebiyle, kolayca empürite atomundan ayrılabilir ve serbest bir elektron durumuna geçebilir (Şekil 2.2). Bu durum elektrona, iletken elektron gibi davranma özelliği kazandırır (Schroder 2005).



Şekil 2.2: Saf Silisyum (Si), Antimon (Sb), Bor (B) atomlarının temel hal elektron dizilimleri ve Silisyum atomunun n-tipi ve p-tipi yarıiletken olarak katkılanma durumlarının şematik gösterimi (Bilsenbesergil 2020).

Elektron bant modelinde bu şekildeki bir elektronun enerji seviyesi, iletim bandının hemen altında bulunan yasak bant aralığındaki bir enerji seviyesinde yer alır. (Şekil 2.2) Empürite atomu içerisinde yer alan bu tip elektronların iletim bandına geçmesi için gerekli enerjiye *elektron bağ enerjisi* denir ve bu enerjinin etkisinde oluşan *uyarılma olayı* ile elektron iletim bandına geçer. Yarı iletken malzeme içerisindeki empüriteye ise *donor* denir (Callister ve Rethwisch 2009).

n-tipi yarı iletkenler olarak adlandırılan bu malzemelerde, elektronlar yüksek konsantrasyonlarda buldukları için ana yük taşıyıcılarıdır. Elektronlara nispeten az miktarda bulunan boşluklar (hole) ise yük taşıyıcılığı görevinin küçük bir kısmında yer alırlar (Schroder 2005).

Mutlak sıfır noktasında (0 °K) tamamen dolu olan mevcut elektron enerji seviyelerinin en yüksek konumu olarak adlandırılan *Fermi Enerjisi* (E_f), n tipi yarı iletkenler için yasak bant aralığında yukarı doğru ötelenir (Schroder 2005). Dolayısıyla Fermi enerjisinin tam konumu sıcaklığın ve konsantrasyonun bir fonksiyonudur denilebilir.

2.1.2 p-tipi Katkılı Yarı İletkenlik

Silisyum atomuna, son katmanında 3 elektron yer alan periyodik cetvelin 3A grubundaki elementlerden, örneğin bor (B) ve galyum (Ga) gibi empürite atomları eklenebilir. Bu atomların son katmanında 3 elektron bulunur ve kovalent bağlarından birinin elektronu eksiktir. Bu eksiklik empürite atomuna bağlı bir boşluk olarak düşünülebilir (Şekil 2.2). Bu boşluk komşu bağlardaki bir elektronun empüriteden ayrılarak uzaklaşması sonucu oluşur. Aslında elektron ve boşluk yer değiştirmiş olur ve uyarılan bu konum iletkenliğe katkı sağlar.

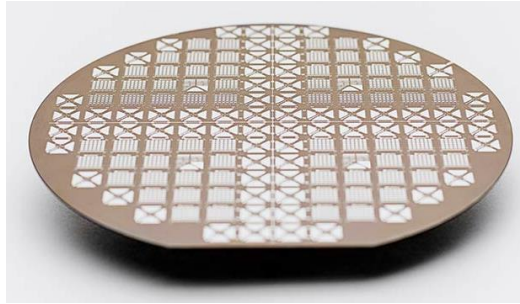
Uyarılmalar bant modelinde incelendiğinde, empürite atomları, n tipi malzemelerin aksine yasak enerjin aralığı içinde, valans bandına çok yakın seviyede bir boşluk oluşmasına yol açar. Bu boşluk, valans bandındaki elektronların uyarılması ile empürite elektron konumuna geçmesi sonucu oluşur. p-tipi yarı iletkenlerde, n-tipi yarı iletken malzemelerin aksine, iletim bandı ve yasak bant aralığında serbest elektron bulunmamaktadır. Bu tip bir empürite valans bandında bir elektronu kabul edebildiği için *alıcı* olarak adlandırılır (Schroder 2005).

Bu tip malzemeler, elektron sayısından oldukça fazla boşluk yük taşıyıcısı sayısına sahip oldukları için *p-tipi katkılı iletkenler* olarak adlandırılırlar ve iletkenlik bu boşluklar (hole) tarafından sağlanır. Dolayısıyla yük taşıyıcıları boşluklardır. Şekil 2.2'deki şematik gösterimi ile p-tipi yarı iletkenler için, Fermi enerji seviyesi, yasak bant enerji alt sınırı ile alıcı enerji seviyesi arasında yer alır (Callister ve Rethwisch 2009).

2.2 Yarı İletken Cihazlar

Yarı iletken malzemelere uygulanan bu katkılama işlemleri ile elde edilen malzemeler birçok elektronik sistemde kullanılmaktadır. Günümüzde Silisyum temelli yarı iletken teknolojisi, elektronik teknolojilerinin gelişmesine oldukça büyük katkı sağlamıştır. Öyle ki 1949 yılında Electronic Numerical Integrator And Computer (EINAC) bilgisayarının, pi (π) sayısının ilk 2037 hanesini hesaplaması 70 saat sürer iken, yarıiletken teknolojisinin ve transistörlerin geliştirilmesi sayesinde 0.55 s hesaplanabilmektedir. Birçok alanda kullanılan bu teknoloji sayesinde yarı iletken teknolojisinin gelişmesiyle günümüzde bir damla kan örneğinden saniyeler içinde sonuçlar alınabilmektedir.

Yarı iletken teknolojisinin üstünlüğü, işlem süresine kazandırmış olduğu hızın yanı sıra, küçük boyutlu ve düşük güç tüketimine sahip sistemler üzerinde de görülmektedir. Her biri birbirinden farklı oldukça küçük boyutlardaki devreler Si yongalar üzerinde tasarlanabilmektedir (Şekil 2.3) ve bu kadar küçük boyutlara indirgenmesi sayesinde de özellikle son birkaç yılda, çok sayıdaki yeni teknolojilerin doğmasına ve hızlıca gelişmesinin kapılarını açmıştır (Graphenea 2022).



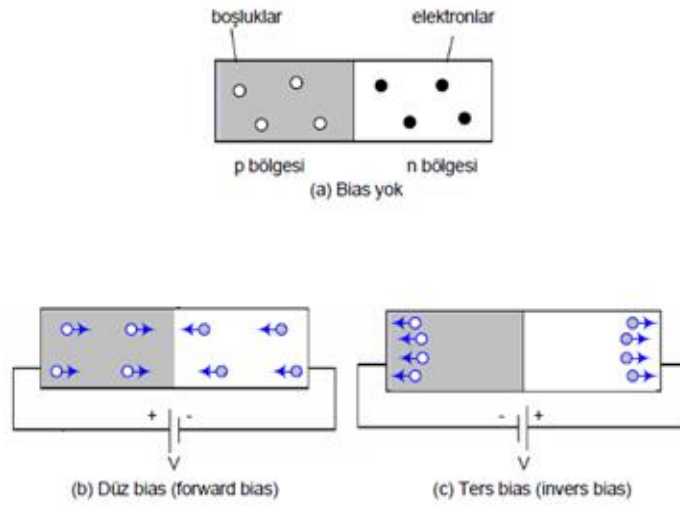
Şekil 2.3: Silisyum yongalar üzerine tasarlanan transistör temelli biyosensör platformları (Graphenea 2022).

2.2.1 p-n Doğrultma Birleşimi

Doğrultucu veya diyot olarak adlandırılan ve tek bir yönde akım geçişine izin veren yarı iletken cihazlar transistör teknolojisinin temelini oluşturmaktadır. Bu yapı, bir tarafı n-tipi diğer tarafı p-tipi yarı iletken malzemedan üretilen iki malzemenin birleştirilmesi ile oluşturulur. Bu iki farklı yarı iletken malzemenin birleştirilmesi,

cihazın çalışmasında akım akışına izin vermeyen bir bölge oluşturur. Bu bölgenin uygulanan potansiyel ile kontrol edilmesi ile akım akışı sağlanır.

Daha önceki başlıklar altında bahsedildiği gibi p-tipi malzemeler için boşluklar, n-tipi malzemeler için ise elektronlar yük taşıyıcılığı görevini gerçekleştirmektedir. p ve n tipi malzemeden oluşturulan bu yapının potansiyel uygulanmadan önceki hali Şekil 2.4a'da gösterildiği gibidir. Bu p-n birleşme ara kesitinde iki kutuplu bir dış elektrik potansiyeli oluşabilir (Schroder 2005).



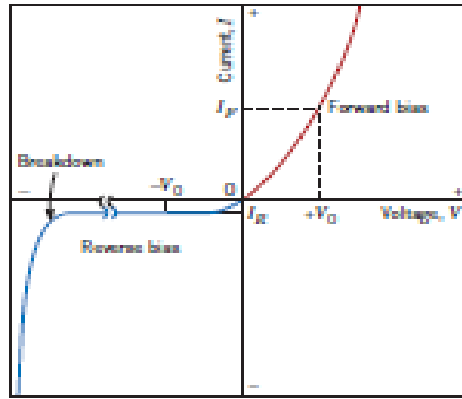
Şekil 2.4: p ve n tipi malzemelerden oluşan bir doğrultucunun (Diyod) şematik gösterimi **a)** Herhangi bir öngerilim uygulanmaması durumu **b)** İleri öngerilim (düz bias) uygulanması durumu ve **c)** Ters öngerilim (ters bias) uygulanması durumu.

İki kutuplu bir dış potansiyelin uygulanmasına izin veren bu yapının, n kutbuna negatif ve p kutbuna pozitif bağlanmasına *ileri öngerilim (düz bias-kutuplama)* denir. Bu potansiyelin uygulanması ile malzeme içerisindeki elektronların pozitif kutup ile zıt elektriksel yükler olarak etkileşimi akım akışını aktifleştirecektir. Böylelikle çok sayıda yük taşıyıcısının yarı iletkenin birleşim kesitinden diğer bölgeye geçmesi söz konusudur. Şekil 2.4b'de ki grafiğin sağ yarısında ileri ön gerilime ait akım-voltaj değişim eğrisi gösterilmiştir.

Tam tersi olacak şekilde, p kutbuna negatif ve n kutbuna pozitif bağlanmasına *ters öngerilim (ters bias-kutuplama)* denir. Bu potansiyelin uygulanması ile malzeme içerisindeki elektronların negatif kutupta toplanacaktır (Şekil 2.4c). Böylece iki farklı tipteki yarı iletken malzemenin birleşim bölgesi yüklerden (negatif ve pozitif)

arınmış olacaktır. Yük taşıyıcılarından tamamen yoksun olan bu bölge yalıtkan bir malzeme gibi davranacaktır ve akım akışı olmayacaktır. Elektron hareketliliğinin olmadığı bu bölgeye *tükenme bölgesi (depletion region)* denir (Callister ve Rethwisch 2009).

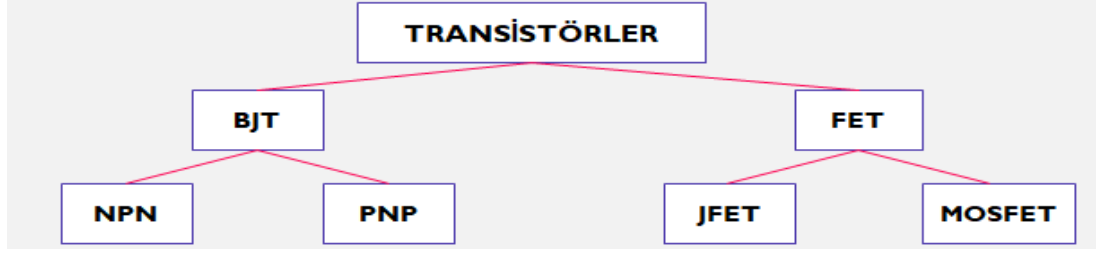
Bazı durumlarda, yüksek değerlerde ters öngerilim uygulanması (yaklaşık 100 volt) çok sayıda yük taşıyıcısı (elektron ve boşluk) üretilebilir. Bu olaya *kırılma (break down)* denir ve akımda ani artışlara neden olur. (Şekil 2.5). Oluşturulan bu iki kutuplu yapının çalışma prensibi, transistörlerin temelini oluşturmaktadır.



Şekil 2.5: İleri ve ters öngerilim için akım gerilim grafiği ve kırılma olayının gösterimi (Callister ve Rethwisch 2009).

2.3 Transistörler

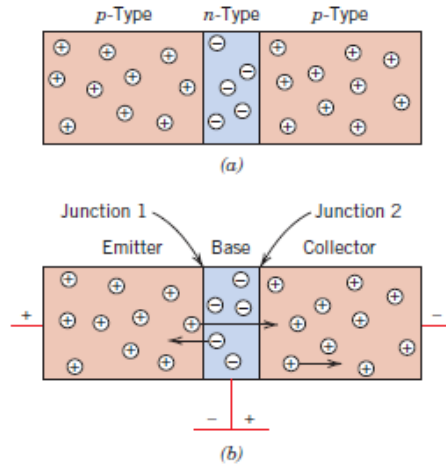
Transistörler, giriş terminaline uygulanan sinyali yükselterek, akım ve gerilim kazancı sağlayan, gerektiğinde anahtarlama elemanı olarak da kullanılabilen elektronik devre elemanlarıdır. Çoğunlukla germanyum (Ge) veya silisyum (Si) yarı iletken maddelerinden yapılırlar. n-tipi ve p-tipi yarı iletken malzemelerin bir araya getirilmesi ile oluşturulan transistörler, yapıldıkları malzemeye göre isimlendirilirler. Uygulanan gerilimin polarlama yönünün değiştirilmesi ile çalışmaları sağlanır ve çalışma prensipleri diyotlar ile benzerdir. Transistörler, Şekil 2.6'da gösterildiği gibi, BJT (bipolar junction transistör) ve FET (field effect transistor)'ler olmak üzere ikiye ayrılırlar.



Şekil 2.6: Transistör çeşitlerinin gösterimi.

2.3.1 BJT (Bipolar Junction Transistör) Transistörler

İki adet p-n yapısının birleştirilmesi ile oluşan BJT (Bipolar Junction Transistör) transistörler, n-p-n veya p-n-p yapılar olarak tasarlanmışlardır. Oluşturulan bu yapıların çalışma prensipleri birbiri ile aynı olup polarlama yönleri farklıdır. Şekil 2.7’de gösterilen p-n-p transistörü ele alınarak transistör yapısı incelendiğinde; n-tipi ana bölge (base), p-tipi taşıyıcı bölge (emitter) ve p-tipi toplayıcı bölgeleri (collector) transistör yapısını oluşturmaktadır (Schroder 2005).

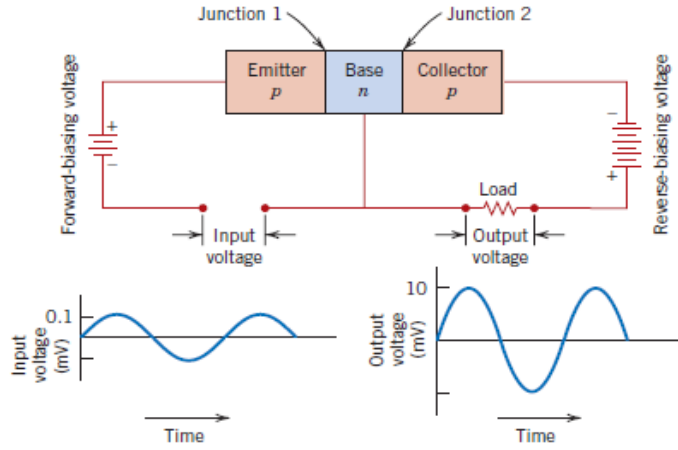


Şekil 2.7: Bir p-n-p tipi transistörü için, elektron ve hole hareketinin dağılımları ve yönlerinin **a)** potansiyel uygulanmadığı durumda ve **b)** bir potansiyel uygulanması durumundaki hareketliliğinin şematik gösterimi (Callister ve Rethwisch 2009).

Şekil 2.7’de de görülebileceği gibi bir p-n-p transistorun çalışma prensibi diyotların çalışma prensibini temel almaktadır. p-n-p yapılı bir transistorun p-n eklemine uygulanan ileri öngerilim ile çalışma mekanizması incelendiğinde, p tipi malzemenin içerisindeki çok sayıda boşluğun base kutbuna geçişi gerçekleşecektir. Bu boşluklar, n-tipi ana bölgede azınlık yük taşıyıcılarıdır ve bunların bazıları bu

bölgedeki çoğunluk yük taşıyıcısı olan elektronlar ile birleşecektir. Ancak bu bölge çok dar olduğu için oluşacak elektron fazlalığı oluşarak, elektronlar base bölgesindeki boşluklar ile tekrar birleşmeden, diğer birleşim bölgesini aşarak p tipi malzemeden yapılan collector bölgesine geçecektir. Elektronların, uygulanan bu ön gerileme karşı hareketi transistor üzerinden akım akışını sağlamaktadır.

p-tipi bölgeye uygulanan bu düşük değerdeki, giriş voltajındaki küçük bir artış, ikinci birleşim bölgesindeki akımında büyük bir artışa sebep olmaktadır. Şekil 2.8'de verilen voltaj-zaman grafiklerinde de görülebileceği gibi, p-n-p yapıları bir transistor üzerinden geçen voltajın sinyali bu şekilde yükseltilmiş olur. Bir başka deyişle, uygulanan bir temel akım ile orantılı olarak toplayıcı akımda artış söz konusudur (Schroder 2005).



Şekil 2.8: Bir p-n-p tipi transistörün yapısının şematik gösterimi, voltaj amplifikasyonunu, giriş ve çıkış voltajı-zaman karakteristiğinin devresinin şematik diyagramı (Callister ve Rethwisch 2009).

2.3.2 FET (Field Effect Transistors)

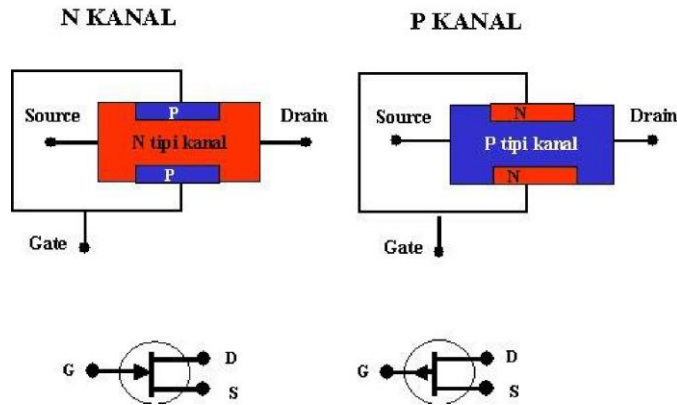
Alan etkili transistör prensipleri, ilk olarak 1930'da Lilienfeld tarafından öne sürülmüştür. FET'ler genellikle Source (kaynak), Drain (drenaj) ve Gate (kapı) elektrotları olarak adlandırılan üç elektrotlu cihazlardır. JFET (Junction Field Effect Transistor) ve MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor)'ler olarak iki temel yapıdadırlar.

Temel olarak iletken-yalıtkan-yarıiletken bir yapı şeklinde tasarlanan FET'ler bir kapasitörün çalışma prensibini temel almaktadır. Bu iletken kanaldaki yük taşıyıcıların yoğunluğu, kapasitörün ikinci plakası gibi çalışarak, Gate terminalinden uygulanan gerilim ile akım akışı modüle edilebilmektedir. Bir kontrol mekanizması olarak işlev gören gate terminalinden source terminaline uygulanan bu gerilim (V_{GS}) FET tipi bir cihaz için bir açma/kapama anahtarı olarak da kullanılır (Lilienfeld 1930).

1960 yılında Kahng ve Atalla ilk silikon bazlı metal oksit-yarıiletken FET (MOSFET)'i üretmişlerdir. Günümüzde MOSFET, hem cihazlar hem de entegre devreler olarak modern mikro elektroniğin en önemli bileşenlerinden birisidir.

2.3.2.1 JFET(Junction Field Effect Transistor)

Bir n kanallı JFET, her iki ucunda bağlantıları n tipi yarı iletken malzemeden oluşan drain ve source terminalinden ve bir p-tipi malzemeden yapılmış olan gate terminalinden oluşur. Şekil 2.9'da yapısı görülmekte olan bir n-tipi JFET üzerinde akım akışı n-tipi kanal boyunca drain terminalinden source terminaline doğru gerçekleşir (Sagar 2011).



Şekil 2.9: n-tipi ve p-tipi JFET şematik gösterimi (Karteri 2015).

JFET'lerde drain ve source terminalleri arasında bir voltaj (V_{DS}) uygulandığında bir I_{DS} akımı oluşur ve gate terminaline uygulanan voltaj ile Şekil 13'te gösterildiği gibi yanlarındaki iki pn-bağlantısı, *depletion region* (tükenme bölgesi)'leri oluşturur. Bu voltaj değeri öyle bir değerde uygulanır ki, tükenme

bölgeleri akım akışına izin vermez bu sınır değere threshold voltaj (V_{TH}) değeri denir. Dolayısıyla JFET'ler gate terminallerinden ters kutuplanmış p-n birleşimlerinin oluşturduğu depletion regionlar kontrol edilerek, akım kontrolü sağlanan cihazlardır (Sagar 2011).

p-tipi JFET'lerin çalışma prensipleri n-tipi JFET'ler benzer olup, yalnızca yapıldığı malzeme ve polarlama yönlerinin farklıdır.

2.3.2.2 MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor)

İdeal bir p-tipi MOSFET'te, ana yarı iletken bölge p-katkılıdır (çoğunluk yük taşıyıcıları pozitif elektron delikleri ve azınlık yük taşıyıcıları elektronlardır). Elektron bakımından zengin terminaller olan yüksek katkılı n-tipi terminaller, source ve drain bölgelerini oluşturmaktadır.

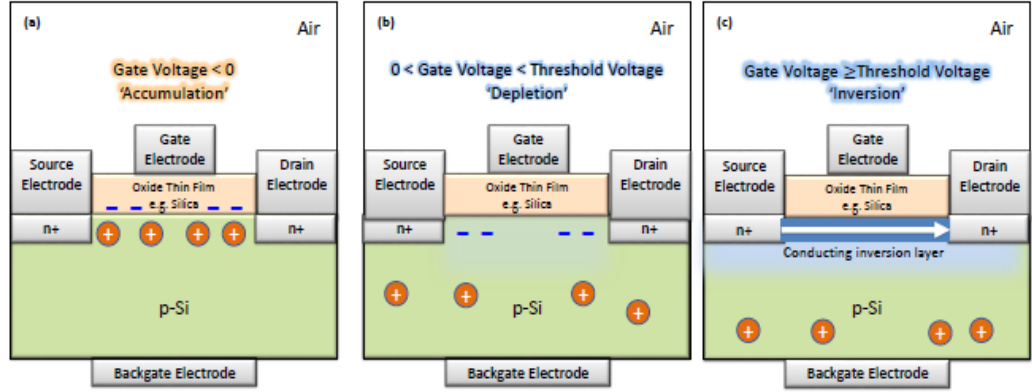
MOSFET'in normal çalışma koşulunda, source ve drain terminalleri arasında bir potansiyel fark oluşturulur. Bu potansiyel fark sonucu oluşan akım gate terminalinden uygulanan gerilim ile modüle edilir (Lowe 2016). Bu durumda dikkate alınabilecek üç durum vardır:

(a) Negatif bir gerilim (V_G (gate voltajı) < 0) ise, pozitif çoğunluk yük taşıyıcıları (p-tipi, dolayısıyla delikler) yarı iletken-oksit arayüzünde birikir ve 'birikim durumu' meydana gelir (Şekil 2.10a). Source ve drain terminalleri arasındaki kanalda elektron eksikliği nedeniyle, akım akamaz ve bir drain akımı oluşmaz (Lowe 2016).

(b) Zayıf pozitif bir gerilim uygulanırsa ($0 < V_G$ (gate voltajı) $<$ Eşik voltajı), 'tükenme' meydana gelir (Şekil 2.10b). Çoğunluk taşıyıcılar (p-tipi: delikler), çoğunluk taşıyıcılar içermeyen bir kanalı arkasında bırakarak yüzeyden uzaklaşır ve sadece önemli miktarda daha az olan hareketli (yani cihazın çalışması bakımından hareketsiz) negatif yüklü katkı maddeleri / kirlilikler kalır. Mobil yük taşıyıcısı olmadığından source ve drain arasında önemli bir drain akımı akamaz (Lowe 2016).

(c) Güçlü bir pozitif ön gerilimi uygulanırsa (V_G (gate voltajı) \geq Eşik voltajı), oluşacak olan potansiyel, azınlık yük taşıyıcılarının (elektronlar) yüzeye hareketini

indükleyecek kadar güçlü olduğundan ve akım artık kolayca akabileceğinden source ve drain arasında 'ters' meydana gelir (Şekil 2.10c). Bu azınlık taşıyıcıları bölgesi "tersine çevirme katmanı" olarak adlandırılır. Ters çevirme başlangıcı gate voltajı eşik voltajına eşit olduğunda meydana gelir (Lowe 2016).



Şekil 2.10: İdeal bir MOSFET'in uygulanan V_{GS} voltaj değerlerine karşılık sergilediği a) birikim, b) tükenme ve c) tersine çevirme davranışlarının şematik gösterimi (Lowe 2016).

Çalışma prensibi p-tipi MOSFET ile benzer olan n-tipi bir FET için, yeterli miktarda uygulanan gate voltajı elektronların kanalda, source terminalinden drain terminaline geçmesine neden olur. n-tipi bir FET'in gate terminaline pozitif voltaj uygulanırsa, bir kanal oluşturulur ve kanaldaki iletkenlik üzerindeki yük etkisi buna göre artar. Buna karşılık, negatif gate voltajı uygulanırsa, n-tipi kanal sıkışır. Bir p-tipi FET için, bunun tersi gerçekleşir, çünkü pozitif gate voltajı, transistör cihazını kapatır. Elektrik alanında dikey olarak aşağıya doğru yöneltilen değişiklik, uygulanan gate voltajına bağlıdır. Uygulanan gate voltajı eşik voltajına (V_{TH}) ulaştığında, drain akımı sourcedan draine akmaya başlar. Eşik voltajı, kanaldaki yeterli hareketli elektron veya delik yoğunluğunun bir iletken kanala yol açmak için toplandığı V_{gs} değeri olarak tanımlanır. V_{GS} , V_{TH} ye eşit veya daha büyük olduğunda (yani $V_{GS} \geq V_{TH}$ olduğunda), n-tipi FET cihazı açmaya başlar. Aksine, bir p-tipi FET için, gate oksit tabakasının altında bir p-tipi kanal oluşturmak için V_{GS} , V_{TH} 'den daha düşük olmalıdır (Schroder 2005).

Aşağıdaki denklem, doyumluk üzerine veya kanalın drain yakınında kısırtma davranışı sergilediği aktif bir rejimde elektrik alanındaki herhangi bir değişikliğin nedenini açıklamak için FET'in çalışmasının teorik prensibi olarak yaygın olarak

kullanılmaktadır. Burada, FET için aşağıdakiler varsayılmaktadır: μ_n elektron hareketliliği, C geçit kapasitansı, L geçit uzunluğu, W geçit genişliği, V_{TH} eşik gerilimi, ve V_G ise uygulanan gate öngerilimi (Park ve diğ. 2014).

$$I_D = 1/2 \mu_n C (W/L) (V_{GS} - V_{TH})^2 \quad (\text{aktif ya da doygun rejimde}) \quad \text{Denklem (1)}$$

Kanal üzerine eklenebilecek herhangi bir analitin yüzey yük yoğunluğu, V_{GS} 'nin uygulanan gate sapmasını etkileyebilmektedir. Bir FET biyolojik molekülleri tespit etmek için kullanılabilir. Bunun için öncelikle aktif algılama katmanına olarak adlandırılan kanal aralığına hedef moleküller bağlanmalıdır (Park ve diğ. 2014). Bu durumda, denklem (1) aşağıdaki gibi denklem (2) olarak değiştirilebilir:

$$I_D = 1/2 \mu_n C (W/L) (V_{GS} - V_{TH} + V_{bio})^2 \quad (\text{aktif ya da doygun rejimde}) \quad \text{Denklem (2)}$$

Ek bir faktör olan biyomoleküler potansiyel (V_{bio}), Drain akımı (I_D) ile yüksek oranda ilişkilidir. Yukarıda belirtilen FET prensibine göre, negatif (veya pozitif) yüklü biyomoleküller bir n-tipi FET'in (veya bir p-tipi FET) yüzeyine bağlandığında drain akımı azalır (veya artar). Bir analitin gate yakınındaki yüzey yük yoğunluğundaki değişikliklerin neden olduğu elektrik alanı, gate voltajına (V_G) eşdeğerdir. FET prensibine dayanarak, bir biyo-tanım katmanı olarak ilgili analite bağlanmak için reseptör molekülleri veya iyon algılayıcı membranlar hazırlanabilmektedir (Park ve diğ. 2014).

Source ve Drain terminalleri arasında bulunan bu biyo-tanım katmanı üzerindeki çalışmalar, son yıllarda sıklıkla çalışılmaya başlanan Grafen temelli Alan Etkili Transistör (GFET)'leri temel alan, hem cihazlar hem de entegre devreler olarak modern mikro elektroniğin en önemli bileşeni olan MOSFET prensibine dayanmaktadır.

3. GRAFEN ALAN ETKİLİ TRANSİSTÖR (GFET) TEMELLİ BİYOSENSÖRLER

Biyobelirteçlerin tespiti ve miktarının belirlenmesi tıbbi teşhis, çevresel izleme ve biyo-araştırma için oldukça gereklidir. Bu alanda uzun süredir floresan belirteçler veya gelişmiş spektroskopik donanım gerektiren optik tabanlı okuma teknikleri hâkimdir. Diğer alanlar, yarı iletken entegre devre teknolojisindeki gelişmelere dayanan yeni teknolojilerden yararlanırken, kimyasal ve biyolojik sensörler, yarı iletken tabanlı sensörlerle hassasiyet ve seçicilik sağlama zorlukları nedeniyle biyokimyasal testlere bağımlı kalmıştır (Leia ve diğ. 2017).

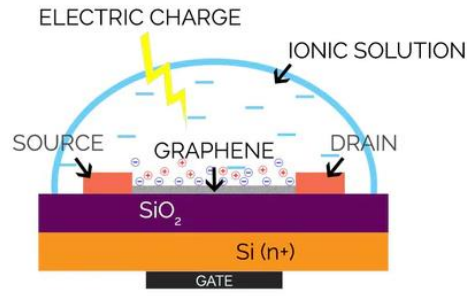
Biyosensörler temel olarak, biyolojik tanıma molekülü (veya yakalama molekülü) ve sensörün performansını belirleyen bir sinyal dönüştürücü (transdüksiyon) adı verilen iki ana bileşenden oluşur. Son birkaç yılda, çok sayıda çalışma, hastalık biyobelirteçlerinin oldukça hassas bir şekilde algılanması için çok çeşitli biyosensör sistemleri ve transdüksiyon teknikleri geliştirmiştir. Özellikle yarıiletken teknolojisinin gelişmesi ile birlikte silikon transistör tabanlı okuma sensörleri de geliştirilmektedir. Ancak bu cihazlar silikon yapısının temel eksiklikleri nedeniyle zayıf hassasiyet ve seçicilikten mustarıptir. Bu olumsuzluklara alternatif olarak, FET'lerin çalışma prensibine dayanarak, bir biyosensör tasarımında algılayıcı membranlar olarak, grafen tercih edilmektedir (Zhang ve diğ. 2019).

Grafen temelli biyosensörler olarak adlandırılan bu sistemler, yüksek hassasiyet, geniş doğrusal algılama aralıkları ve hızlı tespit özellikleri gibi hızlı genişleyen çok disiplinli bir alanı temsil etmektedirler. Hastalık biyobelirteçleri tipik olarak hastalık sürecinde veya hastalığın başlangıcında çeşitli vücut sıvılarında ultra düşük konsantrasyonlarda bulunur. Örneğin, enzim biyosensörleri gibi grafen temelli biyokatalitik sensörler, grafenin mükemmel elektronik iletkenliği nedeniyle daha yüksek hassasiyet sergilerler. Öte yandan, bir immünosensör gibi bir afinite esaslı sensör, çözeltideki biyolojik analit ile seçici bir şekilde etkileşime girmek için yüzeye sabitlenmiş bir tanıma probu kullanır ve analit konsantrasyonu ile doğru orantılı bir elektrik sinyali verir (Wang ve diğ. 2020).

Son yıllardaki, çok sayıda çalışma, hastalık biyobelirteçlerinin oldukça hassas bir şekilde algılanması için çok çeşitli biyosensör sistemleri ve transdüksiyon (sinyal dönüştürücü) teknikleri geliştirmiştir. İlk enzim bazlı biyosensörün 1962'de Clark ve Lyons tarafından geliştirilmesi, glikoz biyosensörleri gibi hayati biyomedikal cihazların elde edilmesi ile sonuçlanmıştır. Devam eden çalışmalar ile birlikte, grafen biyosensörleri, yüksek hassasiyet, geniş doğrusal algılama aralıkları ve hızlı tespit özellikleri ile hızlı genişleyen çok disiplinli bir alanı temsil etmektedirler. Öte yandan, bir immünosensör gibi bir afinite esaslı sensör, çözeltideki biyolojik analit ile seçici bir şekilde etkileşime girerek, sensör yüzeyinin bir tanıma probu (antikor, DNA, vs.) kullanılması ile analit konsantrasyonu ile doğru orantılı bir elektrik sinyali elde edilir. Mikrofabrikasyon tekniklerindeki son gelişmeler, biyosensör uygulamaları için silikon nanoteller, karbon nanotüpler ve GFET cihazları dahil olmak üzere yeni nesil biyoelektronik cihazların geliştirilmesine yol açmıştır (Andronescu ve Schuhmann 2017).

Bir GFET, akımın iletildiği drain ve source elektrotları olmak üzere iki metal kontak arasında konumlandırılmış, iletken bir grafen kanalından oluşur. Bu iletken kanalı oluşturan grafen, analit içerisindeki hedef biyomoleküllere seçici olarak bağlanabilen antikorlar veya tek zincirli DNA problemleri gibi biyomolekül reseptörleri ile kimyasal olarak işlevselleştirilir. Hedef biyomoleküllerin grafen kanalına bağlanması, GFET yüzeyinde yük veya elektrik potansiyeli değişikliği oluşturur. Bu durum, grafen kanal üzerinde, bir yük taşıyıcı yoğunluğu ve hareketlilik varyasyonuna yol açarak, biyomoleküller ile ilişkili bir elektrik iletkenliği değişikliğini oluşturur (Zhang ve diğ. 2019).

Böylece, kimyasal olarak modifiye edilmiş GFET cihazı, biyolojik sinyali, her bağlama olayı üzerine biyoelektronik arayüzündeki bir elektrik sinyaline dönüştürür. Dolayısıyla GFET'ler, gate voltajı değişikliklerine hızlı bir şekilde yanıt vererek bağlanma olaylarını tespit etmek için benzersiz ve güçlü bir platform sağlamaktadırlar.



Şekil 3.1: Grafen alan etkili biyosensör (GFET) şematik gösterimi (Graphenea 2022).

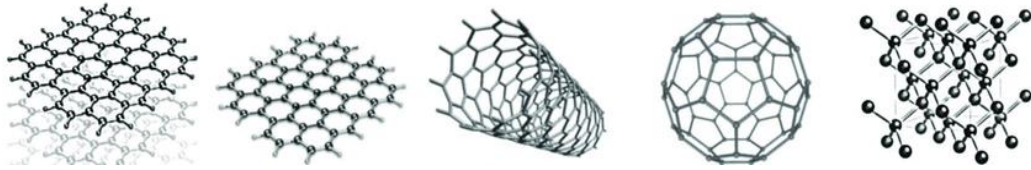
GFET biyosensörleri, minyatürleştirilmeleri, düşük maliyetli büyük ölçekli üretim potansiyeli, hızlı ve ucuz testler ve kalifiye personel ihtiyacını azaltması nedeniyle özellikle caziptirler. Ayrıca, GFET biyosensörleri, mevcut Enzime Bağlı İmmünosorban Testi (ELISA), Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve floresan yöntemlerine kıyasla yüksek hassasiyet, daha düşük tespit limitleri, düşük maliyet ve yüksek tespit limiti değerlerine sahiptirler (Zhang ve diğ. 2019). Hâlihazırda kullanılmakta olan analit tespit sistemleri, uzmanlık gerektirmesi, uzun tespit süresi gibi pahalı ve karmaşık optik görüntüleme cihazları ile gelişmiş görüntü tanıma yazılımı gerektirmesi gibi olumsuzluklara sahiptirler. Bu olumsuzluklar çözüm olarak, birçok GFET biyosensör çalışması geliştirilerek literatürde yerini almıştır.

3.1 Grafen Malzemesi

Grafen veya tek atomik kalın karbon, elde edilen ilk iki boyutlu (2D) malzemedir. Grafenin 2004 yılında Novoselov ve Geim tarafından keşfi, bilimsel araştırmalarda birçok ilerlemeyi beraberinde getirmiştir. Grafen, bal peteği yapısında düzenlenmiş, 120° bağ açısı ile birbirlerine bağlanan karbon atomlarından oluşan, sp^2 hibrit düzenlemesine sahip, tek atom kalınlığındaki bir karbon tabakasıdır. Mükemmel iletkenlik, hızlı elektron taşınması, geniş yüzey alanı ve biyoyumluluk dâhil olmak üzere grafenin benzersiz özellikleri onu enerji, çevre ve sağlık uygulamaları için cazip bir aday haline getirmektedir. Grafenin yapıtaşı grafitir. Grafit ise günlük hayatta sıklıkla kullanılan kurşun kalemlerin uçlarında bulunan karbon temelli malzemedir. Grafen tabakalarının üst üste zayıf van der Waals bağları ile istiflenmesi grafit yapısını oluşturmaktadır. Kurşun kalem ile yazılan her bir yazı,

aslında grafit yapısındaki grafen tabakalarının ayrılması ile oluşmaktadır (Yıldız 2016).

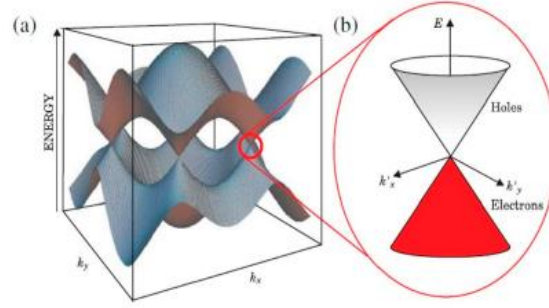
Grafit bir karbon allotropudur. Karbon atomları şekil de gösterildiği üzere; sp² hibritleşmesi yaparak küresel form alması ile sıfır boyutlu (0D) fullereni, silindir şeklinde katlanması ile bir boyutlu (1D) karbon nanotüp, sp² hibritleşmesi gösteren karbon atomlarının altıgen örgüde birbirine bağlandığı düz tabakalar ile iki boyutlu (2D) grafeni oluşturmaktadır. Ayrıca sp³ hibritleşmesi yapan karbon atomlarının tetrahedral (dört yüzlü) dizilimde dört farklı karbon atomuna bağlanması ile üç boyutlu (3D) elmas allotropunu oluşturmaktadır (Geim ve Novoselov 2007).



Şekil 3.2: Karbon allotroplarının şematik gösterimi: Grafit (3D), Grafen (2D), Karbon Nanotüp (1D), Fulleren (0D) ve Elmas (3D). (Giubileo 2018).

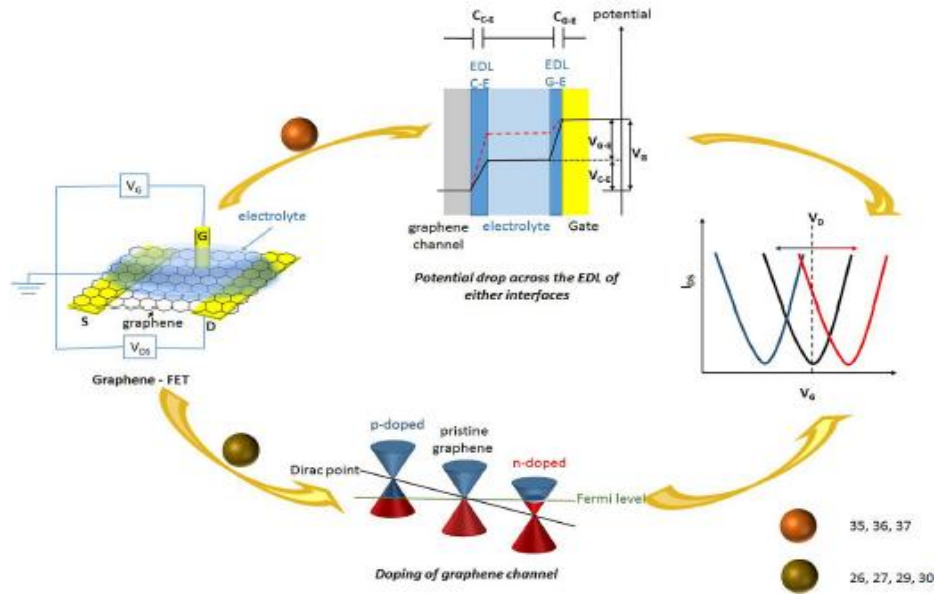
Grafen, altın ve gümüş malzemelerinden yaklaşık 100 kat daha iyi iletkenidir. Tek tabaka grafen yüzey için $100.000 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ 'den daha yüksek mobilite ve $5 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2}$ mertebesinde bir yük taşıyıcı yoğunluğuna sahiptir. Ayrıca boyutlarında kıyaslandığında, şu ana kadar belirlenmiş en dayanıklı malzemedir. Çekme dayanımı, 130000 MPa ile normal çeliğin çekme dayanımından (300 MPa) yaklaşık 400 kat daha fazladır. Bunların da ötesinde tek bir atom kalınlığında olduğu için çok hafif ve esnek bir malzemedir. Bir metrekaresinin ağırlığı sadece 0.77 mg iken yoğunluğu da 2 gcm^{-3} 'dür (Yazıcı 2016).

Grafen, sırasıyla delikleri (hole) ve elektronları tutan değerlik bandı (VB) ve iletkenlik bandı (CB) olmak üzere iki enerji bandından oluşur. Grafenin petek örgüsünün karbon atomlarının düzenlenmesi, Şekil 3.3'te gösterildiği gibi tamamen dolu bir VB ve boş bir CB yaratır. Bu iki bant, Dirac noktası veya Brillouin bölgesindeki K ve K' noktalarında kesişir. V_G - I_{DS} ölçümlerinde Dirac voltajı (V_D) ile tanımlanan Fermi seviyesi geçer (Forsyth ve diğ. 2017).



Şekil 3.3: Grafen Dirac noktası ve Brillouin bölgesindeki K ve K' noktalarının şematik gösterimi (Forsyth ve diğ. 2017).

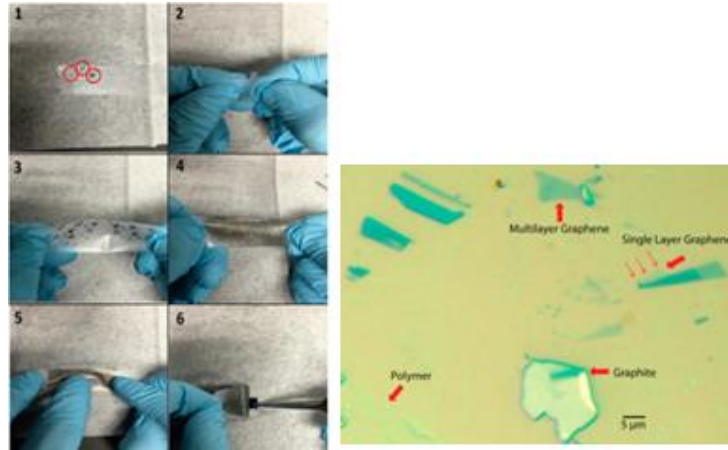
Fermi seviyesi, elektronca eksik (p-doping) veya elektron bakımından zengin (n-doping) malzemeler gibi dış etkilerle doping nedeniyle ayarlanabilmektedir. Esas olarak V_{DS} 'de daha pozitif bir voltaj değerine (p-doping) veya daha negatif bir voltaj değerine (n-doping) kayma gözlemlenebilir. Bu nedenle VD, biyolojik molekülleri algılamak için bir araç olarak izlenebilir ve kullanılabilir. VD, taşıyıcı hareketliliği ve direnç gibi elektronik özellikler birçok dış kaynaktan etkilenebilir. Bir elektrik alan uygulanması, grafen yüzeyinin yakınında bulunabilecek yüklerin etkisi, grafen yüzeyinin kimyasal olarak modifiye edilmesi, yüzeye kovalent veya kovalent olmayan kimyasal bağlanmalar bu etkilere örnek olarak verilebilir (Forsyth ve diğ. 2017).



Şekil 3.4: Bir analit ile grafen temelli bir FET'in transfer eğrisinde herhangi bir değişikliğe neden olabilecek faktörlerin şematik gösterimi (Forsyth ve diğ. 2017).

3.1.1 Grafen Sentez Yöntemleri

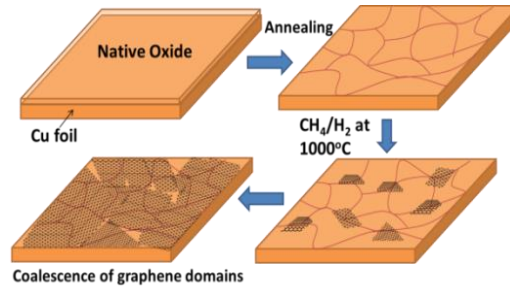
Grafitin tek katmanlı hali olan grafen malzemesinin sentezlenmesi ilk olarak 2004 yılında gerçekleşmiştir. Manchester Üniversitesinden Geim, Novoselov ve ekibi bir yapışkan bant ile grafit materyali üzerinden birçok kez tekrar ederek, yapıştırıp kaldırarak (Şekil 3.15) çok katmanlı grafit yapısından tek tabakalı grafen katmanını ayırmayı başarmışlar ve elde edilen bu katmanı optik mikroskop ile gözlemlemişlerdir. Bu birkaç tabakalı grafen filmler, 2010 Nobel Fizik Ödülü beraberinde getirmiştir. Grafenin ve bununla birlikte üstün özelliklerinin keşfi, kullanım alanlarına yönelik olarak grafen sentez çalışmalarına hız kazandırmıştır (Yıldız 2016).



Şekil 3.5: Eksfoliasyon yöntemi ile grafen yapılarının elde edilmesi ve polimer bant üzerinden alınan mikroskop görüntüsü (Parobek ve diğ. 2016).

Grafen, eksfoliasyon, kimyasal eksfoliasyon, bilyeli öğütme yöntemi veya daha yaygın olarak genellikle "scotch-bant" yöntemi olarak adlandırılan mikromekanik eksfoliasyon dâhil olmak üzere çeşitli tekniklerle elde edilebilir. Bu yöntem ile elde edilen grafen, diğer yöntemlere kıyasla en yüksek yük taşıyıcılığı ve en düşük kusur yoğunluğu dâhil olmak üzere en iyi elektriksel özellikleri sağlamaktadır. Bu yöntem kullanılarak, geniş alanlı grafen tabakaları elde etmek oldukça zordur ancak yüksek kalitede grafen elde edilebilmektedir. Bu durum ise eksfoliasyon yöntemi kullanılarak elde edilen grafenin, büyük ölçekli cihazlarda kullanımını sınırlamaktadır (Parobek ve diğ. 2016).

Grafen ayrıca, en yaygın olarak bakır (Cu) veya nikel (Ni) gibi metalik alt tabakalar üzerinde kimyasal buhar biriktirme (CVD) yöntemi ile büyütülebilir. Bu yöntem ile yüksek sıcaklıktaki tüpe bir hidrokarbon kaynağı eklenir ve bu sayede metal alttaş üzerinde grafen çekirdeklenme bölgeleri sağlanır. Bir atom kalınlığında yüzeye nüfuz etmesine izin veren yapısına sahip olması nedeniyle bu yöntemde sıklıkla bakır folyolar kullanılır. Metal alttaş olarak kullanılan bakır folyo, bir fırına yerleştirilir ve ‘tavlama’ adlı işlem başlatılır. Bakır folyonun yüzeyindeki doğal oksidin uzaklaştırılması için bu tüp argon/hidrojen atmosferinde yaklaşık 1000 °C'ye kadar ısıtılır. Hâlihazırda sağlanan gaz akışına ek olarak karbon kaynağı olarak kullanılan metan gazı ilave edilir. Grafen bu alttaş üzerinde metan gazı içerisindeki karbon bağlarının yüksek sıcaklık etkisi ile parçalanması, ilk olarak çekirdeklenme ile başlamakla birlikte, tek atom kalınlığında grafen kristalleri olarak tüm yüzeyi kaplayacak şekilde kaplanmaya devam eder. Bu işlem yaklaşık 20-30 dk olarak gaz akış miktarına bağlı olarak devam ederken süre sonunda tek atomik tabaka grafen (SLG) elde edilir (Yıldız 2016).

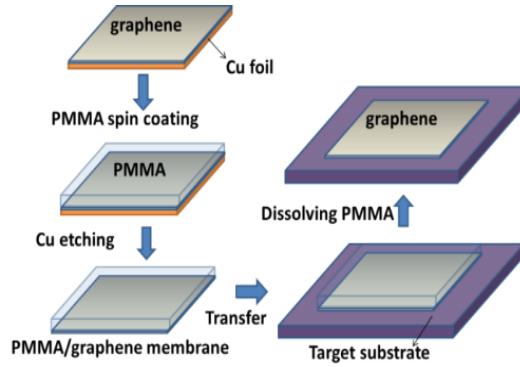


Şekil 3.6: Kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile bakır alttaş üzerinde grafen oluşumunun şematik gösterimi (Yıldız 2016).

Diğer yöntemlere kıyasla karbon kaynağı olarak herhangi başka bir karbon kaynağı gerekmemektedir. Grafen sentezlenmesi sırasında Argon (Ar) yüksek kararlı yapısı ve yüksek termal iletkenliğinden dolayı sistemde taşıyıcı gaz olarak kullanılırken; Hidrojen (H₂) ise yüzeydeki metal oksidi temizlemede indirgeyici gaz olarak tercih edilmektedir (Yıldız 2016).

Kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile metal alt taşlar üzerinde sentezlenen grafenin sentez sürecini takiben farklı uygulamalarda kullanılmak üzere metal alttaş üzerinden transfer işlemleri uygulanır. Bu amaçla, grafen bakır alttaş üzerindeki grafen yapısına destek materyal olarak sıklıkla polimetilmetakrilat (PMMA) polimeri kullanılır ve spin-coating (döndürerek kaplama) yöntemi ile yüzeye kaplanması

gerçekleştirilir. Ardından demir nitrat çözeltisi kullanılarak bakır alttaş etch edilir (dağlanır). Grafen yüzey üzerinde bulunmakta olan PMMA yapısı uygulanan kimyasal işlemler ile yüzeyden uzaklaştırılır (Şekil 3.17). Dolayısıyla kimyasal yöntemler kullanılarak transferi sağlanabilen bu grafen tabakası çeşitli uygulamalarda kullanılmak üzere hedef yüzeylere kolaylıkla transfer edilebilmektedir (Soğancı ve diğ. 2018).



Şekil 3.7: Kimyasal buhar biriktirme işleminden sonra bakır yüzey üzerinden grafen transfer edilmesinin şematik gösterimi (Ishigami 2018).

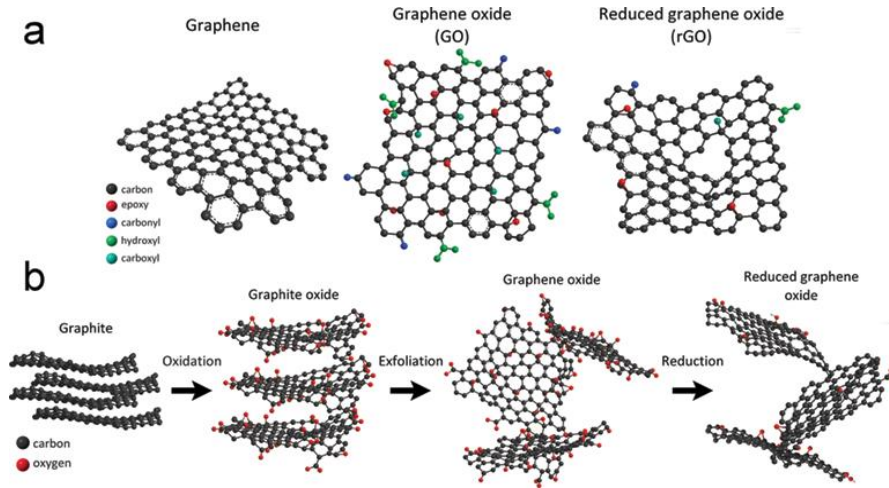
Kimyasal buhar biriktirme yöntemi, tek veya birkaç katmanlı aynı zamanda yüksek kalitede grafen sentezine imkân sağlamakla birlikte, geniş yüzey alanına sahip grafen bu yöntem ile sentezlenebilmektedir. Kimyasal buhar biriktirme yöntemine ek olarak, yalıtkan silisyum karbür (SiC) üzerinde epitaksiyel büyüme yöntemi de mevcuttur. Bu yöntemde ise grafen, Si atomlarının süblimleşmesini takiben çekirdeklenir (Yıldız 2016).

CVD tarafından büyütülen grafen, geniş alanlı grafen katmanları oluşturmanın pratik olması nedeniyle son yıllarda çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir ve bu da onu ölçeklenebilir GFET üretimi için en iyi aday yapmaktadır. Öte yandan, CVD yöntemi ile elde edilen grafende, elektriksel hareketlilik mekanik olarak exfoliasyon yolu ile elde edilmiş grafenden daha düşük olabilir ve büyümeyi takiben transfer süreci, grafene zarar verebilir ve safsızlıklar bırakabilmektedir.

Son olarak, grafenin başka bir formu, genellikle düşük maliyeti ve çözelti işlenebilirliği için kullanılan grafen oksit (GO) ve indirgenmiş grafen oksittir (rGO). rGO sentezlemek için, grafit katmanlarını, grafen oksit pullarına ayırmak için güçlü bir oksidasyon çözeltisi kullanılır ve bunlar daha sonra kimyasal olarak grafene indirgenir (Yazıcı ve diğ. 2016).

1958 yılında Hummers ve Offeman'ın geliştirdiği bu yöntem Hummer's Metodu olarak bilinen, yaygın şekilde kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca diğer yöntemlere kıyasla daha güvenli denilebilecek bu alternatif yöntem, susuz konsantre sülfürik asit, sodyum nitrat ve potasyum permanganat karışımı kullanılmasını içermektedir. Hummer's metodu günümüzde grafen oksit sentezi için kullanılan birçok yöntemin temelini oluşturmaktadır (Yazıcı ve diğ. 2016).

Hummer's metodu, grafitin kuvvetli oksidasyon ajanı olan potasyum permanganat ve yüksek konsantrasyonlu sülfürik asit ile reaksiyonuna dayanmaktadır. Bu oksidasyondan sonra epoksi ve hidroksil fonksiyonel grupları, grafit yapısı içerisinde grafen tabakalar arasında yerleştirilerek kurulan kuvvetli etkileşim ile tabakaların birbirinde ayrıştırılmasını sağlamaktadır. Böylece hidrofobik özellikteki grafitin, hidrofilik yapılı ve dağılma özelliği gösteren GO'ya dönüşmesi sağlanır. İndirgenmiş grafen oksit (rGO) ise, GO'in elde edilmesinin ardından kullanılan indirgeyici ajanlar ile GO yapısındaki fonksiyonel grupların indirgenmesi ile elde edilen bir grafen çeşididir. Hidrofoik özellikteki bu tür grafen yapısının az katmanlı yapıları (<10 katman), CVD grafene yakın özellikler göstermektedir fakat yüzeysel kusurlar içermektedir (Yazıcı ve diğ. 2016).



Şekil 3.8: Grafen, Grafen Oksit (GO) ve İndirgenmiş Grafen Oksit (rGO) kafes yapıları şematik gösterimi (Rayal 2018).

Hummer's yöntemi, grafitin yükseltgenler ve oksidantlar ile ekzotermik reaksiyona girmesi, beklenmedik yüksek ısıların ortaya çıkması, zararlı gazların oluşması gibi tehlikeli işlemler içermesi nedeniyle, bir takım modifiye işlemler ile daha güvenilir bir GO sentez yöntemi haline getirmektedir. Grafitin tabiatta bol

miktarda bulunması yöntemi düşük maliyetli bir hale getirir iken, kimyasal prosedürün düşük verimli olması, hidrazin gibi tehlikeli patlayıcı kimyasalların kullanılması, kusurlu denilebilecek karbon bağlarının kırılmış halde olduğu, dolayısıyla indirgenmiş GO yapısının bozulmuş halinin elde edilebilmesi yöntemi dezavantajlı hale getirmektedir. Üstelik bu bağ yapısı grafen yapısının taşıyıcı mobilitesi, yük taşıyıcı konsantrasyonu, iletkenlik vb. birçok özelliğini olumsuz etkilemektedir (Yıldız 2016).

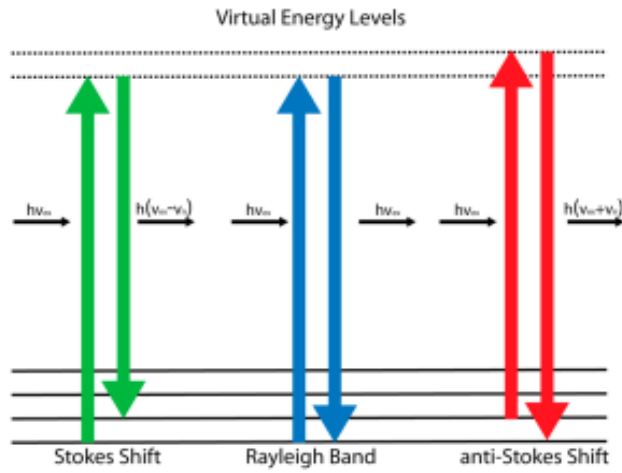
Oksidasyon/indirgeme süreci, tipik olarak diğer grafen türlerinden daha düşük hareketliliğe neden olan yüksek yoğunlukta kusurlar bırakma eğilimindedir. Kullanılan grafen türünden bağımsız olarak, çoğu GFET sensör çalışması, tek bir grafen katmanı ile çalıştığını bildirmektedir. Katman sayısı, grafenin özellikleri üzerinde oldukça etkilidir ve tek katmanlı veya birkaç katmanlı grafeni ayırt etmek zor olabileceğinden, Raman spektroskopisi ile tek bir katmanın varlığını özellikle doğrular. Raman spektroskopisi bu amaçla doğrultusunda oldukça önemlidir. Bazı çalışmalarda birkaç katmanlı grafen kullanıldığı bildirilmiştir ancak tek katman sayısına sahip grafenin biyosensör algılama performansını arttırdığı bildirilmiştir (Yıldız 2016).

3.1.2 Raman Spektroskopisi

Chandrasekhara Venkata Raman 1928 yılında, Raman etkisi olarak bilinen, ışığın elastik olmayan saçılımı olayını keşfetmiştir. Keşfinden dolayı isminin verildiği Raman Spektroskopisi, malzemenin titreşim, dönme gibi düşük frekanslı durumlarının incelendiği bir spektroskopi metodu olarak kullanılmaktadır. Raman spektroskopisinin temeli, gönderilen ışık demetini oluşturan tanecikler ile yüzeydeki moleküller arasında oluşan elastik olmayan saçılmalara dayanmaktadır. Bu elastik olmayan saçılmalar ile bahsedilen olay, fotonlar ile moleküllerin çarpışması sonucunda fotonların enerjisinde, dolayısıyla dalga boyunda oluşan değişimlerdir (Şimşek 2014).

Yüzeye gönderilen fotonlar molekül ile etkileşirken, molekülün temel durumundaki elektronları daha yüksek bir sanal enerji durumuna uyarılır. Uyarılmış elektronların titreşmesi sonucunda fotonlar yayılır. Bu spektroskopi numune, h_{00}

enerjisine sahip görünür bölge veya yakın-infrared monokromatik ışınından oluşan bir lazer kaynağına maruz bırakılır. Bu işlem sonucunda lazer ışınına ait fotonların enerjisinin bir kısmı numune moleküllerine aktarılır veya moleküllerden sayıca daha az olan fotona enerji aktarımı gerçekleşir. Bu etkileşim sonucunda moleküller, temel hal ve birinci uyarılmış halleri arasında sonsuz değere sahip enerji değerini alabilirler. Ancak bu uyarılma ile sanal hale uyarılan bir molekülden Şekil 23'deki gibi 3 farklı tipte ışın yayılabilir.



Şekil 3.9: Rayleigh bandı ile temsil edilen elastik olarak saçılan fotonların ve Stokes ve anti-Stokes kayması ile temsil edilen elastik olmayan saçılan fotonların emisyonunun izlediği sanal bir enerji durumuna uyarılmış bir elektronun diyagramı. Düz ve kesikli yatay çizgiler, sırasıyla elektronik zemin ve sanal uyarılmış durumlardaki titreşim enerji seviyelerini temsil eder (Parobek ve diğ. 2016).

Işın saçılma türlerinden biri olan Rayleigh saçılmasında, uyarılma enerjisine eş seviyede bir saçılma gerçekleşir. Bu saçılma türünde enerji kaybı olmaması nedeniyle 'elastik saçılma' olarak adlandırılır (Şimşek 2014).

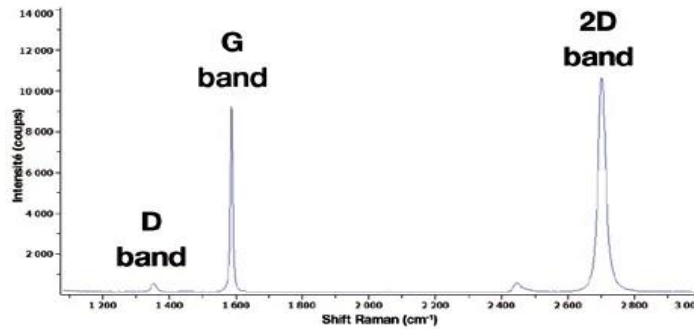
Stokes saçılması ve anti-Stokes saçılması olarak adlandırılan diğer iki saçılma türünde enerji değişimi, titreşim enerji düzeyleri arasındaki fark (ΔE) 'a eşittir. Uyarılma sonucu yayılan ışının enerjisinin, uyarılma enerjisinden küçük olması durumundaki saçılmaya Stokes saçılması denir. Benzer şekilde uyarılma sonucu yayılan ışının enerjisinin, uyarılma enerjisinden daha büyük olması durumundaki saçılmaya ise Anti-stokes saçılması denir (Şimşek 2014).

Moleküllerden yansıyan bu farklı frekanslara sahip saçılma türleri aynı zamanda saçılan ışının, dalga boyundaki kaymayı tanımlamaktadır ve saçılma,

moleküllerin yapısına bağlıdır. Saçılan ışığın kullanılması ile elde edilen bu spektrum, malzemelerin kristal yapısı, molekül bağlanmalarına bağlı olarak moleküler titreşimler hakkında bilgi verir. Bu bilgiler, malzeme içerisindeki bileşenler hakkında nicel ve nitel incelemeler yapmaya olanak sağlar. İncelenen her numune için farklı şekilde oluşan fotonların oluşturduğu enerji kayması, kristal yapı incelemelerinde kullanılır (Wall 2019).

Raman spektroskopisi, özellikle grafen numunesin, katman sayısını belirlemek için hızlı ve hasarsız bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Grafen malzemesi tek bir karbon atom kalınlığında olması dolayısıyla, oluşabileceği her bir fazla sayıdaki katmanın belirlenmesi, grafenin karakterizasyonu için oldukça önemlidir (Wall 2019).

Grafenin Raman spektrumu incelendiğinde, 3 temel karakteristik pik olduğu görülmektedir. D, G ve 2D piki olarak adlandırılan bu pikler sırasıyla $\sim 1350 \text{ cm}^{-1}$, $\sim 1580 \text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700 \text{ cm}^{-1}$ konumlarında görülmektedir (Şekil 3.10).



Şekil 3.10: Grafen yapısına ait Raman Spektrumu ve bu yapıya spesifik pikler (Wall 2019).

G bandı, karbon atomlarının sp² hibritleşmesinin düzlem içi titreşimleri hakkında bilgi verir. Dolayısıyla katman sayısına oldukça duyarlıdır.

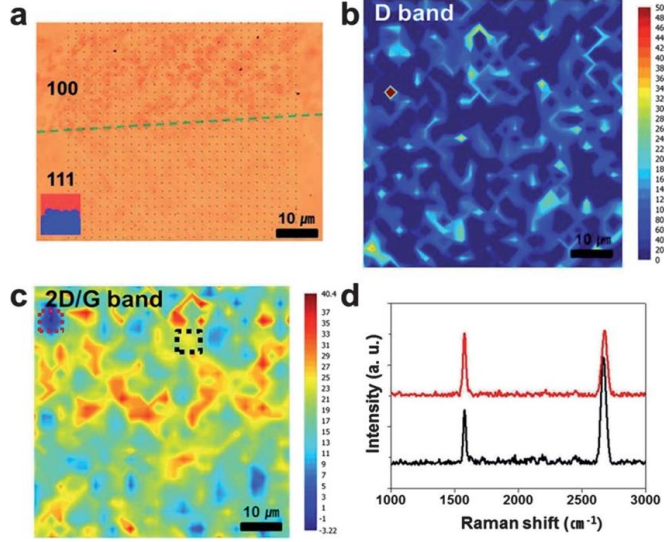
Katman sayısı arttıkça, G bandının konumu daha düşük bir enerjiye doğru kayar. Bandın konumu, sıcaklıktan, katkılanmadan hatta numune üzerindeki küçük miktardaki gerilimlerden etkilenir. Aynı zamanda G bandının yoğunluğu (intensity), grafen kalınlığının incelenmesinde kullanılabilir. Bu bandın yoğunluğunun artması, grafenin tek katman özelliğinden, çok katman özelliğine doğru özellikle gösterdiğini belirtmektedir. Bu yüzden gerinim, sıcaklık ve katkılanma karşı daha az duyarlı olduğundan, daha güvenilir bir katman sayısı analizi sağlayabilir (Wall 2019).

D bandı, düzensizlik bandı veya kusur bandı olarak bilinir. Kaliteli bir grafende grafitte kıyasla oldukça zayıftır. Bandın konumu ve şekli farklı lazer uyarılma frekanslarına göre değişmektedir. Dolayısıyla tüm ölçümlerde aynı lazer uyarımı frekansı kullanmak oldukça önemlidir. 2D bandının şekli ve konumunun incelenmesi katman sayısı tayininde oldukça önemlidir. Bu bant iki fonon kafes titreşiminin sonucudur ve D bandından farklı olarak bir kusura yakınlıkla etkilenmesi gerekmemektedir. Tek katmanlı grafen yapısı keskin ve simetrik bir 2D piki verirken, katman sayısının artması ile çok katmanlı yapı haline gelen grafende bu bant genişleyerek bozulmaya başlar (Wall 2019).

Aynı zamanda 2D bandı ve G bandının konumlarından bir oran elde edilir. Bu oran, grafenin katman sayısı tespiti için kullanılmaktadır. I_{2D}/I_G oranı ≥ 2 ise tek tabakalı grafen, ~ 1 ise iki tabakalı grafen ve < 1 ise çok tabakalı grafen olarak nitelendirilir (Yıldız 2016).

Kusursuz bir grafende, D bandının görülmemesi ve 2D bandının keskin ve simetrik olması beklenmektedir. Bu bant özelliği ise kaliteli ve hatasız bir grafen için doğrulama olarak kullanılmaktadır.

Aynı zamanda belirlenmiş sınırlı bir yüzey üzerinde, belirlenen aralıklarla bu sınırlı yüzeyde farklı noktalardan Raman ölçümleri alınarak, bu noktalardan elde edilen I_{2D}/I_G oranının kullanılması ile yüzeyin haritası oluşturulabilmektedir. Raman mapping olarak adlandırılan bu yöntemde, elde edilen pik oranlarının renklendirilmesi, yüzey üzerinde katman sayısının belirli alanlarda incelenmesine izin vermektedir (Wall 2019).



Şekil 3.11: Cu (111) alanı ve Cu (100) alanı sınırına yakın büyütülmüş grafen filmin Raman haritalama analizi. (a) CVD büyümesinden sonra Cu (111) ve Cu (100) alanlarından oluşan Cu yüzeyinin optik mikroskop görüntüsü. Siyah noktalar, Raman spektrumlarının araştırıldığı noktalardır. (b) (a)'nın işaretli bölgesinde D bandı yoğunluğunun Raman haritalaması. (c) 2D ve G bandının yoğunluk oranı dikkate alınarak katman sayısının analizi. (d) (c)'nin işaretli bölgelerinin (kırmızı ve siyah kutu) ayrıştırılmış Raman spektrumları. Haritalanan bölgenin boyutu 60 mm 60 mm'dir. Spot boyutu 1 mm 1 mm olan Raman lazer 2 mm hareket ettirilir (Kim ve diğ. 2013).

Dolayısıyla Raman spektroskopisi, grafen nano yapılarındaki doping seviyesi, tabakaların sayısı, tabakaların kalitesi gibi özellikleri izlemek için oldukça etkili bir araç olarak kullanılmaktadır.

3.2 Grafen Alan Etkili Transistörler (GFET)'in Geliştirilmesi

Grafen-FET'leri genellikle, transistör yapısını modelleme ve metal kontaktarı geliştirmek için metal buharlaştırma veya fiziksel buhar biriktirme (PVD) ile birlikte yürütülen, fotolitografi gibi mikro-imalat teknikleri kullanılarak üretilir. Daha sonrasında grafen, yaygın olarak kullanılan, kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile sentezlenen grafen, metal alttaş olarak kullanılan bakır levhadan ayrıştırılarak veya exfoliasyon yöntemi ile elde edilerek (pul pul dökülmüş) FET yapısına transfer edilir.

Grafen transfer edilmiş olan, FET yapısındaki Drain-Source kanalı, daha sonra hedef biyobelirteçlerin tespiti için modifiye edilir. Bu işlem doğrudan (adsorpsiyon) veya bir bağlayıcı molekül (linker) yoluyla yapılabilir. Hedef

biyomoleküler yüksek derecede spesifik bir biyoreseptörün grafen yüzeyine immobilizasyonu (biyo-fonksiyonelleştirme olarak adlandırılan bir işlem), hedef biyobelirteç için kimyasal özgüllüğü artırır. Bu reseptörler aminoasitleri, enzimleri, antikorları, aptamerleri veya herhangi bir seçici ve spesifik molekülü içerebilir (Zhang ve diğ. 2019).

Bununla birlikte, bir bağlayıcı molekül (linker) gerekiyorsa, grafen kanalının öncelikle biyo-reseptörün immobilizasyonunu sağlamak için kimyasal olarak fonksiyonelleştirilmesi gerekir. Grafenin kimyasal olarak fonksiyonelleştirilmesi aynı zamanda, moleküllerin grafen üzerine kimyasal modifikasyonu veya adsorpsiyonu ile üretilen doping ve band-gap işlemleri (bant boşluğu mühendislik etkileri) yoluyla grafenin elektronik özelliklerini uyarlamak için de kullanılabilir (Forsyth ve diğ. 2017).

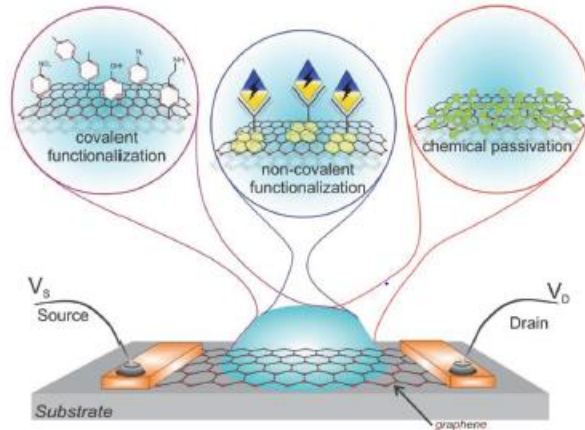
Grafenin bir bağlayıcı molekül ile fonksiyonelleştirilmesi, altıgen matrisli karbon atomlarına kovalent bağlanma yoluyla veya elektrostatik ve/veya zayıf Van der Waals kuvvetleri tarafından grafene kovalent olmayan bağlanmalar yoluyla gerçekleştirilebilir (Zhang ve diğ. 2019).

Grafenin fonksiyonelleştirmesi için halojenasyon, hidrosilasyon, epoksidasyon, karboksilasyon, aminasyon, alkilasyon ve azidasyon gibi çeşitli kimyasalların kullanımına dayanan metotlar geliştirilmiştir. sp² hibritleşmesine sahip karbon atomlarının varlığı, grafenin işlevsel olmasına olanak sağlar. Örneğin altıgen matrisli karbon atomlarına serbest radikal ilavesinin yapıldığı diazotizasyon işlemi uygulanır. Diğer kovalent yöntemler arasında PEG gibi polimerlerin kovalent bağlanması ve 3-aminopropiltrioksilanol (APTES) ile silanizasyon yer almaktadır (Forsyth ve diğ. 2017).

Tehrani ve diğ., 8-OHdG tespiti için, diazonyum fonksiyonelleştirme kimyası kullanılarak 0.1 ng mL⁻¹ tespit limitine sahip, kanser riski tayini için bir G-FET biyosensörü geliştirmişlerdir. Bir diğer çalışmada, Teixeira ve meslektaşları, APTES yöntemi kullanılarak fonksiyonelleştirilmiş bir epitaksiyel G-FET kullanarak 0.62 ng mL gon1'de insan koryonik gonadotropini (hCG) tespitini bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda kovalent kimyanın başarılı olduğu kanıtlanmış olsa da, karbon atomlarının sp² hibritleşmesi yaptığı grafen yapısında istenmeyen bozulmalar ortaya

çıkılmıştır. Kovalent bağlanmalar ile grafeni oluşturan karbon atomlarının sp^2 hibridizasyonu, grafenin elektron yapısını bozan ve dolayısıyla grafenin mükemmel ve istenen elektronik özelliklerini azaltan sp^3 hibridizasyonuna dönüştürülmektedir. Bu nedenle, grafen işlevselleştirmesi için çeşitli yollar araştırılmaktadır (Andronesco ve Schuhmann 2017)

Kovalent olmayan fonksiyonelleştirme konusunda, zayıf Van der Waals kuvvetleri veya π - π etkileşimi yoluyla moleküllerin grafen ile hibridizasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha spesifik olarak, bu kovalent olmayan fonksiyonelleştirme genellikle grafen ile fonksiyonel molekül arasında, istifleme olarak da bilinen bir etkileşim yoluyla gerçekleşir. Grafitin doğası bu etkileşim türüne bir örnektir. Grafit, birbiri üzerine zayıf etkileşimler ile istiflenmiş çok sayıda grafen tabakasından oluşmaktadır. Grafenin bu kovalent olmayan fonksiyonelleştirilmesi, tıpkı grafit yapısında olduğu şekilde meydana geldiği için, karbon atomlarının sp^2 hibritleşmesi etkilenmez. Bu nedenle, elektronik ve yapısal özellikler ciddi bir şekilde bozulmaz, bu da G-FET biyosensör için istenen bir fonksiyonelleştirme yöntemi haline getirir. Genellikle, bu işlem için kullanılan moleküller, benzen, naftalin veya piren gibi bir poliaromatik hidrokarbon bazına sahiptir ve grafen ile π - π etkileşimi yolu ile bağlanma gösterirler (Forsyth ve diğ. 2017).

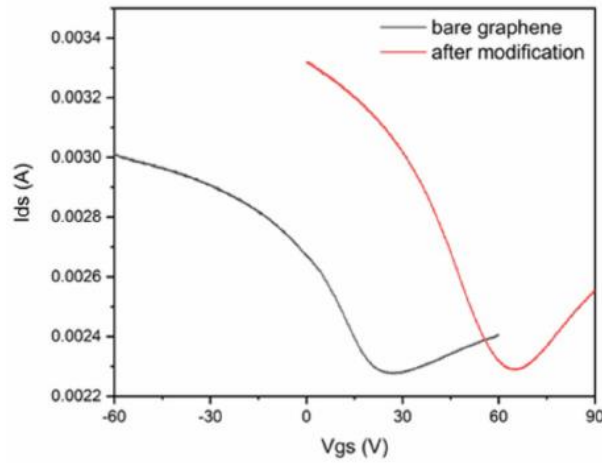


Şekil 3.12: Grafen yüzey özelliklerinin biyokimyasal tespit için GFET'ler üzerinde şematik gösterimi (Zhang ve diğ. 2019).

Ayrıca, bu moleküllerden örneğin piren, sahip olduğu fonksiyonel uçlar sayesinde bir ucu ile grafen tabakasına π - π etkileşimi yolu ile afinite gösterirken, diğer açık ucu olan süksinimid ester, antikorlar, enzimler, bakteriler ve nükleik asit

probrarı dahil olmak üzere çeşitli aminler için bir bağlanma alanı sağlamaktadır. Grafen yüzeyinin pirenebütanoikasit-süksinimidilester (PBASE) kullanılarak işlevselleştirilmesi oldukça sık kullanılmaktadır (Zhang ve diğ. 2019).

Wang ve diğ.'nin CVD grafen kullanarak yaptıkları PBASE modifikasyonu, temiz ve PBASE ile modifiye edilmiş (4 saat için değiştirilmiş) I_{DS} - V_{GS} ölçümleriyle de karakterize edilmiştir (Şekil 3.13). Bu ölçümlerde, Dirac noktasında daha yüksek voltajlara doğru büyük bir kayma gözlemlenmiştir. Dirac noktasındaki bu kayma, PBASE modifikasyonunun grafene p-doping etkisi gösterdiği görülmektedir (Wang ve diğ. 2020).

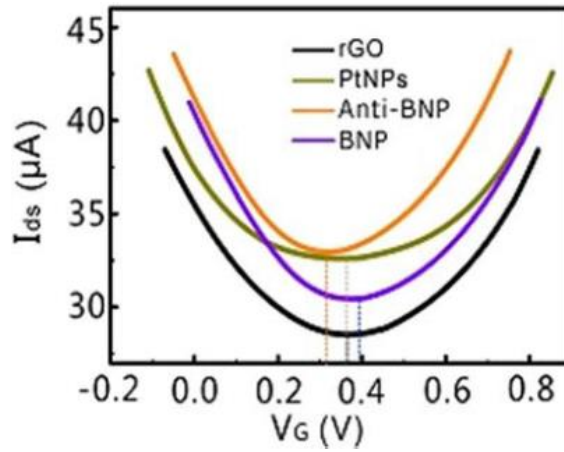


Şekil 3.13: Yalnızca grafenden ve PBASE ile modifikasyondan 4 saat sonra alınan I-V eğrileri (Wang ve diğ. 2020).

Ayrıca, altın, platin, paladyum ve çinko oksit gibi metal nanoparçacıklar kullanarak çeşitli kovalent olmayan fonksiyonelleştirme teknikleri geliştirilmiştir. Metal nanopartiküller, GFET yapısının metal tuzu çözeltisine daldırılması, elektrokimyasal çöktürme veya kimyasal bir indirgeme işlemi ile grafen kanallarının üzerine yerleştirilebilir. Cai ve diğ. sülfür ile sonlandırılmış fonksiyonel uca sahip bir biyolojik tanıma molekülü için bir bağlanma yüzeyi oluşturmak adına, bir G-FET üzerinde altın nanoparçacıkları kullanmışlardır. Ayrıca, Cai ve ark. GFET'in aktif yüzey alanını arttırmak için nanoparçacıkların varlığını bildirmiş ve bu da biyomolekül immobilizasyonu için daha fazla bağlanma yeri sağlayarak hassasiyeti arttırmıştır (Andronescu ve Schuhmann 2017)

Lei ve diğ.'nin bir benzer çalışması ise rGO kullanılarak hazırlanmış FET biyosensör yapının metal nanoparçacıklar ile fonksiyonelleştirilmesi ile alınan I_{DS} - V_{GS} karakterizasyonunun içermektedir. Bu çalışmada rGO'in ardından, FET biyosensör yüzeyine sırasıyla PtNP'ler, anti-BNP ve BNP uygulandıktan sonra, I_{DS} - V_G grafikleri ölçülmüştür (Şekil-). Elde edilen grafikler incelendiğinde kullanılan nanopartiküllerin, biyosensör yüzeyinde aktif yüzey alanında artış sağladığı ve aynı zamanda biyosensör akım cevabında yalnızca rGO' den alınan akım cevabına kıyasla belirgin derecede akım artışı sağladığı görülmüştür.

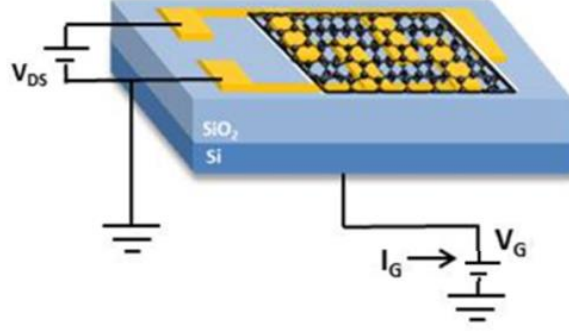
Tüm basamaklarda ayrıca Dirac noktası olarak adlandırılan, grafenin doğası gereği sergilediği benzer ambipolar davranış gözlenmiştir. Eklenen anti-BNP, Pt-S bağı yoluyla platin nanoparçacıkları (PtNP)'lerin yüzeyinde bağlanması ile negatif yüklü anti-BNP, ölçümlerde negatif yük yoğunluğunu artırarak ve sola kaydırılmış bir Dirac noktası (0.32 V) görülmesini sağlamıştır. BNP, tampon çözelti içerisinde pozitif yüküdür (pH 7.4). BNP'nin Anti-BNP reseptörleri bulunan rGO FET biyosensörüne bağlanması üzerine, BNP net taşıyıcı yoğunluğunda bir azalmaya yol açarak FET'in p-dopingine neden olduğu görülmüştür. Bu durum, transfer eğrilerinde V_D 'de (minimum değere karşılık gelen gate voltajı, Dirac noktası) pozitif bir kaymaya neden olmaktadır. BNP bağlanmasından sonra, Dirac noktası 0.32'den 0,4 V'a kaymıştır (Lei ve diğ. 2017)



Şekil 3.14: FET biyosensörü için $V_{DS}=100$ mV'de sırasıyla Pt NPs, anti-BNP immobilizasyonu ve BNP bağlanması ile elde edilen transfer eğrileri (Lei ve diğ. 2017).

3.2.1 Back-Gate (Arka Geçitli) GFET

Arka geçitli bir GFET, bir grafen iletim kanalından oluşan source ve drain metal elektrotlarından oluşur (Şekil 3.15).

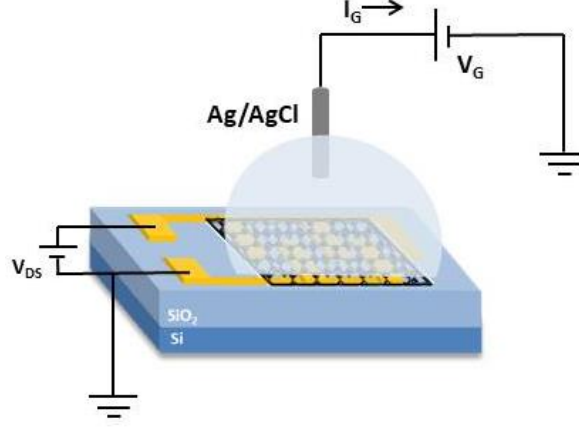


Şekil 3.15: Bir arka geçitli GFET'in şematik gösterimi.

İhmal edilebilir bir temas direnci sağlamak için elektrotlar doğrudan grafenin üstünde hazırlanabilir. Etkili temas direncini azaltmak için çift kontaklar bulunur (örn., 5 nm Cr / 50 nm Au). Genellikle arka geçitli GFET'ler, grafenin silikon dioksit yalıtım katmanları ile yüksek katkılı iletken silikon yapıya aktarılmasıyla üretilir. Taşıyıcı yoğunluğu ve kanal iletkenliği, alan etkisi yoluyla bir arka geçit voltajı V_{GS} 'ye, yüksek düzeyde iletken silikon substrata potansiyel uygulanarak modüle edilebilir. Genellikle elektriksel ölçümlerde, arka kapı voltajı V_{GS} uygulanırken, sabit bir source-drain ön gerilimi, V_{DS} uygulanır. Source ve drain arasında grafen kanalda ortaya çıkan drain-source akım I_{DS} 'si izlenir. Güvenilir çalışma özelliğine sahip bu tür yüksek performanslı arka geçitli GFET'ler gaz sensörleri için oldukça yaygın kullanım alanına sahiptir. Arka geçit sabit bir voltajda tutulduğunda, hedeflenen moleküllerin grafen yüzeyi üzerinde oluşturacağı fizisel veya kimyasal etkileşim, elektrik alanında ve dolayısıyla alan etkisi nedeniyle kanal akımında bir değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişimin analizi ise biyosensör yanıtı olarak değerlendirilmektedir (Zhang ve diğ. 2019).

3.2.2 Liquid-Gate (Sıvı Geçitli) GFET

Geçit voltajının oldukça iletken silikon alt tabakaya uygulandığı arka geçit geometrisine kıyasla, bir sıvı geçit konfigürasyonunda, elektrolit ile birlikte bir referans elektrot "geçit elektrotu" olarak işlev görür (Şekil 3.16).

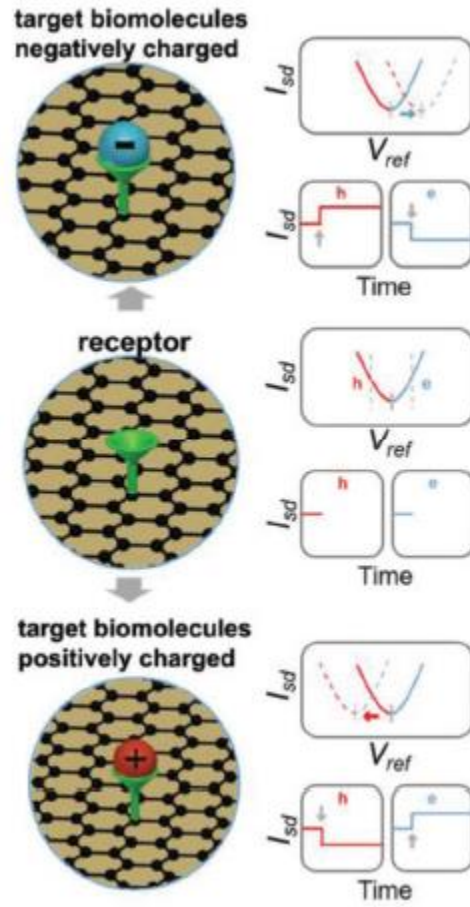


Şekil 3.16: Bir sıvı geçitli GFET'in şematik gösterimi.

Sıvı geçidi, bir ara yüzey kapasitansı (CI) yoluyla grafen kanalına birleştirilir. Sıvı-geçitin çalışması için bir GFET üretimi sırasında, metal hatlar ve elektrolit arasında oluşabilecek herhangi bir teması önlemek ve aynı zamanda aktif geçit alanını tanımlamak için bir pasifleştirme işlemi gereklidir. Genel olarak polimer resistler gibi kimyasal olarak kararlı, kullanılacak analit ile reaksiyona girmeyecek ve elektrotlarda oluşabilecek herhangi bir sızıntı akımına izin vermeyecek bir tabaka kullanılır. Bir örnek ile bahsedilebileceği gibi, metal elektrotları, elektrolit ortamında olası herhangi bir sızıntı akımını önlemek için, referans elektrodu yoluyla uygulanan sıvı geçit voltajı V_{ref} 'e karşı metal elektrotların sızdırmazlığı için Ag / AgCl tel bağlandıktan sonra biyouyumlu, iki bileşenli bir epoksi uygulanmıştır. Burada, sıvı çözeltinin benzersiz frekansa bağlı dielektrik özellikleri nedeniyle, elektrolit kaplamının, yayılan radyo frekansı (RF) sinyalini değiştirmeden GFET'lerin iletkenliğini modüle edebildiği kaydedilmiştir (Zhang ve diğ. 2019).

Şekil 3.17a-c tipik bir GFET biyosensör ölçümünü gösterir. Şekil 3.17b'de bir reseptör molekülü, hedef biyomoleküllerin spesifik olarak tanınması için grafen yüzeyinde konumlandırılabilir. Negatif yüklü bir molekülün grafen kanala

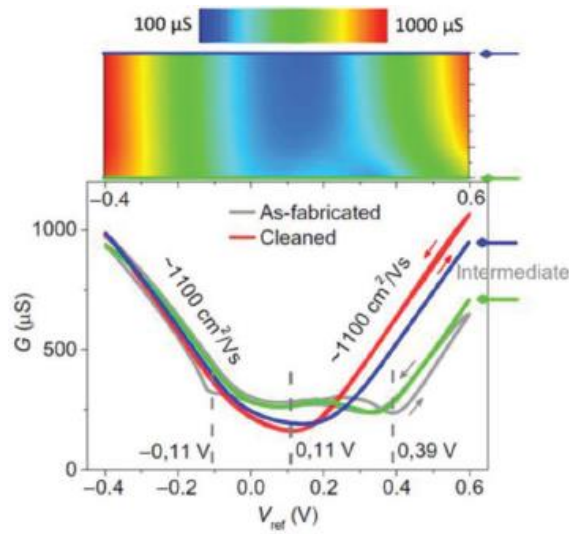
bağlanması, alan etkisi nedeniyle I_{DS} akımında değişime dolayısıyla V_{ref} eğrisinde, Dirac point (V_D) olarak adlandırılan noktada pozitif bir kaymaya neden olur. Şekil 3.17a'da gösterildiği gibi zamana bağlı ölçümde, GFET'in transfer özelliklerinin bu tür pozitif kayması, delik (hole) rejimindeki mevcut I_{DS} 'nin (kırmızıda "h" ile gösterildiği gibi) artmasına ve elektron rejiminde akım azalmasına sebep olur (açık mavi renkte "e" ile gösterildiği gibi). Benzer şekilde, pozitif yüklü molekülün tespiti için tersi durum, Şekil 3.17c'de gösterilmiştir (Zhang ve diğ. 2019).



Şekil 3.17: Sıvı geçitli bir GFET'in tespit prensibi şematik gösterimi (Zhang ve diğ. 2019).

Bu bağlamda, sensör ara yüzüne, moleküler mühendislik yolları ile bir yük varyasyonu eklenmedikçe, yüksüz biyomoleküllerin bağlanması sonucu GFET sensörlerinde hiçbir algılama yanıtı yani bir akım değişimi beklenmez. Ancak grafen kanalın hassaslığı nedeniyle en küçük yük dahi akım değişimini etkiler niteliktedir.

Genellikle, substratların işlenmesinden sonra bile (örneğin, SiO₂'nin yüzeyinde tutulan yüklerden grafenin ayrıştırılması için) grafen transferinden önce HMDS ile muamele edilmiş SiO₂ yüzey incelendiğinde, nispeten büyük histerezis ile birlikte çeşitli nötr noktaların (Dirac point, V_D) gözlenmesi yaygındır. Bu cihaz performansı, yaklaşık 200 °C tavlama ve izopropanol ile iyice durulama rutin olarak uygulansa da, grafen/elektrolit ara yüzünde çok miktarda yüzey kontaminatının varlığını gösterir. Bu sorunun üstesinden gelmek için, elektrokimyasal temizleme yöntemi, grafen yüzeyinin gereksiz yük kalıntılarından arındırılması için kullanılabilir. Her ardışık temizleme döngüsü kaymış nötrlük noktalarını (Dirac point, V_D), kaldırır ve histerezisi azaltır ve genellikle 10 temizleme döngüsünden sonra GFET'in V_{ref} eğrisi tamamen kararlı hale gelir. Bu sayede Şekil 3.19'da görüldüğü gibi hem yük kirliliklerinde etkilenecek oluşan nötr noktaları (Dirac point, V_D) hem de gözlenen ilk histerezis ortadan kaldırılabilir (Zhang ve diğ. 2019).



Şekil 3.18: Üst kısım, -0,4 ve 0,6 V arasında bir V_{ref} işlemi altında elektrokimyasal döngülerden sonra bir GFET levha iletkenliğinin grafiğini gösterir. Alt kısım, elektrokimyasal döngüden önce (gri çizgi), ilk elektrokimyasal döngü sırasında (çizgi ve ok yeşil) ve beş kez ve on kez elektrokimyasal döngüden sonra (mavi ve kırmızı çizgi ve ok) (V_{ref}) eğrilerini gösterir. Hem delik hem de elektron taşıyıcıları, $\approx 1100 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ taşıyıcı hareketliliği ile simetrik ambipolar davranışı temsil eder (Zhang ve diğ. 2019).

4. YÖNTEM

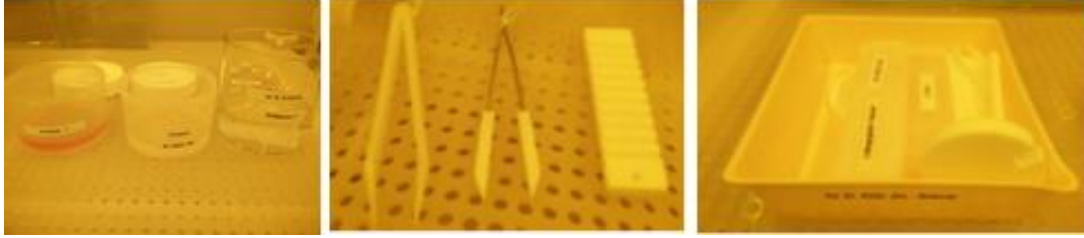
Bu tez çalışmasında kalp yetmezliğinde önemli bir biyo belirteç olan NT-proBNP proteininin tespitine yönelik olarak, çeşitli alan etkili transistör temelli biyosensör platformları geliştirilmiştir. Deneyler Denizli Pamukkale Üniversitesi Biyo-Nano Malzeme Laboratuvarı, Almanya-Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) Araştırma Merkezi ve TU-Dresden 2-Boyutlu (2D) Malzeme Laboratuvarlarında yürütülmüştür.

4.1 Termal Oksidasyon Yöntemi ile Silisyum Alt taşların Geliştirilmesi

Biyosensör platformunun geliştirilmesi adına öncelikle, Termal Oksidasyon yolu ile 4 inç boyutunda 2 adet 90 nm SiO₂ kalınlığında p-tipi Si alt taş elde edilmiştir. Bu amaçla, 100 mm n-tipi (100) Si wafer kullanılmıştır. İlk olarak Piranha solüsyonu kullanılarak malzeme yüzeyindeki organik kirlilikler temizlenerek, % 0,5 HF çözeltilisine daldırılmıştır ve oksidasyon işlemine hazır hale getirilmiştir. Nordiko Termal Oksidasyon fırını kullanılarak 1050 °C de O₂/HCl ortamında oksidasyon işlemi laboratuvar mühendisleri tarafından gerçekleştirilmiştir. İşlem sonunda 5-nokta kalınlık ölçümleri yapılarak, oksit kalınlığının ortalama 90 nm olduğu ölçülmüştür.

Oksidasyon işlemi ile Si malzemesinin her iki yüzeyinde de oksit yüzey elde edilmektedir. Bir yüzeyinde oluşan oksit yapısının kaldırılması için öncelikle yüzey S1813 resisti ile 3000 rpm de 30 s döndürülerek kaplanmıştır ve 115 °C de 2 dk ısıtılmıştır. Yüzeyde oluşan doğal oksidin kaldırılması için resist kaplı malzeme, BOE (oksit kaldırma solüsyonu)'na 1dk 15sn süre ile daldırılmıştır. Bu süre sonunda malzeme hızlıca DI-Suya daldırılmıştır. Malzeme üzerinden oksit yüzeyin kaldırılması sonucu yüzey hidrofobik bir özellik kazanmıştır.

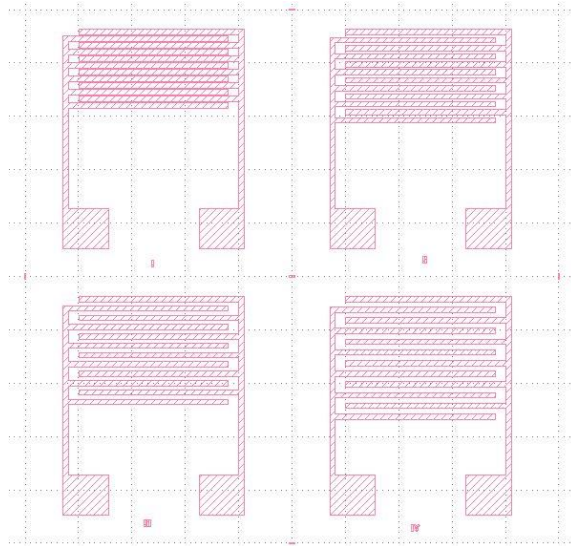
Diğer yüzeyde hedeflenen kalınlıkta elde edilen oksit yüzeyin korunması için yapılan resist kaplamasının yüzeyden kaldırılması için, örnek öncelikle birer dakika süre ile sırasıyla Aseton-1, Aseton-2, Etanol ve DI-Suya daldırılmıştır (Şekil 4.1). Ardından döndürülerek kurutma sistemi kullanılarak alttaş olarak kullanılacak malzeme, litografi ve grafen transfer işlemlerine hazır hale getirilmiştir.



Şekil 4.1: Lift-off aşamasına ait görseller.

4.2 Elektrot Yapılarının Geliştirilmesi

Tasarımları K-Lyout programı kullanılarak tasarlanan elektrotlar (Şekil 4.2), UV-Litografi ve Electrone Beam Litografi yöntemleri kullanılarak hazırlanmıştır. UV-Litografi işlemlerinde örneklerin birbiri arasında kıyaslanması için grafen nano malzemesinin bakır alttaş üzerinden çeşitli yöntemler ile transferi ile farklı platformlar elde edilerek, elektriksel ölçüm cevapları birbiri arasında kıyaslanmıştır.



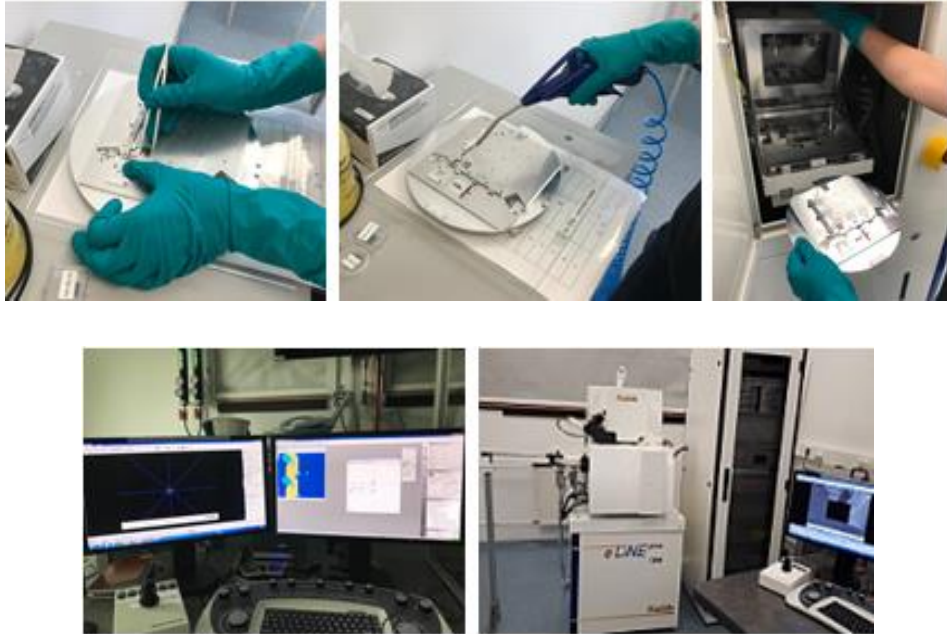
Şekil 4.2: Litografi işlemleri sırasında kullanılan elektrot tasarımları (I-50 μm , II-100 μm , III-150 μm , IV-200 μm kanal aralığı).

4.2.1 Electron Beam Litografi (EBL) Yöntemi ile Interdigitated Elektrotların Geliştirilmesi

285 nm SiO₂ kalınlığına sahip alttaşlar, ultrasonik temizleyici kullanılarak sırasıyla 5 'er dakika, aseton ve izopronal (IPA) ile temizlenerek, nitrojen (N₂) ile kurutulmuştur.

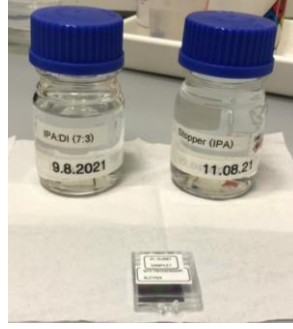
İstenilen elektrot yapısının geliştirilmesi için alttaşlar öncelikle EL11 ile 3500 rpm 'de döndürülerek kaplanmıştır ve 150 °C'de 5 dk hot plate üzerinde ısı uygulanmıştır. Ardından pozitif bir litografi resisti olan polimetil metakrilat (PMMA), 3500 rpm'de SUSS markasına ait spin-coating yöntemi ile yüzey üzerine kaplanmış ve yüzeyden organik kalıntıların uzaklaştırılması adına 150 °C'de 5 dk hot plate üzerinde ısı uygulanmıştır.

Çeşitli kanal uzunluklarını içeren tasarımlara sahip elektrot desenleri (Şekil 4.2), Raith markasına ait E-Line Electron Beam Lithography sistemleri kullanarak resist yapısına aktarılmıştır. Resist yapısına uygun olarak 100 µC/cm² doz, 10kV EHT parametrelerine ek olarak 100µm writefield kullanılmıştır. 60µm ve 120µm aperture size kullanılarak 2 farklı örnek elde edilmiştir.

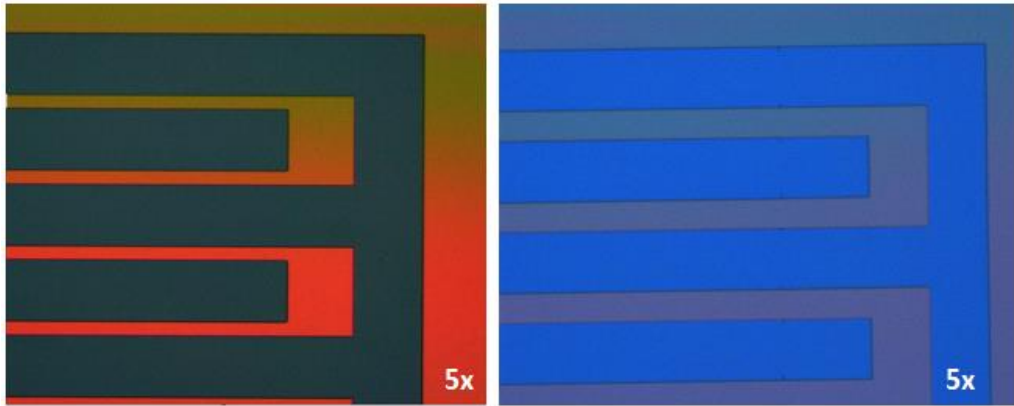


Şekil 4.3: Raith E-Line EBL sistemlerine ait cihaz ile tamamlanan EBL işlemlerine ait görseller.

Resiste uygulanan elektrot desenine uygun ışınlama işleminin ardından, developer olarak, Deiyonize Su (DI-Su) ve izopronal (IPA), DI-Su: IPA 3:7 oranında 45s uygulanmıştır. Ardından IPA, stopper olarak 30s uygulanarak, yüzey N₂ ile kurutulmuştur. Elektrot deseninin resist yapısında geliştirilmesi, optik mikroskop ile kontrol edilmiştir.

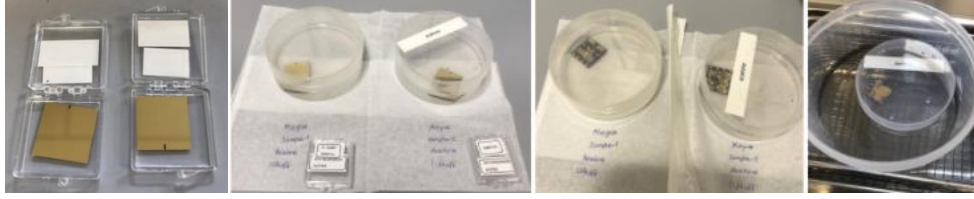


Şekil 4.4: Development işlemi.

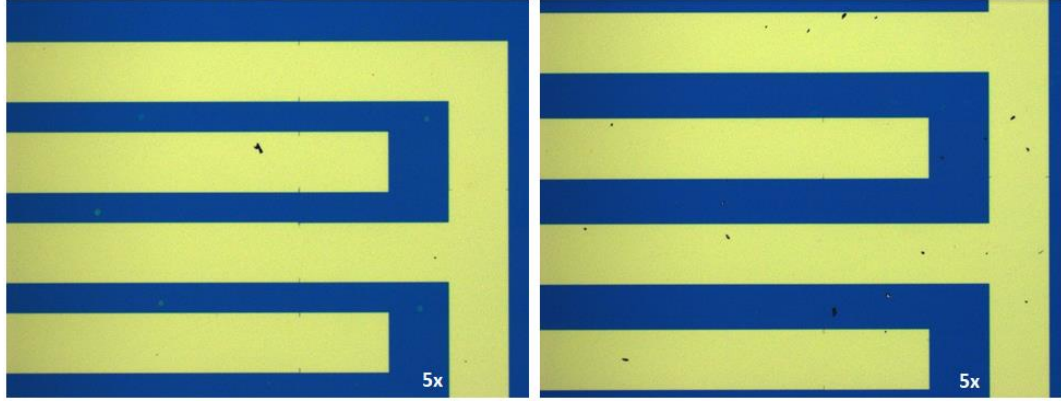


Şekil 4.5: Development aşaması ardından 50 μm ve 100 μm kanal genişliğine sahip elektrot yapılarının optik mikroskop görüntüsü.

HZDR-Cleanroom CREAVAC Metal Evaporasyon sistemi kullanılarak 5nm Ti/ 95nm Au kalınlıklarına sahip metal biriktirme prosedürü laboratuvar mühendisleri tarafından uygulanmıştır. Lift-off aşamasında ise örnekler asetonda 40°C sıcaklıkta 10 dk bekletilmesini takiben 1 dk ultrasonik banyo uygulanarak ardından IPA ile durulanmıştır. N₂ ile kurutulmasının ardından optik mikroskop ile elektrot yapılarının kontrolü yapılmıştır.



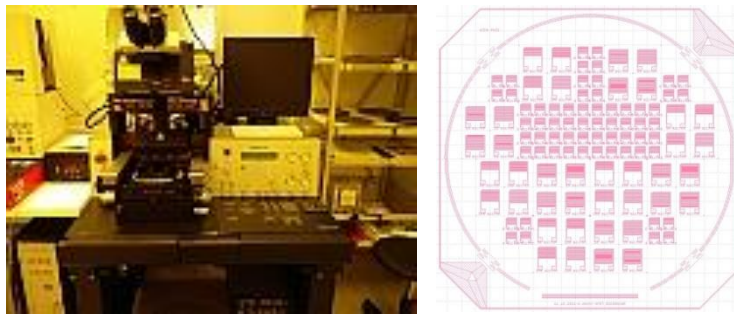
Şekil 4.6: Metal biriktirme işlemini ardından uygulanan Lift-Off işlemine ait görseller.



Şekil 4.7: Lift-off işlemi ardından 50 μm ve 100 μm kanal genişliğine sahip elektrot yapılarının optik mikroskop görüntüsü.

4.2.2 UV-Litografi Yöntemi ile Elektrot Yapılarının Geliştirilmesi

K-Layout programı ile tasarlanan elektrotların (Şekil 4.2), UV-Litografi işlemleri ile yüzey üzerinde tasarıma uygun yapının elde edilmesi için maske tasarlanmış (Şekil 4.8), ve siparişi verilmiştir. İşlemler sırasında SUSS markasına ait döndürerek kaplama cihazı kullanılmıştır.



Şekil 4.8: SUSS markasına ait UV-Litografi sistemleri ve bu işlemler için hazırlanan maske tasarımı.

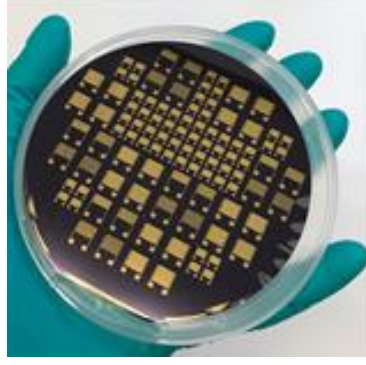
Termal oksidasyon yolu ile elde edilen (bkz. Bölüm 4.1), 90 nm SiO₂ kalınlığına sahip alttaşılar, ultrasonik temizleyici kullanılarak sırasıyla 5'er dakika, aseton ve IPA ile temizlenerek, N₂ ile kurutulmuştur

Öncelikle Si/SiO₂ alttaşılar, AR-300-80 resisti ile 4000 rpm'de 30s döndürülerek kaplanmıştır ve 100 °C'de 10 dk hot plate üzerinde ısı uygulanmıştır. Ardından negatif bir litografi resisti olan maN1407, 4000 rpm'de 30 s yüzey üzerine döndürülerek kaplanmıştır. Ardından yüzeyden organik kalıntıların uzaklaştırılması adına 100 °C'de 2 dk hot plate üzerinde ısı uygulanmıştır.

Resist kaplanmış alttaşılar, litografi işlemi için maske ile birlikte UV-Litografi cihazında desene ve alttaş boyutuna uygun olarak konumlandırılmıştır. Sert kontak ve 10 s süre ile ışına maruz bırakılmıştır. Bu sırada lamba yoğunluğu yaklaşık 20 mW/cm² iken gücü 303 W olarak kaydedilmiştir.

Yoğun UV ışığa maruz bırakılan resist üzerinde elektrot desenlerinin geliştirilmesi için resite uygun developer (geliştirici) olan maD-533 içerisine 1 dk süre ile daldırılmasının ardından DI-Suya daldırıldıktan sonra N₂ ile kurutulmuştur. Optik mikroskop ile desenlerin kontrol edilmesinin ardından malzeme metal biriktirme işlemlerine hazır hale getirilmiştir.

HZDR-Cleanroom'a ait CREAVAC metal biriktirme sistemleri kullanılarak 5 nm Ti/95 nm Au kalınlığında metal biriktirme işlemi laboratuvar mühendisleri tarafından tamamlanmıştır. Lift-off olarak adlandırılan, yüzeyde biriken desen haricindeki elektrotların kaldırılması işlemi için standart Lift-Off prosedürü kullanılmıştır. Bu amaçla, örnek sırasıyla 10'ar dk Aseton-1, Aseton-2, Etanol, DI-Su konteynerlerine daldırılmıştır. İşlem sonunda örnek N₂ tabancası ile kurulanmıştır. Dolayısıyla elektrotlar ileriki aşamada grafen transfer işlemleri için hazır hale getirilmiştir.



Şekil 4.9: UV-Litografi işlemi sonunda elde edilen biyosensör platformları.

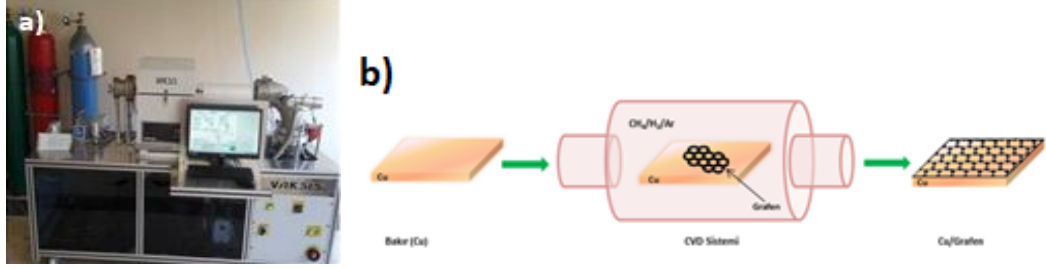
4.3 Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi (CVD) ile Grafen Sentezlenmesi ve Transfer İşlemleri

Tek katmanlı grafen sentezi Pamukkale Üniversitesi Biyo-Nano Malzeme Laboratuvarı'nda VAKSİS-Kimyasal Buhar Biriktirme Sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grafenin bakır alttaşlar üzerinde elde edilerek, elektrot tasarımlarının tamamlanmasının ardından, elektrotlar üzerine HZDR-Cleanroom koşullarında transfer edilmiştir.

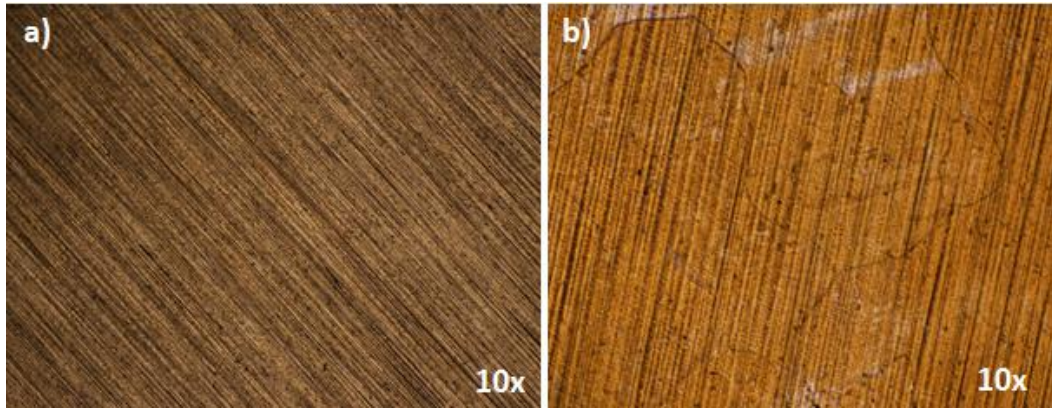
Tek katmanlı grafen (SLG) elde edilmesi için, yüzeyinde bir atom kalınlığında birikme gerçekleşmesine izin vermesi dolayısıyla tek katman grafen elde etmek amacıyla alttaş olarak Cu folyolar kullanılmıştır.

10x10 cm² boyutunda, 0.025 mm kalınlığında Alfa-Eraser markasına ait, saf Cu folyolar kesilerek, CVD işlemine hazırlanmıştır. Cu folyolar öncelikle, asetik asit ile 10 dk muamele edilmiştir. Ardından sırasıyla 10'ar dakika aseton, izopropanol ve saf su içerisinde ultrasonik temizleyicide ön temizleme işleminden geçirilmiştir. Alçak basınç-yüksek sıcaklık prensibi kullanılarak çalışan CVD sistemine aktarılan Cu folyolar, quartz bot yardımıyla tüp içerisine yerleştirilmiştir. Oda koşullarında 10³ atm basınçta bulunan tüpün basıncı, difüzyon pompası kullanılarak, 10⁻⁹ kat düşürerek 10⁻⁶ atm basınca getirilmiştir. Sistem istenilen miktardaki vakum değerine ulaştığında ise ortama taşıyıcı gaz olarak H₂ ve inert gaz olarak Ar, kontrollü bir şekilde verilmiştir. Karbon kaynağı olarak kullanılan metan (CH₄) gazı ise sistemin 1000 °C'ye ulaşması ile birlikte ortama ilave edilmiştir. Bu sıcaklık değerinde karbon ve hidrojen bağlarının kopması ile bakır yüzeyinde karbon atomu birikimi

dolayısıyla grafen birikmesi sağlanmıştır. 30 dk'lık CH_4 gazı akışının ardından fırın hızlı bir şekilde yana kaydırılarak soğumaya alınmıştır. Vakum ortamında, $1000\text{ }^\circ\text{C}$ de 30 dk'lık bu ısıl işleme tabi tutulan bakır levhalar, soğuma işleminden sonra dikkatli bir şekilde fırından alınarak, bakır levha üzerinden grafen transferi için hazır hale getirilmiştir.



Şekil 4.10: Kimyasal Buhar Biriktirme (CVD) sistemi, b) CVD sistemi ile grafen sentezinin şematik gösterimi.

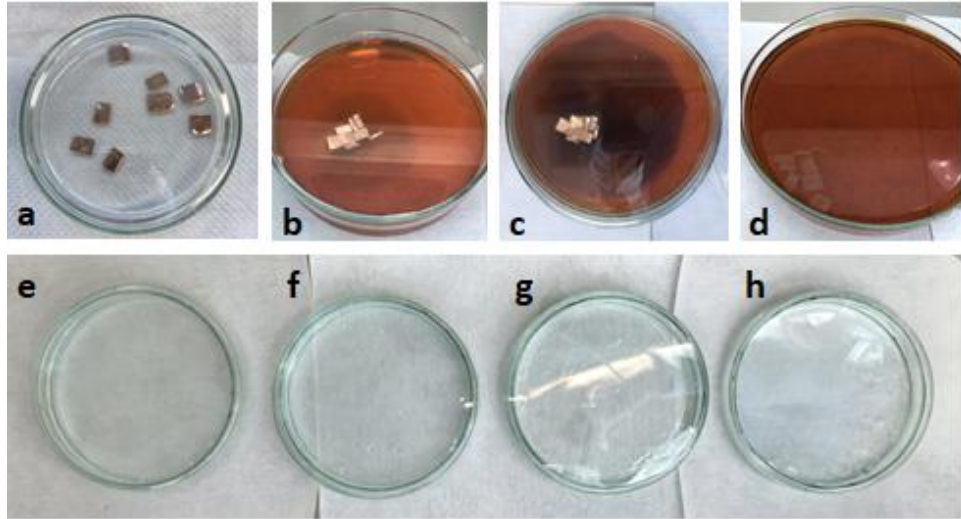


Şekil 4.11: CVD sisteminde kullanılan Cu folyonun a) İşlem öncesi ve b) İşlem sonrası optik mikroskop görüntüsü.

4.3.1 Demir Nitrat Solüsyonu Kullanılarak Metal Elektrotlar Üzerine Grafen Transferi

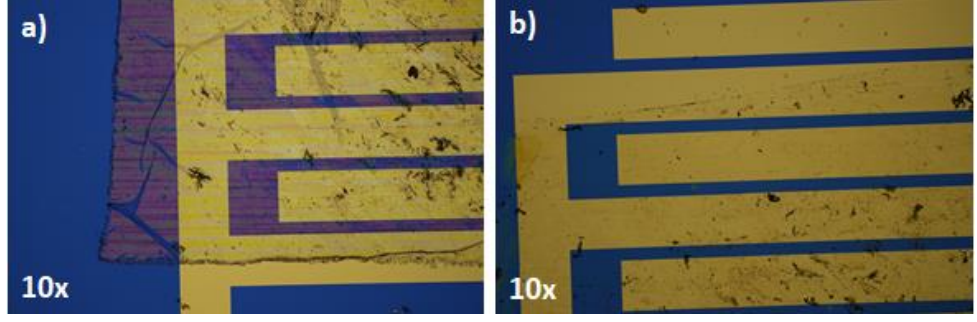
Metal alt taş olarak kullanılan bakır folyonun her iki yüzünde de grafen birikmesi gerçekleşmektedir. Optik mikroskop ile yüzey incelmesi yapılarak uygun yüzey konusunda karar verilmiştir. Öncelikle bakır yüzeyin bir tarafından grafen yapısının uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu işlem sırasında diğer tarafında bulunan yüzeyin işlem sırasında zarar görmesini engellemek adına bu yüzey, %5'lik PMMA

çözeltisi hazırlanarak spin-coating yöntemi ile 4000 rpm'de ve 40 s sürede homojen bir şekilde kaplanmıştır. Burada kullanılan PMMA, grafen tabakası için destek malzeme olarak kullanılmaktadır. PMMA kaplı olmayan taraf kâğıt zımpara ile aşındırılarak grafen bakır yüzeyden uzaklaştırılmıştır. Ardından Cu'nun kimyasal olarak dağlanması için, 200 g Fe(III)nitratnonahidrat ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) ve 400 ml DI-Su çözeltisi hazırlanarak, Cu folyolar çözelti içerisinde 24 saat beklemeye alınmıştır. Bakır'ın tamamen dağlanmasının ardından solüsyon içerisinde yüzen, PMMA kaplı grafen membran elde edilmiştir. Bu membran ise $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ çözeltisi dolayısıyla metal kalıntılardan içermektedir. Bu nedenle bu yabancı atomlardan arındırılması için % 2'lik hidroklorik asit (HCl) çözeltisi içinde 10dk beklemeye alınmıştır. Ardından her biri 20 dk olmak üzere, DI-Su içerisine aktarılarak 3 defa yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir.

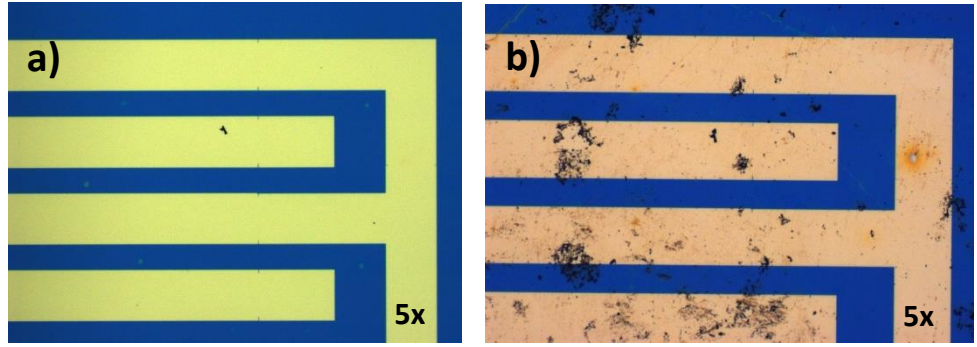


Şekil 4.12: Demir nitrat solüsyonu ile yapılan grafen transferi işlemine ait görseller **a)** PMMA ile kaplanan Cu folyolar **b)** Demir nitrat solüsyonu içerisinde bırakılan Cu folyolar **c)** Demir nitrat solüsyonu içerisinde bırakılan Cu folyoların yaklaşık 2 saat sonraki görüntüsü **d)** Demir nitrat solüsyonu içerisinde bırakılan Cu folyoların 24 saat sonraki görüntüsü **e)** HCl solüsyonu ile yıkanma süreci **f-h)** DI-Su ile yıkanma işlemine ait görüntüler.

Daldırılıp alma yöntemi ile PMMA kaplı grafen hedef yüzey olan, 285 nm SiO_2 üzerinde bulunan, EBL yöntemi ile hazırlanmış (bkz. Bölüm 4.2.1) metal elektrolar üzerine transfer edilmiştir. Grafen üzerindeki PMMA tabakasından temizlenmesi için örnek, ılık asetonda 40 °C sıcaklıkta 10 dk bekletilerek, izopropanol (IPA) ile durulanmıştır. N_2 ile kurulanmasının ardından optik mikroskop ile yüzey kontrolü yapılmıştır.



Şekil 4.13: CVD Grafen/PMMA yapısının 50 μm genişliğe sahip elektrot yüzeyine **a)** transfer işleminin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü **b)** PMMA'in yüzeyden temizlenmesinin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü.



Şekil 4.14: **a)** EBL yöntemi ile elde edilen 100 μm kanal genişliğine sahip elektrotlara ait 5x büyütme oranında alınmış optik mikroskop görüntüsü ve **b)** elektrotlar üzerine grafen transfer işlemi ardından 5x büyütme oranında alınmış optik mikroskop görüntüsü.

4.3.2 Amonyum Persülfat Solüsyonu Kullanılarak Metal Elektrotlar Üzerine Grafen Transferi

Metal alttaş olarak kullanılan bakır folyonun optik mikroskop ile yüzey incelmesi yapılarak uygun yüzey konusunda karar verilmiştir. Öncelikle bakır yüzeyin bir tarafından grafen yapısının uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu işlem sırasında diğer tarafında bulunan yüzeyin işlem sırasında zarar görmesini engellemek adına bu yüzey, %5'lik PMMA çözeltisi hazırlanarak spin-coating yöntemi ile 2500 rpm'de ve 50 s sürede homojen bir şekilde kaplanmıştır. PMMA kaplı olmayan taraftaki grafen yapılarının aşındırılması için O_2 plazma sistemi kullanılmıştır.

Ardından Cu'nun kimyasal olarak dağlanması için, 2 g amonyum persülfat (APS) ve 200 ml DI-Su çözeltisi hazırlanarak, Cu folyolar çözelti içerisinde 48 saat bekleme alınmıştır. Bakırın tamamen dağlanmasının ardından solüsyon içerisinde yüzen, PMMA kaplı grafen membran elde edilmiştir. Ardından her biri 20 dk olmak üzere, deiyonize su içerisinde aktararak 3 kez yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Her yıkama işleminde kullanılan suyun pH değeri kontrol edilmiştir.

Daldırılıp alma yöntemi ile PMMA kaplı grafen, hedef yüzey olan Bölüm 4.2.2'de bahsedildiği gibi litografi işlemleri tamamlanan 90 nm SiO₂ kalınlığına sahip alttaş üzerine tasarlanan metal elektrolar üzerine transfer edilmiştir. Grafen üzerindeki PMMA tabakasından temizlenmesi için örnekler, ılık asetonda 40 °C sıcaklıkta 10 dk bekletilerek, IPA ile durulanmıştır. N₂ ile kurutulmasının ardından optik mikroskop ile yüzey kontrolü yapılmıştır.



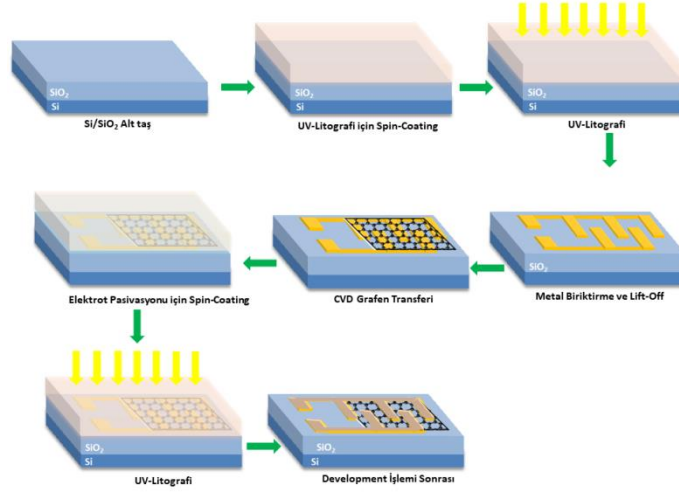
Şekil 4.15: APS Solüsyonu ile grafen transferi aşamalarına ait görüntüler.



Şekil 4.16: CVD Grafen/PMMA yapısının 3 µm genişliğe sahip elektrot yüzeyine a) transfer işleminin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü b-c) PMMA yapısının yüzey üzerinden temizlenmesinin ardından alınan optik mikroskop görüntüsü.

4.4 Sıvı Elektriksel Ölçümler için Elektrot Pasivasyon İşlemi

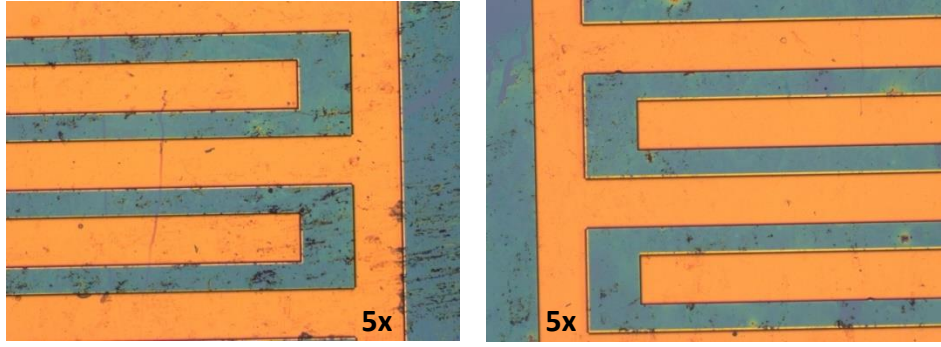
Bölüm 4.2.1’de bahsedildiği üzere litografi işlemleri ile elektrot tasarımının gerçekleştirilmesinin ardından, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ çözeltisi ile grafen transferinin yapıldığı (bkz. Bölüm 4.3.1) platformlar için planlanan sıvı top-gate ölçümleri öncesinde elektrot yüzeylerine pasivasyon işlemleri uygulanmıştır (Şekil 4.17).



Şekil 4.17: Elektrot pasivasyon işlemleri şematik gösterimi.

Öncelikle grafen kaplı elektrot yüzeyleri 100 °C de 5 dk bir ön ısıtma işlemine tabi tutulmuştur. Ardından maP1275 resisti ile 4000 rpm’de 60 s döndürülerek kaplanmıştır ve 100 °C’de 5 dk hot plate üzerinde ısı uygulanmıştır. İşlemler sırasında SUSS markasına ait döndürerek kaplama cihazı kullanılmıştır. Resist kaplanmış alttaşlar, litografi işlemi için maske ile birlikte UV-Litografi cihazında desene ve alttaş boyutuna uygun olarak konumlandırılmıştır. Sert kontak ve 20 s süre ile ışına maruz bırakılmıştır. Bu sırada lamba yoğunluğu yaklaşık 20 mW/cm² iken gücü 305 W olarak kaydedilmiştir.

Yoğun UV ışığa maruz bırakılan resist üzerinde elektrot desenlerinin geliştirilmesi için resite uygun developer (geliştirici) olan maD-533 içerisine 1 dk süre ile daldırılmıştır. Ardından cımbız ile örnek tutularak DI-Suya daldırılarak N₂ ile kurutulmuştur. Optik mikroskop ile desenlerin kontrol edilmesinin ardından biyosensör ölçümlerine hazır hale getirilmiştir.



Şekil 4.18: 100 µm kanal genişliğine sahip elektrotlar üzerine yapılan elektrot pasivasyon işleminden sonra 5x büyütme oranında alınmış optik mikroskop görüntüleri.

4.5 GFET Yüzeyinin Reseptör Biyomoleküllerin Tutunması için Modifikasyonu

Biyosensör platformunda, grafen yüzeyi ile reseptör protein olan NT-proBNP antikoru arasında köprü görevini üstlenecek bir kimyasal grubu olan 1-Pirebütrikasit N-hidroksisüksinimid Ester (PBASE) molekülü kullanılarak GFET yüzeyi inkübe edilmiştir. Burada, seçilen kimyasaldaki bir grubun (piren) grafenle π - π etkileşimi üzerinden bağlanması gerçekleştirilecektir. Öncelikle GFET yüzeyi DMF solüsyonu ile mikropipet yardımıyla yıkanmıştır. Ardından, GFET oda sıcaklığında 5 saat boyunca DMF ile hazırlanmış 5 mM'lık PBASE çözeltisi ile inkübe edilmiştir. Beklenen sürenin ardından sensör yüzeyi 3 defa DMF ile yıkanarak üzerindeki fazla PBASE moleküllerinden arındırılmıştır. GFET yüzeyinin PBASE kullanılarak kimyasal olarak işlevselleştirildiğini doğrulamak için, Raman spektrumu kullanılması planlanmıştır.

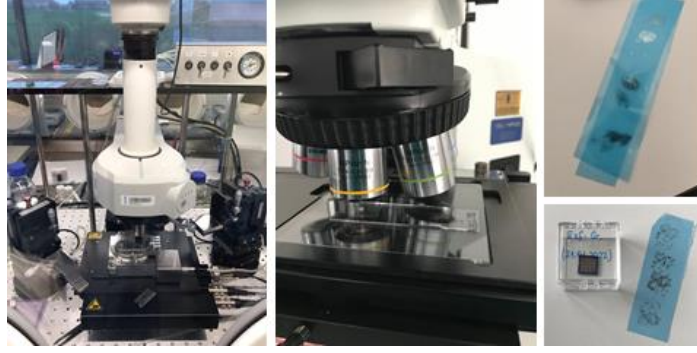
4.6 Eksfoliasyon Yöntemi ile Grafen Elde Edilmesi ve Elektrot Tasarımı

Grafen sentezi için hâlihazırda kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler ile elde edilen grafen yapılarının, tasarlanan elektrotlardan alınan elektriksel ölçüm değerlerinin, birbiri arasında kıyaslanması amaçlanarak, Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ve Eksfoliasyon Yöntemi kullanılarak iki farklı yöntem ile grafen sentezlenmiştir. Eksfoliasyon Yöntemi ile grafen transfer işlemleri

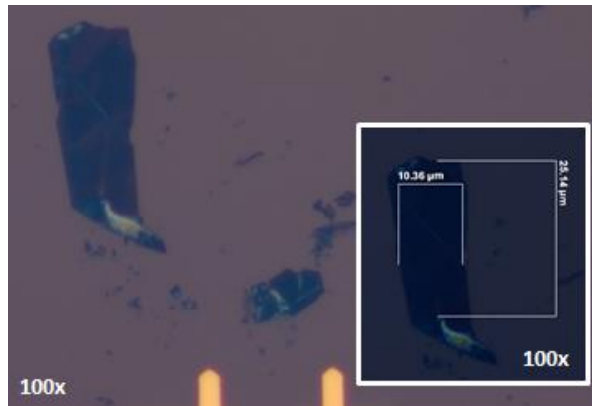
Almanya-Dresden Teknik Üniversitesi 2D-Materyal laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

90 nm SiO₂ kalınlığına sahip alttaşlar, ultrasonik temizleyici kullanılarak sırasıyla 5'er dakika, aseton ve IPA ile temizlenerek, N₂ ile kurutulmuştur.

Grafite yapısından bir selo-bant kullanılarak, az miktarda grafit alınmıştır. Bu bant üzerindeki bulk materyalin 3 tekrar ile birbirine yapıştırıp tekrar ayrılması sağlanmıştır. Selo-bant üzerinden bir PDMS bant üzerine aktarılması için cam lameller kullanılmıştır. Bu cam lameller üzerinde hazırlanan PDMS bant yapısı üzerine selo-bant üzerindeki ayrıştırılan grafit yapıları, yapıştırılıp ayrılarak aktarılmıştır. Mikroskop ile PDMS bant üzerinde inceleme yapılarak uygun grafit yapıları 90 nm Si/SiO₂ yapısı üzerine aktarılmıştır.



Şekil 4.19: Exfoliasyon yolu ile grafit elde edilmesi ve Si/SiO₂ alttaşlar üzerine transfer edilmesine ait görüntüler.



Şekil 4.20: Eksfoliasyon yolu ile elde edilmiş grafit yapısının Si/SiO₂ alttaş üzerinde 100x büyütme oranında çekilmiş mikroskop görüntüsü.

4.6.1 Electron Beam Litografi (EBL) Yöntemi ile Elektrotların Geliştirilmesi

Eksfoliasyon yöntemi ile elde edilen grafen yapılarının, öncelikle SEM analizi yapılarak görüntülerinin kaydedilmiştir. Ardından, bu yapılara uygun olarak Raith-Software kullanılarak elektrot tasarımı gerçekleştirilmiştir.

Alt taşlar üzerine istenilen elektrot yapısının geliştirilmesi için alttaşlar öncelikle EL11 ile 3000 rpm de döndürülerek kaplanmıştır ve 150 °C'de 5 dk hot plate üzerinde ısı uygulanmıştır. Ardından pozitif bir litografi resisti olan PMMA, 3000 rpm'de SUSS markasına ait spin-coating yöntemi ile yüzey üzerine kaplanmıştır. Sonrasında yüzeyden organik kalıntıların uzaklaştırılması adına 150 °C'de 5 dk hot plate üzerinde ısı uygulanmıştır.

Tasarlanan elektrot desenleri, Raith markasına ait EBL-Raith150 sistemleri kullanılarak resist yapısına aktarılmıştır. Resist yapısına uygun olarak 100 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ doz, 10 kV EHT parametrelerine ek olarak 30 μm aperture ve 100 μm writefield kullanılmıştır. Resiste uygulanan elektrot desenine uygun ışınlama işleminin ardından, developer olarak, DI-Su ve IPA, DI-Su: IPA 3:7 oranında 30s uygulanmıştır. Ardından IPA, stopper olarak 30s uygulanarak, yüzey N_2 ile kurutulmuştur. Elektrot deseninin resist yapısında geliştirilmesi, optik mikroskop ile kontrol edilmiştir.



Şekil 4.21: Raith150 sistemleri ile tamamlanan EBL sürecine ve development işlemine ait görüntüler.

HZDR-Cleanroom CREAVAC metal evaporasyon sistemleri kullanılarak 5 nm Ni/ 45 nm Au kalınlıklarına sahip metal biriktirme prosedürü laboratuvar mühendisleri tarafından uygulanmıştır. Lift-off aşamasında ise örnekler asetonda 50°C sıcaklıkta 10 dk bekletilerek, IPA ile durulanmıştır. N_2 ile kurutulmasının ardından optik mikroskop ile elektrot yapıları incelenmiştir.

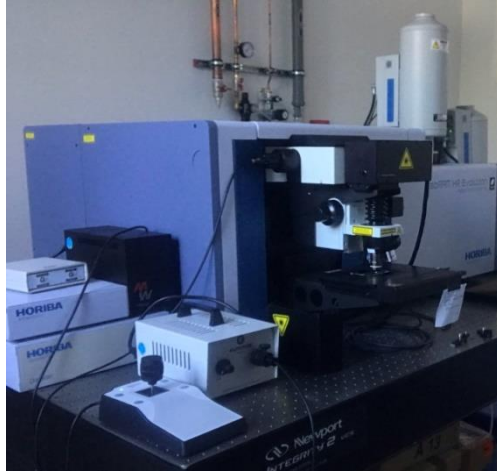


Şekil 4.22: Development işlemi sonrası 50x büyütme oranında ve lift-off işlemi sonrasında çekilmiş 50x ve 100x büyütme oranlarında alınmış mikroskop görüntüleri.

5. BULGULAR

5.1 Raman Spektroskopisi

Deneyisel çalışmalar sonunda elde edilen biyosensör platformları optik mikroskop ile incelenmiştir ve bu optik mikroskop görüntülerine ilgili deney başlıkları altında yer verilmiştir. Ayrıca grafenin karakteristik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla Raman Spektroskopisi kullanılmıştır. Ek olarak kullanılan haritalama metodu ile elektrotlar arasında bulunan grafen yüzeyin analizi gerçekleştirilmiştir. Raman Spektroskopisi ölçümleri Almanya-Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) Araştırma Merkezi Spektroskopi Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Horiba marka spektroskopi sistemi ile 532 nm dalga boyuna sahip yeşil lazer ışığı kullanılmıştır.

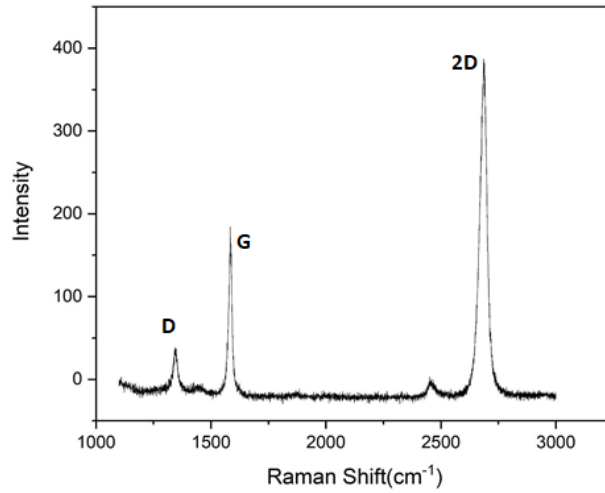


Şekil 5.1: Horiba Raman Spektroskopi sistemi.

Yapılan analizler sonucunda, grafen malzemesinin karakteristik özelliklerini yansıtan 3 önemli pik olan D, G ve 2D pikleri elde edilmiştir. Bu piklerden elde edilen I_{2D}/I_G oranı grafen katman sayısı belirlenmiş ve haritalama yöntemi kullanılarak, belirlenmiş alanı temel alarak katman sayısı analizi yapılmıştır. Ayrıca aynı şekilde I_D/I_G oranı ile grafenin kirlilik oranı analiz edilmiştir.

5.1.1 Demir Nitrat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Malzemesinin Raman Analizi

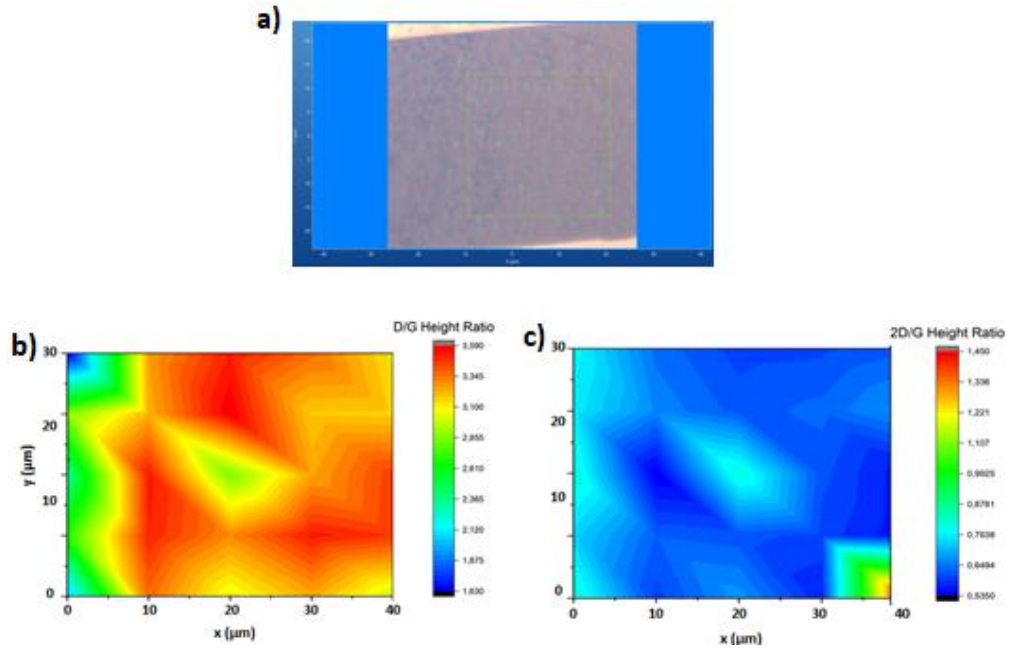
Kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile bakır alttaşlar üzerinde sentezlenen grafen, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ solüsyonu ile bakırın dağlanması ardından, yıkama işlemlerinin sonunda EBL ile tasarlanan metal elektrotlar üzerine transfer edilmiştir. Grafenin katman sayısı ve kirlilik oranlarının adına Raman Spektroskopisi incelemeleri yapılmıştır. Bu analizlerde öncelikle, 50 μm kanal aralığına sahip elektrottan belirlenen bir noktadan alınan ölçümlerde D, G ve 2D pikleri sırasıyla $1348,3\text{cm}^{-1}$, $1583,9\text{cm}^{-1}$ ve $2686,46\text{cm}^{-1}$ pozisyonlarında tespit edilmiştir. Katman sayısının belirlenmesi için I_{2D}/I_G oranı 2,1 olarak hesaplanmıştır. Bu oran ise grafenin ölçüm alınan bu noktada tek katmanlı olduğunu belirtmektedir. I_D/I_G oranı ise 0,26 olarak hesaplanmıştır. Bu değer ile grafenin yapısal olarak bazı kusurlara sahip olduğu anlaşılmaktadır.



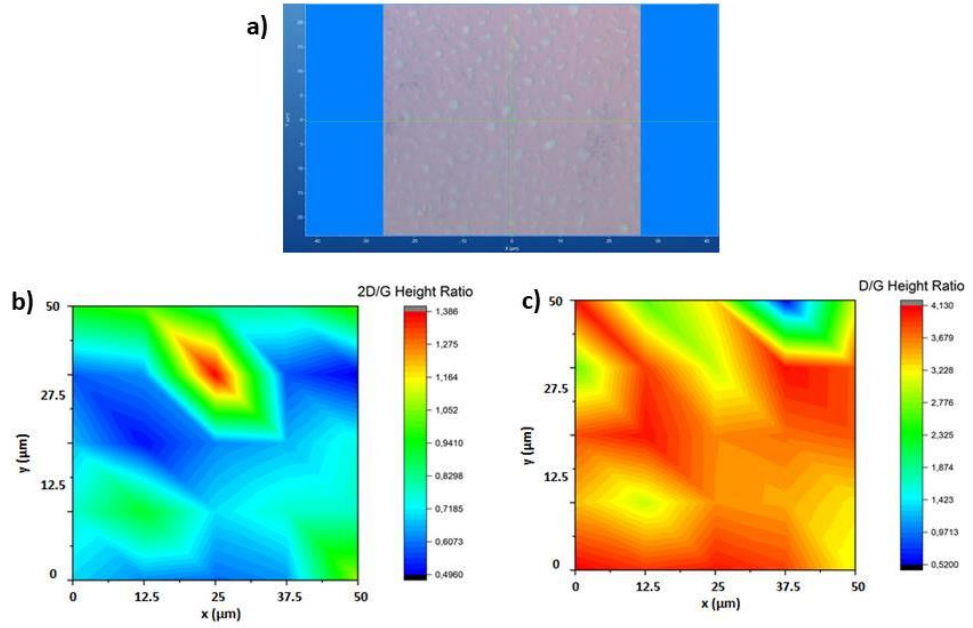
Şekil 5.2 : $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ çözeltisi kullanılarak 100 μm kanal genişliğine sahip elektrotlara transfer edilen CVD grafen malzemesine ait Raman Spektroskopisi.

Raman analizlerine ek olarak haritalandırma (mapping) yöntemi kullanılmıştır. Demir nitrat solüsyonu kullanılarak 50 μm ve 100 μm kanal aralıklarına sahip iki adet biyosensör platformu tasarlanmıştır. Bu platformlardan belirlenen kanal aralıklarında 30 μm x 40 μm ve 50 μm x 50 μm alanlarında 25'er noktadan düzenli olarak alınan Raman analizlerinin, OriginLab programı ile noktasal olarak analizi ile katman sayısına ve kirlilik oranına bağlı bir harita elde edilmiştir. Bu elde edilen değerlere bağlı olarak renklendirilmiş harita ile belirlenen alanda

belirli noktada kaç katmanlı grafen olduğu kolayca analiz edilebilmektedir. Elde edilen $30 \mu\text{m} \times 40 \mu\text{m}$ alanlı $50 \mu\text{m}$ kanal aralığına sahip elektrotların 3. Kanal aralığından alınan ölçümlerde, I_{2D}/I_G oranı 0.5 ile 1.4 aralığındadır. Bu değer aralığı ise grafenin belirlenen bu alanda, iki veya daha fazla katmana sahip olduğunu göstermektedir. I_D/I_G ise kirlilik, yabancı atom miktarı hakkında yüzey analizinde kullanılmaktadır. Benzer şekilde $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ alanlı $100 \mu\text{m}$ kanal aralığına sahip elektrotların 2. Kanal aralığından alınan ölçümlerde, I_{2D}/I_G oranı 0.2 ile 1.2 aralığındadır. Bu değer aralığı ise grafenin belirlenen bu alanda, iki veya daha fazla katmana sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca her iki ölçümde de I_D/I_G oldukça yüksek bir değerde olup, bu alanda bulunan grafenin yüksek miktarda yabancı atom, kirlilik içerdiği yorumlanabilmektedir. Benzer şekilde, kirlilik sorununun sebebi olarak transfer sürecine bağlı olarak, dağlanamayan Cu parçacıkları ve yeterince temizlenemeyen PMMA kalıntılarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.



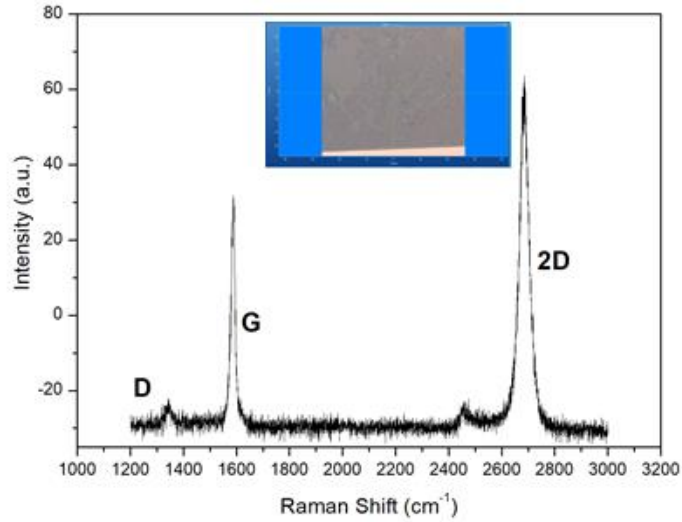
Şekil 5.3: $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ çözeltisi kullanılarak, $50\mu\text{m}$ kanal genişliğine sahip elektrotlara transfer edilen CVD grafen malzemesine ait Raman Spektroskopisi ölçümüne ait haritalandırılmış ölçüm grafiği.



Şekil 5.4 : $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ çözeltisi kullanılarak, $100\mu\text{m}$ kanal genişliğine sahip elektrotlara transfer edilen CVD grafen malzemesine ait Raman Spektroskopi ölçümüne ait haritalandırılmış ölçüm grafiği.

5.1.2 Amonyum Persülfat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Malzemesinin Raman Analizi

Kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile bakır alttaşlar üzerinde sentezlenen grafen, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ solüsyonu ile bakırın dağlanması ardından uygulanan yıkama işlemlerinin sonunda UV-Litografi ile tasarlanan metal elektrotlar üzerine transfer edilmiştir. Grafenin katman sayısı ve kirlilik oranlarının adına Raman Spektroskopisi incelemeleri yapılmıştır. Bu analizlerde öncelikle, $3\mu\text{m}$ kanal aralığına sahip elektrottan belirlenen bir noktadan alınan ölçümlerde D, G ve 2D pikleri sırasıyla $1343,0\text{ cm}^{-1}$, $1586,8\text{ cm}^{-1}$ ve $2684,5\text{ cm}^{-1}$ pozisyonlarında tespit edilmiştir. I_{2D}/I_G oranı belirlenerek 1,5 bulunmuştur. Bu oran ise grafenin bir kaç katmanlı olduğunu belirtmektedir. I_D/I_G oranı ise 0,06 olarak hesaplanmıştır. Bu değer ile grafenin yapısal olarak çok az miktarda kusura sahip olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 5.5: CVD Yöntemi ile sentezlenen, 3 µm kanal genişliğine sahip elektrotlara APS Solüsyonu kullanılarak transfer edilen grafen malzemesinin Raman Spektroskopi ölçümüne ait grafik.

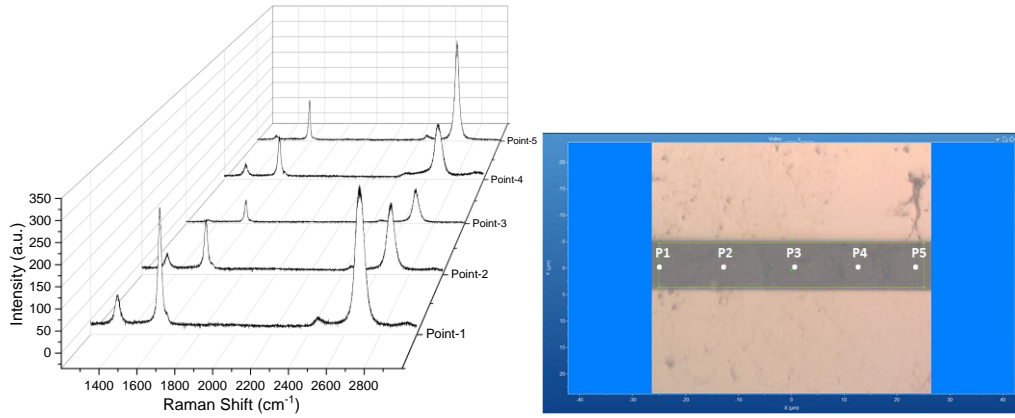
Noktasal analizlere ek olarak, 3 µm kanal genişliğine sahip elektrotun 2. kanalı boyunca bir hat üzerinden belirlenen 5 noktadan ölçümler alınarak line-mapping analizi yapılmıştır (Şekil 5.6). Bu noktalardan elde edilen D,G ve 2D piklerinin pozisyonları, I_{2D}/I_G ve I_D/I_G oranları Tablo-1’de verilmiştir.

	1.Nokta	2.Nokta	3.Nokta	4.Nokta	5.Nokta
D Piki	1349,1 cm ⁻¹	1350,3 cm ⁻¹	1342,0 cm ⁻¹	1350,1 cm ⁻¹	1341,5 cm ⁻¹
G Piki	1582,7 cm ⁻¹	1582,9 cm ⁻¹	1587,0 cm ⁻¹	1583,4 cm ⁻¹	1589,1 cm ⁻¹
2D Piki	2685,8 cm ⁻¹	2689,9 cm ⁻¹	2684,8 cm ⁻¹	2685,1 cm ⁻¹	2679,7 cm ⁻¹
I_{2D}/I_G Oranı	1,2	1,3	1,5	1,3	3
I_D/I_G Oranı	0,2	0,2	0,07	0,2	0,1

Tablo 5.1: APS Solüsyonu kullanılarak transfer edilen grafen malzemesinin Raman Spektroskopi ölçümlerinden elde edilen D,G ve 2D piklerinin pozisyonları, I_{2D}/I_G ve I_D/I_G oranları.

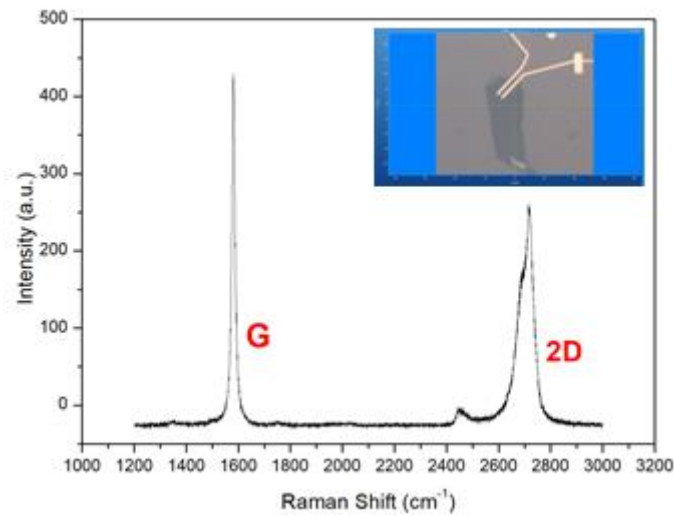
I_{2D}/I_G oranının 1 den küçük olması birkaç katmanlı, 1 den büyük olması iki katmanlı ve 2 ye eşit ve büyük olması ise tek katmanlı grafeni temsil etmektedir. Alınan ölçüm verilerine göre 1-4. noktalar için yaklaşık iki katmanlı, 5. Nokta için ise tek katmanlı grafen olarak yorumlanabilir. I_D/I_G oranlarının oldukça düşük olduğu ve kusursuz grafene yakın özellikte olduğu söylenebilir.

Aynı zamanda bu noktalarda D pikinin $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ solüsyonu ile transfer edilen grafene kıyasla oldukça düşük olduğu yani daha az kirlilik oranına sahip olduğu gözlenmiştir. Kirlilik sorununun sebebi olarak transfer sürecine bağlı olarak, dağlanamayan Cu parçacıkları ve yeterince temizlenemeyen PMMA kalıntıları olduğu düşünülmektedir. Yapılan optik mikroskop incelemelerinde de görüldüğü üzere, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ solüsyonu ile yapılan transfer işlemine kıyasla, APS ile transfer sürecinin Cu dağlanmasında daha başarılı olduğu görülmüştür.



Şekil 5.6: CVD Yöntemi ile sentezlenen, 3 μm kanal genişliğine sahip elektrotlara APS Solüsyonu kullanılarak transfer edilen grafen malzemesinin Line-Mapping yöntemi kullanılarak alınan Raman Spektroskopi ölçümüne ait grafik.

5.1.3 Eksfoliasyon Yöntemi ile Elde edilen Grafen Malzemesinin Raman Analizi



Şekil 5.7: Exfoliasyon yöntemi ile transfer edilen grafene ait Raman Spektroskopi grafiği.

Eksfoliasyon yöntemi ile elde edilen grafen, herhangi bir kimyasal kullanmadan elde edilmesi sebebi ile hâlihazırda kullanılmakta olan yöntemler arasında kusursuz grafen özelliğine sahiptir. Bu analizlerde öncelikle, 2 µm kanal aralığına sahip elektrottan belirlenen bir noktadan alınan ölçümlerde G ve 2D pikleri sırasıyla 444,1cm⁻¹ ve 265,5 cm⁻¹ pozisyonlarında tespit edilmiştir. I_{2D}/I_G oranı belirlenerek 0,5 bulunmuştur. Bu oran ise grafenin yaklaşık bir kaç katmanlı olduğunu belirtmektedir. Ancak yapılan elektriksel ölçümlerde bu kontak aralığında grafenin tek katmanlı grafen özelliği sergilemesine rağmen, eksfoliasyon yolu ile elde edilen grafen parçalarının oldukça küçük boyutlarda olması nedeniyle ve Raman analizinde kullanılan lazer ışığının yarıçapı tüm grafen parçasının yüzeyini kaplaması nedeniyle, ölçümlerde tek katmanlı grafene ait bir Raman spektrumu kaydedilememiştir. I_{2D}/I_G oranında ise D pikinin olmaması ile kusursuz grafene ait bir değer olan 0 değeri hesaplanmıştır.

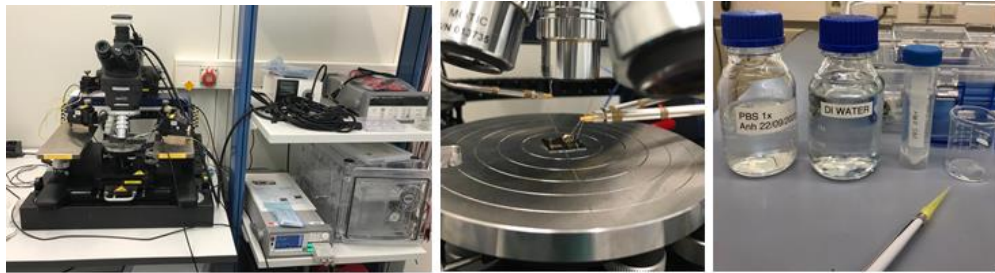
5.2 Elektriksel Ölçümler

Elde edilen biyosensör platformunun elektriksel karakterizasyonu, Almanya-Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) Araştırma Merkezi Cleanroom (Class 100000) koşullarında SUSS marka, hassas multimetreler içeren probe station sistemleri ile gerçekleştirilmiştir. Transistör yapısı, Transfer ve Output eğrileri incelenerek karakterize edilmiştir. Bu aşamada çeşitli değerlerde uygulanan sabit Gate voltajına (V_G) karşılık, Drain-Source (V_{DS}) gerilimi sürülmesi ile Output eğrisi, sabit Drain-Source (V_{DS}) gerilimine karşılık, Gate voltajının (V_G) sürülmesi ile I_{DS} akımı ve aynı zamanda I_{GS} kaçak akımı incelemeleri yapılmıştır. Yapılan bu ölçümler ilk olarak kuru şartlar altında back-gate konfigürasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5.8: SUSS markasına ait probe station sistemi ve bu sistem ile yapılan elektriksel ölçümlere ait görseller.

Yapılan ölçümlere ek olarak, benzer ortam koşulları korunarak, biyosensör platformunun karakterizasyonu için, hazırlanan elektrotlar ile çeşitli konsantrasyonlarda (DI-Su, 1xPBS, 0.1xPBS ve 0.01xPBS) tampon çözeltiler kullanılarak top-gate ölçümleri gerçekleştirilmiştir.



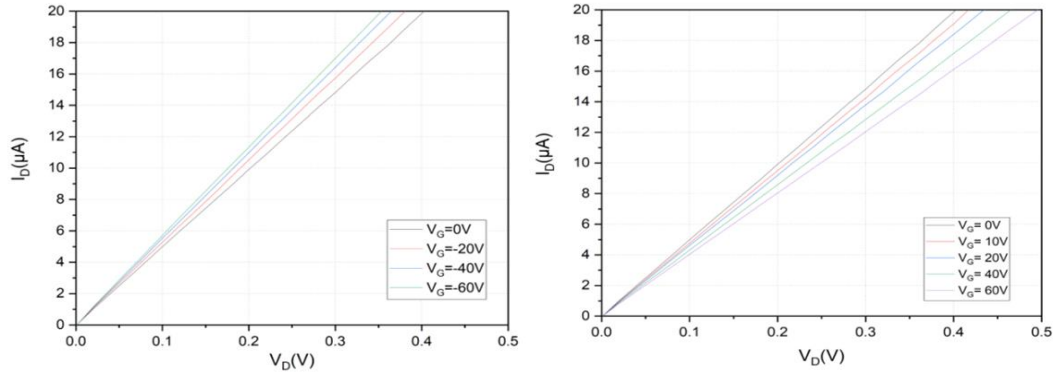
Şekil 5.9: Sıvı geçitli GFET ölçümlerine ait görseller ve bu ölçümlerde kullanılan probe station sistemleri.

5.2.1 Demir Nitrat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Elektrotların Elektriksel Karakterizasyonu

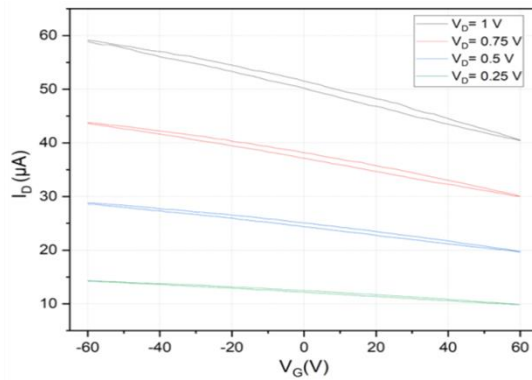
Kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile bakır alttaşlar üzerinde sentezlenen grafen, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ solüsyonu ile bakırın dağlanması ardından uygulanan yıkama işlemlerinin sonunda EBL ile tasarlanan 50 μm ve 100 μm kanal genişliğine sahip metal elektrotlar üzerine transfer edilmiştir. Elde edilen biyosensör platformunun öncelikle kuru koşullarda back-gate konfigürasyonunda elektriksel karakterizasyonu yapılmıştır. Yapılan tüm ölçümlerde I_G kaçak akım değerleri nA mertebesinde, ihmal edilebilir bir değerde kaydedilmiştir. Bu ölçümlerde output eğrilerinde elde edilen doğrusal akım cevabını metal elektrotlar arasında grafen malzemesi ile iyi kontak

oluşturduğu incelenmiştir. Ayrıca n-tipi Si için, uygulanan negatif V_G değerleri ile birlikte akım cevabında artış gözlenmiştir.

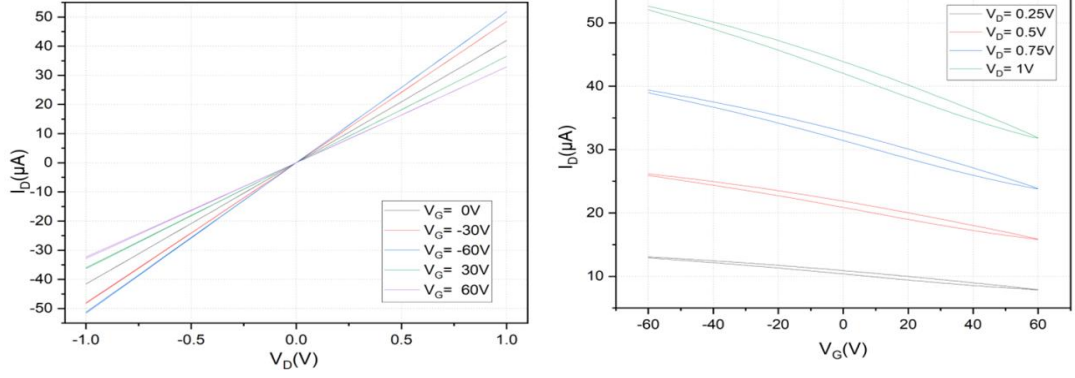
Biyosensör platformlarının transfer eğrisi karakteristiğinde ise, kusursuz bir grafende gözlenmesi beklenen akım yanıtı aksine, p-doping etkili bir akım cevabı alınmıştır. Bu durumun literatürde CVD grafenin kimyasal olarak transferi sürecinde kullanılan demir nitrat solüsyonundan kaynaklı kalıntılardan kaynaklandığı belirtilmektedir. Dolayısıyla grafen malzemesi kendisinden beklenen hole ve elektronların etkin yük taşıyıcıları olarak görev aldığı ambipolar doğasından kaynaklı davranışı aksine, demir atomlarından kaynaklı p-doping etkili davranış sergileyerek, yaklaşık $V_G=0V$ değerlerinde gözlenmesi beklenen Dirac pointin gözlenmemesine yol açmıştır.



Şekil 5.10: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile $50\mu m$ kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen output eğrileri.

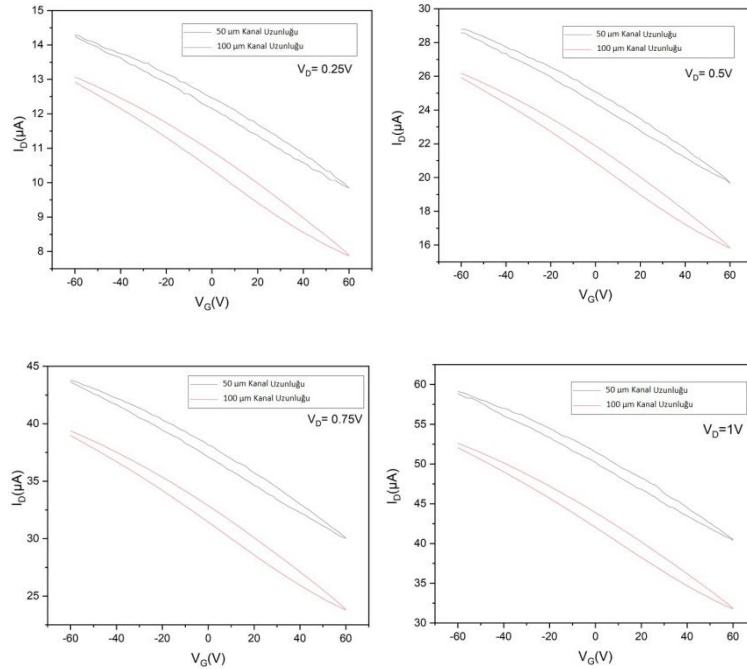


Şekil 5.11: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile $50\mu m$ kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen transfer eğrileri.



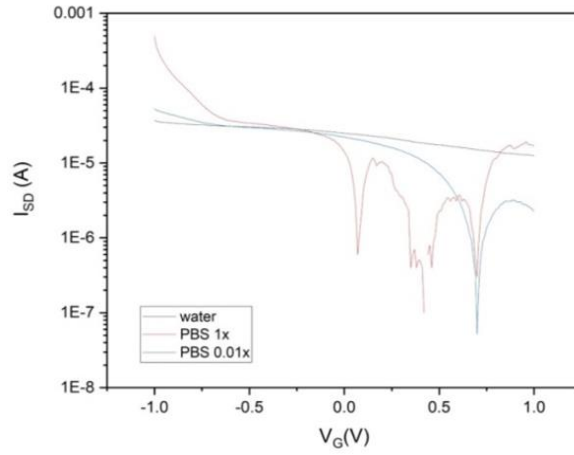
Şekil 5.12: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 100 μm kanal genişliğine sahip elektrotlardan alınan transfer ve output eğrileri.

Elde edilen kanal genişliğine sahip elektrotların birbiri arasında akım cevabının kıyaslandığı elektriksel ölçümlere ait grafikler Şekil 5.12’de verilmiştir. Uygulanan çeşitli V_D değerlerinde iki biyosensör platformunun akım yanıtı incelendiğinde, daha küçük kanal genişliğine sahip elektrottan daha yüksek akım cevabı alındığı görülmektedir. Bu durumda, yüzey alanının artması ile grafen kanalda elektron hareketini dolayısıyla direnci arttırmaktadır.



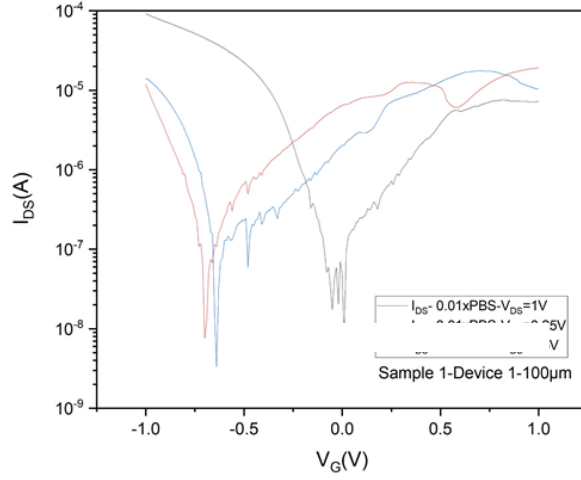
Şekil 5.13: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 50 μm ve 100 μm kanal genişliğine sahip elektrotlardan alınan transfer eğrilerinin farklı VDS değerlerinde karşılaştırılmasına ait grafikler.

Kuru koşullar gözetilerek yapılan biyosensör ölçümleri, sıvı-gate konfigürasyonunda tekrarlanmıştır. Bu ölçümlerde DI-Su, 1xPBS, 0.1xPBS ve 0.01xPBS tampon çözeltileri kullanılmıştır. Sıvı-gate elektrotu olarak Ag/AgCl elektrotu kullanılmıştır. DI-Su kullanılarak alınana ölçümlerde herhangi bir Dirac noktası görülmemiştir. Farklı derişimlerde yük barındıran 1xPBS ve seyreltilmiş 0.1xPBS ile alınan ölçümlerde, akım yanıtında bir kayma gözlenmiştir. 1xPBS tampon çözeltisi ile alınan ölçümde Dirac point yaklaşık $V_G=0V$ değerinde gözlenirken, 0.1xPBS tampon çözeltisinde alınan ölçümde $V_G=0.7V$ değerlerinde gözlenmiştir. Akımda gözlenen bu pozitif kaymanın çözelti içerisindeki yüklerden kaynaklı bir p-doping etkisi olduğu düşünülmektedir.



Şekil 5.14: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile $100\mu m$ kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen $V_{DS}=0.5V$ değerinde DI-Su, 1xPBS ve 0.01xPBS çözeltileri ile top-gate konfigürasyonunda alınan transfer eğrileri.

0.1xPBS tampon çözeltisinde alınan ölçümde çeşitli V_{DS} ($V_{DS}=0.25V$, $V_{DS}=0.5V$ ve $V_{DS}=1V$) değerlerinde ölçümler alınmıştır. Bu ölçümlerde V_{DS} değerlerine bağlı olarak Dirac noktasında pozitif yönde kayma gözlenmiştir. Tampon çözeltinin içerisinde barındırdığı yüklerin, uygulanan voltaj değerlerine bağlı olarak sergilediği bu davranış, spesifik yüklere sahip reseptör proteinlerin yüzeye eklenmesi aşamasında referans eğrisi olarak kullanılması için kaydedilmiştir.



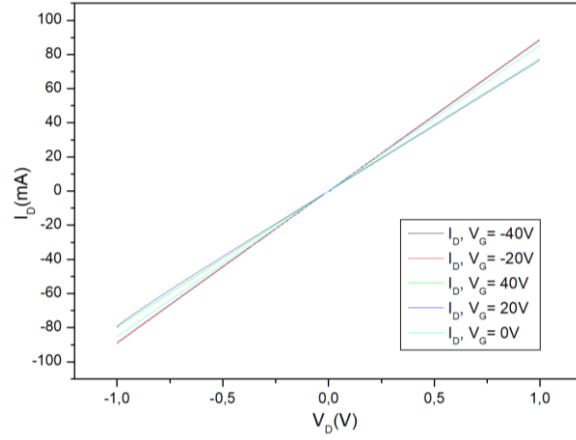
Şekil 5.15: CVD yöntemi ile sentezlenen grafen ile 100µm kanal genişliğine sahip elektrotlardan elde edilen $V_{DS} = 0.25V$, $V_{DS} = 0.5V$ ve $V_{DS} = 1V$, değerinde 0.01xPBS çözeltisi ile top-gate konfigürasyonunda alınan transfer eğrileri.

5.2.2 Amonyum Persülfat Solüsyonu Kullanılarak Transfer Edilen Grafen Elektrotların Elektriksel Karakterizasyonu

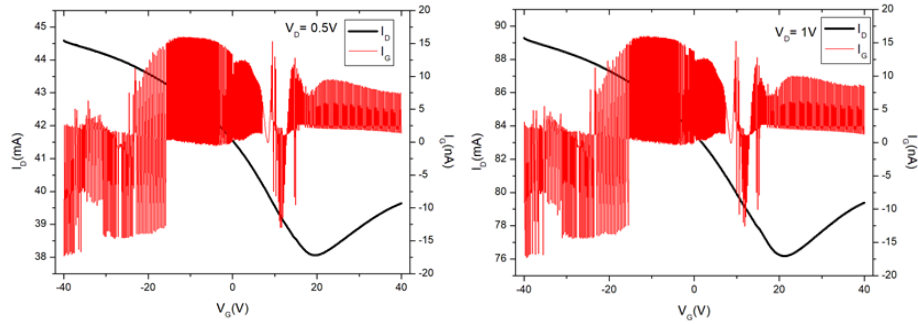
Kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile bakır alttaşlar üzerinde sentezlenen grafen, APS solüsyonu ile bakırın dağlanması ardından uygulanan yıkama işlemlerinin sonunda UV-Litografi ile tasarlanan 3 µm kanal genişliğine sahip metal elektrotlar üzerine transfer edilmiştir. Elde edilen biyosensör platformunun öncelikle kuru koşullarda back-gate konfigürasyonunda elektriksel karakterizasyonu yapılmıştır. Yapılan tüm ölçümlerde I_G kaçak akım değerleri nA mertebesinde, ihmal edilebilir bir değerde kaydedilmiştir. Bu ölçümlerde output eğrilerinde elde edilen doğrusal akım cevabını metal elektrotlar arasında grafen malzemesi ile iyi kontak oluşturduğu incelenmiştir. Ayrıca uygulanan negatif V_G değerleri ile birlikte akım cevabında artış gözlenirken, pozitif değerlerde ise azalma görülmektedir.

Biyosensör platformlarının transfer eğrisi karakteristiğinde ise, kusursuz bir grafende gözlenmesi beklenen akım yanıtı aksine, p-doping etkili bir akım cevabı alınmıştır. Bu durumun literatürde CVD grafenin kimyasal olarak transferi sürecinden kaynaklı kalıntılardan kaynaklandığı belirtilmektedir. Dolayısıyla grafen malzemesi kendisinden beklenen hole ve elektronların etkin yük taşıyıcıları olarak görev aldığı ambipolar doğasından kaynaklı davranışı aksine, bu yabancı atomlarından kaynaklı p-doping etkili davranış sergileyerek, yaklaşık $V_G = 0V$

değerlerinde gözlenmesi beklenen Dirac pointin yaklaşık 20V değerlerinde gözlenmesine yol açmıştır.



Şekil 5.16: 3 μm kanal genişliğine sahip elektroda ait output eğrileri.



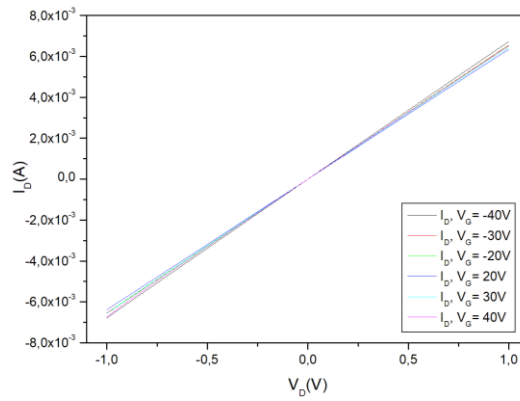
Şekil 5.17: 3 μm kanal genişliğine sahip elektroda ait transfer eğrileri.

5.2.3 Eksfoliasyon Yöntemi ile Elde Edilen Grafen Elektrotların Elektriksel Karakterizasyonu

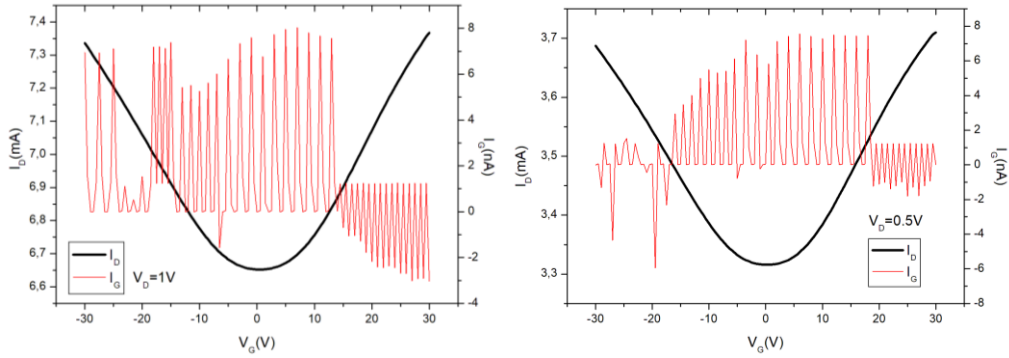
Eksfoliasyon yöntemi ile elde edilen grafen parçacıklarının EBL yöntemi ile metal elektrotlar tasarlanması ile elektriksel karakterizasyonu yapılmıştır. Bu yöntem ile elde edilen grafen, herhangi bir kimyasal kullanmadan elde edilmesi sebebi ile halihazırda kullanılmakta olan yöntemler arasında kusursuz grafen özelliğine sahiptir. Elde edilen biyosensör platformunun öncelikle kuru koşullarda back-gate konfigürasyonunda elektriksel karakterizasyonu yapılmıştır. Yapılan tüm ölçümlerde I_G kaçak akım değerleri nA mertebesinde, ihmal edilebilir bir değerde kaydedilmiştir. Bu ölçümlerde output eğrilerinde elde edilen doğrusal akım cevabını metal

elektrotlar arasında grafen malzemesi ile iyi kontak oluşturduğu incelenmiştir. Ayrıca uygulanan negatif V_G değerleri ile birlikte akım cevabında artış gözlenmiştir.

Biyosensör platformlarının transfer eğrisi karakteristiğinde ise, kusursuz bir grafende gözlenmesi beklenen akım yanıtı gözlenmiştir. Grafen malzemesi sahip olduğu hole ve elektronların etkin yük taşıyıcıları olarak görev aldığı ambipolar doğasından kaynaklı davranışı ile $V_G=0V$ değerlerinde Dirac point gözlenmesini sağlamıştır.



Şekil 5.18: Eksfoliasyon yöntemi ile elde edilen grafen üzerine tasarlanmış, 2 μm kanal genişliğine sahip elektroda ait output eğrileri.



Şekil 5.19: Eksfoliasyon yöntemi ile elde edilen grafen üzerine tasarlanmış, 2 μm kanal genişliğine sahip elektroda ait transfer eğrileri.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında kalp yetmezliği hastalığı için hayati öneme sahip bir biyo-belirteç olan BNP proteini tespiti amacıyla kullanılması planlanan bir alan etkili biyosensör platformu tasarlanmıştır. EBL ve UV-Litografi yöntemleri kullanılarak hazırlanan elektrotlara CVD yöntemi ve Eksfoliasyon yöntemi ile grafen transfer edilerek, bu grafen malzemelerinin yapısal ve elektriksel karakterizasyonu yapılmıştır.

Yapılan grafen transfer işlemlerinde de deneyimlendiği üzere, CVD yöntemi ile geniş yüzeylere kolaylıkla transfer edilebilecek grafen yüzeyler edilebilmektedir. Ancak bu transfer süreçlerinde kullanılan Cu dağlanması, PMMA destek malzemesinin kaldırılması ve bu işlemlerden kaynaklı kirliliklerin uzaklaştırılması amaçlı sıvı-kimyasal süreçler grafenin üstün iletkenlik özelliklerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Kusursuz bir grafende, I-V ölçümlerde $V_G=0V$ değerlerinde gözlenmesi beklenen Dirac noktasının aksine, demir nitrat çözeltisi kalıntıları (p-doping) ve PMMA kalıntıları (n-doping) doping etkisi yaratarak, 0 V değerinden farklı değerlerde gözlenmesine neden olmaktadır. Bu etki dolayısıyla Dirac point uygulanan V_G değerlerinin aksine oldukça yüksek voltaj değerlerinde gözlenebilmektedir. Uygulanması mümkün olan bu yüksek voltaj değerleri, SiO_2 yapısında olumsuz etki yaratarak oksit yapısında kırılmalara yol açmakta olup, I_G kaçak akım olarak adlandırılan gate ve source terminalleri arasında akan, ideal bir FET'de oldukça düşük değerlerde (nA) gözlenen akım değerinin artmasına ve ideal FET yapısının bozulmasına neden olmaktadır. Demir kalıntılarının elimine edilerek, grafen malzemesinin elektriksel özelliklerine olan etkisinin ortadan kaldırılması amacıyla, APS solüsyonu kullanılarak CVD grafen transfer işlemleri yapılmıştır. Bu işlemlerde, APS solüsyonunun grafen yüzeye zarar vererek parçalı yapıda elde edilmesine yol açmıştır. Ancak demir kalıntılarının olmaması sebebi ile Dirac point bu prosedürde gözlenmiştir. Kullanılan APS solüsyonunun yarattığı yapısal bozunuma kaynaklı C-C bağlarında oluşan açık uçlar nedeniyle, açık uçlarla oluşan yeni bağlanmalar bir doping etkisi yaratmaktadır. Bu etki nedeniyle Dirac point, 0 değerinden daha yüksek değerlerde ancak kabul edilebilir miktarda bir kayma ile

izlenmiştir. Ayrıca grafen için yaygın olarak kullanılmakta olan Raman spektroskopisi ölçümlerinde grafen yapılarının iki veya daha fazla katmanlı ve oldukça yüksek yoğunluk değerine sahip D piki elde edilmiş ve yapısal karakterizasyonu yapılmıştır.

Kusursuz grafen olarak adlandırılan, herhangi bir bağ bozunumuna sahip olmayan grafeni Eksfoliasyon yöntemi ile elde etmek mümkündür. Ancak bu yol ile oldukça küçük boyutlarda grafen elde edilebilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda doğal grafitten elde edilen grafen parçacıkların, EBL litografi yöntemi ile üretilen elektrotlarla elektriksel karakterizasyonu yapılmıştır. Bu yöntemde herhangi bir kimyasalın kullanılmaması, grafende bir bozulmaya yol açmadığı için kusursuz grafenden beklenen akım yanıtı gözlenmiştir ve $V_G=0V$ noktasında Dirac point gözlenmiştir.

Grafen yapısının kuru ortam koşullarında yapılan elektriksel karakterizasyonuna ek olarak, sıvı geçitli GFET konfigürasyonunda ölçümler tekrarlanmıştır. Halihazırda p-doping etkisi izlenen grafen yapısında DI-Su kullanıldığında herhangi bir eğri gözlenmediği, ancak yüklü tampon çözeltilerin kullanıldığı PBS solüsyonlarında bir Dirac kayması izlenmiştir. Bu eğriler, ilerleyen aşamalarda yüzeye bağlanacak yüklü reseptör proteinlerin oluşturacağı Dirac kaymasının izlenmesi adına kaydedilmiştir.

Grafen kanallardan alınan elektriksel ölçümlere ek olarak, elektrot yüzeyine UV-Litografi kullanılarak pasivasyon işlemleri uygulanmıştır. Bu işlemler ile reseptör proteinlerin yalnızca kanal aralığında grafene bağlanması amaçlanmıştır. İşlemler sonrasında PBASE bağlayıcı molekülü biyosensör yüzeyine inkübe edilerek, grafen kanalların fonksiyonelleştirilmesi adına ilk işlemler sağlanmıştır. Tüm bu çalışmalarda, grafen malzemesinin üstün özelliklerinin kalp yetmezliği durumunda olduğu gibi hayati öneme sahip birçok biyobelirtecin tespiti için kullanılacak bir biyosensör platformu elde edilmesi adına bir ön çalışma yapılmıştır.

7. KAYNAKLAR

Andronesco, C., Schuhmann, W., "Graphene-based field effect transistors as biosensors", *Current Opinion in Electrochemistry*, 3, 11–17, (2017).

Bayram, M., "Kalp Yetmezliğine Bağlı Plevral Efüzyonların Tanısında Plevral Sıvı Nt-pro BNP", doi:10.5152/pb.2012.10, (2012).

Bilsenbesergil, Yarı İletkenler(semiconductors)[online], (2020), Web Adresi:http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page_673.html

Callister W. D., Rethwisch D.G., *Materials Science and Engineering an Introduction*, 978-0-470-41997-7, United States of America: John Wiley & Sons, 748-752, (2009).

Can, M., Uğurbaş, E., Demirtaş, S., "Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Biyokimyasal Bir Belirteç: B Tipi Natriüretik Peptid (BNP)", *Cardiovasc Sci*, 20, 17-22, (2007).

Diyot.net, Yarı İletkenler Ve Diyot[online], (2020), Web Adresi: <https://diyot.net/yari-iletkenler-ve-diyot/>, (2020).

Forsyth, R., Devadoss, A., Guy, O., J., "Graphene Field Effect Transistors for Biomedical Applications: Current Status and Future Prospects", *Diagnostics*, 7, 45, (2017).

Geim, A.K., Novoselov, K.S., "The rise of graphene", *Nat. Mater.*, 6(3), 183–191, (2007).

Giubileo, F., Bartolomeo, A., Lemmo L., Luongo G., Urban F., "Field Emission from Carbon Nanostructures", *Applied Sciences*, 8, 526, (2018).

Graphenea, Understanding Field Effect Transistors, (2022), Web Adresi: <https://www.graphenea.com/pages/what-are-graphene-field-effect-transistors-gfets>, (2022).

Hall C., "Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP", *Eur J Heart Fail*, 6, 257-60, (2004).

HyTest Technotes, “Human proBNP, BNP and NT-proBNP”, 2019, Web Adresi: https://shop.hytest.fi/spree/products/2933/Human_proBNP__BNP_and_NT-proBNP_TechNotes.pdf?1560757383

Ishigami Group, CVD Graphene Growth/Transfer, (2018), WebAdresi:<http://ishigamigroup.wikidot.com/graphene>,(2018).

İlerigelen B., ”Kalp Yetersizliği Tanısında BNP”, (2008), Web adresi: <https://tkd.org.tr/KYBulteni/?makale=6>, (2008).

Karteri, İ., “Grafen Tabanlı Alan Etkili Transistörlerin Hazırlanması Ve Elektriksel Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı, Kahramanmaraş,(2015).

Labib, M.; Sargent, E. H.; Kelley, S. O., “Electrochemical Methods for the Analysis of Clinically Relevant Biomolecules”, Chem. Rev., 116, 9001–9090,(2011).

Lei, Y.M. Xiao M.M. Li, Y.T. Xu L. Zhang, H. Zhang. Z.Y. Zhang, G.J., “Detection of heart failure-related biomarker in whole blood with graphene field effect transistor biosensor”, Biosensors and Bioelectronics, 91,1-7, (2017).

Leia, Y. M., M. M., Xiaoc, Lia, Y. T., Xud, L.,Zhange, H., Zhangc, Z. Y., Zhanga, G. J., “Detection of heart failure-related biomarker in whole blood with graphene field effect transistor biosensor”, Biosensors and Bioelectronics,91,1-7, (2017).

Li, H., Yin, X., Sun, D.; Xia, K., Kang, C., Chu, S., Zhang, P., Wang, H., Qiu, Y., “Detection of NT-pro BNP Using Fluorescent Protein Modified by Streptavidin as a Label in Immunochromatographic Assay”, Sens Biosensing Res,11, 1–7,(2016).

Lilienfeld, J. E., “Method and apparatus for controlling electric currents”, US Patent, 1, 745, 175, (1930).

Lowe, B., M., “Interfacial Physics of Field-Effect Biosensors”, Ph.D Thesis, University of Southampton Üniversitesi,7-9,(2016).

Magga J., Marttila, M., Mäntymaa, P., “Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenlephrine-infused conscious rats”, Endocrinology, 134:2505-15, (1994).

Mainville, C. A.; Clark, G. H.; Esty, K. J.; Foster, W. M.; Hanscom, J. L.; Hebert, K. J.; Lyons, H. R., “Analytical validation of an immunoassay for the

quantification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in feline blood”, *J. Vet. Diagn. Invest.*, 27, 414–421,(2015).

Matsuura, H. Sato, Y. Niwa, O. Mizutani, F., “Electrochemical Enzyme Immunoassay of a Peptide Hormone at Picomolar Levels” *Anal. Chem.* 77, 4235–4240,(2005).

Mohammed, M.-I.; Desmulliez, M. P. Y., “Lab-on-a-Chip Based Immunosensor Principles and Technologies for the Detection of Cardiac Biomarkers: A Review”, *Lab Chip*, 11, 569–595,(2011).

Park, J., Nguyena, H. H., Woubitc, A., Kima M., “Applications of Field-Effect Transistor (FET)-Type Biosensors”, *Applied Science and Convergence Technology*, 23, 2,61-71, (2014).

Parobek, D., Shenoy,G., Zhou, F., Peng, Z., Ward, M.,Liu, H.,” Synthesizing and Characterizing Graphene via Raman Spectroscopy: An Upper-Level Undergraduate Experiment That Exposes Students to Raman Spectroscopy and a 2D Nanomaterial”, *Journal of Chemical Education*, 93, 1798–180,(2016).

Pollok N. E., Rabin C., T. Walgama C., Smith L.,Richards I.,M. Crooks R.,”Electrochemical Detection of NT-proBNP Using a Metalloimmunoassay on a Paper Electrode Platform”, *ACS Sensor*, 5, 3, 853–860, (2020).

Sagar, A. S.,” Graphene-based Field Effect Transistors”,*Msc. Thesis, Max Plank Institue*, (2011)

Schroder, D. K., *Semiconductor Material And Device Characterization*,621.3815_2-dc22, Canada:John Wiley & Sons, 2005048514, (2005).

Sinha, A.; Sinhamahapatra, A.; Gopinathan, P.; Chung, Y.-D.; Shiesh, S.-C., “Simultaneous Detection of Multiple NT-ProBNP Clinical Samples Utilizing an Aptamer-Based Sandwich Assay on an Integrated Microfluidic System”, *Lab Chip*,19, 1676–1685,(2019).

Soğancı, T., Ayrancı, R., Harputlu, E., Ocakoğlu, K., Acet, M., Farle, M., Unlu, C. G., Ak, M., “An effective biosensor platform design by copper nanoparticles decorated by sputtering on CVD graphene”, *Sensors & Actuators: B. Chemical*, 273, 1501-1507 (2018).

Şimşek, A., “Grafen Alan Etkili Transistörlerde Litografik Kalıntıların Sers Yöntemiyle İncelenmesi”,*Yüksek Lisans, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yozgat*,(2014).

Wall, M., “The Raman Spectroscopy of Graphene and the Determination of Layer Thickness” Thermo Fisher Scientific, Madison, 52252, (2019).

Wang, S., Hossain, M. Z., Shinozuka, K., Shimizu, N., Kitada, S., Suzuki, T., Ichige, R., Kuwana, A., Kobayashi, A.,”Graphene field-effect transistor biosensor for detection of biotin with ultrahigh sensitivity and specificity”, Biosensors and Bioelectronics, 165, 112363, (2020).

Wikipedia, Silisyum[online],(2021), Web Adresi: Silisyum -Wikipedi (wikipedia.org),(2021).

Yazıcı, M., Tiyek. İ., Ersoy, M. S., Alma, H., Dönmez, U., Yıldırım, B., Salan, T., Karataş, Ş., Uruş, S., Karteri, İ., Yıldız, K., “Modifiye Hummers Yöntemiyle Grafen Oksit (GO) Sentezi Ve Karakterizasyonu”, Gazi University Journal Of Science, 4(2):41-48,(2016).

Yıldız, B., “Grafenin Kaymalı Yataklara Uygulanması”, Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Makine Mühendisliği Anabilim Dalı, Denizli,(2016).

Zhang, X., Jing, Q., Ao, S., Schneider, G.F., Kireev, D., Zhang, Z., Fu, W., “Ultrasensitive Field-Effect Biosensors Enabled by the Unique Electronic Properties of Graphene” Nano-Micro Small, 1902820,(2019).