



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



KALİKSAREN KAPLI QCM SENSÖRLER
KULLANILARAK BİYOJENİK AMİNLERİN
ALGILANMASI

Kaan KARAKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Şubat-2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Kaan Karakaya tarafından hazırlanan “Kaliksaren Kaplı QCM Sensörler Kullanılarak Biyojenik Aminlerin Algılanması” adlı tez çalışması 27/02/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Serkan ERDEMİR
(Selçuk Üniversitesi)

.....

Danışman

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI
(Konya Teknik Üniversitesi)

.....

Üye

Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ
(Konya Teknik Üniversitesi)

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mevlüt UYAN
Enstitü Müdürü

Bu tez çalışması Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 123Z583 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Kaan KARAKAYA

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KALİKSAREN KAPLI QCM SENSÖRLER KULLANILARAK BİYOJENİK AMİNLERİN ALGILANMASI

Kaan KARAKAYA

Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2024, 88 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI
Prof. Dr. Serkan ERDEMİR
Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ

Bu çalışmada, farklı fonksiyonel gruplar taşıyan kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörler hazırlanarak onların çeşitli gıda ürünlerinde bulunan ve karsinogenik ve/veya mutajenik etkenlerin öncüsü olarak bilinen biyojenik aminler için sulu ortamda algılama özelliklerinin QCM sisteminde belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak algılayıcı malzeme olarak kullanılan kaliks[4]aren türevleri (**K-3, K-4, K-5, K-6 ve K-7**) sentezlenmiş ve yapıları ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak doğrulanmıştır. Daha sonra çözeltide bekletme yöntemi ile QCM kristallerinin yüzeyine kaliks[4]aren türevleri kaplanarak kaliks[4]aren kaplı QCM sensörler hazırlanmıştır. Böylece hazırlanan QCM sensörlerin sulu ortamda farklı biyojenik aminlere (triptamin (TRI), tiramin (TIR), spermidin (SPD), spermin (SPM), kadaverin (KAD), ve histamin (HIS)) karşı algılama özellikleri incelenmiştir. Algılama çalışmaları sonucunda kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörler arasında aldehit grubu içeren kaliks[4]aren türevi (**K-4**) kaplı QCM (K4-QCM) sensör çalışılan tüm biyojenik aminlere karşı en iyi tepki veren QCM sensör olarak belirlenmiştir. Frekans değişimlerine göre K4-QCM sensörün en yüksek tepkiyi SPM'ye karşı sergilediği görülmüş ve SPM için LOD değeri $2,4 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplanmıştır. Stokiyometrik oran (SO) değerlerine göre ise K4-QCM sensörün en yüksek SO değerine KAD durumunda ulaştığı görülmüş ve KAD için LOD değeri $2,0 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplanmıştır. En etkin sensör:analit çiftinin ortaya çıkmasında kaliksaren molekülleri ve biyojenik amin molekülleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin ve molekül ağırlığı ya da büyüklüğünün önemli bir rol oynadığı değerlendirilmiştir. K4-QCM sensörün SPM ve KAD için izoterm parametreleri belirlenerek adsorpsiyon davranışları değerlendirilmiştir. K4-QCM sensörün SPM ve KAD için tekrarlanabilirlik çalışmaları, sensörün tekrarlanabilir sonuçlar verdiğini göstermiştir. Çalışmanın sonuçları farklı biyojenik amin veya farklı analitlerin algılanması amacıyla farklı kaliksaren türevleri ile kaplı QCM sensörlerin geliştirilmesi için umut verici olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Biyojenik amin, kaliksaren, QCM, sensör, spermin, kadaverin.

ABSTRACT

MS THESIS

DETECTION OF BIOGENIC AMINES USING CALIXARENE COATED QCM SENSORS

Kaan KARAKAYA

**Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Chemical Engineering**

Advisor: Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

2024, 88 Pages

Jury

Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

Prof. Dr. Serkan ERDEMİR

Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ

In this study, it was aimed to prepare QCM sensors coated with calix[4]arene derivatives bearing different functional groups and to determine their sensing properties in aqueous media for biogenic amines, which are known to be precursors of carcinogenic and/or mutagenic agents in various food products, in QCM system. For this purpose, calix[4]arene derivatives (**K-3**, **K-4**, **K-5**, **K-6** and **K-7**) used as sensing materials were first synthesized and their structures were confirmed using ¹H-NMR and FT-IR spectroscopy methods. Then, calix[4]arene derivatives were coated on the surface of QCM crystals by solution retention method and calix[4]arene coated QCM sensors were prepared. The sensing properties of the QCM sensors against different biogenic amines (tryptamine (TRI), tyramine (TIR), spermidine (SPD), spermine (SPM), cadaverine (KAD), and histamine (HIS)) in aqueous media were investigated. As a result of the sensing studies, among the QCM sensors coated with calix[4]arene derivatives, the calix[4]arene derivative (**K-4**) coated QCM (K4-QCM) sensor containing aldehyde group was found to be the best QCM sensor against all biogenic amines studied. According to the frequency changes, the K4-QCM sensor exhibited the highest response to SPM and the LOD value for SPM was calculated as 2.4×10^{-5} M. According to the stoichiometric ratio (SO) values, it was observed that the K4-QCM sensor reached the highest SO value in case of KAD and the LOD value for KAD was calculated as 2.0×10^{-5} M. It was evaluated that hydrogen bonding interactions between calixarene molecules and biogenic amine molecules and molecular weight or size play an important role in the emergence of the most efficient sensor:analyte pair. Isotherm parameters of the K4-QCM sensor for SPM and KAD were determined and adsorption behaviors were evaluated. Reproducibility studies of the K4-QCM sensor for SPM and KAD showed that the sensor gave reproducible results. The results of the study are promising for the development of QCM sensors coated with different calixarene derivatives for the detection of different biogenic amines or different analytes.

Keywords: Biogenic amine, calixarene, QCM, sensor, spermine, cadaverine.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Konya Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa TABAKCI'nın danışmanlığında hazırlanarak Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

Çalışmamın tüm sürecinde bu yolda bana bilgi ve tecrübeleriyle destek olan, her koşulda yardımını eksik etmeyen saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Mustafa TABAKCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı 123Z583 numaralı proje ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Kurumu'na (TÜBİTAK) ve 231016012 nolu proje ile destekleyen Konya Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmalarımı gerçekleştirmem için bana laboratuvar imkânı sağlayan Konya Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölüm Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Çalışmalarında ve bulunduğum konumda bana sahip çıkan, desteklerini esirgemeyen, bilgileri ve deneyimlerini bana aktarıp bu zorlu yolda her zaman yanımda olan ve her şeyden önce bu hayatta bir abi eksikliği hissettirmeyen Dr. Egemen ÖZÇELİK'e teşekkürü borç bilirim. Üniversite hayatımın başlangıcından bu zamana dek başarıları ve karakteri ile örnek aldığım, akademik hayatımda yardımları ve her türlü desteği ile yol gösteren, beni ailesinden ayırmayan değerli hocam Doç. Dr. Farabi TEMEL'e ve kıymetli ailesine teşekkür ederim. Çalışmalarında olumlu sonuçlara ulaşmama katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Begüm TABAKCI'ya teşekkür ederim. Hayatımın son anına kadar birlikte yürüyeceğim yol arkadaşım Zehra TOSUN'a sevgisi ve sabrı için teşekkür ederim.

Her geçen saniyemin maddi ve manevi her şeyi için desteğini esirgemeyen, varlıkları ile hayata tutunmamı sağlayan en değerlilerim annem Tenzile KARAKAYA, babam Fehmi KARAKAYA ve hayatta en çok gurur duyduğum ablam Irmak KARAKAYA'ya teşekkür ederim.

Bu tezi anne ve babama ithaf ediyorum.

Kaan KARAKAYA
KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÇİZELGELER LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Aminler	2
1.1.1. Aminlerin sınıflandırılması	2
1.1.1.1. Birincil (primer) aminler	2
1.1.1.2. İkincil (sekonder) aminler.....	3
1.1.1.3. Üçüncül (tersiyer) aminler	3
1.1.1.4. Alkil aminler	3
1.1.1.5. Aromatik aminler	3
1.1.2. Aminlerin uygulama alanları	4
1.1.3. Biyojenik aminler.....	6
1.1.3.1. Gıda ürünlerinde bulunan biyojenik aminler ve insanlar üzerinde toksik etkileri	7
1.1.3.2. Biyojenik aminler ve fizyolojik etkileri	9
1.1.4. Algılama çalışması yapılacak biyojenik aminler	10
1.1.4.1. Triptamin	10
1.1.4.2. Tiramin	11
1.1.4.3. Spermidin.....	11
1.1.4.4. Spermin.....	11
1.1.4.5. Kadaverin.....	12
1.1.4.6. Histamin.....	12
1.2. Kimyasal Sensörler	13
1.3. Kuartz Kristal Mikroterazi (QCM)	14
1.4. Kaliksarenler	15
1.4.1. Kaliksarenlerin bölgeleri ve konformasyonları	16
1.4.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması	18
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışmada Kullanılan Ekipmanlar ve Kimyasallar	30
3.2. Kaliks[4]aren Bileşiklerinin Sentezi	30
3.2.1. 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren (K-1) 32	

3.2.2. 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütıl-25,27-bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K-2)	33
3.2.3. 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütıl-25,27-bis(3-disülfıitpropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K-3)	33
3.2.4. 5,17-Diformıl-5,23-di- <i>ter</i> -bütıl-25,27-bis(3-disülfıitpropoksi)-26,28-dihidroksi kaliks[4]aren (K-4)	34
3.2.5. 5,17-Bis(Hidroksimetıl)-5,23-di- <i>ter</i> -bütıl-25,27-bis(3-disülfıitpropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (K-5)	35
3.2.6. 5,17-Dikarboksıl-5,23-di- <i>ter</i> -bütıl-25,27-bis(3-disülfıitpropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (K-6)	35
3.2.7. 5,17-Bis(hidrazin-1-karboksimit)-ıl-5,23-di- <i>ter</i> -bütıl-25,27-bis(3-disülfıitpropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (K-7)	36
3.3. Biyojenik Aminlerin Algılama Çalışmaları	37
3.3.1. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM çiplerinin hazırlanması	37
3.3.2 QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi	38
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	40
4.1. Kaliksaren Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu	40
4.2. Biyojenik Aminlerin Sulu Ortamda Tespiti	44
4.2.1. K-3 bileşici ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları	46
4.2.2. K-4 bileşici ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları	50
4.2.3. K-5 bileşici ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları	54
4.2.4. Kaliks[4]aren K-6 bileşici ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları	58
4.2.5. Kaliks[4]aren K-7 bileşici ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları	62
4.3. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensör-biyojenik amin çiftlerinin belirlenmesi	66
4.3.1 Stokiyometrik oran değerlerine göre QCM sensör-biyojenik amin çiftlerinin belirlenmesi	67
4.4. Adsorpsiyon İzotermeleri ve Bağlanma Sabitlerinin Belirlenmesi	68
4.5. QCM sensör yüzeyine kaplı kaliks[4]aren türevlerinin miktarının algılama üzerine etkisi	74
4.6. QCM sensörünün tekrarlanabilirliği	76
4.6. Yüzey karakterizasyonu	77
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	79
5.1. Sonuçlar	79
5.2. Öneriler	81
KAYNAKLAR	82

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Aminlerin azot atomuna bağlı gruplara göre sınıflandırılması.	3
Şekil 1.2. Triptamin yapısı.	10
Şekil 1.3. Tiramin yapısı.	11
Şekil 1.4. Spermidin yapısı.	11
Şekil 1.5. Spermin yapısı.	12
Şekil 1.6. Kadaverin yapısı.	12
Şekil 1.7. Histamin yapısı.	12
Şekil 1.8. Kimyasal sensörün şematik gösterimi ve sinyale dönüştürülmesi istenen çeşitli algılama parametreleri ($\Delta\sigma$: iletkenlik, ΔT : sıcaklık, $\Delta\phi$: çalışma fonksiyonu, Δm : kütle, Δn : kırılma indisi).	13
Şekil 1.9. Çalışmaların farklılığına göre kimyasal sensör türleri.	14
Şekil 1.10. (a) Altın elektrotlu kristalin üstten görünümü ve yüzey kısmının şematik gösterimi, (b) QCM kristalinin kaplaması ve algılama sırasında etkileşim sonucu frekans değişimi (Fauzi ve ark., 2021).	15
Şekil 1.11. <i>p</i> -ter-Bütikaliks[4]aren sentezi.	16
Şekil 1.12. Kaliksaren molekülünün bölgesel olarak sınıflandırılması.	17
Şekil 1.13. Kaliks[4]aren molekülünün konformasyon gösterimleri.	17
Şekil 1.14. Kaliks[4]aren molekülünün fonksiyonlandırılması.	18
Şekil 2.1. Farklı koşullardaki sığır etlerinin algılama kalitesindeki ve toplam heterosiklik aromatik amin içeriğindeki değişiklikler (STR: ızgara et, TDR: haşlanmış et, CUB: fileto et – T1: 180 C, T2: 280 C – 5: 5 gün, 15: 15 gün)	19
Şekil 2.2. Biyosensörün temel ilkelerinin şematik diyagramı	20
Şekil 2.3. Sensör olarak kullanılan piren bazlı bileşiklerin yapısı.	20
Şekil 2.4. N,N-Dimetilanilin durumunda PyOH, PyNK1OH ve PyNK2OH kemosenörleri için I_q/I_0 oranının karşılaştırılması.	21
Şekil 2.5. 48 saatlik işlem sonrası BEP2D hücrelerinin 0, 1, 2.5 ve 3 μM Cr(VI) veya 1 μM B[a]P maruziyeti sonucunda gerçekleşen CYP1A1 aktivitesi.	22
Şekil 2.6. Doğal ürünlerin kanserojen maddeler üzerinde önerilen etki mekanizması (a) Maillard reaksiyonunun inhibisyonu; (b) antioksidan aktiviteler.	22
Şekil 2.7. Renkli mutfak eşyalarının kromatogramları (1: anilin, 2: 4-metoksiyanilin, 3: 4,4'-diaminodifenil, 4: o-toluidin, 5: 2,6-dimetilanilin, 6: 2-naftilamin).	23
Şekil 2.8. Uçucu organik bileşiklere yönelik QCM üzerine PBNF sensörünün hazırlanması.	24
Şekil 2.9. (A) Amorf morfoline sahip Schiff bazı ile fonksiyonelleştirilmiş kaliks[4]aren türevinin (SCC) sentez şeması, (B) SCC'nin QCM sensörü üzerine kaplanması ve HCHO'nun muhtemel algılama mekanizması.	24
Şekil 2.10. (A) Schiff bazlı kaliks[4]aren türevinin farklı UOB'lere karşı frekans tepki değerleri (B) altı hafta dayanıklılık testi.	25
Şekil 2.11. Bileşik 5 için sentez şeması (i) CH_3CN , 1,3-dibromopropan, K_2CO_3 , geri akış, 24 saat, %90 (ii) CH_3CN , tiyoüre, KOH, geri akış, 24 saat, %80 (iii) Heksametilentetraamin (HMTA), TFA, geri akış, 40 saat, %70 (iv) CHCl_3 , 4-aminomorfolin, geri akış, 48 saat, %60.	25
Şekil 2.12. Farklı konsantrasyonlardaki PNF çözeltilerine karşı KIMR modifiye QCM sensörün frekans değişimi.	26
Şekil 2.13. Amoksisilin molekülünün yapısı.	26
Şekil 2.14. Ferosen türevli kaliks[4]arenin sentezi.	27
Şekil 2.15. Biyojenik aminlerin SESI-IMS yöntemi ile tespit şeması.	28
Şekil 2.16. Biyojenik amin 2-kloro-3-nitropiridin sentezi.	28

Şekil 2.17. Biyojenik aminlerin türevlerinin 2-kloro-3-nitropiridin ile reaksiyon ürünleri.....	29
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan hedef kaliks[4]aren türevlerinin sentez şeması.	31
Şekil 3.2. <i>p-ter</i> -Bütikaliks[4]aren (K-1) bileşiğinin sentezi.	32
Şekil 3.3. Kaliks[4]aren dibromo (K-2) bileşiğinin sentezi.	33
Şekil 3.4. Kaliks[4]aren disülfür (K-3) bileşiğinin sentezi.	34
Şekil 3.5. Kaliks[4]aren dialdehit (K-4) bileşiğinin sentezi.	34
Şekil 3.6. Kaliks[4]aren dialkol (K-5) bileşiğinin sentezi.	35
Şekil 3.7. Kaliks[4]aren dikarboksilik asit (K-6) bileşiğinin sentezi.	36
Şekil 3.8. Schiff bazı ve amit grubu içeren kaliks[4]aren (K-7) bileşiğinin sentezi.	36
Şekil 3.9. Algılama çalışmalarında kullanılan QCM sisteminin aparatları.	37
Şekil 3.10. Algılama çalışmalarında kullanılan QCM cihazı.	38
Şekil 3.11. Biyojenik aminlerin algılama çalışmasında kullanılan QCM sensör düzeneği	39
Şekil 4.1. K-2 bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	40
Şekil 4.2. K-3 bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.3. K-4 bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.4. K-5 bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.5. K-6 bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	43
Şekil 4.6. K-7 bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ içerisinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.7. Çalışmada kullanılan biyojenik aminler.	45
Şekil 4.8. Kaliks[4]aren K-3 bileşiği.....	46
Şekil 4.9. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ya karşı frekans değişimi.	47
Şekil 4.10. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimi.	47
Şekil 4.11. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimi.	48
Şekil 4.12. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimi.	48
Şekil 4.13. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimi.	49
Şekil 4.14. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimi.	49
Şekil 4.15. Kaliks[4]aren K-4 bileşiği.	50
Şekil 4.16. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün TIR'ya karşı frekans değişimleri.	51
Şekil 4.17. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün TIR'ya karşı frekans değişimleri.	51
Şekil 4.18. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimleri.	52
Şekil 4.19. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimleri.....	52
Şekil 4.20. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimleri.	53
Şekil 4.21. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimleri.	53
Şekil 4.22. Kaliks[4]aren K-5 bileşiği.	54
Şekil 4.23. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ye karşı frekans değişimi.	55
Şekil 4.24. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimi.	55
Şekil 4.25. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimi.	56
Şekil 4.26. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimi.	56
Şekil 4.27. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimi.	57
Şekil 4.28. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimi.	57
Şekil 4.29. Kaliks[4]aren K-6 bileşiği.	58
Şekil 4.30. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ya karşı frekans değişimleri.	59
Şekil 4.31. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimleri.	59
Şekil 4.32. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimleri.	60
Şekil 4.33. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimleri.	60
Şekil 4.34. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimleri.....	61
Şekil 4.35. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimleri.	61
Şekil 4.36. Kaliks[4]aren K-7 bileşiği.	62

Şekil 4.37. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ya karşı frekans değişimleri.	63
Şekil 4.38. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimleri.	63
Şekil 4.39. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimleri.	64
Şekil 4.40. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimleri.	64
Şekil 4.41. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimleri.	65
Şekil 4.42. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimleri.	65
Şekil 4.43. K4-QCM sensörün farklı SPM konsantrasyonlarına karşı frekans değişimi.	67
Şekil 4.44. K4-QCM sensörün farklı KAD konsantrasyonlarına karşı frekans değişimi.	68
Şekil 4.45. K4-QCM sensörünün SPM adsorpsiyonu için Langmuir izotermi.	70
Şekil 4.46. K4-QCM sensörünün KAD adsorpsiyonu için Langmuir izotermi.	70
Şekil 4.47. K4-QCM sensörünün SPM adsorpsiyonu için Freundlich izotermi.	71
Şekil 4.48. K4-QCM sensörünün KAD adsorpsiyonu için Freundlich izotermi.	72
Şekil 4.49. K4-QCM sensörünün SPM adsorpsiyonu için Scatchard denge izotermi. ...	73
Şekil 4.50. K4-QCM sensörünün KAD adsorpsiyonu için Scatchard denge izotermi. ..	74
Şekil 4.51. K4-QCM sensörünün farklı kaplama miktarlarına göre frekans değişimleri.	75
Şekil 4.52. K4-QCM sensörünün $1,0 \times 10^{-3}$ M konsantrasyonunda SPM ve KAD'ye karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri.	76
Şekil 4.53. (A) Kaplamasız QCM kristali (0 Hz), (B) K3-QCM kristali (350 Hz), (C) K4-QCM kristali (305 Hz), (D) K5-QCM kristali (365 Hz), (E) K6-QCM kristali (342 Hz) ve (F) K7-QCM kristalinin (370 Hz) AFM ve temas açısı görüntüleri.	77

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1.1. Azo boyalardan üretilen aromatik aminlerin örnekleri (Chung ve ark., 1992).....	4
Çizelge 1.2. Hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı amin fonksiyonel grubu içeren ilaçlar (Pharmacists ve Systems, 2011)	5
Çizelge 1.3. Yüksek düzeyde amin içeren gıdalar	5
Çizelge 1.4. Aşırı yüksek düzeyde amin içeren gıdalar	6
Çizelge 1.5. Tüketilebilen bitkiler ve bitki ürünlerinde bulunan aminler	6
Çizelge 1.6. Et ve et ürünlerinde bulunan Tiramin ve Histamin ($\mu\text{g/g}$)	7
Çizelge 1.7. Balık çeşitlerinin iskelet yapısındaki histidin içeriği (Suyama, 1973)	8
Çizelge 1.8. Balıklarda bulunan histamin ($\mu\text{g/g}$)	8
Çizelge 1.9. Alkollü içeceklerde bulunan Tiramin ve Histamin ($\mu\text{g/g}$)	9
Çizelge 1.10. Peynir ve peynir ürünlerinde bulunan Tiramin ($\mu\text{g/g}$)	9
Çizelge 1.11. Biyojenik aminler ve fizyolojik etkileri	10
Çizelge 4.1. Kaliks[4]aren K-3 bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (ΔHz)	46
Çizelge 4.2. Kaliks[4]aren K-4 bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (ΔHz)	50
Çizelge 4.3. Kaliks[4]aren K-5 bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (ΔHz)	54
Çizelge 4.4. Kaliks[4]aren K-6 bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (ΔHz)	58
Çizelge 4.5. Kaliks[4]aren K-7 bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (ΔHz)	62
Çizelge 4.6. Kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensörlerin biyojenik aminlere karşı frekans değişim değerleri (ΔHz)	66
Çizelge 4.7. Kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensörleri ile biyojenik aminler arasındaki S.O değerleri	67
Çizelge 4.8. RL değerleri ve izoterm tipleri	69
Çizelge 4.9. Kaliks[4]aren K-4 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM ve KAD için Langmuir ve Freundlic izoterm parametreleri	72
Çizelge 4.10. Kaliks[4]aren K-4 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM ve KAD için Scatchard denge izotermi verileri.....	73
Çizelge 4.11. Farklı miktarlardaki kaliks[4]aren K-4 bileşiği kaplı QCM sensörünün biyojenik aminlere karşı frekans değişim değerleri	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

µg:	Mikrogram
µL:	Mikrolitre
kg:	Kilogram
L:	Litre
mL:	Mililitre
mmol:	Milimol
°C:	Derece santigrat
Hz:	Hertz
M:	Molarite
g:	Gram

Kısaltmalar

QCM:	Kuartz Kristal Mikroterazi
TRI:	Triptamin
TIR:	Tiramin
SPD:	Spermidin
SPM:	Spermin
KAD:	Kadaverin
HIS:	Histamin
THF:	Tetrahidrofuran
DMSO:	Dimetil sülfoksit

1. GİRİŞ

Aminlerin ve türevlerinin kimyasal özellikleri ilaç, gıda, boya, kozmetik, pestisit üretimlerinde sıklıkla kullanılmalarını sağlar. Bu yaygın kullanımları üretilen ürünlerde bozunma ve kirliliğe, ürünlerin kötüleşmesine sebep olurlar. Bununla birlikte insan sağlığında cilt ve göz tahrişi, baş ağrısı, solunum yolu iltihabına neden olup nöbet, koma, kanser gibi ölümcül hastalıkları beraberinde getirirler (Ruiu ve ark., 2019). Mutajenler grubunda bulunan aminler güçlü karsinogen nitelikler barındırırlar. Bitkisel ve hayvansal gıdaların kavurma, kızartma veya ızgara gibi yüksek sıcaklıklara maruz kalması ile bu gıda ürünlerini karsinogenik özelliğe taşıyan bileşiklerdir (Szterk ve Jesionkowska, 2015).

Maruz kalınması sonucu ölümcül hastalıkları beraberinde getiren kimyasalların ilk listelerinde aminler ve biyojenik aminler yer alırlar. İnsanın yaşamı boyunca çevreden, iş ortamlarından, kullanılabilen ve tüketilebilen çoğu ürün çeşidinden bu kimyasallara maruz kaldığı bilinmektedir. Uzun zaman boyunca bu kimyasalların toksisite özellikleri hakkında incelemeler yapılmasına rağmen genotoksisite ve karsinogen özellikleri ile ilgili bilgiler eksik kalmıştır (Wise ve ark., 2022).

Son yıllarda genellikle gıdaların depolanmalarından veya uygulandıkları işlemlerden kaynaklı meydana gelebilecek biyojenik aminleri, hızlı tepki verip tespit edebilen sistemlere ilgi artmıştır. Bu ilgi daha çok et ve balık gibi gıdalarının tüketiminin artması ile ilişkilidir. Bu sebeplerden dolayı protein bazlı et ve balık gıdalarında oluşan biyojenik aminler birçok enstrümantal yöntemler ile ölçülebilmektedir (Biesuz ve Magnaghi, 2021). Böylece optik, elektrokimyasal ve kütle sensörleri gibi sensör sistemleri enstrümantal yöntem olarak tercih edilmektedir. Kütle sensörlerinden biri olan Kuartz Kristal Mikroterazi (Quartz Crystal Microbalance, QCM) sensör sistemi, kristalin yüzeyinde oluşan kütleli değişime bağlı olarak frekansın gösterdiği kaymalarla algılanması istenen analitin tespit edilmesini sağlar (Zhang ve ark., 2023).

QCM sensör sisteminde, algılanabilir özellikteki çeşitli moleküllerin kristalin yüzeyindeki altın elektrotlar tarafından tutulması ile birçok analitin tespiti yapılabilmektedir. Kaliksarenler ve türevleri algılayıcı özelliğe sahip moleküller arasındadır ve son yıllarda kaliksarenlerin çeşitli çalışmalarda tercih edilmesinin yanı sıra sensör sistemi olarak kullanılmasında da geniş bir role sahiptir.

1.1. Aminler

Bir ya da daha fazla karbon atomuna bağlanmış, üç değerlik elektron sayılı azot atomu içeren bileşikler amin olarak adlandırılırlar. Azot atomuna alkil veya aril gruplarının bağlı olduğu bileşiklere denir. Moleküller arası H-bağı oluşturabilen birincil ve ikincil aminler, su ile H-bağı oluşturabildikleri için suda yüksek derecede çözünürler. Aminlerin adlandırılırken, N- ve amino- olarak başlamaları ile -amin son eki azota bağlı olduklarını ifade eder. Aminler kötü kokulara sahiptir ve toksiktirler. Amonyak, balık, bozunmuş et, idrar ve sperm kokuları aminler tarafından meydana gelir. Çoğu biyolojik olaylar amino asitlerin parçalanması ile aminleri oluşturur. Nitrozaminler ve Nitrozamitler (N-nitrozo bileşikler) bunlara örnektir ve nitrolama işlemi ile oluşurlar. Nitrozaminlerin yüksek düzeydeki oluşumu karsinogen özelliktedir (Altıntaş, 2013). İnsan sağlığında olumsuz etkilere sahip bileşik sınıfında yer alırlar. Kozmetik, gıda, gübre, ilaç gibi ürünlerde bulunmaları nedeniyle dolaylı olarak insan vücudunda da bulunmaktadır (Almeida ve ark., 2023).

1.1.1. Aminlerin sınıflandırılması

Aminler azot atomuna bağlanan alkil ve aril gruplarının sayısına bağlı olarak birincil (primer), ikincil (sekonder) ve üçüncül (tersiyer) aminler olarak üç bölümde sınıflandırılırlar (Altıntaş, 2013). Şekil 1.1'de görüldüğü gibi birincil aminlerde azota bağlı iki hidrojen ve bir alkil/aril grubu bulunurken, ikincil aminlerde azota bağlı bir hidrojen ve iki alkil/aril grubu bulunur. Üçüncül aminlerde ise azota bağlı üç alkil/aril vardır (Aytemir, 2009).

1.1.1.1. Birincil (primer) aminler

Bir alkil veya aril grubu ile amonyak molekülünde bulunan hidrojen atomunun birinin değiştirilmesinden oluşan yapı birincil amin yapısıdır. Birincil alkil aminlerde metilamin, birincil aromatik aminlerde ise anilin en bilinen birincil amin türlerindendir (Wenthold, 2015).

1.1.1.2. İkincil (sekonder) aminler

Alkil ve aril grubunun veya ikisinin birden amonyak molekülündeki hidrojen atomunun ikisi ile değiştirilmesinden oluşan yapı ikincil amin yapısıdır. İkincil alkil aminlerde dimetilamin, ikincil aromatik aminlerde ise difenilamin en bilinen ikincil amin türlerindendir.

1.1.1.3. Üçüncül (tersiyer) aminler

Üçüncül aminler amonyak molekülündeki hidrojen atomlarının tamamının alkil veya aril grupları ile değiştirilmesinden oluşan yapıdır. Balık kokusuna benzer kokuya sahip trimetilamin en bilinen üçüncül aminlerdendir.



Şekil 1.1. Aminlerin azot atomuna bağlı gruplara göre sınıflandırılması.

1.1.1.4. Alkil aminler

Alkil aminlerin yapıları düzgün dörtyüzlü molekül geometrisine benzetilmektedir. Buna göre alkil amin merkezindeki azot atomu hidrojen atomlarının yerini alan hidrokarbonlar ile 109,5° lik açı yapacak şekilde konumlanmaktadır (Smith ve March, 2007). Alkil aminler tarım ürünlerinin kimyasında, farmasötik kimyasında mevcut olmalarının yanı sıra, çoğu sentetik üründe ve malzeme biliminde geniş bir role sahiptirler (Zou ve ark., 2022).

1.1.1.5. Aromatik aminler

Aromatik aminlerin yapıları genel olarak düzlemseldir. Böylelikle azot atomunun hidrokarbonlarla arasındaki uzunluk daha kısadır. Anilin üzerinden örnek verilecek olursa hidrokarbonların hem kendi aralarındaki hem de azot atomu ile aralarındaki uzaklık

aynıdır (Wójcik, 2009). Aromatik aminler azo boya üretiminde pestisit, metal yağlarında antioksidan olarak tercih edilirler ve kauçuk imalatında kullanılırlar. Bu sebeple kimyasal endüstrilerde yaygın hale gelmiş kirletici maddeler olarak bilinirler (Vineis ve Pirastu, 1997).

Aromatik aminler, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Toksikoloji Programı tarafından bütün karsinogenlerin %13,3'lük kısmını oluşturan bileşikler olarak belirlenmiş ve toksisite başlığı altında dünyanın ortak bir sorunu haline gelmiştir (Rawat ve ark., 2023).

1.1.2. Aminlerin uygulama alanları

Aminler ilaç endüstrisinde morfin ve demerol (petidin) gibi ağrı kesicilerin üretiminde kullanılırlar. İlaçların yanı sıra boya endüstrisinde ve naylon yapımında da kullanılırlar. Gıda endüstrisinde üretilen çok sayıda ürünün içeriklerinde bulunurlar. Tetrametil amonyum iyodür kullanımı ile içme sularının arındırılmasında ayrıca insanların günlük yaşamında kullandığı kişisel bakım ürünlerinde, sentetik deri boyalarında kullanımı yaygın haldedir (Smith, 2011).

Çizelge 1.1. Azo boyalardan üretilen aromatik aminlerin örnekleri (Chung ve ark., 1992).

Aromatik aminler	Azo boyaların kaynaklarına örnekler
4-Aminobenzensülfonik asit	Metil Turuncusu, Asit Kırmızısı 112
1-Amino-2-Naftol	Asit Kırmızısı 88, Asit Kırmızısı 66
Anilin	Günbatımı Sarısı, Sudan I
Benzidin	Kongo Kırmızısı, Direkt Kahverengi 95
Toluidin	Sudan IV
Sülfanilik Asit	Tartrazin, Günbatımı Sarısı
p-Nitroanilin	Para Kırmızı
p-Fenilendiamin	Sudan IV
2,4,5-Trimethyaniline	Ponceau 3R

Çok eski zamanlarda kullanılmakta olan renklendirici maddeler günümüzde hala faaliyet göstermektedir. Azo boyar renklendiriciler insanlarda ve canlı organizmalarda toksik, karsinogen özellikteki aromatik amin içerikli ürünlerin meydana gelmesine neden olabilirler ve bu sebepten dolayı yüksek toksisite özelliğine sahip aminlerin algılanması veya belirlenmesi araştırma konusu olarak ilk sıralarda yer almaktadır (Balçık ve ark., 2020). Günümüze kadar birçok endüstriyel alanda son derece renkli olan azo boyar renklendiricilerin sayısı 2000'den fazladır ve 700.000 bin tona yakın üretimi olmuştur

(Moosvi ve ark., 2007). Azo boyarların örnekleri ve boyar maddelerin başlangıç malzemesi olarak kullanılan aminler Çizelge 1.1’de gösterilmiştir.

İlaçlar ve hala üzerinde çalışılan ilaç adaylarının yapılarında ikincil ve üçüncül aminler gibi amin fonksiyonel grupları yer alır (Roughley ve Jordan, 2011). Aminler insan sağlığını etkileyici analjezik, alerjik, psikolojik, sinirsel, solunum gibi birçok rahatsızlığın temel yapıları olarak bilinirler (Pharmacists ve Systems, 2011). Sık rastlanan hastalıkların tedavisinde kullanılan amin içerikli ilaçlar Çizelge 1.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2. Hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı amin fonksiyonel grubu içeren ilaçlar (Pharmacists ve Systems, 2011).

Amin fonksiyonel grubu içeren ilaçlar	Tedavi uygulamaları
Klorfeniramin	Soğuk algınlığı, nezle, kaşıntı, böcek ısırıkları ve sokmaları gibi alerjik rahatsızlıklar
Klorpromazin	Kaygı, heyecan, zihinsel bozukluk
Efedrin, Fenilefrin	Solunum yolları enfeksiyonu, alerjik reaksiyonlar
Tiyoridazin	Psikotik, sinirsel hastalıklar
Amitriptilin, İmipramin, Lofepamin Klomipramin gibi tersiyer aminler	Depresyon, psikolojik rahatsızlıklar
Nortriptilin, Desipramin, Amoksapin gibi ikincil aminler	Depresyon, kendini kaybetme
Triptamin, Feniletilamin	Zihinsel ve sinirsel bozukluklar
Morfin, Kodein, Eroin	Analjezik tedaviler

Gıda içeriklerinde istemli olarak veya istemeden bakteriyel etkileşime uğrayarak fazla miktarlarda aminler bulunur. Fermantasyona uğratılmış, çürümüş, ızgara ve pişirme sırasında yüksek sıcaklıklara maruz bırakılmış gıdalarda amin içeriği daha da fazladır (Smith, 1981).

Aminlere karşı bir insanın direnci düşükse, az düzeyde bile vücutta karşılanan aminler sağlık problemlerine yol açabilir. Yüksek düzeyde veya aşırı yüksek düzeyde amin içerikli gıdalar vardır (George, 2022). Yüksek ve aşırı yüksek düzeyde amin içeren gıdalara örnekler Çizelge 1.3 ve Çizelge 1.4’te gösterilmiştir.

Çizelge 1.3. Yüksek düzeyde amin içeren gıdalar.

Sebzeler	Meyveler	Proteinler	Yağlar	Kuruyemişler
Brokoli, Karnabakar, Roka, Domates	Olgunlaşmış Muz, İncir, Şeker Elma, Mango	Hindi eti, Dondurulmuş balık ürünleri	Hindistan cevizi yağı, Zeytinyağı, Fıstık yağı	Badem, Kestane, Fındık, Antep fıstığı

Çizelge 1.4. Aşırı yüksek düzeyde amin içeren gıdalar.

<i>Sebzeler</i>	<i>Meyveler</i>	<i>Proteinler</i>	<i>Yağlar</i>	<i>Kuruyemişler</i>
Avokado, Patlıcan, Ispanak	Kiraz, Üzüm, Kivi, Ananas	Sığır eti, Pastırma, Sosis, Hamsi	Susam yağı, Salata sosları	Kavrulmuş fındık, Fıstık ezmesi, Susam

Besin olarak tüketilen bitkilerde de aminler bulunmaktadır. Bu besin gıdaları yüksek sıcaklıklarda amino asitlerin ayrışması ile aminleri meydana getirebilmektedir (Vissek, 1974). Tüketilebilen bitkilerde ve bitki ürünlerinin içeriğindeki aminler Çizelge 1.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 1.5. Tüketilebilen bitkiler ve bitki ürünlerinde bulunan aminler.

<i>Balık</i>	<i>Aminler</i>	<i>Kaynak</i>
Yulaf	DM, E, P, B	(Hrdlička ve Janíček, 1964)
Kahve	DM, EM, E, P	(Maga ve Katz, 1978)
Soya	DM, TM, E	(Maga ve Katz, 1978)
Arpa	DM, E	(Taylor ve ark., 1977)
Elma	DM, E, P, B	(Askar, 1973)
Patates	DE, P	(Schormüller ve Weder, 1966)

Kısaltmalar: DM, dimetilamin; TM, trimetilamin; E, etilamin; P, propilamin; B, bütülin.

1.1.3. Biyojenik aminler

Biyojenik aminler, amino asitlerin dekarboksilasyonu ile oluşmuş bir ya da birden fazla amin grubu bulunan biyojenik maddelerdir (Askar ve Treptow, 1986). Biyojenik aminler alifatik (putresin, kadaverin, spermin, spermidin), aromatik (tiramin, feniletilamin) ve heterosiklik (histamin, triptamin) yapıda olabilirler. Canlı hücrelerinde putresin, kadaverin, spermin ve spermidin en çok rastlanan biyojenik aminlerdir (Bardócz ve ark., 1993; Maijala ve ark., 1993). Canlı veya biyolojik sistemde nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezi gibi çoğu hücreyel olaylar biyojenik aminlerle ilişkilidir. Biyojenik aminlerin algılama çalışmalarında miktarlarının belirlenmesi için farklı analitik teknikler kullanılmaktadır. Gaz kromatografisi, ince tabaka kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kapiler elektroforez gibi analitik teknikler bunlar içerisinde en yaygın olanlarıdır. Bu analitik teknikler arasında ise HPLC, biyojenik aminler ile ilgili çalışmalarda en çok kullanılan teknik olarak öne çıkmaktadır (Rodriguez ve ark., 1996; Oguri ve ark., 1997; Kovács ve ark., 1999; Male ve Luong, 2001).

Biyojenik aminler canlı mikroorganizmalar tarafından meydana geldiği için biyojenik olarak adlandırılmışlardır. Moleküler yapılarındaki amino gruplarının sayısına

göre biyojenik aminler monoaminler (tiramin, feniletilamin), diaminler (histamin, putresin, kadaverin) ve poliaminler (spermin, spermidin) olarak sınıflandırılmaktadırlar (Vasconcelos ve ark., 2021).

1.1.3.1. Gıda ürünlerinde bulunan biyojenik aminler ve insanlar üzerinde toksik etkileri

Biyojenik aminler düşük moleküler ağırlığına sahip azotlu bileşiklerdir. Balık ve balık ürünleri, et ve et ürünleri, süt ürünleri, soya ürünleri, fermente sebzeler ve alkollü içecekler dahil olmak üzere çoğu gıda ürünlerinde bulunabilirler. Isıl işlemlere karşı yüksek direnç göstermeleri ortadan kaldırılmalarını zorlaştıran bir özelliğe sahip olduklarına işaret etmektedirler (Naila ve ark., 2010). Dünya Sağlık Örgütü, 200'den fazla hastalığın bakteri, virüs, parazit veya kimyasallarla bozunmuş gıdaları tüketmekten kaynaklandığını ve gıda tüketiminden kaynaklı bilinmeyen birçok hastalık üzerinde araştırmaların sürdürüldüğünü belirtmiştir. Gıda zehirlenmesine genellikle parazitler, virüsler ve bakteriler neden olmaktadır ancak gıda zehirlenmesinde biyojenik aminler de büyük rol oynamaktadırlar. Gıdalardaki biyojenik aminlerin bilinmesi ve saptanması önemli bir konudur. Çünkü belirli seviyelerdeki bu bileşiklerin vücuda alınması ile mide bulantısı, baş ağrısı ve çarpıntı gibi nörotransmisyon bozuklukları meydana gelebilir. (Ruiz-Capillas ve Herranz, 2019). Gıda ürünlerinde putresin, kadaverin, spermin, spermidin, β -feniletilamin, histamin, tiramin, trimetilamin, triptamin ve agmatin en çok bulunan biyojenik aminlerdir (Saaïd ve ark., 2009). Et ve et ürünlerinde mikroorganizmaların faaliyetleriyle aminler oluşabilmektedir. Histamin düşük konsantrasyonda görülürken tiramin yüksek konsantrasyonlarda görülür. Et ve et ürünlerinin bazı örnekleri ve içerdikleri amin miktarları Çizelge 1.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 1.6. Et ve et ürünlerinde bulunan Tiramin ve Histamin ($\mu\text{g/g}$).

Et ve et ürünleri	Tiramin	Histamin	Kaynak
Tavuk ciğeri	94-113	-	(Hedberg ve ark., 1966)
Tavuk derisi	-	10-140	(Henry, 1960)
Et ve tavuk suyu	95-304	-	(Sen, 1969)
Sosis	1240	0,74-7,8	(Rice ve ark., 1975)
Salam	263	-	(Koehler ve Eitenmiller, 1978)
Domuz eti	11-22	19-48	(Lakritz ve ark., 1975)
Ciğer	274	65	(Boulton ve ark., 1970)

Özellikle denizlerde bulunan gıda ürünlerinin içeriğindeki biyojenik aminler, hastalıklar için başta gelen etken maddeler olarak bilinir ve insanların üzerindeki toksik etkilerinin bu gıdaların tüketilmesi ile gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu ürünlerdeki histamin, tiramin, triptamin gibi biyojenik aminler önemli olanlarıdır ve bunlardan kaynaklı histidin, tirozin ve triptofan gibi serbest amino asitler oluşmaktadır (Biji ve ark., 2016). Bazı balık çeşitlerinin iskelet yapılarında bulunan histamin içeriği Çizelge 1.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.7. Balık çeşitlerinin iskelet yapısındaki histidin içeriği (Suyama, 1973).

Deniz ürünü	Histidin (mg/kg)
Fırkateyn uskumru	1460
Yazılı orkinos	1340
Sarıkanat orkinos	1220
Kılıç balığı	831

Yapısında 1 mg/g’ın üzerinde histamin içeren balıklar ve çeşitleri toksik deniz ürünleridir. Ton balığı ve uskumru gibi balık çeşitleri bunlara örnektir. Balık kaslarında bulunan histidin bileşeninin dekarboksilasyonu sonucu histamin oluşur ve aynı zamanda histidin çoğu bakteri türünde görülebilen bir enzim olarak bilinir (Cruickshank ve Williams, 1978). Histamin oluşumunu engellemek için balıkların gerekli koşullarda muhafaza edilmesi gerekmektedir ve içeriğinde varsa 180 mg’a kadar histamin tüketiminde sağlığı olumsuz etkileyecek ciddi bir durum söz konusu değildir (Arnold ve Brown, 1978). Balık çeşitlerinin içeriğindeki histamin miktarı Çizelge 1.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.8. Balıklarda bulunan histamin (µg/g).

Balık	Histamin	Kaynak
Bozuk yazılı orkinos	7140	(Omura ve ark., 1978)
Konserve orkinos	20	(Kim ve Bjeldanes, 1979)
Ton balığı	12-280	(Taylor ve ark., 1977)
Uskumru	10-315	(Taylor ve ark., 1977)
Hamsi	375-937	(Fücker ve ark., 1974)
Füme Havyar	12-350	(Quevauviller ve Van Hoa, 1965)

Biyojenik aminlerin alkol kaynaklı yüksek miktarları insanlarda olumsuz fizyolojik etkilere sebep olabilirler. Buna en çok sebep olan biyojenik aminin histamin olduğu ve baş ağrısı, düşük tansiyon, çarpıntı, kusma ve ishal gibi olumsuz etkilere yol açtığı bilinmektedir (Anlı ve Bayram, 2008). Bira ve şarap gibi alkollü içeceklerde

histamin ve tiramin bulunur. Alkol, aminlerin vücuttaki etkinliğini artırıcı bir rol oynar (Maynard ve Schenker, 1962). Bira ve şarapların içeriğinde bulunan tiramin ve histamin miktarları Çizelge 1.9’da gösterilmiştir.

Çizelge 1.9. Alkollü içeceklerde bulunan Tiramin ve Histamin ($\mu\text{g/g}$).

Alkollü içecekler	Tiramin	Histamin	Kaynak
Bira	8-11	-	(Sen, 1969)
Kırmızı Şarap	-	10	(Jakob, 1978)
Beyaz Şarap	-	16	(Jakob, 1978)

Peynir ve peynir ürünlerinin tüketimi, vücutta yüksek konsantrasyonlarda biyojenik amin olan tiramin oluşumuna neden olmaktadır (Smith, 1981). Çeşidine göre tiramin içerikleri Çizelge 1.10’da gösterilmiştir.

Çizelge 1.10. Peynir ve peynir ürünlerinde bulunan Tiramin ($\mu\text{g/g}$).

Peynir ve peynir ürünleri	Tiramin	Kaynak
Çedar peyniri	136-1500	(Sen, 1969)
Rokfor peyniri	656	(Kaplan ve ark., 1974)
Gouda peyniri	80-670	(Voigt ve ark., 1974)
Camembert peyniri	70-210	(Voigt ve ark., 1974)
Çökelek	6-13	(Kaplan ve ark., 1974)

Taze sütün içerisinde aminler çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Süt tozlarında ise ortalama tiramin konsantrasyonu $1,31 \mu\text{g/g}$ olarak bulunmuştur (Grove ve Terplan, 1975). Kadaverin, putresin, spermidin ve spermin’de süt içeriğindeki farklı aminler arasında yer almaktadırlar (Cole ve ark., 1961). Yapılan araştırmalar ve çalışmalar birçok turşu içeriğinde ortalama $130 \mu\text{g/g}$ kadar histamin bulunduğunu ortaya koymuştur. Genel bir örnek olarak lahana turşusunda 10 haftalık süre içerisinde $160 \mu\text{g/g}$ ’a kadar histamin oluşumu gözlenmiştir ve belirli miktarlarda tüketiminin baş ağrılarına sebep olduğu düşünülmektedir (Taylor ve ark., 1978).

1.1.3.2. Biyojenik aminler ve fizyolojik etkileri

Gıdalarda bulunan biyojenik aminlerin gösterdiği fizyolojik etkiler Çizelge 1.11’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.11. Biyojenik aminler ve fizyolojik etkileri.

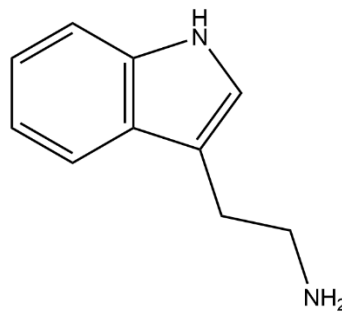
Biyojenik aminler	Fizyolojik etkiler	Kaynak
Triptamin	Kan basıncında artış	(Tofalo ve ark., 2016)
Tiramin	Kalp atışında artış Artan gözyaşı ve tükürük Nefes alışverişinde artış Kan şekerinin artması Migren	(Bardócz, 1995)
Spermidin ve Spermine	Düşük tansiyon Nabız düşüklüğü Aminlerde artan toksisite	(Pegg, 2014)
Kadaverin	Düşük tansiyon Nabız düşüklüğü Aminlerde artan toksisite	(Ladero ve ark., 2010)
Histamin	Adrenalin salınımı Alerjik reaksiyonlar Bağırsak ve solunum yolu	(Shalaby, 2000)

1.1.4. Algılama çalışması yapılacak biyojenik aminler

Bu çalışmada biyojenik amin olarak sırasıyla triptamin, tiramin, spermidin, spermin, kadaverin ve histamin algılama deneylerinde kullanılacaktır. Bu biyojenik aminlere ilişkin gene bilgiler aşağıda verilmiştir.

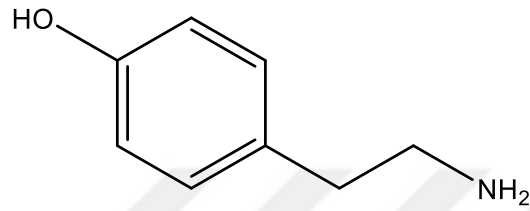
1.1.4.1. Triptamin

Triptamin (Şekil 1.2), serbest amino asit olarak bilinen triptofanın metabolizması sonucu oluşan bir bileşiktir (Jenkins ve ark., 2016). Serotonin, melatonin gibi hormonların yapısı ile ortak özelliklere sahiptirler. İnsan ve hayvan beyinlerinde bulunan monoamin grupları ile reaksiyon gösterirler (Tittarelli ve ark., 2015). İnsan sağlığını olumsuz etkilemelerinin yanı sıra migren hastalığının ve sinir sistemi bozukluklarının tedavilerinde triptamin türevlerinden üretilen ilaçlar mevcuttur (Negro ve ark., 2018).

**Şekil 1.2.** Triptamin yapısı.

1.1.4.2. Tiramin

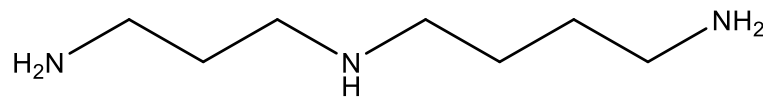
Tiramin (Şekil 1.3), serbest amino asitlerden biri olan tirozinden elde edilen ve doğal olarak oluşan bir bileşiktir. Fermente gıda ürünlerinde bulunan tirozinin mikroorganizmalar ile dekarboksilasyon olayı sonucu meydana gelirler. Oda sıcaklığında bekleyen veya tüketim tarihi geçen gıdalarda tiramin konsantrasyonları yüksek olmaktadır (Kang ve ark., 2018).



Şekil 1.3. Tiramin yapısı.

1.1.4.3. Spermidin

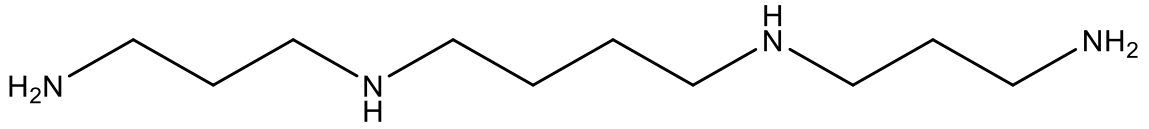
Spermidin (Şekil 1.4), canlı hücrelerinde bulunan ve hücre içerisinde çeşitli metabolik olaylara sebep olan poliamin sınıfı bir bileşiktir. Canlı hücrelerinde hücre çoğalması ve bölünmesi, gen ekspresyonu, protein sentezleri gibi birçok hücrel olaylarda rol oynar (Cohen, 1998; Igarashi ve Kashiwagi, 2010). Ayrıca insanlarda saçların uzamasına, bitkilerde bitkilerin büyümesine yardımcı olduğu bilinmektedir (Ramot ve ark., 2011).



Şekil 1.4. Spermidin yapısı.

1.1.4.4. Spermin

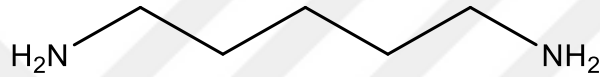
Spermin (Şekil 1.5), yapısında amino grupları bulunan, tüm pH değerlerinde kation olan, ökaryotik hücrelerde büyüme işlevi gören endojen poliaminlerdir. Hayvanlar, bitkiler, mantarlar ve arkebakteriler gibi bazı canlı organizmalarda yer alırlar. Bazı bakterilerde önemli ölçüde büyüme faktörü sağlarlar (Pegg ve Michael, 2010).



Şekil 1.5. Spermin yapısı.

1.1.4.5. Kadaverin

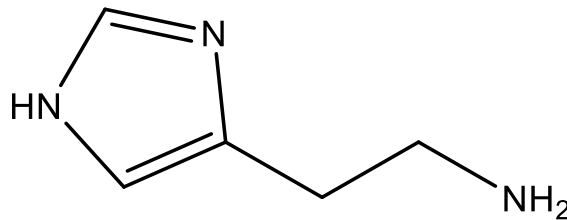
Kadaverin (Şekil 1.6), lizin amino asidinin dekarboksilasyonu ile meydana gelirler. Kokusu hoş olmayan genelde renksiz sıvı halde bulunan kadaverin diamin sınıfı biyogenik amindir (Eller ve ark., 2000; Legrum, 2011). Endüstriyel alanlarda naylon, poliüretan ve poliamidlerin monomeri olarak kullanılırlar (Lv ve ark., 2021).



Şekil 1.6. Kadaverin yapısı.

1.1.4.6. Histamin

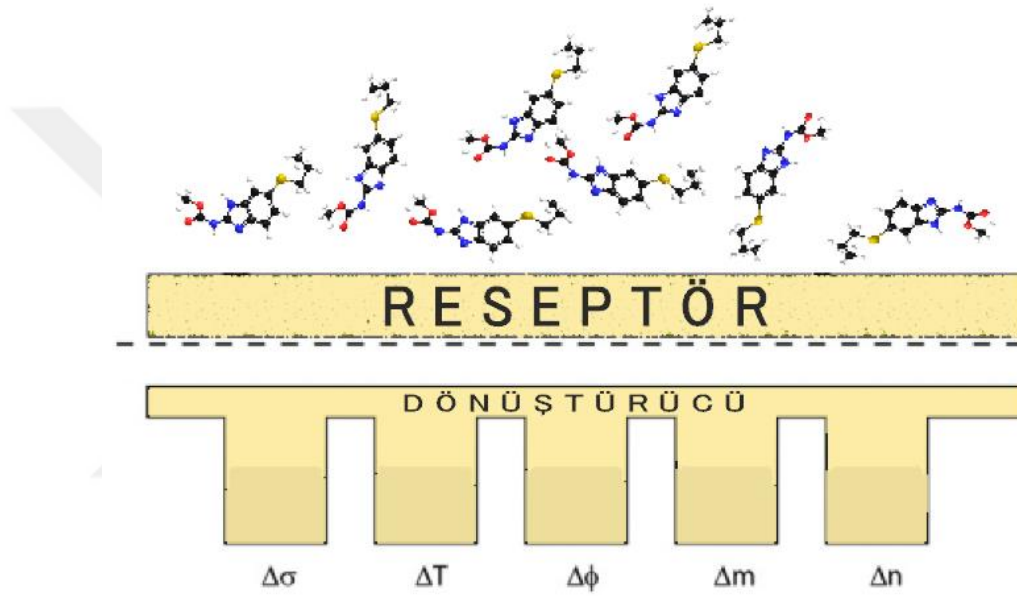
Histamin (Şekil 1.7), bağırsak ve solunum yollarındaki kasları düzenleyen, kalp kasılmalarında ve beyin hücrelerinde uyarıcı etkiye sahip olan bir bileşiktir. Karaciğer ve akciğerde bulunan histamin, insanların taşıdığı doğal bir biyogenik amindir (Marieb ve Hoehn, 2007; Nieto-Alamilla ve ark., 2016). İnsan vücudundaki diğer biyolojik moleküller ile bağlanarak çoğu fizyolojik olayda rol alır. Kan basıncında düşüşe, belirli alerjik reaksiyonlara, bağışıklık sisteminde bozukluklara sebep olur. Semptomlarında kızamık cilt, gözlerde kızarma, yüz bölgelerinde şişme, burun akıntıları ve baş ağrıları gözlemlenir (Abbas, 1991; Monroe ve ark., 1997).



Şekil 1.7. Histamin yapısı

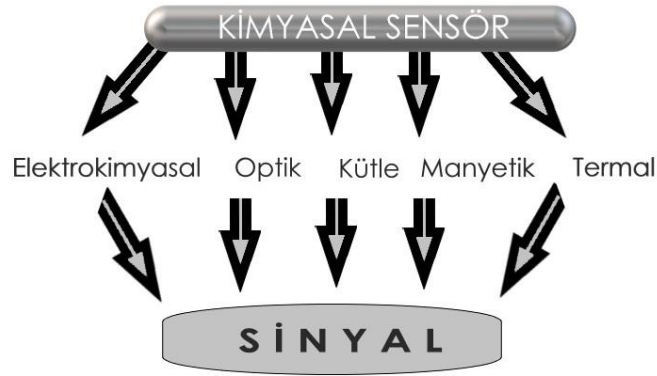
1.2. Kimyasal Sensörler

Kimyasal sensörler, belirli miktarlarda analitlerin kimyasal bilgilerini, analitik olarak sinyale çeviren sistemlerdir. Bu sensörlerin, analit ile seçici etkileşimi sağlayan “reseptör” ve etkileşim sonucu konsantrasyon, basınç, sıcaklık, iletkenlik gibi nicelik özelliklerini elektrik sinyaline çevirip algılanması sağlayan “dönüştürücü” olmak üzere iki ana bileşeni vardır (Şekil 1.8). Zehirli, toksik kimyasalların veya maddelerin tespitinde kimyasal sensörler yaygın olarak kullanılmaktadır (Faridbod ve ark., 2018).



Şekil 1.8. Kimyasal sensörün şematik gösterimi ve sinyale dönüştürülmesi istenen çeşitli algılama parametreleri ($\Delta\sigma$: iletkenlik, ΔT : sıcaklık, $\Delta\phi$: çalışma fonksiyonu, Δm : kütle, Δn : kırılma indisi).

Kimyasal sensörler, yapılacak çalışmaların farklılığına göre türlerine ayrılabilir. Bunlara elektrokimyasal sensörler, kütle sensörleri, optik sensörler, manyetik ve termal sensörler gibi örnekler verilebilir (Şekil 1.9). Elektrokimyasal sensörler, analit ile elektrotlar arasındaki ilişki ile bağlantılıdır. Kütle sensörleri, sensör yüzeyine modifiye edilmiş algılayıcı molekülün adsorpsiyonla başlayarak analite kadar kütle kazanımı ile ilişkilidir. Optik sensörler, reseptör ve analitin etkileşimi sonucu değişiklik gösteren optik özelliklerle sonuçlanır. Manyetik sensörler, analit ve reseptörün etkileşimi ile değişen manyetik özelliklere, termal sensörler ise adsorpsiyon ile meydana gelen termal etkilere göre çalışır. Ayrıca analit özelliklerine bağlı olarak gaz, nem, iyon ve biyosensörler gibi birçok türleri de bulunur (Mittal ve ark., 2021).



Şekil 1.9. Çalışmaların farklılığına göre kimyasal sensör türleri.

1.3. Kuartz Kristal Mikroterazi (QCM)

Kuartz kristal mikroterazi (Quartz Crystal Microbalance, QCM) yüzeyleri elektrotlarla kaplı, algılama görevi gören bir kuvars kristalinin yüzeyinde oluşan kütle değişimini tespit edebilen piezoelektrik etkiye dayanan bir kimyasal sensör cihazıdır (Lee ve ark., 2023). Kristal malzemeye uygulanan mekanik enerjiye elektrik enerjisi olarak yanıt vermesi, aynı zamanda kristal malzemeye uygulanan elektrik enerjisine mekanik enerji olarak yanıt vermesi piezoelektrik etki olarak bilinir (Gautschi ve Gautschi, 2002). İlk kez Curie kardeşler tarafından 1880 yılında gözlemlenen piezoelektrik etki, kuartz kristalinin yüzeyinde basınç etkisi ile potansiyel fark oluşması olarak ortaya konulmuştur. 1959 yılında ise Sauerbrey, ince filmlerin kalınlığının belirlenmesinde kütle değişimi ile kristalin frekansının ilişkili olduğunu öne süren bir çalışma yapmış ve “kuartz kristal mikroterazi” terimini bulmuştur. Kütle değişiminin kristalin frekansına bağlı olduğunu belirleyen doğrusal bir denklem türeterek kütle-frekans arasındaki ilişkiyi açıklamıştır (Latif ve ark., 2013).

$$\Delta m = -\frac{A\sqrt{\rho_q\mu_q}}{2f_0^2}\Delta f \quad (\text{Denklem 1.1})$$

Sauerbrey denkleminde;

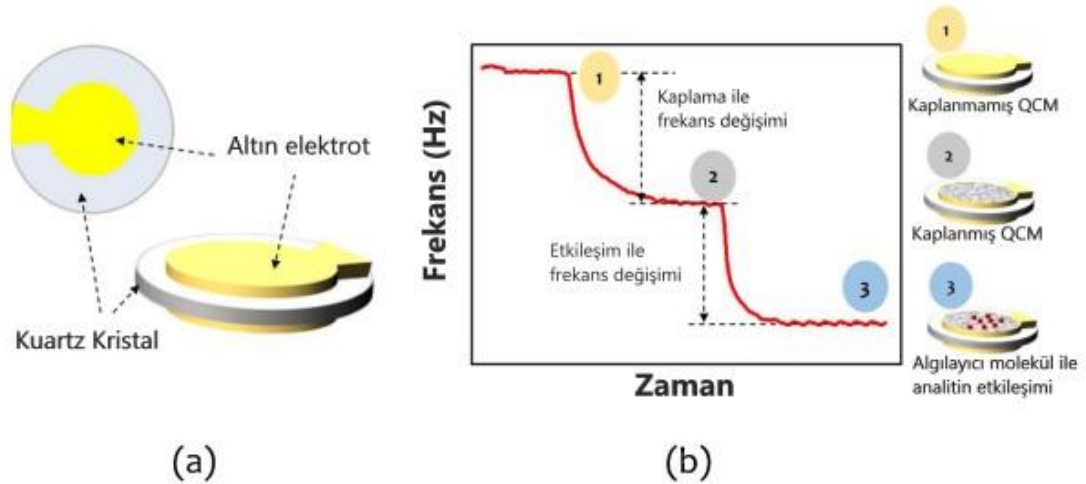
Δm : Kristal yüzey üzerinde oluşan kütle değişimi (g),

A : Kristal yüzey üzerindeki filmin aktif kullanım alanı (cm²),

ρ_q : Kuartz kristali yoğunluğu (2,648 g/cm³),

- μ_q : Kuartz kristalin yüzey gerilimi ($2,947 \times 10^{11}$ dyne/cm²),
 Δf : Kristal yüzeyinde kütle değişikliğine bağlı frekans değişimi (Hz),
 f_0 : Kuartz kristalin temel frekans değeri (Hz) şeklinde ifade edilmektedir.

QCM sensörü, ilk olarak gazların ve nemlerin tespitinde kullanılmaya başlamış sonraları sıvı ortamlarda yapılan çalışmalar sonucu da etkili bir sensör olduğuna görülmüştür. Şekil 1.10a'da altın elektrotlu kristalin üstten görünümü ve yüzey kısmı gösterilmiştir. Şekil 1.10b'de ise algılama malzemelerinin, analitlerin tespiti için bu altın elektrotlu yüzeye kaplanması gerçekleştirilir ve kaplama sonunda kütle artışı olduğu için QCM kristalinin frekansında azalma gözlemlendiği görülmektedir. Daha sonra algılama malzemesinin, analit moleküllerini adsorpsiyonu ile algılama yüzeyinde kütle artışı olmaya devam eder ve frekans daha da azalma gösterir (Fauzi ve ark., 2021).



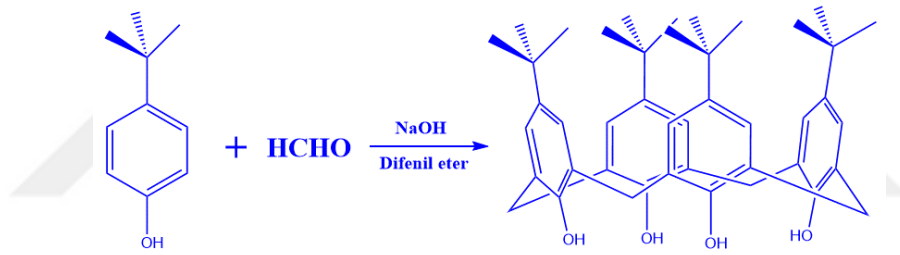
Şekil 1.10. (a) Altın elektrotlu kristalin üstten görünümü ve yüzey kısmının şematik gösterimi, (b) QCM kristalinin kaplanması ve algılama sırasında etkileşim sonucu frekans değişimi (Fauzi ve ark., 2021).

QCM sensör sisteminde altın elektrotlu kristalin yüzeyinde, algılayıcı molekül olarak birçok polimer ve makromolekül kullanılmıştır. Bunlardan halkalı yapıda bulunan ve kolay türevlendirilebilen kaliksarenler, QCM sensör sisteminde yaygın olarak kullanılan makromoleküllerden biridir.

1.4. Kaliksarenler

Kaliksaren, adını yapısının şekline benzeyen vazo kelimesinden alan “kaliks” ve aromatik yapı taşıını ifade eden “aren” kelimelerinden alan bir supramoleküldür. İyi derecede konuk molekülleri olarak bilinen taç eterler ve siklodekstrinler gibi makrosiklik

bileşiklerdir. 1872 yılında ilk olarak Adolf von Baeyer, aldehit ve fenolün kondenzasyonu sonucunda reaksiyon ürünü olarak kaliksarenleri elde etmiştir. Alman kimyagerin kullandığı fenollerin yapısı, *orto* ve *para* pozisyonunda reaksiyona girme eğiliminde olması nedeniyle üç pozisyonda da çapraz bağ oluşturabileceğini göstermiştir. 1942 yılında ise Zinke ve Ziegler, *p*-süstitüe fenoller kullanarak sadece iki *orto* pozisyonunda reaksiyona girdiğini ve bunun çapraz bağ oluşumu ihtimalini azalttığını öne sürmüşlerdir (Gutsche, 2008; Flor de María ve Irma, 2012). Zinke ve Ziegler’in araştırmalarından on yıl kadar sonra Cornforth ve ark., reaksiyonu tekrardan inceleyerek bu reçinenin siklik-oligomer yapıda olduğunu bulmuşlardır. Gutsche ve ark., bu siklik oligomerin *p*-*ter*-bütilfenol ve formaldehitin bazik ortamda kondenzasyonu sonucu oluşan siklik yapıdaki tetramer, hekzamer ve oktamardan meydana geldiğini belirlemişlerdir (Cornforth ve ark., 1955; Gutsche ve Muthukrishnan, 1978). *p*-*ter*-Bütilkaliks[4]aren sentezi Şekil 1.11’de gösterilmiştir.



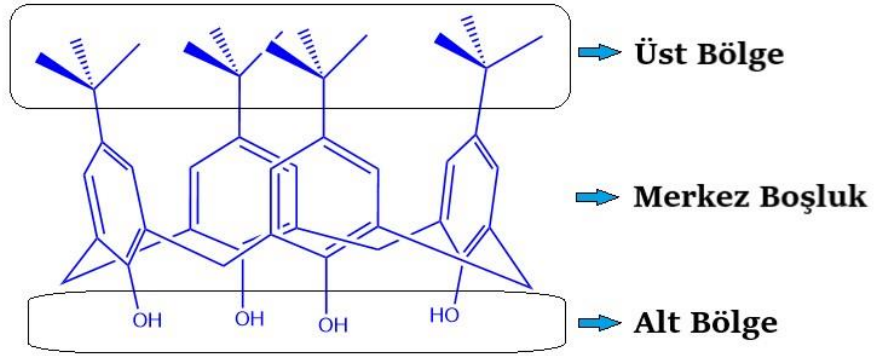
Şekil 1.11. *p*-*ter*-Bütilkaliks[4]aren sentezi.

Kaliks[n]aren yapısında “n” ifadesi metilen köprüleri ile tekrar eden fenolik bileşiklerin sayısını belirler. Gutsche ve ark., “n” sayısı 4, 6 ve 8 olanları yüksek verimlerde sentezlerken “n” sayısı 7 ve 9 olan kaliksaren moleküllerini düşük verimlerde sentezlemişlerdir (Gutsche ve Iqbal, 2003).

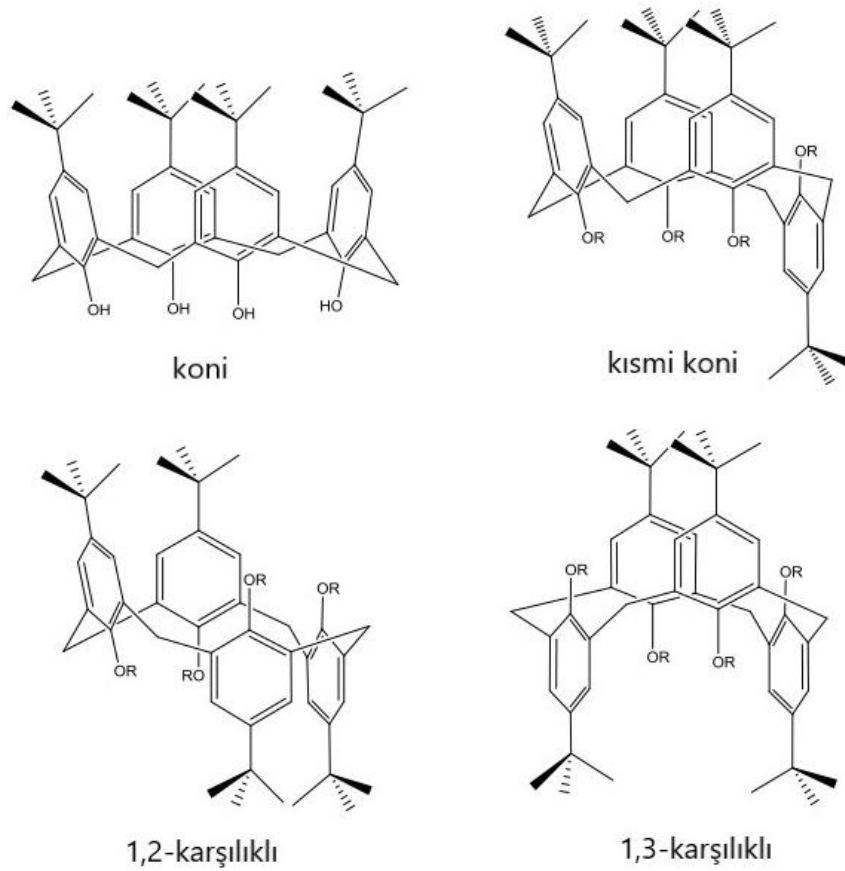
Kaliksaren ve türevlerinin sahip olduğu özellikler, malzeme bilimi, biyomedikal mühendisliği ve ilaçların seçiciliği gibi çeşitli alanlarda kaliksarenlerin faaliyet göstermesine imkan sağlamıştır (Roundhill, 2003).

1.4.1. Kaliksarenlerin bölgeleri ve konformasyonları

Kaliksarenlerin, *p*-*ter*-bütil gruplarının bulunduğu üst (upper rim), fenolik -OH gruplarının bulunduğu alt (lower rim) ve bu iki bölgenin arasında bulunan merkez boşluğu (annulus) olarak üç bölgesi bulunur. Şekil 1.12’de bu bölgeler gösterilmiştir.



Şekil 1.12. Kaliksaren molekülünün bölgesel olarak sınıflandırılması.



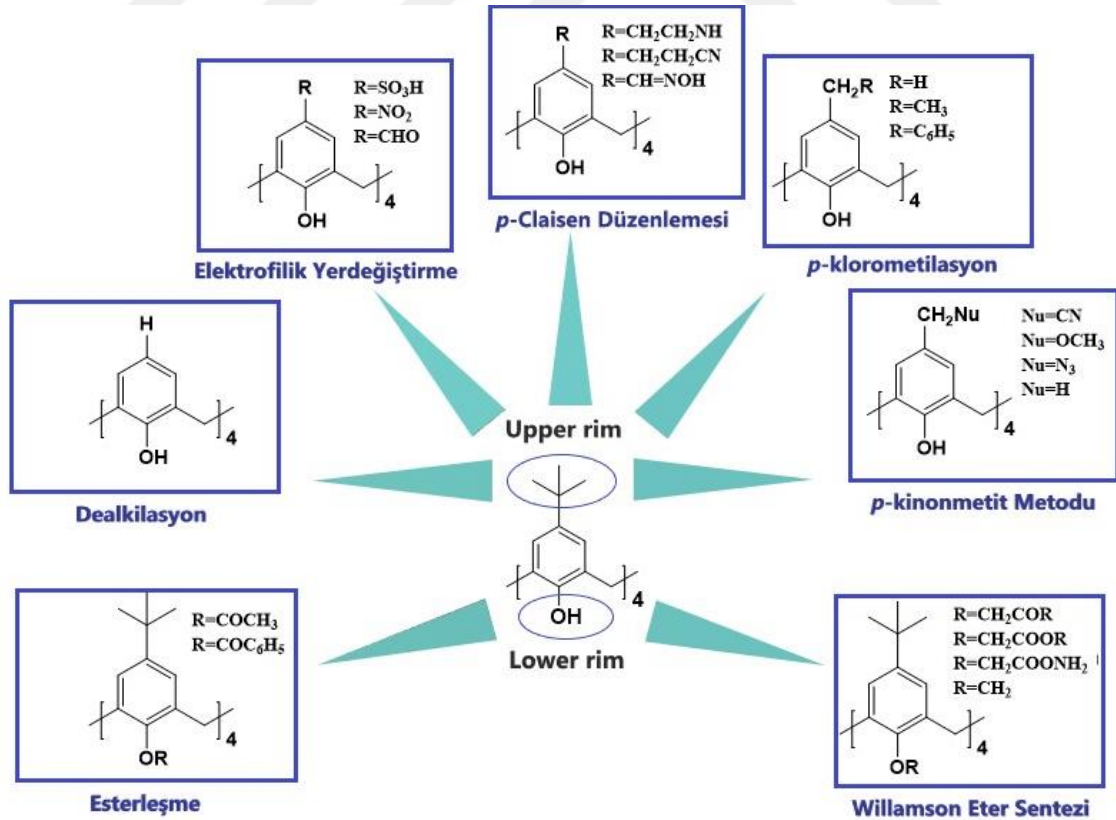
Şekil 1.13. Kaliks[4]aren molekülünün konformasyon gösterimleri.

Kaliksarenlerin, metilen köprüleri ile bağlanmış olan fenolik birimlerin dönme hareketlerine bağlı koni, kısmi koni, 1,2-karşılıklı ve 1,3-karşılıklı olmak üzere dört farklı konformasyonu bulunmaktadır. Bu konformasyonlarda, dört aril grubu aynı yöne bakarsa “koni”, üç aril grubu aynı yönde iken kalan diğer aril grubu ters dönerek farklı yöne bakarsa “kısmi koni”, birbirine komşu olan iki aril grubu diğerlerinden farklı yöne bakarsa “1,2-karşılıklı”, komşu olmayan iki aril grubu ise diğerlerinden farklı yöne

bakarsa “1,3-karşılıklı” konformasyonu isimlerini alırlar (Şekil 1.13). Koni konformasyonunda, fenolik -OH grupları ile meydana gelen molekül içi hidrojen bağı, fenolik birimlerin dönme hareketlerinin engelleyerek en kararlı yapıyı oluşturur (Tabakcı, 2010).

1.4.2. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

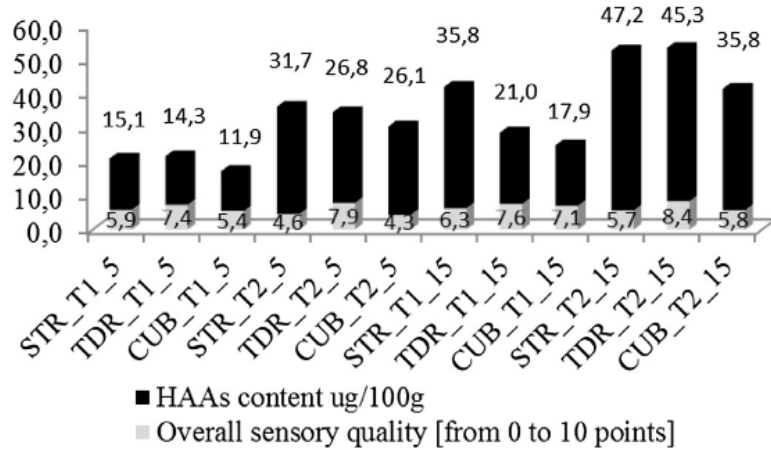
Supramoleküler kimyanın temelleri olarak bilinen siklodekstrinler ve taç eterlerin yanında yer alan kaliksarenler, kolay fonksiyonlandırılabildiği için sensör, enzim-mimik, molekül veya iyon taşıma gibi birçok alanda çalışma konusu için önemli bir yere sahiptir. Kaliksarenlerin alt bölge “*lower rim*” ve üst bölgelerinden “*upper rim*” fonksiyonlandırılması ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Kaliksarenlerin fenolik hidroksi gruplarının bulunduğu alt bölgeden fonksiyonlandırılması, *ter*-bütil gruplarının bulunduğu üst bölgeden fonksiyonlandırılmasına kıyasla daha kolaydır (Menon ve Sewani, 2006). Kaliks[4]aren molekülünün farklı fonksiyonlandırılmaları (Şekil 1.14)’de gösterilmiştir.



Şekil 1.14. Kaliks[4]aren molekülünün fonksiyonlandırılması.

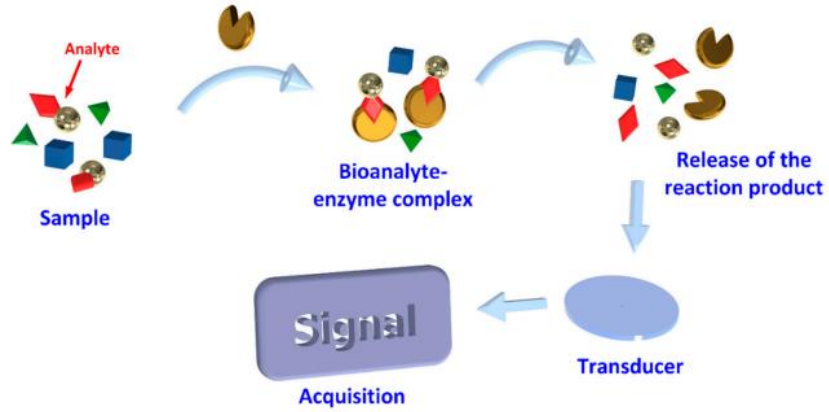
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Szterk ve ark. (2015) yüksek kanserojen ve mutajenik özelliklere sahip gıda ürünlerinde bulunan aromatik aminler ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Yaptıkları çalışma üretilen gıda ürünlerinde aromatik amin içeriğini azaltmaya yönelik gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sırasıyla 5 ve 15 gün süreyle soğukta muhafaza edilen sığır etlerinin, ızgara işlemi uygulanması sonucu algılama çalışması ile heterosiklik aromatik aminlerin içeriğini belirleme deneyleri yapmışlardır. Algılama çalışmalarında önemli 15 heterosiklik aromatik amin kullanılmıştır (Şekil 2.1). Çalışma sonucunda ızgara işlemi yapılan sığır etlerinde, insan sağlığı için tehlikeli bileşikler arasında yer alan DiMeIOx ve PhIP aminlerinin oluştuğu ve sığır etlerinin saklama koşulları gibi parametrelerinin aromatik amin oluşumunu etkiledikleri belirlenmiştir (Szterk ve Jesionkowska, 2015).



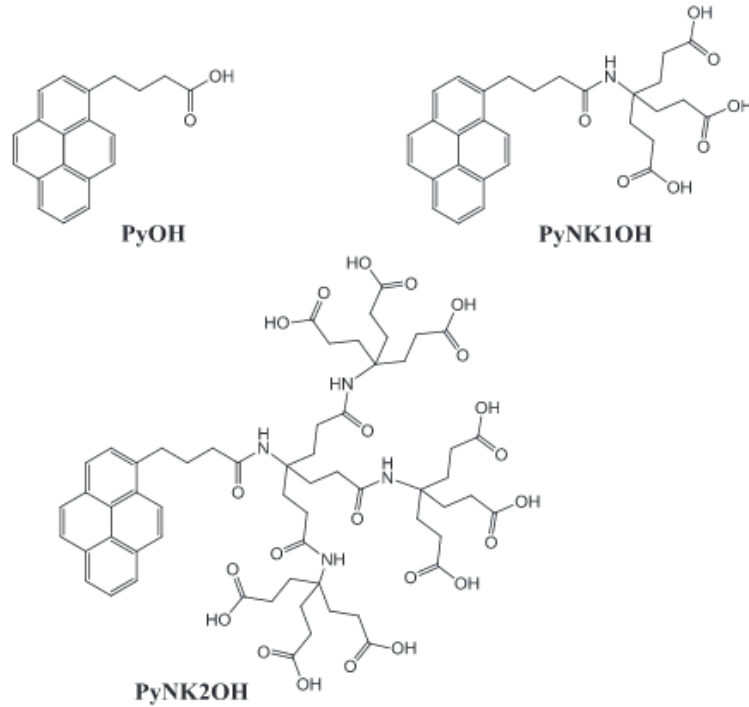
Şekil 2.1. Farklı koşullardaki sığır etlerinin algılama kalitesindeki ve toplam heterosiklik aromatik amin içeriğindeki değişiklikler (STR: ızgara et, TDR: haşlanmış et, CUB: fileto et – T1: 180 C, T2: 280 C – 5: 5 gün, 15: 15 gün)

Vasconcelos ve ark. (2021), gıda ürünlerinde bulunan biyojenik aminlerin, insan sağlığı ve gıda güvenliği için tespitinde kullanılan biyosensörleri (Şekil 2.2) incelemişlerdir. Biyosensörlerin biyojenik aminlerin tespitinde hızlı, basit ve uygun maliyetli cihazlar olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada kromatografik tekniklerin aksine optik biyosensörlerin, biyojenik amin analizleri için iyi bir yöntem olduğunun sonucuna varmışlardır (Vasconcelos ve ark., 2021).

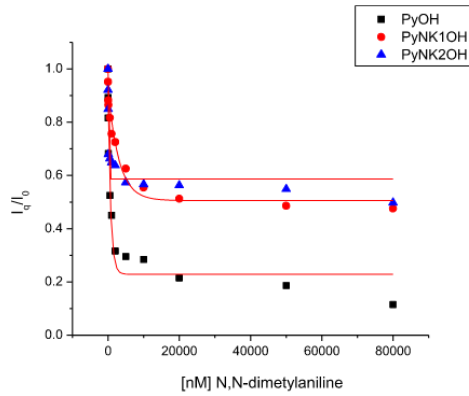


Şekil 2.2. Biyosensörün temel ilkelerinin şematik diyagramı

Ruiu ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada organik sentezlerde kullanılan kanserojen özellikteki alifatik ve aromatik aminler (piperidin, dietilamin, trietilamin, N-metilanilin ve N,N-dimetilanilin) için piren bazlı bileşiklerin, sensör olarak kullanılabilirliğini incelemişlerdir. Şekil 2.3'te gösterilen piren bazlı PyNK1OH ve PyNK2OH bileşikler analitler ile güçlü etkileşimler göstererek iyi bir algılama aralığı göstermiş, Şekil 2.4'te de görüldüğü üzere elde edilen bu sonuçlar ile piren bazlı sensörlerin aminleri algılama çalışmasında kullanılabileceği rapor edilmiştir (Ruiu ve ark., 2019).



Şekil 2.3. Sensör olarak kullanılan piren bazlı bileşiklerin yapısı.



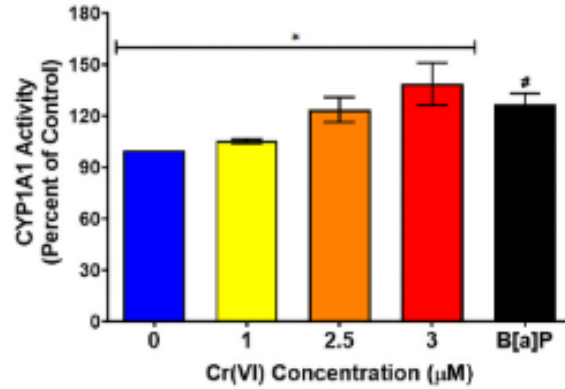
Şekil 2.4. N,N-Dimetilanilin durumunda PyOH, PyNK1OH ve PyNK2OH kemosensörleri için I_q/I_0 oranının karşılaştırılması.

Elena ve ark. (2018), yaptıkları çalışmada her bir bileşik için spesifik UV absorpsiyon dalga boyları tanımlanmış ve aromatik aminlerin kesin ve güvenilir bir şekilde tespiti ve miktarının belirlenmesi için hem yüksek performanslı sıvı kromatografisi-çoklu dalga boyu dedektörleri (HPLC-MWD) hem de gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) yöntemlerini kullanmışlardır. Çalışma sonucunda aromatik aminlerin HPLC-MWD yöntemi ile 0,04–0,14 mg/L aralığında tespit edilirken, GC-MS yönteminde 0,2–1,9 mg/L aralığında tespit edildiğini göstermişlerdir (Perdum ve ark., 2018).

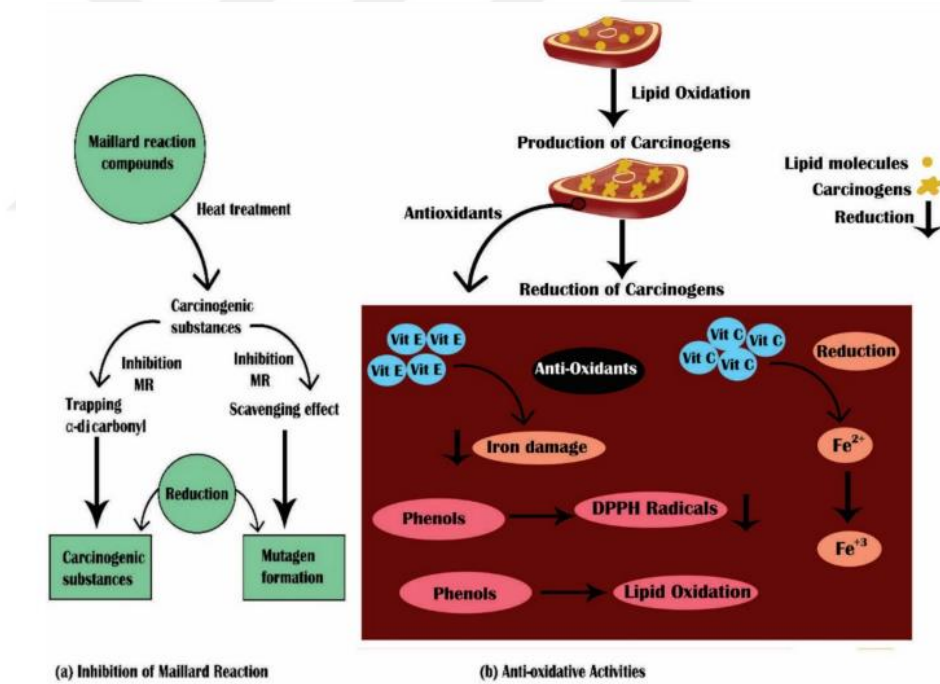
Kawakami ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada ekstraksiyon yöntemi ile iki atomlu toprak kolonu kullanarak, 38 adet sentetik organik renklendiricide bulunan primer aromatik aminleri analiz etmişlerdir. Analiz sonucunda dört numunede 1,2-19 $\mu\text{g/g}$ aralığında 2,4-dimetilanilin, üç numunede 1,0-3,4 $\mu\text{g/g}$ aralığında o-toluidin, iki numunede 74-305 $\mu\text{g/g}$ aralığında *p*-fenilazoanilin ve bir numunede 13 $\mu\text{g/g}$ 2,4,5-trimetilanilin bulunduğunu belirlemişlerdir (Kawakami ve ark., 2023).

Wise ve ark. (2022), çalışmalarında Cr(VI)'nın insan akciğer epitel hücrelerinde NAT1 (N-asetiltransferaz-1) ve NAT2 (N-asetiltransferaz-2) enzimlerini arttırıp arttırmadığını belirlemek için, 500 μM *p*-aminobenzoik asit ilavesi ile BEP2D hücrelerini 48 saat boyunca etüvde bekletmişlerdir. Buna göre 0, 1.0, 2.5 ve 3.0 μM Cr(VI)'ya maruz kalmanın ardından doza bağlı önemli artışlar olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.5). Cr(VI)'nın fare karaciğerinde CYP1A1 ekspresyonunu azaltarak, DNA eklentilerinde benzo[a]piren miktarında artışa yol açtığını ifade etmişlerdir. Sonuç olarak yapılan çalışma, Cr(VI) ve karsinogenik aromatik aminlerin inkübasyonu ile birlikte insan akciğer

epitel hücrelerinde genotoksik etkilerini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemli bir çalışma olmuştur (Wise ve ark., 2022).



Şekil 2.5. 48 saatlik işlem sonrası BEP2D hücrelerinin 0, 1, 2.5 ve 3 μM Cr(VI) veya 1 μM B[a]P maruziyeti sonucunda gerçekleşen CYP1A1 aktivitesi.

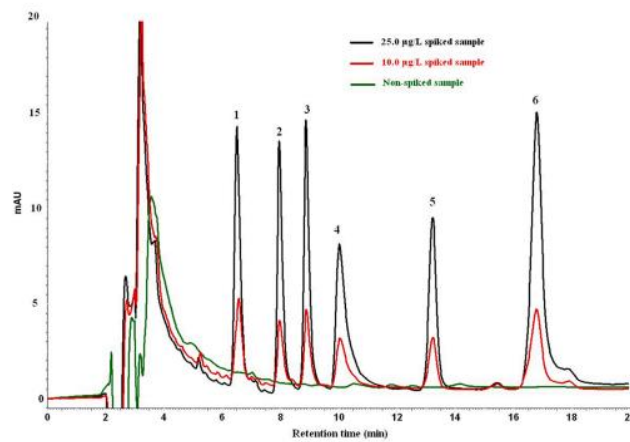


Şekil 2.6. Doğal ürünlerin kanserojen maddeler üzerinde önerilen etki mekanizması (a) Maillard reaksiyonunun inhibisyonu; (b) antioksidan aktiviteler.

Nadeem ve ark. (2021), çalışmalarında heterosiklik aromatik aminlerin, farklı kanser türlerine yol açabilen potansiyel kanserojenler olduğundan bahsetmişler ve antioksidanlar içeren bitki özlerinin kullanılmasının heterosiklik aromatik aminlerin oluşumuna karşı umut verici inhibitör etkiler gösterdiğini doğrulamışlardır. Kanser riski, iyi pişirilmiş etlerden heterosiklik aromatik aminlerin indüklenmesinin yüksek oranda

alınması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle mutajenik ve karsinojen özellikteki heterosiklik aromatik aminlerin oluşumunu engellemek veya en aza indirmenin insan sağlığı için önemli olduğunu ve et ürünlerinin iyi pişirilmesinden önce sentetik antioksidanlar yerine bitki özlerinin eklenmesini önermişlerdir (Nadeem ve ark., 2021).

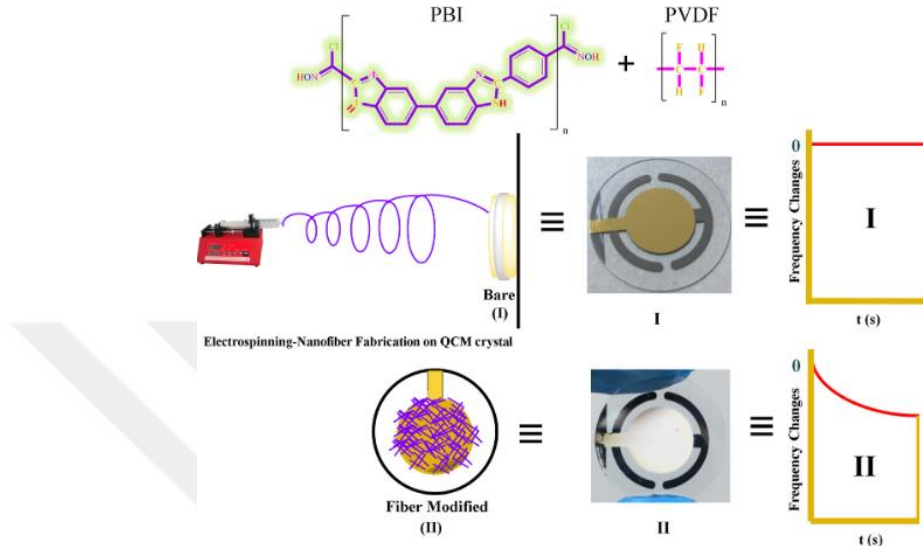
Faraji ve ark. (2021), yaptıkları çalışmada, bis(2-etilheksil) fosforik asit timol (BEHPA-Thy) ve benziltriethylamonyum klorüroktanoik asit (BTEAC-OA) olmak üzere iki bileşik ve anilin türevleri arasındaki etkileşimleri incelemişlerdir. Bir tarafta BEHPA, polar bazik türevlerin ekstraksiyonunda güçlü bir iyon eşleştirme ajanı olarak kullanılırken, diğer tarafta BTEAC'nin anilin türevlerinin benzen halkaları ile güçlü π - π etkileşimleri yapabildiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, anilin türevleri karboksilik asitlerle de iyi iyon çifti etkileşimleri sergilemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre, ekstraksiyonda BEHPA-Thy kullanımının avantajlı olduğu belirtilirken, BTEAC-OA kullanımı söz konusu olduğunda anilini ölçmenin daha az olasılıkta olduğunun sonucuna varmışlardır (Şekil 2.7). Molar oran arttırdıkça ekstraksiyon veriminin artmasının ve ardından neredeyse sabit hale gelmesi gerektiğini göstermişlerdir. Bu çalışma, ayrıca renkli mutfak gereçlerinden gıdaya geçen bazı primer aromatik aminlerin belirlenmesi için bir DES-DLLME-HPLC-UV yöntemlerinin uygun olduğunu tanımlamıştır. Bu yöntemlerin uygulanmasının primer aromatik amin ölçümünde hassasiyet ve toksik çözücülerin kullanımında çok önemli bir azalmaya yardımcı olacağını belirtmişlerdir (Faraji ve ark., 2022).



Şekil 2.7. Renkli mutfak eşyalarının kromatogramları (1: anilin, 2: 4-metoksiyanilin, 3: 4,4'-diaminodifenil, 4: o-toluidin, 5: 2,6-dimetilanilin, 6: 2-naftilamin).

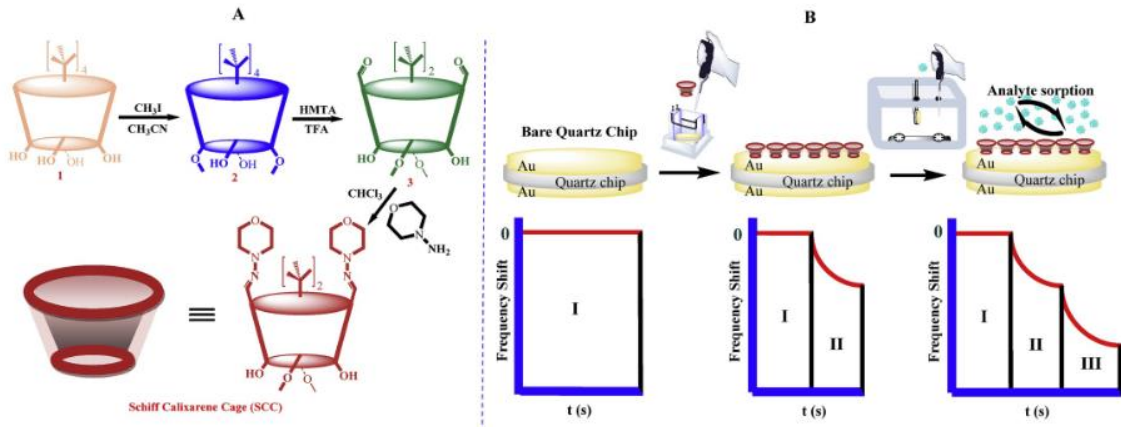
Temel ve Ozaytekin (2021), çalışmalarında hidrokarbon algılama malzemesi olarak 2,2'-(p-fenilen)-5,5'-bis(benzoksazol) (PBI) ve poliviniliden florürün (PVDF)

elektrospınlenmesiyle QCM sensörü üzerinde polibenzimidazol nanofiberin (PBINF) hazırlanmasını açıklamışlardır (Şekil 2.8). QCM sensörü üzerindeki PBINF platformunun, birçok algılama uygulamasında hidrokarbon tespiti için faydalı ve umut verici bir etken olacağı sonucuna varmışlardır (Temel ve Ozaytekin, 2021).

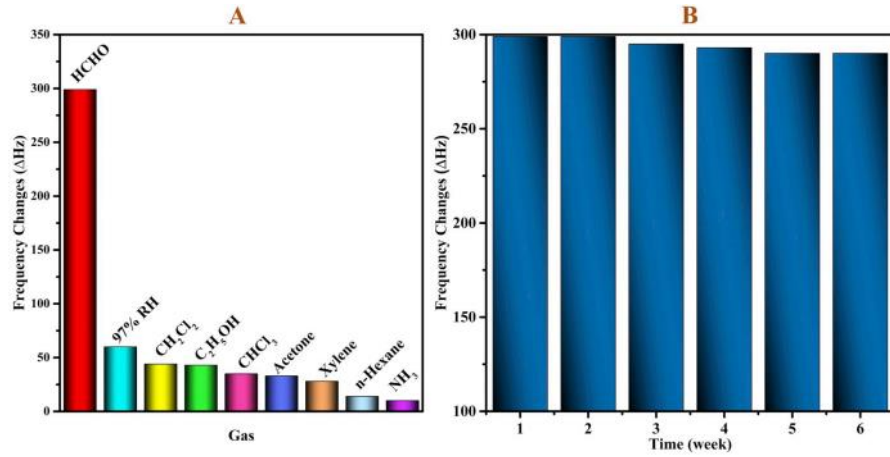


Şekil 2.8. Uçucu organik bileşiklere yönelik PBINF-QCM sensörünün hazırlanması.

Temel (2020), yaptığı çalışmada, Schiff bazlı kaliks[4]aren türevi kullanarak uçucu organik bileşiklere (UOB) karşı gaz algılama özelliğini incelemiştir (Şekil 2.9). Şekil 2.10'da verilen grafiklerden de görüldüğü gibi kullanılan kalik[4]aren türevli QCM sensörünün formaldehite (HCHO) karşı iyi bir seçicilik göstermiştir (Temel, 2020b).

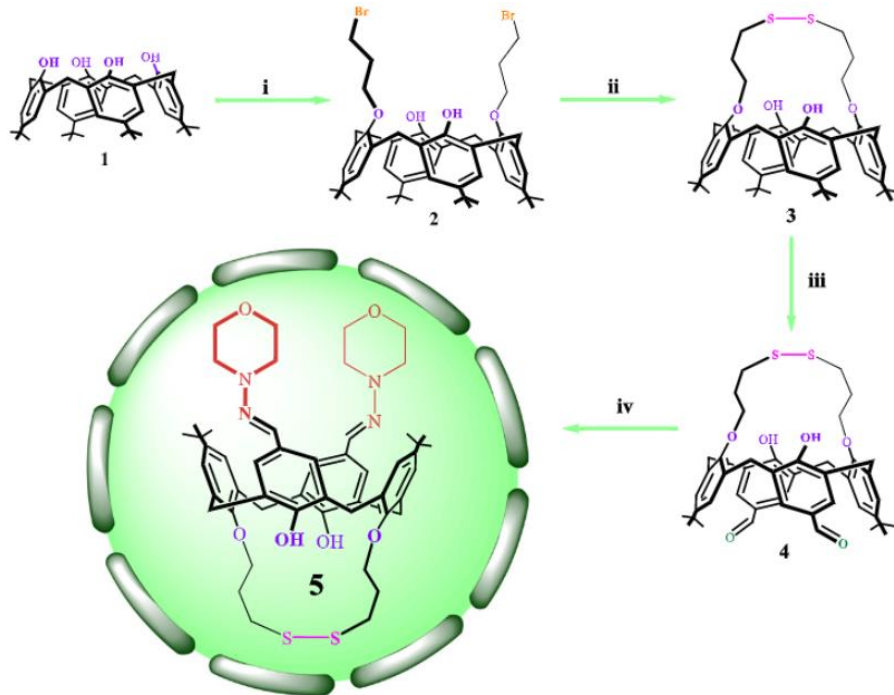


Şekil 2.9. (A) Amorf morfoline sahip Schiff bazı ile fonksiyonelleştirilmiş kaliks[4]aren türevinin (SCC) sentez şeması, (B) SCC'nin QCM sensörü üzerine kaplanması ve HCHO'nun muhtemel algılama mekanizması.



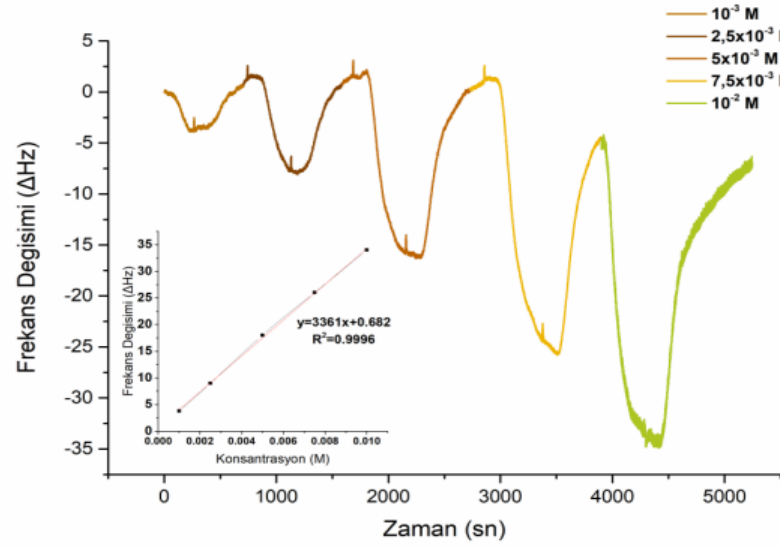
Şekil 2.10. (A) Schiff bazlı kaliks[4]aren türevinin farklı UOB'lere karşı frekans tepki değerleri (B) altı hafta dayanıklılık testi

Temel (2020), diğer bir çalışmasında ise amino morfolin bazlı yeni Schiff baz kaliks[4]aren sentezini (bileşik 5) Şekil 2.11'de gösterildiği gibi gerçekleştirmiş, QCM kristali üzerinde kendiliğinden oluşan tek tabakalı (SAM) kaplamasını ve sulu ortamda gerçek zamanlı eritromisin (ERY) tespitini açıklamıştır. Yapılan deneyler sonucunda frekans yanıtının beklendiği gibi hızlı bir şekilde azaldığını ve 5 dakika içinde dengeye ulaştığını göstermiş, bu da bileşik 5 kaplı QCM sensör yüzeyi ile ERY molekülleri arasında iyi bir etkileşim olduğu anlamına geldiğini belirtmiştir (Temel, 2020a).



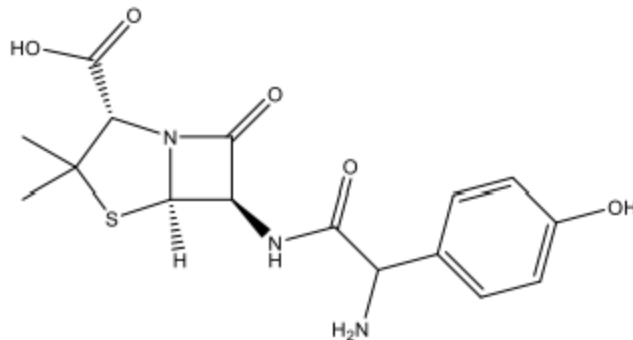
Şekil 2.11. Bileşik 5 için sentez şeması (i) CH₃CN, 1,3-dibromopropan, K₂CO₃, geri akış, 24 saat, %90 (ii) CH₃CN, tiyöüre, KOH, geri akış, 24 saat, %80 (iii) Heksametilentetraamin (HMTA), TFA, geri akış, 40 saat, %70 (iv) CHCl₃, 4-aminomorfolin, geri akış, 48 saat, %60.

Ozcelik ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada, kaliksaren hidrazin amit türevi içeren Merrifield reçinesi (KIMR) ile modifiye edilmiş bir QCM sensörün sulu ortamdaki p-nitrofenol (PNF) için algılama çalışmaları gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen KIMR modifiyeli sensörün PNF algılama çalışmaları (Şekil 2.12), PNF için iyi bir algılama gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Sonuçlardan limit algılama değerinin 0,34 mM olduğu ve en iyi algılamanın pH 10 da gerçekleştiğini rapor etmişlerdir (Özçelik ve ark., 2019).



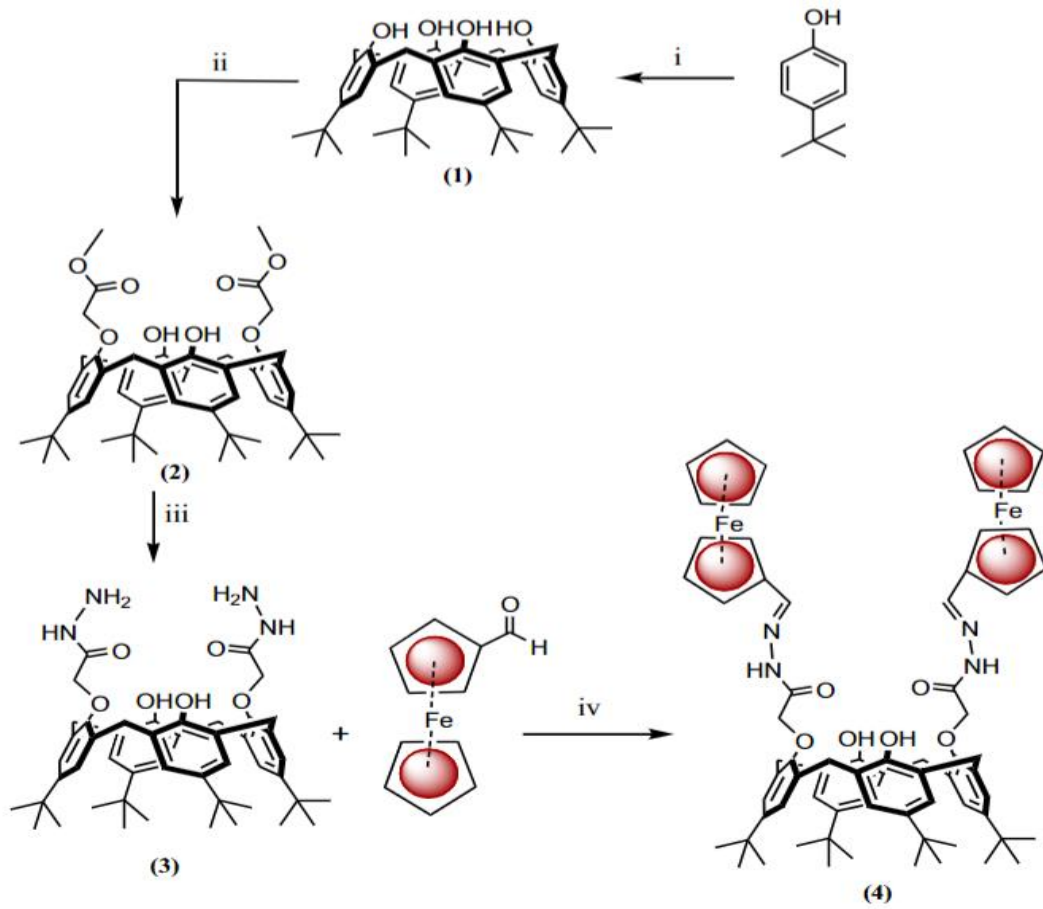
Şekil 2.12. Farklı konsantrasyonlardaki PNF çözeltilerine karşı KIMR modifiye QCM sensörün frekans değişimi.

Ayankojo ve ark. (2018), çalışmalarında, moleküler baskılanmış QCM sensörünü amoksisilin (Şekil 2.13) tespiti için kullanmışlardır. Bu amaçla amoksisilin baskılanmış poli(meta-fenilendiamin) sensöründe algılama çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda algılama sınırını 0,2 nM'dan daha düşük olarak bulmuşlardır (Ayankojo ve ark., 2018).



Şekil 2.13. Amoksisilin molekülünün yapısı.

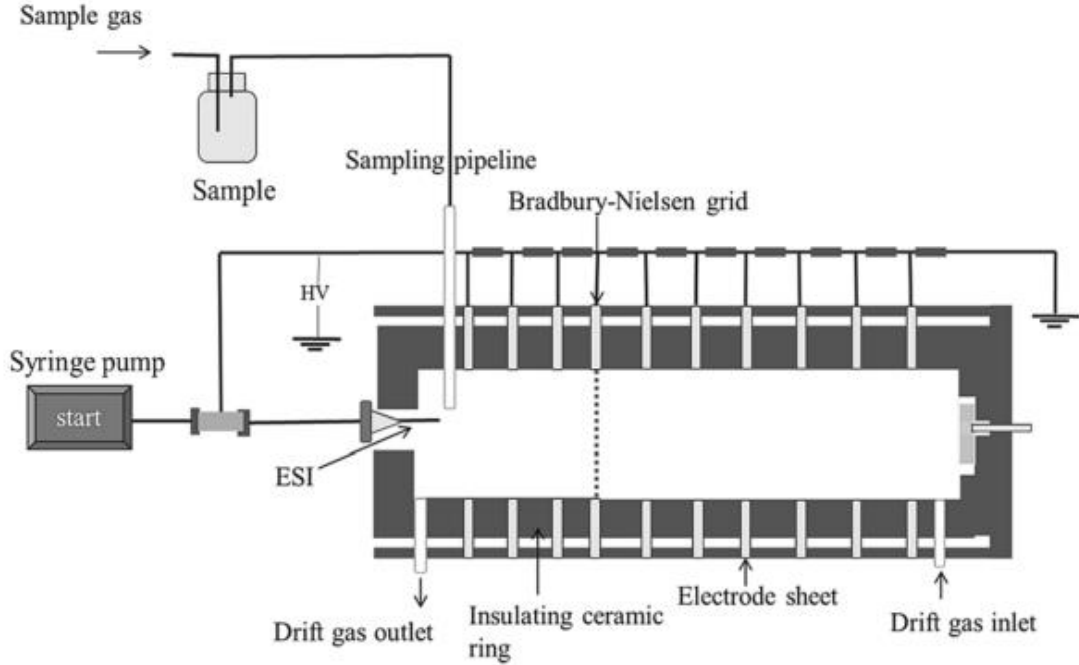
Sayın ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada Şekil 2.14'te verilen şemadaki gibi yeni bir kaliksaren türevi (ferosen) geliştirerek bunu QCM gaz sensörü olarak kullanmışlardır. Kaliks[4]aren bazlı bu QCM sensörün tepkisini karbondioksit (CO_2) ve karbon monoksit (CO) karşı algılama çalışmasında gerçekleştirmişlerdir. Algılama ve seçicilik çalışmaları sonucunda, ferrosen türevli kaliks[4]aren bazlı QCM sensörün hem karbondioksit hem de karbon monoksit karşı etkili bir gaz sensörü olduğunu belirtmişlerdir (Sayın ve ark., 2014).



Şekil 2.14. Ferrosen türevli kaliks[4]arenin sentezi.

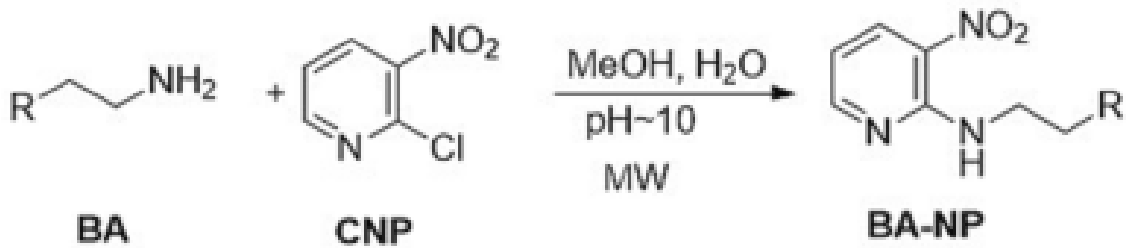
Fang ve ark. (2023) bu çalışmada, ikincil elektrosprey iyonizasyon-iyon hareketlilik spektrometresi (SESI-IMS) ile amonyum asetat kullanarak, sazan balığının soğuk depolama koşullarının sağlanamamasından kaynaklı oluşan trimetilamin, spermidin, β -fenilettilamin ve putresin biyojenik aminlerinin tespiti için hassas ve seçici bir yöntem geliştirdiklerini ifade etmişlerdir. Yöntemde elektrosprey iyonizasyon ile üretilen amonyum iyonunun, gaz fazında bulunan uçucu biyojenik aminlerle etkileşime geçtiğini ve başka bir tüpün içerisinde reaktantın iyon haline geldiğini belirtmişlerdir. 0,5

$\mu\text{L}/\text{dak}$ akış hızında, 100 mg/L amonyum asetat ile SESI-IMS yöntemini uygulamışlar (Şekil 2.15) ve her uçucu biyojenik amin tespiti için farklı değerlerde sonuçlar elde etmişlerdir (Fang ve ark., 2023).

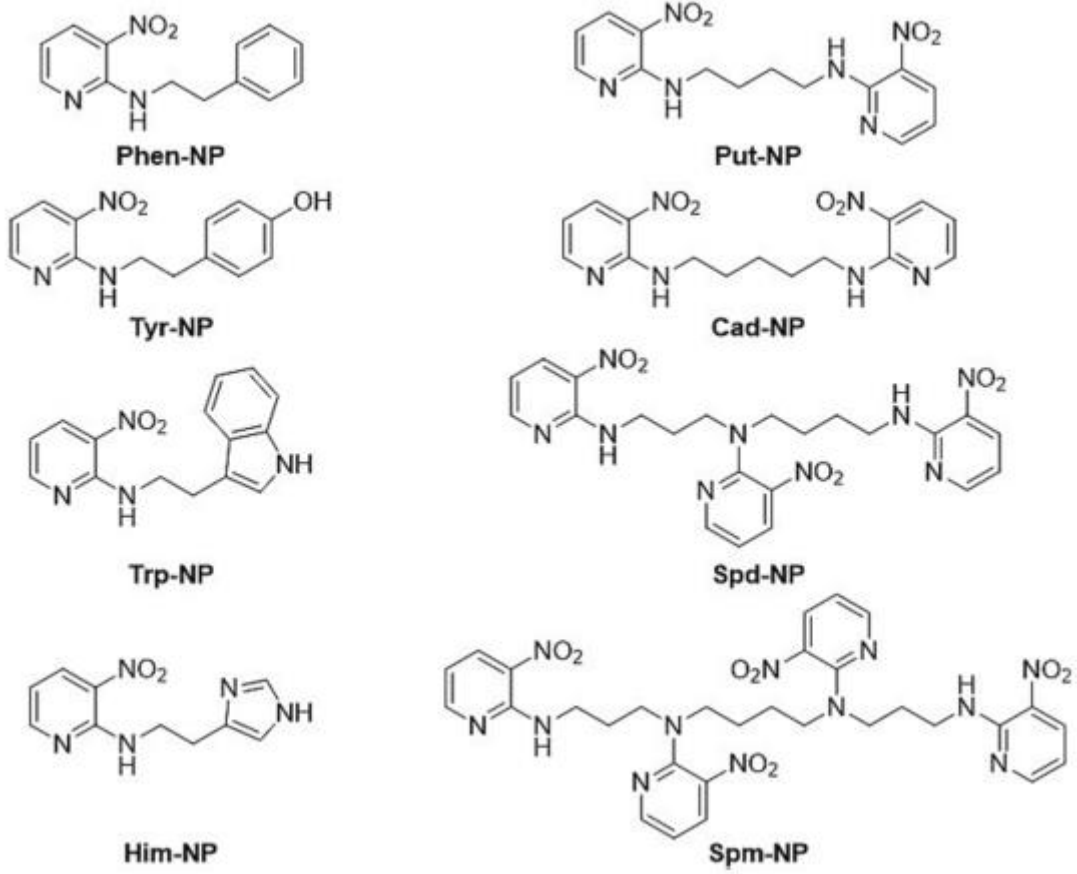


Şekil 2.15. Biyojenik aminlerin SESI-IMS yöntemi ile tespit şeması.

Jastrzębska ve ark. (2024), çalışmalarında biyojenik amin türevleri için yeni bir reaktif olabilecek 2-kloro3-nitropiridin sentezlemişler (Şekil 2.16 ve Şekil 2.17). ve bu bileşiği kullanarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile her numune için 1 ve 3 gün saklanmış olan tavuk göğsü, jambon ve sığır etinin içeriğindeki biyojenik aminleri tespit etmişlerdir. Sonuç olarak kadaverini tüm numunelerin içeriğinde birinci sırada gelen biyojenik amin olarak tespit etmişlerdir (Jastrzębska ve ark., 2024)



Şekil 2.16. Biyojenik amin 2-kloro-3-nitropiridin sentezi.



Şekil 2.17. Biyojenik aminlerin türevlerinin 2-kloro-3-nitropiridin ile reaksiyon ürünleri.

Peng Hu ve ark. (2023), yaptıkları çalışmada, supramoleküler yapılı jel malzemesi olan fenazin köprülü pillar[5]aren sentezlemişler ve hava ortamında bulunan biyojenik aminlerin floresans algılama çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak hazırlanana jel malzemesinin, havadaki biyojenik aminin algılanmasının yanı sıra gıda bozulmalarını tespit etmek için de etkili bir malzeme olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Hu ve ark., 2023).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

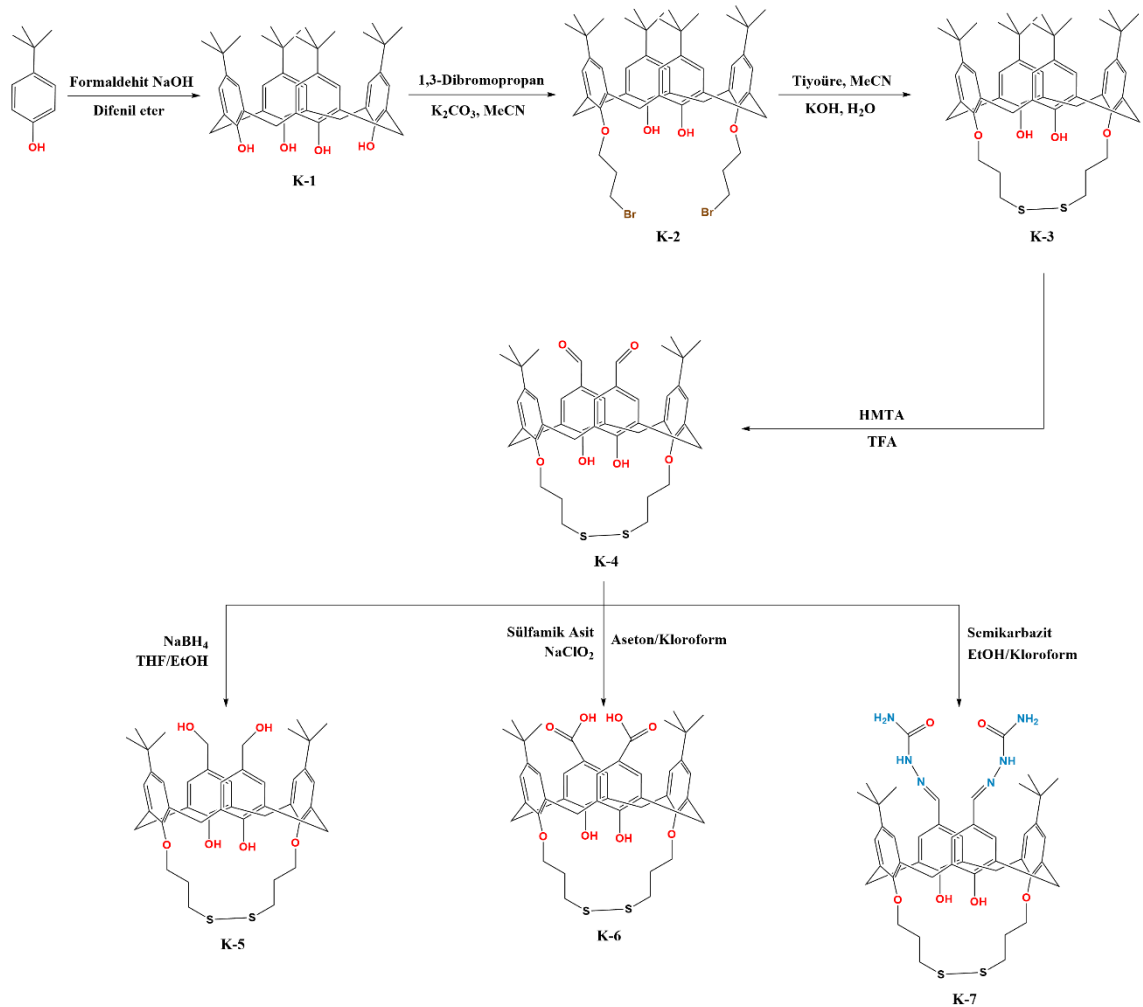
3.1. Çalışmada Kullanılan Ekipmanlar ve Kimyasallar

Biyojenik aminlerin algılama çalışmalarında, kaliks[4]aren türevlerinin biyojenik aminlere karşı gösterdiği tepkilerin ölçülmesinde “Stanford Research System” ürünü olan QCM200 cihazı kullanılmıştır. Kullanılan QCM cihazında sensör kristalleri salınımları 5 MHz bandında gerçekleştirilmiştir. $2,648 \text{ g/cm}^3$ yoğunluğunda ve kesme modülü $2,947 \times 10^{11} \text{ g/cm}^{-1}\text{s}^2$ olan QCM kristalleri ile çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Algılama çalışmasının dışarıdan olumsuz olarak etkilenmesini en aza indirmek için “Labconco-5220120 Glove Box” ünitesi kullanılmıştır. Sentez aşamalarında ve algılama çalışmalarında kullanılan tüm kimyasallar Merck, Sigma-Aldrich, Fluka ve Acros firmalarından temin edilmiştir. Kaliks[4]aren türevlerinin erime noktalarının tayini için Schmelzpunktbestimmer MPM-H2 cihazı kullanılmıştır. Hazırlanan tüm QCM sensör kristallerinin yüzey karakterizasyonları için NT-MDT marka NTegra Solaris model yarı temaslı sistemde NSG30 problu (Rezonsans frekansı 240-440 kHz; Kuvvet Sabiti 22-100 N/m) Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) kullanılmıştır. Temas açısı ölçümleri için Dataphysics marka Oca50Micro model cihaz kullanılmıştır (damla büyüklüğü 5 μL ve ölçüm süresi 5 sn). Çalışmadaki sentezlerin reaksiyon aşamaları ince tabaka kromatografisi (SiO_2 , Merck F_{254}) ile kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında Varian 400 MHz NMR spektrometresi ve Perkin Elmer Spektrum 100 model FT-IR spektrometresi kullanılmıştır.

3.2. Kaliks[4]aren Bileşiklerinin Sentezi

Biyojenik aminlerin QCM sensör sisteminde algılanması amacıyla algılayıcı madde olarak kullanılması hedeflenen kaliks[4]aren türevleri literatürde verilen metotlar referans alınarak sentezlenmiştir. Çalışmada kullanılan kaliks[4]aren türevlerinin sentez şeması (Şekil 3.1) ve prosedürleri aşağıda verilmiştir. Buna göre ilk olarak *p-ter-bütilfenolün* bazik ortamda formaldehit ile kondenzasyon reaksiyonu ardından difenil eter içerisinde yüksek sıcaklıkta halkalaşma reaksiyonu sonucunda *p-ter-bütilkaliks[4]aren (K-1)* bileşiği literatürdeki gibi sentezlenmiştir (Gutsche ve ark., 1986). **K-1** bileşiğinin 1,3-dibromopropan ile asetonitril ortamındaki Williamson eter sentezi reaksiyonu

sonucunda bromopropoksi grubu içeren kaliks[4]aren türevi (**K-2**) literatürdeki gibi sentezlenmiştir. QCM altın elektrotları üzerinde düzgün dağılımlı bir ince film tabakası elde edebilmek için kükürt atomu içeren grupların (disülfür gibi) etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bromopropoksi grubu içeren kaliks[4]aren **K-2** türevinin asetonitril ortamında tiyoüre ile reaksiyonu ve KOH ile yükseltgenmesi sonucunda disülfür köprüsü içeren kaliks[4]aren türevi (**K-3**) sentezlenmiştir (Özçelik ve ark., 2019). Sonraki aşamada ise **K-3**'ün TFA ortamında hekzametilentetraamin (HMTA) ile reaksiyonu sonucunda aldehit grubu içeren kaliks[4]aren türevi (**K-4**) elde edilmiştir.



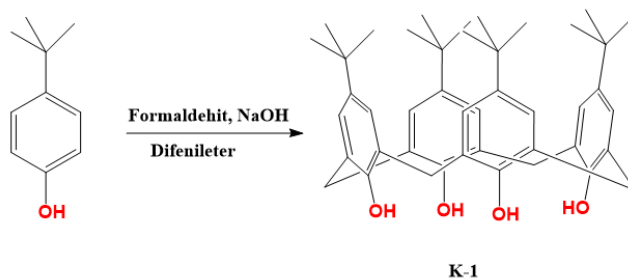
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan hedef kaliks[4]aren türevlerinin sentez şeması.

Elde edilen **K-4** bileşiği sonraki hedef bileşikler için başlangıç maddesi olmuştur. Bu amaçla ilk olarak **K-4**'ün THF/etanol ortamında sodyum borhidrür ile reaksiyonu sonucunda primer alkol grubu içeren kaliks[4]aren türevi (**K-5**) elde edilmiştir. **K-4**'ün aseton/kloroform ortamında, sülfamik asit ve sodyum klorit kullanılarak gerçekleştirilen

reaksiyonu ile karboksilik asit grubu içeren kaliks[4]aren türevi (**K-6**) elde edilmiştir (Sayin, 2021). Son olarak **K-4**'ün etanol/kloroform ortamında primer amin ile reaksiyonu sonucunda Schiff bazı grubu içeren kaliks[4]aren türevi (**K-7**) elde edilmiştir.

3.2.1. *p-ter*-Bütilkaliks[4]arenin (**K-1**) sentezi

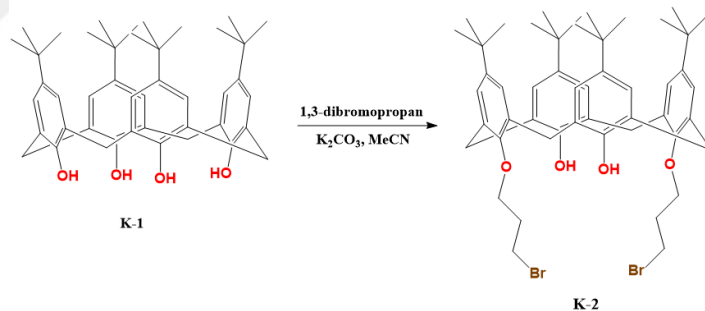
Üç boyunlu 1 L'lik balona, 100 g (0,67 mol) *p-ter*-bütilfenol, 62,30 mL (0,83 mol) %37'lik formaldehit ve 1,20 g (0,03 mol) NaOH eklenir. Sıcaklığı 110-120°C arası değerlerde sabitlenen mantolu ısıtıcıya balon yerleştirilir. Ksilol başlığı takılarak geri soğutucu sisteminde ve reaksiyon azot gazı ortamında gerçekleşecek şekilde 2 saat boyunca ısıtılır. Reaksiyon süresince açığa çıkan suyun ksilol başlığında toplandığı gözlemlenir. Sıvı olarak başlayan reaksiyon karışımı, zamanla viskoz bir hale gelerek önce turuncu bir renk gözlemlenir ve daha sonrasında katı hale gelerek sarı bir renge dönüşür. Reaksiyonun süresi tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına gelene kadar soğutulur. Oda sıcaklığına gelen reaksiyona 425 mL difenileter eklenir ve 1 saat karışmaya bırakılır. Reaksiyon ortamında bulunan suyun tamamının uzaklaştırılması ve karışım berraklaşmaya kadar ısıtılır. Suyun uzaklaştırılma işlemi bittikten sonra geri soğutucu ile beraber 1,5-2 saat kaynatılır. Sonrasında reaksiyon oda sıcaklığına gelene kadar soğutulur ve ardından 1 L etil asetat ilave edilerek 1 saat daha karıştırılır ve çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan çökelek süzülür ve 100 mL etil asetat ile iki kez yıkama işlemi yapılır. Son olarak 200 mL asetik asit ve saf su ile yıkanır. %62 verimle elde edilip kurutulan katı madde, toluen içerisinde kristallendirilerek parlak ve beyaz kristaller halinde *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**K-1**) elde edilir (Gutsche ve ark., 1986). EN: 343°C (Lit: 344-346°C). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.35 (s, 4H, OH), 7.05 (s, 8H, ArH), 4.25 (d, 4H, ArCH₂Ar), 3.45 (d, 4H, ArCH₂Ar), 1.20 (s, 36H, *ter*-bütil).



Şekil 3.2. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren (**K-1**) bileşiğinin sentezi.

3.2.2. Kaliks[4]aren dibromo türevinin (K-2) sentezi

Tek boyunlu 250 mL'lik balonda 2 g (3.08 mmol) **K-1**, 1,06 g (7,7 mmol) potasyum karbonat ve 3,12 mL (30,8 mmol) 1,3-dibromopropan, 100 mL asetronitril çözücü ortamında 1 gün boyunca kaynatılır. Süresi tamamlanan reaksiyonun çözücüsü vakum pompa ile uzaklaştırılır. Balon içerisinde kalan katı ürüne kloroform ve 1 M asit çözeltisi ile ekstraksiyon işlemi uygulanır. Ekstraksiyon işleminde bulunan organik faz, MgSO₄ ile kurutularak süzülür. Kloroform fazı vakum altında uzaklaştırılır. Vakum sonucu geriye kalan katı içerisindeki 1,3-dibromopropan'ın giderilmesi için metanol ile yıkama işlemi yapılır ve oda sıcaklığında kurutularak kaliks[4]arenin dibromo türevi olan **K-2** bileşiği elde edilmiş olur (Şekil 3.3) (Li ve ark., 1999). Verim %81, EN: 290°C (Lit: 288-290°C). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.71 (s, 2H, OH), 7.03 (s, 4H, ArH), 6.87 (s, 4H, ArH), 4.25 (d, 4H, *J* = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 4.10 (t, 4H, OCH₂), 4.01 (t, 4H, CH₂Br), 3.33 (d, 4H, *J* = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 2.51 (p, 4H, OCH₂CH₂CH₂), 1.26 (s, 18H, *ter*-bütil), 1.01 (s, 18H, *ter*-bütil).

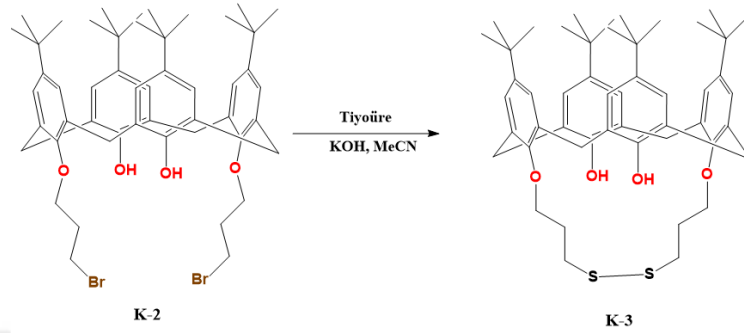


Şekil 3.3. Kaliks[4]aren dibromo (**K-2**) bileşiğinin sentezi.

3.2.3. Kaliks[4]aren disülfür türevinin (**K-3**) sentezi

Tek boyunlu 100 mL'lik balonda (1 mmol) **K-2** ve (10 mmol) tiyoüre, 1 gün boyunca kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra içerisine, 20 mL suda hazırlanan (20 mmol) KOH çözeltisi eklenerek yüksek sıcaklıkta 2 saat boyunca reaksiyon kaynamaya devam ettirilir. Asetronitril çözücüsü vakum pompa altında uzaklaştırılarak balonda kalan katıya 1 M HCl ilavesi yapılır ve yarım saat karıştırılır. Sonrasında diklorometan ile ekstraksiyon işlemi yapılır. Ekstraksiyondaki organik faz alınarak kurutulur ve süzülür. Diklorometan çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır ve kaliks[4]aren disülfür türevi (**K-3**) beyaz renkli katı olarak elde edilir (Şekil 3.4) (Ozcelik

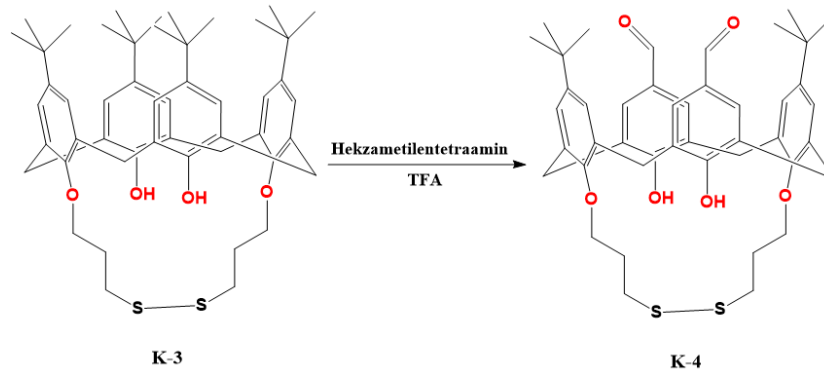
ve ark., 2019). Verim: %80, EN: 190°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.45 (s, 2H, ArOH), 7.05 (s, 4H, ArH), 7.03 (s, 4H, ArH), 4.25 (d, 4H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 4.11 (t, 4H, OCH_2), 3.45 (m, 4H, CH_2S), 3.39 (d, 4H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 2.40 (brs, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.26 (s, 18H, *ter*-bütil), 1.15 (s, 18H, *ter*-bütil).



Şekil 3.4. Kaliks[4]aren disülfür (K-3) bileşiğinin sentezi.

3.2.4. Kaliks[4]aren dialdehit türevinin (K-4) sentezi

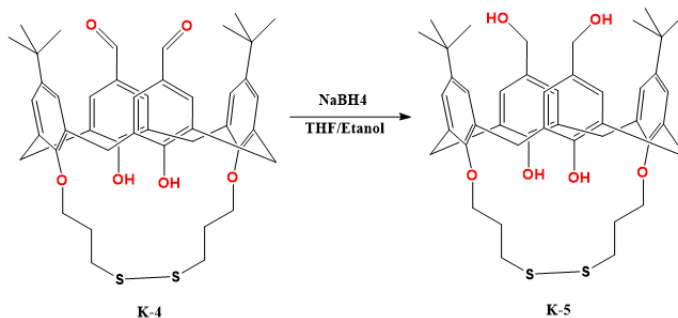
100 mL'lik balonda K-3 (1 mmol) ve heksametilen tetramin (HMTA) (40 mmol) 20 mL trifloroasetik asit (TFA) içerisinde reaksiyon tamamlanana kadar (yaklaşık 40 saat) kaynatılır. Başlangıçta turuncu renkte olan karışımın bu süre sonunda siyaha yakın kahverengi bir renge geldiği gözlemlenir. Karışım saf su içerisinde çöktürülür ve süzülür. Asitliğini giderilene kadar su ile yıkanır. Oda sıcaklığında kurutularak kaliks[4]aren dialdehit türevi (K-4) elde edilir (Şekil 3.5) (Ozcelik ve ark., 2019). Verim: %71, EN: 182°C. FT-IR (cm^{-1}): 1682 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.77 (s, 2H, CHO), 9.47 (s, 2H, ArOH), 7.63 (s, 4H, ArH), 7.04 (s, 4H, ArH), 4.22 (d, 4H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 4.14 (t, 4H, OCH_2), 3.53 (d, 4H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 3.41 (t, 4H, CH_2S), 2.42 (brs, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.11 (s, 18H, *ter*-bütil).



Şekil 3.5. Kaliks[4]aren dialdehit (K-4) bileşiğinin sentezi.

3.2.5. Kaliks[4]aren dialkol türevinin (K-5) sentezi

Elde edilen **K-4** (4 mmol), THF (20 mL)-etanol (20 mL) çözücü ortamında 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Süresi tamamlanan reaksiyona NaBH_4 (4 mmol) ilave edilir ve oda sıcaklığında yarım saat daha karıştırılır. Su ile doymuş NH_4Cl hazırlanır ve reaksiyona eklenir. 10 dakika karışmaya devam ettikten sonra reaksiyon durdurulur ve kloroform ile ekstrakte edilir. Organik faz kurutularak süzülür ardından çözücü vakum altında uzaklaştırılır ve kaliks[4]aren dialkol türevi (**K-5**) elde edilir (Şekil 3.6) (Shirakawa ve ark., 2007). Verim %73, EN: 195°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.15 – 7.00 (çakışık, 10H, ArH ve ArOH), 4.49 (s, 2H, CH_2OH), 4.32 – 4.21 (çakışık, 10H, CH_2OH , ArCH_2Ar ve OCH_2), 4.19 – 4.05 (çakışık, 3H, OCH_2 ve CH_2S), 3.79 – 3.71 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.58 – 3.32 (çakışık, 5H, ArCH_2Ar ve $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.43 (brs, 3H, CH_2S), 1.91 – 1.80 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.46 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.19 (s, 18H, *ter*-bütil).

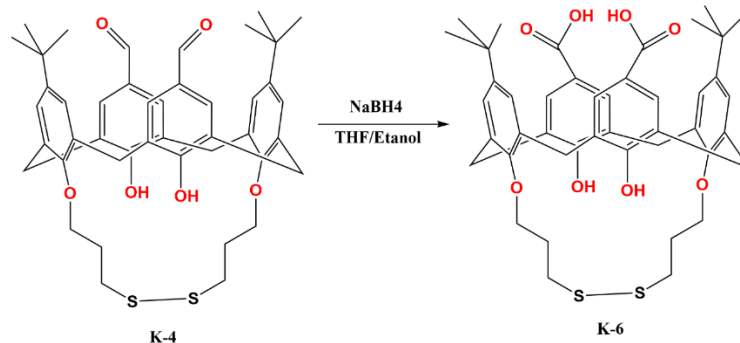


Şekil 3.6. Kaliks[4]aren dialkol (**K-5**) bileşiğinin sentezi.

3.2.6. Kaliks[4]aren dikarboksilik asit türevinin (K-5) sentezi

50 mL'lik bir balonda kaliks[4]aren dialdehit türevi (**K-4**) (0,676 mmol), kloroform:aseton (1:1) çözücü karışımında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra sülfamik asit (1,84 mmol) ve sodyum klorit (1,61 mmol) ilave edilerek 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır ve 2 M HCl (20 mL) ilave edilip karıştırılır. Sonrasında asitliği giderilene kadar yıkanır ve kurutulur. Böylece kaliks[4]aren dikarboksilik asit türevi (**K-6**) elde edilir (Şekil 3.7) (Hanauer ve ark., 2017). Verim %65, EN: >290 °C (bozunma). FT-IR (cm^{-1}): 1671 ($\text{C}=\text{O}$); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.12-9.24 (m, 2H, COOH), 7.88 – 7.65 (çakışık, 3H, ArH ve ArOH), 7.38 – 6.96 (çakışık, 7H, ArH ve

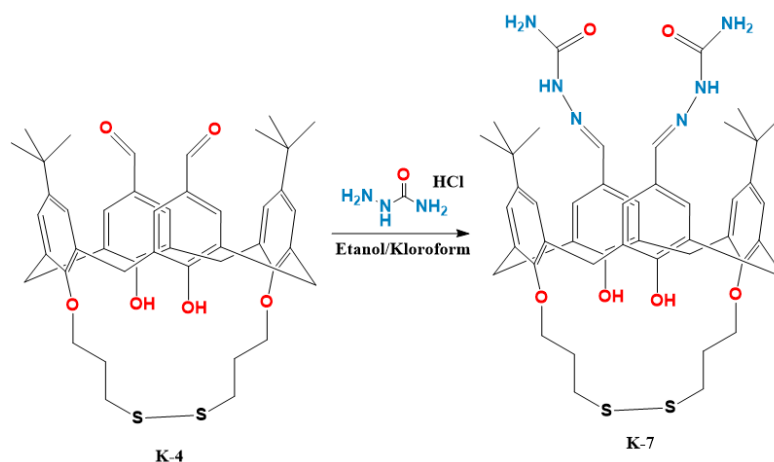
ArOH), 4.55 – 3.85 (çakışık, 16 H, ArCH₂Ar, CH₂CH₂CH₂), 3.64 (brs, 4H, ArCH₂Ar), 1.12 (s, 18H, *ter*-bütıl).



Şekil 3.7. Kaliks[4]aren dikarboksilik asit (K-6) bileşiğinin sentezi.

3.2.7. Schiff bazı ve amit grubu içeren kaliks[4]aren türevinin (K-7) sentezi

K-4 (1 mmol) ile semikarbazit hidroklorür (5 mmol), kloroform ve etanol çözücü ortamında İTK kontrolü ile reaktantlar tükenene kadar geri soğutuculu sistemde kaynatılır. Reaksiyon tamamlanınca çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Sonrasında kalan katı maddeye kloroform/*n*-hekzan sistemi ile kristallendirme işlemi uygulanır. Kristaller süzülür ve kurutulur. Böylece Schiff bazı ve amit grubu içeren kaliks[4]aren türevi (K-7) katı olarak elde edilir (Şekil 3.8). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.06 (brs, 2H, CHN), 9.11 (brs, 1H, NH), 7.72 – 7.50 (çakışık, 6H, ArH ve ArOH), 7.33 – 7.13 (m, 4H, ArH), 6.49 (brs, 4H, NH₂), 6.20 (brs, 1H, NH), 4.26-3.88 (çakışık, 8H, ArCH₂Ar ve OCH₂), 3.52 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 3.19 – 2.95 (m, 4H, CH₂S), 2.28 (brs, 4H, CH₂CH₂CH₂), 1.11 (s, 18H, *ter*-bütıl).

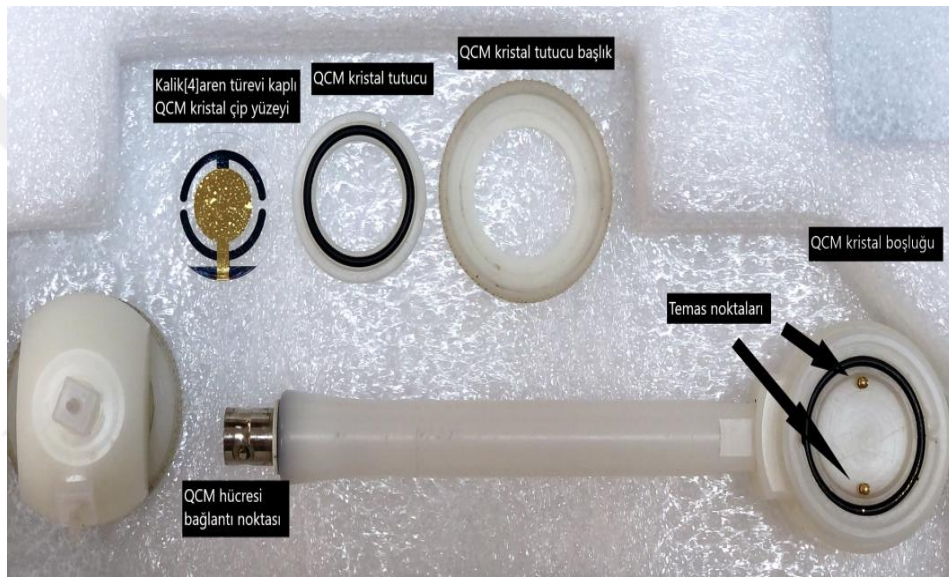


Şekil 3.8. Schiff bazı ve amit grubu içeren kaliks[4]aren (K-7) bileşiğinin sentezi.

3.3. Biyojenik Aminlerin Algılama Çalışmaları

3.3.1. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM çiplerinin hazırlanması

Biyojenik aminlerin algılama çalışmalarında ilk olarak kristal çipler, içinde kloroform çözücüsü bulunan beherde 5-10 dakika ultrasonik banyoda bekletilerek temizlenmiştir. Temizlenen kristal çipler saf su ile yıkanmış ve azot gazı ile kurutulmuştur. QCM kristal çiplerinin başlangıç olarak alınacak temel frekans değerleri Şekil 3.9'daki gösterilen aparatlardan oluşan QCM sensör sisteminde ölçülmüştür.



Şekil 3.9. Algılama çalışmalarında kullanılan QCM sisteminin aparatları.

Temel frekans değerleri ölçülen QCM kristallerinin yüzeylerine immobilize edilecek kaliks[4]aren türevlerinin, kloroform ile 1 mM'lık stok çözeltileri ve THF ile K-7 türevinin 1 mM'lık stok çözeltisi balon jojelere hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltilerden 25 µL alınarak, 3 mL kendi çözücülerinin bulunduğu beherlerde seyreltilmiş ve QCM kristallerinin beher içerisine yerleştirilerek çözeltide bekletme yöntemi ile kaliks[4]aren türevlerinin immobilizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. QCM kristalinin yüzeyinde oluşan kaplama miktarı, QCM sistemine yerleştirilmesiyle kütle değişiminden yararlanarak yeniden frekans değerleri ölçülerek belirlenmiştir. Başlangıçta ölçülen temel frekans değeri ve kaplama işleminden sonra ölçülen frekans değeri arasındaki fark kütle değişimini göstererek Hertz cinsinden kaplama kalınlıklarının kaydedilmesini sağlamıştır.

3.3.2 QCM sensör sistemi ve algılama yöntemi

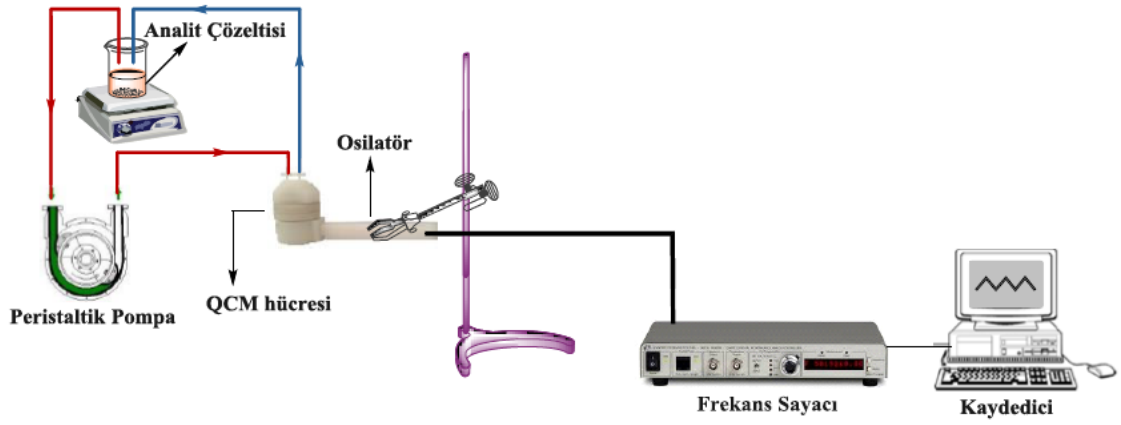
Biyojenik aminlerin algılama çalışmalarında Şekil 3.10'daki QCM200 cihazı kullanılmıştır. Cihaz ile bilgisayarı birbirine bağlayan yazılım sayesinde frekans değişiminin gözlemlendiği veriler bilgisayar üzerinden kayda alınmıştır. Kaliks[4]aren türevlerinin immobilize edildiği QCM sensörlerin kaplama kalınlığı, kaplama öncesi ve sonrası kaydedilen frekans değerlerinin farkı alınarak Hertz birimi türünden hesaplanmıştır. Sulu ortamda çalışmaların gerçekleştirilmesi için kaplanmış kristal çipler, QCM sistemi üzerindeki akış hücresine (flow-cell) uygun şekilde yerleştirilmiştir.



Şekil 3.10. Algilama çalışmalarında kullanılan QCM cihazı.

Şekil 3.11'de şematik olarak gösterilen algılama çalışmalarında kaliks[4]aren türevleri ile modifiye edilmiş QCM sensörlerin, biyojenik aminlere karşı gösterdiği davranışlar frekans değişimi ile algılama değerleri olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada aynı kaplama seviyesinde kristal çipler hazırlanmış ve sonrasında kaplanan çipler ile çalışmak için algılanması istenen her bir biyojenik aminin 1.0×10^{-3} M çözeltileri hazırlanmıştır. QCM sistemi çalıştırıldığında ilk olarak sistemin kararlı hale gelmesi için peristaltik pompa yardımı ile saf su geçirilmiştir. Sistemin kararlılığı sağlandıktan sonra hazırlanan biyojenik amin çözeltileri sisteme verilmiştir. Sisteme analit çözeltilerinin verilmesiyle analit moleküllerinin kristalin yüzeyinde tutunması sonucu oluşan kütle artışı frekansta azalma olarak gözlemlenmiştir. Frekansta azalmanın, kütle artışına bağlı olduğu Sauerbrey denklemi (Denklem 1.1) ile gösterilmiştir. Frekanstaki azalma sabit kalmaya başladıktan sonra desorpsiyon işlemi için sisteme tekrar saf su beslenerek,

frekans değerinin başlangıç noktasına geri gelmesi sağlanmıştır. Algılama alışmaları boyunca bu prosedür uygulanmıştır.



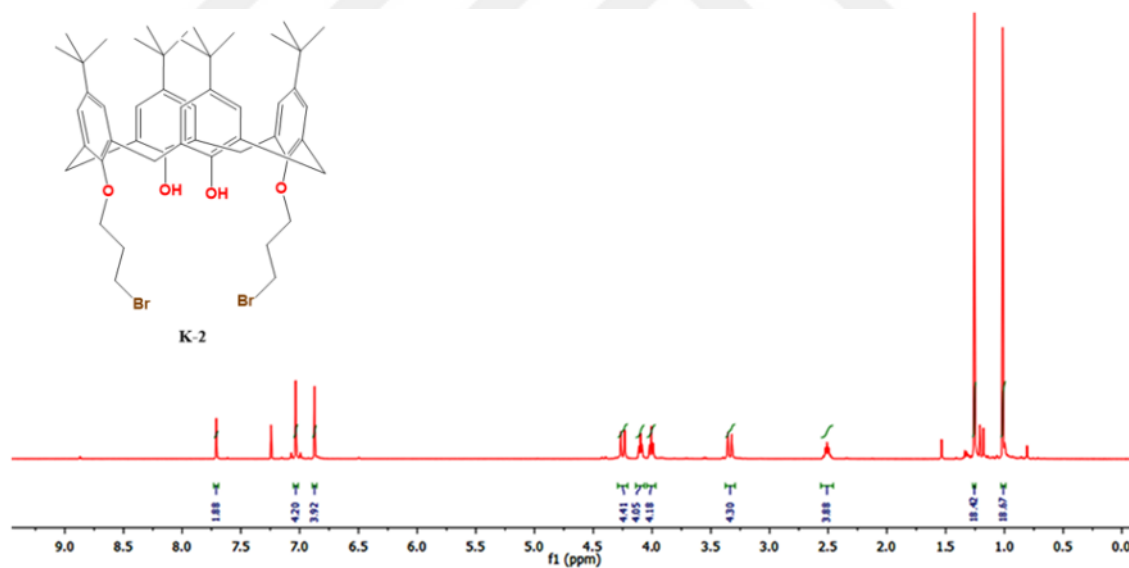
şekil 3.11. Biyojenik aminlerin algılama çalışmasında kullanılan QCM sensör düzeneği

Sauerbrey denkleminin üzerinden kalışs[4]aren türevleri ile kaplı olan QCM sensör yüzeyinde tutulan biyojenik aminlerin algılama miktarları hesaplanmıştır. Bu algılama değerlerinden yararlanarak kütleli adsorpsiyon verileri (Δm) hesaplanmış, stokiyometrik oran (SO), dağılım katsayısı (D_K) ve algılama sınırı (LOD) parametreleri belirlenmiştir.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Kaliksaren Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Kaliksaren moleküler yapısının alt ve üst kısımlarından türevlendirilerek uygulamaya yönelik yeni bileşiklerin dizayn edilmesine olanak sunmakta bu da kaliksarenlerin bir çok çalışma alanında kullanılmasına yol açmaktadır. Kaliksarenler bu özelliklerinin yanı sıra farklı analitler ile kompleks oluşturabilme özellikleri sayesinde sensör çalışmalarında da algılayıcı madde olarak kullanılabilir. Bu çalışmada ise sulu ortamda kanserojen özellik taşıyan bazı biyojenik aminlerin kaliksaren türevleri ile algılama özellikleri incelenmiştir. Bu amaçla, algılayıcı madde olarak makrosiklik yapıdaki kaliks[4]arenin alt kısmına QCM kristalinin altın yüzeyi ile iyi bir etkileşim sağlayacak disülfür grubu içeren kaliksaren türevleri tasarlanmıştır. Bu türevlerin üst kısmı ise analitlerle etkileşim sağlayabilecek farklı fonksiyonel gruplar (aldehit, alkol, karboksilik asit ve Schiff bazı) içerecek şekilde tasarlanmıştır.

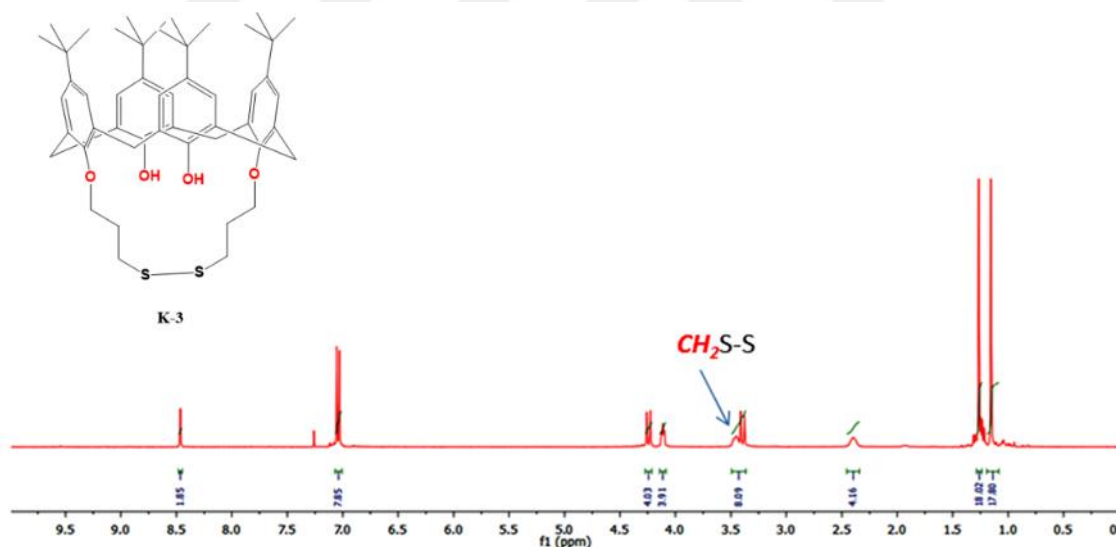


Şekil 4.1. K-2 bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.

Biyojenik aminlerin sulu ortamda tespiti için tasarlanan kaliks[4]aren bazı moleküllerin sentez şeması Şekil 3.1’de verilmiştir. İlk olarak *p*-ter-bütülfenolün formaldehit ile bazık ortamda kondenzasyon reaksiyonu sonucu temel *p*-ter-bütülfenol kaliks[4]aren (**K-1**) bileşiği literatürdeki gibi sentezlenmiştir (Gutsche ve ark., 1986). Elde edilen **K-1** bileşiğinin, 1,3-dibromopropan ile asetonitril ortamındaki reaksiyonu

sonucu ise bromopropoksi bağı kaliks[4]aren **K-2** bileşiği literatürdeki gibi sentezlenmiştir (Li ve ark., 1999). Fenolik birimlerine göre 1,3-fonksiyonlu şekilde oluşan **K-2** bileşiğinin yapısı ^1H -NMR spektroskopisi ile özellikle 1 ppm ve 1,2 ppm'de 18H büyüklüğünde iki ayrı pikin gözlemlenmesi ile doğrulanmıştır (Şekil 4.1).

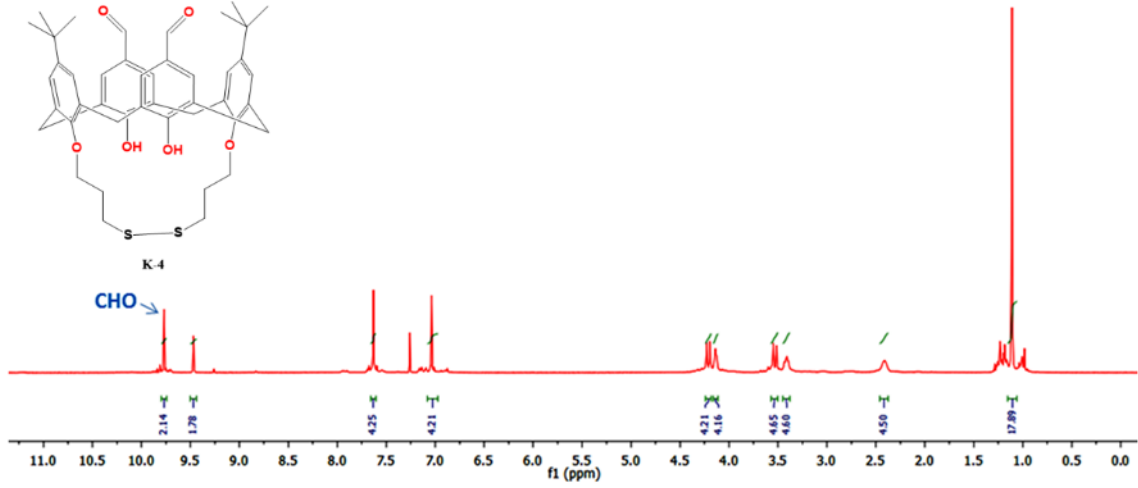
Yukarıda da belirtildiği gibi QCM kristalinin altın yüzeyi ile iyi bir etkileşim sağlamak için hedef kaliks[4]aren türevleri kükürt atomu içeren gruplar bulunduracak şekilde hazırlanmıştır. Bu amaçla tiyol gruplarının oluşumu için tiyoüre ile alkil halojenlerin reaksiyona sokulması kullanılan yöntemlerden birisidir (Özçelik ve ark., 2019). Böylece literatürdeki yöntemler izlenerek bromopropoksi bağı **K-2** bileşiğinin, önce asetonitril ortamında tiyoüre ile sonrasında ise reaksiyon ortamına KOH ilave edilerek hedeflenen disülfür (-S-S-) köprülü **K-3** bileşiği sentezlenmiştir. **K-3** bileşiğinin yapısı ^1H -NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır (Şekil 4.2). Burada özellikle **K-2** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda gözlemlenen $-\text{CH}_2\text{-Br}$ piki ile **K-3** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda gözlemlenen $-\text{CH}_2\text{-S}$ piki karşılaştırılarak değerlendirme yapılmıştır.



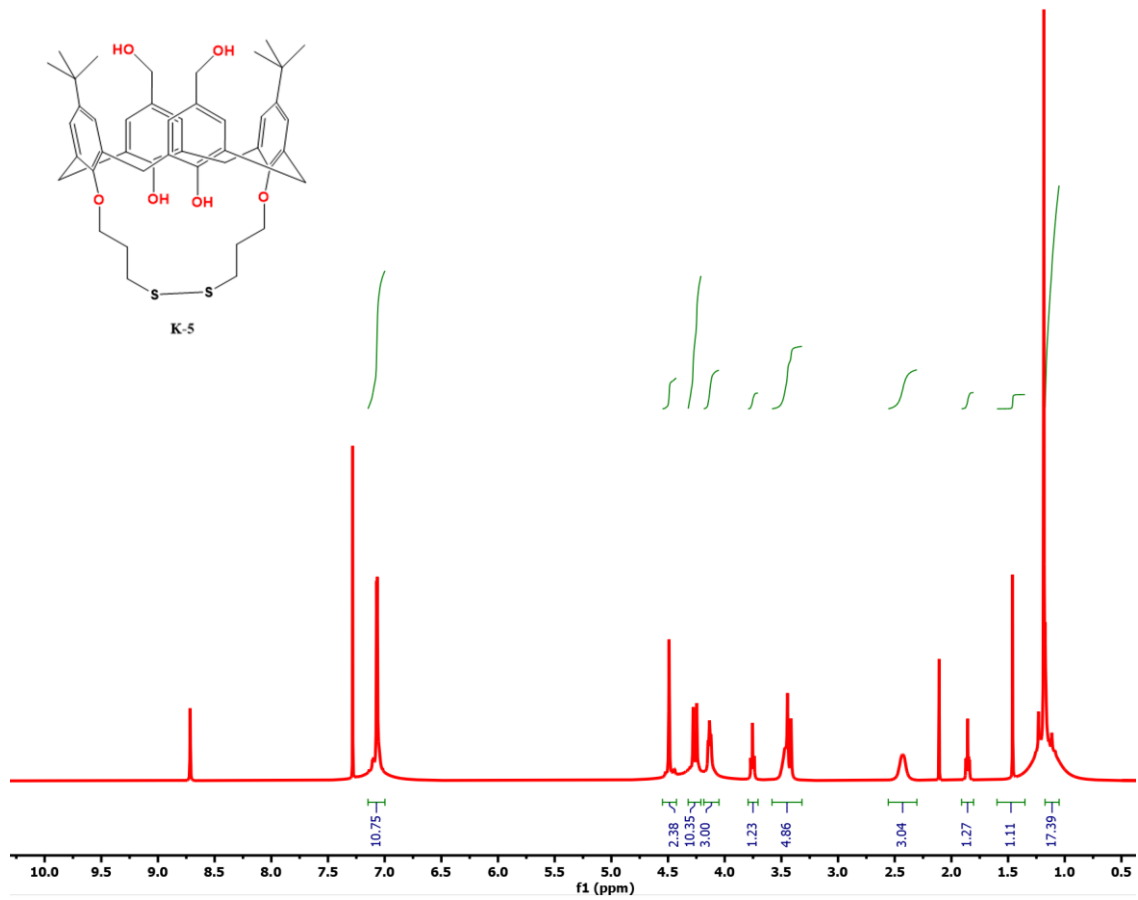
Şekil 4.2. **K-3** bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.

K-3 bileşiğinin TFA ortamında HMTA ile formilasyon reaksiyonu sonucu yapının üst kısmında iki aldehit grubu taşıyan **K-4** bileşiği elde edilmiş ve yapısı FT-IR ve ^1H -NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır (Chawla ve ark., 2006; Ozcelik ve ark., 2019). Buna göre FT-IR spektrumunda aldehit karboniline ait bandın 1682 cm^{-1} de ortaya çıkması ve **K-3** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.2) görülen 1,26 ppm'de ve

1,15 ppm'de 18H büyüklüğündeki iki ayrı *ter*-bütil pikinden birinin kaybolup 9,77 ppm'de oluşan 2H büyüklüğündeki aldehit piki (Şekil 4.3) **K-4** bileşiğinin yapısını doğrulayan en önemli kanıt olmuştur.



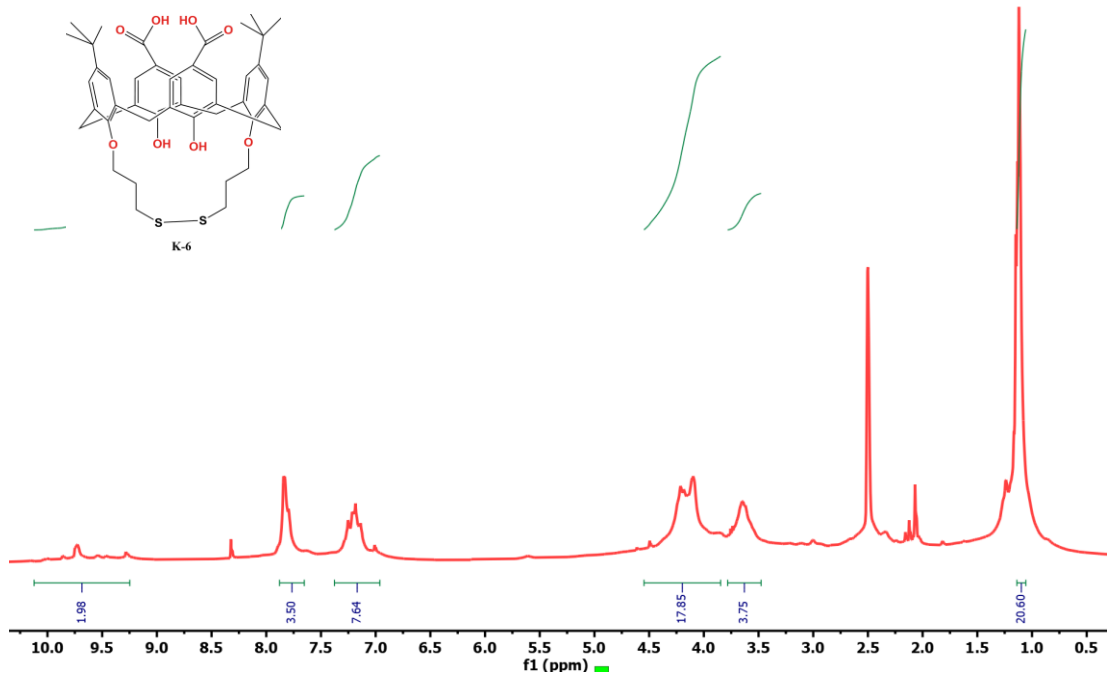
Şekil 4.3. **K-4** bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.4. **K-5** bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.

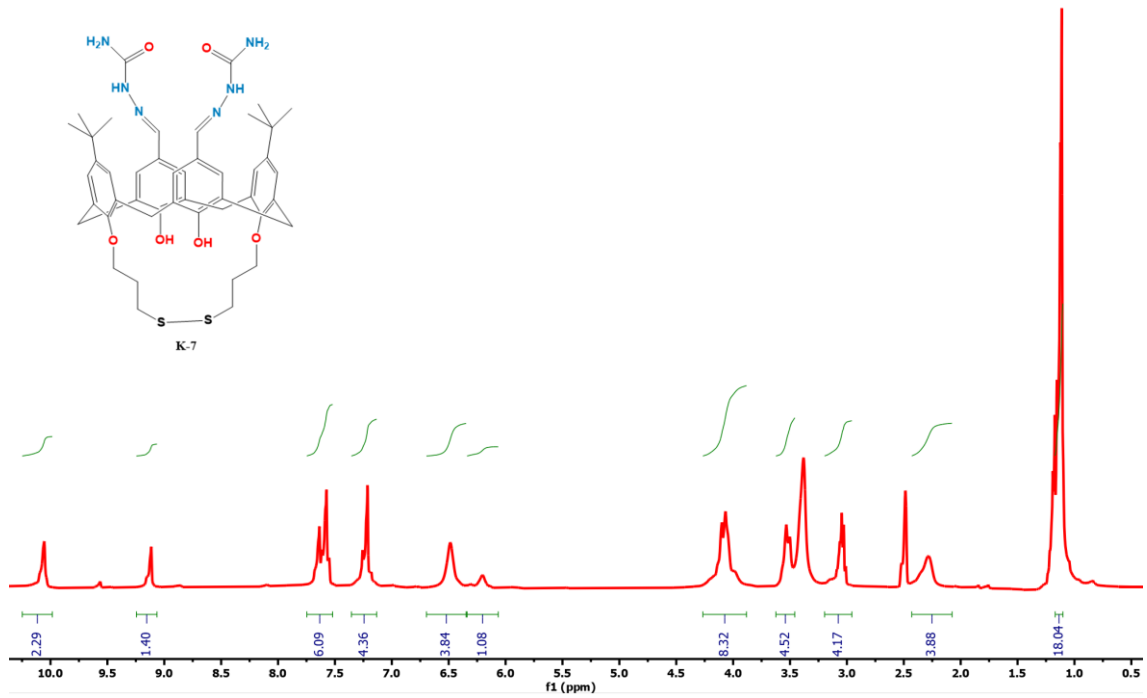
Biyojenik aminlerin tespitinde kullanılacak diğer kaliks[4]aren türevleri, **K-4** bileşiğinin aldehit grupları üzerinden elde edilmiştir. Bu amaçla **K-4** bileşiğinin etanol-THF ortamında etkileştirilmesi ve ardından NaBH_4 ilave edilerek aldehit grubunun, alkol grubuna indirgenmesi ile **K-5** bileşiği elde edilmiş ve yapısı FT-IR ve ^1H -NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır (Shirakawa ve ark., 2007). Buna göre FT-IR spektrumlarında 1682 cm^{-1} deki aldehit karboniline ait bandın kaybolarak ve **K-4**'ün ^1H -NMR spektrumunda 9.77 ppm 'deki aldehit protonuna ait sinyalin kaybolarak 4.49 ppm 'de alkol hidroksi gruplarına ait ve 4.32 - 4.21 aralığında yine alkol grubunun $-\text{CH}_2$ grubuna ait sinyallerin ortaya çıkmasıyla (Şekil 4.4) bileşiğin yapısı doğrulanmıştır (Şekil 4.5).

K-4 bileşiğinin, sülfamik asit ve sodyum klorit ile kloroform-aseton ortamında reaksiyonu sonucu aldehit grubunun karboksilik asit grubuna yükseltgenmesi ile bir diğer kaliks[4]aren türevi olan **K-6** bileşiği elde edilmiş ve yapısı FT-IR ve ^1H -NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır (Hanauer ve ark., 2017). Buna göre FT-IR spektrumlarında 1682 cm^{-1} deki aldehit karboniline ait bandın kaybolarak 1671 cm^{-1} de karboksilik asit karboniline ait yeni bir bandın oluşması ve **K-4**'ün ^1H -NMR spektrumunda 9.77 ppm 'deki aldehit protonuna ait sinyalin kaybolarak 10.12 - 9.24 ppm aralığında karboksilik asit protonuna ait multipler sinyale dönüşmesiyle bileşiğin yapısı doğrulanmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. **K-6** bileşiğinin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.

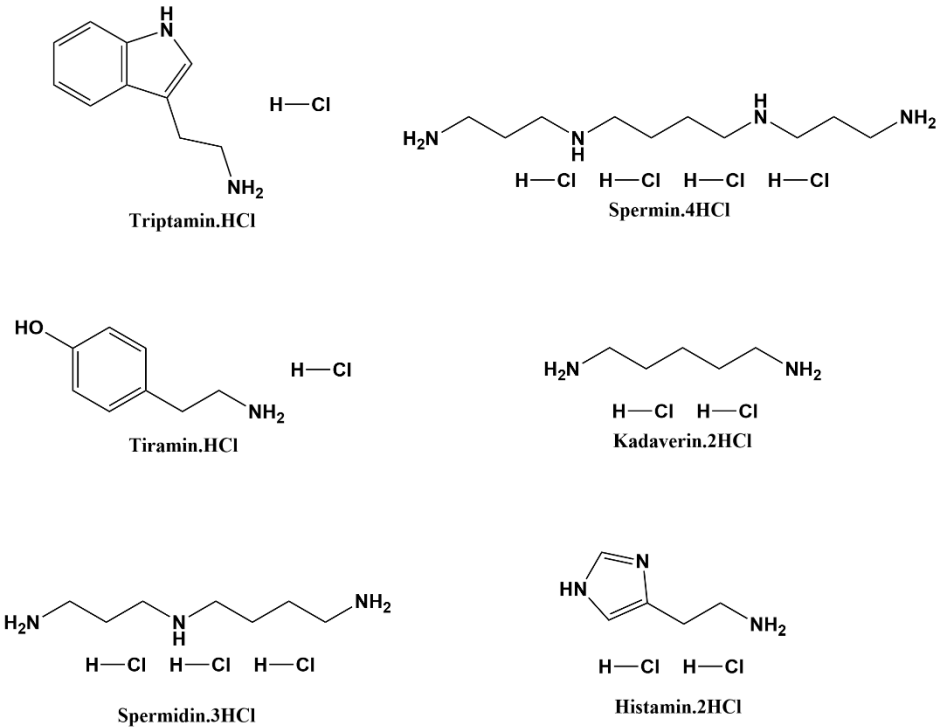
K-4 bileşiğinin, trietilamin varlığında semikarbazit ile kloroform-etanol ortamında etkileştirilmesiyle kaliks[4]arenin aldehit grubu ile primer amin grubu arasındaki Schiff bazı reaksiyonu sonucu imin yapısı içeren bir kaliks[4]aren türevi olan **K-7** bileşiği elde edilmiş ve yapısı ^1H -NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır (Şekil 4.6). Spektrumda **K-4** bileşiğinin yapısındaki aldehit grubunun, semikarbazit yapısındaki NH_2 grubu ile Schiff bazı reaksiyonu sonucu oluşan imin ($-\text{CH}=\text{N}$) grubuna ait 2H büyüklüğünde 9,2 ve 6,7 ppm'de iki ayrı pik oluştuğu görülmüştür. Karbonil grubuna bağlı $-\text{NH}-$ piklerinin, moleküllerin kendi aralarında etkileşiminden kaynaklı iki ayrı pik verdiği görülmüştür. Spektrumda ayrıca 10,1 ppm'de 2H büyüklüğünde $-\text{NH}_2$ grubuna ait pik, yapıda amit grubu olduğunu doğrulamıştır.



Şekil 4.6. **K-7** bileşiğinin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu.

4.2. Biyojenik Aminlerin Sulu Ortamda Tespiti

QCM sensör sistemi, algılayıcı moleküllerin farklı analitlere karşı algılama özelliklerini inceleyen bir ölçüm tekniğidir. Algılanması istenen analitlerin algılayıcı moleküller ile etkileşimi sonucu bir adsorpsiyon gerçekleşerek QCM kristalinin yüzeyinde kütle değişimi meydana gelmekte ve bu değişim frekans değişimi üzerinden yorumlanabilmektedir.



Şekil 4.7. Çalışmada kullanılan biyogenik aminler.

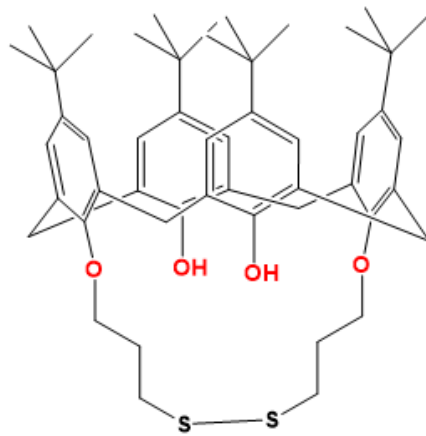
Bu çalışmada sentezlenen kaliks[4]aren türevleri kullanılarak, QCM sensör sisteminde sulu ortamda Şekil 4.7’de verilen farklı biyogenik aminlere (triptamin, tiramin, spermidin, spermin, kadaverin ve histamin) karşı algılama özellikleri incelenmiştir. İlk olarak belirlenen biyogenik aminlerin çözeltileri, konsantrasyonu 1.0×10^{-3} M olacak şekilde hazırlanmıştır. Sistemin kararlı hale gelmesi için QCM akış hücresinden peristaltik pompa yardımı ile saf suyun dolaşımı sağlanmıştır. Böylece kararlı hale gelen kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensör kristallerinin yüzeyinden, bu kez biyogenik amin çözeltileri ayrı ayrı geçirilmiştir. Bu süreçte analit, QCM kristal yüzeyine ulaştığında algılayıcı yüzey ile analitlerin moleküler etkileşimleri sonucu negatif yönde artan bir frekans değişimi görülmüştür. Sauerbrey denklemine göre bu negatif yöndeki frekans artışı, yüzeyde meydana gelen kütle artışı ile ilişkilendirilmiştir. Frekans değişiminin sabit kalması ile analitin yüzeydeki adsorpsiyonunun tamamlandığı anlaşılmıştır. Hemen ardından sisteme tekrar saf su gönderilerek desorpsiyon süreci başlatılmıştır. Bu süreçte ise sisteme verilen saf su akış hücresine ulaştığında, bu kez pozitif yönde frekans artışı görülmüştür. Bu pozitif yöndeki frekans artışı yine Sauerbrey denklemi ile ilişkilendirildiğinde saf suyun, yüzeye tutunan analit moleküllerini yüzeyden uzaklaştırarak kütlede azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Frekans değişiminin sabit kalıp kararlı hale gelmesi ile desorpsiyon işleminin tamamlandığı anlaşılmıştır.

Adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri, biyogenik amin algılama çalışmaları boyunca yukarıdaki gibi gerçekleştirilmiştir.

Hazırlanan kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörler kullanılarak algılanması istenen biyogenik aminlerin, çalışmalar sonucunda elde edilen veriler ve tüm ayrıntılar aşağıda verilmiştir.

4.2.1. K-3 bileşiği ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları

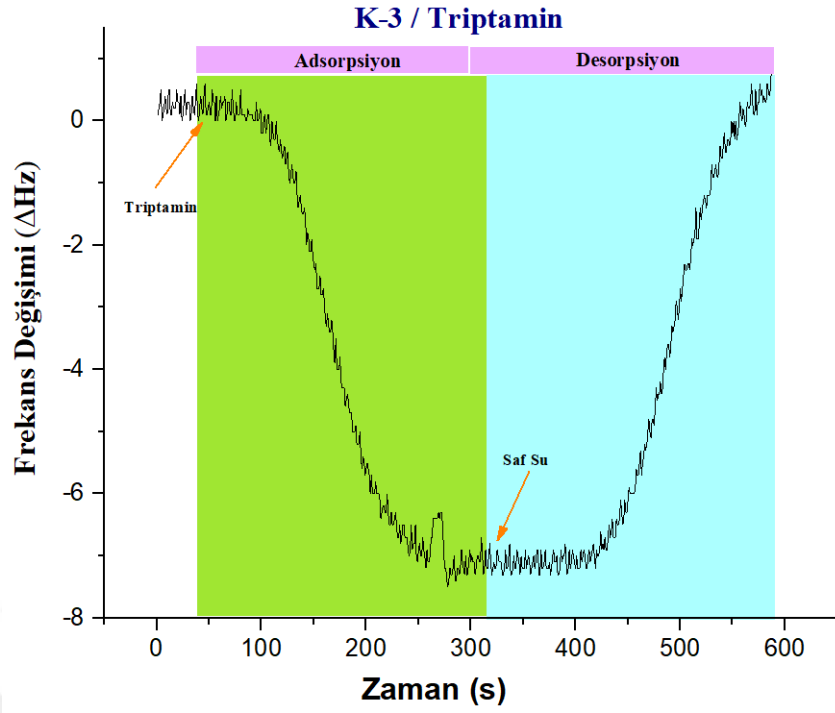
Kaliks[4]aren disülfür türevi olan **K-3** bileşiği Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Bu bileşiğin QCM sensörüne kaplama miktarının frekans değeri 350 Hz olarak kaydedilmiştir. **K-3** kaplı QCM sensörün triptamin (TRI), tiramin (TIR), spermidin (SPD), spermin (SPM), kadaverin (KAD) ve histamin (HIS) için algılama sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Ayrıca her bir biyogenik amin için algılama çalışmaları sonucunda oluşan frekans değişimlerini gösteren grafikler Şekil 4.9-4.14’te gösterilmiştir. Sonuçlar **K-3** kaplı QCM sensörün en yüksek frekans değişimini SPM için sergilediğini ortaya koymuştur.



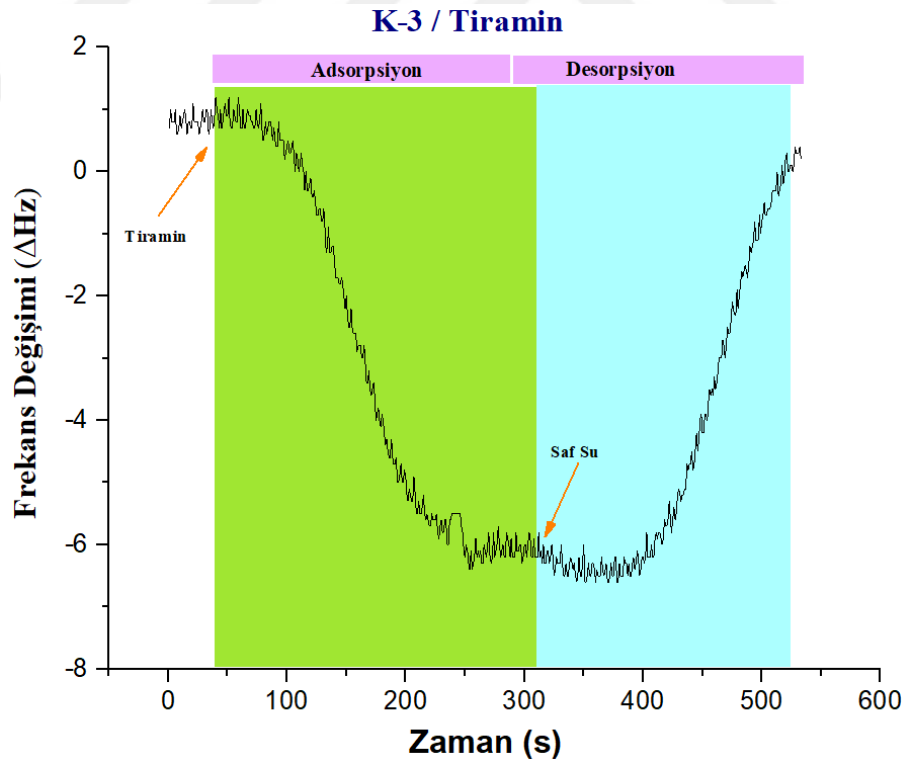
Şekil 4.8. Kaliks[4]aren K-3 bileşiği.

Çizelge 4.1. K-3 bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (Δ Hz).

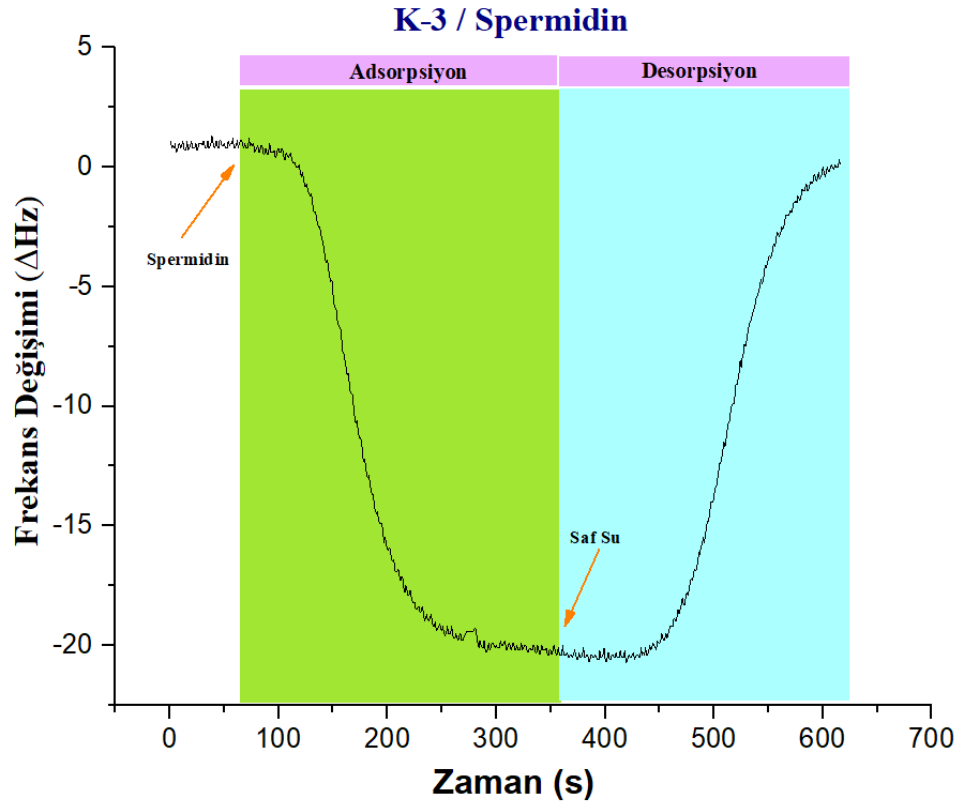
Aminler	Frekans değişimi
TRI	7,6
TIR	6,7
SPD	20,5
SPM	24,3
KAD	17,6
HIS	17,1



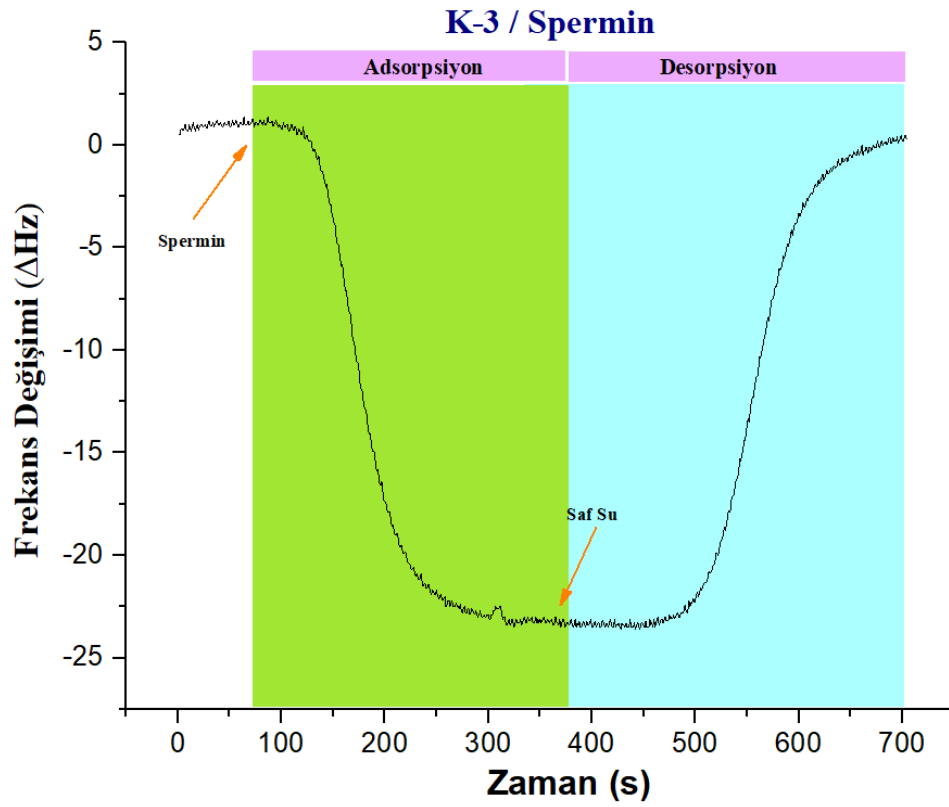
Şekil 4.9. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ya karşı frekans değişimi.



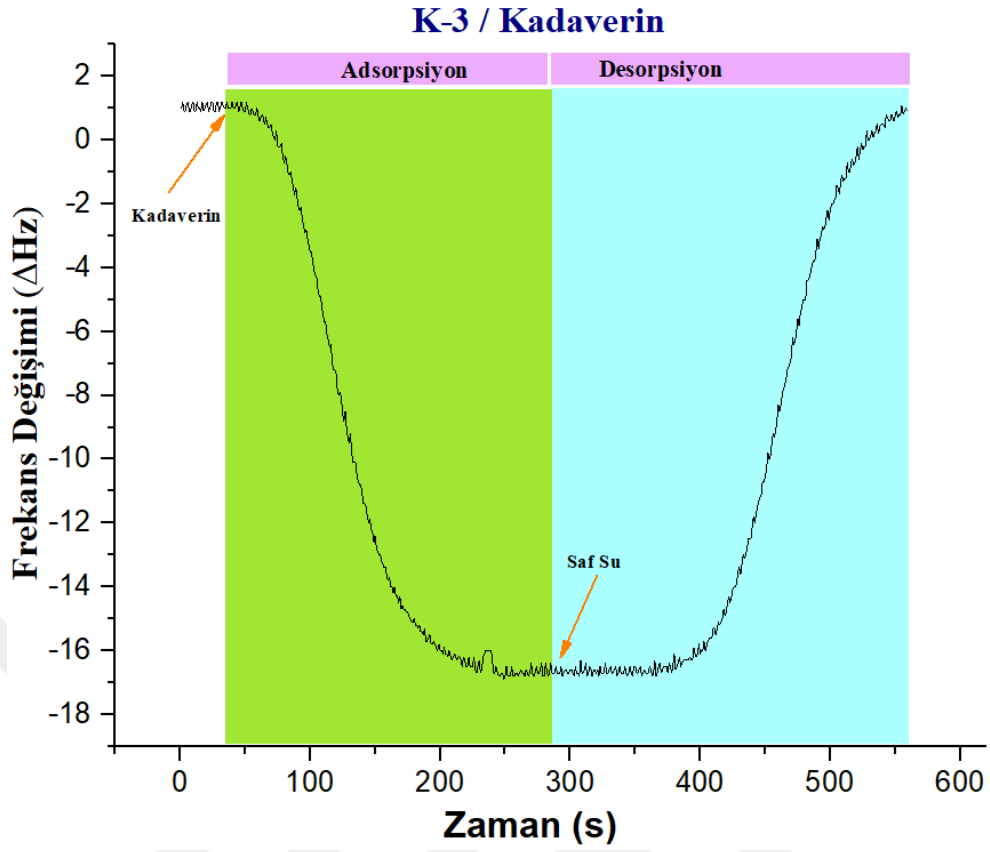
Şekil 4.10. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimi.



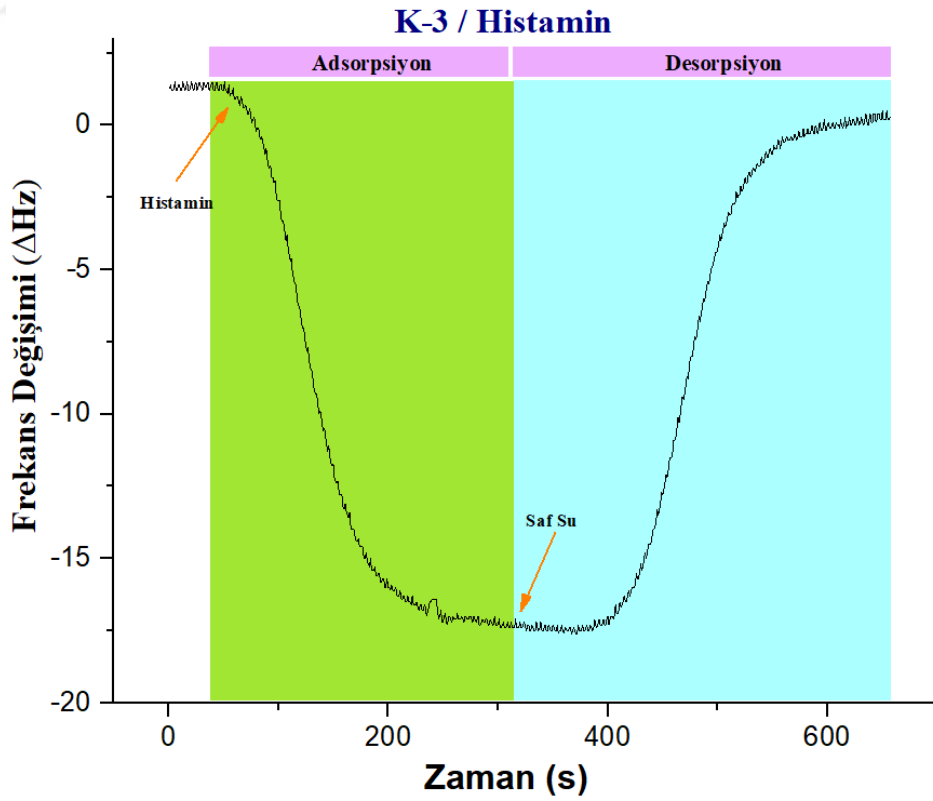
Şekil 4.11. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimi.



Şekil 4.12. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimi.



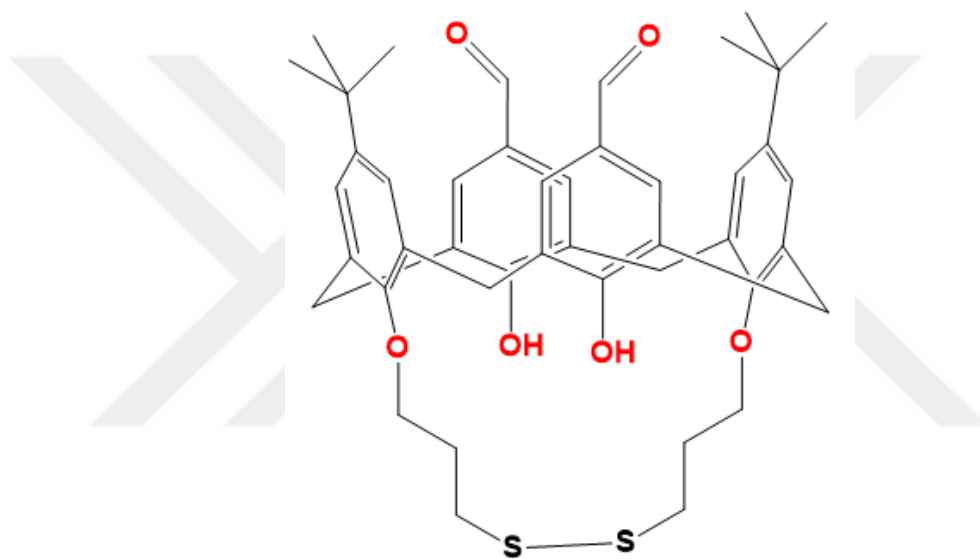
Şekil 4.13. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimi.



Şekil 4.14. K-3 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimi.

4.2.2. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları

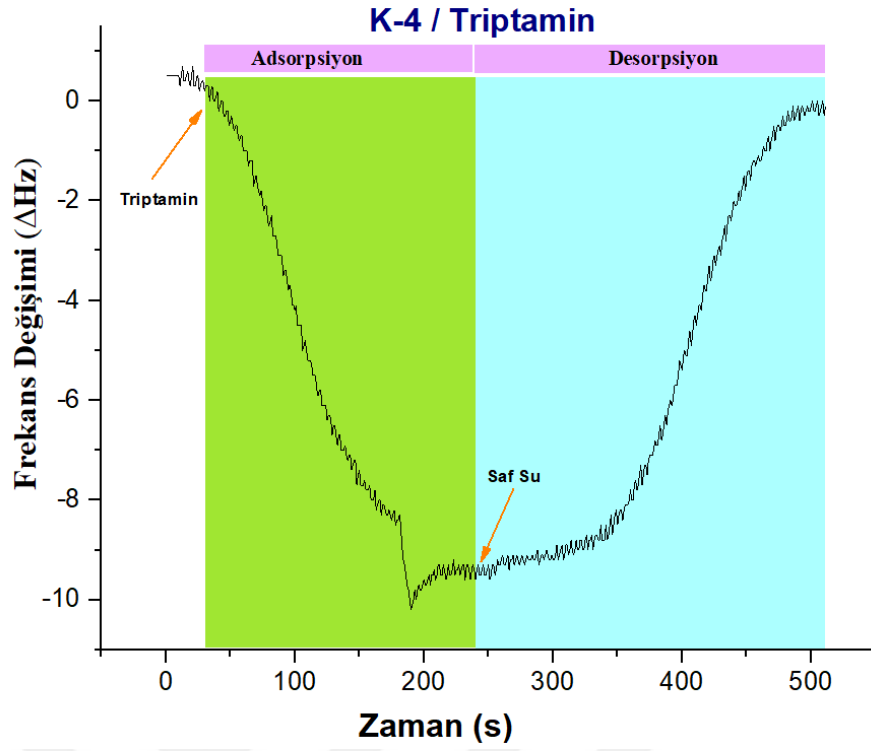
Kaliks[4]aren dialdehit türevi olan **K-4** bileşiği Şekil 4.15'te gösterilmiştir. Bu bileşiğin QCM sensörüne kaplama miktarının frekans değeri 305 Hz olarak kaydedilmiştir. **K-4** bileşiğinin TRI, TIR, SPD, SPM, KAD ve HIS'ye karşı algılama sonuçları Çizelge 4.2'de verilmiştir. Ayrıca her bir biyogenik amin için algılama çalışmaları sonucunda oluşan frekans değişimlerini gösteren grafikler Şekil 4.16-4.21'de gösterilmiştir. Sonuçlar **K-4** kaplı QCM sensörün de en yüksek frekans değişimini SPM için sergilediğini ortaya koymuştur.



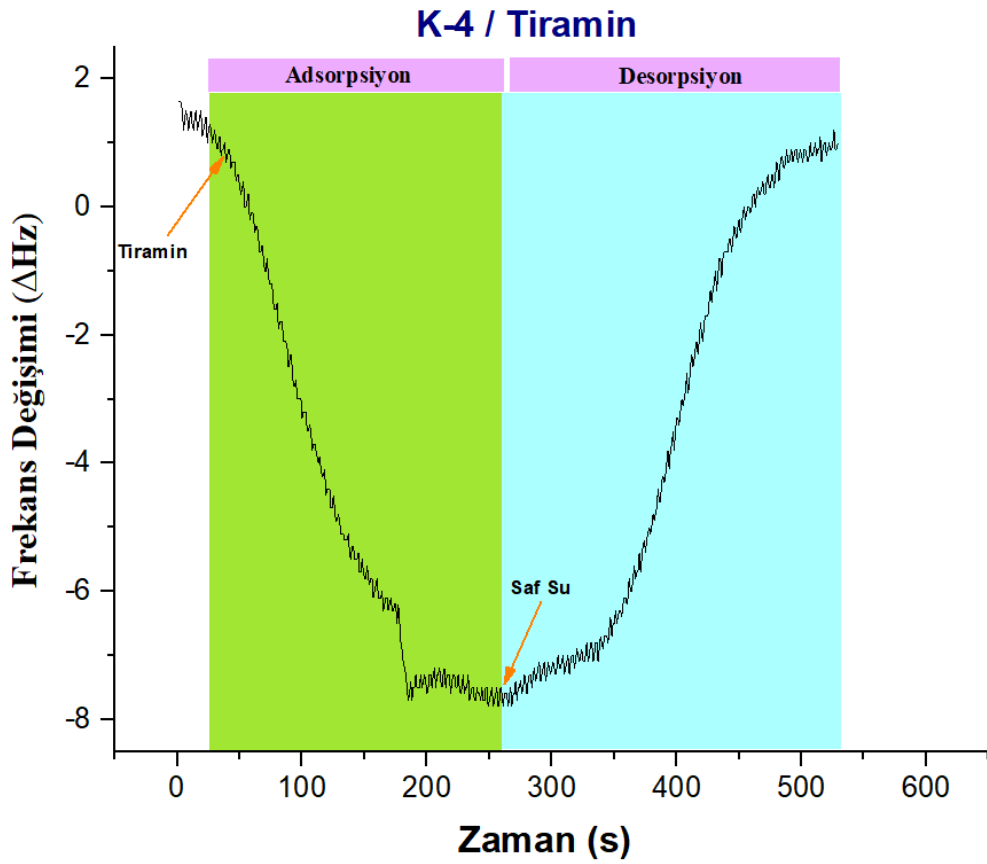
Şekil 4.15. Kaliks[4]aren **K-4** bileşiği.

Çizelge 4.2. **K-4** bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (Δ Hz).

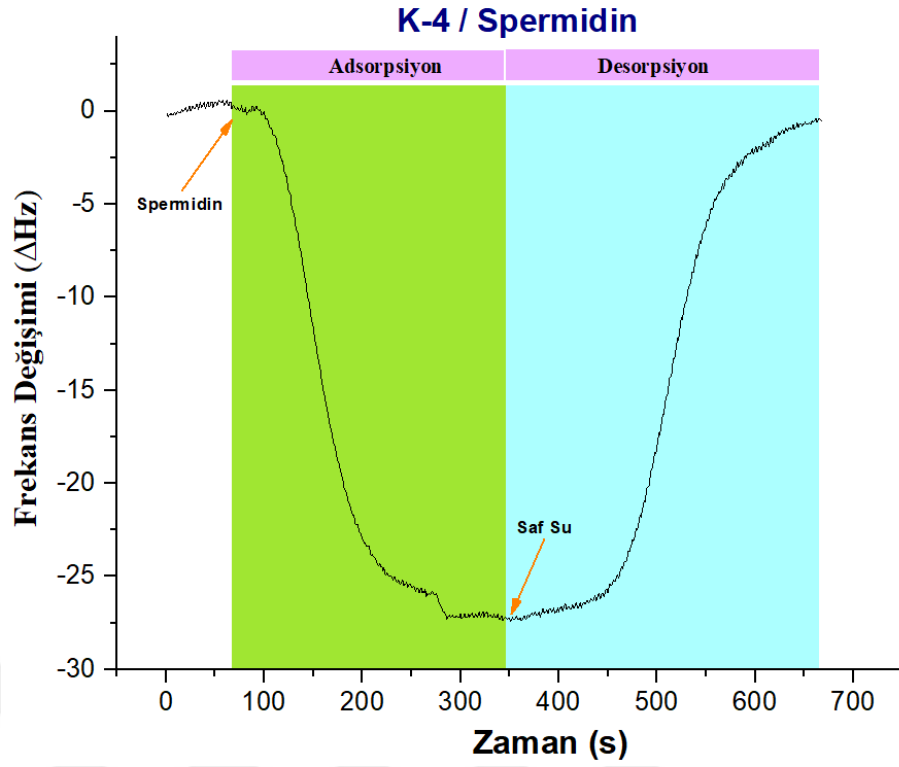
Aminler	Frekans değişimi
TRI	8,7
TIR	7,2
SPD	25,7
SPM	30,5
KAD	22,3
HIS	19,0



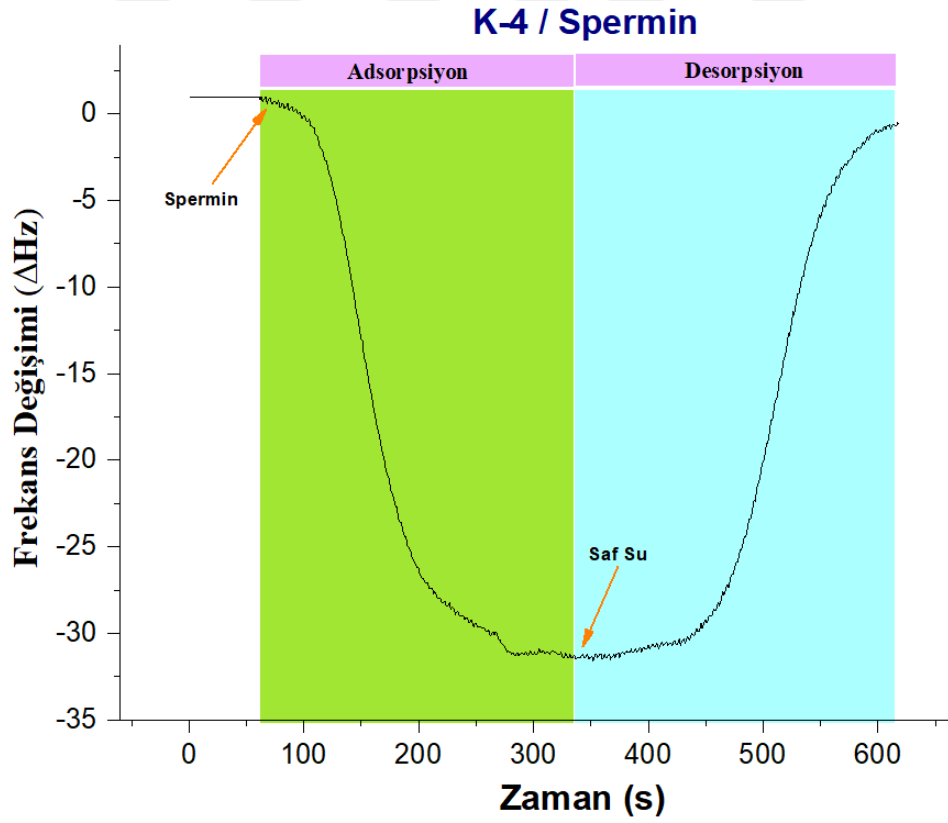
Şekil 4.16. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün TIR'ya karşı frekans değişimleri.



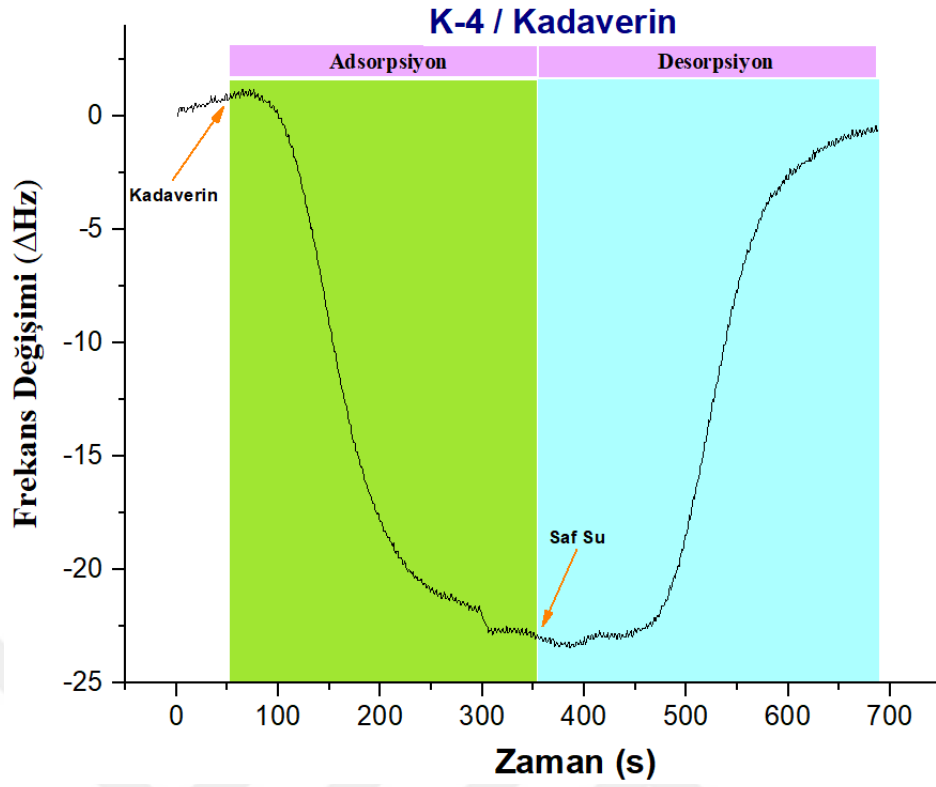
Şekil 4.17. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün TIR'ya karşı frekans değişimleri.



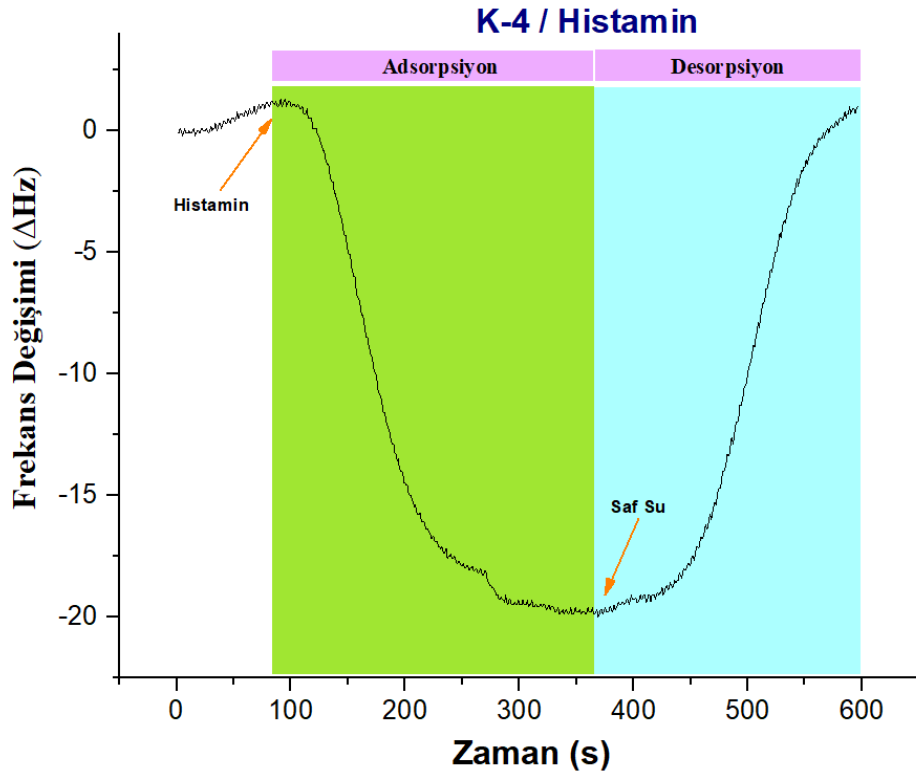
Şekil 4.18. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimleri.



Şekil 4.19. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimleri.



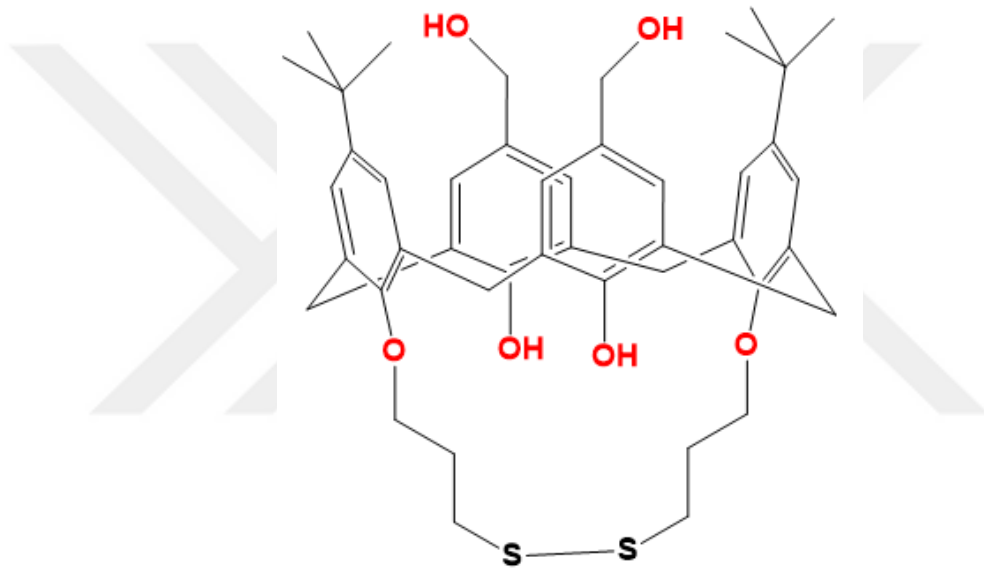
Şekil 4.20. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimleri.



Şekil 4.21. K-4 bileşiği ile kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimleri.

4.2.3. K-5 bileşiği ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları

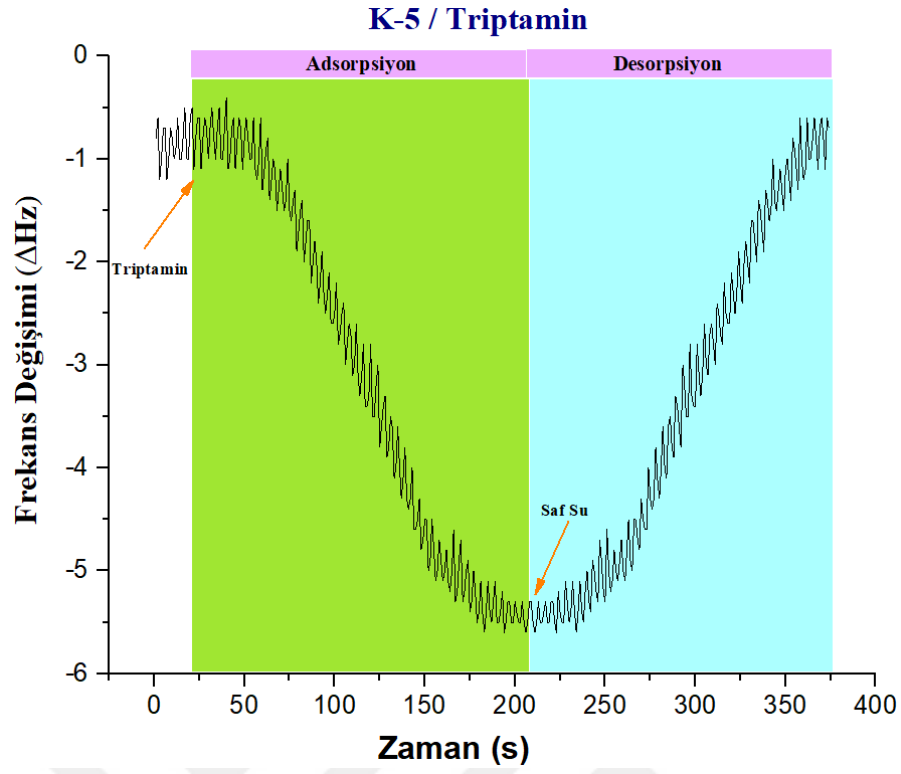
Kaliks[4]aren dialkol türevi olan **K-5** bileşiği Şekil 4.22’de gösterilmiştir. Bu bileşiğin QCM sensörüne kaplama miktarının frekans değeri 365 Hz olarak kaydedilmiştir. **K-5** bileşiğinin TRI, TIR, SPD, SPM, KAD ve HIS’ye karşı algılama sonuçları Çizelge 4.3’te verilmiştir. Ayrıca her bir biyojenik amin için algılama çalışmaları sonucunda oluşan frekans değişimlerini gösteren grafikler Şekil 4.23-4.28’de gösterilmiştir. Sonuçlar **K-5** kaplı QCM sensörün de en yüksek frekans değişimini SPM için sergilediğini ortaya koymuştur.



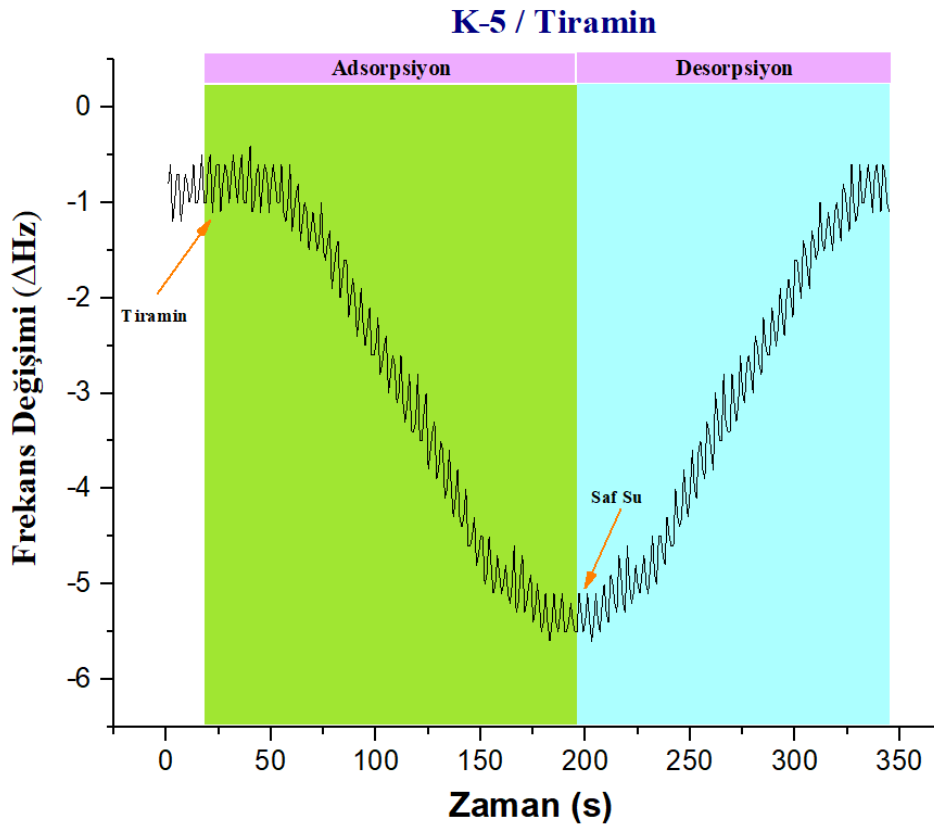
Şekil 4.22. Kaliks[4]aren **K-5** bileşiği.

Çizelge 4.3. **K-5** bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (Δ Hz).

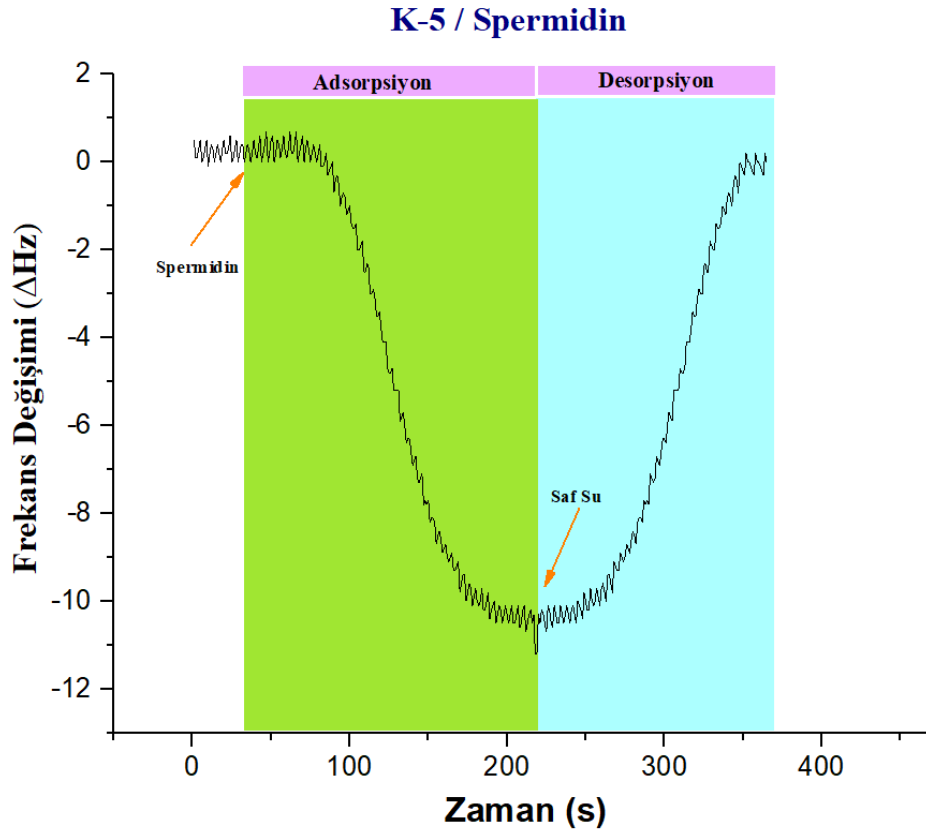
Aminler	Frekans değişimi
TRI	4,4
TIR	4,2
SPD	10,8
SPM	11,8
KAD	9,3
HIS	8,5



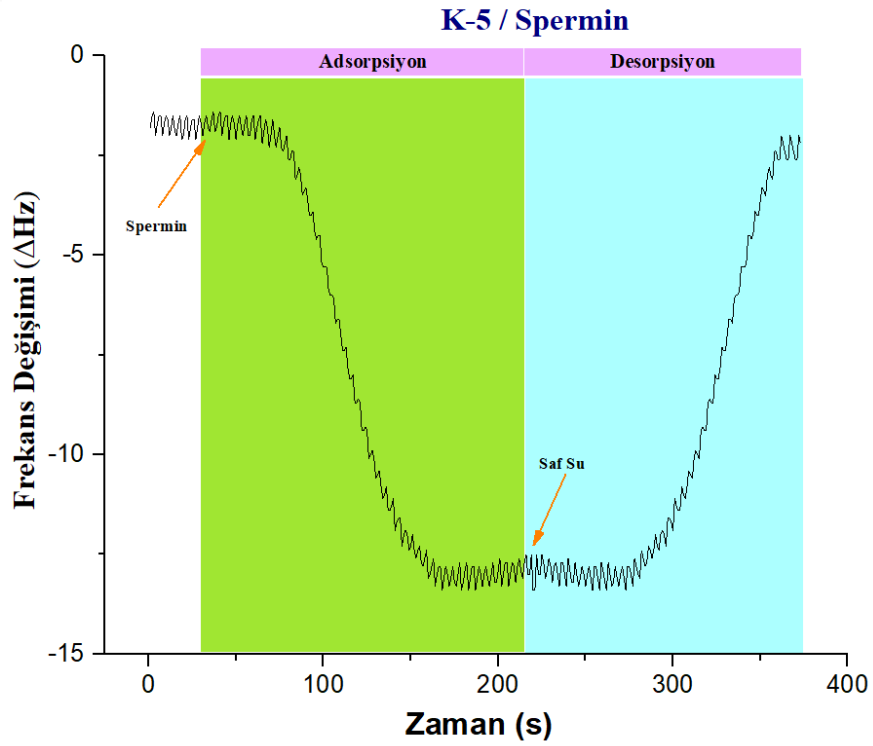
Şekil 4.23. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ye karşı frekans değişimi.



Şekil 4.24. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimi.

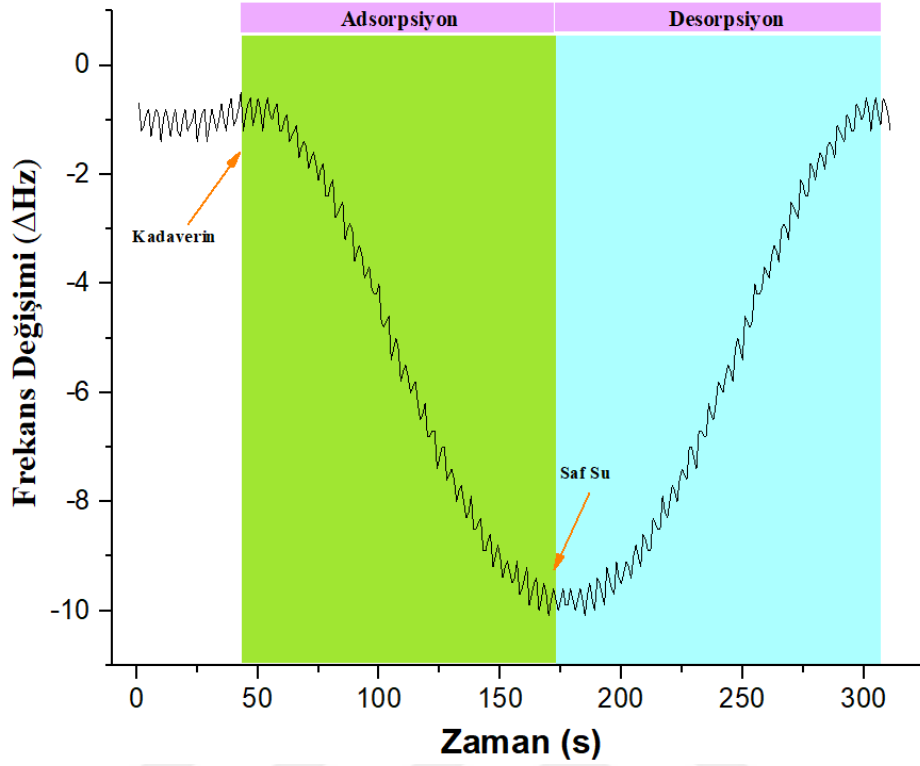


Şekil 4.25. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimi.



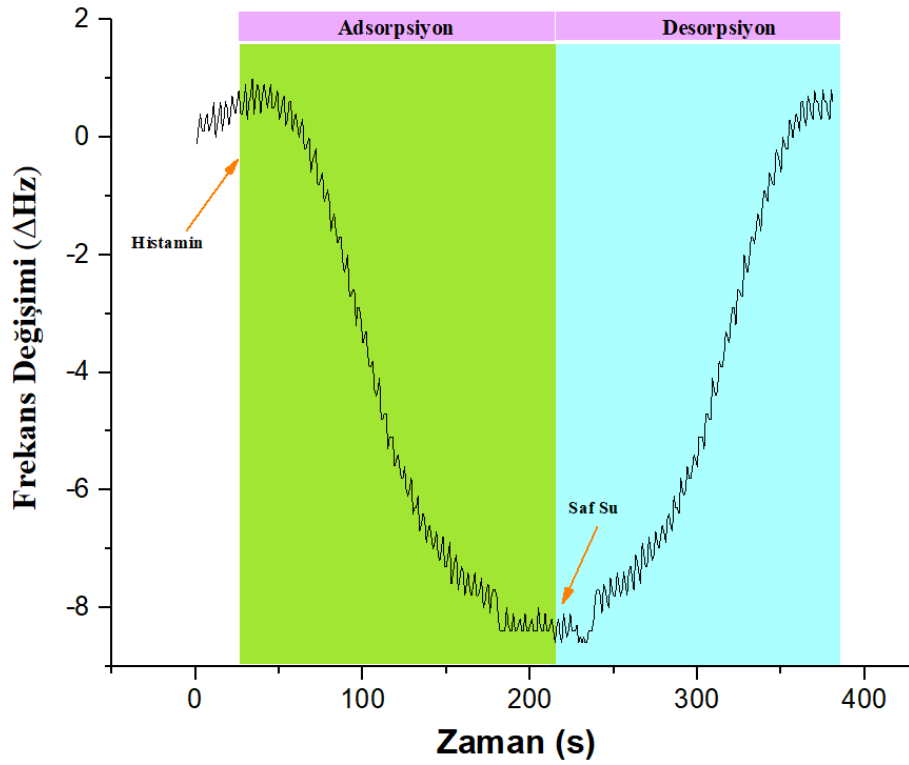
Şekil 4.26. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimi.

K-5 / Kadaverin



Şekil 4.27. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimi.

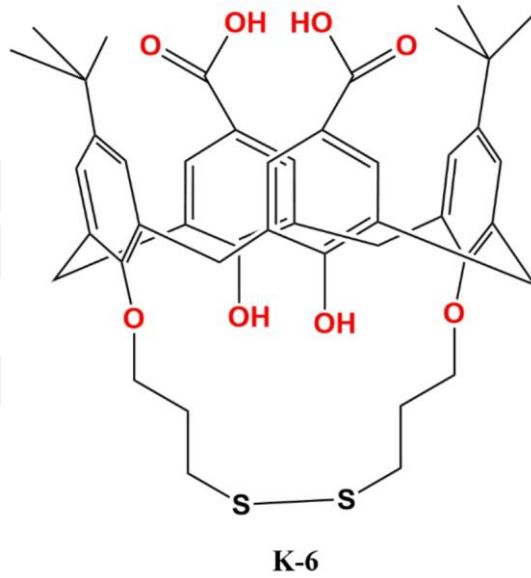
K-5 / Histamin



Şekil 4.28. K-5 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimi.

4.2.4. Kaliks[4]aren K-6 bileşiği ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları

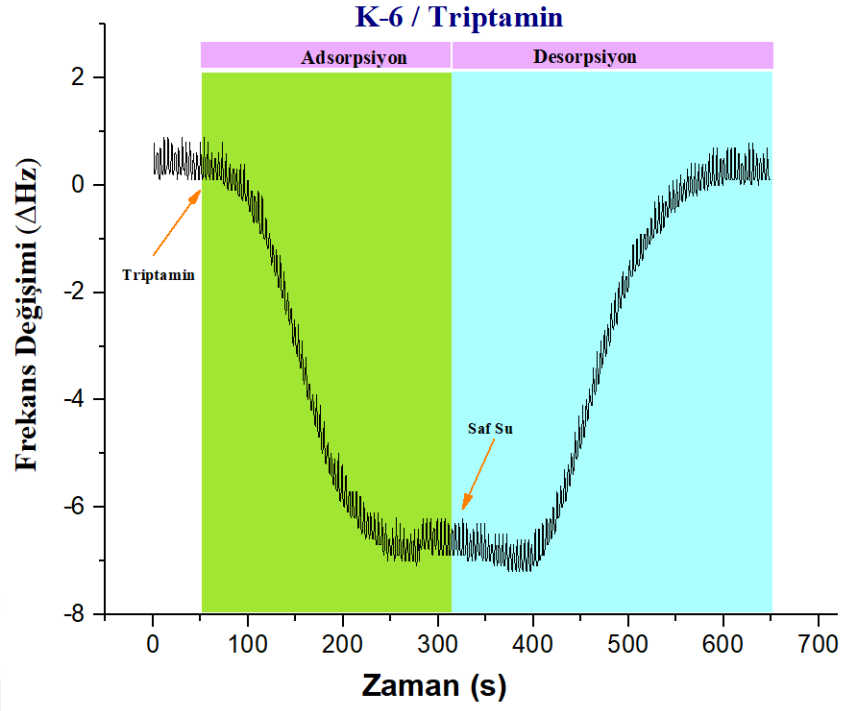
Kaliks[4]aren dikarboksilik asit türevi olan **K-6** bileşiği Şekil 4.29'da gösterilmiştir. Bu bileşiğin QCM sensörüne kaplama miktarının frekans değeri 370 Hz olarak kaydedilmiştir. **K-6** bileşiğinin TRI, TIR, SPD, SPM, KAD ve HIS'ye karşı algılama sonuçları Çizelge 4.4'te verilmiştir. Ayrıca her bir biyojenik amin için algılama çalışmaları sonucunda oluşan frekans değişimlerini gösteren grafikler Şekil 4.30-4.35'te gösterilmiştir. Sonuçlar **K-6** kaplı QCM sensörün de en yüksek frekans değişimini SPM için sergilediğini ortaya koymuştur.



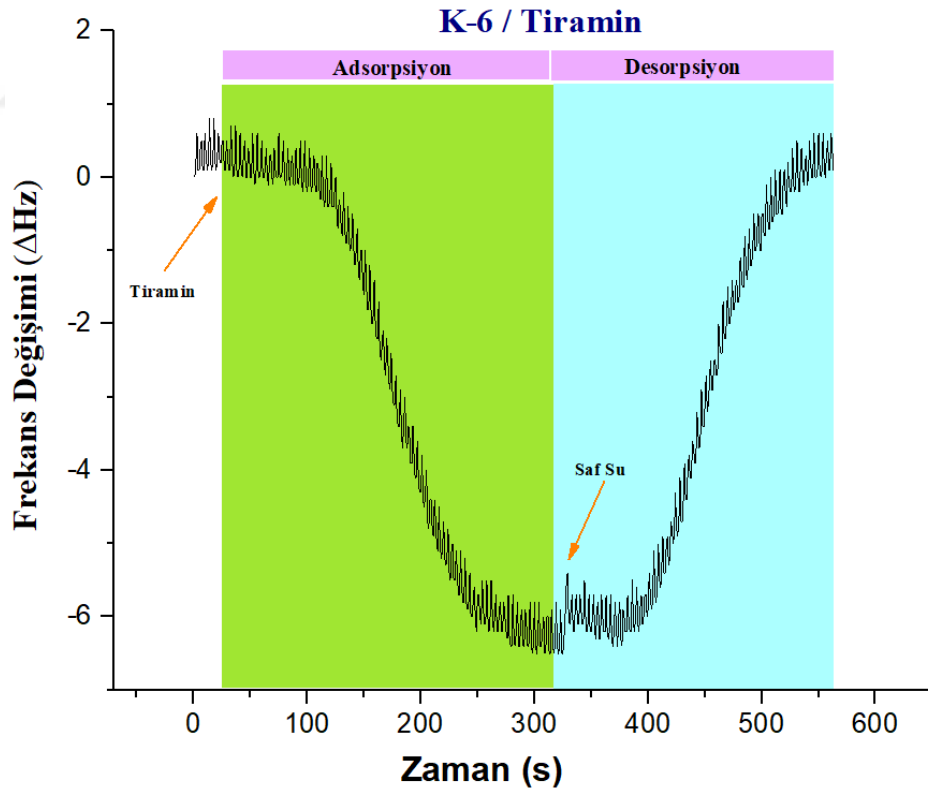
Şekil 4.29. Kaliks[4]aren **K-6** bileşiği.

Çizelge 4.4. **K-6** bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (Δ Hz)

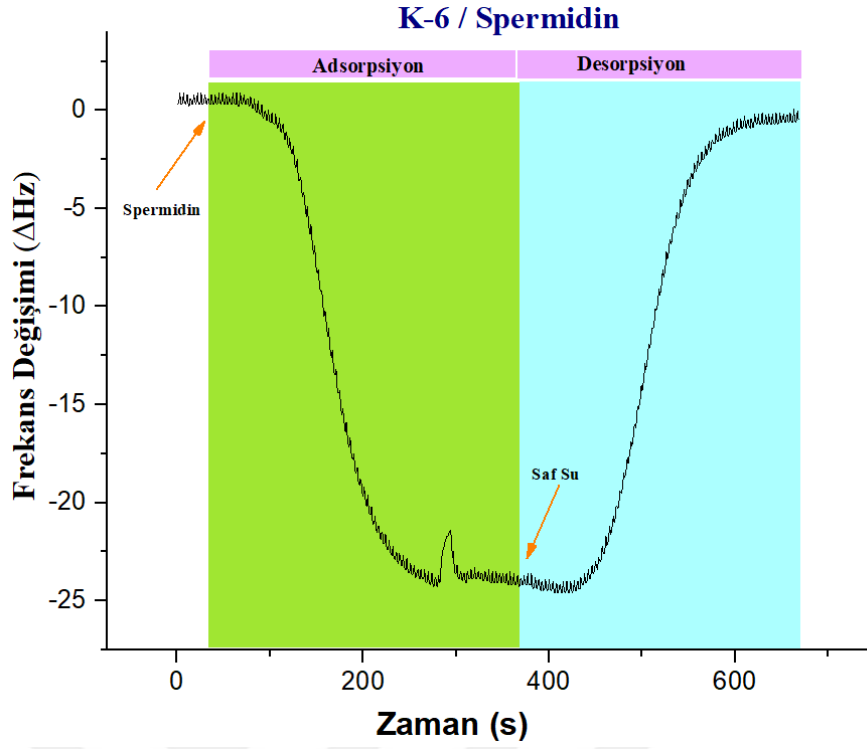
Aminler	Frekans değişimi
TRI	7,7
TIR	6,8
SPD	23,0
SPM	27,3
KAD	19,6
HIS	18,5



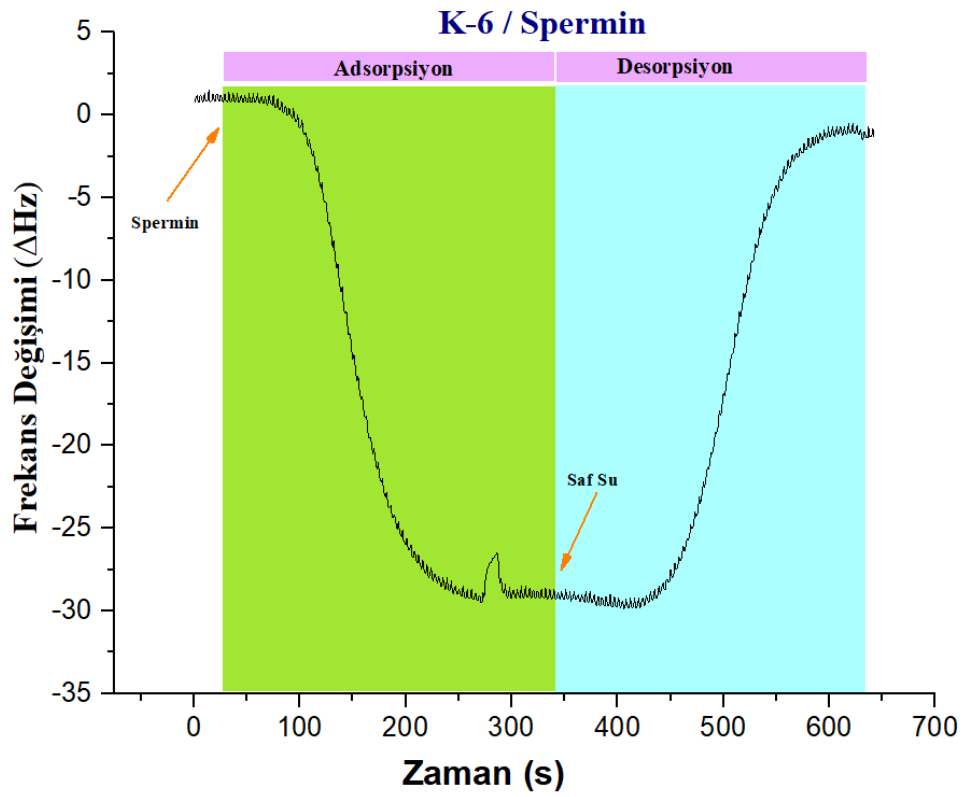
Şekil 4.30. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ya karşı frekans değişimleri.



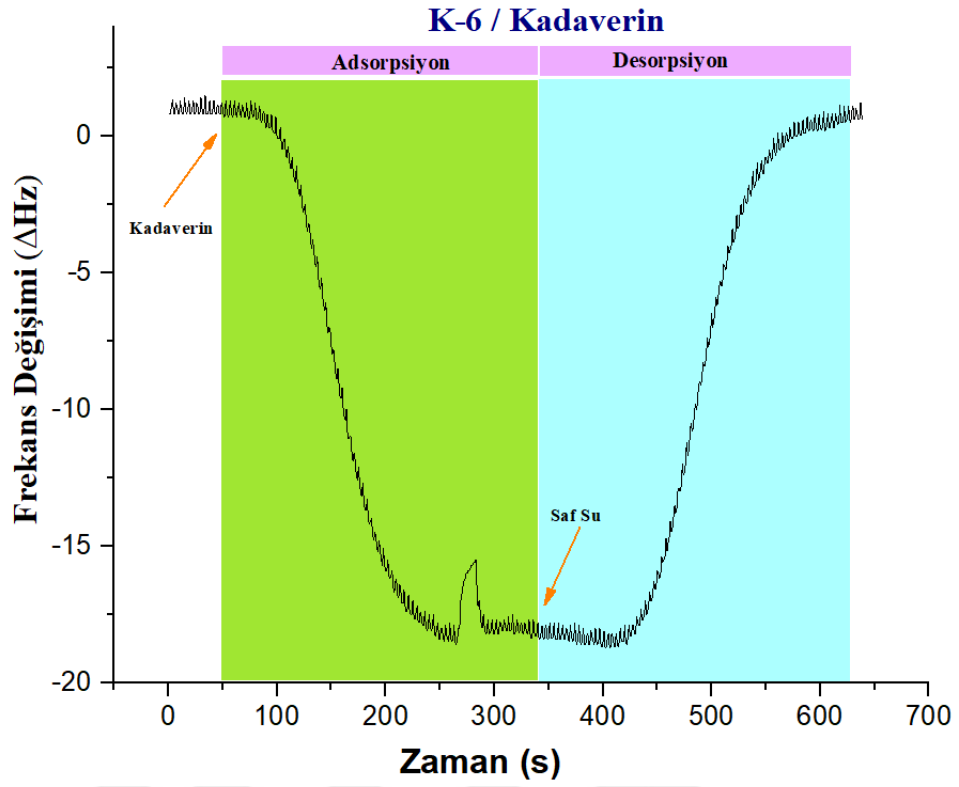
Şekil 4.31. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimleri.



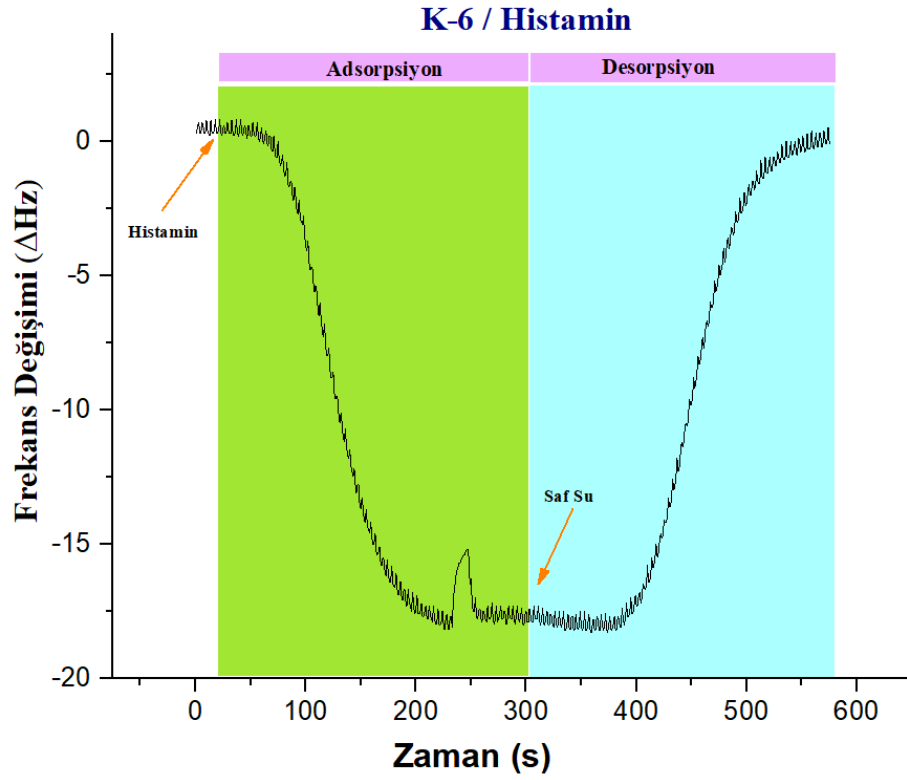
Şekil 4.32. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimleri.



Şekil 4.33. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimleri.



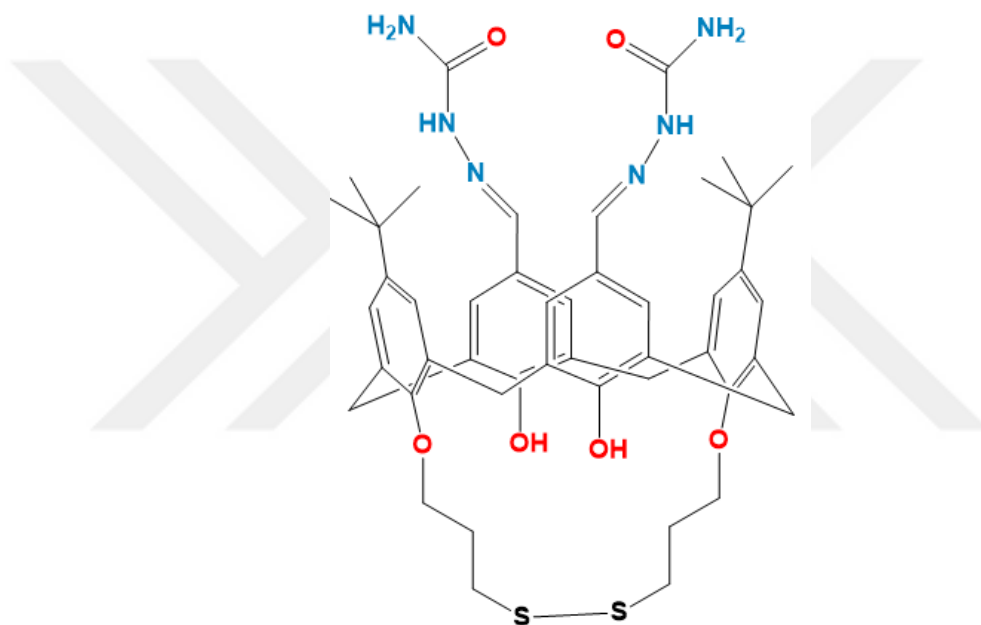
Şekil 4.34. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimleri.



Şekil 4.35. K-6 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimleri.

4.2.5. Kaliks[4]aren K-7 bileşiği ile kaplı QCM sensörün algılama çalışmaları

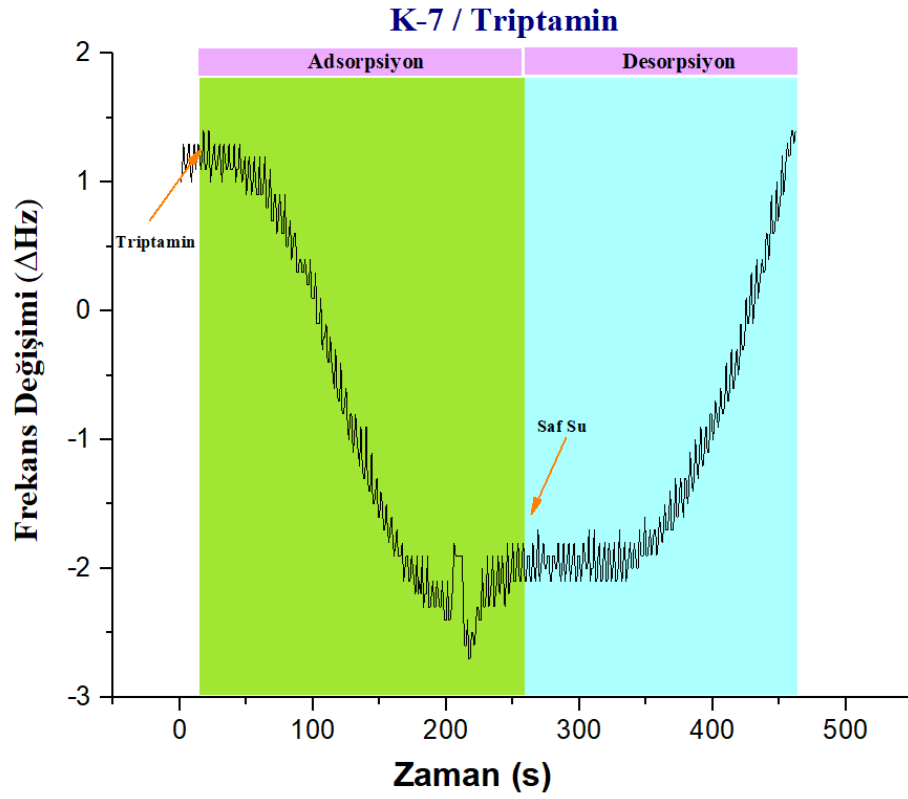
Kaliks[4]aren Schiff bazı-amit türevi olan **K-7** bileşiği Şekil 4.36'da gösterilmiştir. Bu bileşiğin QCM sensörüne kaplama miktarının frekans değeri 342 Hz olarak kaydedilmiştir. **K-7** bileşiğinin TRI, TIR, SPD, SPM, KAD ve HIS'ye karşı algılama sonuçları Çizelge 4.5'te verilmiştir. Ayrıca her bir biyogenik amin için algılama çalışmaları sonucunda oluşan frekans değişimlerini gösteren grafikler Şekil 4.37-4.42'de gösterilmiştir. Sonuçlar **K-7** kaplı QCM sensörün de en yüksek frekans değişimini SPM için sergilediğini ortaya koymuştur.



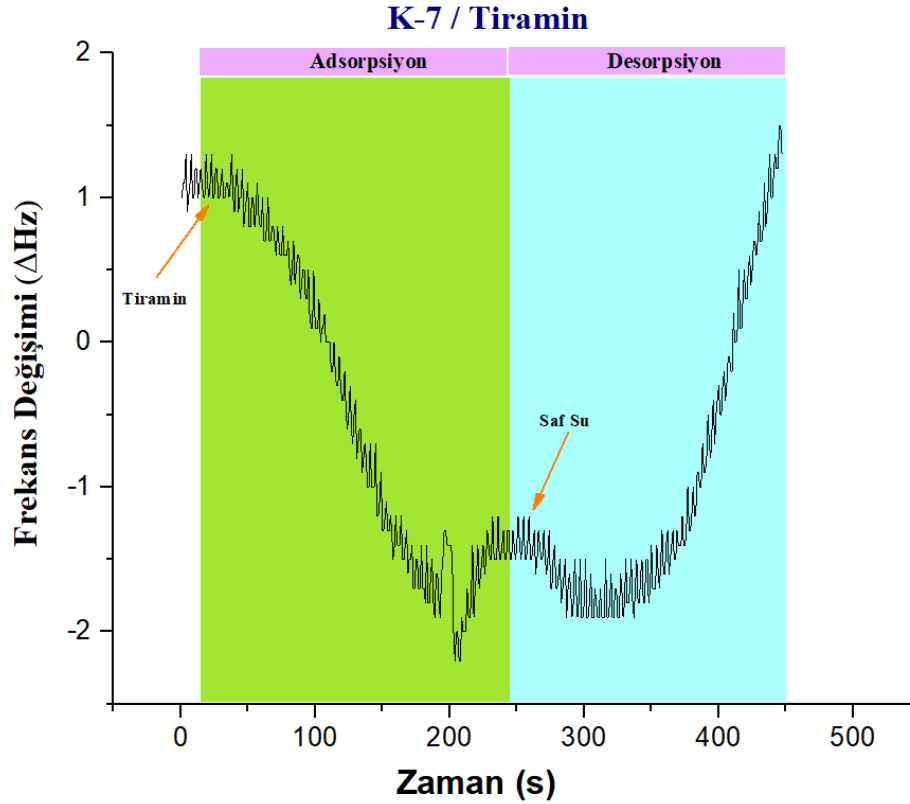
Şekil 4.36. Kaliks[4]aren K-7 bileşiği.

Çizelge 4.5. K-7 bileşiği kaplı QCM sensör kullanılarak elde edilen frekans değişim değerleri (Δ Hz).

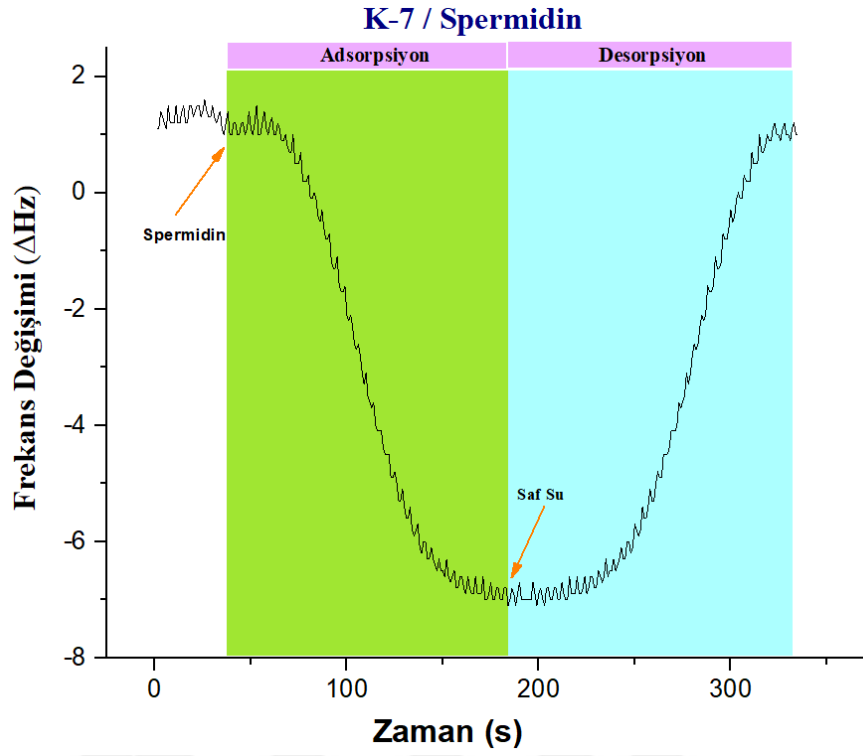
Aminler	Frekans değişimi
TRI	3,5
TIR	3,0
SPD	8,6
SPM	9,4
KAD	7,4
HIS	6,3



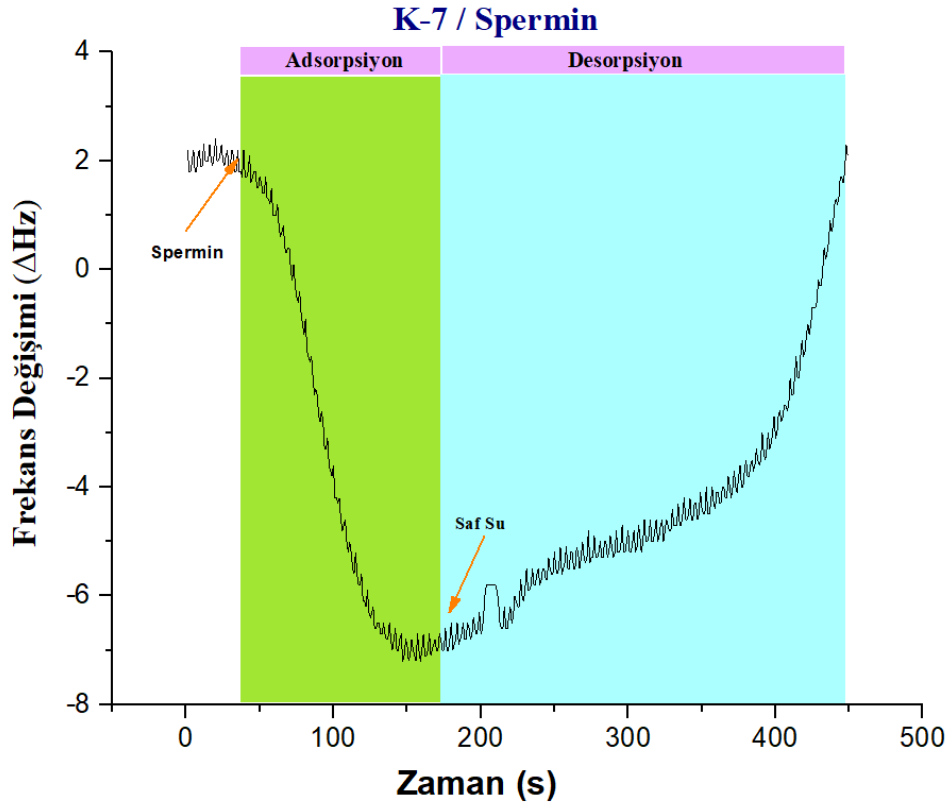
Şekil 4.37. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün TRI'ya karşı frekans değişimleri.



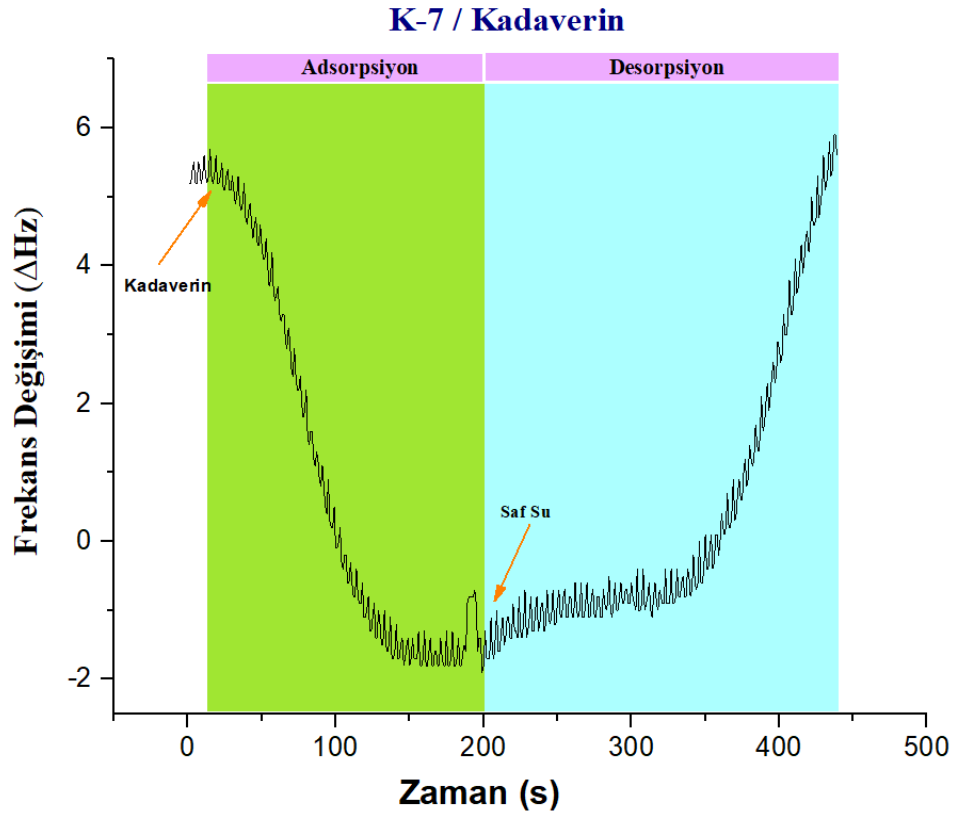
Şekil 4.38. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün TIR'ye karşı frekans değişimleri.



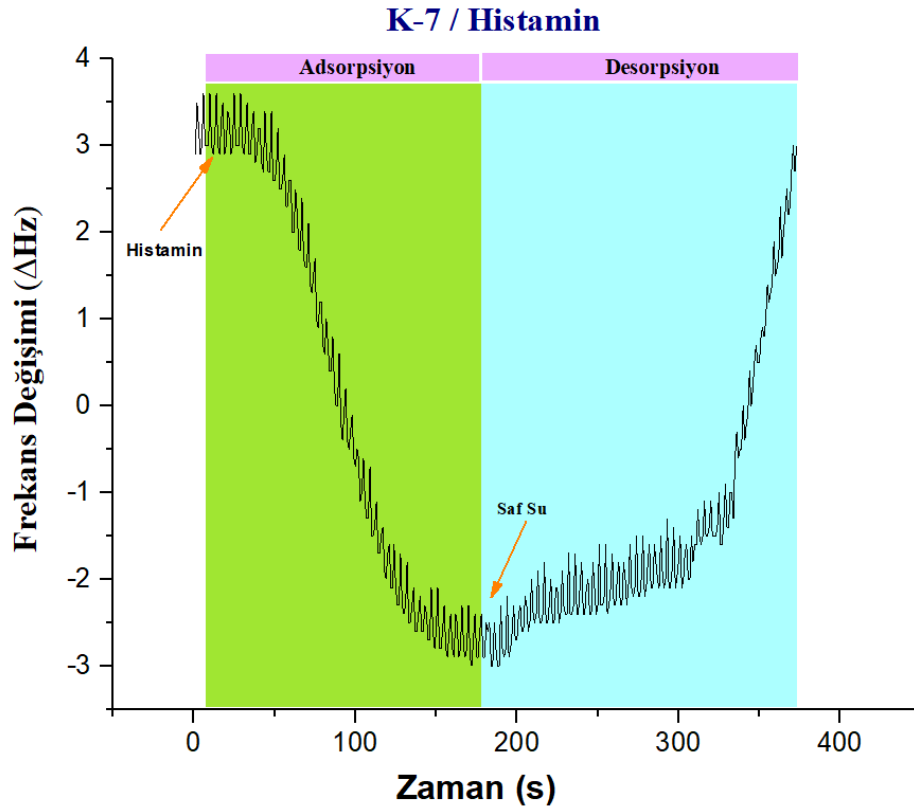
Şekil 4.39. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün SPD'ye karşı frekans değişimleri.



Şekil 4.40. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM'ye karşı frekans değişimleri.



Şekil 4.41. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün KAD'ye karşı frekans değişimleri.



Şekil 4.42. K-7 bileşiği kaplı QCM sensörün HIS'ye karşı frekans değişimleri.

4.3. Kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensör-biyojenik amin çiftlerinin belirlenmesi

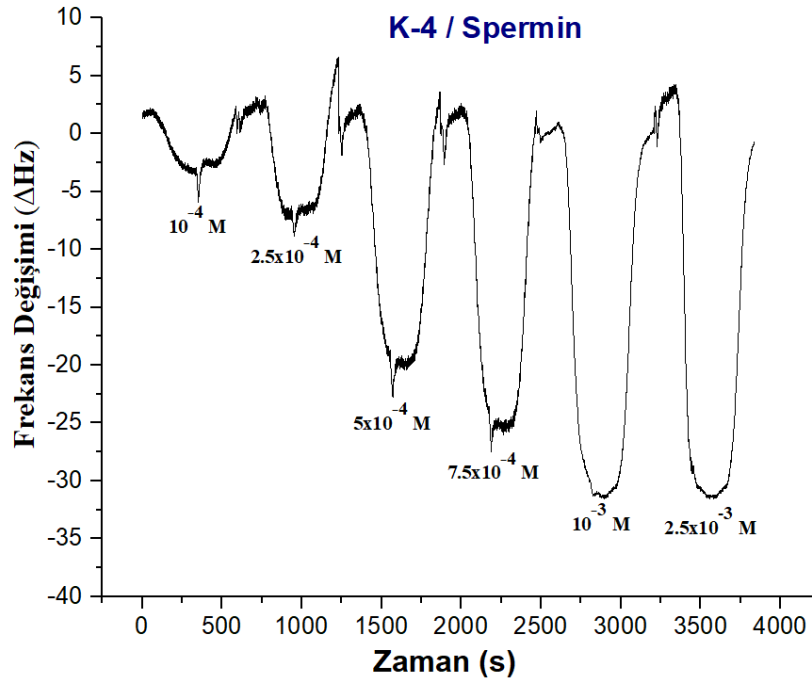
Biyojenik amin algılama çalışmaları sonucunda, kaliks[4]aren türevleri ile kaplı QCM sensörler ve biyojenik amin molekülleri arasında sensör-analit çiftleri belirlenmiştir. Bu çiftlerin belirlenmesi en yüksek frekans değişiminin görüldüğü, algılayıcı QCM sensör ile algılanan analiz ikilisi üzerinden yapılmıştır. Çizelge 4.6’da kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensörlerin biyojenik aminlere karşı frekans değişimleri toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 4.6. Kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensörlerin biyojenik aminlere karşı frekans değişim değerleri (ΔHz).

Aminler	Frekans değişimi				
	K-3	K-4	K-5	K-6	K-7
TRI	7,6	8,7	4,4	7,7	3,5
TIR	6,7	7,2	4,2	6,8	3,0
SPD	20,5	25,7	10,8	23,0	8,6
SPM	24,3	30,5	11,8	27,3	9,4
KAD	17,6	22,3	9,3	19,6	7,4
HIS	17,1	19,0	8,5	18,5	6,3

Çizelge 4.6’daki sonuçlar değerlendirildiğinde çalışılan tüm biyojenik amin türevlerine karşı en yüksek frekans değişimini **K-4** kaplı QCM sensörün sağladığı görülmüştür. Buna göre algılayıcı madde olarak diğer kaliks[4]aren türevlerine kıyasla daha yüksek sonuçlar veren **K-4** bileşiği kaplı QCM sensör (K4-QCM) en etkin sensör olarak belirlenmiştir. Analit açısından bakıldığında ise tüm kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerde en yüksek frekans değişiminin gözlemlendiği biyojenik amin SPM olarak ön plana çıkmıştır. Böylece K4-QCM:SPM en etkin sensör:analit çifti olarak belirlenmiş ve K4-QCM sensörü kullanılarak SPM’nin 1.0×10^{-4} – 1.0×10^{-3} M aralığındaki farklı konsantrasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Konsantrasyon çalışmalarından elde edilen frekans değişimlerinin grafiği Şekil 4.43’de verilmiştir. Farklı konsantrasyon değerlerine karşılık elde edilen frekans değişimlerinin lineer kısmına göre SPM için LOD değeri $3,3 \times (\text{standart sapma/eğim})$ formülünden $2,4 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.6’daki sonuçlardan en etkin sensör:analit çiftinin ortaya çıkmasında kaliksaren molekülleri ve biyojenik amin molekülleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin önemli bir rol oynadığı değerlendirilmiştir.



Şekil 4.43. K4-QCM sensörün farklı SPM konsantrasyonlarına karşı frekans değişimi.

4.3.1 Stokiyometrik oran değerlerine göre QCM sensör-biyojenik amin çiftlerinin belirlenmesi

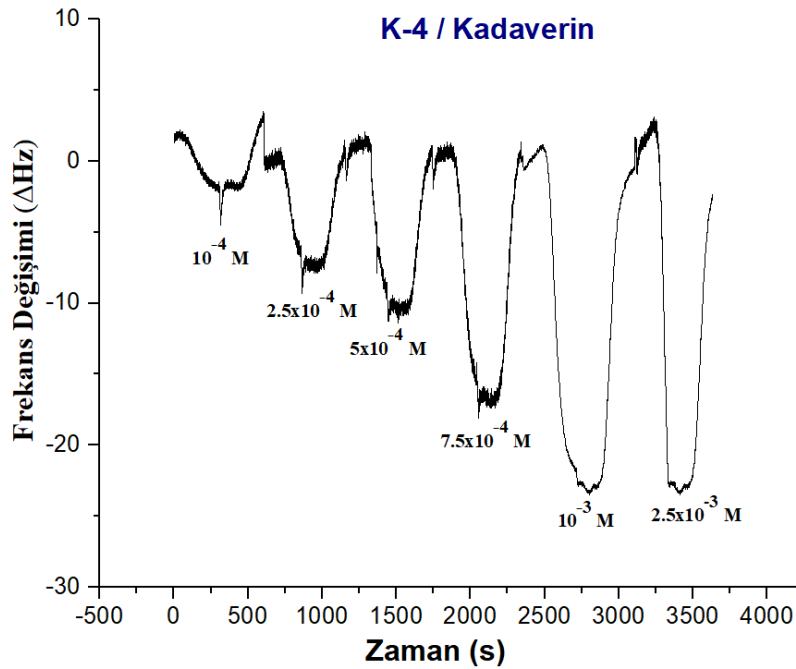
Stokiyometrik oran, yüzeyde bulunan bir mol algılayıcı molekülün (sensör) çalışma sonucunda kaç mol analit ile etkileştiğini gösteren birimsiz bir ifadedir. Biyojenik amin algılama çalışmalarında sonuçların bu bakımdan değerlendirilebilmesi için sensör-analit çiftleri arasındaki stokiyometrik oran (SO) değerleri de hesaplanmıştır. Çizelge 4.7’de kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensörlerin biyojenik aminlere karşı frekans değişimlerinden hesaplanan SO değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.7. Kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensörlerin biyojenik aminleri algılamadaki SO değerleri.

Aminler	SO değerleri				
	K-3	K-4	K-5	K-6	K-7
TRI	0,088	0,109	0,046	0,043	0,045
TIR	0,088	0,101	0,049	0,043	0,043
SPD	0,183	0,246	0,087	0,107	0,085
SPM	0,159	0,213	0,069	0,094	0,068
KAD	0,230	0,311	0,109	0,121	0,106
HIS	0,213	0,252	0,095	0,109	0,086

Çizelge 4.7'deki sonuçlar değerlendirildiğinde çalışılan tüm biyojenik amin türevlerine karşı frekans değişimi değerlerinden hesaplanan en yüksek SO değerine yine K4-QCM sensör ile ulaşılmıştır. Ancak analit açısından yapılan değerlendirmede en yüksek SO değerinin bu kez KAD durumunda elde edildiği görülmüştür. Böylece SO değerleri üzerinden bakıldığında en etkin sensör analit çifti K4-QCM:KAD çifti olmuştur. Bunun üzerine bu kez K4-QCM sensörü kullanılarak KAD'nin $1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-3}$ M aralığındaki farklı konsantrasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Konsantrasyon çalışmalarından elde edilen frekans değişimlerinin grafiği Şekil 4.44'de verilmiştir. Farklı konsantrasyon değerlerine karşılık elde edilen frekans değişimlerinin lineer kısmına göre KAD için LOD değeri $2,0 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.7'deki sonuçlardan en etkin sensör:analit çiftinin ortaya çıkmasında kaliksaren molekülüleri ve biyojenik amin molekülüleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin yanı sıra molekül ağırlığı ya da büyüklüğünün de önemli bir rol oynadığı değerlendirilmiştir.



Şekil 4.44. K4-QCM sensörün farklı KAD konsantrasyonlarına karşı frekans değişimi.

4.4. Adsorpsiyon İzotermi ve Bağlanma Sabitlerinin Belirlenmesi

QCM sistemindeki kristal yüzeyinde, algılayıcı molekülüleri ile analitlerin etkileşimi analitlerin, yüzeydeki algılayıcı molekülüleri tarafından adsorpsiyonu olarak da

açıklanabilir. Bu bölümde yukarıda belirlenen sensör:analit çiftlerinin (K4-QCM sensörünün SPM ve KAD analitleri için) adsorpsiyon davranışları incelenmiştir. Elde edilen adsorpsiyon verilerinden Langmuir ve Freundlich izotermi çizilmiştir. Homojen bir yüzeyde, tek tabakalı şekilde meydana gelen adsorpsiyonun Langmuir izotermi, heterojen bir yüzeyde çok tabakalı şekilde meydana gelen adsorpsiyonun ise Freundlich izotermi olarak değerlendirildiği literatürden bilinmektedir.

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_m K_L} + \frac{C_e}{q_m} \quad \text{Denklem 4.1}$$

Langmuir izotermi için kullanılan Denklem 4.1'deki C_e (mg/L) simgesi denge konsantrasyonu ifade eder. q_e (mg/g), adsorbentin tutabildiği analit miktarını, q_m (mg/g) ise maksimum adsorpsiyon kapasitesini ifade eder. K değeri ise Langmuir sabiti olarak bilinmektedir.

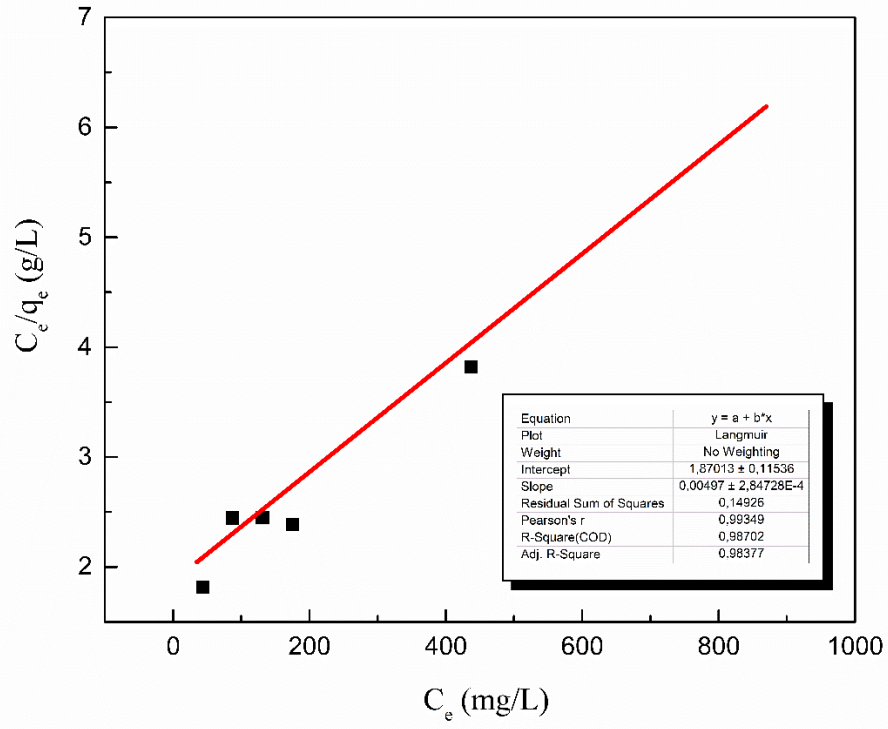
Konsantrasyon değerleri kullanılarak C_e 'ye karşı C_e/q_e grafiği oluşturularak, grafiğin eğiminden ve kesme noktasından sırasıyla q_m ve K değerleri belirlenmektedir. Ayrıca birimsiz ifade olan R_L değerinden adsorpsiyon davranışının Langmuir için elverişli olup olmadığı da değerlendirilebilmektedir. R_L değeri Denklem 4.2'de verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplanan R_L değerlerine karşı izoterm değerlendirme parametreleri Çizelge 4.8'de verilmiştir.

$$R_L = \frac{1}{1 + K C_0} \quad \text{Denklem 4.2}$$

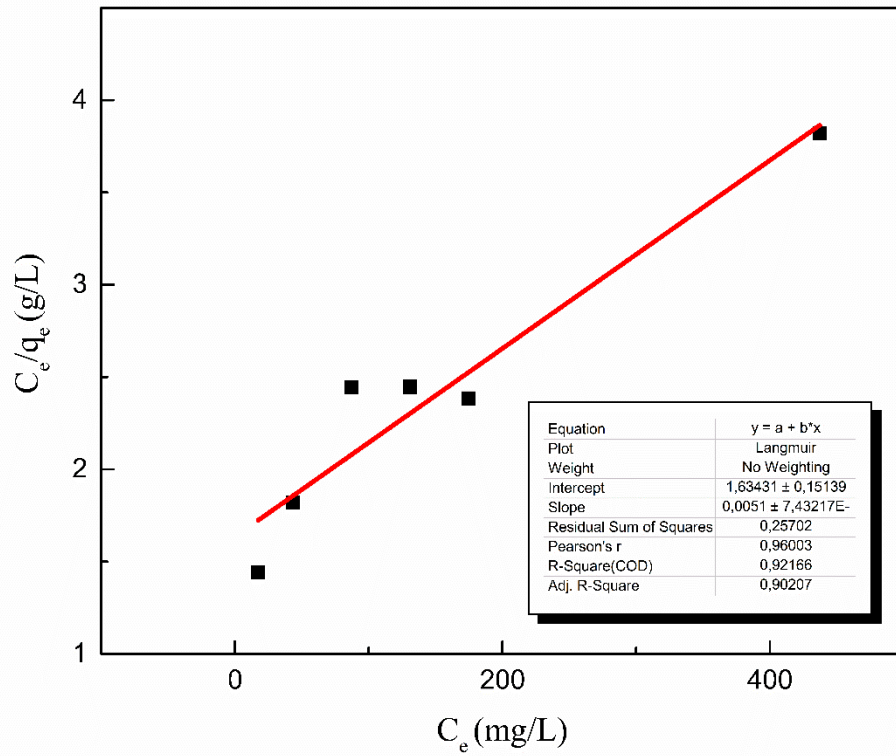
Bu denklemde C_0 analitin başlangıç konsantrasyonunu ifade eder. Buna göre çizilen K4-QCM sensörünün SPM ve KAD adsorpsiyonu için Langmuir izotermi sırasıyla Şekil 4.45 ve Şekil 4.46'da verilmiştir.

Çizelge 4.8. R_L değerleri ve izoterm tipleri

R_L Değerleri	İzoterm Tipi
$R_L > 1$	Elverişli olmayan
$R_L = 1$	Lineer
$1 > R_L > 0$	Elverişsiz
$R_L = 0$	Tersinmez



Şekil 4.45. K4-QCM sensörünün SPM adsorpsiyonu için Langmuir izotermi.



Şekil 4.46. K4-QCM sensörünün KAD adsorpsiyonu için Langmuir izotermi.

$$q_e = K_f C_e^{1/n}$$

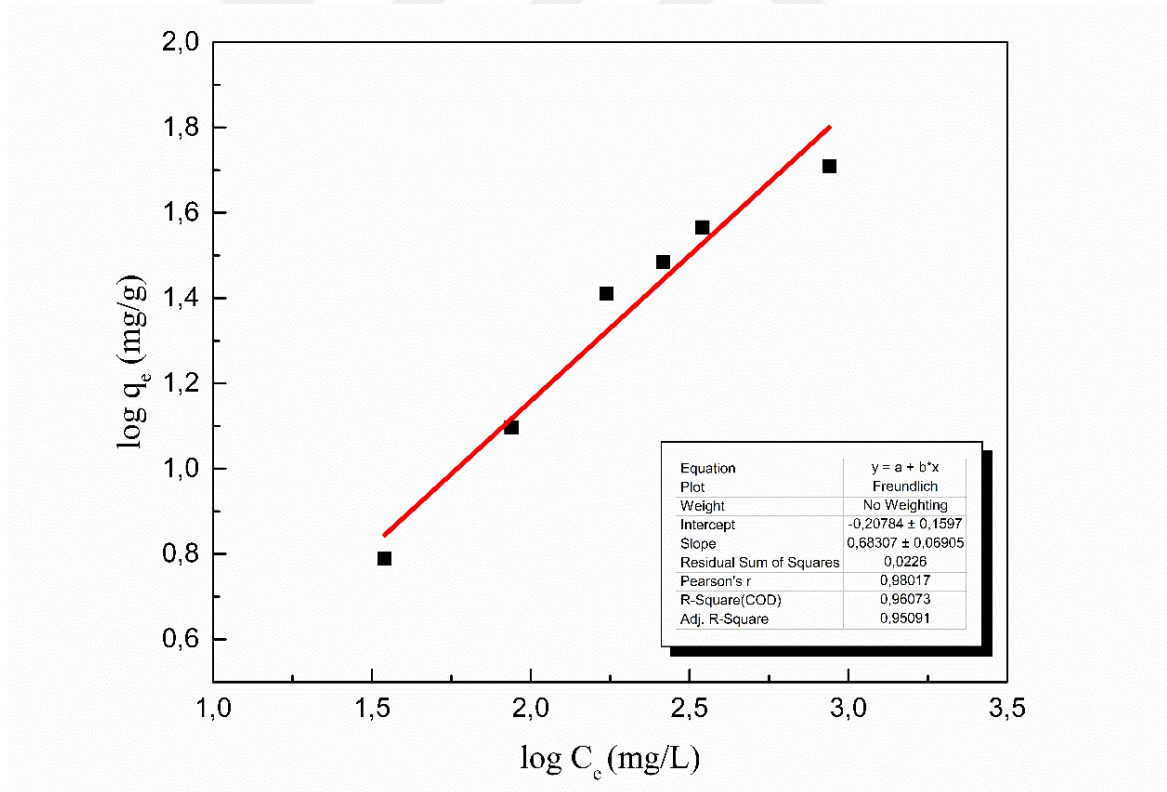
Denkem 4.3

Freundlich izotermi için kullanılan Denklem 4.3'teki q_e (mg/g) simgesi adsorbentin tutabildiği analit miktarını, C_e (mg/L) ise analit konsantrasyonu ifade eder. K ve n değerleri ise adsorpsiyonun kapasitesi ve derecesi olarak ifade edilmektedir. Denklemin lineer hali Denklem 4.4'te verilmiştir.

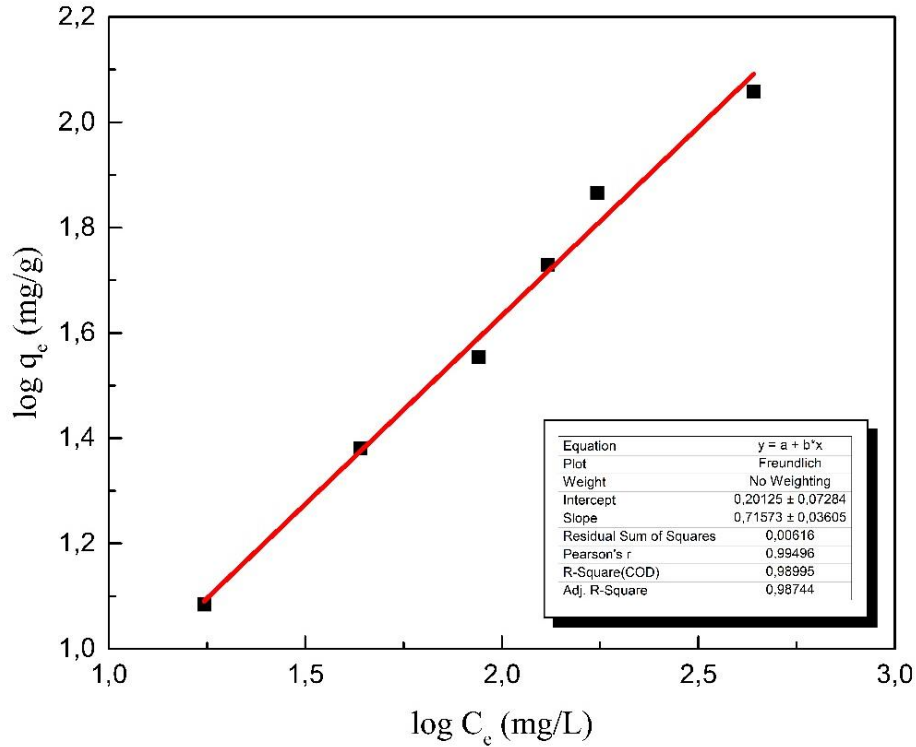
$$\log q_e = \log K_f + \frac{1}{n} \log C_e$$

Denkem 4.4

Buna göre $\log C_e$ 'ye karşı $\log q_e$ grafiğini oluşturularak, grafiğin kesim noktası ve eğiminden sırasıyla $\log K_f$ ve $1/n$ değerleri belirlenebilmektedir. K4-QCM sensörünün SPM ve KAD adsorpsiyonu için Freundlich izotermi sırasıyla Şekil 4.47 ve Şekil 4.48'de verilmiştir.



Şekil 4.47. K4-QCM sensörünün SPM adsorpsiyonu için Freundlich izotermi.



Şekil 4.48. K4-QCM sensörünün KAD adsorpsiyonu için Freundlich izotermi.

Çizelge 4.9’da her iki izoterm için elde edilen izoterm parametreleri verilmiştir. K4-QCM sensörünün SPM ve KAD için adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 201,4 ve 196,1 mg/g olarak hesaplanmıştır. Denklem 4.6’ya göre hesaplanan R_L değerlerinin 1 ile 0 aralığında bulunması sensör ve analit arasındaki adsorpsiyon davranışının Langmuir izotermi için elverişli olduğunu göstermiştir. Langmuir ve Freundlich izotermilerinin R^2 değerleri SPM için Langmuir, KAD için ise Freundlich izoterminin daha uygun olduğunu gösterse de değerlerin birbirine oldukça yakın olması iki izoterm için de uyumlu bir adsorpsiyon gerçekleştiğine işaret etmiştir.

Çizelge 4.9. K4-QCM sensörünün SPM ve KAD adsorpsiyonu için Langmuir ve Freundlich izoterm parametreleri.

Aminler	İzoterm parametreleri						
	Langmuir				Freundlich		
	q_0 (mg/g)	b (L/mmol)	R^2	R_L	K_f (mg/g)	n	R^2
SPM	201,4	0,924	0,987	0,302	0,620	1,464	0,961
KAD	196,1	0,546	0,922	0,423	1,59	1,397	0,990

K-4 bileşiği kaplı QCM sensörün SPM ve KAD için farklı konsantrasyon çalışmalarındaki değerler ile ayrıca denge durumundaki bağlanma katsayısının

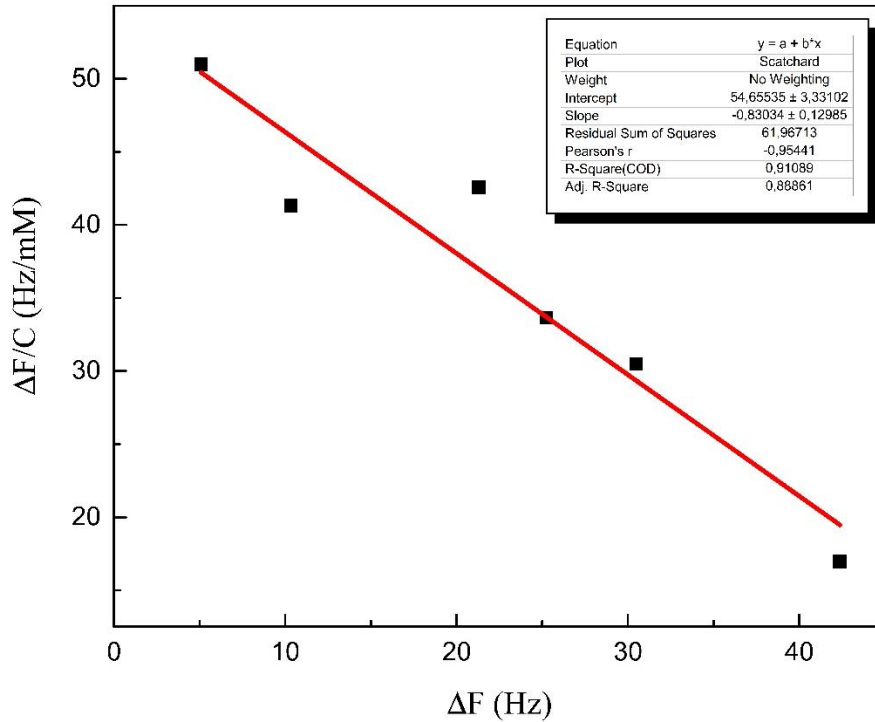
hesaplamıştır. Bunun için Denklem 4.5'te gösterilen Scatchard denge izotermi modeli kullanılmıştır.

$$\frac{\Delta F}{C} = \frac{(\Delta F_{maks} - \Delta F)}{K_D} \quad \text{Denklem 4.5}$$

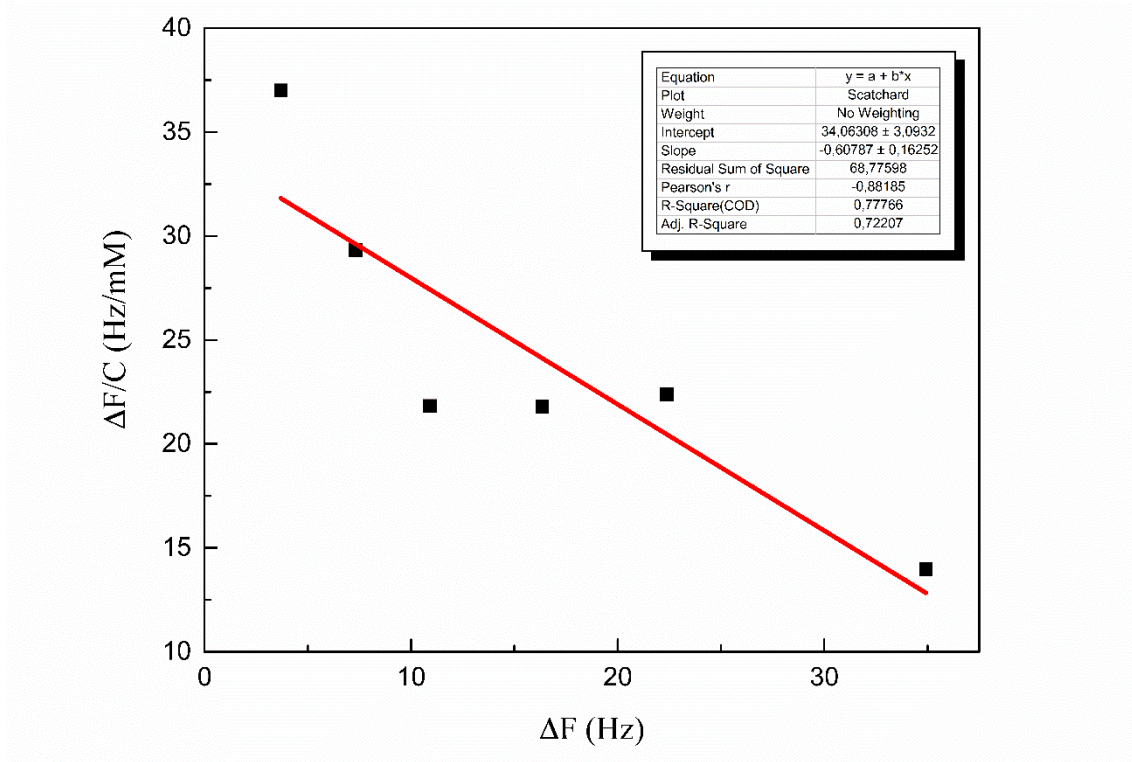
Bu denklemde ΔF_{maks} (Hz) maksimum frekans değişimini ifade eder. C (mM) analit konsantrasyonunu, K_D (mM) ise denge ayrılma katsayısı olarak ifade edilmektedir. Denge bağlanma katsayısı olan K_A değeri ise $1/K_D$ değerinden hesaplanabilmektedir. K4-QCM sensörünün SPM ve KAD adsorpsiyonu için $\Delta F/C$ 'ye karşı ΔF grafikleri oluşturularak Scatchard denge izotermi sırasıyla Şekil 4.49 ve Şekil 4.50'de gösterilmiş ve elde edilen değerler Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. K4-QCM sensörünün SPM ve KAD adsorpsiyonu için Scatchard denge izotermi verileri.

Aminler	Scatchard izoterm parametreleri			
	K_D (mM)	K_A (1/mM)	ΔF_{maks}	R^2
SPM	1,20	0,83	65,82	0,911
KAD	1,64	0,61	56,03	0,777



Şekil 4.49. K4-QCM sensörünün SPM adsorpsiyonu için Scatchard denge izotermi.



Şekil 4.50. K4-QCM sensörünün KAD adsorpsiyonu için Scatchard denge izotermi.

Değerler incelendiğinde SPM için bağlanma sabiti K_A (1/mM) 0,83 ve maksimum frekans değişimi ΔF_{maks} 65,8 Hz olarak hesaplanmıştır. KAD için ise bu değerler sırasıyla 0,61 ve 56,0 Hz olarak hesaplanmıştır. Farklı konsantrasyon değerlerine karşı frekans değişim değerlerine göre konsantrasyon arttıkça ΔF_{maks} değerine yaklaşıldığı görülmüştür. Bu yaklaşım yüzeydeki algılama kapasitesinin zamanla azalması olarak değerlendirilmiştir.

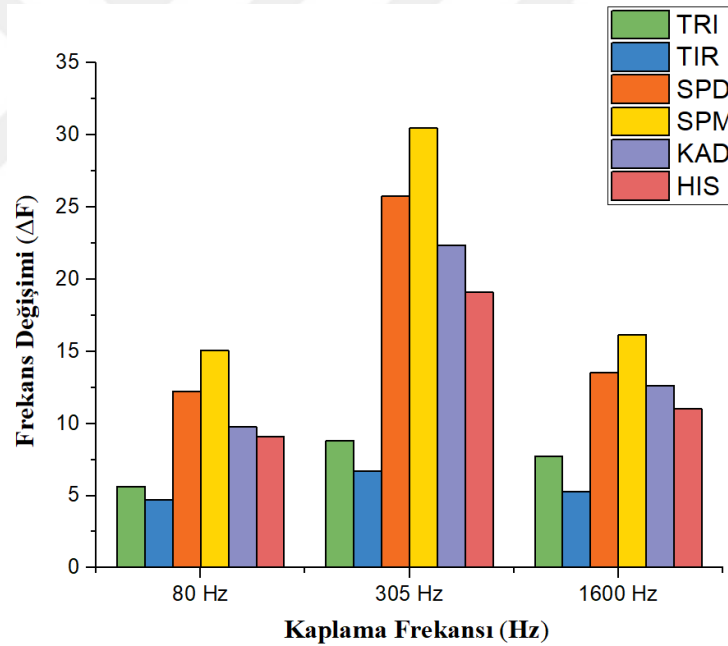
4.5. Kaplama Miktarının Algılama Üzerine Etkisi

Genel olarak çalışmadaki tüm kaliks[4]aren türevlerinin, biyojenik aminlerin algılanmasında algılayıcı malzeme olarak etkili olduğu görülmüştür. Çalışmalarda kullanılan tüm QCM sensörler incelendiğinde yüzeyinde K4-QCM sensörünün hem en yüksek tepkileri vermiş olması bakımından etkili olduğu, hem stokiometrik oran açısından iyi bir algılayıcı sensör olduğunu sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla sensör yüzeyine kaplı kaliks[4]aren türevinin miktarının algılamaya etkisini incelemek için sensörün yüzeyine farklı miktarlarda **K-4** bileşiği kaplı iki QCM sensör daha hazırlanmıştır. Hazırlanan bu sensörlerin kaplama miktarları 80 Hz ve 1600 Hz olarak kaydedilmiştir. Böylece hazırlanan farklı miktarlarda kaliks[4]aren (**K-4**) içeriğine sahip

QCM sensörlerin algılama çalışmaları gerçekleştirilerek elde edilen frekans değişim değerleri Çizelge 4.11’de verilmiştir. Sonuçlara göre beklendiği üzere algılama çalışmalarında farklı kaplama miktarlarının farklı frekans tepkilerine neden olduğu görülmüştür (Şekil 4.51).

Çizelge 4.11. Farklı miktarlarda K4-QCM sensörünün biyojenik aminlere karşı frekans değişim değerleri.

Aminler	Kaplama kalınlıkları		
	80 Hz	305 Hz	1600 Hz
TRI	5,6	8,8	7,7
TIR	4,7	7,2	5,3
SPD	12,2	25,8	13,5
SPM	15,1	30,5	16,1
KAD	9,8	22,4	12,6
HIS	9,1	19,1	11,0



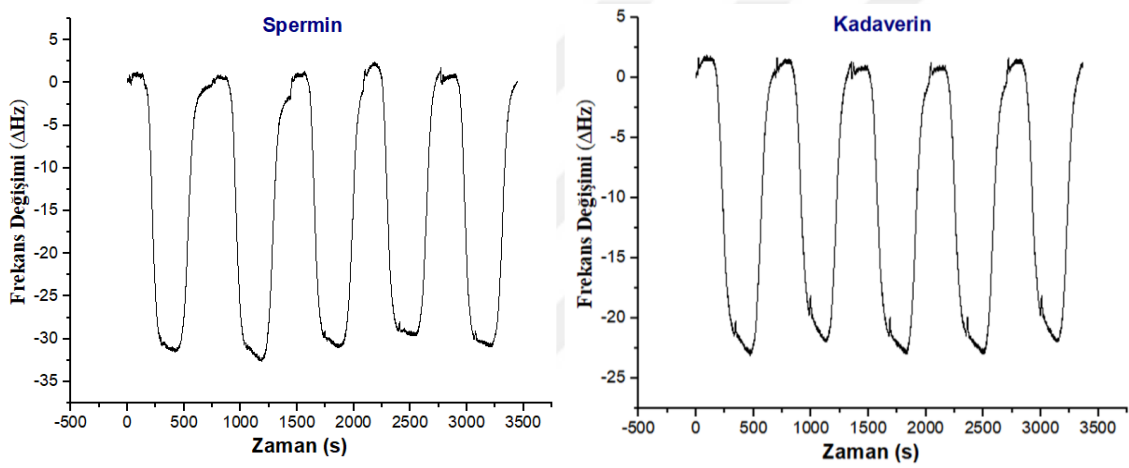
Şekil 4.51. K4-QCM sensörünün farklı kaplama miktarlarına göre frekans değişimleri.

Elde edilen sonuçlar çalışılan kaplama değerlerinden 305 Hz değerine karşılık gelen kaplama kalınlığının diğer iki kaplamaya göre çok daha yüksek algılama sağladığını ortaya koymuştur. Burada düşük kaplama miktarında (80 Hz) algılayıcı moleküller ile analitler arasındaki etkileşimin 305 Hz’lik kaplamaya göre daha az olmasından dolayı düşük algılama gerçekleştiği değerlendirilirken yüksek kaplama miktarında (1600 Hz) ise kaplama sırasında algılayıcı moleküllerin birbiri üzerine

gelmesiyle oluşan sterik engelden dolayı analitle etkileşebilecek uçların nispeten kapanması sonucu algılamanın düşük seviyede gerçekleştiği değerlendirilmiştir.

4.6. QCM Sensörün Tekrarlanabilirliği

Sensörlerde aranan en önemli özelliklerden birisinin de tekrarlanabilir olması gerektiği bilinmektedir. Bu amaçla 305 Hz’lik kaplamaya sahip K4-QCM sensörünün frekans değişimi ve stokiyometrik oran çalışmalarında en iyi algılama sonucunu verdiği SPM ve KAD biyojenik aminler ile $1,0 \times 10^{-3}$ M konsantrasyonda tekrarlanabilirlik çalışmaları da gerçekleştirilmiştir.

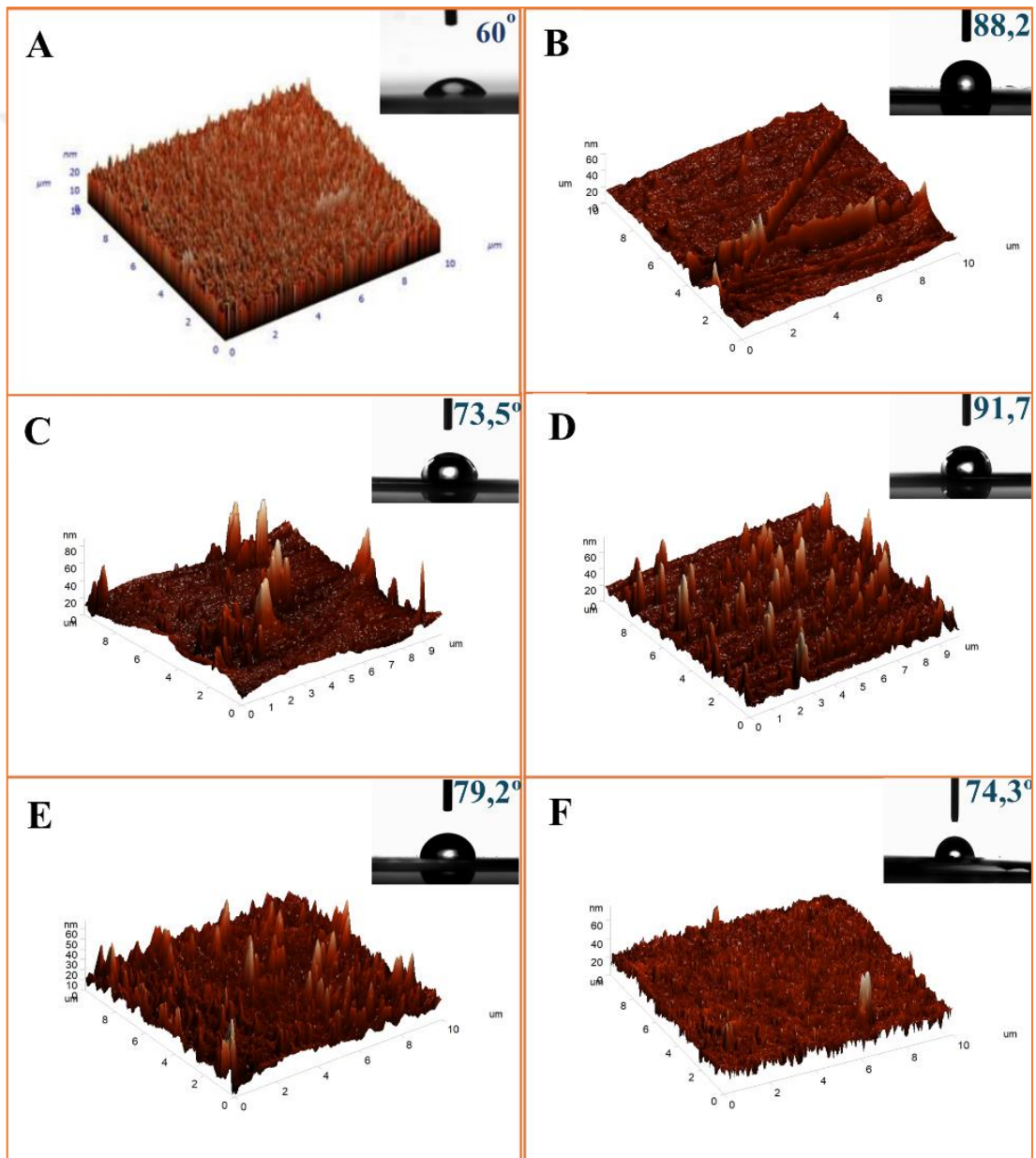


Şekil 4.52. K4-QCM sensörünün $1,0 \times 10^{-3}$ M konsantrasyonunda SPM ve KAD’ye karşı tekrarlanabilirlik çalışmasının frekans değişimleri.

Tekrarlanabilirlik çalışması sistem çalışmaya devam ederken art arda beş defa algılanma sağlanıp sonra da saf suyla desorpsiyon yapılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.52’de verilen sonuçlar incelendiğinde, kaliks[4]aren K4-QCM sensörünün SPM ve KAD’ye karşı hemen hemen aynı sonuçları verdiği ve bu biyojenik aminler için tekrarlanabilir bir sensör olduğu anlaşılmıştır.

4.6. Yüzey karakterizasyonu

Kükürt grubu içeren kaliks[4]aren türevleri ile hazırlanmış QCM kristal yüzeylerinde oluşturulan kaplamaların karakterizasyonunu gerçekleştirmek için atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, farklı kaliks[4]aren türevi (**K-3**, **K-4**, **K-5**, **K-6**, ve **K-7**) kaplı QCM kristallerinin AFM ve temas açısı görüntüleri Şekil 4.53'te verilmiştir. Kaliks[4]aren türevleri ile hazırlanmış QCM kristallerinin AFM görüntülerine ait veriler Çizelge 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.53. (A) Kaplamasız QCM kristali (0 Hz), (B) K3-QCM kristali (350 Hz), (C) K4-QCM kristali (305 Hz), (D) K5-QCM kristali (365 Hz), (E) K6-QCM kristali (342 Hz) ve (F) K7-QCM kristalinin (370 Hz) AFM ve temas açısı görüntüleri.

Çizelge 4.12. Kaliks[4]aren türevi kaplı QCM sensörlerin AFM ve temas açısı değerleri.

	QCM sensör	Kaplama miktarı (Hz)	Ortalama kalınlık (nm)	Pürüzlülük (nm)	Temas açısı (°)
A	Kaplamasız QCM	0	14	1,5	60
B	K3-QCM	350	16	2,7	88,2
C	K4-QCM	305	18	4,1	73,5
D	K5-QCM	365	19	3,8	91,7
E	K6-QCM	342	17	4,2	79,2
F	K7-QCM	370	23	4,3	74,3

Farklı kaliks[4]aren türevleri (**K-3, K-4, K-5, K-6 ve K-7**) ile kaplı QCM sensörlerin AFM görüntüleri, sensör yüzeyinde birbirine yakın kaplama kalınlıkları oluştuğunu göstermiştir. En iyi algılamanın gerçekleştiği K4-QCM sensörün, 18 nm kaplama kalınlığına ve 4,1 nm pürüzlülük değerine sahip bir sensör olduğu belirlenmiştir.

Temas açısı değerleri incelendiğinde ise, kaplamasız QCM kristalin temas açısının değeri 60° olması ve kaliks[4]aren türevi kaplı QCM kristallerin temas açısı değerlerinin 60° üzerinde olması kaplamaların gerçekleştiğini doğrulamıştır. Diğer taraftan, yüzeyde ölçülen temas açısı değerlerinin 90° den düşük çıkması ile yüzeyin hidrofilik, 90° den yüksek çıkması ile de yüzeyin hidrofobik özellik kazandığı bilinmektedir (Yuan ve Lee, 2013). Buna göre hemen hemen tüm kaplamalarda temas açısı değerlerinin 90° nin hemen altında olması kaplama sonrası yüzeydeki hidrofilik özelliğin azaldığı ama hala kısmen de olsa hidrofilik bir yüzey oluştuğuna işaret etmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, öncelikle farklı fonksiyonel gruplar içeren kaliks[4]aren türevleri (**K-3**, **K-4**, **K-5**, **K-6** ve **K-7**) sentezlenerek yapıları özellikle FT-IR ve ¹H-NMR yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Böylece sentezlenen kaliks[4]aren türevleri, sıvı temaslı QCM sisteminde algılayıcı malzeme olarak kullanılmıştır. Bu amaçla öncelikle kaliks[4]aren türevleri (**K-3**, **K-4**, **K-5**, **K-6** ve **K-7**) QCM sensör yüzeyine kaplanmıştır. Daha sonra ise hazırlanan kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin sulu ortamda farklı biyojenik aminlere (triptamin, tiramin, spermidin, spermin, kadaverin ve histamin) karşı algılama özellikleri incelenmiştir. Yapılan tüm çalışmalara ilişkin sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

5.1. Sonuçlar

1. QCM kristalinin altın yüzeyi ile iyi bir etkileşim sergileyen kükürtlü gruplar yüzeyde iyi bir dağılıma sebep olduklarından, kaliks[4]aren türevleri kükürt grupları bulunduracak şekilde tasarlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak hazırlanan temel *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiği (**K-1**) 1,2-dibromopropan ile etkileştirilerek bromopropoksi bağlı kaliks[4]aren **K-2** bileşiği sentezlenmiş ve yapısı ¹H-NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır.
2. **K-2** bileşiği asetonitril ortamında tiyoüre ile birlikte reaksiyonu başlatılıp sonrasında KOH ilave edilerek reaksiyon tamamlanmış ve disülfür köprüsü içeren kaliks[4]aren türevi (**K-3**) bileşiği sentezlenmiş ve yapısı ¹H-NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır.
3. **K-3** bileşiğinin TFA ortamında HMTA ile reaksiyonu sonucu kaliks[4]aren yapısının üst kısmında aldehit grubu içeren kaliks[4]aren türevi (**K-4**) bileşiği elde edilmiş ve yapısı ¹H-NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır.
4. Biyojenik aminlerin algılama çalışmalarında kullanılacak diğer kaliks[4]aren türevleri (**K-5**, **K-6** ve **K-7**), **K-4** bileşiğinin aldehit grubunun indirgenme (**K-5**), yükseltgenme (**K-6**) ve Schiff bazı (**K-7**) reaksiyonları sonucunda sentezlenmiş ve yapıları ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopileri ile doğrulanmıştır.

5. Sentezlenen **K-4**, **K-5**, **K-6** ve **K-7** bileşikleri QCM yüzeyine kaplanarak elde edilen kaliks[4]aren kaplı QCM sensörlerin biyojenik aminleri algılama çalışmaları gerçekleştirilmiştir.
6. Elde edilen sonuçlar frekans değişimlerine göre değerlendirildiğinde, tüm biyojenik aminlere karşı en yüksek tepkiyi gösteren QCM sensörün **K-4** kaplı QCM sensör (K4-QCM) olduğu görülmüştür.
7. K4-QCM sensörün biyojenik aminler içerisinde en yüksek tepkiyi ise spermin (SPM) için gösterdiği belirlenmiştir.
8. K4-QCM sensör ile farklı konsantrasyonlardaki SPM için algılama çalışmaları gerçekleştirildiğinde konsantrasyon artışı ile frekans değişim değerlerinin lineer olarak arttığı görülmüş ve SPM için LOD değeri $2,4 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplanmıştır.
9. Algılama sonuçları stokiyometrik oranlar açısından değerlendirildiğinde ise K4-QCM sensörün bu kez kadaverin (KAD) için en yüksek değere (0.311) sahip olduğu görülmüştür.
10. K4-QCM sensör ile farklı konsantrasyonlardaki KAD için algılama çalışmaları gerçekleştirildiğinde yine konsantrasyon artışı ile frekans değişim değerlerinin lineer olarak arttığı görülmüş ve KAD için LOD $2,0 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplanmıştır.
11. K4-QCM sensörünün SPM ve KAD için adsorpsiyon davranışları incelendiğinde ise SPM için adsorpsiyonun Langmuir izotermine ($R^2 = 0,987$) daha uygun olduğu, KAD için ise Freundlich izotermine ($R^2 = 0,990$) daha uygun olduğu görülmüş ancak genel olarak değerlendirildiğinde R^2 değerlerinin yakınlığı dolayısıyla her iki izoterm için de uyumlu bir adsorpsiyon olduğu değerlendirilmiştir.
12. Kaliks[4]arenin algılamadaki etkisini incelemek için farklı kaplama miktarlarında **K-4** içeren K4-QCM sensörler hazırlanmıştır. Hazırlanan K4-QCM sensörlerden 305 Hertz'e karşılık gelen kaplama kalınlığında en iyi sonuçları verdiği görülmüştür.
13. Tekrarlanabilirlik çalışmaları sonucunda ise K4-QCM sensörünün SPM ve KAD'ye karşı hemen hemen aynı sonuçları verdiği ve bu biyojenik aminler için tekrarlanabilir bir sensör olduğu görülmüştür.

14. Son olarak yapılan kaplamalarla oluşan QCM sensör yüzeylerinin morfolojisi, AFM görüntüleri ve temas açısı ölçümleriyle incelenerek kaplama parametreleri belirlenmiştir.

5.2. Öneriler

Bu çalışma ile farklı kaliks[4]aren türevlerinin, sıvı temaslı QCM sensör sisteminde biyogenik aminlere karşı algılama özellikleri incelenmiş ve biyogenik aminler için etkili bir sensör malzemesi olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu göre nispeten kolay sentezlenebilen farklı kaliksaren türevleri tasarlanarak sulu ortamlardaki farklı biyogenik amin türevleri ya da farklı analitler için QCM sensör sisteminde denenmesi böylece daha etkin QCM sensör sistemlerinin geliştirilmesi önerilmiştir.

KAYNAKLAR

- Abbas, A., 1991, Cellular and molecular immunology, *HBJ International Edition*, 226-242.
- Almeida, C. M., Pina, J., Magalhães, J. M., Barroso, M. F. ve Durães, L., 2023, One-pot synthesis of lanthanide-doped silica film as a ratiometric fluorescent probe for selective amine vapours detection, *Optical Materials*, 145, 114396.
- Altıntaş, A., 2013, Organik Kimya (Aminler), Ankara Üniversitesi, https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/1065/mod_resource/content/1/6.%20Aminler.pdf [25 Aralık 2022].
- Anlı, R. E. ve Bayram, M., 2008, Biogenic amines in wines, *Food Reviews International*, 25 (1), 86-102.
- Arnold, S. H. ve Brown, W. D., 1978, Histamine (?) toxicity from fish products, *Advances in food research*, 24, 113-154.
- Askar, A., 1973, Amines in fruits, vegetables and their products, *Chem. Mikrobiol. Technol. Lebensmitt*, 2, 65-70.
- Askar, A. ve Treptow, H., 1986, Biogene Amine in Lebensmitteln: Vorkommen, Bedeutung und Bestimmung, E. Ulmer Stuttgart, Germany, p.
- Ayankojo, A. G., Reut, J., Boroznjak, R., Öpik, A. ve Syritski, V., 2018, Molecularly imprinted poly (meta-phenylenediamine) based QCM sensor for detecting Amoxicillin, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 258, 766-774.
- Aytemir, M., 2009, Aminler, Hacettepe Üniversitesi, https://yunus.hacettepe.edu.tr/~mutlud/dersnotlari/aminler_p.pdf: [17.10.2023].
- Balçık, U., Chormey, D. S., Ayyıldız, M. F. ve Bakırdere, S., 2020, Liquid phase microextraction based sensitive analytical strategy for the determination of 22 hazardous aromatic amine products of azo dyes in wastewater and tap water samples by GC-MS system, *Microchemical Journal*, 155, 104712.
- Bardócz, S., Grant, G., Brown, D. S., Ralph, A. ve Pusztai, A., 1993, Polyamines in food—implications for growth and health, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 4 (2), 66-71.
- Bardócz, S., 1995, Polyamines in food and their consequences for food quality and human health, *Trends in Food Science & Technology*, 6 (10), 341-346.
- Biesuz, R. ve Magnaghi, L. R., 2021, Role of biogenic amines in protein foods sensing: Myths and evidence, IntechOpen London, UK, p.
- Biji, K., Ravishankar, C., Venkateswarlu, R., Mohan, C. ve Gopal, T. S., 2016, Biogenic amines in seafood: a review, *Journal of food science and technology*, 53, 2210-2218.
- Boulton, A. A., Cookson, B. ve Paulton, R., 1970, Hypertensive crisis in a patient on MAOI antidepressants following a meal of beef liver, *Canadian Medical Association Journal*, 102 (13), 1394.
- Chawla, H., Pant, N., Srivastava, B. ve Upreti, S., 2006, Convenient Direct Synthesis of Bisformylated Calix [4] arenes via I pso Substitution, *Organic Letters*, 8 (11), 2237-2240.
- Chung, K.-T., Stevens, S. E. ve Cerniglia, C. E., 1992, The reduction of azo dyes by the intestinal microflora, *Critical reviews in microbiology*, 18 (3), 175-190.
- Cohen, S. S., 1998, A Guide to the Polyamines, (No Title).
- Cole, D., Harper, W. ve Hankinson, C., 1961, Observations on ammonia and volatile amines in milk, *Journal of Dairy Science*, 44 (1), 171-173.

- Cornforth, J., Hart, P. A., Nicholls, G., Rees, R. ve Stock, J., 1955, Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers, *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 10 (1), 73.
- Cruickshank, J. ve Williams, H., 1978, Scombrototoxic fish poisoning, *British Medical Journal*, 2 (6139), 739.
- Eller, K., Henkes, E., Rossbacher, R. ve Höke, H., 2000, Amines, aliphatic, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.
- Fang, Z., Xu, Y., Duan, L., Wei, Y., Hong, B., Lv, Y., Yuan, B., Liu, W., Jing, G., Li, W., Liu, W. ve Yu, J., 2023, Freshness evaluation of grass carp by volatile biogenic amines monitored by secondary electrospray ionization ion mobility spectrometry, *Microchemical Journal*, 195, 109483.
- Faraji, M., Afsharsaveh, Z. ve Shirani, M., 2022, Application of vortex assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on a new deep eutectic solvent for microextraction of aromatic amines from simulant of kitchenware samples by HPLC-UV, *Microchemical Journal*, 175, 107124.
- Faridbod, F., Ganjali, M. R. ve Hosseini, M., 2018, Lanthanide materials as chemosensors, In: *Lanthanide-Based Multifunctional Materials*, Eds: Elsevier, p. 411-454.
- Fauzi, F., Rianjanu, A., Santoso, I. ve Triyana, K., 2021, Gas and humidity sensing with quartz crystal microbalance (QCM) coated with graphene-based materials – A mini review, *Sensors and Actuators A: Physical*, 330, 112837.
- Flor de María, R. ve Irma, G.-S., 2012, Stoichiometric Ratio in Calixarene Complexes, In: *Stoichiometry and Research*, Eds: Alessio, I., *Rijeka*: IntechOpen, p. Ch. 1.
- Fücker, K., Meyer, R. ve Pietsch, H. P., 1974, Dünnschichtelektrophoretische Bestimmung biogener Amine in Fisch und Fischprodukten im Zusammenhang mit Lebensmittelintoxikationen, *Food/Nahrung*, 18 (6), 663-669.
- Gautschi, G. ve Gautschi, G., 2002, Background of piezoelectric sensors, Springer, p.
- George, T., 2022, Are Amines in Food Making you Sick?, HIF Health Hub, <https://healthhub.hif.com.au/nutrition/are-amines-in-food-making-you-sick#main>: [26.10.2023].
- Grove, H.-H. ve Terplan, G., 1975, Erhebungen über Histamin-und Tyramingehalte in Trockenmilchprodukten.
- Gutsche, C. D. ve Muthukrishnan, R., 1978, Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols, *The Journal of Organic Chemistry*, 43 (25), 4905-4906.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M. ve Stewart, D., 1986, Calixarenes. 19. Syntheses procedures for p-tert-butylcalix [4] arene, *The Journal of Organic Chemistry*, 51 (5), 742-745.
- Gutsche, C. D., 2008, Calixarenes: an introduction, 10, Royal Society of Chemistry, p.
- Hanauer, T., Hopkinson, R. J., Patel, K., Li, Y., Correddu, D., Kawamura, A., Sarojini, V., Leung, I. K. ve Gruber, T., 2017, Selective recognition of the di/trimethylammonium motif by an artificial carboxycalixarene receptor, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15 (5), 1100-1105.
- Hedberg, D. L., GORDON, M. W. ve GLUECK JR, B. C., 1966, Six cases of hypertensive crisis in patients on tranlylcypromine after eating chicken livers, *American Journal of Psychiatry*, 122 (8), 933-937.
- Henry, M., 1960, Dosage biologique de l'histamine dans les aliments, *Ann. Fals. Exp. Chim*, 53, 24-33.
- Hrdlička, J. ve Janíček, G., 1964, Volatile amines as components of toasted oat flakes, *Nature*, 204 (4964), 1201-1201.

- Hu, J.-P., Lin, Q., Yao, H., Zhang, Y.-M. ve Wei, T.-B., 2023, Phenazine functionalized pillar [5] arene: Synthesis, host-guest property and application in the fluorescence sensing of biogenic amine in solution, gel and air, *Microchemical Journal*, 194, 109312.
- Igarashi, K. ve Kashiwagi, K., 2010, Modulation of cellular function by polyamines, *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42 (1), 39-51.
- Jakob, L., 1978, Einige ergänzende Feststellungen zum Gehalt an Histamin in Wein, *Weinwirtschaft*.
- Jastrzębska, A., Kmiecik, A., Gralak, Z., Brzuzy, K., Krzemiński, M., Gorczyca, D. ve Szlyk, E., 2024, A new approach for analysing biogenic amines in meat samples: Microwave-assisted derivatisation using 2-chloro-3-nitropyridine, *Food Chemistry*, 436, 137686.
- Jenkins, T. A., Nguyen, J. C., Polglaze, K. E. ve Bertrand, P. P., 2016, Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis, *Nutrients*, 8 (1), 56.
- Kang, H.-R., Kim, H.-S., Mah, J.-H., Kim, Y.-W. ve Hwang, H.-J., 2018, Tyramine reduction by tyrosine decarboxylase inhibitor in *Enterococcus faecium* for tyramine controlled cheonggukjang, *Food science and biotechnology*, 27, 87-93.
- Kaplan, E., Sapeika, N. ve Moodie, I., 1974, Determination of the tyramine content of South African cheeses by gas-liquid chromatography, *Analyst*, 99 (1182), 565-569.
- Kawakami, T., Obama, T., Tahara, M. ve Ikarashi, Y., 2023, Determination of carcinogenic primary aromatic amines contained as impurities in synthetic organic colorants, *Journal of AOAC International*, 106 (1), 49-55.
- Kim, I. S. ve Bjeldanes, L. F., 1979, Amine content of toxic and wholesome canned tuna fish, *Journal of Food Science*, 44 (3), 922-923.
- Koehler, P. ve Eitenmiller, R., 1978, High pressure liquid chromatographic analysis of tyramine, phenylethylamine and tryptamine in sausage, cheese and chocolate, *Journal of Food Science*, 43 (4), 1245-1247.
- Kovács, Á., Simon-Sarkadi, L. ve Ganzler, K., 1999, Determination of biogenic amines by capillary electrophoresis, *Journal of Chromatography A*, 836 (2), 305-313.
- Ladero, V., Calles-Enríquez, M., Fernández, M. ve A Alvarez, M., 2010, Toxicological effects of dietary biogenic amines, *Current Nutrition & Food Science*, 6 (2), 145-156.
- Lakritz, L., Spinelli, A. M. ve Wassermann, A. E., 1975, Determination of amines in fresh and processed pork, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 23 (2), 344-346.
- Latif, U., Can, S., Hayden, O., Grillberger, P. ve Dickert, F. L., 2013, Sauerbrey and anti-Sauerbrey behavioral studies in QCM sensors—Detection of bioanalytes, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 176, 825-830.
- Lee, B. H., Kim, S. H. ve Gu, M. B., 2023, Biosensors: Aptamer Sensors, In: *Encyclopedia of Sensors and Biosensors (First Edition)*, Eds: Narayan, R., Oxford: Elsevier, p. 363-376.
- Legrum, W., 2011, *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft*, Springer, p.
- Li, Z.-T., Ji, G.-Z., Zhao, C.-X., Yuan, S.-D., Ding, H., Huang, C., Du, A.-L. ve Wei, M., 1999, Self-assembling calix [4] arene [2] catenanes. Preorganization, conformation, selectivity, and efficiency, *The Journal of Organic Chemistry*, 64 (10), 3572-3584.

- Lv, X., Ma, Z., Li, X., Zhang, Y., Huang, Y. ve Li, T., 2021, Highly efficient decarboxylation of L-lysine to cadaverine catalyzed by supported ruthenium oxide, *Catalysis Communications*, 158, 106339.
- Maga, J. A. ve Katz, I., 1978, Amines in foods, *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 10 (4), 373-403.
- Maijala, R. L., Eerola, S. H., Aho, M. A. ve Hirn, J. A., 1993, The effect of GDL-induced pH decrease on the formation of biogenic amines in meat, *Journal of Food Protection*, 56 (2), 125-129.
- Male, K. B. ve Luong, J. H., 2001, Derivatization, stabilization and detection of biogenic amines by cyclodextrin-modified capillary electrophoresis–laser-induced fluorescence detection, *Journal of Chromatography A*, 926 (2), 309-317.
- Marieb, E. N. ve Hoehn, K., 2007, Human anatomy & physiology, Pearson education, p.
- Maynard, L. S. ve Schenker, V. J., 1962, Monoamine oxidase inhibition by ethanol in vitro, *Nature*, 196 (4854), 575-576.
- Menon, S. ve Sewani, M., 2006, Chemical modifications of calixarenes and their analytical applications, *Reviews in Analytical Chemistry*, 25 (1), 49-82.
- Mittal, M., Sardar, S. ve Jana, A., 2021, Chapter 7 - Nanofabrication techniques for semiconductor chemical sensors, In: Handbook of Nanomaterials for Sensing Applications, Eds: Hussain, C. M. ve Kailasa, S. K.: Elsevier, p. 119-137.
- Monroe, E. W., Daly, A. F. ve Shalhoub, R. F., 1997, Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines, *Journal of allergy and clinical immunology*, 99 (2), S798-S806.
- Moosvi, S., Kher, X. ve Madamwar, D., 2007, Isolation, characterization and decolorization of textile dyes by a mixed bacterial consortium JW-2, *Dyes and pigments*, 74 (3), 723-729.
- Nadeem, H. R., Akhtar, S., Ismail, T., Sestili, P., Lorenzo, J. M., Ranjha, M. M. A. N., Jooste, L., Hano, C. ve Aadil, R. M., 2021, Heterocyclic aromatic amines in meat: Formation, isolation, risk assessment, and inhibitory effect of plant extracts, *Foods*, 10 (7), 1466.
- Naila, A., Flint, S., Fletcher, G., Bremer, P. ve Meerdink, G., 2010, Control of biogenic amines in food—existing and emerging approaches, *Journal of Food Science*, 75 (7), R139-R150.
- Negro, A., Koverech, A. ve Martelletti, P., 2018, Serotonin receptor agonists in the acute treatment of migraine: a review on their therapeutic potential, *Journal of pain research*, 515-526.
- Nieto-Alamilla, G., Márquez-Gómez, R., García-Gálvez, A.-M., Morales-Figueroa, G.-E. ve Arias-Montaña, J.-A., 2016, The histamine H3 receptor: structure, pharmacology, and function, *Molecular pharmacology*, 90 (5), 649-673.
- Oguri, S., Watanabe, S. ve Abe, S., 1997, Determination of histamine and some other amines by high-performance capillary electrophoresis with on-line mode in-capillary derivatization, *Journal of Chromatography A*, 790 (1-2), 177-183.
- Omura, Y., Price, R. ve Olcott, H., 1978, Histamine—forming bacteria isolated from spoiled skipjack tuna and jack mackerel, *Journal of Food Science*, 43 (6), 1779-1781.
- Ozcelik, E., Temel, F., Erdemir, S., Tabakci, B. ve Tabakci, M., 2019, QCM sensors coated with calix [4] arenes bearing sensitive chiral moieties for chiral discrimination of 1-phenylethylamine enantiomers, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 95, 35-48.
- Özçelik, E., Temel, F. ve TABAKCI, M., 2019, KALİKSAREN TÜREVİ İMMOBİLİZE EDİLMİŞ MERRIFIELD REÇİNESİ İLE KAPLI QCM SENSÖRÜNDE SULU

- ORTAMDA 4-NİTROFENOL ALGILANMASI, *Konya Journal of Engineering Sciences*, 7 (3), 595-603.
- Pegg, A. E. ve Michael, A. J., 2010, Spermine synthase, *Cellular and molecular life sciences*, 67, 113-121.
- Pegg, A. E., 2014, The function of spermine, *IUBMB life*, 66 (1), 8-18.
- Perdum, E., Medvedovici, A. V., Tache, F., Visileanu, E., Dumitrescu, I., Mitran, C.-E., Iordache, O.-G. ve Radulescu, I. R., 2018, Some validation aspects on the analytical method for assaying carcinogenic amines from textile dyes, *Industria Textila*, 69 (3), 249-256.
- Pharmacists, A. S. o. H.-S. ve Systems, T. D., 2011, AHFS Drug Information, American Society of Health-System Pharmacists, p.
- Quevauviller, A. ve Van Hoa, N., 1965, L'Histamine dans quelques produits alimentaires d'origine occidentale ou extrême orientale, p.
- Ramot, Y., Tiede, S., Bíró, T., Abu Bakar, M. H., Sugawara, K., Philpott, M. P., Harrison, W., Pietilä, M. ve Paus, R., 2011, Spermidine promotes human hair growth and is a novel modulator of human epithelial stem cell functions, *PloS one*, 6 (7), e22564.
- Rawat, D., Sharma, U., Yadav, A., Poria, P., Farooqi, F., Pani, B., Mukherjee, P., Singh, M., Sharma, R. S. ve Mishra, V., 2023, A bottom-up approach to select microbes from textile wastewater for detoxification of aromatic amine and azo dye in a single stage, *Journal of Water Process Engineering*, 53, 103668.
- Rice, S., Eitenmiller, R. ve Koehler, P., 1975, Histamine and tyramine content of meat products, *Journal of Food Protection*, 38 (5), 256-258.
- Rodriguez, I., Lee, H. ve Li, S., 1996, Separation of biogenic amines by micellar electrokinetic chromatography, *Journal of Chromatography A*, 745 (1-2), 255-262.
- Roughley, S. D. ve Jordan, A. M., 2011, The medicinal chemist's toolbox: an analysis of reactions used in the pursuit of drug candidates, *Journal of medicinal chemistry*, 54 (10), 3451-3479.
- Roundhill, D. M., 2003, 1.22 - Calixarenes, In: Comprehensive Coordination Chemistry II, Eds: McCleverty, J. A. ve Meyer, T. J., Oxford: Pergamon, p. 485-491.
- Ruii, A., Vonlanthen, M., Morales-Espinoza, E. G., Rojas-Montoya, S. M., González-Méndez, I. ve Rivera, E., 2019, Pyrene chemosensors for nanomolar detection of toxic and cancerogenic amines, *Journal of Molecular Structure*, 1196, 1-7.
- Ruiz-Capillas, C. ve Herranz, A. H., 2019, Biogenic Amines on Food Safety, MDPI-Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p.
- Saaïd, M., Saad, B., Ali, A. S. M., Saleh, M. I., Basheer, C. ve Lee, H. K., 2009, In situ derivatization hollow fibre liquid-phase microextraction for the determination of biogenic amines in food samples, *Journal of Chromatography A*, 1216 (27), 5165-5170.
- Sayin, S., Ozbek, C., Okur, S. ve Yilmaz, M., 2014, Preparation of the ferrocene-substituted 1, 3-distal p-tert-butylcalix [4] arene based QCM sensors array and utilization of its gas-sensing affinities, *Journal of Organometallic Chemistry*, 771, 9-13.
- Sayin, S., 2021, Synthesis of new quinoline-conjugated calixarene as a fluorescent sensor for selective determination of Cu²⁺ Ion, *Journal of Fluorescence*, 31 (4), 1143-1151.
- Schormüller, J. ve Weder, J., 1966, Untersuchungen über Aromastoffe von Lebensmitteln: IV. Mitteilung Über das Vorkommen von Carbonylverbindungen

- in der Kartoffel, *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 130, 158-164.
- Sen, N., 1969, Analysis and significance of tyramine in foods, *Journal of Food Science*, 34 (1), 22-26.
- Shalaby, A., 2000, Changes in biogenic amines in mature and germinating legume seeds and their behavior during cooking, *Food/Nahrung*, 44 (1), 23-27.
- Shirakawa, S., Moriyama, A. ve Shimizu, S., 2007, Design of a novel inherently chiral calix [4] arene for chiral molecular recognition, *Organic Letters*, 9 (16), 3117-3119.
- Smith, J. G., 2011, "Chapter 25 Amines", *Organic Chemistry* (3rd ed.), McGraw-Hill, p. 949-993.
- Smith, M. B. ve March, J., 2007, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley, p.
- Smith, T., 1981, Amines in food, *Food Chemistry*, 6 (3), 169-200.
- Suyama, M., 1973, Free amino acid composition of the skeletal muscle of migratory fish, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 39, 1339-1343.
- Szterk, A. ve Jesionkowska, K., 2015, Influence of the cold storage time of raw beef meat and grilling parameters on sensory quality and content of heterocyclic aromatic amines, *LWT-Food Science and Technology*, 61 (2), 299-308.
- Tabakcı, B., 2010, Bazı monomerik ve polimerik kaliksarenlerin sentezi ve enzim-mimik özelliklerinin incelenmesi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Taylor, S., Leber, E. R. ve Leatherwood, M., 1977, A SURVEY OF HISTAMINE LEVELS IN COMMERCIALY PROCESSED SCOMBROID FISH PRODUCTS 1 2, *Journal of Food Quality*, 1 (4), 393-397.
- Taylor, S. L., Leatherwood, M. ve Lieber, E. R., 1978, Histamine in sauerkraut, *Journal of Food Science*, 43 (3), 1030-1030.
- Temel, F., 2020a, Real-time and selective recognition of erythromycin by self-assembly of calix [4] arene on QCM sensor, *Journal of Molecular Liquids*, 297, 111818.
- Temel, F., 2020b, One novel calix [4] arene based QCM sensor for sensitive, selective and high performance-sensing of formaldehyde at room temperature, *Talanta*, 211, 120725.
- Temel, F. ve Ozaytekin, I., 2021, The monitoring of hydrocarbon vapor by electrospun PBINF modified QCM chemosensor, *Sensors and Actuators A: Physical*, 326, 112688.
- Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F. ve Saverio Romolo, F., 2015, Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines, *Current neuropharmacology*, 13 (1), 26-46.
- Tofalo, R., Perpetuini, G., Schirone, M. ve Suzzi, G., 2016, Biogenic amines: toxicology and health effect, *Encyclopedia of food and health*, 1, 424-429.
- Vasconcelos, H., Coelho, L. C., Matias, A., Saraiva, C., Jorge, P. A. ve de Almeida, J. M., 2021, Biosensors for biogenic amines: A review, *Biosensors*, 11 (3), 82.
- Vineis, P. ve Pirastu, R., 1997, Aromatic amines and cancer, *Cancer Causes & Control*, 8, 346-355.
- Vissek, W. J., 1974, Biochemical considerations in utilization of nonspecific nitrogen, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 22 (2), 174-184.
- Voigt, M., Eitenmiller, R., Koehler, P. ve Hamdy, M., 1974, Tyramine, histamine, and tryptamine content of cheese, *Journal of Food Protection*, 37 (7), 377-381.
- Wenthold, P., 2015, Basic Properties of Amines, Chemistry LibreTexts, [https://batch.libretexts.org/print/url=https://chem.libretexts.org/Courses/Middle Georgia State University/MGA CHEM 1152K Survey of Chemistry II/Cha](https://batch.libretexts.org/print/url=https://chem.libretexts.org/Courses/Middle_Georgia_State_University/MGA_CHEM_1152K_Survey_of_Chemistry_II/Cha)

[pters/03%3A More Reactions and Properties/3.01%3A 3.11 Basic properties of amines.pdf](#): [18.10.2023].

- Wise, J. T., Salazar-González, R. A., Walls, K. M., Doll, M. A., Habil, M. R. ve Hein, D. W., 2022, Hexavalent chromium increases the metabolism and genotoxicity of aromatic amine carcinogens 4-aminobiphenyl and β -naphthylamine in immortalized human lung epithelial cells, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 449, 116095.
- Wójcik, G. y. M., 2009, Structural Chemistry of Anilines, In: Patai's Chemistry of Functional Groups, Eds, p.
- Yuan, Y. ve Lee, T. R., 2013, Contact Angle and Wetting Properties, In: Surface Science Techniques, Eds: Bracco, G. ve Holst, B., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 3-34.
- Zhang, B., Li, Z., Li, C., Li, M., Fu, C., Tao, R., Zha, X.-h., Li, H. ve Luo, J., 2023, High-sensitive ppb-level ammonia QCM sensor based on sulfur doped Ti₃C₂Tx MXene, *Sensors and Actuators A: Physical*, 350, 114138.
- Zou, L.-H., Liu, B., Wang, C., Shao, Z., Zhou, J., Shao, A. ve Wen, J., 2022, Selective synthesis of alkyl amines and N-vinylazoles from vinyl sulfonium salts with N-nucleophiles, *Organic Chemistry Frontiers*, 9 (12), 3231-3236.