

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

**FERRİTİN TAYİNİ İÇİN GRAFEN ALAN ETKİLİ  
BİYOSENSÖR TASARIMI GELİŞTİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HATİCE NUR KOYUN**

**DENİZLİ, HAZİRAN - 2022**

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



**FERRİTİN TAYİNİ İÇİN GRAFEN ALAN ETKİLİ  
BİYOSENSÖR TASARIMI GELİŞTİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HATİCE NUR KOYUN**

**DENİZLİ, HAZİRAN - 2022**

**Bu tez çalışması "TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB)" tarafından 2210/C nolu proje ve Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2021FEBE037 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.**

**HATİCE NUR KOYUN**

## ÖZET

**FERRİTİN TAYİNİ İÇİN GRAFEN ALAN ETKİLİ BİYOSENSÖR  
TASARIMI GELİŞTİRİLMESİ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
HATİCE NUR KOYUN  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

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

**DENİZLİ, HAZİRAN - 2022**

Bir demir depolama proteini olan ferritin, insanda oldukça yaygın olarak görülen demir eksikliği anemisi hastalığında belirteç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, ferritin insan vücudundaki demir dengesi ya da metabolizması için kritik bir öneme sahiptir. Her yaş grubunun savunmasız olduğu demir eksikliğinin uzun süre devamlılığı artan ölüm oranları ile ilişkili olmakla beraber çocuklarda gelişimi kalıcı olarak bozabilir. Bu nedenle demir eksikliğinin erken teşhisi ve sık sık kontrol edilmesi, demir eksikliği sonuçlarından kaçınmak için oldukça gereklidir. Biyomedikal uygulamalar için kullanılan alan etkili transistör (FET) biyosensörleri dönüştürücülerinde biyoreseptör modifikasyonu için kullanılmaktadır. Ayrıca nanomalzemelerin kullanılması ile FET biyosensörleri sağlam bir ilerleme kaydetmiştir. Bu çalışmada ferritin tayinine yönelik bir grafen alan etkili transistör biyosensör (GFET) platformu ve kapasitif EIS (elektrolit-yalıtkan-yarı iletken) FET biyosensör platformu geliştirilmiştir. FET'lerde iki boyutlu bir nanomalzeme olan grafenin kullanılmasıyla biyosensörün performansı üst düzeye çıkartılmıştır. Ayrıca biyosensör modifikasyon çalışmalarında nanopartiküllerin kullanılmasıyla yüksek hassasiyete ve seçiciliğe sahip bir biyoalgılama cihazı geliştirilmesi amaçlanmıştır. Tek tabakalı grafen kimyasal buhar biriktirme yöntemiyle üretilmiştir ve yapısal karakterizasyonu Raman Spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Grafen, fotolitografi yöntemi ile üretilen farklı drain-source kanal aralıklarına sahip katkılı Si/SiO<sub>2</sub> alttaşlara başarılı bir şekilde transfer edilmiştir. GFET'in elektriksel karakterizasyonu transfer ve çıkış eğrileri elde edilerek yapılmıştır. Ayrıca, devrenin iletkenliğe cevabı farklı tip gate elektrodu uygulanarak oluşturulmuştur. Ek olarak, kanal genişliğine bağlı olarak değişen sensör direnci analiz edilmiştir. Biyosensör yüzey modifikasyonu üzerine çalışılan Kapasitif EIS FET'in ise elektrokimyasal olarak karakterize edilmiştir. Yüzey modifikasyon çalışmalarının sinyale etkisi kapasitans-voltaj (C-V) ve sabit kapasitans (ConCap) eğrileri elde edilerek analiz edilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Ferritin, Grafen Alan Etkili Transistör, Biyosensör, Kimyasal Buhar Biriktirme, Elektriksel Karakterizasyon, Kapasitif EIS Alan Etkili Transistör

## **ABSTRACT**

### **DEVELOPMENT OF GRAPHENE FIELD-EFFECT BIOSENSOR DESIGN FOR FERRITIN DETECTION**

**MSC THESIS**

**HATİCE NUR KOYUN**

**PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE  
BIOMEDICAL ENGINEERING**

**(SUPERVISOR:DOÇ. DR. CUMHUR GÖKHAN ÜNLÜ)**

**DENİZLİ, JUNE 2022**

Ferritin, an iron storage protein, is used as a marker in iron deficiency anemia, which is very common in humans. Also, it is a crucial protein for iron balance or metabolism in the human body. Long-term persistence of iron deficiency, to which all age groups are vulnerable, is associated with increased death rates, but it can permanently impair development in children. Therefore, early diagnosis and frequent control of iron deficiency are essential to avoid the consequences. Field-effect transistor (FET) biosensors used for biomedical applications are utilized for bioreceptor modification in transducers. They also made solid progress with the use of nanomaterials. Here, a graphene field-effect transistor (GFET) biosensor platform and a capacitive EIS (electrolyte-insulator-semiconductor) field-effect transistor biosensor platform for ferritin determination were developed. With the use of Graphene, a two-dimensional nanomaterial in FETs, the performance of the biosensor is increased to a higher level. Also, The high sensitivity and selectivity are aimed to achieve by developing biosensor modification studies using nanoparticles. Monolayer graphene was produced by the chemical vapor deposition method, and its structural characterization was done using Raman Spectroscopy. Graphene has been successfully transferred to doped Si/SiO<sub>2</sub> substrates with different drain-source channel spacings by using photolithography. The GFET system was characterized by obtaining the transfer and output curves. Also, the conduction response of the created circuit was examined by applying different types of gate electrodes. Additionally, the change in sensor resistance depending on the channel width was analyzed. The Capacitive EIS FET, which was studied on biosensor surface modification, was electrochemically characterized. The effects of surface modification on the signal were analyzed by obtaining capacitance-voltage (C-V) and constant capacitance (ConCap) curves.

**KEYWORDS:** Ferritin, Graphene Field Effect Transistor, Biosensor, Chemical Vapor Deposition, Electrical Characterization, Capacitive EIS Field Effect Transistor

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Biyosensörler .....	1
1.1.1 Biyosensör Yapısının Tanımı ve Sınıflandırılması .....	1
1.1.2 Biyosensör Performansını Etkileyen Parametreler .....	4
1.2 Alan Etkili Transistör Tabanlı Biyosensörler.....	6
1.2.1 Grafen Alan Etkili Transistör Biyosensörler .....	7
1.2.1.1 Grafen Alan Etkili Transistörlerin Çalışma Mekanizması.....	9
1.2.1.2 Grafen Alan Etkili Transistörlerin Elektriksel Karakterizasyonu	11
1.2.1.3 Grafen Alan Etkili Transistör Biyosensörlerin Performansının	
Değerlendirilmesi .....	17
1.2.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistör	
Biyosensörler.....	19
1.2.2.1 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili	
Transistörlerin Çalışma Mekanizması.....	19
1.2.2.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili	
Transistörlerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu .....	21
1.3 Ferritin.....	23
<b>2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI</b> .....	<b>26</b>
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>29</b>
3.1 Teorik Bilgiler .....	29
3.1.1 Spin Coating (Döndürmeli Kaplama) Yöntemi .....	29
3.1.2 Elektron-Demeti Fiziksel Buhar Biriktirme Yöntemi .....	29
3.1.3 Fotolitografi Yöntemi ile Elektrot Geliştirilmesi.....	31
3.1.4 Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi .....	32
3.2 Deneysel Bilgiler .....	34
3.2.1 Grafen Alan Etkili Transistör Platformu Tasarımı.....	34
3.2.1.1 Si/SiO <sub>2</sub> Altaş Üzerine Elektrot Tasarımı .....	34
3.2.1.2 Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Grafen Üretimi .....	37
3.2.1.3 Üretilen Grafenin Si/SiO <sub>2</sub> Altaş Üzerine Transfer Edilmesi ..	39
3.2.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistör	
Platformu Tasarımı .....	41
3.2.2.1 Sensör Yüzeyine Altın Nanopartiküllerin İmmobilizasyonu ..	41
3.2.2.2 Streptavidinin Altın Nanopartiküllere Bağlanması ve Sığır Serum	
Albümin (BSA) İnkübasyonu .....	42
3.3 Sistemin Karakterizasyonu.....	43
3.3.1 Grafen Alan Etkili Transistörün Elektriksel Karakterizasyonu ...	43
3.3.1.1 Akım-Voltaj Ölçümleri .....	43

3.3.2	Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistörün Elektrokimyasal Karakterizasyonu .....	45
3.3.2.1	Kapasitans-Voltaj (C-V) Ölçümleri.....	46
3.3.2.2	Sabit Kapasitans (ConCap) Ölçümleri.....	46
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
4.1	Grafen Alan Etkili Transistör .....	47
4.1.1	Grafenin Yapısal Karakterizasyonu .....	47
4.1.1.1	Optik Mikroskop Görüntüsü .....	47
4.1.1.2	Raman Spektroskopisi.....	47
4.1.2	Grafen Alan Etkili Transistör Yapısının Optik Mikroskop ile İncelenmesi.....	49
4.1.3	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) .....	52
4.1.4	Akım-Voltaj (I-V) Ölçüm Sonuçları .....	54
4.2	Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistör.....	66
4.2.1	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) .....	66
4.2.2	Kapasitans-Voltaj (C-V) ve Sabit Kapasitans (ConCap) Ölçüm Sonuçları .....	67
<b>5.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>72</b>
<b>6.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>74</b>
<b>7.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>88</b>



# ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa

Şekil 1.1: Biyosensör bileşenlerinin şematik gösterimi. ....	2
Şekil 1.2: Biyosensörün farklı dönüştürücü sistemleri kullanılarak analiti tespit etme yöntemlerinin sınıflandırılması. ....	3
Şekil 1.3: Grafenin bant yapısı. ....	7
Şekil 1.4: Farklı forma sahip grafen yapıları a) $sp^2$ hibiritleşmesiyle düzenlenmiş C atomlarından oluşan yalın grafen ve yüzeyinde analiti bağlamak için oluşturduğu kimyasal etkileşimi, b) Grafen oksit yapısı, c) İndirgenmiş grafen oksit yapısı, d) Grafen quantum dot yapısı (Suvarnaphaet ve Pechprasarn 2017). ....	8
Şekil 1.5: GFET biyosensör tasarımı a) GFET biyosensörün fonksiyonelleştirilmiş grafen üzerinde reseptör ve analit ile etkileşimi, b) Back-gate elektrot düzenlenmesi, c) Grafenin source drain elektrotları ile etkileşimi. ....	11
Şekil 1.6: GFET transfer eğrisi. ....	12
Şekil 1.7: GFET transfer eğrileri a) Eşik değerinin değişmesi, b) Elektronların $g_{m(e)}$ ve boşlukların $g_{m(h)}$ iletkenliği etkilemesi, c) Akım şiddetinin değişmesi. ....	15
Şekil 1.8: GFET çıkış eğrisi. ....	16
Şekil 1.9: GFET zaman eğrileri. ....	17
Şekil 1.10: Debye uzunluğunun farklı PBS derişimlerinde değişimi. ....	18
Şekil 1.11: Kapasitif elektrolit-yalıtkan-yarıiletken (EIS) sistemine dayalı FET'lerin yapısı. ....	20
Şekil 1.12: Kapasitif elektrolit-yalıtkan-yarı iletken (EIS) sistemine dayalı FET'lerin C-V ve ConCap eğrilerindeki yüzey potansiyel değişikliği etkisinin gösterimi a) C-V eğrisi, b) ConCap eğrisi. ....	22
Şekil 1.13: Ferritin yapısı. ....	23
Şekil 1.14: Ferritin protein yapısının şeritsel gösterimi. ....	24
Şekil 3.15: Elektron demeti fiziksel buhar biriktirme yönteminin şematik gösterimi. ....	30
Şekil 3.16: Fotolitografi yöntemi kullanılarak elektrotların geliştirilmesi aşamaları. ....	32
Şekil 3.17: Kimyasal buhar biriktirme yönteminin şematik gösterimi. ....	34
Şekil 3.18: Si/SiO <sub>2</sub> alttaş üzerine UV litografi yöntemi kullanılarak elektrot geliştirilmesi aşamaları. ....	36
Şekil 3.19: FET yapılarının şematik görüntüsü. ....	36
Şekil 3.20: UV litografi işlemi için kullanılan direk lazer yazıcı cihazı. ....	37
Şekil 3.21: Grafen üretiminde kullanılan CVD cihazı. ....	38
Şekil 3.22: CVD yöntemi ile üretilen grafenin transfer işlemleri a) Spin coater yöntemi ile PMMA tabakasının Cu folyo üzerine kaplanması, b) Fe <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> çözeltilisinde Cu'nun etch edilmesi, c) Bakırdan izole edilen grafenin yıkanması işlemi. ....	40
Şekil 3.23: PMMA tabakalı grafenin transferi ve PMMA tabakasının uzaklaştırılmasının ardından oluşan GFET yapısının şematik görüntüsü. ....	40
Şekil 3.24: Santrifüj cihazı. ....	41

Şekil 3.25: GFET elektriksel karakterizasyonu için kullanılan probe station cihazı ve semiconductor parameter analyzer.....	44
Şekil 3.26: 270 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına ve 20 µm parmak aralıklarına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün elektriksel olarak probe station cihazında karakterize edilmesi a) Back gate kontağı, b) Sıvı gate kontağı.....	44
Şekil 3.27: EIS sensörlerinin elektrokimyasal karakterizasyonu için kullanılan empedans analizörü. ....	46
Şekil 4.28: Cu folyo üzerine üretilen grafenin optik mikroskop görüntüsü.....	47
Şekil 4.29: Tek tabakalı grafenin Raman Spektrumu. ....	48
Şekil 4.30: Farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin optik görüntüsü a) 270 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapıları, b) 177 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapıları, c) 150 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensör yapıları, d) Interdigitated GFET sensör yapısı. ....	49
Şekil 4.31: 270 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapısının optik görüntüsü.....	50
Şekil 4.32: 177 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapısının optik görüntüsü.....	51
Şekil 4.33: 150 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensör yapısının optik görüntüsü.....	51
Şekil 4.34: 270 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına ve 20 µm parmak aralıklarına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün optik görüntüsü. ....	52
Şekil 4.35: 150 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensörün SEM görüntüsü a) Grafen transfer edilmeden önce, b) Grafen transfer edildikten sonra. ....	53
Şekil 4.36: 270 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensörlerinin transfer ve çıkış eğrileri a) 250 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V <sub>g</sub> değerlerindeki çıkış eğrisi, b) 250 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V <sub>ds</sub> değerlerinde transfer eğrisi, c) Farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin sabit V <sub>g</sub> değerindeki çıkış eğrisi d) Farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin sabit V <sub>ds</sub> değerindeki transfer eğrisi. ....	55
Şekil 4.37: 177 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensörlerinin transfer ve çıkış eğrileri a) 25 µm kanal aralığına sahip GFET sensörünün farklı V <sub>g</sub> değerlerindeki çıkış eğrisi, b) Al tabaka biriktirildikten sonra 25 µm kanal aralığına sahip GFET sensörünün farklı V <sub>g</sub> değerlerinde transfer eğrisi, c) farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin sabit V <sub>g</sub> değerindeki çıkış eğrisi d) 250 µm kanal aralığına sahip GFET sensörünün farklı sabit V <sub>ds</sub> değerlerindeki transfer eğrisi. ..	59
Şekil 4.38: 150 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensörlerinin transfer ve çıkış eğrileri a) 100 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V <sub>g</sub> değerlerindeki çıkış eğrisi, b) 100 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V <sub>ds</sub> değerlerinde transfer eğrisi. ....	62
Şekil 4.39: 270 nm SiO <sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün transfer ve çıkış eğrileri a) Farklı V <sub>g</sub> değerlerindeki back gate çıkış eğrisi, b) Farklı V <sub>g</sub> değerlerindeki sıvı gate çıkış eğrisi, c) Sabit V <sub>ds</sub> =0V'daki back gate transfer eğrisi, d) Sabit V <sub>ds</sub> =0V'daki sıvı gate transfer eğrisi, e) farklı V <sub>ds</sub> değerlerindeki sıvı gate transfer eğrisi.64	64

Şekil 4.40: Kapasitif FET üzerine AuAOT immobilizasyonunun SEM görüntüsü a) AuAOT immobilizasyonundan önce, b) AuAOT immobilizasyonundan sonra.....	66
Şekil 4.41: EIS sensörünün pH değerleri 4 ile 7 arasında değişen titrisol tampon çözeltileri için C-V eğrisi. ....	67
Şekil 4.42: EIS sensörünün pH değerleri 4 ile 9 arasında değişen titrisol tampon çözeltileri için ConCap eğrisi. ....	68
Şekil 4.43: EIS sensörünün AuAOT'un immobilizasyonundan önce ve sonrasında değişen C-V eğrisi. ....	69
Şekil 4.44: EIS sensöründe AuAOT'ların (yeşil ve kırmızı renkli çizgiler) ve streptavidin'in (mavi ve yeşil renkli çizgiler) immobilizasyonu sonrasındaki sinyal değişimini gösteren ConCap eğrileri. Kırmızı renkli çizgi, negatif kontrolü (streptavidin yok) temsil ederken, yeşil (AuAOT var) ve mavi- (AuAOT yok) renkli çizgi, streptavidin'in sinyal üzerinde sırasıyla pozitif ve negatif bir kayma olarak etkisini göstermektedir. ....	70

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>FET</b>	:	Alan Etkili Transistör
<b>FETs</b>	:	Alan Etkili Transistörler
<b>MOSFET</b>	:	Metal Oksit Yarı iletken Alan Etkili Transistör
<b>CVD</b>	:	Kimyasal Buhar Biriktirme
<b>Au</b>	:	Altın
<b>Cr</b>	:	Krom
<b>Ni</b>	:	Nikel
<b>Al</b>	:	Alüminyum
<b>EDL</b>	:	Elektriksel Çift Tabaka
<b>Pt</b>	:	Platinyum
<b>Nm</b>	:	Nanometre
<b>PDMS</b>	:	Polidimetilsiloksan
<b>CNP</b>	:	Eşik Değeri
<b>PBS</b>	:	Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi
<b>EIS</b>	:	Elektrolit-Yalıtkan-Yarı iletken
<b>C-V</b>	:	Kapasitans-Voltaj
<b>ConCap</b>	:	Sabit Kapasitans Modu
<b>Fe<sup>+3</sup></b>	:	Ferrik
<b>ID</b>	:	Demir Eksikliği
<b>IDA</b>	:	Demir Eksikliği Anemisi
<b>ISFET</b>	:	İyon Seçici Sensörler
<b>Si-NWFET</b>	:	Silikon Nanotel FET
<b>(Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.9H<sub>2</sub>O)</b>	:	Fe(III) nitratnonahidrat
<b>CNTFET</b>	:	Karbon Nanotüp FET
<b>PMMA</b>	:	Polimetil Metakrilat
<b>HCl</b>	:	Hidroklorik asit
<b>BSE</b>	:	Geri Saçılan Elektron
<b>SE</b>	:	İkincil Elektron
<b>BSA</b>	:	Sığır Serum Albumin

## ÖNSÖZ

Çalışmalarım boyunca bana öncülük eden, bilimsel katkı ve farklı bakış açılarıyla beni aydınlatan ve bu günlere gelmemde en büyük katkı sahibi olan Değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Cumhuriyet Gökhan ÜNLÜ'ye minnetimi belirtmeyi bir borç bilir, göstermiş olduğu sabır ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında AB Erasmus+ Programı kapsamında gittiğim FH Aachen Üniversitesi'nde laboratuvar ve malzeme imkânlarını bana sunan Prof. Dr. Michael Josef SCHÖNING'e bana bu fırsatı verdiği için teşekkür ederim. FH Aachen Üniversitesi'nde geçen zamanım boyunca ve çalıştığım laboratuvarlardaki tüm deneylerimde bana değerli danışmanlığı sunan ve çalışmalarım sırasında karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımlarını esirgemeyen Dr. Dua ÖZSOYLU'ya ayırdığı zaman ve desteği için teşekkür ederim. Benimle değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan Tobias KARSCHUCK'a ayırdığı zaman ve öğreticiliği için teşekkür ederim. Ayrıca nanopartikül üretimi için Stefan Beging'e, SEM ölçümleri için David ROLKA'ya, sensör üretimi ve temini için Heiko IKEN'e ve cihaz kullanım sırasında yol gösteren Dr. Stefan ACHTSNIGHT'e değerli katkıları ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım kapsamında Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf Araştırma Merkezi'nde bilimsel görüşleri ve malzeme temini konusunda bana destek veren Dr. Jürgen LINDNER ve Dr. Hamza CANSEVER'e teşekkür ederim.

Aynı laboratuvarı paylaştığımız bana her zaman her konuda destek olan sevgili çalışma arkadaşlarım Elif GÖKOĞLAN, Aleyna AKÇAY, Çiğdem YENER, Sinem KARATEKİN ve Hatice Dilay YAZICI'ya teşekkür ederim.

Her daim yanımda hissettiğim, sonsuz sevgi, sabır ve destekleri için aileme teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına maddi destek veren Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (2210/C) ve Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (2021FEBE037) teşekkür ederim.

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Biyosensörler

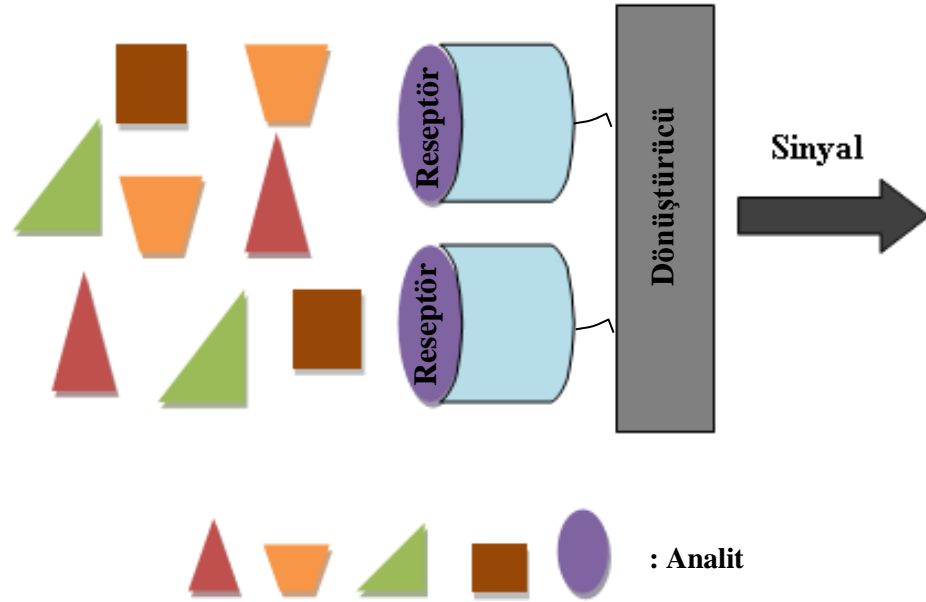
### 1.1.1 Biyosensör Yapısının Tanımı ve Sınıflandırılması

Biyosensörler pestisitleri, alerjen ve toksik maddeleri, mikroorganizmaları ve ağır metalleri tespit etmekte kullanılan spesifik cihazlardır. Biyosensörün başlangıcı 1960 yıllarına dayanmaktadır ve bu kavram ilk olarak oksijen tespiti üzerine çalıştığı oksijen elektrodu adlı çalışmasıyla Leland C. Clark tarafından 1956'da tanımlanmıştır (Clark 1956). İlk biyosensör, Clark ve Lyons tarafından bir enzim-elektrotu üzerine yaptıkları glikoz tespiti adına yapılan çalışma ile üretilmiştir (Clark ve Lyons 1962). Biyosensörler, biyolojik reaksiyonları ölçülebilir sinyallere dönüştüren analitik cihazlardır. Enzim, doku, mikroorganizma, antikor veya hücre reseptörleri, bir sinyal dönüştürücü üzerine immobilize edilerek hareketsiz hale getirilir ve solüsyon içerisinde bulunan bağlayıcısı olan analiti ile etkileşime girerek biyokimyasal yanıt oluşturur. Dönüştürücü de bu biyokimyasal yanıtı sayısal detektör modülü tarafından ölçülebilir bir sinyale dönüştürür (Goode ve diğ. 2015, Yang. ve diğ. 2020). Kısaca, “biyosensör” kavramı üç bileşimden oluşur. Bunlar;

- Analit
- Algılayıcı (Reseptör)
- Dönüştürücü

Şekil 1.1'de biyosensörün temel oluşum bileşenleri yer almaktadır. Analit, biyosensör tarafından tespit edilebilen ve ölçülebilen madde olarak tanımlanır. Antijen, DNA/RNA, enzim, protein, virüs, gazlar, kimyasallar ve ağır metaller analit olabilirler ve biyosensör tarafından detekte edilebilirler. Reseptör, analite spesifik molekül olarak tanımlanır. Enzim, aptamer ve antikor analite özgü reseptör olabilirler. Sinyal üretimi analit ve reseptör ile etkileşime girdiğinde sağlanır ve pH değişimi, kütle, renk, ışık veya termal olarak gözlemlenebilir. Reseptörler

biyokatalitik, biyoafinite ve hibrit olmak üzere üç gruba ayrılabilirler. Enzim, hücreler ve dokular biyokatalitik reseptörler sınıfına; nükleik asitler ve antikorlar biyoafinite reseptörler sınıfına; DNA ve RNA tutucuları ise hibrit reseptörler sınıfına girerler. Reseptörler katı yüzeye immobilize edilerek analitin tanınmasını sağlarlar. Kullanılacak immobilizasyon yöntemi yüzeyin yapısına, dönüştürücü çeşitine, çalışma koşullarına ve biyolojik elemente göre belirlenerek kovalent bağlama, çarpaz bağlama, enkapsülasyon ve absorpsiyon olarak ayrılmaktadır. Dönüştürücü analite spesifik molekül olan tanıma elemanında meydana gelen değişikliği okunabilir bir sinyale dönüştürür. Reseptör, tespit edilmek istenen analite spesifiktir ve dolayısıyla diğer analitleri tespit etmek üzere tanyamaz.



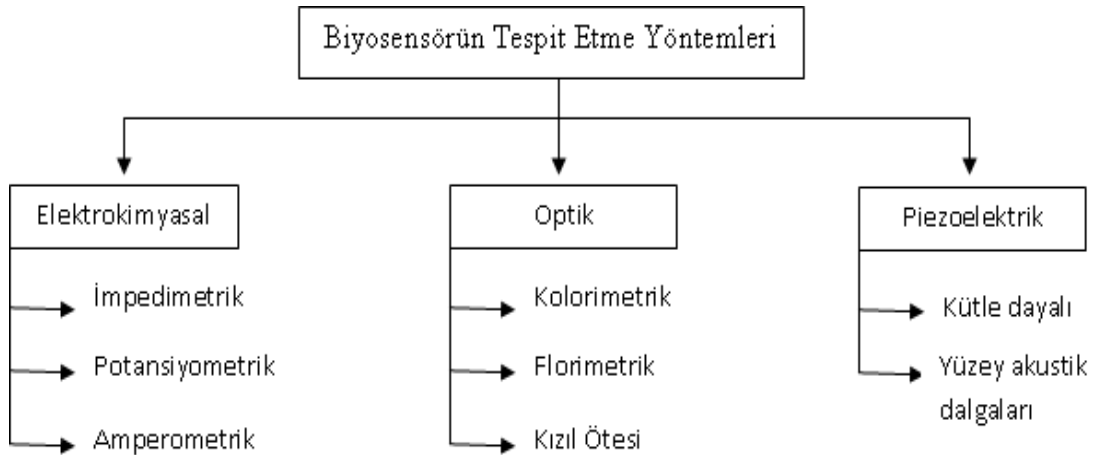
**Şekil 1.1:** Biyosensör bileşenlerinin şematik gösterimi.

Ana dönüştürme sistemi türleri elektrokimyasal, optik ve piezoelektriktir. Bu dönüştürme sistemleri ile kullanılacak biyosensörün analiti tespit etme yöntemi belirlenir (Şekil 1.2). Piezoelektrik sensörlerde analitin reseptörüyle etkileşimi meydana geldiğinde, dönüştürücü yüzeyine bağlı olarak analitin optik özelliklerinin ölçülmesine odaklanılır (Soni ve diğ. 2018, Masson 2017, Garzón ve diğ. 2019, Soler ve diğ. 2019). Piezoelektrik biyosensörler, hareketsizleştirilmiş biyolojik materyalin kütlelerinin neden olduğu rezonans frekansındaki değişikliklerin ölçülmesine dayanır. Analitin teması üzerine elektrik sinyalinin karşılık gelen

cevabına göre, kütle farkı değerlendirilir (Chorsi ve diğ. 2019, Jeffree ve diğ. 2019, Pohanka 2018).

Elektrokimyasal biyosensörlerde tespit etme, analit ve reseptör arasında oluşan kimyasal reaksiyonlar sonucunda elektriksel özelliklerinde değişikliğe yol açan iyonlar ya da elektronların üretilmesi veya tüketilmesine dayanır. Elektrokimyasal biyosensörler, potansiyometrik (Saeedfar ve diğ. 2017; Ding 2020), amperometrik (German ve diğ. 2017, Labban ve diğ. 2019, Lima ve diğ. 2018) veya impedimetrik (Aydın ve diğ. 2020, Chakraborty ve diğ. 2019, Cordeiro ve diğ. 2019) olmak üzere 3 temel ölçüm sistemine dayanır ve alınan ölçümlerde elektrokimyasal cevaplar sırasıyla potansiyelden, akımdan veya dirençten türetilir.

- a. Potansiyometrik: Analitin reseptöre bağlanması sonucu oluşan iki yüzey arasındaki potansiyel fark ölçülür. İyon-seçici sensörler ve alan etkili transistörler potansiyometrik dönüştürücüye örnek olarak verilebilir.
- b. Amperometrik: Bu ölçüm sisteminde elektrik akımı, hem belli bir zaman boyunca elektrik potansiyeli sabit tutularak ölçülür (kronoamperometri) hem de değişen elektrik potansiyeli ile akım cevabı ölçülerek sonuca gidilir (voltametri).
- c. İmpedimetrik: Bu dönüştürücü ile analitin bağlanmasıyla oluşan direnç ya da iletkenlik değişimi ölçülür.



**Şekil 1.2:** Biyosensörün farklı dönüştürücü sistemleri kullanılarak analiti tespit etme yöntemlerinin sınıflandırılması.



Elektrokimyasal biyosensörler analitin reseptörüyle etkileşimini doğrudan analitik bilgi olarak kullanıcıya sunma yeteneğine sahiptir. Diğer sensör çeşitleri ile karşılaştırıldığında bir biyosensörün sahip olması gereken özellikler arasında bulunan hızlı ölçüm sistemi, taşınabilirlik, tekrarlanabilirlik, güvenilirlik, seçicilik ve hassasiyet açısından üstün özelliklere sahip olduğundan dolayı oldukça tercih edilen bir biyosensör çeşiti olmaktadır (Simoes ve Xavier 2017).

Reseptörler ve dönüştürme araçları arasında bulunan ara birimlere göre biyosensörler, iki genel sınıfa ayrılabilir:

- a. Doğrudan biyosensörler (veya label free biyosensörler), analitin kendisinin sahip olduğu fiziksel özellikler sayesinde oluşan sinyaller belli bir bağlama molekülüne gerek duymadan doğrudan analitin varlığını ve miktarını göstermektedir. Örneğin, DNA yüklü olduğu için, bir FET tarafından DNA'nın sahip olduğu yük kullanılarak kolay bir şekilde tespit edilebilir.
- b. Dolaylı biyosensörler (veya etiketli biyosensörler), bir işaret veya etiket biyosensörde kullanılarak dönüştürücüye neyin tespit edileceğini ve sayılacağını veya neyin tespit edilmeye ihtiyaç olmadığını belirlemesine yardımcı olunur. Kısaca, analitlerin varlığının sebep olduğu kimyasal reaksiyon dolaylı bir şekilde kullanılan işaret vasıtasıyla tespit edilebilir (örneğin enzimler, ışımaya, metal partiküller).

Doğrudan biyosensörlerin avantajları arasında, daha kısa sürede cevap verme ve daha az malzeme ihtiyacı, analitin bağlanması, yıkama ve inkübasyon süreçleri için hazırlanma işlemlerinin uzun ve zahmetli olmaması yer almaktadır.

### **1.1.2 Biyosensör Performansını Etkileyen Parametreler**

Biyosensörler sınıflandırıldıktan sonra farklı sınıflarda yer alan biyosensörlerin veya aynı sınıftaki biyosensörlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ve biyosensörün kendi içerisinde performansının değerlendirilmesi adına bazı parametreler mevcut olup aşağıda tanımlanan bu parametreler biyosensör performansını direkt olarak etkilemektedir (Currie 1995, Thevenot ve diğ. 1999).

- a. Hassasiyet: Biyosensörün tespit edebileceği en az analit miktarı olarak tanımlanır. Bu tanım aynı zamanda tespit limiti olarak bilinir. Fakat biyosensörün hassasiyeti ile tespit limiti kavramları farklıdır. Biyosensörün hassasiyeti geniş tespit aralığında sabit tutulamaz. Biyosensörün analit miktarındaki en küçük değişikliği tespit edebilme yeteneği yüksek olmalıdır.
- b. Seçicilik: Farklı analitleri de içerisinde bulunan örnekte biyosensörün sahip olduğu reseptörüne özgü analiti tespit edebilme yeteneğidir. Biyosensör tarafından istenen analitin tespit edilebilmesi için biyosensörün analite özgü reseptöre sahip olması ve seçici olması gerekir.
- c. Doğruluk: Bir biyosensörün doğruluğu, biyosensör cevabının gerçekteki analit konsantrasyonuna ne kadar yakın olduğudur ve çevresel koşullardan ve analit konsantrasyonundan etkilenmez.
- d. Tekrarlanabilirlik: Biyosensörün aynı örneği tekrar ölçerken aynı sinyal cevabını oluşturabilme yeteneğidir.
- e. Güvenilirlik: Farklı analitler devreye girdiğinde biyosensörün seçiciliğini ve tekrarlanabilirliğini gözlemleyerek belirlenen parametredir.
- f. Doğrusallık: Analit içerisinde oluşan değişiklikleri hızlı takip edebilme kabiliyetinin ölçüsüdür. Ölçüm sırasında analitin konsantrasyon aralığına ve biyosensörün kararlılığına bağlıdır.
- g. Sinyal/Gürültü oranı: Yalın malzeme için çıkış sinyal gücünün gürültü sinyaline oranı olarak tanımlanır.
- h. Tespit Zamanı: Biyosensörün analiti tespit etmek için ve sinyal cevabı oluşturmak için gereken en kısa zaman olarak tanımlanır.
- i. Kararlılık: Biyosensörün çevresel faktörlere karşı hassasiyeti olarak tanımlanır.

## 1.2 Alan Etkili Transistör Tabanlı Biyosensörler

Bellek aygıtlarında ve bilgisayar çiplerinde kullanılan FET tabanlı sensörler, daha yaygın olan "MOSFET" (metal oksit yarı iletken alan etkili transistör) biçiminin bir modifikasyonudur. MOSFET sınıflandırılmasında, MOSFET yapısında bulunan drain source arasında geçen akımı sağlayan yük taşıyıcılarının türü kullanılır. n-kanallı MOSFET'te kanal arasındaki akım elektronlar tarafından sağlanırken p-kanallı MOSFET'te deşikler (holes) tarafından sağlanır. MOSFET'te kapasitör yapısı yarıiletken ve metal tabakasının arasında bulunan oksit tabakasının sandviç yapı oluşturması ile sağlanır. Yarıiletken ve iletken tabaka arasında bulunan oksit sayesinde ve gate potansiyelinin metale uygulanması ile yarıiletken tabaka üzerinde birikme, ters çevirme ve tükenme bölgeleri oluşur.

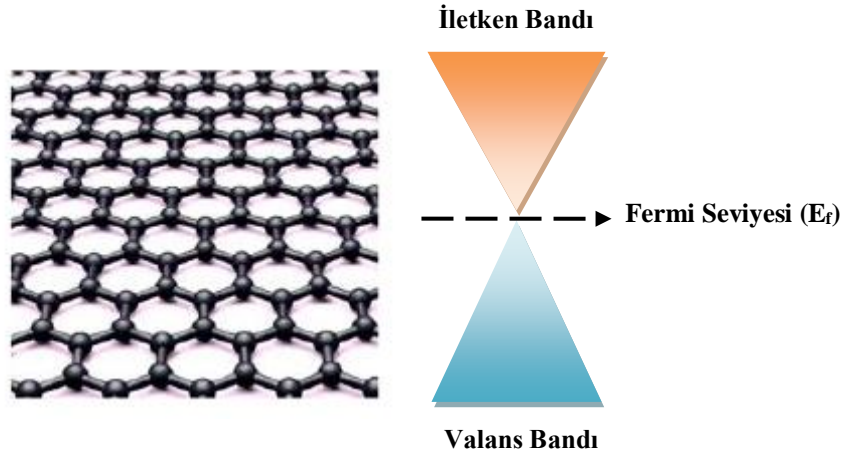
Alan etkili transistör (FET)'ler, iletken, yalıtkan ve yarıiletken malzeme birleşiminden oluşan bir kapasitör yapısına sahip olup iletken ile yalıtkan arasındaki gerilimin değiştirilmesi ile yarıiletken malzemedeki yük taşıyıcı yoğunluğu değişebilmesi özelliğine sahiptir. Yük taşıyıcı yoğunluğunun değişmesi ile yarıiletken malzemedeki iletkenlik değiştirilmiş olur. Malzemedeki bu iletkenlikteki düzenleme sayesinde FET'lerde bulunan iki elektrot (drain ve source) arasından geçen akım, üçüncü elektrottan (gate) uygulanan voltaj ile kontrol edilebilir. Dolayısıyla gate elektrotundan uygulanan gerilim ile drain ve source elektrotları arasındaki yük taşıyıcı yoğunluğu yarıiletkendeki yük taşıyıcı hareketliliği sayesinde kontrol edilir.

Bir FET tabanlı biyosensörde gate elektrodu analitin bulunduğu ve direkt yalıtkan malzeme üzerinde bulunan solüsyon ile yer değiştirir ve solüsyon üzerinden gate potansiyeli uygulanır. Bu tip FET biyosensörler, elektrokimyasal potansiyometrik biyosensörler olarak solüsyonda bulunan yüklü analitin konsantrasyonunun tespit edilmesinde kullanılır. FET tabanlı biyosensörler yüklü analitleri veya iyonları herhangi bir katkı olmadan sadece analitin sahip olduğu yükü kullanarak tespit edebilme yeteneğine sahip biyosensörlerdir. Analitin tespiti için reseptörler tarafından yakalanan reseptöre spesifik olan yüklü analit, dönüştürücü vasıtasıyla sinyale dönüştürülür. Örneğin, DNA'nın tespit edilmesinde kullanılan bir FET tabanlı biyosensörde reseptör olarak DNA'nın eşleniği FET yüzeyine

fonksiyonlaştırılır ve yüklü DNA yüzeye gelerek reseptörü tarafından yakalandığında FET yüzeyinde potansiyel değişim meydana getirerek FET karakteristik transfer eğrilerinde değişikliğe sebep olur. Ortaya çıkan toplam voltajın hassasiyeti hem analitin sahip olduğu yüke hem de reseptörlerin sahip olduğu yüke bağlıdır. Analitin bulunduğu elektrolitin sahip olduğu iyonik derişim, biyomolekül ile FET yüzeyi arasındaki mesafe, reseptör yoğunluğu ve analit-reseptör etkileşimleri biyosensör cevabını etkileyen faktörler arasındadır.

### 1.2.1 Grafen Alan Etkili Transistör Biyosensörler

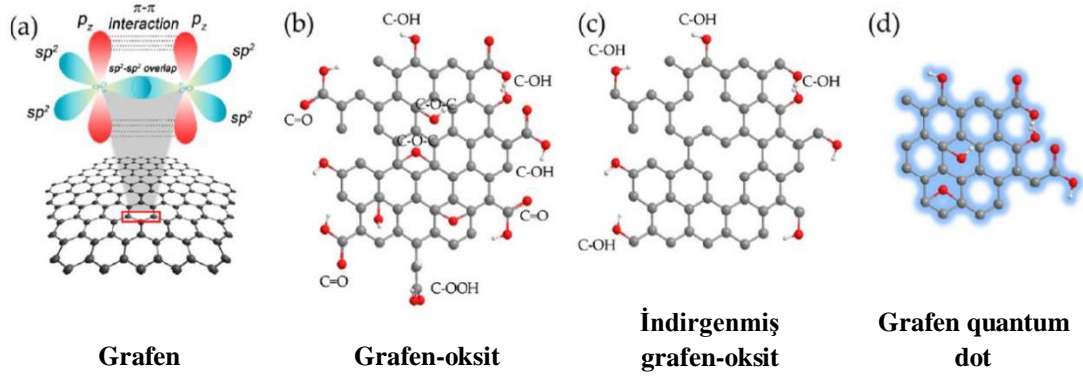
Grafen, 2004 yılında Geim ve Novoselov tarafından keşfedilen ve karbon (C) atomlarının altıgen kafes yapısı şeklinde  $sp^2$  hibritleşmesiyle oluşan iki boyutlu tek atom kalınlığına sahip nanomalzemedir (Novoselov ve diğ. 2004). Ayrıca grafen ambipolar elektriksel davranış sergileyen, sıfır bant aralığına (Şekil 1.3) sahip yarıiletken bir nanomalzemedir.



Şekil 1.3: Grafenin bant yapısı.

Grafen yüksek yüzey alanına ( $2630 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ), elektrokimyasal aktiviteye ve düşük dirence sahip olup üstün fiziksel ve elektrokimyasal özellikler taşımaktadır. (Wu ve diğ. 2013). Oda sıcaklığında taşıyıcı hareketliliği ( $10^4 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$  üzerinde) oldukça yüksektir ve yüksek Young modülüne ( $\sim 1 \text{ TPa}$ ) sahip olup esnek ve şeffaf bir nanomalzemedir (Lee ve diğ. 2008, Banszerus ve diğ. 2015). Görünür ışık bölgesinde grafenin ışık absorpsiyonu sadece %3'tür. Grafen, yüksek hassasiyet ve sinyal/gürültü oranına sahip materyal davranışı sergileyerek belli yüzey modifikasyonlarından sonra analiti etkili bir şekilde yüzeyde tutabilir. Bu sayede

elektrokimyasal biyosensör uygulamalarında grafen önemli bir yere sahiptir (Chen ve diğ. 2012). Grafen yarı metal olduğu için elektriksel iletkenliği elektrik alanı ile kontrol edilebilir ve bu özelliği sayesinde FET yapısında kullanım potansiyeli oldukça fazladır.



**Şekil 1.4:** Farklı forma sahip grafen yapıları a) sp<sup>2</sup> hibritleşmesiyle düzenlenmiş C atomlarından oluşan yalın grafen ve yüzeyinde analiti bağlamak için oluşturduğu kimyasal etkileşimi, b) Grafen oksit yapısı, c) İndirgenmiş grafen oksit yapısı, d) Grafen quantum dot yapısı (Suvarnaphaet ve Pechprasarn 2017).

Şekil 1.4'te gösterilen grafenin farklı formları, elektrokimyasal biyosensör uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İki boyutlu malzemeler üretim sırasında ölçülebilir özellik taşır ve bulunduğu yüzeyde iki boyuta da geniş olarak yayılarak yüksek hassasiyet gösterirler. Bir biyosensörde aynı biyomoleküller için sensörün hassasiyeti dönüştürücü ya da dönüştürücüyü oluşturan malzemeler ile belirlenir. Nanomalzemeler diğer kullanılan malzemelere göre yüksek hassasiyete, daha yüksek yüzey alanı/hacim oranına ve birim kütle başına toplam yüzey alanı olarak tanımlanan geniş spesifik yüzey alanına sahiptir. Bu avantajlar göz önünde bulundurulduğunda biyosensör uygulamalarında kullanılmaları kaçınılmazdır.

Grafen, grafitten mekanik eksfoliasyon yöntemi ile SiO<sub>2</sub> üzerine üretilerek keşfedilmiştir. Daha sonra uygulamalarda bu yöntem ile üretilen grafenin kullanımı, grafenin pul pul dökülüp istenilen geniş alana yayılmamasındaki düşük verim elde edilmesi ve mekanik olarak üretim sırasında izole edilmiş olan pulların kalitesinde büyük farklılıklar oluşması nedeniyle bu yöntemin ilerleyebilmesinde belirli engeller ortaya çıkmıştır. Bu tez çalışmasında da kullanılan aşağıdan yukarıya bir nanomalzeme üretim yöntemi olan kimyasal buhar biriktirme (CVD) sayesinde tek tabakalı grafen üretimi kimyasal bazlı kontrol edilerek, geniş yüzey alanına sahip,

yüksek kalitede ve fiziksel özellikleri bozulmadan gerçekleştirilebilir. CVD grafen üretiminde alttaş olarak bakır veya nikel gibi malzeme kullanılabilir ve bu malzemelerden grafen izole edilerek istenilen alttaşlara kolayca aktarımı gerçekleştirilebilir.

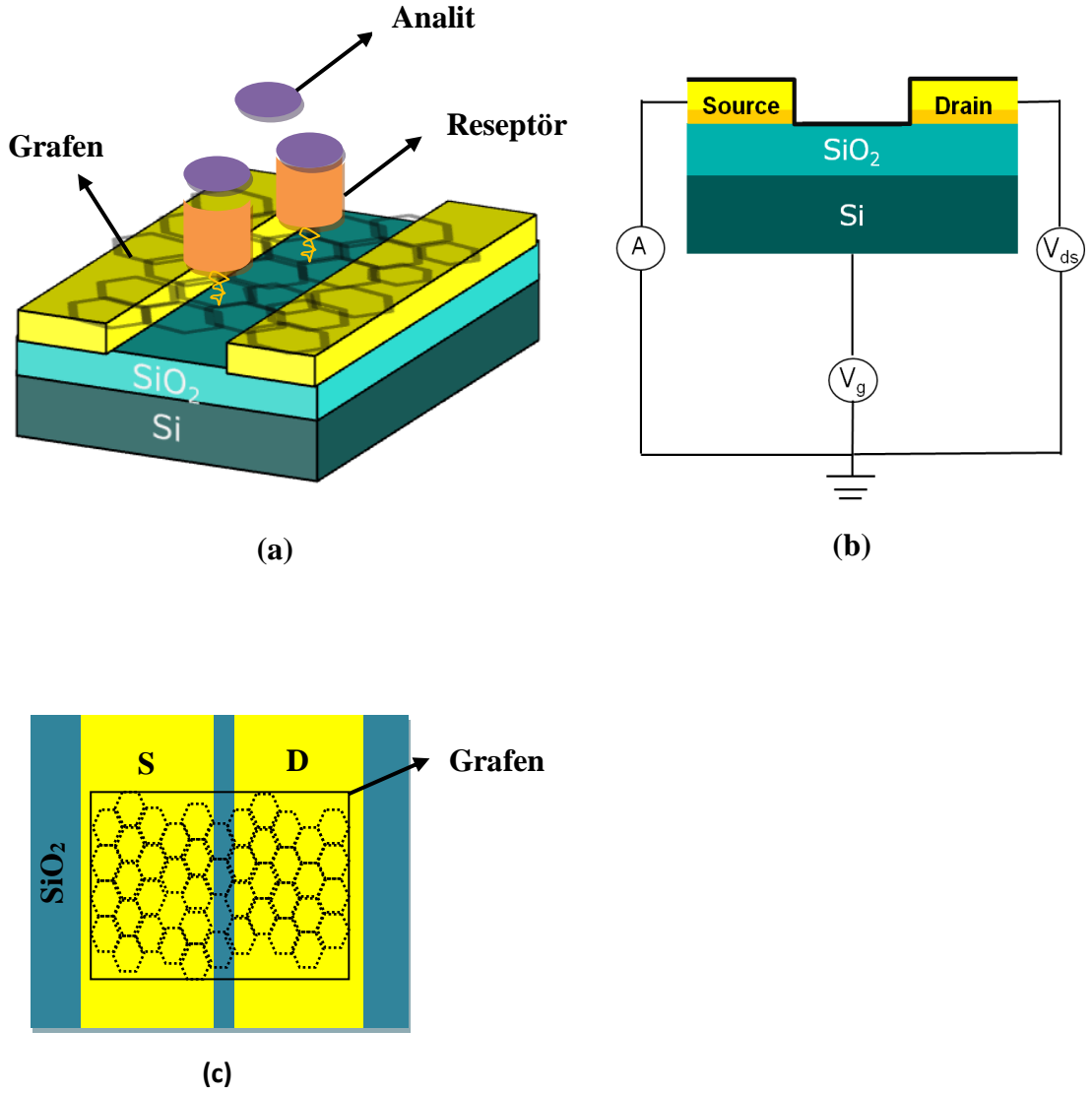
### 1.2.1.1 Grafen Alan Etkili Transistörlerin Çalışma Mekanizması

Grafen alan etkili transistör (GFET) biyosensör tasarımını üç önemli bileşen oluşturur. Bunlar; üç elektrota sahip transistör yapısı, drain source elektrotlarının arasında (drain source kanalında) bulunan, akım iletiminden ve biyolojik olayların sensöre iletiminden sorumlu grafen, grafen yüzeyinde analite özgü reseptörler (Şekil 1.5.a). Grafenin aktarıldığı alttaşın en üstünde yalıtkan tabaka bulunur bu yalıtkan tabaka sayesinde üzerinde bulunan farklı elektrotların arasında istenmeyen elektriksel iletim olması engellenir. GFET yapısında genellikle yarıiletken tabaka olarak katılanmış silikon, yalıtkan tabaka olarak SiO<sub>2</sub> bulunur. GFET yapısında bulunan ve source drain ve gate olarak adlandırılan elektrotlardan source ve drain elektrotları grafen ile direkt olarak temas halindedir ve grafen boyunca akım akmasını sağlarlar (Şekil 1.5.c). Source ve drain elektrotları altın (Au) gibi iletken bir malzemeden oluşur ve Au elektrotların oksit yüzeyine yapışabilmesi için krom (Cr) veya nikel (Ni) gibi ince yapışkan tabaka kullanılır (Wang ve diğ. 2020, Maehashi ve diğ. 2013). Gate olarak adlandırılan üçüncü elektrot grafen ile direkt temas halinde değildir ve analitin tespiti için seçilen deney protokolüne bağlı olarak konumu değişir. Sensör hava veya gaz ortamında ise genel olarak back-gate ölçüm alınır (Şekil 1.5.b). Bu durumda drain ve source elektrotlarından yalıtkan tabaka ile ayrılmış iletkenliği daha düşük malzeme gate olarak kullanılır. Büyük çoğunlukla silikon üzerinden ölçüm alınır ve silikon üzerindeki oksit kalınlığı uygulanan gate voltajının kapasitansını belirler. Oksit tabakanın kapasitansı kalınlığı ile ters orantılıdır:  $C_g \approx C_{ox} = \epsilon_{ox}/t$ ,  $\epsilon_{ox}$  dielektrik geçirgenliği olarak tanımlanır.

Biyosensör uygulamalarında GFET ile birlikte solüsyon kullanıldığı için bu durumda gate elektrodu solüsyon içersinden uygulanır ve top-gate veya sıvı-gate olarak adlandırılır. Gate potansiyelinin uygulandığı referans elektrot olarak Ag/AgCl veya platinyum (Pt) kullanılır (Minot ve diğ. 2007, Yu ve diğ. 2015). Gate elektrodu

grafen ile elektriksel çift tabaka (EDL) üzerinden bağlantı sağlar ve bu durumda kapasitans grafenin üzerinde solüsyon içerisindeki iyonların oluşturduğu EDL tarafından belirlenir. EDL, angstrom veya nanometre (nm) kalınlığında yalıtkan tabakaya benzer davranış sergiler (Gebbie ve diğ. 2017). Bu formda elde edilen gate kapasitansı back-gate kapasitansından oldukça büyüktür ve kuantum kapasitansı ( $C_q$ ) seviyesine yaklaşabilir. Bu durumda kapasitans  $C_g = [C_q^{-1} + C_{EDL}^{-1}]^{-1}$  olarak belirlenir (Chen ve diğ. 2010). İletkenlik ve kapasitans değerleri gate elektrodunun düzenlenmesine yüksek derecede bağlıdır.

GFET'lerde, analitin grafen üzerinde tutunabilmesi sürecinde çoğu zaman, GFET substratı üzerine bir reaksiyon hücresi sabitlenir, bu da numunenin tutunmasını ve kontrol edilebilmesini sağlar (Zheng ve diğ. 2015). GFET'lerin küçük algılama alanı nedeniyle, bu tür hücreler sıklıkla onlarca mikrolitre mertebesinde düşük numune hacimleri içerecek şekilde yapılır (Zhu ve diğ. 2016, Zuccaro ve diğ. 2015, Wang ve diğ. 2019, Farid ve diğ. 2015). Polidimetilsiloksanın (PDMS) esneklik özellik taşıması, reaksiyone girmeyen inaktif malzeme olması, şeffaf olması, düşük maliyetli ve kolay üretime sahip olması nedeniyle PDMS hücrenin üretiminde kullanılabilen bir malzeme olarak örnek gösterilebilir (Sia ve Whitesides 2003, Qin ve diğ. 2010, Kim ve diğ. 2018).



**Şekil 1.5:** GFET biyosensör tasarımı a) GFET biyosensörün fonksiyonelleştirilmiş grafen üzerinde reseptör ve analit ile etkileşimi, b) Back-gate elektrot düzenlenmesi, c) Grafenin source drain elektrotları ile etkileşimi.

### 1.2.1.2 Grafen Alan Etkili Transistörlerin Elektriksel Karakterizasyonu

GFET'lerin elektriksel karakterizasyonu source drain kanalı arasında bulunan grafen üzerinden geçen akım ölçümüne dayanır. Akım elektrik alanı ile kontrol edilebilir ve elektrik alanın büyüklüğü kanal üzerinde meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişiklikler tarafından etkilenir. Tek atom kalınlığına sahip grafenin meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişikliklere karşı hassasiyeti oldukça yüksektir ve doğrudan elektriksel cevap sağlar. FET biyosensörde temel amaç analiti yakalamak olduğu için grafen yüzeyine gelen analit sahip olduğu yükten dolayı var

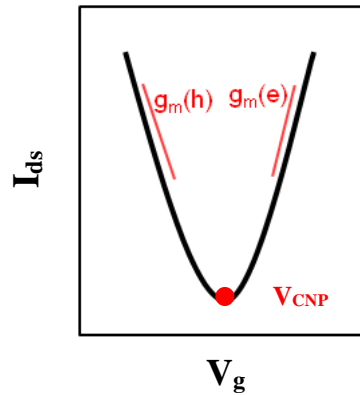


olan akımda değişikliğe yol açar ve grafen sayesinde yüksek elektriksel sinyal cevabı oluşturulabilir.

Kanal boyunca drain source elektrotları arasında uygulanan potansiyel ile sağlanan yük taşıyıcıları akışı, gate elektrodundan uygulanan potansiyel ile değiştirilebilir ve daha fazla yük taşıyıcılarının kanalda akmasına sebep olabilir. Uygulanan voltaj ve ortaya çıkan akım değişimleri ile FET cihazları; transfer eğrileri, çıkış eğrileri, zaman serisi eğrileri olmak üzere üç karakteristik eğri ile karakterize edilir.

#### a. Transfer eğrileri

Transistörün transfer eğrileri, sabit bir drain source voltajında ( $V_{ds}$ ) gate voltajı ( $V_g$ ) sürülerek elde edilen drain source akımı ( $I_{ds}$ ) ile oluşturulur. Sonuç olarak elde edilen  $I_{ds}$  (veya direnç  $R_{ds}=V_{ds}/I_{ds}$  veya iletkenlik  $G_{ds}=I_{ds}/V_{ds}$ ) gate potansiyelinin bir fonksiyonu olarak grafikte gösterilir. GFET'ler için yaygın olarak görülen transfer eğrisi Şekil 1.6'da gösterilmiştir. Uygulanan gate potansiyeli çoğunluklu olan akım taşıyıcılarının polaritesinde değişikliğe yol açar. Transfer eğrisinin sol tarafı pozitif yüklü akım taşıyıcılarının (holes, deşikler) artışını temsil ederken (p kolu), sağ tarafı negatif yüklü akım taşıyıcılarının (elektronlar) artışını temsil eder (n kolu). Bu iki kol arasında yük taşıyıcılarının yoğunluğundan dolayı oluşan akım, eşik değeri veya yükün minimum olduğu nokta (CNP) olarak adlandırılan gate voltajı ( $V_{CNP}$ ) değerinde minimuma ulaşır ve bu değer her iki kol için eşit olur.



Şekil 1.6: GFET transfer eğrisi.

Taşıyıcı hareketliliğinin değişmesi göz önüne alındığında GFET davranışı düşük bir  $V_{ds}$  potansiyeli uygulandığı zaman (1.1) eşitliği ile tanımlanır (Streerman 1997).

$$I_{ds} = \mu C_g \frac{W}{L} [(V_g - V_{th}) V_{ds} - \frac{V_{ds}^2}{2}] \quad (1.1)$$

Eşik değeri doğrusal bir şekilde (1.2) eşitliğine bağlı olarak her iki kol üzerinde değişebilir.

$$I_{ds} = g_m (V_g - V_{CNP}) \quad (1.2)$$

Ortaya çıkan akım değişikliğinin giriş voltajına oranı  $g_m$  (iletkenlik) olarak gösterilir ve grafenin genişliğine ( $W$ ) ve uzunluğuna ( $L$ ) bağlıdır. Bu değer elektronlar ve deşikler için eşit olmak zorunda değildir ve bu durumda asimetrik transfer eğrisi görülebilir. (1.3) eşitliğinde gösterilen  $\mu$  taşıyıcı hareketliliğini,  $C_g$  gate kapasitansını temsil eder (Zhang ve diğ. 2019).

$$g_m = \frac{W}{L} \mu C_g V_{ds} \quad (1.3)$$

Biyosensörde iletkenliğin değişmesi  $g_m = \partial I_{ds} / \partial V_g$ , transfer eğrisindeki  $p$  ve  $n$  kolunun eğiminde değişikliğe yol açar. İletkenlik transistör performansının belirlenmesi için önemli bir parametredir, bu parametre sayesinde voltajdaki küçük bir değişim yüksek akım değişikliği cevabı oluşturur. Transistördeki iletkenlik, grafenin elektronik özelliklerine ve onun yapısının göstergesi olan taşıyıcı hareketliliğine bağlıdır. Dolayısıyla taşıyıcı hareketliliği, transfer karakteristiğinin doğrusal bölgesi için (1.4) eşitliği yardımıyla tanımlanabilir.

$$\mu = \frac{dI_{ds}}{dV_g} \frac{L}{WCV_{ds}} \quad (1.4)$$

$V_{CNP}$  değişimi GFET biyosensörlerde analiti tespit etmek için kullanılır. Değişim grafenin katkılanma seviyesine bağlıdır. Sabit düşük drain-source voltajı değerinde yalın grafen için  $V_{CNP}$ 'nin sıfır değerine yakın olması beklenir. P-tipi katkılanmış (deşiklerin çoğunlukta olduğu yük taşıyıcıları) grafen için bu değer daha pozitif, n-tipi katkılanmış grafen için (elektronların çoğunlukta olduğu yük taşıyıcıları) daha negatif olur. Katkılanma seviyesi grafenin kalitesine, üzerindeki

yük dağılımına, üzerinde bulunduğu alttaşa ve elektrotlara bağlıdır (Champlain 2011). Biyosensör deneylerinde gate potansiyelinin sürülmesi ile CNP değerinin değişimi her aşama için gözlemlenir ve bu değişim farkı yoluyla analit tespit edilir. Analit grafen ile etkileşime girdiğinde analitin sahip olduğu yük, grafende yük değişimine ve grafenin katkılanmasına sebep olur ve bu yüzden CNP değerinde değişiklik gözlemlenir (Şekil 1.7.a). Pozitif yüklü analit grafen üzerine geldiğinde negatif yük taşıyıcılarını çekeceği için grafenin negatif katkılanmasına sebep olur ve  $V_{CNP}$  değerinde negatif yöne doğru kayma gözlemlenir. Tam tersi olarak negatif yüklü analit yüzeye geldiğinde pozitif yük taşıyıcılarını çekerek grafenin pozitif katkılanmasına sebep olur ve  $V_{CNP}$  değerinde pozitif yöne doğru kayma gözlemlenir (Fu ve diğ. 2017).

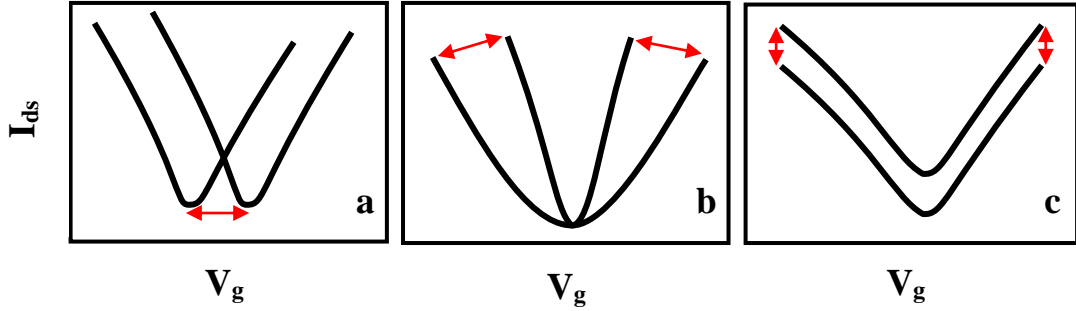
Eşik değeri noktasının pozitif veya negatife doğru kaymasına bağlı olarak taşıyıcı yük yoğunluğu ( $n$ ) değişimi (1.5) eşitliğine göre belirlenir. Denklemden gösterilen  $e$  temel yükü,  $d$  ise kapasitörler arası mesafeyi temsil eder. Gate voltajı etkisi için,  $V_g$ 'nin yüzeyine bağlanan yüklü proteinler,  $V_g$  taşıyıcı yoğunluğunda bir değişikliğe yol açan pozitif veya negatif potansiyel yük değişimine eşdeğerdir; yük tünelleme etkisi için,  $V_g$ 'deki taşıyıcı yoğunluğu, elektronları  $V_g$ 'ye yükleyerek veya elektronları yüklü proteinlerden çekerek değiştirilir.

$$n = \frac{Q}{e.Vol\text{ume}} = \frac{C.(V_g - V_{th})}{e.W.L.d} \quad (1.5)$$

Grafendeki safsızlıklar iletkenlikle ters orantılıdır (Fu ve diğ. 2017, Champlain 2011). Bu safsızlıklar biyosensörde analit eklendikten sonra elektriksel yük saçılmalarına neden olabilir ve bu yüzden transistör iletkenliğindeki gürültü yükselebilir. Bu olumsuz yönde iletkenlik değişimi transfer eğrisinde bulunan p ve n kolundaki eğimi değiştirir. Yük taşıyıcılarının etkilendiği bu elektriksel ek saçılmalar transfer eğrisi eğimlerinin sıklıkla asimetric olarak kaymasına neden olur (Şekil 1.7.b).

Elektriksel akımın şiddeti transfer eğrilerinde değişikliğe yol açar. Bu değişiklik sadece p ve n kolunda değil aynı zamanda CNP değerinde de olabilir (Şekil 1.7.c). Elektriksel akım taşıyıcı yük yoğunluğuna ve hızına bağlıdır. Biyosensör uygulamalarında analit yüzeye geldiğinde CNP değerini yük taşıyıcı

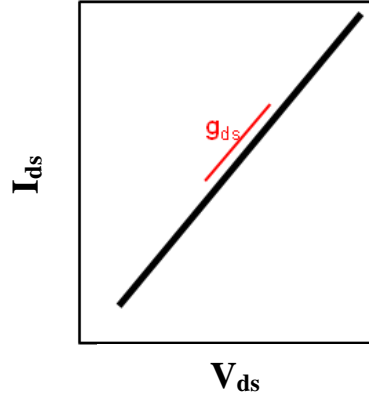
yoğunluğuna bağlı olarak dikey şekilde değiştirebilir ve bu aynı zamanda iletkenliğin sebep olduğu asimetrik değişime de yol açabilir (Farid ve diğ. 2015).



**Şekil 1.7:** GFET transfer eğrileri a) Eşik değerinin değişmesi, b) Elektronların  $g_{m(e)}$  ve boşlukların  $g_{m(h)}$  iletkenliği etkilemesi, c) Akım şiddetinin değişmesi.

#### b. Çıkış Eğrileri

Transfer eğrilerine ek olarak, çıkış eğrileri ile de GFET elektriksel karakterizasyonu yapılabilir. Çıkış eğrilerinde  $I_{ds}$  akımı sabit bir  $V_g$  değerinde drain-source voltajının ( $V_{ds}$ ) bir fonksiyonu olarak elde edilir. Bu karakterizasyon cevabında Şekil 1.8’de gösterildiği gibi uygulanan potansiyel arttıkça akım şiddeti de aynı polarite de artar. Bu eğrilerin eğimi genelde grafen ve source-drain elektrotları arasında oluşturulan temasın ve grafen boyunca taşınabilen yük miktarının iyi bir göstergesidir. Kaliteli bir grafen ve elektrotlar arasındaki temasın iyi olması, düşük potansiyelde ohmik davranışın görülmesi ile belirlenir (Moon ve diğ. 2012, Vandecasteele ve diğ. 2010). Pratikte, pozitif eğim ve doğrusal rejim bazen temasın iyi olmaması ve kusurların bulunması anlamına gelebilir (Mao 2010). Çıkış eğrilerinde sağlanan iletkenlik  $g_{ds}$ , eğrinin eğimi ile belirlenir. Akım şiddeti taşıyıcı yoğunluğunu kontrol eden sabit  $V_g$  ile ilişkilidir (Kwong Hong Tsang ve diğ. 2019). GFET biyosensör uygulamalarında eğrinin eğimi tespit edilmek istenen analitin yüküne bağlı olarak konsantrasyonu ile değişir.

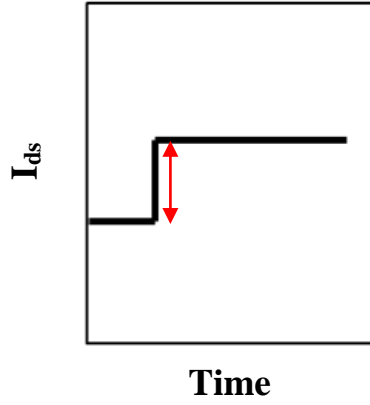


**Şekil 1.8:** GFET çıkış eğrisi.

*c. Zaman eğrileri*

Zamana bağlı akım eğrileri sabit bir  $V_g$  ve  $V_{ds}$  değerinde belirlenir. Zaman eğrileri, biyosensör uygulamalarında analit bağlanmadan önce başlatılır ve bağlanma sonrasında devam ettirilir bunun sonucunda ise analitin taşıdığı yüke bağlı olarak taşıyıcı yük konsantrasyonunun değiştirilmesi ile zaman eğrilerinde akım değişikliği gözlemlenir. Elektrik akımının değişmesi ile analit tespiti ve miktarı belirlenebilir. Bu zaman eğrileri,  $V_g$  sabit olduğu için transfer eğiminin zaman içerisindeki bir noktasında oluşturulur. Sabit gate voltajının seçimi direkt olarak sinyalin şiddetini ve polaritesini etkiler (Sudibya ve diğ. 2011). Genellikle transfer eğrisindeki yüksek akım elde edilen gate voltajı sabit tutulur (Saltzgaber ve diğ. 2013). Bu nedenle zaman eğrileri transfer eğrilerine bağlı çalışan bir mekanizma olarak çalışır. Dolayısıyla zaman eğrilerindeki akım şiddetini transfer eğrisi yönlendirir. Akım değişimi ( $\Delta I_{ds}$ ) voltaj değişimi ile ilişkilendirilebilir (Denklem 1.6).

$$\Delta V_{CNP} = \Delta I_{ds} / g_m \quad (1.6)$$



**Şekil 1.9:** GFET zaman eğrileri.

### 1.2.1.3 Grafen Alan Etkili Transistör Biyosensörlerin Performansının Değerlendirilmesi

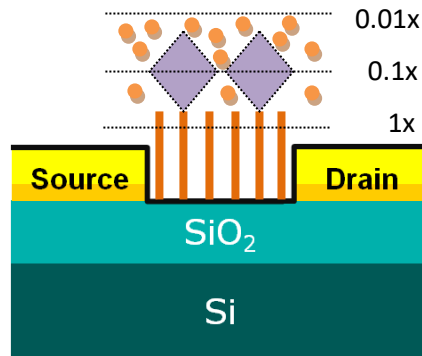
GFET'in biyosensör olarak biyomolekül tespitinde ve tespit edilen biyomolekülün miktarını belirlemek için kullanım performansının kalitesi bölüm 1.1.2'de anlatılan parametrelere göre belirlenebilir. Bu parametrelere ek olarak, sıvı gate için ortamdaki net negatif (pozitif) yüklerin sayısı moleküllerin pozitif (negatif) yük sayıları ile eşit olması durumunun da analitin tespitinde dikkate alınması gereklidir. Debye-Hückel modeline göre solüsyon içerisinde bulunan yüklü analit, serbest iyonların elektriksel potansiyeli tarafından mesafe ile üstel olarak katlanarak tarama etkisiyle sıfıra iner ve bu bozunma sabiti ise Debye uzunluğu ( $\lambda_D$ ) olarak isimlendirilir. Denklem 1.7'te bir tampon çözeltisi için Debye uzunluğunun bağlı olduğu parametrelerle ilişkisi gösterilmiştir. Denklemde  $\epsilon$  ortamın geçirgenliği,  $k_B$  Boltzmann sabiti,  $T$  sıcaklık,  $N_A$  Avagadro sayısı,  $e$  elektron yükü ve  $I$  solüsyonun iyonik derişimini ifade etmektedir.

$$\lambda_D = \frac{\epsilon k_B T}{2 N_A e^2 I} \quad (1.7)$$

$\lambda_D$ , yüklerin tarandığı mesafeyi temsil eder bu yüzden yükler Debye uzunluğunu aşan yükler FET biyosensör tarafından tespit edilme aralığının dışında kabul edilir (Stern ve diğ. 2007, Green ve Norton 2015). Sulu bir çözelti için oda sıcaklığında bu uzunluğun tanımı (1.8) eşitliğinde verilmiştir. Denklemdeki  $I$  değeri, bir litredeki mol miktarıdır.

$$\lambda_D \text{ (nm)} = \frac{304}{\sqrt{I}} \quad (1.8)$$

1xPBS (fosfat tamponlu tuz çözeltisi) için bu değer yaklaşık 0.7 nm'dir. Analit ve reseptörün içinde bulunduğu tespit sırasında kullanılan solüsyonlardan biri olan PBS derişimi değiştirilerek  $\lambda_D$  düzenlenebilir (Şekil 1.10). Analitin tespiti için reseptör seçiminde  $\lambda_D$ 'na dikkat edilmelidir çünkü yüzey ile analit arasındaki mesafenin artması FET sensör sinyal cevabını olumsuz yönde etkileyebilir (Kim ve diğ. 2013, Sorgenfrei ve diğ. 2011, Zhang ve diğ. 2008) veya tamamen sinyal cevabının oluşmamasına neden olabilir (Kim ve diğ. 2013, Stern ve diğ. 2007). 0.7 nm  $\lambda_D$  oldukça kısadır çünkü bir protein tespiti için yaygın olarak kullanılan antikor boyutları 10 nm üzerinde olabilir. Daha yüksek  $\lambda_D$  elde edebilmek için daha düşük iyonik derişime sahip solüsyonlar kullanılabilir (Kim ve diğ. 2013, Saltzgaber ve diğ. 2013, Kergoat ve diğ. 2012). Başka bir çözüm olarak ve aynı zamanda biyosensör hassasiyetini arttırmak için antikor fragmentleri (Okamoto ve diğ. 2012, Matsumoto ve diğ. 2014) veya aptamerler (Wang ve diğ. 2019, Kim ve diğ. 2013, Ohno ve diğ. 2010) gibi antikordan daha küçük reseptör çeşitleri kullanılabilir. Örneğin Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada reseptör olarak kullanılan antikor ( $\lambda_D \sim 10$  nm), aptamer ( $\lambda_D \sim 4$  nm) ile yer değiştirilmiştir ve 10  $\mu$ m PBS ( $\lambda_D \sim 23.6$  nm) solüsyonu kullanılarak GFET biyosensörünün hassasiyeti 1000 kat daha fazla artırılmıştır (Kim ve diğ. 2013). Ancak, 1 mM PBS kullanıldığında ( $\lambda_D \sim 2.3$  nm) GFET biyosensöründen sinyal alınamamıştır. Literatürde iyonik konsantrasyonların ve  $\lambda_D$ 'nin biyosensörün tespit hassasiyetinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.



Şekil 1.10: Debye uzunluğunun farklı PBS derişimlerinde değişimi.

Biyosensörün hassasiyeti analitin tespitinden önce ve sonraki ölçülen akım değişimleri ile (1.9) eşitliği yardımıyla belirlenir.

$$S = \frac{I_{dsonra} \pm I_{dönce}}{I_{dönce}} \quad (1.9)$$

Biyosensörün tespit limitini belirlemek için, biyomolekül eklendiğinde zamana göre biyosensörün akım değişimlerine bakılır. Oluşan akım, elektronik yüke, sahip olunan elektron sayısına, yük taşıyıcı sayısına, hareket ettikleri hıza ve kesit alanına bağlıdır (Denklem 1.10).

$$I = q \times n \times v \times A \quad (1.10)$$

## **1.2.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistör Biyosensörler**

### **1.2.2.1 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistörlerin Çalışma Mekanizması**

Mikro-nano fabrikasyon teknolojileriyle uyumlu olması, boyut olarak küçük ve hafif olması, hızlı cevap verme süresine sahip olması, label-free çalışma, gerçek zamanlı ve aynı zamanda birden fazla ölçüm yeteneğine sahip olması nedeniyle elektrolit-yalıtkan-yarıiletken (EIS) sistemine dayalı FET'ler kimyasal ve biyolojik algılama için yüksek umut vaat edici cihazlardır. Biyokimyasal olarak hassas bir kondansatörü temsil eden kapasitif EIS yapısı, konvensiyonel ISFET'lerin veya silikon nanotel FET'lerin aksine yerleşim açısından basit ve üretim açısından düşük maliyetlidir. Şekil 1.11'de EIS sensörlerinin genel yapısı ve basitleştirilmiş eş değer elektriksel devresi gösterilmektedir. EIS sensörü yalıtkan, yarıiletken tabaka ve alüminyum gibi yarıiletken altına biriktirilen iletken bir arka taraf kontak tabakadan oluşur. Analit çözeltisindeki  $H^+$  iyonlarının konsantrasyonuna bağlı olarak, transdüser üzerinde yüzey potansiyeli oluşturulur. Bu yüzey potansiyeli bir referans elektrotu kullanılarak yarıiletken arasına uygulanan DC ön gerilim voltajı ile kontrol edilir. Uygulanan voltaj yükün birikmesine ve yarıiletken/yalıtkan ara yüzünde bir tükenme bölgesinin (space charge region,  $C_{scr}$ ) oluşmasına neden olur. Dolayısıyla



kapasitansı düzenlemek ve çalışma noktasını ayarlamak için referans elektrot (örneğin Ag/AgCl sıvı bağlantı elektrodu) kullanılır ve referans elektrot ile elektrolitin pH değerinden veya iyon konsantrasyonundan bağımsız olarak kararlı bir gate voltajı uygulanır (Poghossian ve Schöning 2020).

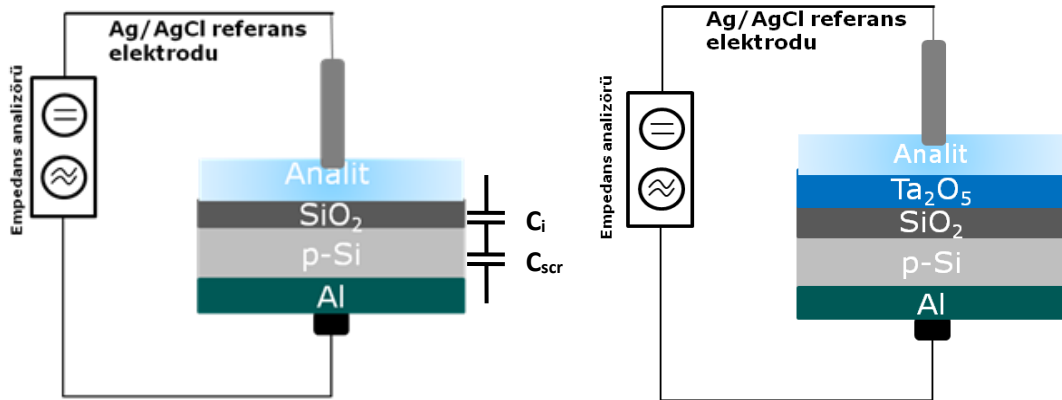
EIS sensörünün çalışma prensibinde yalıtkan kapasitansı ( $C_i$ ) sabit kalır.  $C_{scr}$  ise uygulanan gate voltajı ve sensörün yüzey potansiyeli  $\psi$ 'den etkilenir. Genel olarak, bir EIS sensörünün birleşik kapasitansı ( $C_{comb}$ ) (1.11) eşitliği ile ifade edilir.

$$C_{comb} = (C_i \cdot C_{scr}(V_g, \psi)) / (C_i + C_{scr}(V_g, \psi)) \quad (1.11)$$

$C_{comb}$ 'u ölçmek için  $V_g$ 'ye küçük bir alternatif voltaj (yaklaşık 10-50 mV, ölçüm frekansı  $f_m < 1$  kHz) uygulanır.

Bir plaka kapasitörün kapasitansı, plaka alanı  $A$ , plaka mesafesi  $d$ , vakum geçirgenliği  $\epsilon_0$  ve dielektrik geçirgenliği  $\epsilon_r$  ile (1.12) eşitliği yardımıyla hesaplanabilir.

$$C = \epsilon_0 \cdot \epsilon_r \cdot A/d \quad (1.12)$$



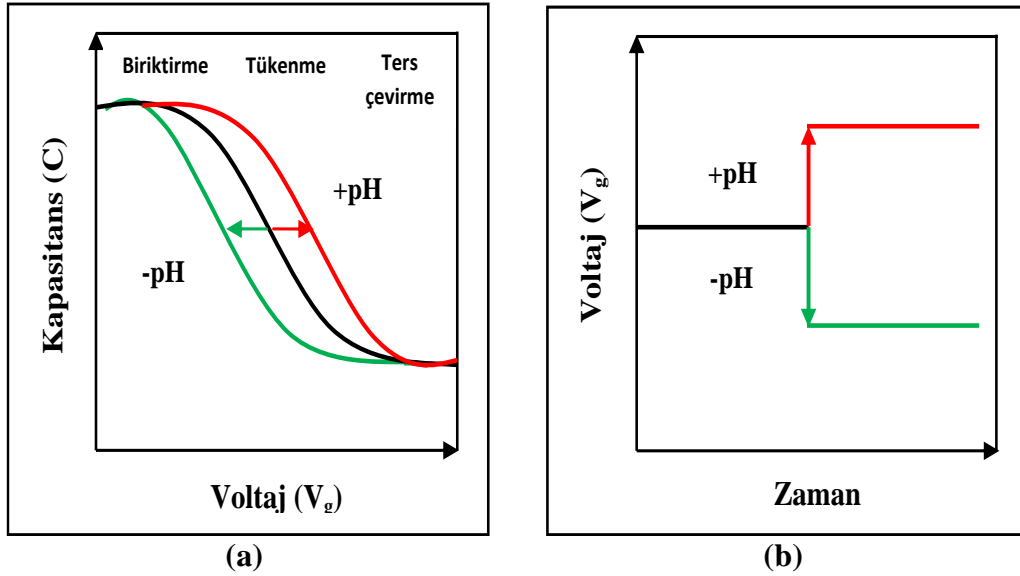
**Şekil 1.11:** Kapasitif elektrolit-yalıtkan-yarıiletken (EIS) sistemine dayalı FET'lerin yapısı.

### 1.2.2.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistörlerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu

Kapasitif EIS sensörler temel olarak kapasitans-voltaj (C-V) veya sabit kapasitans (ConCap) modu kullanılarak elektrokimyasal olarak karakterize edilir. Bir p-tipi Si'ye sahip EIS sensörlerinin yüksek frekanstaki C-V eğrisinde ortaya çıkan biriktirme, tükenme ve ters çevirme bölgeleri Şekil 1.12.a'da gösterilmektedir. Bir n-tipi Si'ye sahip EIS sensörü aynı şekilde fakat voltaj eğrisinin polaritesi ters yönde olan bir C-V eğrisi oluşturur. Negatif gate voltajı uygulandığında, pozitif yüklü boşluklar (çoğunluk taşıyıcıları) yüzeye çekilir ve yarıiletken/yalıtkan ara yüzünde yükler birikir. Biriktirme modunda,  $C_i \ll C_{scr}$ , EIS sensörünün toplam kapasitansı yalıtkan tabakanın kapasitansı tarafından belirlenir,  $C=C_i$  ve sensörün maksimum kapasitansına eşit olur. Gate kapısına pozitif potansiyel uygulandığında boşluklar yarıiletken/yalıtkan ara yüzünden uzaklaştırılır ve bunun sonucunda yarıiletken/yalıtkan ara yüzünde tükenme bölgesi oluşturulur. Tükenme bölgesinin genişliği uygulanan potansiyel, yarıiletken içerisindeki katkılanma konsantrasyonu, dielektrik sabiti ve yalıtkanın sahip olduğu kalınlık gibi parametrelerle belirlenir. Gate voltajının artırılmasıyla tükenme bölgesinin genişliği de artar ve bunun sonucunda toplam kapasitans azalır. Pozitif gate potansiyeli yeterince fazla olduğunda fermi seviyesi düşer ve yarıiletken/yalıtkan ara yüzündeki elektronların konsantrasyonu boşlukların konsantrasyonundan daha fazla olur. Bunun sonucunda sensör yapısı p-tipi silikona sahip olmasına rağmen ince bir n-tipi silikon tabaka oluşturulur (ters çevirme tabakası). Sensörün tükenme bölgesinin genişliği maksimum olduğunda EIS sensörünün yüksek frekanstaki toplam kapasitansı minimuma ulaşır. Uygulanan gate potansiyeli sabitlendiğinde dışarıdan artı bir gate potansiyeline benzer potansiyel aracılığıyla sadece ara yüz potansiyelinde değişkenlik gözlenir. FET'ler yüke duyarlı cihaz olduklarından dolayı ara yüzde herhangi bir kimyasal veya elektriksel değişiklik EIS sensörleri tarafından tespit edilebilir. Kapasitif alan etkili sensör, pH'a duyarlı bir katman, enzim, antikor, nükleik asit, vb. gibi belirli bir kimyasal veya biyolojik tanıma elemanı ile işlevselleştirildiğinde, bu değişiklikler biyokimyasal reaksiyonlarla sensör davranışını etkileyebilir. Biyo-kimyasal sensör uygulamaları ve bu tür kapasitif EIS yapılarında yük etkilerini araştırmak için, C-V eğrilerinin tükenme bölgesindeki voltaj eksenini ( $\Delta V_g$ ) boyunca kayması (Şekil 1.12.a) dikkate alınır. Bu potansiyel

kaymalarının yönü, adsorbe edilen kimyasal veya biyolojik türlerin yük işaretine bağlıdır. Örneğin, bir p-tipi EIS sensör yapısında, negatif yüklü moleküllerin gate yüzeyine bağlanması ile analitin pH değerindeki bir artış, tükenme tabakasının genişliğini azaltacak ve Si'deki tükenme kapasitansında bir artışa neden olacaktır. Bu artış ise sensörün toplam kapasitansını artırır ve C-V eğrisinde daha pozitif bir gate voltajına doğru kayma gözlemlenir. Genlik ve potansiyel kaymalarının yönü, ConCap modu ölçümleri kullanılarak doğrudan belirlenebilir (Şekil 1.12.b).

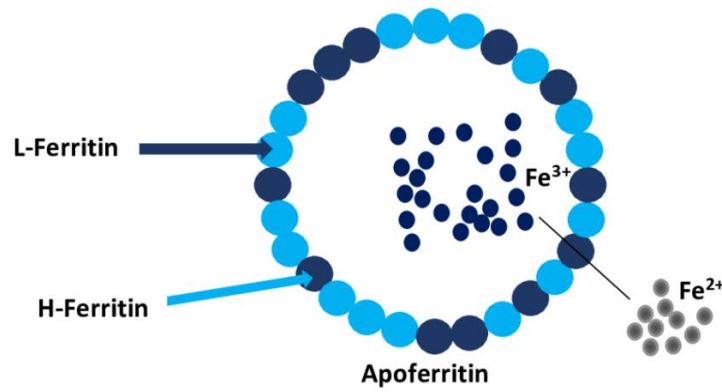
Ayrıca ConCap modu, sensör sinyalinin gerçek zamanlı olarak izlenmesini ve EIS sensörünün tepki süresinin belirlenmesini sağlar. ConCap modunda, çalışma noktasındaki EIS sensörünün toplam kapasitansı, geri besleme devresi kullanılarak sabit tutulur. Genellikle, ConCap modu için çalışma noktası, C-V eğrisinin tükenme bölgesinin lineer aralığı içinde bulunan değer olarak ayarlanır (Poghossian ve Schöning 2008).



**Şekil 1.12:** Kapasitif elektrolit-yalıtkan-yarı iletken (EIS) sistemine dayalı FET'lerin C-V ve ConCap eğrilerindeki yüzey potansiyel değişikliği etkisinin gösterimi a) C-V eğrisi, b) ConCap eğrisi.

### 1.3 Ferritin

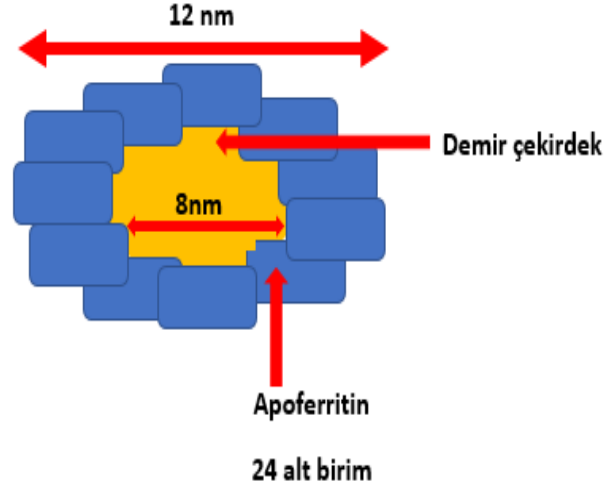
İnsan vücudunda; yaklaşık üçte ikisi kırmızı kan hücrelerinde hemoglobin olarak bulunan, yaklaşık %15 – 20'si depo şeklinde ferritin veya hemosiderin olarak bulunan 2-5 gram demir vardır. Ferritin bir demir depolama proteinidir ve bu sebeple ferritin insan vücudundaki demir dengesi ya da metabolizması için kritik bir öneme sahiptir. Ferritin, demirin toksik etkilerinden lipitleri, DNA'ları ve proteinleri korurken, kritik hücresel süreçler için gerekli olan durumlarda hücrelere demir salgılar.



Şekil 1.13: Ferritin yapısı.

Apoferritin demir içermeyen bir ferritin formudur. Apoferritin kabuğu H ve L olmak üzere iki tip olmak üzere toplam 24 alt birimden oluşur. L monomerinin 174 amino asidi vardır ve moleküler ağırlığı 18.500 d'dır; H monomeri ise 21.000 d moleküler ağırlığına 182 amino asite sahiptir (Knovich ve diğ. 2009).

Ferritin, sırasıyla ~ 8 nm ve ~ 12.5 nm iç ve dış çaplara sahip 24 alt birimden oluşan küresel bir nano kafes yapısına sahiptir (Hoare 1975). 80 Å çapında bir iç boşluğu çevreleyen üç boyutlu bir dış protein kabuğundan oluşur. Doğal ferritin, iç boşluğunda bir ferrihidrit çekirdeğe ( $\text{Fe}^{+3}10\text{H}_2\text{O}_{16}$ ) sahiptir ve 4500'e kadar ferrik ( $\text{Fe}^{+3}$ ) atomu depolayabilir, normal depolanan Ferrik atomu miktarı yaklaşık 2000'dir. Ferritin 474 kDa ağırlığında negatif yüklü bir proteindir ve oldukça kararlı bir protein olmakla birlikte geniş pH (4-12) aralığına ve nispeten yüksek sıcaklıklara dayanabilen yapıya sahiptir (He ve Marles-Wright 2015, Takahashi ve Kuyucak 2003, Colton ve diğ. 2014).



**Şekil 1.14:** Ferritin protein yapısının şeritsel gösterimi.

Ferritin vücuttaki demir seviyesinin önemli bir klinik belirteci olarak serumda hücre dışında bulunur. Demirin ferritin mineral çekirdeğinde depolanması ve ferrokسيدaz olarak salınması sırasında oksitlenme tepkimesi yoluyla Fe(II)'yi Fe(III)'e dönüştürmesi ferritinin birincil rolüdür. Demir, hücresel sistemlerde toksiktir, çünkü DNA ve proteinlere doğrudan zarar verebilecek reaktif türler üretebilir. Ferritin hücre içindeki toksik demiri depolayıp hücreye zarar vermeyecek formda da salgıladığı için organizmanın hayatta kalmasında önemli bir proteindir (Knovich ve diğ. 2009).

İnsan vücudunda demir miktarı arttıkça hücrelerde ana demir depolama proteini olan ferritin de üretilmesi artar. Bu nedenle serum ferritin düzeyi demir miktarının ölçülmesinde en önde rol oynayan göstergedir. Demirin vücuttaki temel görevi kanda oksijenin taşınmasıdır. Demir miktarının düşük olması durumunda demir eksikliği ortaya çıkar ve bu durum vücuttaki sağlıklı kan hücrelerinin düşük konsantrasyonda olduğunu ifade eder. Demir eksikliği (ID) erken dönemde teşhis edilip tedavi edilmezse demir eksikliği anemisine (IDA) neden olacaktır. Demir eksikliğinden her yaş grubu muzdarip olmakla birlikte kadınlarda ve çocuklarda daha yaygın görülmektedir (WHO 2010, Freerks ve diğ. 2019). Çocuklarda görülen ID, belirli bir seviyeye gelip IDA olarak ortaya çıkana kadar teşhis edilemez. Bu durumda soluk cilt, yorgunluk/uyuşukluk, sürekli enfeksiyon durumları ve iştahsızlık gibi belirtiler gözlemlenir. ID, bebeklikten ergenliğe kadar çocukların bilişsel gelişimini bozmaktadır ve ölüm oranları ile ilişkilidir (Kuku-Shittu ve diğ. 2016, Lozo 2011). Bu nedenle tedavi için müdahaleye bir an önce başlanabilmesi adına

erken tespit oldukça gereklidir. Vücuttaki demir miktarının en önemli göstergesi olan serum ferritin seviyelerinin normal referans sınırları 12-50 µg/L arasındadır (Dadoun 2012). Ek olarak, 5 yaşından küçük çocuklarda 30 µg/L`ye kadar serum ferritin seviyelerinin artması enfeksiyon durumunun bir belirteçidir (WHO 2001). Bu yüzden ferritin testlerinin sonucunda ferritin düzeyinin anormal şekilde yüksek veya düşük çıkması durumunun ciddiye alınması oldukça önemlidir.

Bu tez çalışmasında, insan demir depolarının göstergesi olan ve demir eksikliği ve fazlalığı durumlarında erken teşhisinin ve buna yönelik tedavisinin önemli olduğu serum ferritin düzeyinin, non-invaziv bir yöntemle ve yüksek performanslı erken teşhisinin gerçekleştirilebileceği bir GFET biyosensör platformu ve kapasitif EIS FET biyosensör platformu tasarımı geliştirilmiştir. GFET tasarımında farklı kanal aralıklarında sensörler UV-litografi yöntemi kullanılarak üretilmiştir ve ardından CVD yöntemiyle üretilen tek tabakalı grafen transferi yapılmıştır. Farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerin elektriksel karakterizasyonları yapılarak performansları değerlendirilmiştir. Kapasitif EIS FET biyosensör platformunda ise nanopartiküller yoluyla immobilizasyon çalışmaları yapılmıştır. Ardından sensörler elektrokimyasal olarak karakterize edilmiş ve antikor-antijen afinite esaslı tespiti yönelik bir biyosensör platformu geliştirilmiştir.

## 2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Mühendislik, fizik, kimya, biyoloji ve nanoteknoloji arasındaki ara yüzde tasarlanan biyosensörler, biyolojik olarak ilgili moleküllerin (nükleik asit, protein, enzim, ilaçlar vb.) kantitatif analizleri için tasarlanabilen bir araç sınıfındadır. Bu tür biyosensörler biyotıp (Shabaninejad ve diğ. 2019, Reina ve diğ. 2017), çevresel olarak gözlemlene (Zubiarrain-Laserna ve Kruse 2020, Rogers 1995) ve halk sağlığı (Xu 2012, Vaidya ve Annapure 2019) olmak üzere çeşitli alanlarda birçok uygulamaya sahiptir. FET biyosensörlerde biyolojik analitlerle etkileşim, sensörün elektriksel iletkenliğindeki değişime dönüştürülür. FET biyosensörler ilk olarak 1980 yıllarında ortaya çıkmıştır ve ilk etapta pH değişimini tespit edebilen sensörlerden olan iyon seçici sensörler (ISFET) üretilmiştir (Schöning ve Poghossian 2002). Bu tip FET'lerde genellikle yarıiletkenler (ör: Si) ve oksitler (ör: Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> veya Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) kullanılarak üretilir ve düşük yüzey alanı/hacim oranı nedeniyle hassasiyetleri sınırlıydı. Yüksek hassasiyetli FET biyosensörleri için silikon nanotel FET'ler (Si-NWFET) ve karbon nanotüp FET'ler (CNTFET) biyosensör olarak üretilip ve biyomoleküller için minyatürize edilip kullanılmıştır (Mu ve diğ. 2015, Allen ve diğ. 2007, Hou ve diğ. 2016, Wang ve diğ. 2014, Choi ve diğ. 2012, Bouilly ve diğ. 2016). İyi bir tespit edebilme performansına sahip olmasına rağmen 1 boyutlu FET'lerin sentezi sırasında zorluklar yaşanması, uygulama sırasında manipülasyonu ve boyut açısından uyum sağlayamaması gibi belirli sıkıntılar ortaya çıkartması nedenlerinden dolayı 1 boyutlu FET'ler, 2 boyutlu FET'lerin gerisinde kalmıştır. 2 boyutlu nanomalzemelerin FET'lerde kullanımı, oldukça yüksek yüzey alanı/hacim oranı ve mikro üretim sürecine daha kolay uyum sağlayabilmesi açısından geliştirilmek için daha fazla tercih edilmektedir. Özellikle grafenin oldukça yüksek taşıyıcı hareketliliği, ortamdaki elektrostatik değişikliklere karşı olan yüksek hassasiyeti biyosensör uygulamalarında grafeni ilk tercih edilen malzeme kılar (Zhong ve diğ. 2017, Brown ve diğ. 2016, Huang ve diğ. 2020). GFET sensörler fizikte ve kimyada, örneğin foto detektörler (Zhan ve diğ. 2014), gaz sensörleri (Schedin ve diğ. 2007) ya da pH sensörleri (Fakih ve diğ. 2017, Zhu ve diğ. 2015) olarak kullanılmaktadır. 2008 yılında GFET DNA'nın tespiti üzerine Mohanty ve arkadaşları tarafında çalışılmıştır (Mohanty ve Berry 2008). Çalışmada GFET

biyosensörüne bağlanan tek iplikli DNA eşleniği ile hibriditasyonunun sağlanabileceği ve DNA'nın sahip olduğu yük sayesinde GFET tarafından tespit edilebileceği gösterilmiştir. Daha sonra biyolojik sistemde kullanılmak üzere, toksik iyonların veya ağır metallerin tespiti için de kullanılmıştır (Sudibya ve diğ. 2011, Wang ve diğ. 2017). Direkt olarak glukoz (Zhu ve diğ. 2016) gibi biyolojik moleküllerin, kanser gibi çeşitli hastalıkların göstericisi olan biyomoleküllerin (Kim ve diğ. 2013, Kwong ve diğ. 2019), bakteri gibi patojenler (Huang ve diğ. 2011, Thakur ve diğ. 2018) ve virüslerin (Liu ve diğ. 2013), ilaçlar (Lerner 2014) ve antibiyotiklerin (Chen 2019) için tespiti için kullanılmış olup çeşitli moleküller için geliştirilmesi üzerine yüksek umut vaat etmektedir. An ve arkadaşları tarafından kaslardan türeyen civa iyonlarının tespiti üzerine (An ve diğ. 2013), Wang ve arkadaşları tarafından direkt olarak kan örneklerinden çocuklardaki kurşun iyonlarının tespiti üzerine (Wang 2016) GFET çalışılmıştır. E. Coli tespitinin nehir sularından yapılması üzerine Thakur ve arkadaşları GFET geliştirmiştir (Thakur ve diğ. 2018). GFET'in tespit uygulamalarında kullanımının, kolay bir şekilde dizayn edilebilmesi, hızlı cevap vermesi (Jiang ve diğ. 2013), deneyin yapılma sürecinde aktif olarak izlenebilmesi (Wang ve diğ. 2019, Xu ve diğ. 2017), yüksek seçiciliğe ve femtomolar seviyeye kadar tespit edebilen bir hassasiyete sahip olması (Hajian ve diğ. 2019, Islam ve diğ. 2019), mikro akışkan düzeneğe adapte edilebilmesi (Chan ve diğ. 2017, Wang ve diğ. 2019) gibi onu üst düzeye çıkaracak yüksek avantajları mevcuttur. GFET üretiminde eksfoliasyon yöntemi ile üretilen grafenin daha düşük yük taşıyıcı hareketliliğine sahip olması (Chen ve diğ. 2014), transferi sırasında grafenin zarar görme ihtimalinin yüksek olması ve safsızlık oluşturması CVD ile üretilen grafenin GFET tasarımında kullanılmasında daha çok tercih edilen olduğunu göstermiştir (Gao ve diğ. 2018, Campos ve diğ. 2019). CVD yöntemiyle aynı zamanda tek tabakalı grafen üretilmesi açısından tercih edilen bir yöntemdir çünkü çok tabakalı grafenin kullanıldığı GFET'ler ile karşılaştırıldığında tek tabakalı grafenin transfer edildiği GFET'lerin daha yüksek hassasiyete ve tespit edebilme performansına sahip olduğu açıktır (Li ve diğ. 2016).

Kompleks biyomolekül yapılarında da çalışılabilen bir biyosensör dizaynına sahip olabilecek kabiliyete sahip GFET'in, proteinler için çalışmalarına bakıldığında yüzeyine analite spesifik monoklonal antikor immobilize edilerek hasta plazmasına direkt olarak daldırılması ile alfa-fetoprotein biyobelirtecinin yakalanması Kim ve



arkadaşları tarafından çalışılmıştır (Kim ve diğ. 2018). Yıkama adımlarında PBS kullanılması ve her aşamada ayrı ayrı elektriksel karakterizasyon yapılması GFET biyosensörlerin protein tespiti aşamalarında yer almaktadır. Kanser biyobelirteci olarak bilinen protein olan prostat antijeninin Kim ve arkadaşları tarafından reseptör olarak monoklonal antikorun GFET yüzeyinde immobilize edilmesi ile oldukça yüksek hassasiyete sahip bir biyosensör platformu oluşturulmuştur (Kim ve diğ. 2013).

Toplum sağlığının temel üç mikro besini olarak iyot, demir ve A vitaminin arasında demir eksikliği en yaygın görülen bir beslenme eksikliğidir (WHO 2010, Lopez ve diğ. 2015) ve demir eksikliğinin teşhisinde biyobelirteç olan ferritinin biyosensörler tarafından tespitine yönelik çalışmalar önem arz etmektedir. Peterson ve arkadaşları tarafından yapılan ferritinin serum üzerinden tespitine yönelik bir çalışmada (Peterson ve diğ. 2014) 26 ng/ml tespit limitinde ve 2000 ng/ml'ye kadar tespit edebilen fotonik kristal biyosensörler üretilmiştir. Lee ve arkadaşları tarafından seçicilik ve hassasiyetin de çalışıldığı 5-50 ng/ml tespit aralığında çalışan opto-elektronik özelliklere ve bir mikroakışkan yapıya sahip biyosensör geliştirilerek kan üzerinden ferritin tespiti üzerine çalışılmış ve %80 oranında hassasiyete ve %84 oranında seçiciliğe sahip bir cihaz geliştirilmiştir. Fotodedektörün kullanıldığı bu çalışmada ışık iletimlerinin değişmesi üzerine hızlı bir şekilde ferritin miktarı tayin edilerek biyosensörün cevap verme süresi üzerine çalışılmıştır (Lee ve diğ. 2016). Yen ve arkadaşları tarafından 133.47 mV/pH değerinde hassasiyete sahip Nanotel FET'ler üretilerek PBS ile ferritin tayini 50 pg-500 ng/ml aralığında gerçekleştirilmiştir (Yen ve diğ. 2016). Üstün özelliklere sahip grafenin FET biyosensörlerde kullanılmasıyla PBS üzerinden ferritin tayini yüksek hassasiyette (10 fM'a kadar tespit sınırına sahip bir şekilde) gerçekleştirilmiş ve diğer sensörler ile karşılaştırıldığında cevap verme süresinin oldukça kısa olması GFET biyosensörlerinin kullanımının önemini göstermiştir.

## 3. MATERYAL VE YÖNTEM

### 3.1 Teorik Bilgiler

#### 3.1.1 Spin Coating (Döndürmeli Kaplama) Yöntemi

Spin Coating yöntemi düzlemsel alttaş üzerine ince filmlerin kaplanması işlemidir ve genellikle fotolitografi işlemlerinde kullanılır. Bu yöntemde kaplanmak istenen sıvı veya çözünür bir malzeme ilk önce alttaşın ortasına gelecek şekilde eklenir. Bu alttaş vakum ile bir ekseninde sabitlenir ve alttaş yüksek hızda üzerine eklenen malzemenin merkezkaç kuvvetleri tarafından homojen bir şekilde yayılması için döndürülür (dakikada 10.000 devir, rpm). Alttaş üzerinde yayılım sergileyen malzeme istenilen kalınlığa ulaşınca işlem durdurulur. Burdaki açısal hız sayesinde malzeme kalınlığı kontrol edilebilir. (3.1) eşitliğinde bu sürecin bağlı olduğu parametrelere ilişkin eşitlik gösterilmektedir (Tabeling 2006).

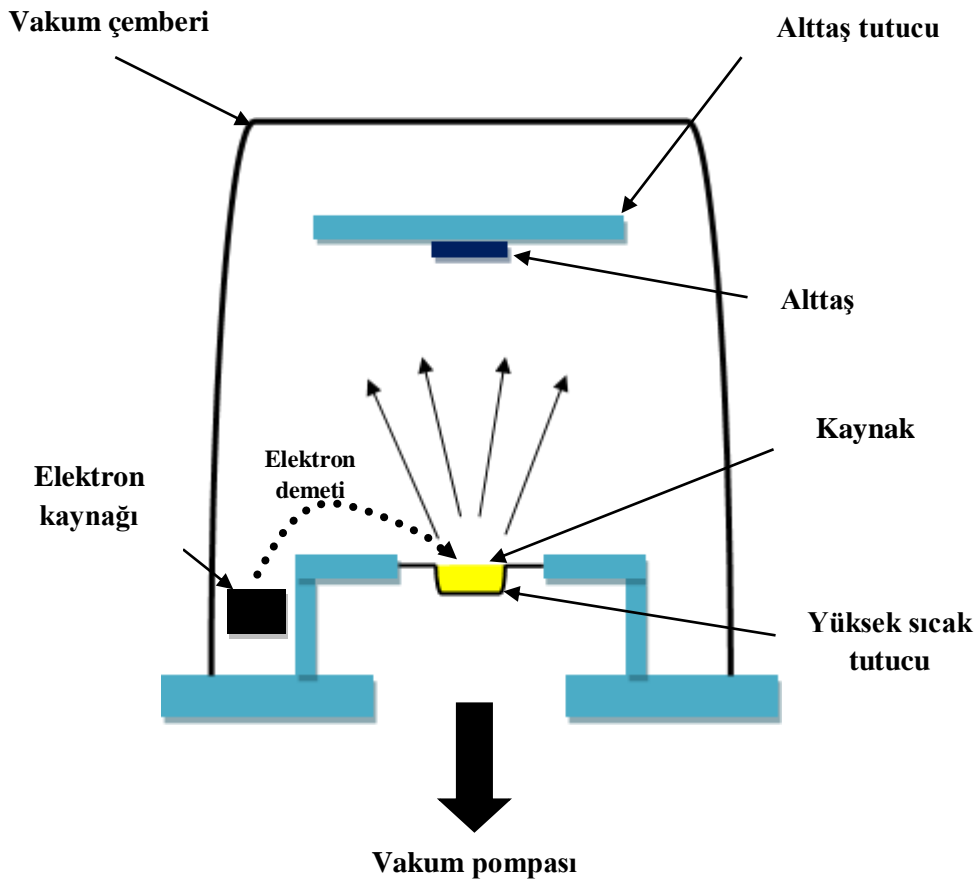
$$h = kC \left( \frac{\mu}{\omega^2} \right)^2 \quad (3.1)$$

#### 3.1.2 Elektron-Demeti Fiziksel Buhar Biriktirme Yöntemi

Elektron demeti fiziksel buharlaştırma yönteminde (EB-PVD) kaynak olarak kullanılan malzeme, yüksek enerjiye sahip yoğun elektron demeti tarafından buharlaştırılır. Yüksek sıcaklık elektronların yüksek termal enerjiden dolayı yüklenmesine yani termik emilimine neden olur. Yeterince enerjiye sahip olarak yüklenen elektronlar hızlanır ve anottaki kaynak malzemeye çarparak ona yeterli enerji girişi sağlar sonrasında onu buharlaştırarak alttaşa doğru tek yönlü bir akış başlar. Buharlaşan atomlar vakum çemberi içerisinde her noktaya yapışır ve ince film oluştururlar. Kaynaktaki atomların yüzeyden koparak gaz fazına geçmesini sağlayan bu elektron demeti yüklü bir tungsten malzemesinden üretilir ve bobinlerin veya bir dizi kalıcı manyetik miknatısın manyetik alanına yönlendirilerek yüzeye çekilir.

Alttaş üzerinde oluşturulan film kalınlığı 1 µm ve 100 µm arasında değişebilir. Eşitlik (3.2)'de verilen denklemde elektrik ve manyetik alandaki elektronun birleştirilmiş kuvvetini ifade eden Lorentz kuvvetini göstermektedir. Bu verilen denklemde ilk kuvvet terimi elektronları filamentten veya katottan uzaklaştırır. Bu şekilde elde edilen hız, elektronların ikinci kuvvet terimine göre manyetik alan çizgilerini geçerken yanal olarak sapmasına neden olur. r yarıçapında kıvrılan elektronların merkez kaç kuvveti, ikinci kuvveti dengeler (Smith 1995).  $F_B$  hem hız ile hem manyetik alanla dik olarak yönlendirilir.

$$F = F_E + F_B = q_e E + q_e (v \times B) \quad (3.2)$$

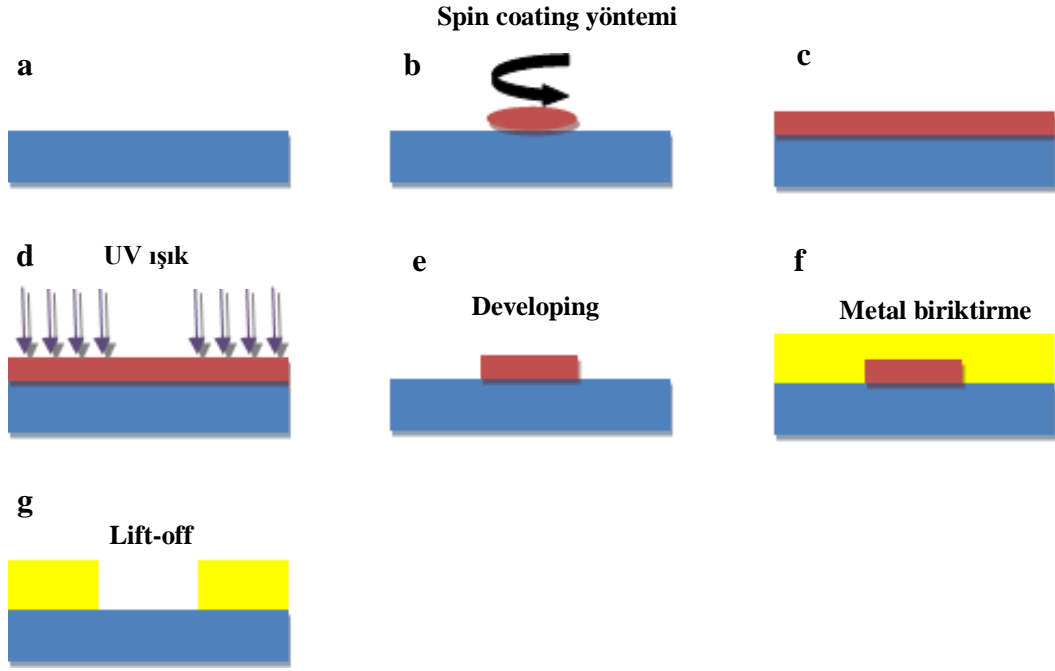


**Şekil 3.15:** Elektron demeti fiziksel buhar biriktirme yönteminin şematik gösterimi.

### 3.1.3 Fotolitografi Yöntemi ile Elektrot Geliştirilmesi

Fotolitografi optiksel bir mikro üretim yöntemidir. Bu yöntemde alttaş üzerinde yayılan fotorezist olarak adlandırılan polimer ara tabaka üstünde, foto maske olarak bilinen ve desen oluşturmak için kullanılan ara yüz sayesinde istenilen yapı oluşturulur. Fotorezist ışığa ve özellikle ultraviyole ışığa (UV) duyarlı bir polimerdir ve ışık ile kalıcı kimyasal değişikliğe uğrarlar. Fotorezistler negatif ve pozitif olarak iki ana kategoriye ayrılabilir. Bu sınıflandırma fotorezistin ışığa maruz kalma sonrasındaki kullanılan developerın (çözücü) içinde çözünürlüğünün değişmesine bağlı olarak yapılır. Pozitif tip fotorezistler çözünürlüğü artırırken negatif tip fotorezistler çözünürlüğü azaltır (Quero ve diğ. 2018).

İlk olarak elektrot dizaynı için üretim sürecinde kimyasal direncine ve istenilen mekaniksel özelliklerine bağlı olarak kullanılacak uygulamaya göre alttaş seçilir (Şekil 3.16.a). Seçilen alttaş üzerine pozitif fotorezist spin coating yöntemi ile kaplanır (Şekil 3.16.b). UV ışığın uygun olan yoğunluğu ve açısı belirlendikten sonra istenilen deseni dizayn etmek için maske kullanılarak veya maskesiz olarak direk lazer yazıcı kullanılarak önceden dizayn edilmiş desen fotorezist üzerine UV ışık ile maruz bırakılır (Şekil 3.16.d). Rezist ardından kaldırılabilir. Pozitif rezist kullanılırsa UV ışığa maruz kalan alanlar çözülürken negatif fotorezist ile UV ışığa maruz kalmayan alanlar developer içerisinde çözülecektir (Şekil 3.16.e). Çözülme sonrasında Au, Cu, Ag gibi istenilen metal tabaka yüzeye bir metal biriktirme yöntemi (EB-PVD gibi) biriktirme işlemi uygulanır (Şekil 3.16.f). Metal tabakanın alttaş üzerine yapışabilmesi için ek olarak Cr veya Ti gibi yapışkan tabaka biriktirme işlemi metal tabakadan önce uygulanabilir. Son olarak kalan metal tabakanın altında kalan fotorezist ve üzerinde biriktirilen metal ve yapışkan tabaka ile birlikte aseton gibi veya fotoreziste özel bir çözücü ile kaldırılabilir (Şekil 3.16.g).



**Şekil 3.16:** Fotolitografi yöntemi kullanılarak elektrotların geliştirilmesi aşamaları.

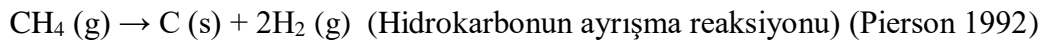
### 3.1.4 Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi

Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi (CVD) aşağıdan yukarıya bir nanomalzeme üretim yöntemi olup ısıtılan alttaş üzerinde gaz fazda reaksiyona giren kimyasal bileşenler yoluyla katının büyütüldüğü bir işlem sürecidir. Yüksek kaliteli, tek katmanlı ve kontrollü olarak grafen üretimi adına oldukça kullanımı yaygın ve umut vaat edici bir yöntemdir (Wang ve diğ. 2019). CVD, filamentlerin karbon veya metal ile kaplanmasıyla akkor lambaların mukavemetinin artırılması adına 1880 yıllarında kullanılarak duyulmaya başlanmıştır ve 1960 yıllarına kadar bu yönde kullanılmaya devam edilmiştir (Pierson 1992).

CVD, alttaş diye isimlendirilen ısıtılan bir yüzey üzerinde buhar fazında gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar yardımıyla bir katının atomdan veya molekülden biriktirilme işlemidir. CVD ile kontrollü olarak çeşitli biriktirme oranları sağlanılabilir. Fiziksel buhar biriktirme yöntemine göre ucuz olması ve ultra yüksek vakum gerektirmemesi onu ön plana taşır. Kimyasal olarak, vakum ortamında grafenin sentezlenmesi ve maliyet olarak düşük olması CVD'yi tercih edilen bir yöntem kılar. Ayrıca biriktirme işlemi sırasında sistemdeki parametreler kullanılarak sentez süresince oluşturulabilecek yapının potansiyeli değiştirilebilir (Teyssandier ve Dollet 1999, Yang ve diğ. 2019).

CVD’de Ni (nikel), Cu (bakır), Pt (platinyum) ve bunların alaşımları gibi malzemelerin alttaş olarak kullanılmasıyla gaz halindeki reaktantların aktivasyonu sayesinde yüzeyde kararlı bir katının üretimi gerçekleştirilir. Geniş alana sahip grafenin CVD ile üretim çalışmaları ilk olarak 2006 yılında Ni alttaş üzerinde başlamıştır (Obraztsov ve diğ. 2007). Geniş alanda üretilebilme ve sonradan transfer edilebilme koşullarına bakıldığında Ni (Reina ve diğ. 2009, Yu ve diğ. 2008) ve Cu (Li ve diğ. 2009)’ın katalizör olarak kullanılmaları daha iyi optimize edilebilme potansiyelleri açısından onları daha tercih edilebilir bir katalizör olarak sunar. Polikristal Ni üzerine üretilen grafen ve yalıtkan alttabakalara aktarılan grafen  $3650 \text{ cm}^2\text{Vs}^{-1}$  değerine kadar hareketlilik sağlayabilir ve homojen bir şekilde yüzeyde yayılım göstermez. Ek olarak, Ni’in katalizör olarak kullanılmasındaki en önemli temel sınırlaması karbonun Ni içerisindeki çözünürlüğünün yüksek olduğundan dolayı üretim sırasında tabaka sayısı kontrol edilemez. Cu içerisinde Karbonun çözünürlüğü çok düşük olduğundan, grafenin Cu alttaşta büyümesini sınırlar ve dolayısıyla Cu tek tabakalı grafen üretimi için daha ideal bir katalizör olarak gösterilebilir (Kim ve diğ. 2009, Obraztsov ve diğ. 2007).

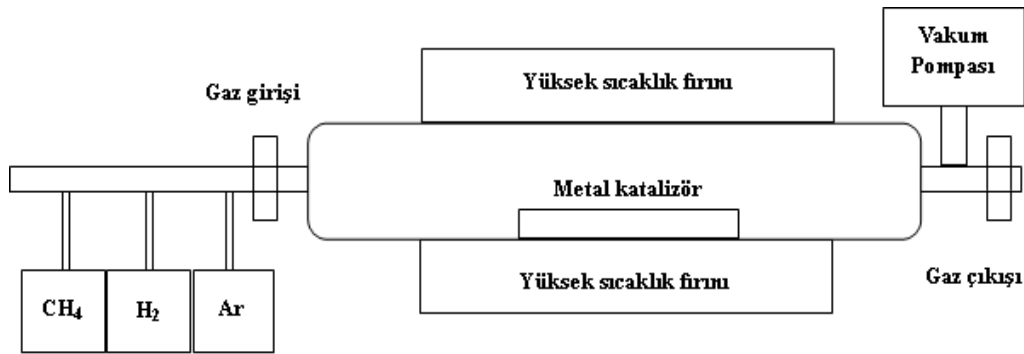
CVD işleminde grafen üretimi süresince gaz molekülleri reaktörden pompalanır ve hidrokarbon öncüllerinin metal alttaş yüzeyinde carbon radikallerine ayrıştığı ve ardından tek katmanlı veya birkaç katmanlı grafen oluşturduğu yüksek sıcak yüzeye taşınır. Ar gazı yüksek kararlı yapıya ve termal iletkenliğe sahip olduğundan dolayı sistemde taşıyıcı gaz olarak kullanılır. Hidrojen yüzeydeki metal oksiti temizler ve indirgeyici gaz olarak görev alır. Hidrojen sayesinde hidrokarbon numunelerinin ayrışması dengelenir ve grafen yapısı kontrol edilir.



Karbon biriktirme süreci, gaz fazında homojen reaksiyonlar ve ısıtılan bölgede heterojen kimyasal reaksiyonlar olmak üzere iki reaksiyondan oluşur. Biriktirme sırasında kullanılan metal katalizör, reaksiyona enerji kazandırır ve aynı zamanda grafenin kalitesini de etkiler (Wang ve diğ. 2019). Isıtma sonrasında gelen soğutma işlemi süresince katalizör üzerinde karbon atomlarının çözünürlüğü

azalır ve katalizör yüzeyinde genişleyerek grafen tabakaları büyür (Wang ve diğ. 2019, Pierson 1992, Manawi ve diğ. 2018).

Geniş alanda ve yüksek verimlilikle, tek kristalli ve tek katmanlı olarak kaliteli grafen üretiminin gerçekleştirilebilmesi ve bunun büyük miktarlarda üretilerek endüstriyel alanda da kullanılabilmesine imkân sağlaması, yarıiletken ve ince film malzemelerinin de üretilmesine olanak sağlaması sayesinde CVD'nin önemi günümüzde oldukça yüksektir (Wang ve diğ. 2019).



**Şekil 3.17:** Kimyasal buhar biriktirme yönteminin şematik gösterimi.

## 3.2 Deneysel Bilgiler

### 3.2.1 Grafen Alan Etkili Transistör Platformu Tasarımı

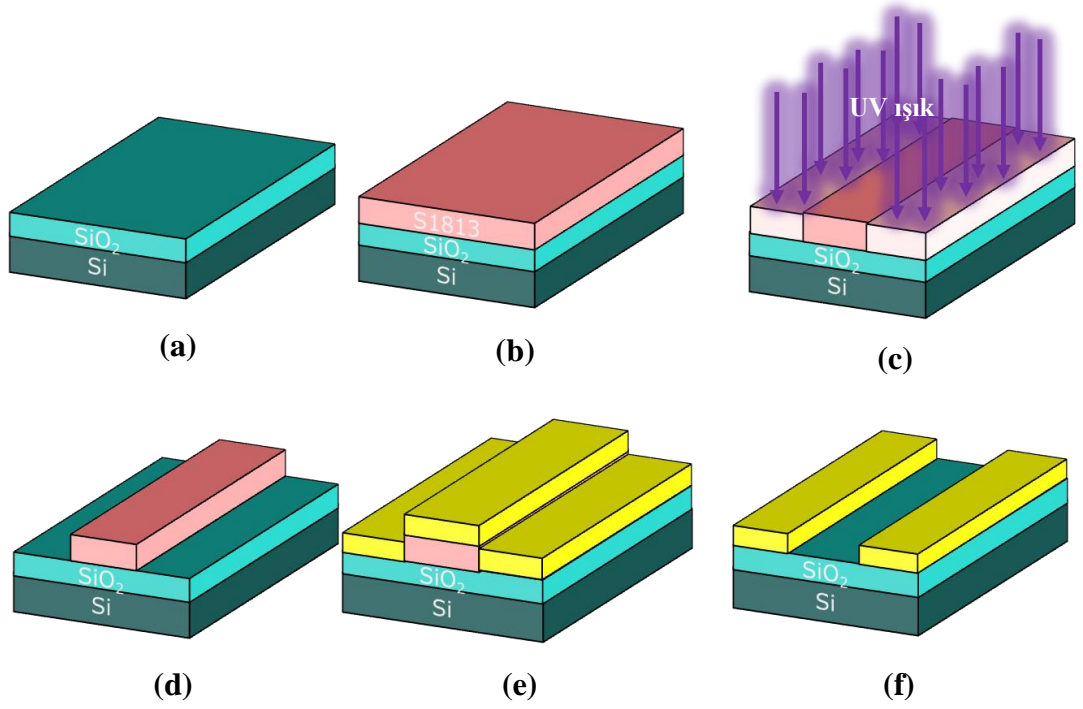
#### 3.2.1.1 Si/SiO<sub>2</sub> Altaş Üzerine Elektrot Tasarımı

Fotolitografi işlemleri Dresden-Helmholtz Zentrum Araştırma Merkezi'nde temiz oda koşullarında bulunan UV litografi sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

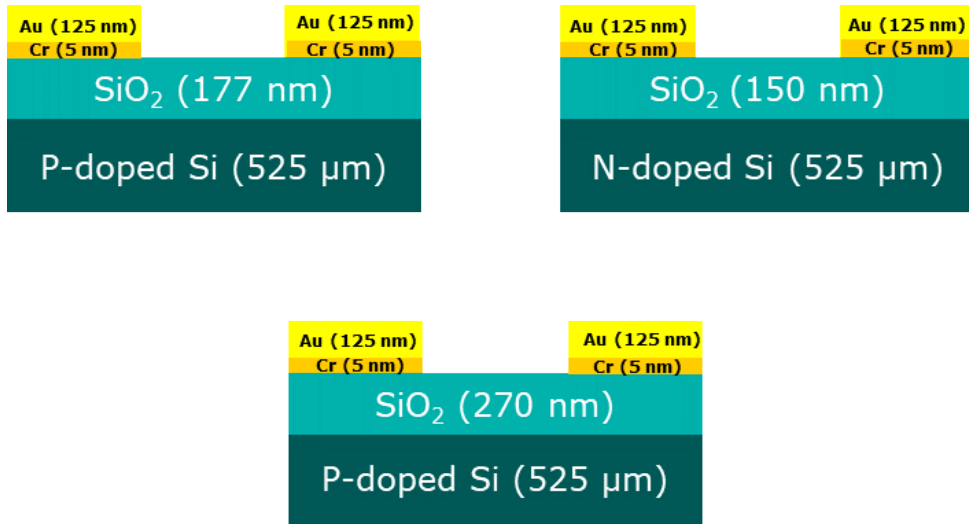
Altaşlar olarak 525 µm kalınlığında p-tipi (boron) silikon (<100>) üzerine, 270 nm kalınlığında (1x1 cm<sup>2</sup>) ve 177 nm kalınlığında (2x2 cm<sup>2</sup>); n-tipi (arsenik) silikon (<100>) üzerine 150 nm kalınlığında (2x2 cm<sup>2</sup>) termal oksidasyon yöntemi ile ayrı ayrı SiO<sub>2</sub> büyütülen dört ayrı Si/SiO<sub>2</sub> altaş kullanılmıştır. Termal oksidasyon yöntemi ile SiO<sub>2</sub> tabakası Si'nin her yüzüne büyütülmüştür ve ardından Si'nin arka tarafı hidroflorik asit ile aşındırılmıştır. Si/SiO<sub>2</sub> altaşlar üzerine drain source

elektrotlarının geliştirilmesi için UV-litografi yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde ilk olarak Si/SiO<sub>2</sub> altaş üzerine UV ışığa duyarlı pozitif fotorezist (S1813) spin coater yöntemi ile 115 °C’de 2 dk boyunca 4000 rpm’de kaplanmıştır (Şekil 3.18.b). Bilgisayar ortamında klayout programı ile önceden çizilen desenler kullanılarak direk lazer yazıcı cihazı (Microwriter ML, Durham Magneto Optics) ile altaşlar üzerine UV ışık düşürülmüş ve ışığın düştüğü yerler fotorezist sayesinde sertleştirilmiştir (Şekil 3.18.c). Daha sonra altaşlar, kullanılan fotoreziste spesifik olan developer (MF319) içerisinde 45 saniye boyunca tutulmuş ve ardından 1 dk boyunca distile suda bekletilmiştir. Bu işlem sonunda sertleşen kısımlar uzaklaştırılarak altaşlar üzerinde istenen desenlerde boşluklar oluşturulmuştur (Şekil 3.18.d). Daha sonra EB-PVD yöntemi kullanılarak metal biriktirme işlemi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.18.e). Metal kaynağı olarak altın (Au)-krom (Cr) kullanılmıştır. Au’nın SiO<sub>2</sub> altaş üzerine yapışabilmesi için ilk önce Cr 5 nm kalınlığında biriktirilmiştir daha sonra üzerine 125 nm Au biriktirilmiştir. Son olarak lift-off aşamasında sertleşmeyen kısımlarda kalan fotorezist tabakaları üzerine biriktirilen metaller ile birlikte 2 saat aseton içerisinde bekletildikten sonra 3 dakika boyunca ultrasonik temizleyici kullanılarak uzaklaştırılması sağlanmıştır (Şekil 3.18.f). Ardından izopropanol ile 1 dk boyunca yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Üretilmiş olan farklı kanal aralıklarında drain source metal elektrotlarına sahip FET sensör yapıları N<sub>2</sub> gazı ile kurutulmuştur.





**Şekil 3.18:** Si/SiO<sub>2</sub> alttaş üzerine UV litografi yöntemi kullanılarak elektrot geliştirilmesi aşamaları.



**Şekil 3.19:** FET yapılarının şematik görüntüsü.



**Şekil 3.20:** UV litografi işlemi için kullanılan direk lazer yazıcı cihazı.

### **3.2.1.2 Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi ile Grafen Üretimi**

Bu tez çalışmasında grafen Pamukkale Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Biyo-nano Malzeme Laboratuvarı'nda bulunan Kimyasal Buhar Biriktirme Cihazı (VAKSIS) ile üretilmiştir.

Tek katmanlı grafen üretimi için aşağıdan yukarıya bir nanomalzeme üretim metodu olan CVD yöntemi kullanılmıştır. CVD yönteminde karbon kaynağı olarak metan ( $\text{CH}_4$ ) gazı, taşıyıcı gaz olarak  $\text{H}_2$  gazı kullanılmıştır. Katalizör olarak self-control özelliği ile bilinen  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  boyutuna ve 0.1 mm kalınlığına sahip saf (99.8%) bakır (Cu) folyolar (Alfa Aesar) kullanılmıştır. İlk işlem olarak, Cu folyolar kullanılacak alttaşlara göre  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  ve  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  boyutlarında kesilmiştir ardından yüzeyinde bulunan oksit tabakasının giderilmesi ve Cu grainlerin oluşturulması için Cu folyolar 10 dk boyunca asetik asit ile muamele edilmiştir. Sonrasında Cu folyoların temizleme işlemine geçilmiş ve sırasıyla aseton, izopropanol ve saf su içerisinde her adımda 10 dakika boyunca ultrasonik temizleyici kullanılarak Cu folyolar yıkanmıştır. Temizlenen Cu folyolar CVD cihazında bulunan kuartz tüp içerisine yerleştirilmiştir ve sistem vakum ( $10^{-6}$  Torr) altına alınarak, sistemin içerisindeki yabancı atomların ve su moleküllerinin uzaklaştırılması sağlanmıştır.

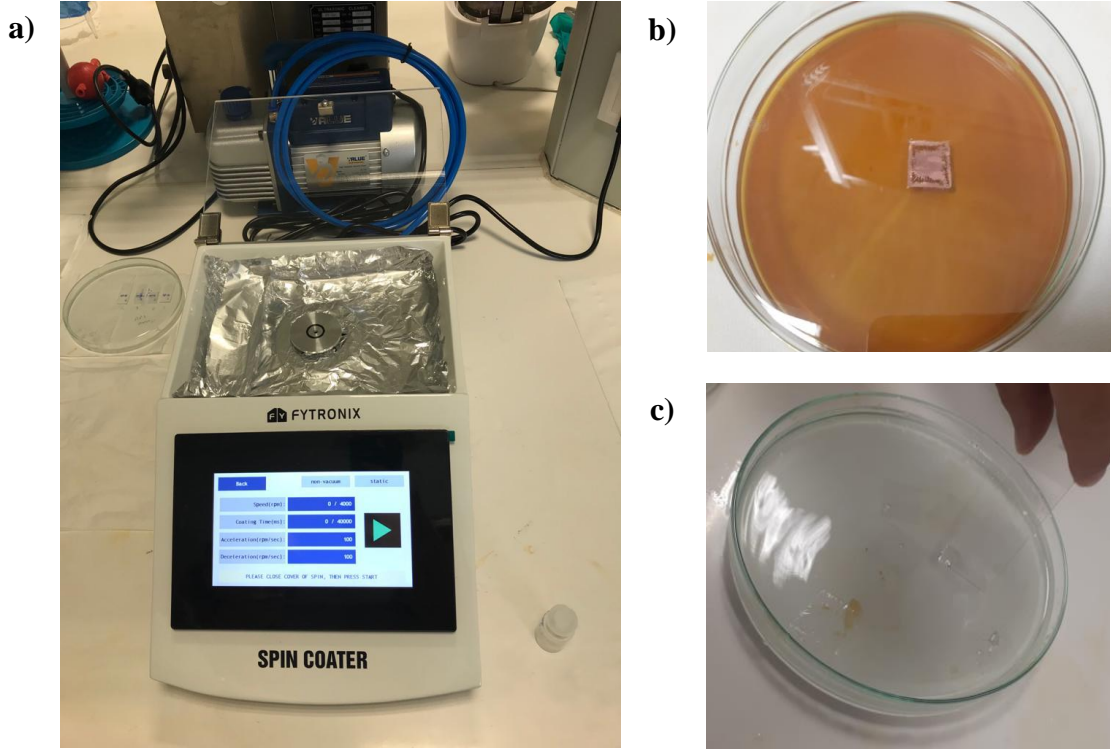
Sisteme bilgisayar kontrollü bir şekilde taşıyıcı gaz olarak kullanılan H<sub>2</sub> gaz akışı 100 sccm'de verilerek 1000°C sıcaklıkta 30 dakika boyunca önceden yerleştirilmiş olan Cu folyolar üzerinde grain yapılarının oluşturulması ve büyütülmesi sağlanmıştır. 1000°C sıcaklıkta sabit tutulan sistemden CH<sub>4</sub> gazı akışı 30 sccm'de 30 dakika boyunca verilerek Cu folyo üzerinde tek katmanlı grafen tabakasının büyütülmesi işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu sürenin sonunda ani soğuma işlemi için fırın kapatılmıştır ve fırın yana doğru kaydırılmıştır. Sistem sıcaklığı oda sıcaklığına kadar düşüncü üzerinde tek katmanlı grafen büyütülmüş olan bakır folyolar sistemden çıkartılmıştır.



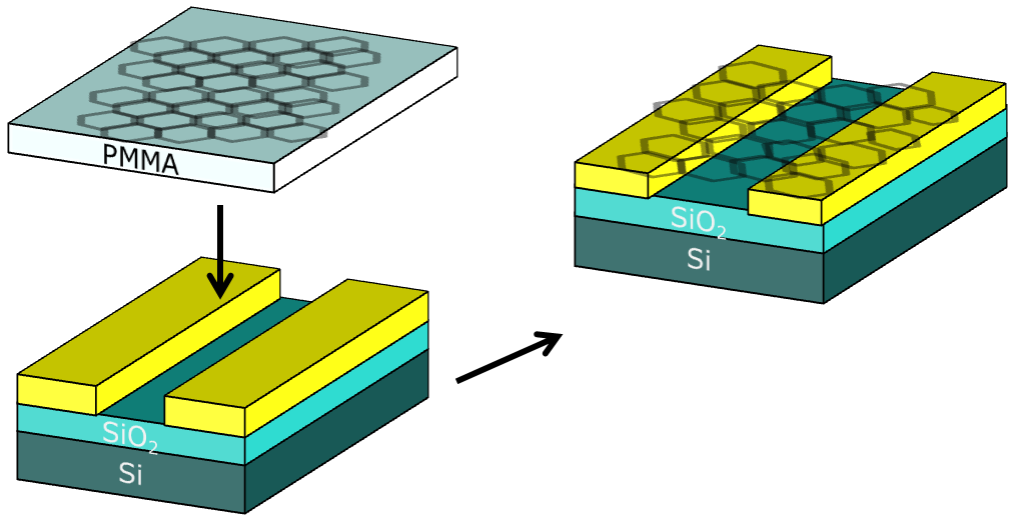
**Şekil 3.21:** Grafen üretiminde kullanılan CVD cihazı.

### 3.2.1.3 Üretilen Grafenin Si/SiO<sub>2</sub> Alttaş Üzerine Transfer Edilmesi

CVD yöntemi ile Cu folyolar üzerine üretilmiş olan tek katmanlı grafenin UV-litografi ile geliştirilmiş olan FET üzerine transfer edilebilmesi için Cu folyolar FET'lerin boyutuna tam gelecek şekilde 2x2 cm<sup>2</sup> ve 1x1 cm<sup>2</sup> boyutlarında kesilmiştir. Ardından grafenin Cu folyodan izole edilmesi (etching) işlemi uygulanmıştır. Bu işlemde ilk olarak Cu folyo üzerinde grafenin yoğun olduğu tarafın herhangi bir yapı hasarına uğramaması adına %5'lik polimetil metakrilat (PMMA) çözeltisi grafene destek malzemesi olarak hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti spin coating yöntemi ile 4000 rpm'de 40 saniye boyunca Cu folyo üzerine homojen olarak kaplanmıştır (Şekil 3.22.a). Ardından PMMA kaplanmayan Cu tarafına zımparalama işlemi gerçekleştirilmiştir. Cu'nun dağlama işlemi için 200 g Fe(III) nitratnonahidrat (Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.9H<sub>2</sub>O) ve 400 ml distile su çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti içerisine istenilen boyutlarda kesilen Cu folyolar içerisine daldırılmayacak şekilde çözelti yüzeyine bırakılarak 24 saat bekletilmiştir (Şekil 3.22.b). Bu süre sonunda Cu tamamen dağlanıp sadece PMMA kaplı grafen (grafen/PMMA) yapısı elde edilmiştir. Elde edilen grafen/PMMA yapısının Fe<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> çözeltisi tarafından gelen metal kalıntılardan arındırılması için %2'lik Hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ayrı olarak hazırlanmıştır. 2 ml hazırlanan HCl ve 15 ml distile su kullanılarak hazırlanan çözelti içerisine grafen/PMMA yapısı cam lamel yardımıyla aktarılıp 10 dakika boyunca bekletilmiştir (Şekil 3.22.c). Daha sonra yeni bir cam lamel kullanılarak grafen/PMMA yapısı saf su içerisine aktarılmış ve 10 dakika boyunca yıkama işlemi yapılmıştır. Yıkama işlemi iki defa daha 10'ar dakika boyunca tekrarlanmıştır. Grafen/PMMA yapısı FET üzerine daldırılıp alma yöntemi kullanılarak transfer edilmiştir. Grafen üzerindeki PMMA tabakasını yok etmek için saf aseton (% 99,9) içerisinde 40°C sıcaklıkta 30 dakika boyunca bekletilmiştir. Ardından yıkama işlemi gerçekleştirilerek oda sıcaklığında kuruması için bırakılmıştır. PMMA'nın uzaklaştırılması işlemi ardından farklı kanal aralıklarına sahip Grafen Alan Etkili Transistor (GFET) yapılarına sahip mikroçip oluşturulmuştur (Şekil 3.23). Aynı işlemler her dört farklı mikroçip için tekrarlanmıştır ve farklı elektrot kanal aralıklarına sahip GFET yapıları oluşturulmuştur.



**Şekil 3.22:** CVD yöntemi ile üretilen grafenin transfer işlemleri a) Spin coater yöntemi ile PMMA tabakasının Cu folyo üzerine kaplanması, b)  $\text{Fe}_3\text{NO}_2$  çözeltisinde Cu'nun etch edilmesi, c) Bakırdan izole edilen grafenin yıkanması işlemi.



**Şekil 3.23:** PMMA tabakalı grafenin transferi ve PMMA tabakasının uzaklaştırılmasının ardından oluşan GFET yapısının şematik görüntüsü.

### 3.2.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistör Platformu Tasarımı

Kapasitif EIS FET platformu tasarımı ve ilgili tüm deneyleri FH Aachen Üniversitesi INB (The Institute of Nano- and Biotechnologies) Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Kullanılan sensör yapısı, sensörün arka tarafından kontak alabilmek için 300 nm Al tabaka, p-tipi silikon ve 385 µm kalınlığında SiO<sub>2</sub> tabakasından oluşmaktadır.

#### 3.2.2.1 Sensör Yüzeyine Altın Nanopartiküllerin İmmobilizasyonu

Nanopartiküllerin sensör yüzeyine immobilizasyonu için pozitif yüklü amino oktanetiyoil bağlı altın nanopartiküller (AuAOT) kullanıldı. 1 ml solüsyon halinde bulunan AuAOT nanopatiküllerini immobilizasyona hazır hale getirmek için nanopartiküller ilk önce 5000xg'de 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Daha sonra içerisinde 50 µl pelet kısmı bırakıldı ve 250 µl 20 mM NaCl içeren 20 mM HEPES (pH 3) solüsyonu eklendi.



Şekil 3.24: Santrifüj cihazı.

Pozitif yüklü altın nanopartiküllerinin immobilizasyonu için ilk olarak sensörlere temizleme işlemi uygulandı. Bu işlem için üç sensör kullanıldı. Sensörler sırası ile aseton, izopropanol ve saf suda 3'er dakika süreyle ultrasonik temizleyicide yıkandı. Temizlenen sensörlerin ikisi üzerine 40 µl AuAOT eklendi ve 2 saat boyunca

bekletildi (Karschuck ve diğ. 2021). Diğer kalan sensör üzerine sensörün referans sensör olarak kullanılması amacıyla 40 µl HEPES solüsyonu eklenerek 2 saat boyunca bekletildi. Süre sonunda sensörler 0.33 mM PBS (pH 7.24) ile üç defa yıkandı.

### **3.2.2.2 Streptavidinin Altın Nanopartiküllere Bağlanması ve Sığır Serum Albümin (BSA) İnkübasyonu**

Streptavidin solüsyonu hazırlamak için Streptavidin 1 mg/ml konsantrasyonunda 0.1 M MES (pH 5) solüsyonu kullanılarak hazırlandı. Sensörler MES solüsyonu ile bir defa yıkandı. Ardından 60 µl hazırlanan streptavidin sensör yüzeyine eklendi ve 3 saat boyunca inkübasyon yapıldı. Negatif kontrol için ayrı olarak MES solüsyonu ile 3 saat boyunca sensör üzerine inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonunda sensörler 0.33 mM PBS (pH 7.24) ile üç defa yıkandı.

Sığır serum albumin (BSA) çözeltisini hazırlamak için 1xPBS (pH 7.37) solüsyonu kullanıldı. %1'lik BSA çözeltisi hazırlandıktan sonra 60 µl sensör yüzeyine eklendi ve 30 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonunda sensörler 0.33 mM PBS (pH 7.24) ile yıkandı.

### 3.3 Sistemin Karakterizasyonu

#### 3.3.1 Grafen Alan Etkili Transistörün Elektriksel Karakterizasyonu

##### 3.3.1.1 Akım-Voltaj Ölçümleri

GFET yapısının elektriksel karakterizasyonu FH Aachen Üniversitesi INB Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

GFET elektriksel karakterizasyonu için probe-station (Karl Suss, PM5) ve semiconductor parameter analyzer (Agilent 4155) kullanılmıştır. Cihazın 3 probu GFET'in drain, source ve gate elektrotlarından ölçüm almak üzere kullanılmıştır. Farklı SiO<sub>2</sub> kalınlıklarına sahip GFET yapıları sırasıyla elektriksel olarak karakterize edilmiştir. İlk olarak 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına ve p-tipi sensör karakterizasyonuna başlamadan önce gate kontağı oluşturmak için GFET'in arka yüzeyi aseton ve distile su ile temizlendikten sonra silver conductive paint kullanılmıştır. Ardından probe station kullanılarak transfer ve çıkış eğrileri elde edilmiştir.

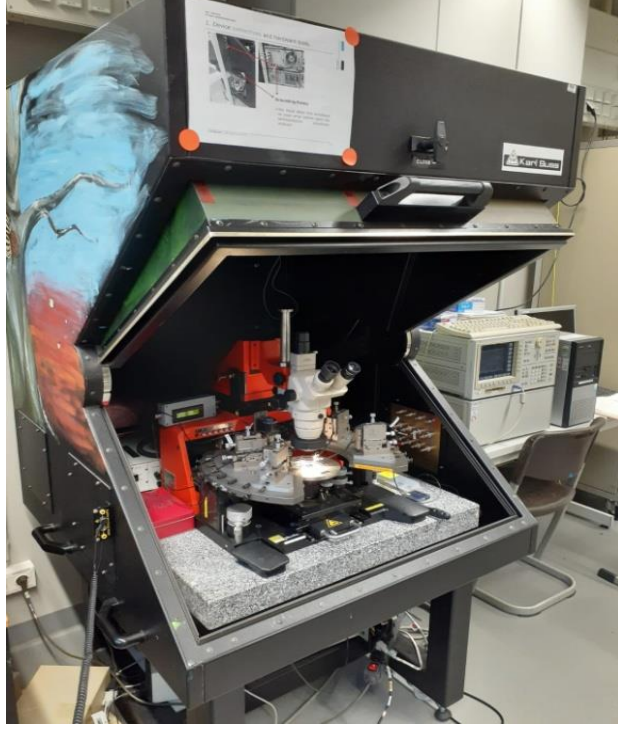
Transfer eğrilerinde drain-source voltajı ( $V_{ds}$ ) sabit tutularak gate potansiyeli ( $V_g$ ) uygulanmıştır ve farklı sabit  $V_{ds}$  değerlerinde drain akımı ( $I_d$ ) elde edilmiştir. Çıkış eğrilerinde  $V_g$  sabit tutularak  $V_{ds}$  potansiyeli uygulanmıştır ve farklı sabit  $V_g$  değerlerinde  $I_{ds}$  elde edilmiştir.

177 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi sensör için temizleme işlemi uygulandıktan sonra Si'nin tek başına gate kontağı olarak etkisinin analiz edilmesi adına ilk ölçümler alınmıştır. Daha sonra gate kontağı oluşturmak için termal buharlaşma yöntemi ( $2 \text{ nms}^{-1}$ ,  $10^{-6}$  mbar) kullanılarak çipin arka yüzeyine 300 nm kalınlığında Alüminyum (Al) tabaka biriktirilmiştir ve ölçümler tekrarlanmıştır. Farklı kanal aralıklarında elektriksel karakterizasyonu için GFET yapıları isimlendirilerek transfer ve çıkış eğrileri elde edilmiştir.

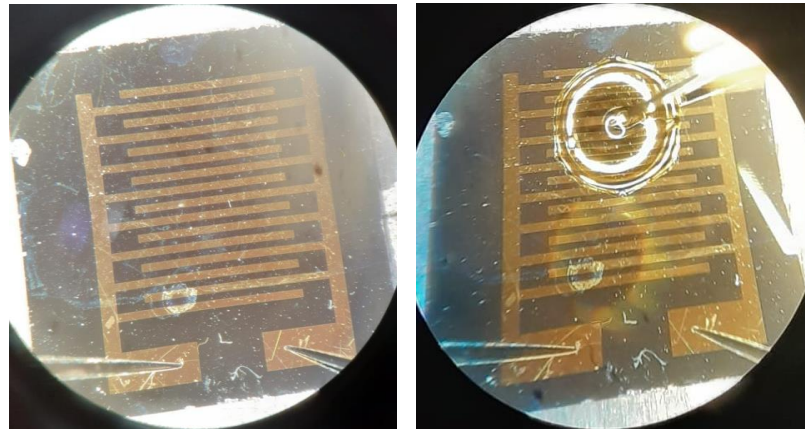
150 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensörünün elektriksel karakterizasyonu farklı  $V_{ds}$  değerlerindeki transfer eğrileri ve farklı  $V_g$  değerlerindeki çıkış eğrileri elde edilerek yapılmıştır.



270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına ve 8 çift 20 µm kanal uzunluklarına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün elektriksel karakterizasyonu için transfer ve çıkış eğrileri ilk olarak back gate ölçümü alınarak elde edilmiştir. Ardından 10 µl 0.33 mM PBS (pH 7) solüsyonu sensör üzerine damlatılarak sıvı gate kontak ile transfer ve çıkış eğrileri elde edilerek sensör elektriksel olarak karakterizasyon edilmiştir.



**Şekil 3.25:** GFET elektriksel karakterizasyonu için kullanılan probe station cihazı ve semiconductor parameter analyzer.

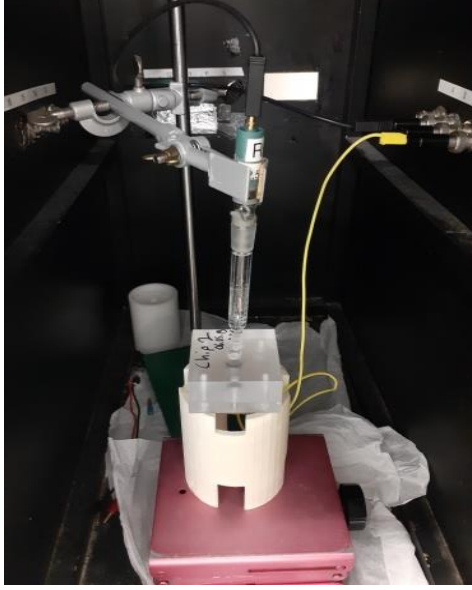


**Şekil 3.26:** 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına ve 20 µm parmak aralıklarına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün elektriksel olarak probe station cihazında karakterize edilmesi a) Back gate kontağı, b) Sıvı gate kontağı.

### 3.3.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistörün Elektrokimyasal Karakterizasyonu

Kapasitif EIS sensörleri bir empedans analizörü (Zahner-Elektrik, Almanya) kullanılarak karakterize edildi. EIS sensörü, dört vidayla bir arada tutulabilen ve iki parçadan oluşan el yapımı bir ölçüm haznesine monte edilmiştir. EIS sensörünün üzerinde 1 mL elektroliti tutmak için haznenin üst kısmında silindirik bir açıklık oluşturulmuştur. Elektrokimyasal karakterizasyon için elektrolit içerisinde 3 M KCl çözeltisi ile doldurulmuş bir Ag/AgCl referans elektrotu (Metrohm, Almanya) kullanılır. Alt kısımda ise EIS sensörünü empedans analiz cihazına elektriksel olarak bağlamak için arka taraftaki kantağa vida ile erişilebilen açıklık bulunmaktadır. Sensörler 3'er dakika sırasıyla aseton, izopropanol, etanol ve distile su ile yıkanıp N<sub>2</sub> gazı ile kurutulduktan sonra haznesine yerleştirilir.

Sensörler, kaçak akım, kapasitans-voltaj (C-V), empedans ve sabit kapasitans eğrileri ile elektrokimyasal olarak karakterize edilmiştir. İlk olarak pH değerleri 5 ile 9 arasında değişen 1 mL titrisol tampon çözeltileri sensör karakterizasyonunda kullanılmıştır. Sensörler karakterize edilmeden önce 1 ml titrisol çözeltisi (pH 7) içerisinde en az 12 saat bekletilmiştir. Tüm ölçümler, ışık ve elektromanyetik alanlardan gelen gürültüleri önlemek için karanlık bir Faraday kafesi içerisinde yapılmıştır.



**Şekil 3.27:** EIS sensörlerinin elektrokimyasal karakterizasyonu için kullanılan empedans analizörü.

### 3.3.2.1 Kapasitans-Voltaj (C-V) Ölçümleri

C-V ölçümleri ile sensörün potansiyele bağlı olarak biriktirme, tükenme ve ters çevirme karakteristiklerine sahip olduğu doğrulanır. Kapasitans, 20 mV genliğe ve 120 Hz ölçüm frekansına sahip bir alternatif voltaj ile -2 V ile +2 V arasındaki  $V_g$  değerleri için 100 mV aralıklarla kullanılarak kaydedildi. ConCap modu için çalışma noktası olarak C-V eğrisinin tükenme bölgesinin lineer aralığı içinde bulunan değer seçilmiştir.

### 3.3.2.2 Sabit Kapasitans (ConCap) Ölçümleri

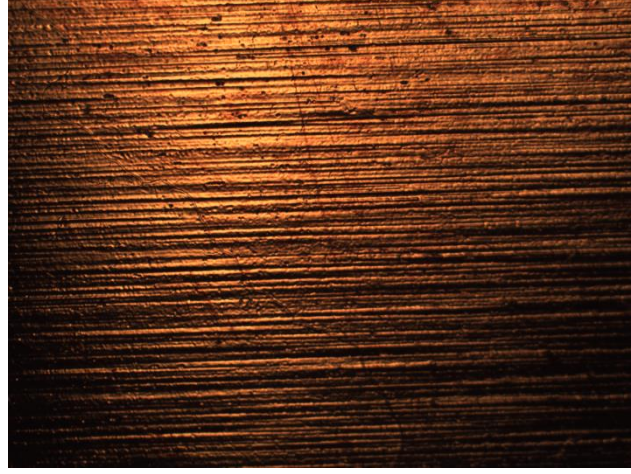
ConCap modu, kullanılan titrisol çözeltisinin yüzey yükü üzerindeki etkisi ve immobilizasyon çalışmalarının analizinin araştırılması için kullanıldı. EIS sensörlerinin pH duyarlılığı ve histerezisi, 4 ile 9 pH değerlerine sahip titrisol tampon çözeltileri için ConCap modunda belirlendi. Ölçüm sırasında, C sabit tutuldu ve elektrolit-yalıtkan ara yüzündeki EIS sensörlerinin zamanla yüzey yüküne bağlı olarak  $V_g$  değişimi kaydedildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Grafen Alan Etkili Transistör

#### 4.1.1 Grafenin Yapısal Karakterizasyonu

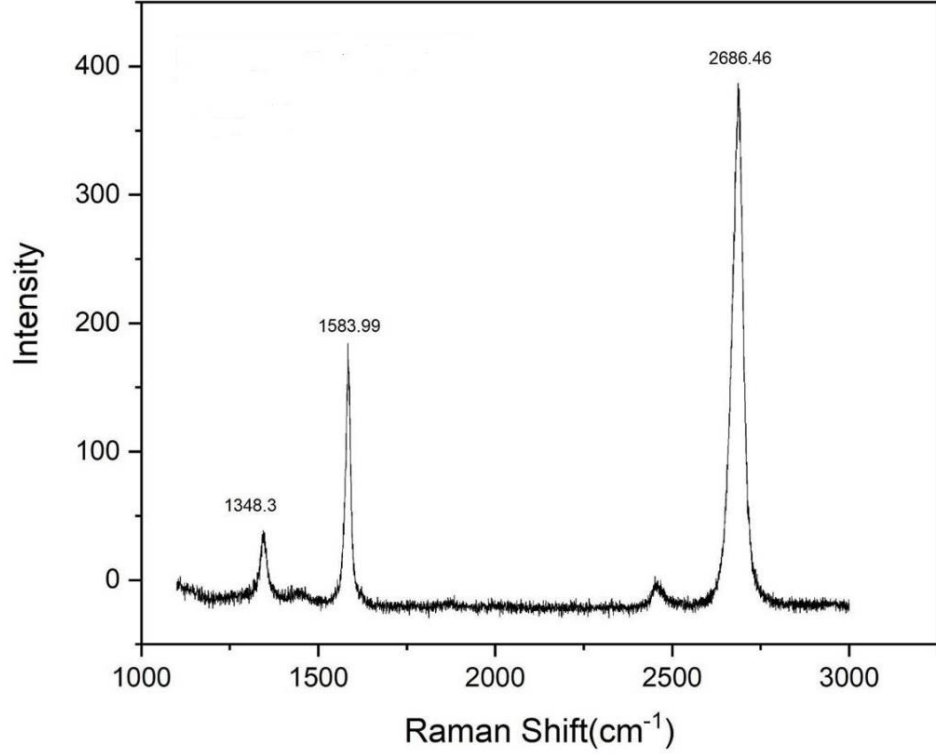
##### 4.1.1.1 Optik Mikroskop Görüntüsü



**Şekil 4.28:** Cu folyo üzerine üretilen grafenin optik mikroskop görüntüsü.

##### 4.1.1.2 Raman Spektroskopisi

Üretilen grafenlerin tek tabakalı yapıya sahip oldukları Raman spektrumları ile doğrulanmıştır. Grafen tabakaları Raman Spektrumu'nda üç tane belirgin pike sahiptir ve piklerin özelliklerinin belirlenmesiyle grafenin tabaka sayısı açısından karakterize edilmesi sağlanır.

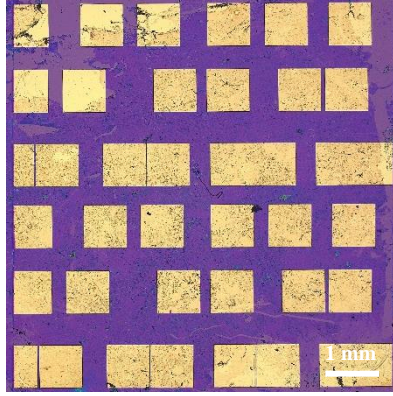


**Şekil 4.29:** Tek tabakalı grafenin Raman Spektrumu.

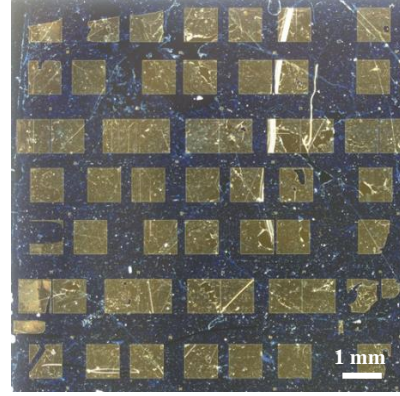
Şekil 4.29’de verilen Raman Spektrumu incelendiğinde 2D bandının G bandından daha büyük olduğu ve 2D bandının keskin bir pik verdiği görülmektedir. Brillouin bölgesinin merkezindeki  $E_{2g}$  fononlarına karşılık gelen G piki, yaklaşık olarak  $1583 \text{ cm}^{-1}$ ’dir. Kusurlardan kaynaklanan D piki,  $1348 \text{ cm}^{-1}$  iken grafenin asıl parmak izini gösteren 2D piki ise  $2686 \text{ cm}^{-1}$ ’dir. Hesaplanan 2D/G yükseklik oranının yaklaşık 2.1 olması ile grafenin tek katmanlı olduğu doğrulanmıştır. Raman spektrumundaki D bandı, atomik dizinin içindeki düzensizliklerin varlığından veya grafenin kenar kusurlarından dolayı ortaya çıkmaktadır. Küçük D piki, grafenin düşük kusur yoğunluğuna sahip olduğunu gösterir (Hao ve diğ. 2010).



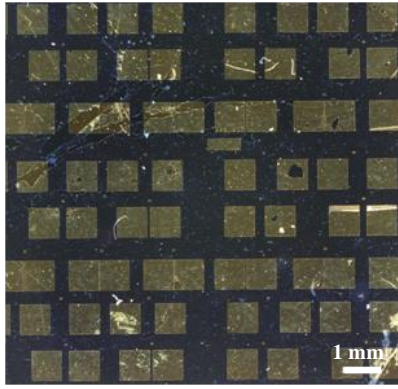
#### 4.1.2 Grafen Alan Etkili Transistör Yapısının Optik Mikroskop ile İncelenmesi



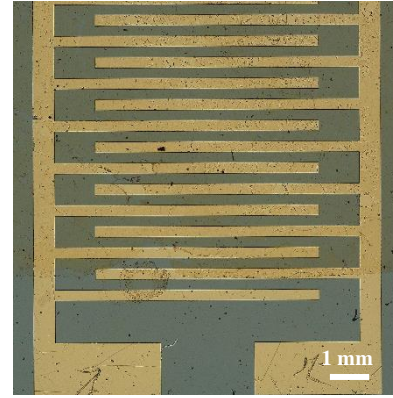
(a)



(b)

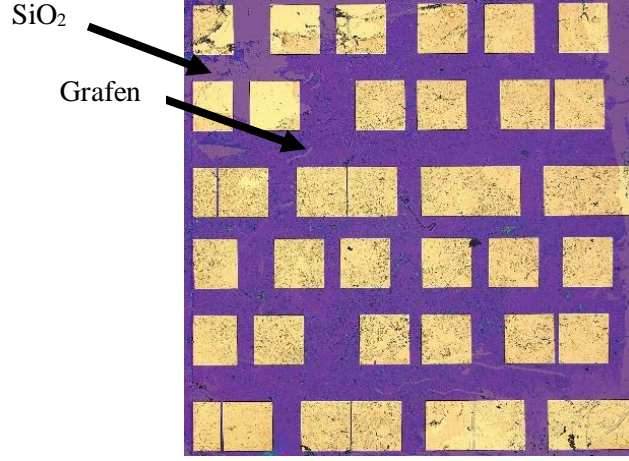


(c)



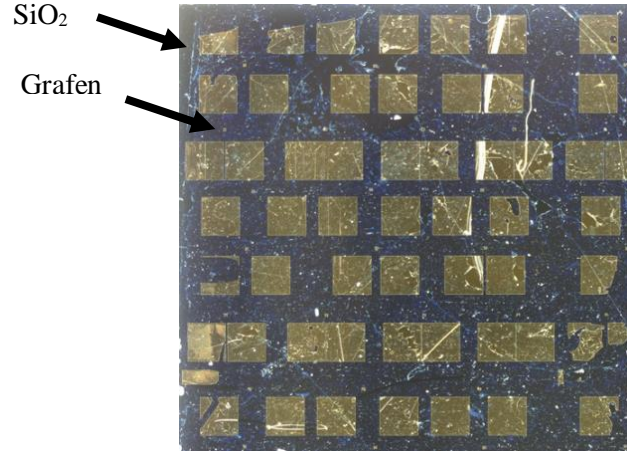
(d)

**Şekil 4.30:** Farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin optik görüntüsü a) 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapıları, b) 177 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapıları, c) 150 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensör yapıları, d) Interdigitated GFET sensör yapısı.



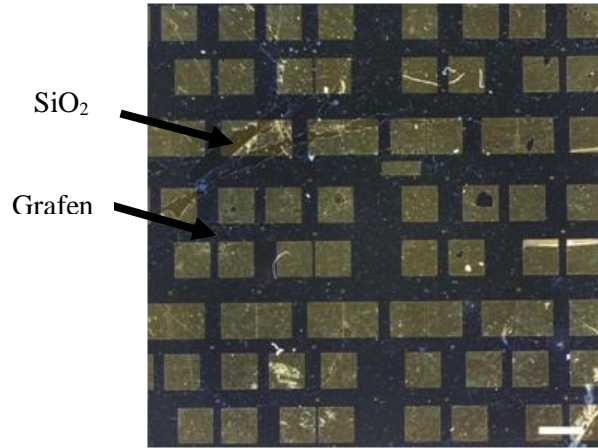
**Şekil 4.31:** 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapısının optik görüntüsü.

Farklı alttaş kalınlıklarına sahip sensörler üzerine transfer edilen grafen yapıları optik mikroskop ile incelenmiştir. Doğrudan transfer işlemi sırasında çatlaklardan kaçınmak zor olsa da, numune boyunca grafen içeren milimetre ölçekli alanlar optik mikroskop ile kolayca gözlemlenebilmektedir. Şekil 4.31’de 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip alttaş üzerine transfer edilen GFET’in optik mikroskop görüntüsü yer almaktadır. Optik mikroskop karakterizasyonu sırasında seçilen alttaş oldukça önemlidir dolayısıyla SiO<sub>2</sub> kalınlığı grafenin görülmesini sağlayan kontrastın ayarlanmasında bir etkidir. Optik mikroskop ile incelendiğinde tek tabakalı grafenin SiO<sub>2</sub> yüzeyine göre alttaşa göre alttaş ile aynı fakat daha koyu tonda gözlemlenmektedir.



**Şekil 4.32:** 177 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensör yapısının optik görüntüsü.

Şekil 4.32’de 177 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip GFET’in optik mikroskop görüntüsü yer almaktadır. Grafenin şeffaf görüntüsü sensör üzerinde grafen kaplanmayan yer ile karşılaştırıldığında fark belirgin şekilde optik mikroskop ile görülebilmektedir. Bu sayede grafenin sensör üzerine kaplanabildiği bölgeler ayırt edilebilmektedir. Grafen elektrotlarda dâhil olmak üzere sensör yüzeyinin tamamına transfer edilebilmiştir.

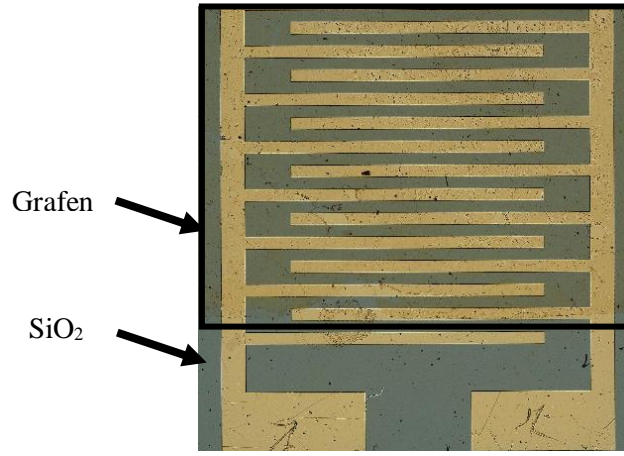


**Şekil 4.33:** 150 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensör yapısının optik görüntüsü.

Şekil 4.33’de 150 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip altaş üzerine transfer edilen grafenin optik mikroskop görüntüsü yer almaktadır. Grafenin şeffaf görüntüsü sensör üzerinde grafen kaplanmayan yer ile karşılaştırıldığında optik mikroskop ile



görülebilmektedir. Elde edilen görüntü ile grafenin sensör üzerine kaplanabildiği bölgeler ayırt edilebilmektedir.



**Şekil 4.34:** 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına ve 20 µm parmak aralıklarına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün optik görüntüsü.

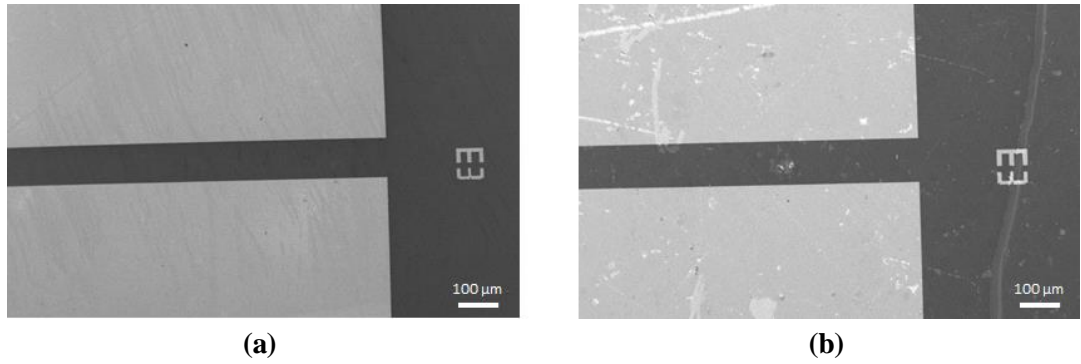
Şekil 4.34'de 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip alttaş üzerine transfer edilen grafenin optik mikroskop görüntüsü yer almaktadır. Grafenin şeffaf görüntüsü sensör üzerinde SiO<sub>2</sub> yüzeyine göre daha koyu rengini alarak belirgin şekilde optik mikroskopta gözlemlenebilmiştir. Grafenin sensör yüzeyinde geniş alan boyunca elektrotlar üzerinde homojen bir şekilde transfer edilebildiği gösterilmektedir ve elektrotlar üzerinde grafen olan ve olmayan bölge ayırt edilebilmektedir.

#### 4.1.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu, odaklanmış elektron demeti kullanarak istenen numunenin yüzey görüntüsünü sağlayan bir mikroskopi yöntemidir. Çözünürlük ve kalite açısından örneğin yüzey topografyasına yönelik optik mikroskoptan çok daha iyi görüntüler sağlar. Genel olarak SEM, bir elektron tabancası ve vakumda çalışan bir çift elektromanyetik mercekten oluşur. Elektron tabancası tarafından üretilen elektronlar, SEM'de 1-40 keV aralığında enerji seviyelerine hızlandırılır. Daha sonra bu elektronlar, numune üzerindeki lensler tarafından odak elektron probu oluşturmak için kullanılır. Görüntü oluşturmak için, bir dedektör yüzeyden yansıyan elektronları toplar ve gözlemlenen elektronları analiz ederek taranan yüzey alanının bir görüntüsünü oluşturur. SEM'de genellikle iki tip

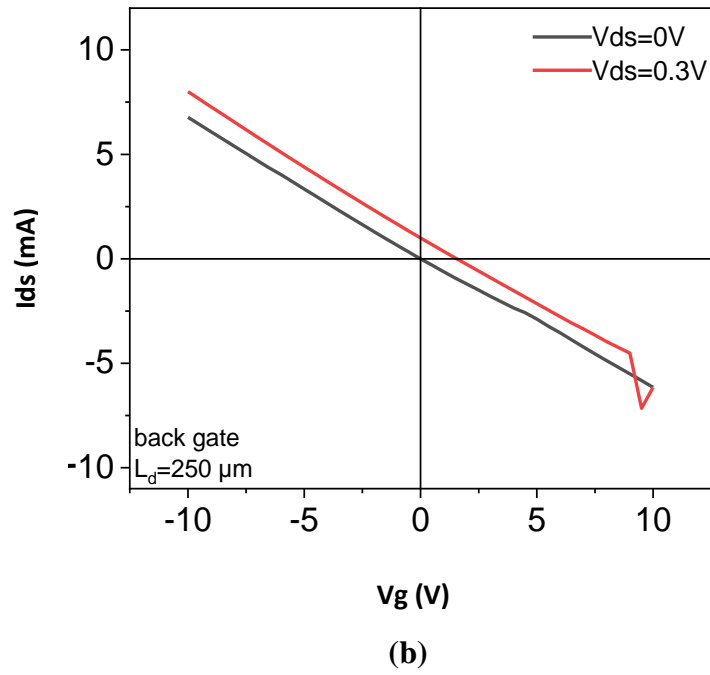
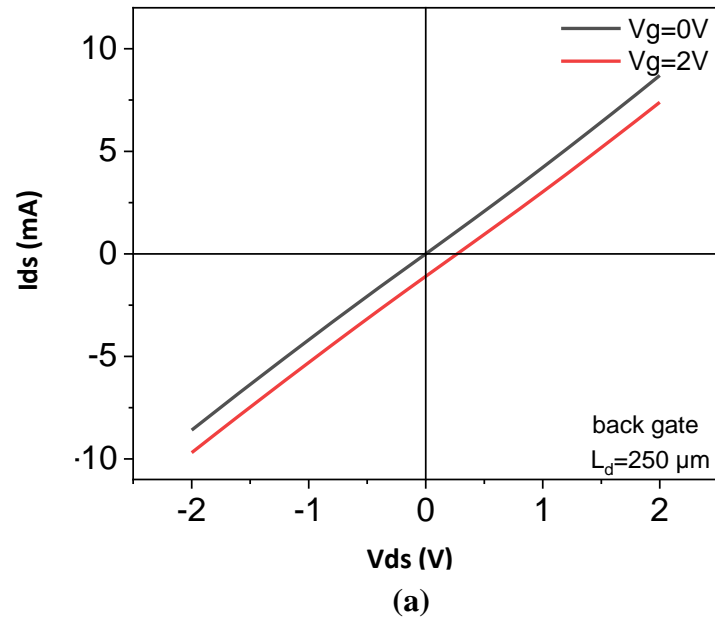
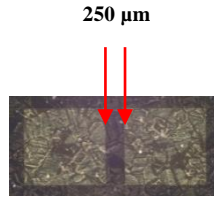
dedektör bulunur, geri saçılan elektron (BSE) ve ikincil elektron (SE). BSE, morfoloji ve topografi hakkında daha iyi bir görüntü verebilmesine rağmen, SE dedektörü düşük enerjili elektronları tespit etme yeteneğine sahiptir ve bu da daha yüksek büyütmede yüksek rezolüsyonlu görüntü sağlamasına olanak tanır.

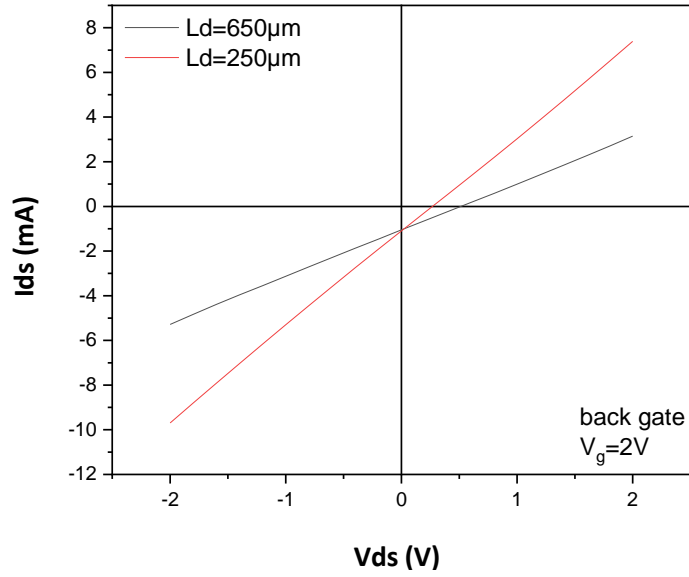
Şekil 4.35 ve Şekil 4.40'da elde edilen SEM ölçümleri, FH Aachen Üniversitesi INB Laboratuvarları'nda bulunan taramalı elektron mikroskobu (JSM-7800F, Jeol) kullanılarak incelenmiştir. Ölçümlerde Schottky tipi elektron kaynağı kullanıldı. Grafen transfer edildikten sonra alınan GFET SEM ölçümlerinde grafenin, sensör yüzeyini kaplayacak şekilde transfer edildiği gözlemlenmiştir.



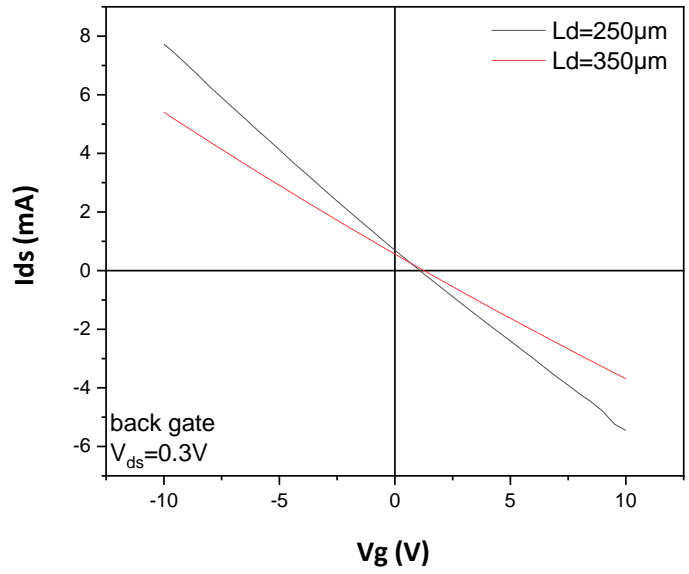
**Şekil 4.35:** 150 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensörün SEM görüntüsü a) Grafen transfer edilmeden önce, b) Grafen transfer edildikten sonra.

#### 4.1.4 Akım-Voltaj (I-V) Ölçüm Sonuçları





(c)



(d)

**Şekil 4.36:** 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensörlerinin transfer ve çıkış eğrileri a) 250 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V<sub>g</sub> değerlerindeki çıkış eğrisi, b) 250 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V<sub>ds</sub> değerlerinde transfer eğrisi, c) Farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin sabit V<sub>g</sub> değerindeki çıkış eğrisi d) Farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin sabit V<sub>ds</sub> değerindeki transfer eğrisi.

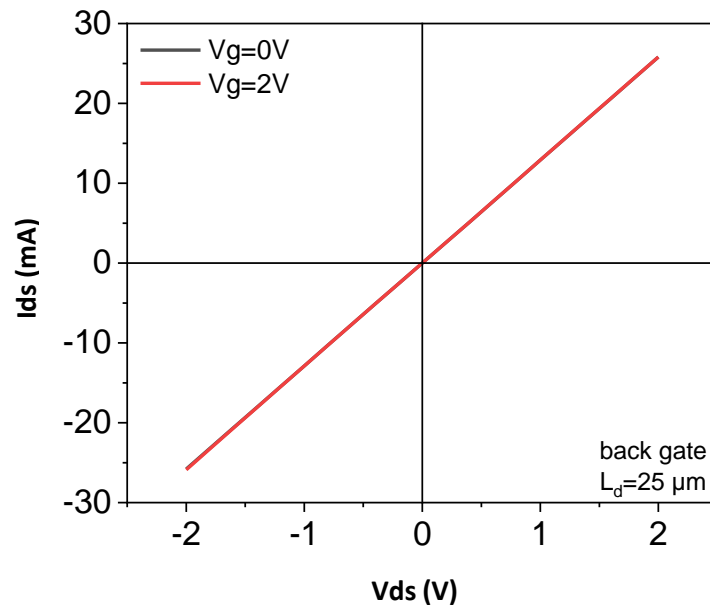
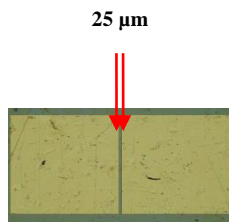
Şekil 4.36'de optik mikroskop görüntüsü verilen GFET'in elektriksel karakterizasyon sonuçları gösterilmektedir. Sonuçlara bakıldığında 250 µm kanal aralığına sahip GFET'e 0 V ve 2 V değerlerinde farklı sabit  $V_g$  uygulanmış ve -2 V ile 2 V aralığında değişen  $V_{ds}$  değerinin fonksiyonu olarak  $I_{ds}$  değeri ölçülmüştür. Ortaya çıkan her iki  $I_{ds}$  eğrisinde de akım değerinin arttığı gözlemlenmiştir.  $I_{ds}-V_{ds}$  karakteristiği lineer bir değişim göstermektedir. Bu davranış düşük  $V_{ds}$  değerlerinde GFET için tipik olarak gözlenen bir durumdur (Guo ve diğ. 2011).  $V_g$  sabitinin artmasıyla oluşan eğrilerin farkına bakıldığında gate potansiyelinin artmasıyla birlikte eğim sabit kalmıştır. Sensör p-tipi GFET olduğu için boşluk sayısı elektron sayısından fazladır; dolayısıyla, gate voltajının uygulanmasıyla iletkenlik azalır. Öte yandan negatif potansiyel yüzeye uygulandığında kanaldaki boşluk sayısı artar ve bu ise  $I_{ds}$  akım artışına sebep olur. (Kazuhiko ve diğ. 2015). Fakat bu grafiklerdeki eğimin sabit kalması ile değişmeyen iletim sensörün ortam şartlarında yarı iletken davranış gösterdiğini doğrulayamaz. Grafen yarı iletken olmadığı için standart alan etkili transistörlerde görülen saturasyon bölgesi bu grafiklerde görülmemektedir. Harici alan etkisiyle üzerindeki yükün düzenlenebildiği bir metaldir. İletim ve valans bandlarının çakışık olmasından dolayı standart bir transistör gibi açma-kapama (on-off) da yapamamaktadır.

Bu grafiğe tutarlı olarak aynı kanal aralığına sahip GFET'in transfer eğrisine bakıldığında 0 V ve 0.3 V değerlerinde farklı sabit  $V_{ds}$  uygulanmış ve -10 V ile 10 V arasında değişen  $V_g$  değerinin fonksiyonu olarak  $I_{ds}$  değeri ölçülmüştür. Ortaya çıkan her iki eğride de  $I_{ds}$  akım değerinin doğrusal olarak azaldığı gözlemlenmiştir. Fakat  $V_{ds}$  sabitlerinin değiştirilmesiyle  $I_{ds}$  eğrisinin eğimin sabit kalması, farklı  $V_{ds}$  değerlerinin  $V_g$ 'deki taşıyıcı hareketliliği üzerinde önemsiz bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Bu nedenle,  $V_g$ 'deki direnç değişikliğinden elektrik alan geçiş etkisinden kaynaklanan taşıyıcı yoğunluğundaki değişim sorumlu olabilir (Jung ve diğ. 2008). Safsızlıklardan kaynaklanan bu değişim sensöre p katkı etkisi göstermiştir.

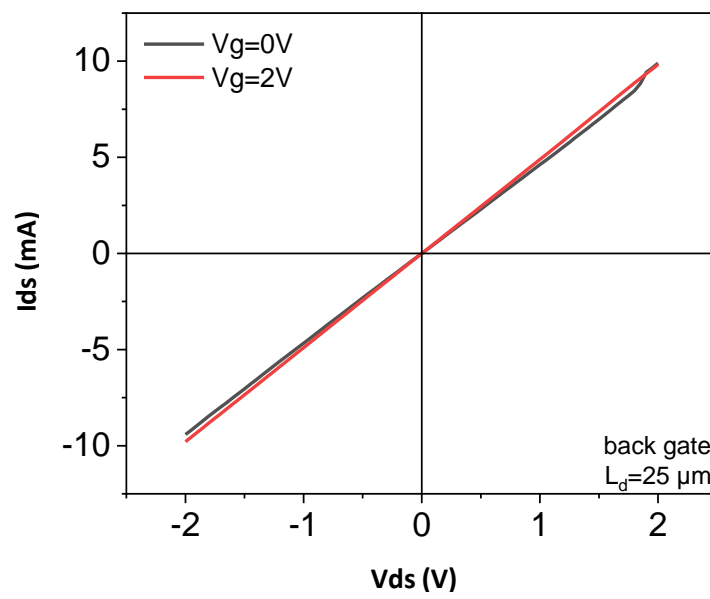
650 µm ve 250 µm kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin aynı sabit 2 V değerindeki gate potansiyelindeki çıkış eğrileri gösterilmektedir (Şekil 4.36.c). Kanal aralığının artması ile sensörün direnci artacağından dolayı 650 µm kanal aralığında ortağa çıkan  $I_{ds}$  akım eğrisindeki eğimin azaldığı gösterilmektedir. Sensörde elde

edilen  $I_{ds}$  değeri sensör kanal aralığına bağlıdır ve kanal aralığı yükseldikçe iletkenlik azalmaktadır.

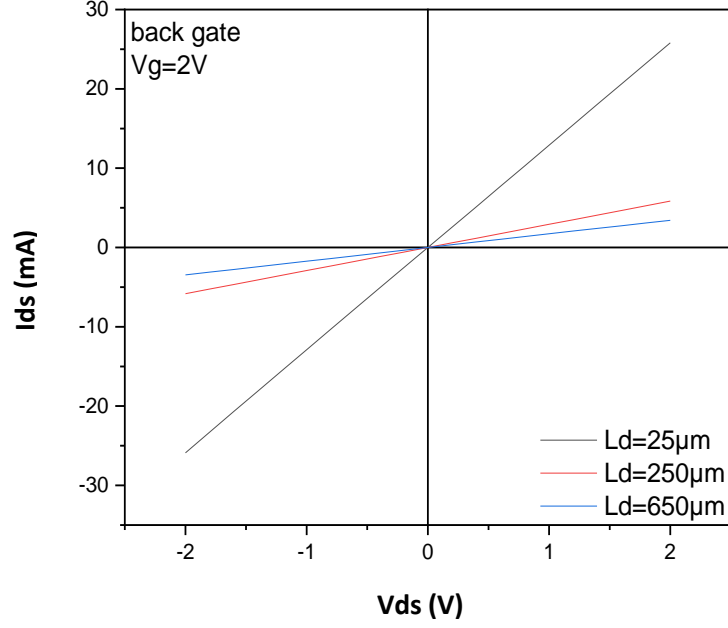
350  $\mu\text{m}$  ve 250  $\mu\text{m}$  kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin aynı sabit 0.3 V değerindeki  $V_{ds}$ 'de transfer eğrileri gösterilmektedir (Şekil 4.36.d). Transfer eğrisinde çıkış eğrisine tutarlı olarak -10 V'den 10 V değerine gate potansiyeli uygulandığında yüksek kanal aralığında  $I_{ds}$  akım değerinin daha düşük eğime sahip olduğu gözlemlenmektedir. İdeal grafenin FET ölçümünün, yükün nötr olduğu eşik voltajı değerinde noktası gate potansiyeli uygulanması ile  $V_g$ 'ye karşı  $I_{ds}$ 'nin ambipolar yapıya sahip bir eğri olması beklenir (Semenoff 1984; Avouris ve diğ. 2007). Her FET ölçümü için sıfır noktası akımlarının farkı, her bir grafenin kusur yoğunluğundaki veya kirlilik seviyesindeki farka atfedilebilirken, eşik değeri noktasındaki kayma ilk katkılamadan kaynaklanmaktadır. Şekilde transfer eğrilerine bakıldığında numuneler,  $O_2$  veya  $H_2O$  tarafından yapılan katkı nedeniyle güçlü p katkılanması gösterebilmektedir. Bu ise yüksek pozitif gate voltajı uygulanmasıyla anca eşik değerinin görülmesini sağlar. Optik mikroskop görüntüsünde gösterildiği gibi, PMMA ile transfer edilen grafen üzerinde bazı PMMA kalıntıları bulunabilir bu nedenle taşıyıcı hareketliliğini olumsuz etkiler.  $I_d$ - $V_{gs}$  eğrisinin sürekli olarak güçlü bir düşüş sergilemesi grafenin p katkılanması oluşturarak sensör cevabını etkilediğini göstermektedir (Ren ve diğ. 2012).



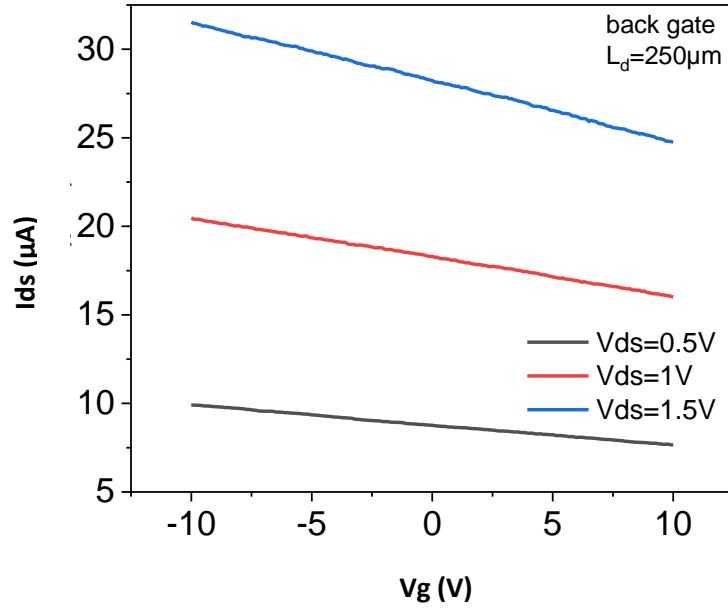
(a)



(b)



(c)



(d)

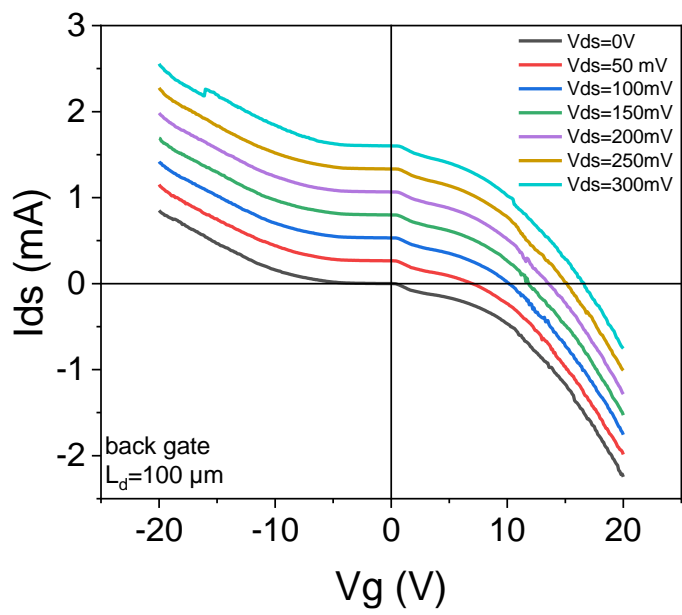
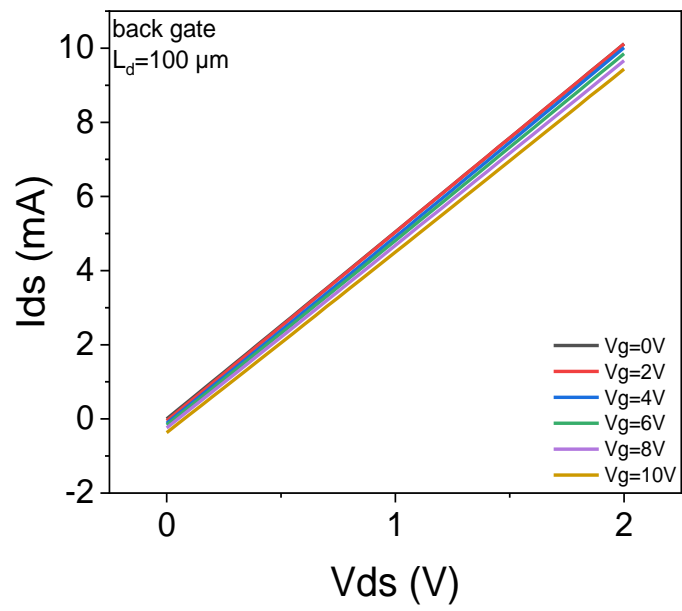
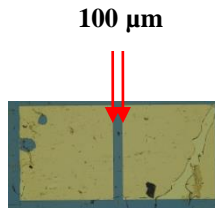
**Şekil 4.37:** 177 nm  $SiO_2$  kalınlığına sahip p-tipi GFET sensörlerinin transfer ve çıkış eğrileri a) 25  $\mu m$  kanal aralığına sahip GFET sensörünün farklı  $V_g$  değerlerindeki çıkış eğrisi, b) Al tabaka biriktirildikten sonra 25  $\mu m$  kanal aralığına sahip GFET sensörünün farklı  $V_g$  değerlerinde transfer eğrisi, c) farklı kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin sabit  $V_g$  değerindeki çıkış eğrisi d) 250  $\mu m$  kanal aralığına sahip GFET sensörünün farklı sabit  $V_{ds}$  değerlerindeki transfer eğrisi.



Şekil 4.37'de nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensörlerinin elektriksel sonuçlarına bakıldığında Şekil 4.36.a'da 25 µm kanal aralığına sahip GFET'e 0 V ve 2 V değerlerinde farklı sabit V<sub>g</sub> potansiyeli uygulanmıştır ve -2 V ile 2 V aralığında değişen V<sub>ds</sub> değerinin fonksiyonu olarak I<sub>ds</sub> değeri ölçülmüştür. Ortaya çıkan akım eğrilerinde gate voltajı etkisi görülmemiş fakat I<sub>ds</sub> değerinin V<sub>ds</sub> ile birlikte lineer bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Gate voltajı etkisini gösterebilmek adına sensör altına Al tabaka biriktirilmiş ve ölçümler tekrarlanmıştır. Şekil 4.37.b'de sonuçlara bakıldığında gate voltajı ile birlikte ortaya çıkan akım değerinin artışı nispeten gözlemlenmiştir. Fakat I<sub>ds</sub> değerleri Al tabaka biriktirildikten sonra yaklaşık 20 mA kadar azalmıştır. Akımın düşmesi Al tabaka biriktirilmesi esnasında grafen yüzeyinde meydana gelebilecek olan kusurlardan kaynaklı olabilir. Grafen kalitesindeki, yüzey adsorbatlarındaki ve kimyasal katkı maddelerindeki değişiklikler, hareketliliği etkiler (Heller ve diğ. 2007).

Şekil 4.37.c'de 650 µm, 250 µm ve 25 µm kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin aynı sabit 2 V değerindeki gate potansiyelindeki çıkış eğrileri gösterilmektedir. Çıkış eğrisinde azalan kanal aralığı ile birlikte iletimde artış olmuştur ve dolayısıyla sensör direncinin azaldığı gözlemlenmiştir.

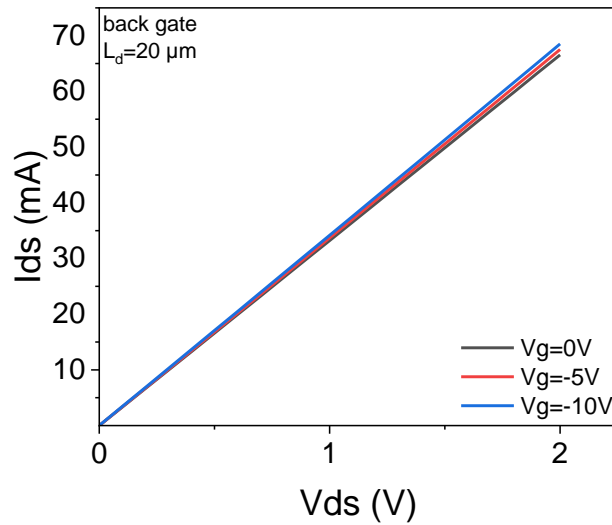
Şekil 4.37.d'de 250 µm kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin 0.5 V, 1 V ve 1.5 V değerlerindeki üç farklı sabit V<sub>ds</sub>'de transfer eğrileri gösterilmektedir. Transfer eğrisinde çıkış eğrisine tutarlı olarak -10 V değerinden 10 V değerine gate potansiyeli uygulandığında daha yüksek V<sub>ds</sub> değerinde sensör direncinin de azaldığı gözlemlenmiştir. Ortaya çıkan I-V eğrilerinden GFET'in açıkça p-tipi davranış gözlemlendiği görülmektedir (Park ve diğ. 2017)



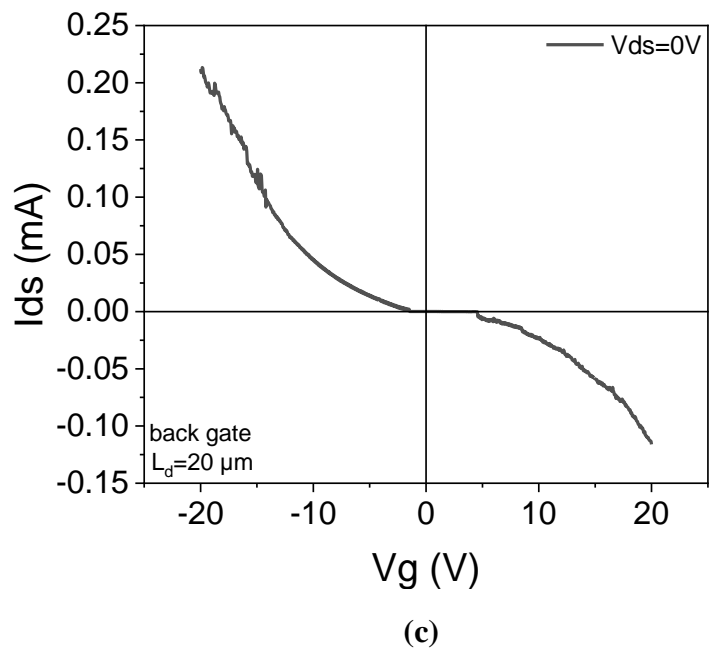
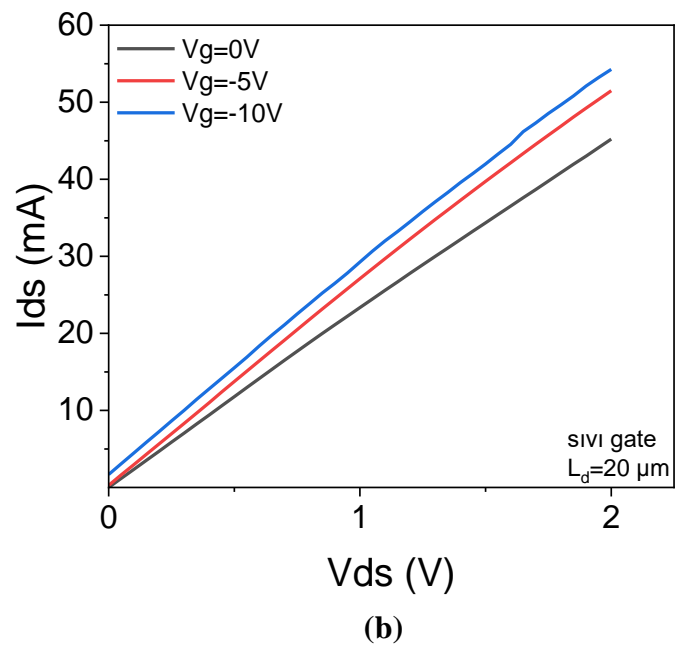
**Şekil 4.38:** 150 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip n-tipi GFET sensörlerinin transfer ve çıkış eğrileri a) 100 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V<sub>g</sub> değerlerindeki çıkış eğrisi, b) 100 µm kanal aralığına sahip GFET sensörün farklı V<sub>ds</sub> değerlerinde transfer eğrisi.

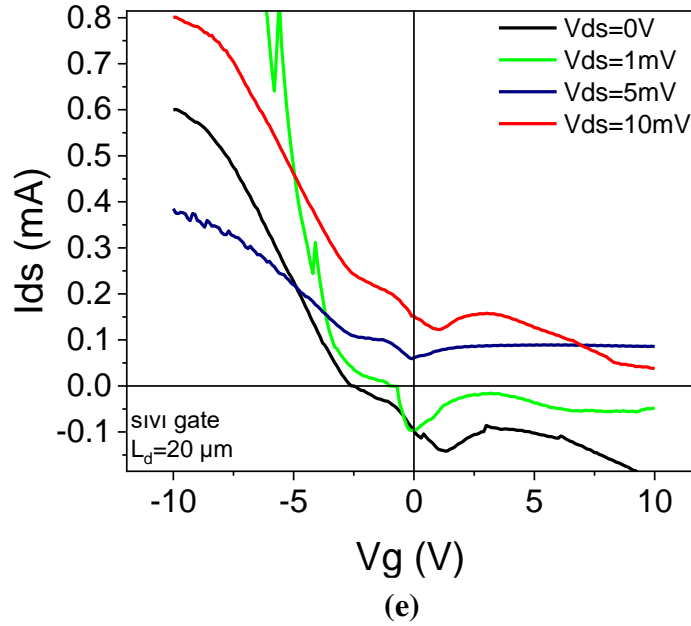
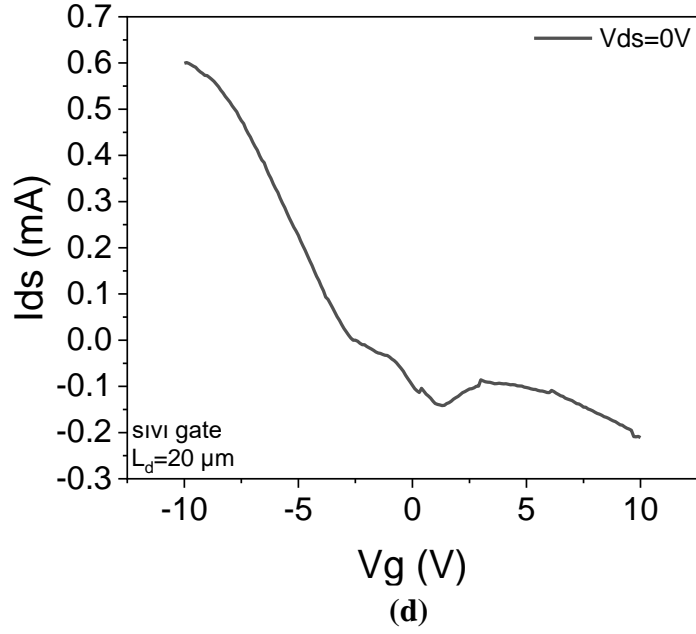
Şekil 4.38'de 150 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi GFET sensörlerinin elektriksel karakterizasyon sonuçları gösterilmektedir. Sonuçlara bakıldığında Şekil 4.38.a'da 100 µm kanal aralığına sahip GFET'e 0 V, 2 V, 4 V, 6 V, 8 V, 10 V değerlerinde farklı sabit V<sub>g</sub> potansiyeli uygulanmıştır ve 0 V ile 2 V aralığında değişen V<sub>ds</sub> değerinin fonksiyonu olarak I<sub>ds</sub> değeri ölçülmüştür. Ortaya çıkan I<sub>ds</sub> eğrilerinde V<sub>g</sub> etkisi hafifçe görülmüş ve V<sub>g</sub> değerinin artırılmasıyla sensör iletimi azalmıştır. Bunun nedeni grafen C atomlarının boşluk taşıyıcıların oluşturulmasına yol açan daha az değerlik elektronlu safsızlık atomları ile değiştirildiği varsayılabılır. Böylece değerlik bandına yakın bant aralığında bir alıcı enerji seviyesi oluşturularak p-tipi iletkenlik elde edilir.

Şekil 4.38.b'de 100 µm kanal aralıklarına sahip GFET sensörlerinin 0 V, 50 mV, 100 mV, 150 mV, 200 mV, 250 mV, 300 mV değerlerindeki farklı sabit V<sub>ds</sub>'de ortaya çıkan transfer eğrileri gösterilmektedir. Transfer eğrisinde çıkış eğrisine tutarlı olarak -20 V değeriden 20 V değerine gate potansiyeli uygulandığında daha yüksek V<sub>ds</sub> değerinde sensör direncinin de azaldığı gözlemlenmiştir.



(a)





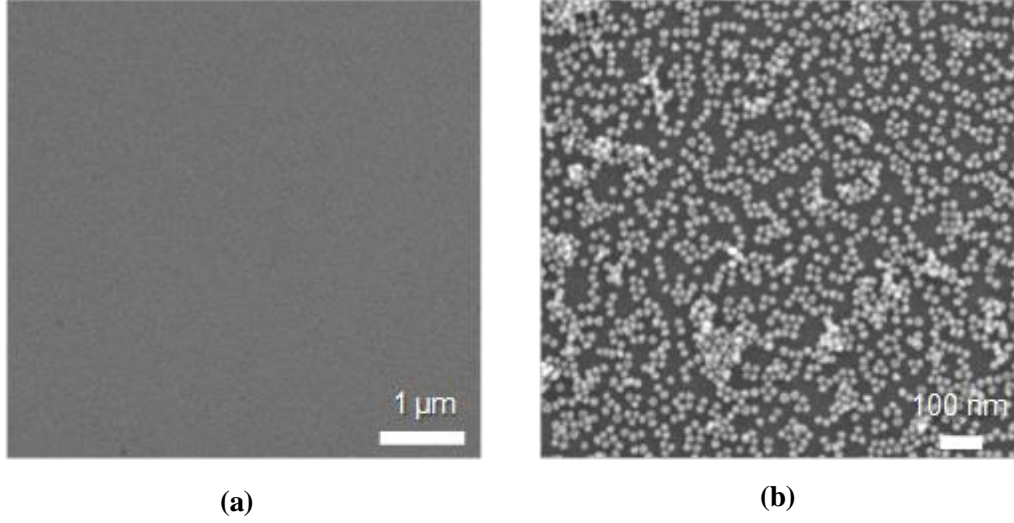
**Şekil 4.39:** 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün transfer ve çıkış eğrileri a) Farklı  $V_g$  değerlerindeki back gate çıkış eğrisi, b) Farklı  $V_g$  değerlerindeki sıvı gate çıkış eğrisi, c) Sabit  $V_{ds}=0V$ 'daki back gate transfer eğrisi, d) Sabit  $V_{ds}=0V$ 'daki sıvı gate transfer eğrisi, e) farklı  $V_{ds}$  değerlerindeki sıvı gate transfer eğrisi.

Şekil 4.39'de 270 nm SiO<sub>2</sub> kalınlığına sahip p-tipi interdigitated GFET sensörünün elektriksel karakterizasyon sonuçları gösterilmektedir. Sonuçlara bakıldığında Şekil 4.39.a'da 0 V, -5 V ve -10 V değerlerinde farklı sabit  $V_g$  potansiyeli back gate olarak uygulanmıştır ve 0 V ile 2 V aralığında değişen  $V_{ds}$  değerinin fonksiyonu olarak  $I_{ds}$  değeri ölçülmüştür. Ortaya çıkan  $I_{ds}$  eğrilerinde

$V_g$ 'nin azalmasıyla birlikte ortaya eğim artışı gözlemlenmiştir. Şekil 4.39.b'de ise eğrilerdeki eğim artışının sıvı gate olarak uygulanması nedeniyle sıvıdaki iyonların da uygulanan yüke etkisiyle birlikte daha fazla olduğu görülmektedir. Sıvı gate ile alınan ölçümlerde Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (PBS) kullanılmıştır. Böylece sadece kanalın altındaki grafen, çözeltideki yüklü türlere maruz kalmıştır. Bu alan yalnızca şarj modülasyonu nedeniyle katkılı hale gelir (Feng ve diğ. 2014, Baltazar ve diğ. 2012, Sun ve diğ. 2017). Bu etki, yalın grafen eşik noktasından farklı bir  $V_g$  değerinde  $I_{ds} - V_g$  eğrisinde ek bir minimum iletkenlik olarak gözlenmiştir. Bu minimum iletkenlik farkı, grafenin direncindeki değişiklik nedeniyle ortaya çıkar ve grafende kaynak ve drenaj arasında farklı dirençli iki bölge ile sonuçlanır. Bu iki direncin kombinasyonu, iki ayrı minimum olarak görülen iki  $I_{ds} - V_g$  eğrisinin üst üste binmesi olarak kendini gösterir. Çözeltideki yüklü türler grafeni doldurur, böylece kaplanmamış grafen p-katkılı kalır ve çözeltiliye maruz kalan grafen seçici olarak n-katkılıdır. Bu nedenle, kanalın altındaki grafen filmde daha yüksek bir elektron yoğunluğu indüklenir. PBS'ye maruz kalan grafenden kaynaklanan ek minimumun konumu, maruz kalmayan grafenin eşik değerinden çok daha düşüktür, bu da PBS'nin yüzeydeki negatif yüklerin taranması nedeniyle maruz kalan alanı n-doping ettiğini gösterir (Tsang ve diğ. 2019). Şekil 4.39.c'de ve Şekil 4.39.d'de 0 V sabit  $V_{ds}$ 'de sırasıyla back gate ve sıvı gate olarak transfer eğrileri gösterilmektedir. PBS'ye maruz kalan grafenden kaynaklanan eşik değeri açıkça grafikte görülebilmektedir. Şekil 4.39.e'de  $V_{ds}$  sabit olarak 0 V, 1 V, 5 V, 10 V değerlerinde tutularak -10 V ile 10 V aralığında değişen  $V_g$  değerinin fonksiyonu olarak  $I_{ds}$  değeri ölçülmüştür. Ortaya çıkan eğride eşik değeri noktalarının sıfıra yakın olduğu gözlemlenmektedir. Grafenin transfer edilmesinden sonra PMMA kalıntılarının tavlama işlemi yapılarak uzaklaştırılabilmesi sayesinde numunelerin tüm eşik değerleri, düşük bir katkılama seviyesini gösteren sıfıra yakın noktada yer alır (Li ve diğ. 2012).  $V_{ds}$  değerinin artmasıyla her eğri için akımın en az olduğu voltajdaki akım değeri de artmıştır. I-V eğrisinden yola çıkılarak sensörün p-tipi davranış sergilediğini gözlemlenmektedir (Chang ve diğ. 2017).

## 4.2 Kapasitif Elektrolit-Yalıtkan-Yarıiletken (EIS) Alan Etkili Transistör

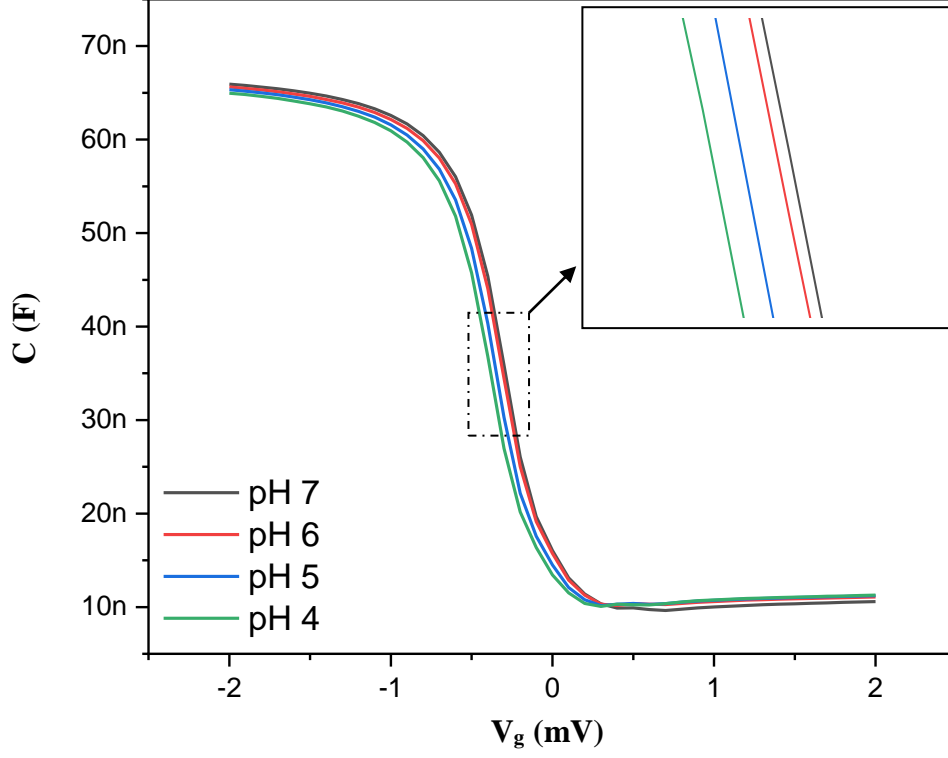
### 4.2.1 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)



**Şekil 4.40:** Kapasitif FET üzerine AuAOT immobilizasyonunun SEM görüntüsü a) AuAOT immobilizasyonundan önce, b) AuAOT immobilizasyonundan sonra.

Sensör yüzeyine AuAOT immobilizasyonundan sonra SEM ölçümü alınarak partiküllerin sensör yüzeyinde homojen bir şekilde dağılımının sağlandığı gözlemlendi.

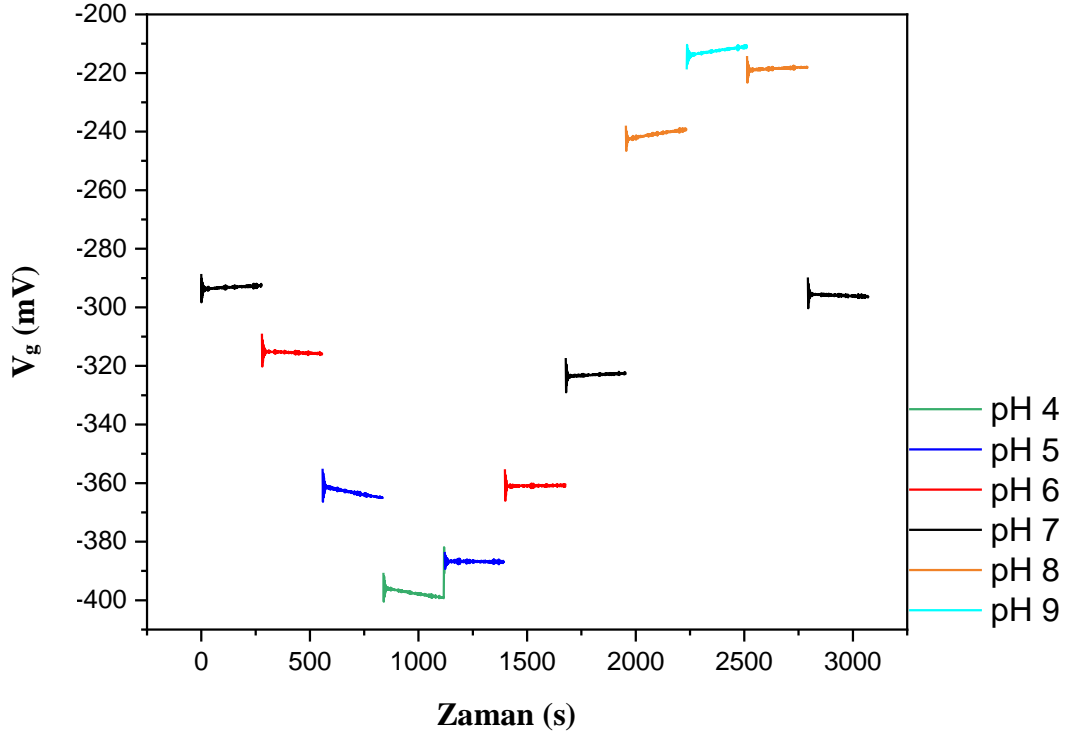
#### 4.2.2 Kapasitans-Voltaj (C-V) ve Sabit Kapasitans (ConCap) Ölçüm Sonuçları



**Şekil 4.41:** EIS sensörünün pH değerleri 4 ile 7 arasında değişen titrisol tampon çözeltileri için C-V eğrisi.

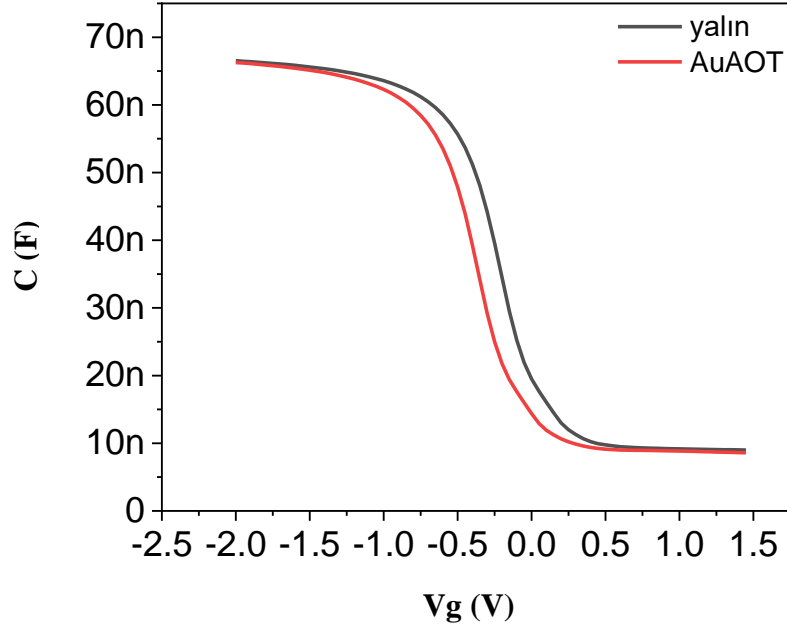
Şekil 4.41’de gösterilen kapasitans-voltaj (C-V) eğrisi sonucunda titrisol solüsyonunun pH değerindeki bir artış, tükenme tabakasının genişliğini azaltarak Si’deki tükenme kapasitansında bir artışa neden olmuştur. Bu artış sensörün toplam kapasitansını artırır ve bunun sonucunda C-V eğrisinde daha pozitif bir gate voltajına doğru kayma gözlemlenmiştir.





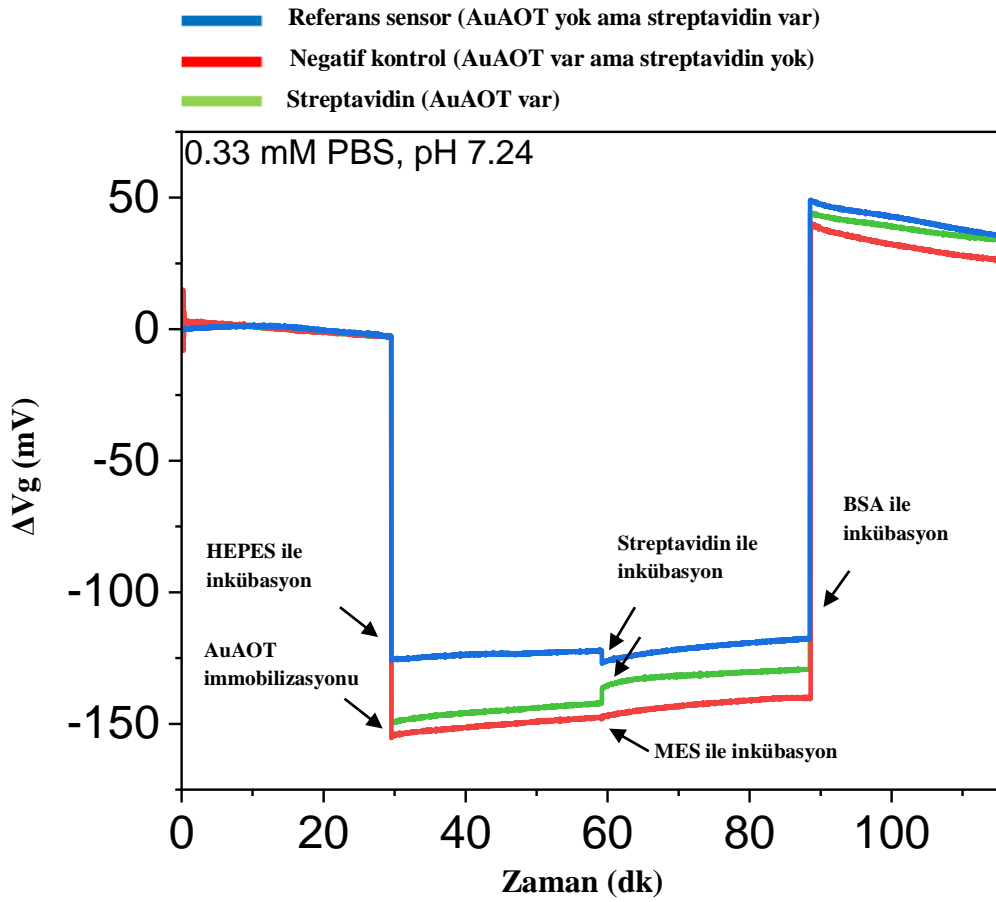
**Şekil 4.42:** EIS sensörünün pH değerleri 4 ile 9 arasında değişen titrisol tampon çözeltileri için ConCap eğrisi.

Şekil 4.42’de verilen sabit kapasitans (ConCap) ölçümü sonucu incelendiğinde farklı pH değerlerinde titrisol solüsyonlar kullanılarak 5 dakikalık sürelerde art arda kesintili ölçümler alınmıştır. 300 s ölçümlerinden elde edilen farklı titrisol tampon çözeltilerindeki uç noktalar, doğrusal olarak fit edilerek sensörün pH duyarlılığı ideal aralık olarak belirtilen  $42 \pm 4$  mV/pH olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak, immobilizasyon deneyleri için EIS sensörlerinin kullanılabilirliği doğrulanmıştır (Poghossian ve Schöning 2020).



**Şekil 4.43:** EIS sensörünün AuAOT'un immobilizasyonundan önce ve sonrasında değişen C-V eğrisi.

Şekil 4.43'de yer alan 0.33 mM PBS (pH 7.24) solüsyonunda AuAOT'nin immobilizasyonundan önce ve sonra kapasitans-voltaj (C-V) ölçümü sonucunda parçacıklar pozitif yüklü olduğundan işlemten sonra  $V_g$  değerinin daha negatife doğru kaydığı gözlemlenmiştir (Karschuck ve diğ. 2021).



**Şekil 4.44:** EIS sensöründe AuAOT'ların (yeşil ve kırmızı renkli çizgiler) ve streptavidin'in (mavi ve yeşil renkli çizgiler) immobilizasyonu sonrasındaki sinyal değişimini gösteren ConCap eğrileri. Kırmızı renkli çizgi, negatif kontrolü (streptavidin yok) temsil ederken, yeşil (AuAOT var) ve mavi- (AuAOT yok) renkli çizgi, streptavidin'in sinyal üzerinde sırasıyla pozitif ve negatif bir kayma olarak etkisini göstermektedir.

Şekil 4.44'de yer alan ConCap ölçümleri sırasında 0.33 mM PBS (pH 7.24) solüsyonu kullanılmıştır. Her deneyden sonra 30 dakikalık sürelerde art arda kesintili ölçümler alınmıştır. İlk olarak sensörler (negatif kontrol, streptavidin) üzerine AuAOT immobilizasyonu yapıldıktan sonra ConCap ölçümüne bakıldığında AuAOT pozitif yüklü olduğundan immobilizasyondan sonra  $V_g$  değerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Sensör yüzeyine AuAOT'nin immobilizasyonundan sonra streptavidinin eklenmesiyle streptavidinin nötr pH değerinde sahip olduğu negatif yük sayesinde AuAOT yüzeyine bağlandığında referans sensöre göre daha pozitif sinyal etkisi oluşturarak yükselen  $V_g$  değeri gözlemlenmiştir (Lowe ve diğ. 2017). Yüzeydeki spesifik olmayan bağlanma bölgelerini bloklamak için ardından BSA

kullanılmıştır ve sensörlerdeki sinyal değişim farkı aynı kalarak hala yüzey üzerinde AuAOT ve streptavidinin oldukları doğrulanmış ve BSA'nın nötr pH değerinde sahip olduğu negatif yük etkisi sinyalde pozitif kayma olarak gözlemlenmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında ferritin tayinine yönelik grafen alan etkili biyosensör platformu ve kapasitif EIS alan etkili transistör biyosensör platformu geliştirilmesi amaçlanmıştır. GFET platform tasarımında kanal malzemesi olarak kullanılan grafen son derece yüksek elektriksel iletkenliğe ve ambipolar transfer özelliklere sahip olması nedeniyle, yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip bir biyosensör platformu geliştirilmesi ve kapasitif EIS alan etkili transistör biyosensör platformunda nanopartiküllerin kullanılması ile biyosensör yüzey modifikasyonu üzerine çalışılması amaçlanmıştır.

Grafen CVD yöntemiyle tek tabakalı olarak geniş yüzey alanına sahip parçalar halinde başarılı bir şekilde üretilmiştir. Fotolitografi tekniği ile farklı kanal uzunluklarına ve farklı tip ölçüm teknikleriyle ölçülebilecek yapılarda geliştirilen alan etkili transistörlerin üzerine grafen, sensör yüzeyinde geniş alana yayılacak şekilde santimetre boyutlarında transfer edilebilmiş ve farklı kanal aralıklarına sahip grafen alan etkili transistör yapıları oluşturulmuştur. Oluşturulan GFET sensör yapıları n-tipi ve p-tipi katkılamasına, uygulanan harici alanın taşıyıcı mobilitesi ve iletme etkisine, elektrotların kanal genişliğine ve ölçüm alınan kontak tipine bağlı olarak elektriksel karakterizasyon ile analiz edilmiştir. Çevresel etmenlere duyarlı olan GFET sensör yapılarında grafenin p-tipi katkılı olduğu ve sensör cevabını bu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. İleriki çalışmalarda grafenin etching sürecinde amonyum persülfat gibi farklı kimyasallar kullanılması ve tavlama parametrelerin değiştirilmesi ile sensör analizleri yarı iletken cevabı yönünde iyileştirilerek analiz edilebilir. Grafen üzerinden elektriksel ölçümlerin alınması sırasında kontak alınan metal elektrotların grafendeki taşıyıcı iletimi üzerine etkisi olduğundan dolayı bu oluşan katkılama ile sensör cevabı etkilenmektedir. Farklı metaller kullanılarak oluşturulabilecek yeni elektrot desenlerinin grafenin elektriksel özellikleri üzerine etkisi incelenerek sensör cevabı iyileştirilebilir.

Kapasitif EIS alan etkili transistör platformu ilk olarak farklı pH değerlerindeki titrisol solüsyonları ile elektrokimyasal olarak karakterize edilmiş ve çalıştığı tespit edilmiştir. Çalışan sensörlerin yüzey modifikasyon çalışmaları için ilk

olarak sensör yüzeyine başarılı bir şekilde AuAOT immobilizasyon edilmiş ve hem sensörün elektrokimyasal karakterizasyonu hem de sensör yüzeyinin SEM ile yapısal karakterizasyonu yapılarak AuAOT immobilizasyonu doğrulanmıştır. Daha sonra sensör yüzeyindeki nanopartiküllere streptavidin bağlanarak ardından BSA inkübasyonu ile bloklama yapılmış ve sensörün elektrokimyasal karakterizasyonu sırasında sinyale olan etkileri incelenmiştir. İleriki çalışmalarda streptavidin üzerine antikor bağlantısının gerçekleştirilerek ferritin tespiti üzerine antijen-antikor afinite esaslı çalışılabilecek bir kapasitif EIS FET biyosensör platformu oluşturulacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

Allen, B. L., Kichambare, P. D., Star, A., “Carbon Nanotube Field-Effect-Transistor-Based Biosensors”, *Adv. Mater.*, 19, 1439–1451, (2007).

An, J. H., Park, S. J., Kwon, O. S., Bae, J., Jang, J., “High-performance flexible graphene aptasensor for mercury detection in mussels”, *ACS Nano*, 7, 10563–10571, (2013).

Avouris, P., Chen, Z., Perebeinos, V., “Carbon-based electronics”, *Nat.Nanotechnol.*, 2, 605 (2007).

Aydın, E.B., “Highly sensitive impedimetric immunosensor for determination of interleukin 6 as a cancer biomarker by using conjugated polymer containing epoxy side groups modified disposable ITO electrode”, *Talanta*, 215, (2020).

Baltazar, J. Sojoudi, H., Paniagua, S. A., Kowalik, J., Marder, S. R., Tolbert, L. M., Graham, S., Henderson, C. L., “Facile formation of graphene P-N junctions using self-assembled monolayers”, *J. Phys. Chem. C*, 116, 19095–19103, (2012).

Banszerus, L., Schmitz, M., Engels, S., Dauber, J., Oellers, M., Haupt, F., Watanabe, K., Taniguchi, T., Beschoten, B. & Stampfer, C. “Ultra-high-mobility graphene devices from chemical vapor deposition on reusable copper”, *Sci. Adv.*, 1, (2015).

Bouilly, D., Hon, J., Daly, N. S., Trocchia, S., Vernick, S., Yu, J., Warren, S., Wu, Y., Gonzalez, R. L., Shepard, K. L., Nuckolls, C., “Single-Molecule Reaction Chemistry in Patterned Nanowells”, *Nano Lett.*, 16, 4679–4685, (2016).

Brown, M. A., Crosser, M. S., Leyden, M. R., Qi, Y., Minot, E. D., “Measurement of high carrier mobility in graphene in an aqueous electrolyte environment”, *Appl. Phys. Lett.*, 109, 093104, (2016).

Campos, R., Borne, J., Guerreiro, J. R., Machado, G., Cerqueira, M. F., Petrovykh, D. Y., Alpuim, P., “Attomolar Label-Free Detection of DNA

Hybridization with Electrolyte-Gated Graphene Field-Effect Transistors”, *ACS Sens.*, 4, 286–293, (2019).

Chakraborty, A., Tibarewala, D.N., Barui, A., “Impedance-based biosensors”, *Bioelectron. Med. Devices*, Woodhead Publishing, 97–122, (2019).

Champlain, J. G., “A first principles theoretical examination of graphene-based field effect transistors”, *J. Appl. Phys.*, 109, 084515, (2011).

Chan, C., Shi, J., Fan, Y., Yang, M., “A microfluidic flow-through chip integrated with reduced graphene oxide transistor for influenza virus gene detection”, *Sens. Actuators, B*, 251, 927–933, (2017).

Chen, B., Huang, H., Ma, X., Huang, L., Zhang, Z., Peng, L. –M. “How good can CVD-grown monolayer graphene be?”, *Nanoscale*, 6, 15255–15261, (2014).

Chen, D., Feng, H., Li, J., “Graphene oxide: Preparation, functionalization, and electrochemical applications”, *Chem Rev.*, 112(11), 6027–53, (2012).

Chen, F., Qing, Q., Xia, J., and Tao, N., “Graphene Field-Effect Transistors: Electrochemical Gating, Interfacial Capacitance and Biosensing Applications”, *Chem.-Asian J.*, 5, 2144–2153, (2010).

Chen, X., Liu, Y., Fang, X., Li, Z., Pu, H., Chang, J., Chen, J., Mao, S., “Ultrasensitive antibiotic sensing using aptamer/graphene-based field-effect transistors”, *Biosens. Bioelectron.*, 126, 664–671, (2019).

Chen, Y., Michael, Z. P., Kotchey, G. P., Zhao, Y., Star, A., “Electronic detection of bacteria using holey reduced graphene oxide”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 6, 3805–3810, (2014).

Choi, Y., Moody, I. S., Sims, P. C., Hunt, S. R., Corso, B. L., Perez, I., Weiss, G. A., Collins, P. G., “Single-molecule lysozyme dynamics monitored by an electronic circuit”, *Science*, 335, 319–324, (2012).

Chorsi, M.T., Curry, E.J., Chorsi, H.T., Das, R., Baroody, J., Purohit, P.K., Ilies, H., Nguyen, T.D., “Piezoelectric biomaterials for sensors and actuators”, *Adv. Mater.*, 31, (2019).

Clark Jr, L. C., Lyons, C., “Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery”, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 105, 20-45, (1962).



Clark, L.C., “Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions”, *Transactions American Society for Artificial Internal Organs*, 2,41, (1956).

Colton, J. S., Erickson, S. D., Smith, T. J., Watt, R. K., ”Sensitive detection of surface- and size-dependent direct and indirect band gap transitions in ferritin”, *Nanotechnology*, 25, 13, (2014).

Cordeiro, T.A.R., Gonçalves, M.V.C, Franco, D.L., Reis, A.B., Martins, H.R., Ferreira, L.F., “Label-free electrochemical impedance immunosensor based on modified screen-printed gold electrodes for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis”, *Talanta*, 195, 327–332, (2019).

Currie, L.A., “Nomenclature in Evaluation of Analytical Methods Including Detection and Quantification Capabilities”, *Analytica Chimica Acta*, 391,2, (1999).

Dadoun, S., “Iron deficiency”, *Prat. en Anesth. Reanim.*, 16, 2, 94–101, (2012).

Ding, J., Qin, W., “Recent advances in potentiometric biosensors”, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 124, 115803, (2020).

Fakih, I., Mahvash, F., Siaj, M., and Szkopek, T., “Sensitive Precise pH Measurement with Large-Area Graphene Field-Effect Transistors at the Quantum-Capacitance Limit”, *Phys. Rev. Appl.*, 8, 044022, (2017).

Farid, S., Meshik, X., Choi, M., Mukherjee, S., Lan, Y., Parikh, D., Poduri, S., Baterdene, U., Huang, C. E., Wang, Y. Y., Burke, P., Dutta, M., Strocio, M. A., “Detection of Interferon gamma using graphene and aptamer based FET-like electrochemical biosensor”, *Biosens. Bioelectron.*, 71, 294–299, (2015).

Feng, T., Xie, D., Xu, J., Zhao, H., Li, G., Ren, T., Zhu, H., “Back-gate graphene field-effect transistors with double conductance minima”, *Carbon N. Y.*, 79, 363–368, (2014).

Freerks, L., Papadatou Soulou, E., Batchelor, H., Klein, S., “A review of GI conditions critical to oral drug absorption in malnourished children”, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 137, 9–22, (2019).

Fu, W., Jiang, L., Geest, E. P. v., Lima, L. M. C., Schneider, G. F., “Sensing at the surface of graphene field-effect transistors”, *Adv. Mater.*, 29, 1603610, (2017).

Gao, Z., Xia, H., Zauberman, J., Tomaiuolo, M., Ping, J., Zhang, Q., Ducos, P., Ye, H., Wang, S., Yang, X., Lubna, F., Luo, Z., Ren, L., Johnson, A. T. C., “Detection of Sub-fM DNA with Target Recycling and Self-Assembly Amplification on Graphene Field-Effect Biosensors”, *Nano Lett.*, 18, 3509–3515, (2018).

Garzón, V., Pinacho, D.G., Bustos, R.H., Garzón, G., Bustamante, S., “Optical biosensors for therapeutic drug monitoring”, *Biosensors*, 9, 132, (2019).

Gebbie, M.A., Smith, A.M., Dobbs, H.A., Lee, A., Warr, G.G., Banquy, X., Valtiner, M., Rutland, M.W., Israelachvili, J.N., Perkin, S., Atkin, R., “Long range electrostatic forces in ionic liquids”, *Chem. Commun.*, 53, 1214–1224, (2017).

German, N., Ramanavicius, A., Ramanaviciene, A., “Amperometric glucose biosensor based on electrochemically deposited gold nanoparticles covered by polypyrrole”, *Electroanalysis*, 29, 1267–1277, (2017).

Goode, J.A., Rushworth, J.V.H., Millner, P.A., “Biosensor regeneration: a review of common techniques and outcomes”, *Langmuir*, 31, 6267–6276, (2015).

Green, N. S., Norton, M. L., “Interactions of DNA with graphene and sensing applications of graphene field-effect transistor devices: a review”, *Anal. Chim. Acta*, 853, 127–142, (2015).

Guo, S. R. Lin, J., Penchev, M., Yengel, E., Ghazinejad, M., Ozkan, C.S., Ozkan, M., “Label free DNA detection using large area graphene based field effect transistor biosensors”, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 11, 5258–5263, (2011).

Hajian, R., Balderston, S., Tran, T., deBoer, T., Etienne, J., Sandhu, M., Wauford, N. A., Chung, J. -Y., Nokes, J., Athaiya, M., Paredes, J., Peytavi, R., Goldsmith, B., Murthy, N., Conboy, I. M., Aran, K., “Detection of unamplified target genes via CRISPR–Cas9 immobilized on a graphene field-effect transistor”, *Nat. Biomed. Eng.*, 3, 427–437, (2019).

Hao, Y., Wang, Y., Wang, L., Ni, Z., Wang, Z., Wang, R., Koo, C. K., Shen, Z., Thong, J. T. L., “Probing layer number and stacking order of few-layer graphene by Raman spectroscopy”, *Small*, 6, 195, (2010).

He, D. and Marles-Wright, J., “Ferritin family proteins and their use in bionanotechnology”, *New Biotechnol.*, 32, (2015).

Heller, I., Janssens, A. M., Männik, J., Minot, E. D., Lemay, S. G., Dekker, C., “Identifying the Mechanism of Biosensing with Carbon Nanotube Transistors”, *Nano Lett.*, 8, 591–595, (2007).

Hoare, R. J., Harrison, P. M. and Hoy, T. G., ”Structure of horse-spleen apoferritin at 6 Å resolution”, *Nature*, 255(5510), 53–654. (1975).

Hou, G., Zhang, L., Ng, V., Wu, Z., Schulz, M., “Review of Recent Advances in Carbon Nanotube Biosensors Based on Field-Effect Transistors”, *Nano LIFE*, 06, 1642006, (2016).

Huang, X. -M., Liu, L. -Z., Zhou, S., and Zhao, J. -J., “Physical properties and device applications of graphene oxide”, *Front. Phys.*, 15, 33301, (2020).

Huang, Y., Dong, X., Liu, Y., Li, L. -J., and Chen, P., “Graphene-based biosensors for detection of bacteria and their metabolic activities”, *J. Mater. Chem.*, 21, 12358–12362, (2011).

Islam, S., Shukla, S., Bajpai, V. K., Han, Y. -K., Huh, Y. S., Ghosh, A., Gandhi, S., “Microfluidic-based graphene field effect transistor for femtomolar detection of chlorpyrifos”, *Sci. Rep.*, 9, 1–7, (2019).

Jeffree, A.I., Karman, S., Ibrahim, S., Karim, M.S.A., Rozali, S., “Biosensors approach for lung cancer diagnosis a review”, in: A.P.P.A. Majeed, J.A. Mat-Jizat, M.H.A. Has- san, Z. Taha, H.L. Choi, J. Kim (Eds.), *RITA 2018*, Springer, Singapore, 425–435, (2019).

Jia, R. X., Ho, J., Nezhich, D., Son, H., Bulovic, V., Dresselhaus, M. S., Kong, J., “Large Area, Few-Layer Graphene Films on Arbitrary Substrates by Chemical Vapor Deposition”, *Nano Lett.*, 9, 30, (2009).

Jiang, S., Cheng, R., Wang, X., Xue, T., Liu, Y., Nel, A., Huang, Y., Duan, X., “Efficient solar water splitting by enhanced charge separation in a bismuth vanadate-silicon tandem photoelectrode”, *Nat. Commun.*, 4, 1–7, (2013).

Jung, I., Dikin, D. A., Piner, R. D. & Ruoff, R. S., “Tunable electrical conductivity of individual graphene oxide sheets reduced at "low" temperatures”, *Nano Lett.*, 8, 4283–4287, (2008).

Karschuck, T., Kaulen, C., Poghossian, A., Wagner, P. H., Schöning, M. J., “Gold nanoparticle-modified capacitive field-effect sensors: Studying the surface density of nanoparticles and coupling of charged polyelectrolyte macromolecules”, *Electrochemical Science Advances*, e2100179, (2021).

Kazuhiko, M., Yasuhide, O., Kenzo, M., “Utilizing research into electrical double layers as a basis for the development of label-free biosensors based on nanomaterial transistors”, *Nanobiosens. Dis. Diagnosis*, 5, 1–13, (2015).

Kergoat, L., Piro, B., Berggren, M., Pham, M. -C., Yassar, A., and Horowitz, G., “DNA detection with a water-gated organic field-effect transistor”, *Org. Electron.*, 13, 1–6, (2012).

Kim, D. H., Oh, G., Park, W. H., Jeon, D. C., Lim, K. M., Kim, H. J., Jang, B. K., Song, K. S., “Detection of Alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma Patient Plasma with Graphene Field-Effect Transistor”, *Sensors*, 18(11), 4032, (2018).

Kim, D. J., Park, H. C., Sohn, I. Y., Jung, J. H., Yoon, O. J., Park, J. S., Yoon, M. Y., Lee, N.-E., “Electrical graphene aptasensor for ultra-sensitive detection of anthrax toxin with amplified signal transduction”, *Small*, 9, 3352–3360, (2013).

Kim, D. -J., Sohn, I. Y., Jung, J.-H., Yoon, O. J., Lee, N. E., and Park, J.-S., “Reduced graphene oxide field-effect transistor for label-free femtomolar protein detection”, *Biosens. Bioelectron.*, 41, 621–626, (2013).

Kim, K. S., Zhao, Y., Jang, H., Lee, S. Y., Kim, J. M., Kim, K. S., J.-H. Ahn, P. Kim, J.-Y. Choi and B. H. Hong , “Large-scale pattern growth of graphene films for stretchable transparent electrodes”, *Nature*, 457 , 706, (2009).

Knovich, M. A., Storey, J. A., Coffman, L. G., Torti, S. V., Torti, F. M., ”Ferritin for the clinician”, *Blood Reviews*, 23(3), 95–104, (2009).

Kuku-Shittu, O., Onabanjo, O., Fadare, O., Oyeyemi, M., “Child Malnutrition in Nigeria: Evidence from Kwara State; International Food Policy Research Institute Washington, DC” USA, (2016).

Kwong Hong Tsang, D., Lieberthal, T. J., Watts, C., Dunlop, I. E., Ramadan, S., del Rio Hernandez, A. E., Klein, N., “Chemically Functionalised Graphene FET Biosensor for the Label-free Sensing of Exosomes”, *Sci. Rep.*, 9, 1–10, (2019).

Labban, N., Hughes, L., Wayu, M., Pollock, J., Leopold, M., “MON-182 adaptable am- perometric biosensor platforms for the diagnosis of endocrine disorders”, *J. Endocr. Soc.*, 3, (2019).

Lee, C., Wei, X. D., Kysar, J. W. & Hone, J., “Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene”, *Science*, 321, 385-388, (2008).

Lee, S., Aranyosi, A. J., Wong, M. D., Hong, J. H., Lowe, J., Chan, C., Garlock, D., Shaw, S., Beattie, P.D., Kratochvil, Z.F., et al., “Flexible optoelectronics enabled microfluidics systems with cloud connectivity for point-of-care micronutrient analysis”, *Biosens. Bioelectron.*, 78, 290–299, (2016).

Lerner, M. B., Matsunaga, F., Han, G. H., Hong, S. J., Xi, J., Crook, A., Perez-Aguilar, J. M., Park, Y. W., Saven, J. G., Liu, R., Johnson, A. T. C., “Scalable Production of Highly Sensitive Nanosensors Based on Graphene Functionalized with a Designed G Protein-Coupled Receptor”, *Nano Lett.*, 14, 2709–2714, (2014).

Li, P., Liu, B., Zhang, D., Sun, Y., Liu, J., “Graphene field-effect transistors with tunable sensitivity for high performance Hg (II) sensing”, *Appl. Phys. Lett.*, 109, 153101, (2016).

Li, U., Hao, Y., Wu, Y., Chen, S., Wu, Q., Piner, R.D., Ruoff, R. S., “An Improved method for transferring Graphene Grown By Chemical Vapor Deposition, *NANO: Brief Reports and Reviews*, 7, 1, 1150001, (2012).

Li, X., Cai, W., An, J., Kim, S., Nah, J., Yang, D., Piner, R., Velamakanni, A., Jung, I., Tutuc, E., Banerjee, S. K., Colombo, L., Ruoff, R. S., “Large-area synthesis of high-quality and uniform graphene films on copper foils”, *Science*, 324, 1312, (2009).

Li, Y., Wang, C., Zhu, Y., Zhou, X., Xiang, Y., He, M., Zeng, S., “Fully integrated graphene electronic biosensor for label-free detection of lead (II) ion based on G-quadruplex structure-switching”, *Biosens. Bioelectron.*, 89, 758–763, (2017).

Lima, A. B., Ferreira, L.F., Barbosa, S.L., Gil, E. S., da Silva, R.A.B., dos Santos, W.T.P., “Selective determination of verapamil in pharmaceuticals and urine using a boron-doped diamond electrode coupled to flow injection analysis with multiple pulse amperometric detection”, *Electroanalysis*, 30, 1880–1885, (2018).

Liu, F., Kim, Y. H., Cheon, D. S., Seo, T. S., “Micropatterned reduced graphene oxide based field-effect transistor for real-time virus detection”, *Sens. Actuators, B*, 186, 252–257, (2013).

Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C., Peyrin-Biroulet, L., “Iron deficiency anaemia”, *Lancet*, 387, 907–916, (2015).

Lowe, B. M., Sun, K., Zeimpekis, I., Skylaris, C-K., Green, N. G. “Field-effect sensors – from pH sensing to biosensing: sensitivity enhancement using streptavidin–biotin as a model system”, *Analyst*, 142, 4173-4200, (2017).

Lozo, B., “Early Iron Deficiency Has Brain and Behavior Effects Consistent with Dopaminergic Dysfunction”, *J. Nutr.*, 141, 740S–746S, (2011).

Maehashi, K., Sofue, Y., Okamoto, S., Ohno, Y., Inoue, K., Matsumoto, K., “Selective ion sensors based on ionophore-modified graphene field-effect transistors”, *Sens. Actuators, B: Chemical*, 187, 45–49, (2013).

Manawi, Y. M., Ihsanullah, Samara, A., Al-Ansari, T., Atieh, M. A., “A review of carbon nanomaterials synthesis via the chemical vapor deposition (CVD) method”, *Materials (Basel)*, 11(5), (2018).

Mao, S., Lu, G., Yu, K., Bo, Z., Chen, J., “Specific protein detection using thermally reduced graphene oxide sheet decorated with gold nanoparticle-antibody conjugates”, *Adv. Mater.*, 22, 3521–3526, (2010).

Masson, J.F., “Surface plasmon resonance clinical biosensors for medical diagnostics”, *ACS Sens.*, 2, 16–30, (2017).

Matsumoto, K., Maehashi, K., Ohno, Y., and Inoue, K., “Recent advances in functional graphene biosensors”, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 47, 094005, (2014).

Minot, E.D., Janssens, A.M., Heller, I., Heering, H.A., Dekker, C., Lemay, S.G., “Carbon nanotube biosensors: The critical role of the reference electrode”, *Appl. Phys. Lett.*, 91, 9, 093507, (2007).

Mohanty, N., and Berry, V., “Graphene-Based Single-Bacterium Resolution Biodevice and DNA Transistor: Interfacing Graphene Derivatives with Nanoscale and Microscale Biocomponents”, *Nano Lett.*, 8, 4469–4476, (2008).

Moon, J. S., Antcliffe, M., Seo, H.C., Curtis, D., Lin, S., Schmitz, A., Milosavljevic, I., Kiselev, A. A., Ross, R. S., Gaskill, D. K., Campbell, P. M., Fitch, R. C., Lee, K. M., Asbeck, P., “Ultra-low resistance ohmic contacts in graphene field effect transistors”, *Appl. Phys. Lett.*, 100, 203512, (2012).

Mu, L., Chang, Y., Sawtelle, S. D., Wipf, M., Duan, X., Reed, M. A., “Silicon Nanowire Field-Effect Transistors—A Versatile Class of Potentiometric Nanobiosensors”, *IEEE Access*, 3, 287–302, (2015).

Novoselov, K.S., Geim, A.K., Morozov, S.V., Jiang, D., Zhang, Y., Dubonos, S.V., “Electric field in atomically thin carbon films”, *Science*, 306(5696), 666–669, (2004).

Obraztsov, A. N., Obraztsova, E. A., Tyurnina, A. V., Zolotukhin, A. A., “Chemical vapor deposition of thin graphite films of nanometer thickness”, *Carbon*, 2007, 45, (2017).

Ohno, Y., Maehashi, K., Matsumoto, K., “Label-Free Biosensors Based on Aptamer-Modified Graphene Field-Effect Transistors”, *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 18012–18013, (2010).

Okamoto, S., Ohno, Y., Maehashi, K., Inoue, K., and Matsumoto, K., “Immunosensors Based on Graphene Field-Effect Transistors Fabricated Using Antigen-Binding Fragment”, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 51, 06FD08, (2012).

Park, C. S., Chu, D., Shon, Y., Kim, E. K., “Semiconducting properties of perchlorate-doped graphene using an electrochemical method”, *RSC Adv.*, 7, 16823-16825, (2017).

Peterson, R. D., Cunningham, B. T., Andrade, J. E., “A photonic crystal biosensor assay for ferritin utilizing iron-oxide nanoparticles”, *Biosens. Bioelectron.*, 56, 320–327, (2014).

Pierson, H.O., “the Chemistry of Cvd”, *Handbook of Chemical Vapor Deposition*, 51–80, (1992).

Poghossian, A., Schöning, M.J. “Capacitive field-effect EIS chemical sensors and biosensors”, *Sensors*, 20(19),5639–5671, (2020).

Poghossian, A., Schöning, M.J. “Chemical and Biological Field-Effect Sensors for Liquids—A Status Report”, Part Four. *Transducer Technologies for Biosensors*, (2008).

Pohanka, M., “Piezoelectric biosensor for the determination of tumor necrosis factor alpha”, *Talanta*, 178, 970–973, (2018).

Qin, D., Xia, Y., Whitesides, G. M., “Soft lithography for micro- and nanoscale patterning”, *Nat. Protoc.*, 5, 491–502, (2010).

Quero, J. M., Perdigones, F., Aracil, C., “11 - Microfabrication technologies used for creating smart devices for industrial applications”, *Smart Sensors and MEMs (Second Edition)*, 291-311, (2018) (book).

Reina, G., González-Domínguez, J. M., Criado, A., Vázquez, E., Bianco, A., and Prato, M., “Promises, facts and challenges for graphene in biomedical applications”, *Chem. Soc. Rev.*, 46, 4400–4416, (2017).

Ren, Y., ZHU, C., Cai, W., Li, U., Hao, Y., Wu, Y., Chen, S., Wu, Q., Piner, R. D., Ruoff, R.S., “An Improved Method For Transferring Graphene Grown By Chemical Vapor Deposition”, *NANO: Brief Reports and Reviews*, 7, 1, 1150001, (2012).

Rogers, K. R., “Biosensors for environmental applications”, *Biosens. Bioelectron.*, 10, 533–541, (1995).

Saeedfar, K., Yook, Heng, L., Rezayi, M., “Fabricating long shelf life potentiometric urea biosensors using modified MWCNTs on screen printed electrodes”, *Sens. Lett.*, 15, 97–103, (2017).

Saltzgaber, G., Wojcik, P. M., Sharf, T., Leyden, M. R., Wardini, J. L., Heist, C. A., Adenuga, A. A., Remcho, V. T., Minot, E. D., “Scalable graphene field-effect sensors for specific protein detection”, *Nanotechnology*, 24, 355502, (2013).

Schedin, F., Geim, A. K., Morozov, S. V., Hill, E. W., Blake, P., Katsnelson, M. I., and Novoselov, K. S., “Detection of individual gas molecules adsorbed on graphene”, *Nat. Mater.*, 6, 652–655, (2007).

Schöning, M. J. and Poghossian, A., “Recent advances in biologically sensitive field-effect transistors (BioFETs)”, *Analyst*, 127, 1137–1151, (2002).

Semenoff, G. W., “Condensed-Matter Simulation of a Three-Dimensional Anomaly” *Phys. Rev. Lett.*, 53, 2449, (1984).

Shabaninejad, Z., Yousefi, F., Movahedpour, A., Ghasemi, Y., Dokanehiifard, S., Rezaei, S., Aryan, R., Savardashtaki, A., and Mirzaei, H., “Electrochemical-based biosensors for microRNA detection: Nanotechnology comes into view”, *Anal. Biochem.*, 581, 113349, (2019).

Sia, S. K., Whitesides, G. M., “Microfluidic devices fabricated in poly(dimethylsiloxane) for biological studies”, *Electrophoresis*, 24, 3563–3576, (2003).



Simões, F.R., Xavier, M.G., “Electrochemical Sensors”, *Nanoscience and its Applications*, Elsevier Inc., 155–178, (2017).

Smith, D. L., “Thin-Film Deposition: Principles and Practice”, McGraw Hill Professional, (1995).

Soler, M., Lechuga, L.M., “Boosting cancer immunotherapies with optical biosensor nanotechnologies”, *Eur. Med. J.*, 4, 124–132, (2019).

Soni, A., Surana, R.K., Jha, S.K., “Smartphone based optical biosensor for the detection of urea in saliva”, *Sens. Actuat. B Chem*, 269, 346–353, (2018).

Sorgenfrei, S., Chiu, C. –y., Johnston, M., Nuckolls, C., Shepard, K. L., “Debye Screening in Single-Molecule Carbon Nanotube Field-Effect Sensors”, *Nano Lett.*, 11, 3739–3743, (2011).

Stern, E., Wagner, R., Sigworth, F. J., Breaker, R., Fahmy, T. M., Reed, M. A., “Importance of the Debye screening length on nanowire field effect transistor sensors”, *Nano Lett.*, 7, 3405– 3409, (2007).

Streerman, B. G. *Solid State Electronic Devices*. 4th edn, (Prentice Hall, 1997).

Sudibya, H. G., He, Q., Zhang, H., Chen, P., “Electrical Detection of Metal Ions Using Field-Effect Transistors Based on Micropatterned Reduced Graphene Oxide Films”, *ACS Nano*, 5, 1990–1994, (2011).

Sun, Y. Xie, D., Zhang, C., Li, X., Xu, J., Sun, M., Teng, C., Li, X., Zhu, H., “Poly (ethylene imine)-modulated transport behaviors of graphene field effect transistors with double Dirac points”, *J. Appl. Phys.*, 121, 134305, (2017).

Suvarnaphaet, P., Pechprasarn, S., “Graphene-based materials for biosensors: A review”, *Sensors (Switzerland)*, 17(10), (2017).

Tabeling, P., “Introduction to Microfluidics”. Repr. ed., Oxford. [u.a]: Oxford University Press. VII, 301, S, (2006).

Takahashi, T., Kuyucak, S., “Functional properties of threefold and fourfold channels in ferritin deduced from electrostatic calculations”, *Biophys. J.*, 84, 2256–2263, (2003).

Teyssandier, F., Dollet, A. “Chapter 10 Chemical vapor deposition”. Pergamon 82 Mater Ser., 2(C):257–85, (1999).

- Thakur, B., Zhou, G., Chang, J., Pu, H., Jin, B., Sui, X., Yuan, X., Yang, C. – H., Magruder, M., and Chen, J., “Rapid detection of single *E. coli* bacteria using a graphene-based field-effect transistor device”, *Biosens. Bioelectron.*, 110, 16–22, (2018).
- Thevenot, D.R., Tot, K., Durst, R.A., and Wilson, G.S., “Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification”, *Pure Appl. Chem.*, 71, 12, 2333–2348, (1999).
- Tsang, D. K. H., Lieberthal, T. J., Watts, C., Dunlop, I. E., Ramadan, S., Hernandez, A. E., Klein, N., “Chemically Functionalised Graphene FET Biosensor for the Label-free Sensing of Exosomes “, 9, 13946, (2019).
- Vaidya, A. M., and Annapure, U. S., “Enzymes in Food Biotechnology”, *Academic Press*, 659–674, (2019).
- Vandecasteele, N., Barreiro, A., Lazzeri, M., Bachtold, A., Mauri, F., “Current-voltage characteristics of graphene devices: Interplay between Zener-Klein tunneling and defects”, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 82, 045416, (2010).
- Wang C., Vinodgopal K., Dai, G. -P., “Large-Area Synthesis and Growth Mechanism of Graphene by Chemical Vapor Deposition”, *Chem Vap Depos Nanotechnol.*, (2019).
- Wang, C., Cui, X., Li, Y., Li, H., Huang, L., Bi, J., Luo, J., Ma, L. Q., Zhou, W., Cao, Y., Wang, B., Miao, F., “A label-free and portable graphene FET aptasensor for children blood lead detection”, *Sci. Rep.*, 6, 1–8, (2016).
- Wang, J., Shen, F., Wang, Z., He, G., Qin, J., Cheng, N., Yao, M., Li, L., Guo, X., “Point Decoration of Silicon Nanowires: An Approach Toward Single-Molecule Electrical Detection”, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 53, 5038–5043, (2014).
- Wang, S., Hossain, M.Z., Shinozuka, K., Shimizu, N., Kitada, S., Suzuki, T., Ichige, R., Kuwana, A., and Kobayashi, H., “Graphene field-effect transistor biosensor for detection of biotin with ultrahigh sensitivity and specificity”, *Biosens. Bioelectron.*, 165, 112363, (2020).
- Wang, X., Hao, Z., Olsen, T. R., Zhang, W., and Lin, Q., “Measurements of aptamer–protein binding kinetics using graphene field-effect transistors”, *Nanoscale*, 11, 12573–12581, (2019).

Wang, Z., Yi, K., Lin, Q., Yang, L., Chen, X., Chen, H., Liu, Y., Wei, D., “Free radical sensors based on inner-cutting graphene field-effect transistors”, *Nat. Commun.*, 10, 1544, (2019).

WHO. Evaluating the public health significance of micronutrient malnutrition. In *Guidelines on Food Fortification with Micronutrients*; WHO: Geneva, Switzerland, 41–92, (2010).

WHO;UNICEF; UNU. “Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control”, WHO: Geneva, Switzerland, (2001).

Wu, S., He, Q., Tan, C., Wang, Y., Zhang, H., “Graphene-based electrochemical sensors”, *Small*, 9(8), 1160–72, (2013).

Xu, S., “Electromechanical biosensors for pathogen detection”, *Microchim. Acta*, 178, 245–260, (2012).

Xu, S., Zhan, J., Man, B., Jiang, S., Yue, W., Gao, S., Guo, C., Liu, H., Li, Z., Wang, J., Zhou, Y., “Real-time reliable determination of binding kinetics of DNA hybridization using a multi-channel graphene biosensor”, *Nat. Commun.*, 8, 1–10, (2017).

Yang F., Ma Y., Stanciu S.G., Wu A., “Transduction process-based classification of biosensors, in: A. Wu, W.S. Khan (Eds.)”, *Nanobiosensors From Des. to Appl.*, Wiley-VCH, (2020).

Yang, X., Zhang, G., Prakash, J., Chen, Z., Gauthier, M., Sun, S. “Chemical vapour deposition of graphene: layer control, the transfer process, characterisation, and related applications”, *Int Rev Phys Chem [Internet]*. 38(2):149–99, (2019).

Yen, L. -C., Pan, T. -M., Lee, C. -H., Chao, T. -S., “Label-free and real-time detection of ferritin using a horn-like polycrystalline-silicon nanowire field-effect transistor biosensor”, *Sens. Actuators B Chem.*, 230, 398–404, (2016).

Yu, C., Chang, X., Liu, J., Ding, L., Peng, J., Fang, Y., “Creation of Reduced Graphene Oxide Based Field Effect Transistors and Their Utilization in the Detection and Discrimination of Nucleoside Triphosphates”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 10718–10726, (2015).

Yu, Q., Lian, J., Siriponglert, S., Li, H., Chen, Y. P., Pei, S. -S., “Graphene segregated on Ni surfaces and transferred to insulators”, *Appl. Phys. Lett.*, 93 , 113103, (2008).

- Zhan, B., Li, C., Yang, J., Jenkins, G., Huang, W., and Dong, X., “Graphene field-effect transistor and its application for electronic sensing”, *Small*, 10, 4042–4065, (2014).
- Zhang, G.-J., Zhang, G., Chua, J. H., Chee, R. -E., Wong, E. H., Agarwal, A., Buddharaju, K. D., Singh, N., Gao, Z., Balasubramanian, N., “DNA sensing by silicon nanowire: charge layer distance dependence”, *Nano Lett.*, 8, 1066–1070, (2008).
- 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”, *Small*, 1902820, (2019).
- Zheng, C., Huang, L., Zhang, H., Sun, Z., Zhang, Z., Zhang, G. -J., “Fabrication of Ultrasensitive Field-Effect Transistor DNA Biosensors by a Directional Transfer Technique Based on CVD-Grown Graphene”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 16953–16959, (2015).
- Zhong, Y., Zhen, Z., Zhu, H., “Graphene: Fundamental research and potential applications”, *FlatChem*, 4, 20–32, (2017).
- Zhu, Y., Hao, Y., Adogla, E.A., Yan, J., Li, D., Xu, K., Wang, Q., Hone, J., Lin, Q., “A graphene-based affinity nanosensor for detection of low-charge and low-molecular-weight molecules”, *Nanoscale*, 8, 5815–5819, (2016).
- Zhu, Y., Wang, C., Petrone, N., Yu, J., Nuckolls, C., Hone, J., Lin, Q., “A solid dielectric gated graphene nanosensor in electrolyte solutions”, *Appl. Phys. Lett.*, 106, 123503, (2015).
- Zubiarrain-Laserna, A., and Kruse, P., “Review—Graphene-Based Water Quality Sensors”, *J. Electrochem. Soc.*, 167, 037539, (2020).
- Zuccaro, L., Tesauro, C., Kurkina, T., Fiorani, P., Yu, H. K., Knudsen, B. R., Kern, K., Desideri, A., Balasubramanian, K., “Real-Time Label-Free Direct Electronic Monitoring of Topoisomerase Enzyme Binding Kinetics on Graphene”, *ACS Nano*, 9, 11166–11176, (2015).