

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

LİSE SEVİYESİ FİKİR KATEGORİSİ

TAKIM ADI

SHİY

PROJE ADI

COVID-19 PROTEİNİNİ TESPİTİ İÇİN MOLEKÜLER
BASKILANMIŞ POLİMER SENSÖRÜ GELİŞTİRİLMESİ

BAŞVURU ID

464622

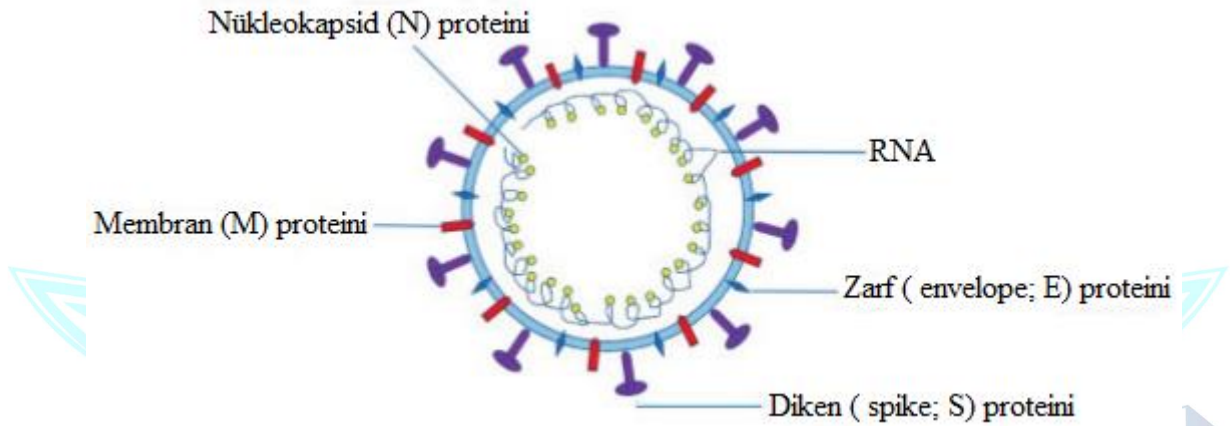
İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı).....	3
2. Problem/Sorun.....	4
3. Çözüm.....	4
4. Yöntem.....	6
4.1. Manyetik Nanoparçacıkların Sentezi.....	6
4.2. Nanopartiküllerin Yüzeylerin Fonksiyonlaştırılması.....	7
4.3. Manyetik Moleküler Baskılanmış Polimerin Sentezi.....	7
4.4. Kalıp Molekülün Polimerden Uzaklaştırılması.....	7
5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü.....	8
6. Uygulanabilirlik.....	9
7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması.....	9
8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar).....	10
9. Riskler.....	10
10. Kaynaklar.....	11

AVRUPA
HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

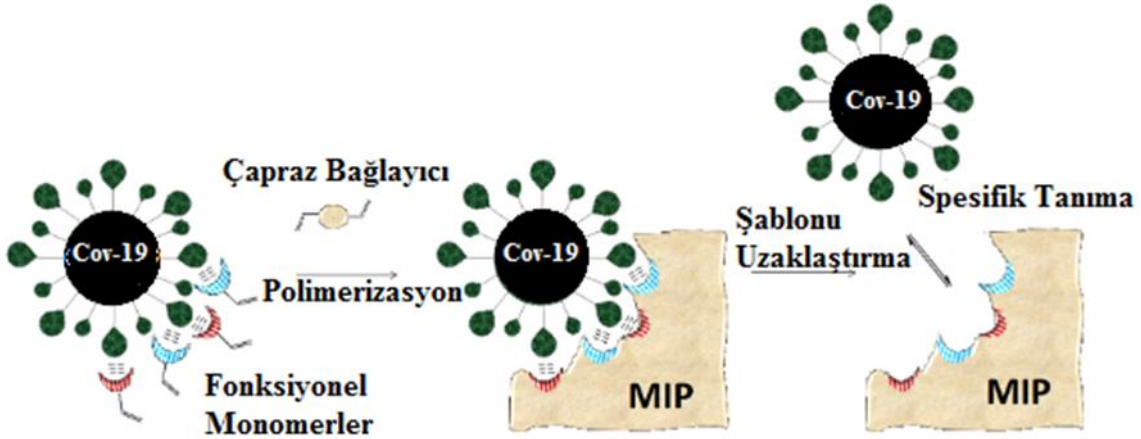
2019 koronavirüs (Covid-19) pandemisi dünya genelinde milyonlarca insana bulaştı. Dünya Sağlık Örgütü'nün 24 Mart 2022 tarihli verilerine göre bu pandemi dünya çapında 6,09 milyon insanın ölümüne ve 472 milyondan fazla vakaya neden oldu. Koronavirüsler, ciddi enfeksiyonlara neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Koronavirüsler zarflı ve tek iplikli RNA virüsleridir. Bir koronavirüs dört yapısal proteinden oluşur: Nükleokapsid, zarf, zar ve çubuksu çıkıntılar (dikenler). Nükleokapsid, zarf ve zar proteinleri tarafından oluşturulan küreye benzer bir yapının içinde, genetik materyali bulundurur. Dikensi çıkıntılar ise virüsün enfekte edebileceği hücreleri belirler ve hücrelerdeki almaçlara bağlanır (Şekil 1) [1].



Şekil 1. Koronavirüsün Şematik Yapısı [2]

Bu dönemde Covid-19 erken teşhisi önem kazanmıştır. Test etmede kullanılan yöntemlerde esas olarak biyolojik tanıma öğeleri kullanılmaktadır. Bu biyolojik tanıma elemanlarının üretim süreci hem zaman alıcı hem de maliyetlidir. Covid-19 teşhisinde kullanılan PCR testi bazen istenmeyen sonuçlar verdiği raporlamıştır. Son zamanlarda bilim çevresinde büyük ilgi gören, uygun sentez, düşük maliyet, yüksek seçicilik, sağlamlılık ve güçlü stabiliteyi sayesinde moleküler baskılanmış polimerler ayırma, biyoalgılama gibi çeşitli araştırma alanlarında uygulanmaktadır. Bu projede amacımız yeni bir yaklaşım olarak Covid-19 ile enfekte olan hastaların erken ve doğru tespiti için manyetik moleküler baskılanmış polimer (sensör) tasarlamaktır. Moleküler baskılanmış polimer sentezi gösterimi şekil 2'de gösterilmiştir.

Manyetik nanoparçacıklar manyetizma özellikleri bakımından birçok alanda kullanılmaktadır. Projemizde Fe_3O_4 (Manyetit) manyetik nanoparçacıklar kullanılacaktır. Manyetik nanoparçacıklar ile moleküler baskılama teknolojisi birleştirilmesiyle polimer sentezlenecektir. Polimerin sentezi dört basamaktan oluşmaktadır. Manyetik nanoparçacıklar çöktürme yöntemiyle sentezlenecek ve nanoparçacıkların yüzeylerinin modifikasyonundan sonra ortama kalıp molekül, monomer, çapraz bağlayıcı ve başlatıcı eklenerek polimerizasyon işlemi $65 - 66^{\circ}C$ yapılacaktır. Optimizasyon çalışmalarından sonra polimer gerçek numunede test edilecektir.



Şekil 2. Moleküler Baskılanmış Polimer Sentezi Gösterimi

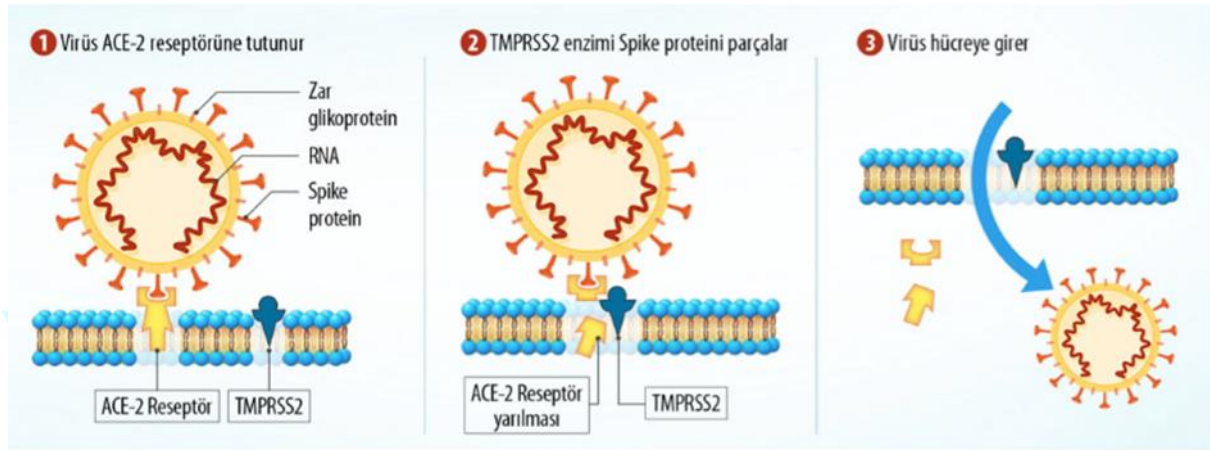
2. Problem/Sorun

Covid-19 takip etmek veya izlemek zor bir iştir. Covid-19'un daha bulaşıcı varyantların ortaya çıkması toplumlar için büyük sağlık riski oluşturmaya devam etmektedir. Bundan dolayı virüsün hızlı ve doğru teşhisi pandemiyi yönetimde ve hayat kurtarmada önemli rol oynamaktadır. Covid-19 teşhisi için kullanılan testlerden biri de PCR testidir. Bu test erken enfeksiyonu belirlemek için yeterli duyarlılığa sahip olsa da, birkaç bilim insanı tarafından bu testin yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir [3,4]. Yanlış pozitif sonuçlarının alınması durumunda karantina ve temaslı takibinin ekonomik sonuçları ve yanlış negatif sonuçların alınması durumunda ise enfekte kişiler virüsü belirtisi göstermeden de yayılma sorununu ortaya çıkarmaktadır. Numune tipi/kalitesi, numunenin enfeksiyonun hangi döneminde alındığı, numunenin uygun şekilde işlenip işlenmediği gibi faktörlerde PCR testlerinin sonuçlarını etkileyebilecek sorunlar arasında gösterilebilir. PCR testinin sonuçlarının geri dönüşünün uzun sürmesi ve bu testlerinin ülke ekonomisine büyük yük olması da sorunlar arasında sayılabilir. Projemizde manyetik nanoparçacıklar ile moleküler baskılama polimer teknolojisini birleştirerek virüsün hızlı ve doğru teşhis edilecek sensörün geliştirilmesiyle yanlış negatif veya pozitif sonuçların önüne geçilecek, test sonuçlarının kısa sürede alınması sağlanacak ve elde edilen sensörün tekrar tekrar kullanılabilir olması ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır.

3. Çözüm

Hiçbir test 100 % duyarlılık veya özgüllük sağlayamaz. Koronavirüs testi sonuçlarını daha kısa süre elde edilmesi ve duyarlılığı yüksek olan bir yöntem geliştirmek için bu projeye başladık. Projenin sağlıklı ilerlemesi için öncelikle literatür taraması yaptık. Bu tarama sonucu bazı verilere ulaştık. Projemizde kullanmayı düşündüğümüz moleküler baskılanmış polimer teknoloji, Japon Ensefaliti virüsü (JEV)[5], Hepatit A (HAV) ve Hepatit B virüsünün (HBV) eş zamanlı [6], İnsan Rinovirüsü (HRV) ve Şap Hastalığı virüsü (FMDV) [7] tespiti için kullanıldığını belirledik.

Koronavirüs, insan hücreni enfekte edebilmesi için yüzeyinde bulunan spike glikoprotein (S protein) öncelikle kapalı halden açık hale geçmesi gerekmektedir. S proteinini açık haldeyken insan hücresi yüzeyindeki ACE2 reseptörüne bağlanabilecek aktif bir yapıdadır. Açık haldeki S proteini, ACE2 reseptörüne bağlanıp sonrasında büyük yapısal değişiklikler geçirerek mekanik hareketler gerçekleştirmekte ve böylelikle virüs ve insan hücre zarlarını birleştirmektedir. Zarların birleşmesi sonucunda koronavirüsün genetik materyali insan hücresine girmekte ve insan hücresi enfekte olmaktadır (Şekil 3) [8]. Koronavirüsü seçici olarak bağlanabilecek moleküler baskılanmış polimer sentezlenecek ve polimer enfekte olmuş insan teşhisinde kullanılacaktır.



Şekil 3. Koronavirüsün Hücreye Giriş Mekanizması [9].

İleri sürdüğümüz fikirde veya projede Covid-19'a yakalanan kişilerin kısa sürede teşhisi için manyetik nanoparçacıklar ile moleküler baskılama teknolojisini birbirine entegre ederek polimerin (sensörün) sentezi planlanmaktadır. Nanoparçacıklar son yıllarda bilim çevresinde yapıları ve sahip oldukları özellikler bakımından ilgi görmektedirler. Manyetik nanoparçacıklar dış manyetik alan uygulanması sayesinde karmaşık ortamlardan ayrılabilirler. Bundan dolayı bu parçacıklar hastalıkların teşhisinde, ilaç salınımı, biyomoleküllerin ayrılması, tıbbi görüntüleme gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Projemizde manyetik özellik gösteren Fe_3O_4 (Manyetit) manyetik nanoparçacıklar kullanılacaktır. Manyetit nanoparçacıkları süperparamanyetizma özelliğine sahiptir. Ayrıca bu nanoparçacıklar yüksek yüzey alanı, geniş yüzey/hacim oranı ve harici bir manyetik alan altında kolay ayrılma gibi birçok avantajlı ve benzersiz özellikleri nedeniyle özellikle biyomedikal alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Manyetik nanoparçacıkların sentezlenmesi oldukça kolaydır. Bu nanoparçacıkların istenilen boyut ve özelliklerde sentezlenmesiyle ilgili literatürde birçok çalışma bulunmakta ve birçok farklı yöntem bulunmuştur [10]. Projemizde bu yöntemlerden çöktürme yöntemi kullanılacaktır. Uygulanabilmesinin kolay olması, toksik kimyasallar kullanılmaması ve maliyetinin düşük olmasından çöktürme yöntemi manyetik nanoparçacıkların sentezinde kullanılacaktır. Bu yöntemde Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıkları, Fe^{2+} ve Fe^{3+} iyonlarının bulunduğu sulu çözeltiye baz ilave edilmesiyle elde edilecektir.

Projemizde kullanacağımız diğer yöntem ise moleküler baskılama teknolojidir. Baskılama teknolojisi, yüksek seçiciliğe sahip ayırma malzemelerinin hazırlanmasında

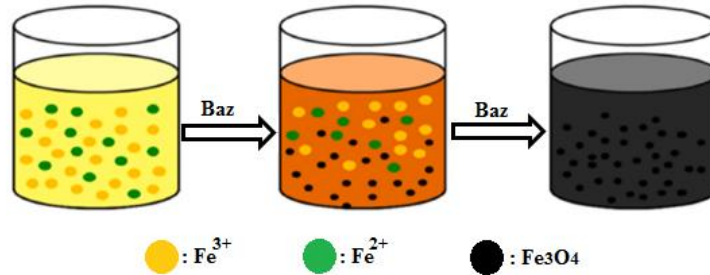
kullanılmaktadır. Moleküler baskılama tekniği, farklı matrislerden hedef moleküllerin seçiciliği yüksek olarak ayrılması için üzerinde kalıp molekülü tanıma özelliği taşıyan merkezler içeren polimerlerin sentezlenmesi işlemidir. Baskılanmış polimerler, yüksek sıcaklık, basınç gibi dış etkilere karşı fiziksel ve kimyasal kararlılığı oldukça yüksek polimerlerdir. Saklama ömrü oldukça uzundur ve performansında hiçbir azalma olmaksızın oda sıcaklığında birkaç yıl saklanabilir ve polimerlerin “hafıza etkisi” kaybolmaksızın 100 den fazla tekrar kullanılabilme özelliği vardır [11,12]. Bununla birlikte, geleneksel yöntemlerle elde edilen moleküler baskılanmış polimerlerin düşük bağlama kapasitesi, zayıf seçicilik, yavaş kütle transferi ve eksik şablon çıkarma gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır [13]. Bu problemlerin üstesinden gelmek için projemizde yüzey baskılama tekniği kullanılacak ve Fe₃O₄ manyetik nanoparçacıkların yüzeyinde baskılanmış polimer sentezlenecektir.

Sentez dört aşamadan oluşacaktır. İlk aşamada magnetik nanopartiküllerin sentezidir. Bu nanopartikülleri sentezlemek için çöktürme yöntemi kullanılacaktır. İkinci aşamada ise elde edilecek nanopartiküllerin yüzeylerin fonksiyonlaştırılmasıdır. Üçüncü aşamada, kalıp molekül, fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcı varlığında nanoparçacık kullanılarak yüzey baskılama polimerizasyon işlemidir. Bu aşamada manyetik moleküler baskılanmış polimer elde edilmiş olacaktır. Dördüncü aşamada, kalıp molekülün uzaklaştırılması ve tanıma bölgelerinin oluşturulmasıdır. Daha sonra polimerin karakterizasyonu ve optimizasyon çalışmaları yapılacaktır. Olumlu sonuçlar alındıktan sonra polimerimizi(sensörü) gerçek numunede denenmesi yapılacaktır.

4. Yöntem

4.1. Manyetik Nanoparçacıkların Sentezi

Manyetik Fe₃O₄ nanoparçacıkları çöktürme yöntemiyle elde edilecektir. FeCl₂.4H₂O ve FeCl₃.6H₂O çözeltileri Fe²⁺/Fe³⁺ oranı 1/2 olacak şekilde çözeltisi hazırlanacaktır. Hazırlanan çözelti manyetik karıştırıcıda karıştırırken üzerine baz çözeltisinden damla damla ilave edilecektir. Çözelti rengi siyaha dönene kadar karıştırılmaya devam edilecektir (Şekil 4). Elde edilen nanoparçacıklar mıknatıs altında toplanacak ve santrifüj edilerek saf su ile yıkama yapılacaktır. Çöktürme yöntemiyle manyetik parçacık sentez tepkimesi aşağıda verilmiştir.



Şekil 4: Çöktürme Yöntemi İle Manyetik Parçacık Sentezi

4.2. Nanopartiküllerin Yüzeylerin Fonksiyonlaştırılması

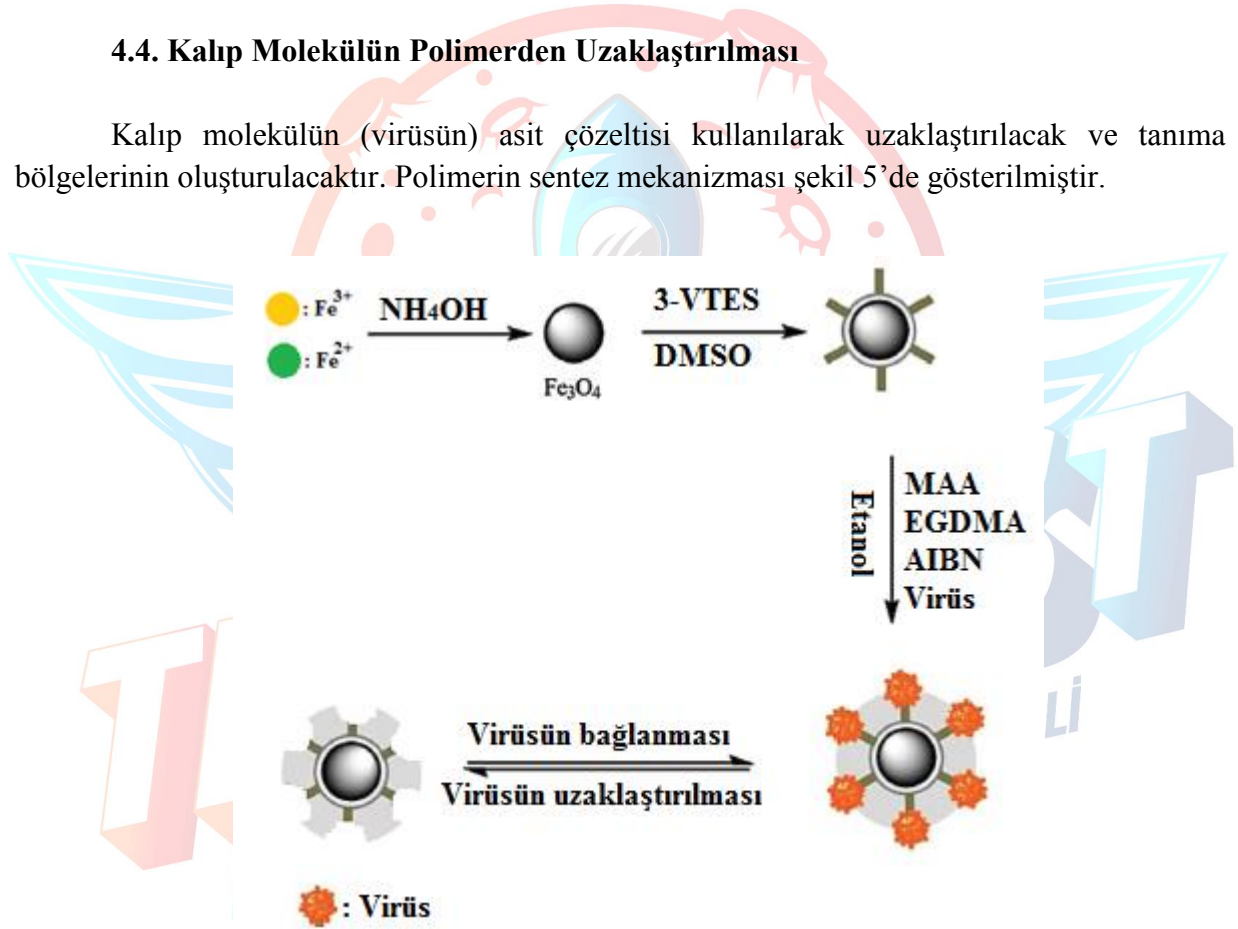
Çöktürme yöntemiyle elde edilen manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıkları 3-viniltrietoksisilan (3-VTES) ile dimetil sülfoksit (DSMO) ortamında yüzeyi fonksiyonlaştırılacaktır.

4.3. Manyetik Moleküler Baskılanmış Polimerin Sentezi

Kalıp molekül (virüs), metakrilik asit (MAA) (fonksiyonel monomer), etilen glikol metakrilat(EGDMA)(çapraz bağlayıcı) ve AIBN (başlatıcı) varlığında nanoparçacık kullanılarak yüzey baskılama polimerizasyon işlemidir. Polimerleşme sıcaklığı $65-66^{\circ}C$ arasında olacaktır çünkü AIBN bozunması bu sıcaklık aralığında gerçekleşmektedir.

4.4. Kalıp Molekülün Polimerden Uzaklaştırılması

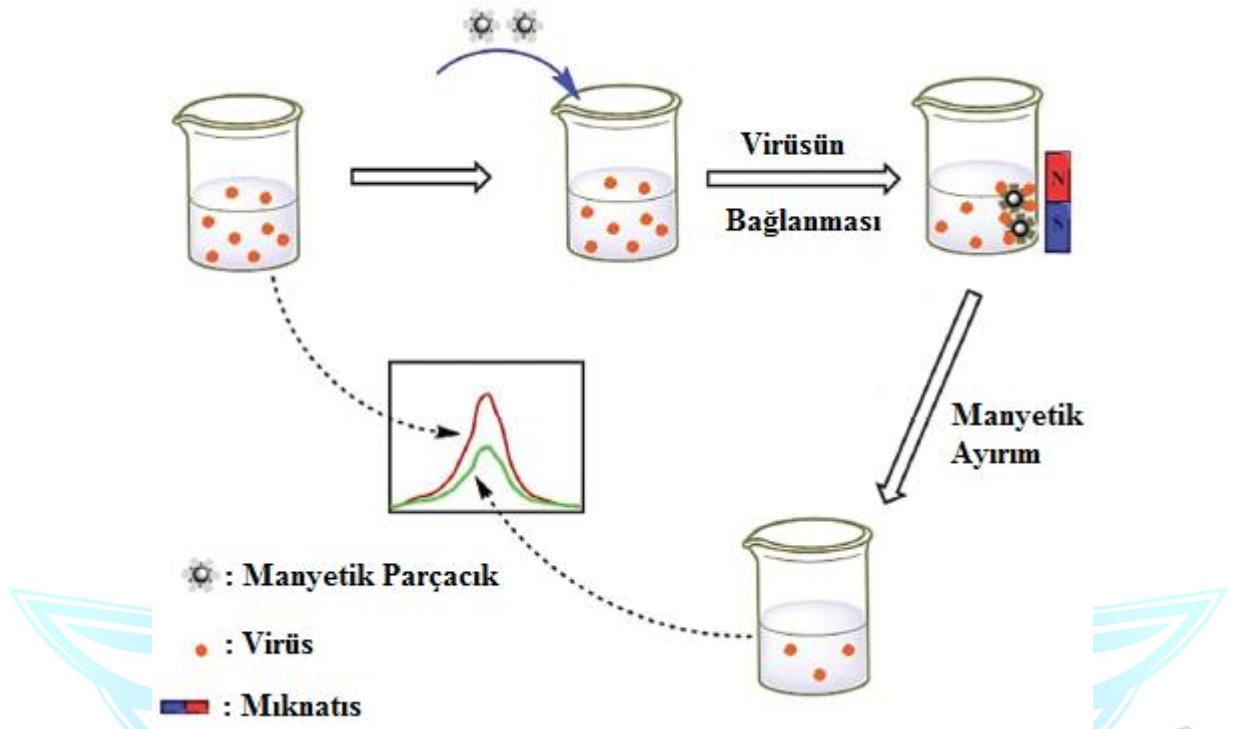
Kalıp molekülün (virüsün) asit çözeltisi kullanılarak uzaklaştırılacak ve tanıma bölgelerinin oluşturulacaktır. Polimerin sentez mekanizması şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Manyetik Moleküler Baskılanmış Polimer Sentez Mekanizması

Kontrol polimerin sentezi de kalıp molekül hariç yukarıda açıklanan prosedüre göre yapılacaktır. Daha sonra karakterizasyon çalışmaları yapılacaktır. Fourier Dönüşümlü İnfrared spektroskopisi ile polimerlerin bağ karakterizasyonu yapılarak, yapılarındaki fonksiyonel grupları, bağların durumu, bağlanma yerleri belirlenerek karşılaştırma yapılacaktır. Polimerlerin boyutunu ve morfolojisini belirlemek için taramalı elektron mikroskobu kullanılacaktır. Son olarak optimizasyon çalışmaları yapılarak polimerin en iyi performans gösterdiği sıcaklık, pH vb parametreler belirlenecektir. Bu parametreler belirlendikten sonra

polimerin gerçek numunede denenmesi yapılacaktır. Polimerin sentezi ve virüsün tespit etme prosedürü şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Virüsün Tespit Etme Prosedürü

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Klasik yöntemlerle elde edilen moleküler baskılanmış polimerlerde, kalıbın tamamen sökülememesi, yavaş kütle transferi ve bağlanma bölgelerinin heterojen dağılımı gibi dezavantajları bulunmaktadır. Protein gibi makromolekülerin baskılanmasında zorluklar bulunmaktadır (molekül boyutu, kütle transferi gibi). Manyetik nanopartiküller kullanarak bağlanma bölgelerinin yüzeye daha yakın olması sağlanacak, kütle transferi daha kolay gerçekleşecek ve polimer (sensör) kalıp molekül için yüksek seçiciliğe sahip olacaktır. Daha yüksek seçiciliğe sahip olacağı için Covid-19 teşhisinde kullanılan PCR testlerindeki yanlış negatif veya pozitif sonuç alımlarının önüne geçileceği, teşhislerin daha kısa süre yapılacağı öngörülmektedir. Elde edeceğimiz polimerin(sensörün) maliyetinin düşük olması ve tekrar tekrar kullanılabilir olması ülke ekonomisine katkı yapacağı düşünülmektedir. Pandemiden ortaya çıkmasıyla koronavirüsün tespiti için farklı yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bu yaklaşımlardan biride moleküler baskılanmış polimer teknolojisidir. Literatürde yapılan çalışmalar genellikle elektropolimerize moleküler baskılanmış polimerler araştırılmıştır. Virüsü teşhis edebilen elektrotlar üretilmeye çalışılmıştır. Projemizde ise manyetik nanoparçacıklar ile moleküler baskılanmış polimerin birleştirilmesiyle elde edilen bir yöntemle virüs teşhis edilecektir.

6. Uygulanabilirlik

Projemizin hayata geçirildiğinde koronavirüsün tanınması ve saptanmasında manyetik moleküler baskılanmış polimer kullanılabilir. Polimer sayesinde koronavirüs seçici ve doğru olarak teşhisi yapılabilecek. Bununla birlikte, ticari uygulamalarıyla ilgili olarak bazı zorluklar bulunacağını düşünmekteyiz. Özellikle, bu polimerin gerçekçi koşullar altında hassas moleküler afinitesi, hassasiyet, seçicilik, tekrarlanabilirlik, maliyet etkinliği ve geri kazanım gibi önemli faktörler ticari uygulamalar için sistematik olarak iyileştirilmesi gerekecektir. Ayrıca seri üretime uygun üretim yöntemlerine ihtiyaç olacaktır. İleri sürülen proje fikri teknoloji hazırlık seviyelerinde THS 2 seviyesine uygun gelmektedir. Projemiz gerçekleştirilirse ve sonuç alındığında THS 4 seviyesine ulaşacaktır. Daha sonra polimerin performans değerlendirilmesinden sonra ve yukarıda söz edilen ticari zorlukların üstesinden gelindiğinde ticarileşmesi beklenmektedir.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Bu projenin donanımlı bir araştırma merkezinde gerçekleştirileceği düşünülerek manyetik moleküler baskılanmış polimerin sentezinde kullanılacak kimyasal malzemeler dikkate alınmıştır. Projede kullanılan malzemeler yurt dışı üretimi olduğundan toplam maliyet avro olarak hesaplanmıştır. 04.05.2022 tarihinde yapılan araştırmalar sonucunda projede kullanılacak kimyasal malzemelerin fiyatları ve kullanım gerekçesi aşağıdaki tablo 1.'de listelenmiştir. Proje çalışma takvimi de tablo 2.'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Proje kapsamında alınması planlanan malzemelerin listesi, bütçe ve gerekçesi

Adı	Miktar	Marka/SKU	Fiyatı(€)	Gerekçesi
FeCl ₂ .4H ₂ O	50 g	Sigma-Aldrich/44939	33.10	Fe ₃ O ₄ nanoparçacıkları sentezlenmesinde kullanılacaktır.
FeCl ₃ .6H ₂ O	100 g	Sigma-Aldrich/236489	39.00	
NH ₄ OH	100 mL	Sigma-Aldrich/221228	23.60	
DMSO	100 mL	Sigma-Aldrich/276855	95.20	Çözücü olarak kullanılacaktır.
Etanol	500 mL	Sigma-Aldrich/51976	133.00	
EGDMA	100 mL	Sigma-Aldrich/335681	44.30	Çapraz bağlayıcı olarak kullanılacaktır.
AIBN	25 g	Sigma-Aldrich/441090	57.30	Başlatıcı olarak kullanılacaktır.
3-VTES	100 mL	Sigma-Aldrich/235768	84.80	Yüzey fonksiyonlaştırıcı olarak kullanılacaktır.
MAA	100 g	Sigma-Aldrich/155721	48.70	Fonksiyonel monomer olarak kullanılacaktır.
Toplam			549.00	

Tablo 2: Proje Çalışma Takvimi

İş Paketi	Aylar											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Problemin tespiti												
Literatür taramasının yapılması												
Proje ön/detay raporun hazırlanması												
Malzemeleri tedarik edilmesi												
Polimerin sentezlenmesi												
Karakterizasyon çalışması												
Optimizasyon çalışması												
Gerçek numunede denenmesi												

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar)

Covid-19 salgını dünya çapında insanlar üzerinde ciddi endişe yaratmıştır. Koronavirüsün erken teşhisi ve tanısı pandemiyle başa çıkmada en önemli parametrelerden biridir. Bu nedenle projenin temel kitlesi koronavirüs şüphesi taşıyan hastalar, teşhis ve tanı testlerini yapacak sağlık çalışanlarıdır. Ayrıca projemizde elde edeceğimiz polimerin maliyeti düşük olması ve tekrar tekrar kullanılabilir olması ekonomisi ve gelir düzeyi düşük ülkelerde hedef kitleyi oluşturmaktadır.

9. Riskler

Başarı ölçütleri ve risk yönetimi sırasıyla tablo3 ve 4 verilmiştir.

Tablo3: Başarı Ölçütleri

İş paketi hedefi	Başarı ölçütü	%
<ul style="list-style-type: none"> Problemin tespiti edilmesi Literatür taramasının yapılması 	Proje üyelerinin problemin açıkça ortaya koymaları, literatür taramasıyla proje fikrine hakim olmalarıdır.	10
<ul style="list-style-type: none"> Proje ön/detay raporun hazırlanması 	Proje üyelerinin rapor yazma becerilerinin gelişmesidir.	10
<ul style="list-style-type: none"> Malzemeleri tedarik edilmesi 	Kimyasal malzemelerin zamanında temin edilmesi çalışma takvimine uygun yürütülmesini sağlayacaktır.	20

İş paketi hedefi	Başarı ölçütü	%
<ul style="list-style-type: none"> Polimerin sentezlenmesi Karakterizasyon çalışması Optimizasyon çalışması 	Polimerin sentezlenmesinde, karakterizasyonunda ve en uygun şekilde sokma çalışmalarında olumlu sonuç alınmasıdır.	40
<ul style="list-style-type: none"> Gerçek numunede denenmesi 	Gerçek numunede virüsün tespit edilmesi durumunda polimerin ticarileşmesinde önemlidir.	20

Tablo 4: Risk Yönetimi

En Önemli Risk(ler)	B Planı
Fe ₃ O ₄ nanoparçacıkların istenilen boyutta elde edilememesi	Fe ₃ O ₄ nanoparçacıkların sentezlenmesinde kullanılan yöntemin değiştirilmesi (hidrotermal sentez vb).
Monomer ile virüs arasındaki etkileşim düşük olması sonucu virüsü tanıyacak bölgelerin oluşmaması	Monomerin değiştirilmesi (akrilamid ile) veya komonomer kullanılarak sentezin yeniden yapılması
Polimerin hidrofobik özellik göstermesi ve optimizasyon parametrelerin saptanamaması	Polimerin hidrofilik özellik kazandırmak için hidroksietilmetakrilat (HEMA) kullanılması

10. Kaynaklar

[1] https://tubitak.gov.tr/sites/default/files/18842/bilim_ve_teknik_coronavirus_hakkinda.pdf

[2] Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*, 11(1):60. doi: 10.3390/v11010060.

[3] Yang, Y., Yang, M., Shen, C., Wang, F., Yuan, J., Li, J., Zhang, M., Wang, Z., Xing, L., Wei, J., Peng, L., Wong, G., Zheng, H., Liao, M., Feng, K., Li, J., Yang, Q., Zhao, J., Zhang, Z., Liu, L., Liu, Y. (2020). Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020, 2002.2011.20021493.

[4] I. Arevalo-Rodriguez, D. Buitrago-Garcia, D. Simancas-Racines, P. Zambrano-Achig, R. del Campo, A. Ciapponi, O. Sued, L. Martinez-Garcia, A. Rutjes, N. Low, P.M. Bossuyt, J.A. Perez-Molina, J. Zamora, (2020). False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. *medRxiv* 2020, 2004.2016.20066787.

- [5] Yang, J., Feng, W., Liang, K., Chen, C., Cai, C. (2020). A novel fluorescence molecularly imprinted sensor for Japanese encephalitis virus detection based on metal organic frameworks and passivation-enhanced selectivity, *Talanta*, 212, 120744, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120744>.
- [6] Luo, L., Zhang, F., Chen, C., Cai, C. (2019). Visual Simultaneous Detection of Hepatitis A and B Viruses Based on a Multifunctional Molecularly Imprinted Fluorescence Sensor. *Anal. Chem.* 91, 15748–15756, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04001>.
- [7] Jenik, M., Schirhagl, R., Schirk, C., Hayden, O., Lieberzeit, P., Blaas, D., Paul, G., Dickert, F. L. (2009). Sensing picornaviruses using molecular imprinting techniques on a quartz crystal microbalance, *Anal. Chem.* 81,5320–5326, <https://doi.org/10.1021/ac8019569>.
- [8] https://gurlab.itu.edu.tr/arastirma/covid-19_
- [9] <https://bilimgenc.tubitak.gov.tr/makale/koronavirus-enfekte-edecegi-hucreleri-nasil-seciyor>
- [10] Liu, S., Yu , B., Wang , S., Shen , Y., Cong, H. (2020). Preparation, surface functionalization and application of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles, , *Advances in Colloid and Interface Science*, 281,102165. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102165>
- [11] Ramström, O., Ansell, R.J. (1998). Molecular Imprinting Technology: Challenges and Prospects for the Future. *Chirality*, 10, 195-209.
- [12] Marty, J. D., Mauzac, M. (2005). Molecular Imprinting: State of the Art and Perspectives. *Advance Polymer Science*, 172, 1-35.
- [13] Xu, S., Guo, C., Li, Y., Yu, Z., Wei, C., & Tang, Y. (2014). Methyl parathion imprinted polymer nanoshell coated on the magnetic nanocore for selective recognition and fast adsorption and separation in soils. *Journal of Hazardous Materials*, 264, 34–41