



T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**FARMASÖTİK PREPARATLARDA VE BİYOLOJİK SIVILARDA
MOLNUPİRAVİR TAYİNİ İÇİN NANOKOMPOZİT MODİFİYE
ELEKTROKİMYASAL SENSÖRLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

DENİZ EMRE

Tez Danışmanı

PROF. DR. SELEHATTİN YILMAZ

ÇANAKKALE – 2025



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**FARMASÖTİK PREPARATLARDA VE BİYOLOJİK SIVILARDA
MOLNUPİRAVİR TAYİNİ İÇİN NANOKOMPOZİT MODİFİYE
ELEKTROKİMYASAL SENSÖRLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

DENİZ EMRE

Tez Danışmanı

PROF. DR. SELEHATTİN YILMAZ

ÇANAKKALE – 2025



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



Deniz EMRE tarafından Prof. Dr. Selehattin YILMAZ yönetiminde hazırlanan ve 30/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Farmasötik Preparatlarda ve Biyolojik Sıvılarda Molnupiravir Tayini İçin Nanokompozit Modifiye Elektrokimyasal Sensörlerin Geliştirilmesi**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**’nda **DOKTORA TEZİ** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Prof. Dr. Selehattin YILMAZ

(Danışman)

Prof. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR

(Üye)

Prof. Dr. Ali BİLİCİ

(Üye)

Prof. Dr. Dilşat ARIKSOYSAL

(Üye)

Prof. Dr. Sefa DURMUŞ

(Üye)

.....

.....

.....

.....

.....

Tez No : 10730229

Tez Savunma Tarihi : 30/06/2025

.....
Prof. Dr. Melis ULU DOĞRU

Enstitü Müdürü

04/07/2025

ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi taahhüt ve beyan ederim.

Deniz EMRE

30/06/2025

TEŞEKKÜR

Bu tezin tüm aşamalarında bilimsel tecrübesiyle bana yol gösteren, gerekli tüm laboratuvar ve deneysel olanakları sağlayan, değerli vaktini ve emeğini esirgemeyen, çözüm odaklı pozitif yaklaşımıyla çalışmalarımın verimli ve başarılı olmasını sağlayan, danışmanlığı ile bana örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selehattin YILMAZ'a;

Nanokompozit seçiminde yol gösteren, sentez için laboratuvarını kullanmama izin veren ve karakterizasyon analizlerinin yapılmasında ve yorumlanmasında desteğini esirgemeyen, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali BİLİCİ'ye;

Tez çalışmalarımı takip ederek değerli görüşleriyle bilimsel katkı sağlayan, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR'a;

Modifiye sensörler hakkında değerli görüşleriyle bilimsel katkı sağlayan, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Dilşat ARIKSOYSAL'a;

Molnupiravir etkin maddesini temin eden, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Emirhan NEMUTLU'ya;

İmpedans ölçümlerinin alınmasını sağlayan İstanbul Aydın Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Ali SINAĞ ve Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi Selva Bilge YÜCEL'e;

Bölüm laboratuvarındaki cihaz olanaklarından faydalandığım, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Başkanlığına;

Görev yaptığım birimde tez çalışmalarım sırasındaki destek ve anlayışlarından ötürü Çanakkale Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürlüğüne;

Desteklerinden ötürü eşim Uzm. Ecz. Hale EMRE'ye ve tüm aile fertlerime;

Teşekkür ederim.

Deniz EMRE
Çanakkale, Haziran 2025

ÖZET

FARMASÖTİK PREPARATLARDA VE BİYOLOJİK SIVILARDA MOLNUPİRAVİR TAYİNİ İÇİN NANOKOMPOZİT MODİFİYE ELEKTROKİMYASAL SENSÖRLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Deniz EMRE

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Selhattin YILMAZ

30/06/2025, 78

Bu çalışmada, antiviral ilaç etkin maddesi molnupiravirin (MLP) miktar tayininde voltametrik sensör olarak kullanmak amacıyla kalem grafit elektrot (KGE) yüzeyi, hidroksillenmiş grafitik karbon nitrür (h-CN) ve grafen oksit (GO) bileşenlerinden oluşan fonksiyonel bir nanokompozit (h-CN@GO) ile modifiye edilmiştir. CN, h-CN, GO ve h-CN@GO sentezleri sırasıyla termal polimerizasyon, hidroksilasyon, *Intermediate Hummer* yöntemi ve ultrasonikasyon işlemleriyle gerçekleştirilmiştir. KGE yüzeyinin nanokompozit ile modifikasyonu döngüsel voltametri (CV) tekniğiyle yapılmıştır. Destek elektrolitin türü, pH'sı ve derişimi optimize edilip nanokompozit bileşen oranının MLP'nin pik akımına etkisi incelenmiştir. En yüksek pik akımı ağırlıkça %30:70 oranında h-CN:GO ve 0,1 M pH 7 sodyum fosfat tamponu kullanılarak elde edilmiştir. Modifiye KGE kullanılarak diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemiyle yapılan MLP tayininde 7-300 nM doğrusal çalışma aralığı, 2,2 nM gözlenebilme sınırı (DL) ve 6,6 nM kantitatif tayin sınırı (QL) elde edilmiştir. Geliştirilen yöntem yüksek doğruluk (<%2 bağıl hata) ve yüksek kesinlik (gün içi %1,2 ve günler arası %1,5 bağıl standart sapma) göstermiştir. MLP tayininde yüksek seçicilik gösteren sensör, çalışılan maddelerle girişim yapmamıştır. MLP geri kazanımı, farmasötik preparatta %99,6 ve MLP ilave edilen yapay serumda %99,7 bulunmuştur. Bu sonuçlar, geliştirilen voltametrik yöntemin geçerliliğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Antiviral ilaç, Molnupiravir, Hidroksillenmiş grafitik karbon nitrür, Grafen oksit, Voltametrik sensör

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF NANOCOMPOSITE MODIFIED ELECTROCHEMICAL SENSORS FOR THE DETERMINATION OF MOLNUPIRAVIR IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND BIOLOGICAL FLUIDS

Deniz EMRE

Çanakkale Onsekiz Mart University

School of Graduate Studies

Doctoral Dissertation in Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Selehattin YILMAZ

30/06/2025, 78

In this study, the pencil graphite electrode (KGE) surface was modified with a functional nanocomposite (h-CN@GO) consisting of hydroxylated graphitic carbon nitride (h-CN) and graphene oxide (GO) components to use it as a voltammetric sensor for the determination of the antiviral drug molnupiravir (MLP). CN, h-CN, GO and h-CN@GO were synthesized using thermal polymerization, hydroxylation, *Intermediate Hummer's* method, and sonication processes, respectively. Cyclic voltammetry (CV) was performed to modify the KGE surface using the nanocomposite. The type, pH, and concentration of the supporting electrolyte were optimized, and the effect of the nanocomposite ratio on the MLP peak current was studied. The highest peak current was achieved with a 30:70% h-CN:GO (w:w) nanocomposite ratio in 0.1 M pH 7 sodium phosphate buffer. MLP was determined by differential pulse voltammetry (DPV) using the modified KGE, with a linearity range of 7-300 nM, a detection limit (DL) of 2.2 nM, and a quantification limit (QL) of 6.6 nM. The method showed high accuracy (<2% relative error), high precision (1.2% intra-day and 1.5% inter-day relative standard deviations), high selectivity, and no interference from the studied substances. The MLP recovery was 99.6% for pharmaceutical preparations and 99.7% for MLP-spiked artificial serum, demonstrating the validity of the developed voltammetric method.

Keywords: COVID-19, Antiviral drug, Molnupiravir, Hydroxylated graphitic carbon nitride, Graphene oxide, Voltammetric sensor

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
JÜRİ ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler.....	1
1.2. Elektrokimyasal Sensörler	3
1.3. Elektrokimyasal Sensörlerin Modifikasyonu.....	6
1.4. Hidroksillenmiş Grafitik Karbon Nitrür (h-CN).....	7
1.5. Grafen Oksit (GO)	8
1.6. h-CN@GO Nanokompoziti	9

İKİNCİ BÖLÜM

KURAMSAL ÇERÇEVE/ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Kuramsal Çerçeve.....	11
2.2. Önceki Çalışmalar.....	13
2.2.2. CN, h-CN ve GO Hakkındaki Önceki Çalışmalar	15
2.2.1. MLP Analiz Yöntemleri.....	13

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	
ARAŞTIRMA YÖNTEMİ/MATERYAL YÖNTEM	
	20
3.1. Kullanılan Kimyasallar	20
3.2. Kullanılan Cihazlar	20
3.3. CN, h-CN, GO Bileşenlerinin ve h-CN@GO Kompozitlerinin Sentezi.....	21
3.4. Kalem Grafit Elektrot (KGE) Yüzey Modifikasyonu.....	22
3.5. Karakterizasyon Teknikleri.....	25
3.6. Elektrokimyasal Yöntemler	27
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	
ARAŞTIRMA BULGULARI	
	29
4.1. CN, h-CN ve GO Bileşenlerinin Sentezi	29
4.2. h-CN@GO Kompozitinin Sentezi	31
4.3. Elektrot Modifikasyonu	31
4.4. Bileşenler ve Kompozitin Karakterizasyonu	32
4.5. Deneysel Parametrelerin MLP Pik Akımı ve Potansiyeli Üzerindeki Etkisi.....	42
4.6. Analitik Yöntem Validasyonu	49
4.6.1. Duyarlılık ve Doğrusallık.....	51
4.6.2. Doğruluk ve Kesinlik	52
4.6.3. Kararlılık	54
4.6.4. Seçicilik.....	54
4.6.5. Sağlamlık	55
4.6.6. Farmasötik Preparatlarda MLP Analizi ve Geri Kazanım	56
4.6.7. Biyolojik Materyalde MLP Analizi ve Geri Kazanım	57
BEŞİNCİ BÖLÜM	
SONUÇ ve ÖNERİLER	
	62
KAYNAKÇA.....	64
EKLER.....	I
EK 1. TEZ KONUSUNDAN ÜRETİLEN MAKALE.....	I
EK 2. TEZ KONUSUNDAN ÜRETİLEN MAKALENİN İNDEKS BİLGİSİ	II

SİMGELER VE KISALTMALAR

ΔE	Potansiyel farkı
Δi	Akım farkı
μA	Mikroamper
μg	Mikrogram
μM	Mikromolar
A	Amper
ABS	Sodyum asetat tamponu
BR	Britton-Robinson tamponu
BSS	Bağıl standart sapma
CMC	Karboksimetil selüloz
COVID-19	Koronavirüs hastalığı
CPE	Karbon pasta elektrot
Cu-BTC@EG- PEDOT/PSS	$Cu_3(1,3,5\text{-benzentrikarboksilat})_2$ +etilen glikol- poli(3,4-etilendioksitiyofen) / polistiren sülfonat
CV	Dönüşümlü voltametri
DL	Gözlenebilme sınırı
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPV	Diferansiyel puls voltametri
dsDNA	dsDNA: Çift sarmallı deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Potansiyel
EDS	Element dağılımı haritalama
EDX	Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi
EİS	Elektrokimyasal impedans spektroskopisi
EMA	Avrupa İlaç Kurumu
ESA	Elektroaktif yüzey alanı
F	Faraday sabiti
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
G	Gram
GO	Grafen oksit

GuaM/ MOL@MIP	Guanin metakrilat / molnupiravir moleküler baskılı polimer
h	Planck sabiti
HAc	Asetik asit
h-CN	Hidroksillenmiş grafitik karbon nitrür
h-CN@GO	Hidroksillenmiş grafitik karbon nitrür - grafen oksit nanokompoziti
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HPTLC	Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>i</i>	Akım
KGE	Kalem Grafit Elektrot
CN	Grafitik karbon nitrür
LC-MS/MS	Sıvı kromatografi/ tandem kütle spektrometrisi
M	Molar
mA	Miliamper
mg	Miligram
MLP	Molnupiravir
mM	Milimolar
<i>n</i>	Örnek sayısı
ng	Nanogram
nM	Nanomolar
PBA	Fenilboronik asit
PBS	PBS: Fosfat tamponu (Na ₂ HPO ₄ +NaH ₂ PO ₄)
Poli(Py-co-3tBA) / MOL@MIP	Polipirol-3-tienil boronik asit / molnupiravir moleküler baskılı polimer
QL	Kantitatif tayin sınırı
PVP	Polivinil pirolidon
R _{ct}	Yük transfer direnci
RdRp	RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi
rGO	İndirgenmiş grafen oksit

RNA	Ribonükleik asit
RSS	Bağıl standart sapma
SARS-CoV-2	Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs- 2
SH	Standart hata
SEM	Taramalı elektron mikroskopi
SPE	Perde baskılı elektrot
SS	Standart sapma
SWV	Kare dalga voltametrisi
TEM	Transmisyon elektron mikroskopi
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
UPLC	Ultra performanslı sıvı kromatografisi
UV-GB	Ultraviyole – görünür bölge spektroskopisi
XPS	X-ışını fotoelektron spektroskopisi
XRD	X-ışını kırınımı
α	Absorpsiyon katsayısı
ρ	Elektriksel direnç
σ	Elektriksel iletkenlik
χ^2	Ki-kare
ν	Işığın frekansı
v	Tarama hızı

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	Elektrot modifikasyonunda kullanılan materyalin katı hal elektriksel direnç ve iletkenlik değerleri.	33
Tablo 2	CV tekniğinde yalın ve modifiye KGE ile elde edilen $K_3[Fe(CN)_6]$ anodik (EP_a) ve katodik (EP_k) pik potansiyelleri arasındaki fark ($\Delta E_{p[a-k]}$).	41
Tablo 3	Seçilen deneysel parametreler.	48
Tablo 4	Yalın ve modifiye KGE ile geliştirilen DPV yöntemlerinin validasyon parametreleri.	51
Tablo 5	Yalın ve modifiye KGE ile geliştirilen DPV yöntemlerinin doğruluk ve kesinlik verileri.	52
Tablo 6	Geliştirilen analitik yöntemin sağlamlık verileri (n= 6, modifiye KGE, 100 nM MLP).	55
Tablo 7	Geliştirilen yöntemle farmasötik preparattan MLP tayininin geri kazanımı.	57
Tablo 8	Yapay serum çözeltilisine ilave edilen MLP miktarının % geri kazanımı.	60
Tablo 9	MLP tayiniyle ilgili literatürde yayımlanan elektrokimyasal yöntemler.	61



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	MLP molekülünün kimyasal yapısı: Z-oksim (a), E-oksim (b) ve amin (c) formu.	3
Şekil 2	Heptazin (tri-s-triazin) (a) ve triazin (b) yapıları.	7
Şekil 3	CN ve hidroksilasyon ile elde edilen h-CN'nin kimyasal yapıları.	8
Şekil 4	GO yapısı.	9
Şekil 5	Voltametre cihazının bileşenlerinin şeması: Referans elektrot (a), çalışma elektrodu (b) ve karşıt elektrot (c).	11
Şekil 6	CV tekniğinde uygulanan potansiyelin zamanla değişimi (a) ve elde edilen voltamogram (b).	12
Şekil 7	GO sentezinde yükseltgeyici ilavesinden önceki (a) ve sonraki (b) basamakların görselleri.	21
Şekil 8	Çoklu KGE tutucununun 10 adet KGE takılan (a) ve 6 adet KGE takılarak modifikasyon uygulanan (b) görselleri.	23
Şekil 9	CV tekniğiyle KGE yüzeyinin h-CN@GO ile modifikasyonuna ilişkin voltamogramlar.	24
Şekil 10	KGE'nin uzaktan (a), yakından (b) ve voltametrede (c) çekilen görseller.	25
Şekil 11	h-CN sentez şeması.	29
Şekil 12	Dispersiyonların sonikasyondan hemen sonra (a) ve 1 saat bekledikten sonraki (b) görselleri.	30
Şekil 13	Malzemelerin sentez adımları ve elektrot modifikasyonu şeması.	31
Şekil 14	h-CN, GO ve h-CN@GO'nun UV-GB spektrumları (a) ve Tauc grafikleri (b-d).	32
Şekil 15	CN (a), h-CN (b), GO (c), h-CN@GO (d) ve h-CN@GO@KGE (e) FTIR spektrumları.	34

Şekil 16	CN (a), h-CN (b), GO (c) ve h-CN@GO (d) kompozitlerinin XRD spektrumları.	35
Şekil 17	Kompozitin XPS spektrumları: Survey (a), C 1s (b), N 1s, (c), O 1s (d).	36
Şekil 18	Farklı büyütme oranlarında GO (a-c), h-CN (d-f) ve h-CN@GO (g-i) TEM görüntüleri.	37
Şekil 19	Farklı büyütme oranlarında GO (a-c), h-CN (d-f), h-CN@GO (g-i) ve h-CN@GO@KGE (j-l) SEM görüntüleri.	38
Şekil 20	GO (a-c), h-CN (d-f), h-CN@GO (g-i) ve h-CN@GO@KGE'nin (j-l) SEM görüntüleri ve EDX analizleri ve modifiye elektrot yüzeyinin EDS haritalama görüntüleri (m-p).	39
Şekil 21	Kör (i), yalın KGE ile 100 mM MLP (ii) ve h-CN@GO@KGE ile 100 mM MLP'nin (iii) 100 mV·s ⁻¹ tarama hızındaki CV'leri (a) ve yalın, aktif ve modifiye KGE'lerin Nyquist eğrileri (b).	40
Şekil 22	100 mM KCl içinde 1 mM K ₃ [Fe(CN) ₆] çözeltisinin 10-1000 mV·s ⁻¹ tarama hızlarında yalın KGE (a) ve modifiye KGE (b) ile elde edilen CV'leri ve $v^{1/2}$ 'ye karşı i grafikleri.	42
Şekil 23	DPV tekniğiyle modifiye KGE kullanılarak 2,15 µM MLP'nin çeşitli destek elektrolitlerde alınan voltamogramları (a), pH'a karşı pik potansiyeli (b), pH'a karşı pik akımı (c) ve PBS NaH ₂ PO ₄ derişimlerine karşı pik akımı (d) grafikleri.	43
Şekil 24	Modifiye KGE ile 200 µM MLP'nin 0 – 1000 mV·s ⁻¹ tarama hızı (v) aralığında CV tekniği ile elde edilen voltamogramları (a), log v 'ye karşı pik potansiyeli (b), log v 'ye karşı log i (c) ve $v^{1/2}$ 'ye karşı i (d) grafikleri.	44
Şekil 25	MLP'nin olası elektrooksidasyon mekanizması.	45
Şekil 26	Nanokompozit bileşiminin MLP'nin DPV pik akımı üzerindeki etkisi (0,1 M pH 7 PBS içinde 1,2 µM MLP, 50 mV·s ⁻¹ tarama hızı).	47

Şekil 27	DPV tekniği ile yalın (a) ve modifiye (b) KGE kullanılarak elde edilen MLP kalibrasyonuna ait voltamogramlar ve grafikler.	50
Şekil 28	Doğruluk ve gün içi – günler arası kesinlik grafikleri.	53
Şekil 29	Girişim etkisi çalışılan maddelerin 0,28 μ M MLP'nin pik akımının bağıl hatası üzerindeki etkisi.	55
Şekil 30	MLP kapsüllerinde DPV yöntemi ile miktar tayini ve üzerine ilave edilen MLP standartlarına ait voltamogramlar.	56
Şekil 31	Yapay idrar numunesi üzerine 0, 20, 40, 100, 200, 300 nM MLP eklenmesi sonrasında DPV yöntemiyle elde edilen voltamogramları.	58
Şekil 32	Yapay serum çözeltisi üzerine 0, 20, 40, 100, 200, 300 nM derişimlerde ilave edilen MLP çözeltilerinin optimize edilen koşullarda DPV yöntemiyle elde edilen voltamogramları (a-f).	59
Şekil 33	Yapay serum çözeltisi üzerine artan derişimlerde MLP eklenmesi sonucunda elde edilen pik akımı grafiği (a) ve ilave edilen MLP'ye karşı bulunan MLP derişimi grafiği (b).	59

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Bu tez çalışmasının konusu, farmasötik preparatlarda ve biyolojik sıvılarda molnupiravir (MLP) tayini için nanokompozit modifiye elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesidir. Tez konusunun seçiminde, MLP'nin yeni keşfedilmiş bir ilaç etkin maddesi olması (Painter vd., 2019) ve bu maddenin elektroanalitik yöntemlerle miktar tayini için literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunması önemli rol oynamıştır. Bununla birlikte, tez önerisinin verildiği yıllarda koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisinin etkisinin devam etmesi ve MLP'nin COVID-19 tedavisinde kullanılan bir antiviral ilaç olması (FDA, 2021) nedeniyle, bu çalışmanın sağlık alanında toplumsal katkı sağlayacağı ve Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları arasındaki “Amaç 3: Sağlıklı Bireyler” amacı kapsamında olacağı da göz önünde bulundurulmuştur.

MLP tayini için farklı nanokompozit oranları arasından analitik performansı en yüksek olan nanokompozit seçilerek tez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Seçilen nanokompozitin bileşenleri ile farklı konularda yayımlanmış çalışmalar literatürde bulunmakla birlikte, bu bileşenlerden elde edilen nanokompozit ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu tez, seçilen nanokompozitin sentezi, karakterizasyonu ve uygulamalarıyla literatüre katkı sağlayacaktır.

1.1. Genel Bilgiler

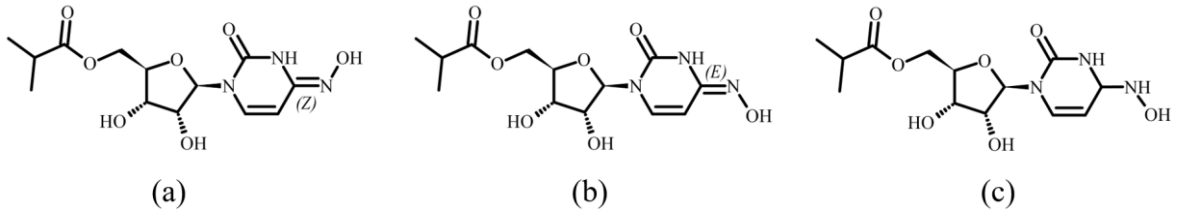
N⁴-hidroksisitidin türevlerinden biri olan ve antiviral ilaç olarak kullanılan MLP'nin keşfi, 2019 yılında WO 2019/113462 patent numarası ile yayımlanmıştır (Painter vd., 2019). Bu patent kapsamında MLP'nin viral ensefalitler, *Chikungunya* ateşi, ebola, grip, solunum sinsityal virüsü ve zika virüsü enfeksiyonu gibi enfeksiyonların tedavisinde veya profilaksisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Painter vd., 2019).

COVID-19 şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adı verilen ribonükleik asit (RNA) virüsünün neden olduğu akut bir enfeksiyondur (DSÖ, 2025). İlk olarak 2019 yılında Çin'de tespit edilen COVID-19, tüm ülkelere hızla yayılarak sağlık, eğitim, ekonomi ve ulaşım gibi birçok alanda insan yaşamını olumsuz etkilemiştir. Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2025 yılına kadar COVID-19 nedeniyle gerçekleşen ölüm sayısı dünya genelinde 7 milyon, Türkiye genelinde 100 binin üzerindedir (DSÖ, 2025). DSÖ, 5 Mayıs 2023'te COVID-19 pandemisinin sona erdiğini ilan etmiştir. Ancak, vakalar ve ölüm sayıları halen izlenmektedir (DSÖ, 2025). Özellikle virüsün yeni varyantlarının ortaya çıkması sonucunda mevcut aşuların etkinliğinin azalma riskine karşı, oral antiviral ilaçlarla tedavi hastalığın ilerlemesini önleyerek virüsün yayılmasını durdurması açısından önemini korumaktadır (Komarov vd., 2023). COVID-19 pandemisi 2023 yılında son bulmuş olsa da (Komarov vd., 2023), pandemi sürecinde yaşanan olumsuzluklar, ilaç araştırmalarının önemini bir kez daha ortaya koymuştur. İlaç araştırmalarında, üretimde ve piyasa kontrollerinde uygulanan rutin ilaç analizlerinde kullanılmaya hazır duyarlı ve ucuz sensörler üzerinde yürütülen bilimsel çalışmalar, önemini korumaktadır.

Pandemide yapılan çalışmalarda MLP'nin COVID-19 tedavisinde etkili olduğunun bulunmasından (Sheahan vd., 2020) sonra, 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bu ilacın acil kullanım onayı verilmiştir (FDA, 2021). MLP halen COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral bir ilaçtır (Sağlık Bakanlığı, 2022). MLP, viral genetik materyalin kopyalanması sürecinde hatalar oluşturarak SARS-CoV-2'nin replikasyonunu engeller (Gordon vd., 2021).

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) nomenklatur kurallarına göre MLP, [(2R, 3S, 4R, 5R) -3,4-dihidroksi-5 - [4- (hidroksiamino) -2-oksopirimidin-1-il] oksolan-2-il] metil 2-metilpropanoat olarak isimlendirilmiştir. MLP'nin diğer sinonimleri MK-4482, EIDD-2801 ve “*Uridine, 4-oxime, 5'-(2-methylpropanoate), (4Z)- (ACI)*” olup, Amerikan Kimya Derneği *Chemical Abstracts Service* (CAS) Kayıt Numarası: 2492423-29-5'tir. Tez çalışması kapsamında yapılan literatür taramalarında belirtilen sinonimler kullanılmıştır. MLP'nin molekül yapısı Şekil 1'de verilmiştir (Burgess vd., 2025).



Şekil 1. MLP molekülünün kimyasal yapısı: Z-oksım (a), E-oksım (b) ve amin (c) formu.

MLP molekülü tautomerik bir yapıya sahip olup, (Z) ve (E) oksım formu (Şekil 1 a ve b) ve amin formu (Şekil 1 c) halinde bulunmaktadır (Burgess vd., 2025). Sitozin analogu bir ön ilaç olan MLP, biyotransformasyon sonucunda aktif formu olan β -D-N⁴-hidroksisitidin 5'-monofosfata dönüşmektedir (Gordon vd., 2021). İlacın aktif formu da tautomerik özelliğe sahiptir. Virüsün üremesi esnasında RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimi, viral RNA'yı çoğaltırken guanin – sitozin ve adenin – urasil eşleştirmesini yaptığı sırada, MLP'nin aktif formu tautomerik dönüşümle hem sitozin, hem de urasil gibi davranıp, bunun sonucunda hem guanin hem de adenin ile bağlanmaktadır (Kabinger vd., 2021). Bu durum, viral RNA kopyalanması sürecinde hatalar oluşturarak viral replikasyonunu inhibe etmektedir (Gordon vd., 2021).

MLP, SARS-CoV-2, ebola virüsü, orta doğu solunum sendromu koronavirüsü, sığır viral ishal virüsü, ensefalite neden olan alfavirüsler, grip ve hepatit C virüsü de dahil olmak üzere RNA virüslerinin enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Alanazi vd., 2023; Kabinger vd., 2021; L. Tian vd., 2022).

1.2. Elektrokimyasal Sensörler

Elektrokimyasal analiz cihazlarında numunede analitin var olup olmadığını algılayan veya bu analitin miktarını ölçen cihaz parçası, cihazın sensörüdür (Bard vd., 2006; Uslu ve Ozkan, 2007). Sensör, bir niceliğin var olup olmadığını tespit eder veya bu niceliğin miktarını ölçer. Sensörün çalışma mekanizması elektrokimyasal bir reaksiyona dayanıyor ise bu tür sensörlere elektrokimyasal sensör adı verilir. Cihazda sensör ile birlikte bulunan diğer bir parça olan transdüser (dönüştürücü) ise analitin sensörde oluşturduğu değişikliği elektriksel bir sinyale dönüştürür (Bard vd., 2006). Elektrokimyasal sensörler, analitin oksidasyon veya redüksiyon akımını nicel olarak algılayabilir (Miyake, 2003). Bunun

yanında, analitin sensörde oluşturduğu potansiyel farkını ölçen potansiyometrik sensörler de kullanılmaktadır. Potansiyometrik sensörler H^+ veya seçici olarak diğer bir iyonun (amonyum, kalsiyum, kurşun, potasyum, sodyum, klor, nitrat, sülfid gibi) derişiminin ölçümünde kullanılır (Bard vd., 2006). pH ölçerlerde genelde potansiyometrik sensör kullanılır. Voltametrik sensörlerde ise uygulanan potansiyele bağı olarak akım ölçümü yapılır. Voltametrik sensörler, yüksek duyarlılık, çevre dostu çözücülerle çalışabilme, düşük maliyet ve hızlı ölçüm gibi avantajlara sahip olduğundan dolayı tercih edilmektedir (Sinclair, 2001).

Voltametri yönteminde üçlü elektrot sisteminde sensör olarak kullanılan bir çalışma elektrodu, bir referans elektrot (örneğin Ag/AgCl elektrot) ve bir karşı elektrot (örneğin Pt tel) kullanılır (Bard vd., 2006). Ölçüm esnasında çalışma elektrodu ile referans elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülürken, aynı anda çalışma elektrodu ile karşı elektrot arasından geçen akım ölçülür. Potansiyele karşı akım grafiğine voltamogram adı verilir. Voltametri, numune hakkında hem nitel hem de nicel olarak değerli bilgiler sağlar (Bard vd., 2006; Sinclair, 2001).

Voltametricte ölçüm başlangıcından bitişine kadar geçen süre zarfında potansiyelin uygulanma şekli, kullanılan voltametrik tekniğin türünü tanımlar (Bard vd., 2006). Dönüşümlü voltametri (CV), doğrusal tarama voltametri, diferansiyel puls voltametri (DPV) ve kare dalga voltametri (SWV) sıkça uygulanan tekniklerdir. CV, elektrot yüzeyindeki redoks reaksiyonlarının mekanizmasının aydınlatılmasında, modifikasyon sonrası karakterizasyonda, reaksiyon tersinirliğinin incelenmesinde, reaksiyon kinetiğinin ve adsorpsiyon süreçlerinin araştırılmasında değerli fiziksel ve kimyasal veriler sağlar (Bard vd., 2006). Miktar tayininde ise yüksek duyarlılık, hızlı analiz ve uygulama kolaylığı sağlayan SWV ve DPV gibi teknikler tercih edilir (Bard vd., 2006).

Voltametrik tekniklerde sensör olarak kullanılan çalışma elektrodunun seçimi elde edilen sonucun performansı üzerinde oldukça etkilidir (Kangmenna vd., 2024). İyi bir çalışma elektrodunda istenilen özellikler doğru, kesin, tekrarlanabilir ve seçici sonuç vermesi; bununla birlikte maliyetinin düşük olması ve kullanımının pratik olmasıdır (Annu vd., 2020; David vd., 2017). Voltametrik çalışma elektrotları civa kökenli elektrotlar (damlayan, asılı duran, civa film) ve katı elektrotlar (platin, altın, bizmut ve karbon), dönen

elektrotlar (disk, halka-disk) ve modifiye (kompozit, polimer kaplama, yüzey adsorpsiyonu ve kovalent bağlanmalı) elektrotlar olarak sınıflandırılır (Yılmaz, 2016).

Karbon yüksek elektriksel iletkenliğe sahiptir ve iyonlaşma potansiyeli ile elektron afinitesi değerleri birbirine yakındır (Miyake, 2003). Bu üstün elektronik özelliği sayesinde karbon hem elektron donörü hem de elektron akseptörü olarak kullanılabilen bir elektrot malzemesidir (Miyake, 2003). Grafit türevleri, camsı karbon elektrot (GCE), karbon fiber elektrot ve aktif karbonlar gibi çeşitli özelliklere sahip karbon elektrot türleri mevcuttur. Karbon elektrotların yüzeyindeki gözeneklerin boyutu ve miktarı ile yüzeyindeki fonksiyonel grupların varlığı gibi özellikler, çeşitli kimyasal ve fiziksel işlemlerle modifiye edilerek, analite karşı daha yüksek duyarlılığa ve seçiciliğe sahip elektrotlar elde etmek mümkündür (Miyake, 2003).

Karbon ve türevleri, birçok açıdan yüksek performanslı özellikleri nedeniyle elektrokimyada özel bir yere sahiptir. Nanomateryaller ile modifiye edilen karbon bazlı elektrotlar gibi modern elektrokimyasal teknikler kullanılarak farmasötik dozaj formlarında ve biyolojik örneklerde etkin maddelerin miktar tayini çalışmaları araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Uslu ve Ozkan, 2007). Klinik öncesi ilaç araştırmaları, klinik araştırmalar, ilaç üretiminde kalite kontrol analizleri gibi çeşitli alanlarda numunedeki ilaç miktarını tayin eden yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Elektrokimyasal sensörler, bir karışımdaki elektroaktif türlerin eş zamanlı olarak, ayırma gerektirmeden düşük maliyetli tayinine imkan verirken, bunun yanında taşınabilir cihaz kullanımı gibi çeşitli avantajlara da sahiptir (Vishnu vd., 2018). Bu sensörler yüksek duyarlılık, seçicilik, hızlı yanıt alma, toksik olmayan çözücülerle çalışabilme, kullanım kolaylığı gibi avantajlı özelliklere sahiptir (Ozkan-Ariksoysal, 2022; Trnkova vd., 2021).

MLP'nin tayini için mevcut analiz yöntemlerinden yüksek duyarlılıklı olanlar (Kablan vd., 2022; Komarov vd., 2023; Reçber vd., 2022) yüksek maliyetli olup, literatürde mevcut olan düşük maliyetli yöntemlerde (Karakaya ve Dilgin, 2024; Vural vd., 2023) ise duyarlılık, biyolojik sıvılarda bulunan derişimlerdeki MLP'nin doğrudan tayini için yeterli olmayabilir. Bu problemin çözümü için, bu tez çalışmasında hem düşük maliyete sahip, hem de yüksek duyarlılığa sahip bir sensör geliştirilmesi amaçlanmıştır.

MLP tayini için literatürde kromatografik (Reçber vd., 2022), spektroskopik (Jain vd., 2022) ve voltametrik (Kablan vd., 2022; Karakaya ve Dilgin, 2024; Vural vd., 2023) yöntemler bildirilmiştir. Her yöntemin avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır. Voltametrik teknikler yüksek duyarlık, düşük maliyet, uygulama kolaylığı ve taşınabilir cihaz seçenekleri gibi özelliklere sahiptir (Ozkan-Ariksoysal, 2022).

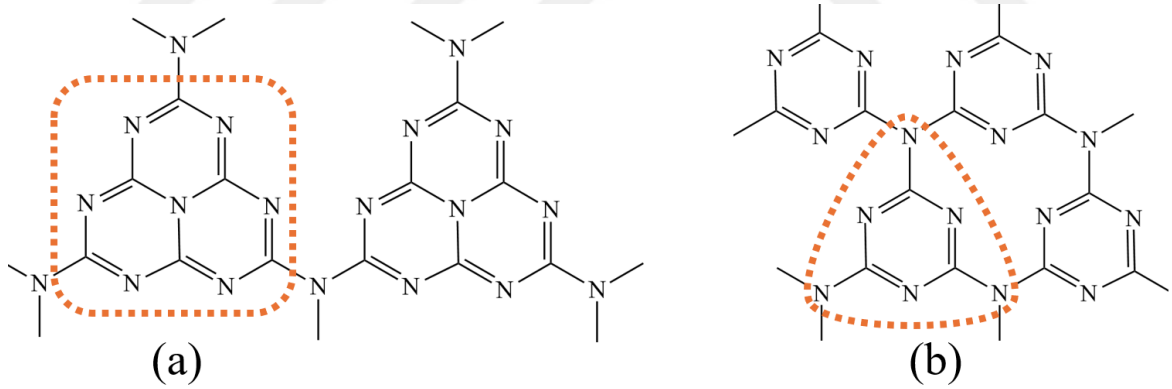
1.3. Elektrokimyasal Sensörlerin Modifikasyonu

Voltametrik sensör olarak kullanılan elektrot yüzeyleri, duyarlılık ve seçicilik gibi elektrokimyasal özellikleri iyileştirmek amacıyla analite göre seçilen malzemelerle modifiye edilebilir (Bouali vd., 2023). Elektrot yüzeyindeki fonksiyonel grup sayısındaki artışın elektrot malzemeleri ve analitler arasındaki katalitik reaksiyonları kolaylaştırarak duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (Qian vd., 2020, 2021). Bu amaçla karbon malzemeler, polimerler, metaller, metal oksitler, metal sülfürler ve bunların karışımları ve kompozitleri en sık kullanılan modifikasyon ajanları arasındadır (Ozcelikay vd., 2022). Özellikle grafen, karbon nanotüpler, metal-organik yapılar, kuantum noktalar ve grafitik karbon nitrid (CN) gibi iki boyutlu karbon nanomalzemeler elektrot yüzey alanını genişletmek, gözenekliliği artırmak ve kolay immobilizasyon sağlamak amacıyla elektrokimyasal sensör teknolojisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ozcelikay vd., 2022; Pashazadeh ve Habibi, 2020).

Azotun elektron donörü olması nedeniyle azot katkılı (N-doplanmış) karbon materyaller, elektrokimyasal işlemler sırasında konjuge π bağlarını güçlendirerek karbon yapıların kararlılığını, dolayısıyla dayanıklılığını artırması ve elektron transfer hızını arttırması nedeniyle ilgi görmektedir (J. Liu vd., 2016). Bu bağlamda, ürenin kondenzasyonu ile kolayca elde edilebilen ve oldukça zengin azot içeren grafit benzeri bir yapıya sahip olan CN, elektrokimyasal uygulamalar için potansiyel bir bileşen ve N-doplama maddesi olarak kullanılmaktadır (Almakhadmeh vd., 2024; J. Liu vd., 2016). CN yapılarının grafen, yarı iletkenler, metaller gibi malzemelerle kompozitleri ile elektrokimyasal sensörler modifiye edildiğinde, daha yüksek duyarlılık sağlandığı ve yeni algılama mekanizmaları ortaya çıkarabildiği rapor edilmiştir (J. Liu vd., 2016). CN türevleri biyomoleküllerin, ilaç moleküllerinin, organik kirleticilerin, pestisitlerin, ağır metal iyonlarının, bakterilerin ve virüslerin elektrokimyasal tayininde elektrot modifikasyon materyali olarak kullanılmaktadır (Kamble vd., 2024).

1.4. Hidroksillenmiş Grafitik Karbon Nitrür (h-CN)

Karbon nitrür (CN) sentez yöntemine ve ortam koşullarına göre C_3N_4 formülüne sahip çeşitli allotrop formlarında ve farklı morfolojik özelliklerde elde edilebilen iki boyutlu bir karbon nanomateryaldir (Almakhadmeh vd., 2024). Karbon ve azot farklı valans bağ konfigürasyonlarına sahip olduğundan α -CN, β -CN, grafitik-CN, kübik-CN, psödokübik-CN gibi farklı CN yapıları bulk, amorf veya gözenekli morfolojiye sahip istenen özelliklerde sentezlenebilir (Almakhadmeh vd., 2024). CN'den nanotüp, nanotabaka, nanotel, kuantum noktaları ve üç boyutlu yapılar elde edilmesi de mümkündür (Almakhadmeh vd., 2024). Yapısındaki çeşitli fonksiyonel gruplar sayesinde sahip olduğu yüksek elektron transfer kabiliyeti, adsorpsiyon kapasitesi, gözenekli yapısı, ucuzluğu ve sentez kolaylığı gibi üstün özellikleri nedeniyle kataliz, elektrokimyasal ve fotoelektrokimyasal sensörler, biyosensör, biyomedikal görüntüleme ve enerji ile ilgili cihazlarda geniş uygulama alanlarına sahiptir (Vinoth vd., 2021). Farklı sentez koşullarına göre CN yapısında iki yapıda oluşabilen heptazin (tri-s-triazin) ve triazin yapıları Şekil 2'de verilmiştir (Almakhadmeh vd., 2024).

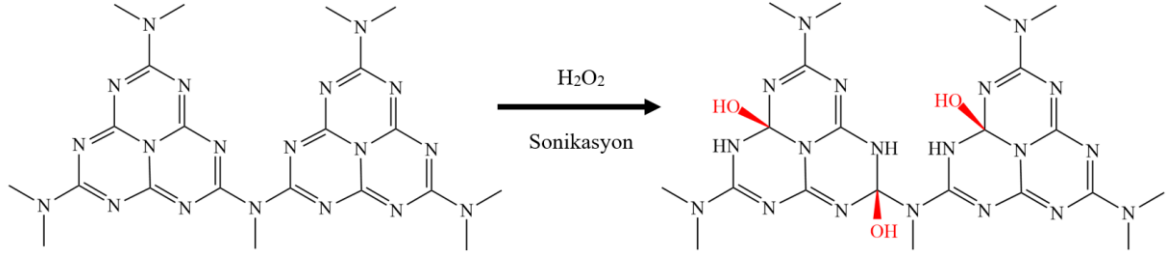


Şekil 2. Heptazin (tri-s-triazin) (a) ve triazin (b) yapıları.

Heptazin yapısındaki piridine ait azot atomları, güçlü elektron kabul etme yeteneği nedeniyle, CN yüzeyinin elektrokatalitik özelliklerini geliştirip, elektrokimyasal özelliklerini iyileştirmektedir (Almakhadmeh vd., 2024; J. Liu vd., 2016).

CN'nin hidrojen peroksit ile sonikasyon işlemine tabi tutulması yoluyla hidroksillenmiş CN (h-CN) hazırlandığı bildirilmiştir (Zheng vd., 2016). Hidroksilasyonun CN'nin bant boşluğunu azalttığı ve yüzeydeki hidroksil grupları sayesinde sudaki hidroksil

radikali oluşturularak h-CN'nin CN'ye göre daha yüksek fotokatalitik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Zheng vd., 2016). CN yapısı ve hidroksilasyon işlemiyle elde edilen h-CN yapıları Şekil 3'te verilmiştir (Zheng vd., 2016).

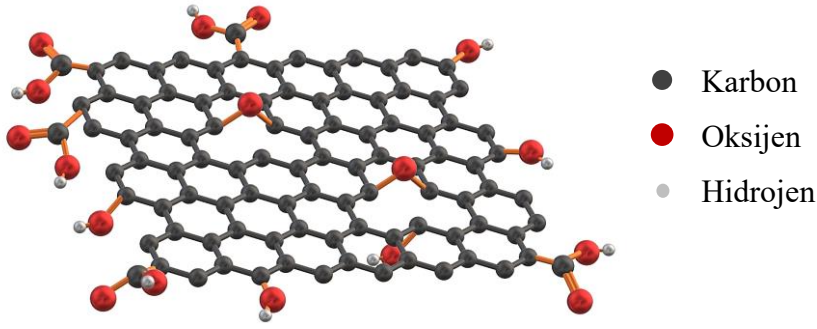


Şekil 3. CN ve hidroksilasyon ile elde edilen h-CN'nin kimyasal yapıları.

Nispeten düşük yüzey alanı ve zayıf iletkenliği, CN'nin dezavantajlarıdır (Hayat vd., 2022). Günümüzde araştırmalar bu dezavantajların giderilmesine ve uygulama alanlarının genişletilmesine odaklanmaktadır. Son yıllarda, CN ve grafen oksit (GO) kompozitlerinin sentezlenerek fotokataliz (Lou vd., 2023), elektrokemilüminesans sensörü (Xia vd., 2015), süper kapasitörler (Kamali vd., 2022), lityum-iyon piller (Fu vd., 2014) ve elektrokimyasal sensör modifikasyonunda (Kalaiyarasi vd., 2020; Xiao vd., 2020; Zhang vd., 2014) başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir.

1.5. Grafen Oksit (GO)

Grafeni büyük ölçeklerde sentezlemek için kullanılan önemli bir malzeme olan GO, “oksijen içeren fonksiyonel gruplara sahip olan grafen” olarak düşünülebilir (L. Liu vd., 2012). GO, yüzeyindeki hidroksil (-OH), karboksil (-COOH) ve epoksi (-O-) gibi fonksiyonel gruplar nedeniyle, saf grafenden farklı özelliklere sahiptir (L. Liu vd., 2012). Bu gruplar, elektrokimyasal sensör yüzeyinde elektron transferini kolaylaştırarak duyarlılığı artırırlar (Yıldız vd., 2025). Bu özellikleri GO'nun elektronik materyaller (Eda vd., 2008), enerji depolama (Y. Tian vd., 2021), sensör modifikasyon materyalleri (Devi vd., 2024) gibi farklı alanlarda kullanılmasına olanak tanımaktadır (L. Liu vd., 2012). GO yapısı Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. GO yapısı.

GO, yüksek iletkenlik, geniş yüzey alanı ve hızlı elektron transfer kabiliyeti ve mekanik dayanıklılık gibi üstün özelliklere sahip 2D karbon nanomalzemelerinden biridir (Bouali vd., 2023; L. Liu vd., 2012). Bu özelliklerinden ötürü GO türevleri, elektrokimyasal sensör uygulamaları için tercih edilen modifikasyon nanomateryallerinden biridir (Ozcelikay vd., 2022).

GO kullanılarak yapılan sensör modifikasyonunda uygulanan CV işleminde GO'nun elektrokimyasal olarak indirgenmiş GO (rGO)'ya dönüşerek elektrot yüzeyinde biriktiği bildirilmiştir (Kablan vd., 2022). rGO, GO'dan daha yüksek bir elektriksel iletkenliğe sahip olsa da elektron akseptörü olan daha az oksijenli fonksiyonel grubuna sahiptir (Yildiz vd., 2025). GO'nun diğer 2D karbon nanomalzemelerle kompozitleri, uygulama alanını genişletir (Svoboda vd., 2019).

Bu çalışmada sensör modifikasyonu sırasında GO'nun yüksek elektriksel iletkenliğe sahip rGO'ya indirgenerek sensör yüzeyinde birikmesi ve bu sırada GO ile kompozit halindeki CN'nin de elektrot yüzeyine taşınarak sahip olduğu hidroksilli fonksiyonel gruplar sayesinde duyarlılığı artırması amaçlanmıştır.

1.6. h-CN@GO Nanokompoziti

h-CN ve GO bileşenlerini farklı oranlarda içeren h-CN@GO kompozitleri hazırlanarak MLP analizinde en yüksek sinyali veren kompozit oranı seçilmiştir. Bu sayede, h-CN ve GO'nun tek başlarına kullanımına kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip, uygun maliyetli ve fonksiyonel elektrot modifikasyon materyali elde edilmiştir. h-CN ve GO'nun

üstün özelliklerinden yararlanmak için katmanlı morfolojiye sahip yeni h-CN@GO nanokompozitleri sentezlenmiştir.

CN termal kondenzasyon polimerizasyonu yöntemiyle sentezlenmiştir (C. Sun vd., 2021). Daha sonra, CN yüzeyi hidrosillenmiştir (Zheng vd., 2016). GO *intermediate Hummer* yöntemiyle sentezlenmiştir (Yadav ve Lochab, 2019). Sentezlenen h-CN ve GO, ultrasonik banyoda disperse edilerek karıştırılarak h-CN@GO kompoziti elde edilmiştir. Daha sonra, h-CN@GO dispersiyonuna kalem grafit elektrot (KGE) daldırılıp CV tekniği ile elektrokimyasal modifikasyon uygulanarak elde edilen h-CN@GO@KGE, MLP tayini için elektrokimyasal sensör olarak kullanılmıştır.

Kompozit bileşiminin sensör duyarlılığı üzerindeki etkisini araştırmak için KGE yüzeyleri h-CN ve GO bileşenlerinin 15 farklı oranını içeren ile h-CN@GO ile modifiye edilip, elde edilen sensörlerin analitik performansları karşılaştırılmıştır. MLP tayininde uygulanan DPV yönteminin parametreleri optimize edilip, analitik yöntem validasyonu yapılmıştır. Valide edilen yöntem MLP içeren farmasötik preparattan (kapsülden) ve ilaç eklenmiş biyolojik materyallerden (yapay idrar ve yapay serumdan) MLP tayininde uygulanmıştır. Farmasötik preparattan ve yapay serumdan MLP tayini başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın sınırlılığı, biyolojik materyalden MLP analizi deneylerinde yapay idrar ve yapay seruma bilinen miktarda MLP eklenerek analizin gerçekleştirilmesidir. Hastaların MLP kullanması sonrasında, bir ön ilaç olan MLP biyotransformasyona uğramakta ve biyolojik sıvılarda aktif metabolitleri halinde bulunmaktadır (Komarov vd., 2023). Bu çalışmada geliştirilen yöntemle biyotransformasyona uğramamış olan MLP'nin tayini gerçekleştirilmiştir.

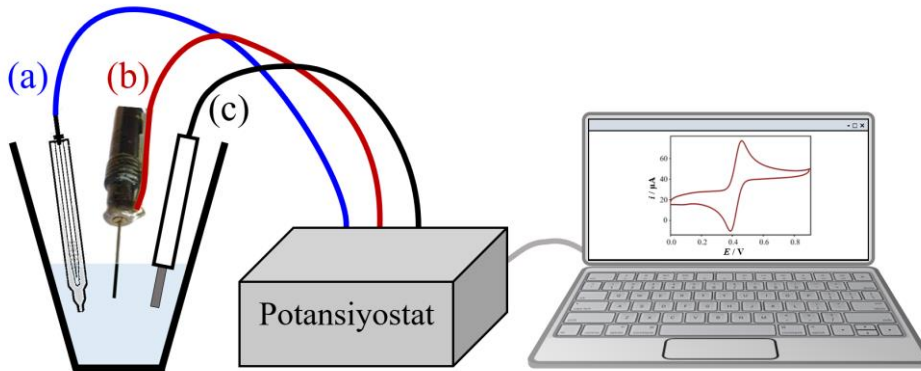
İKİNCİ BÖLÜM

KURAMSAL ÇERÇEVE/ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Kuramsal Çerçeve

Elektrokimyasal sensörlerin çalışma mekanizması, analitin sensör yüzeyinde oluşturduğu elektriksel sinyalin ölçümüne dayanır. Bu ölçüm potansiyometri, amperometri, voltametri, iletkenlik ve impedimetri gibi tekniklerle uygulanır (Bard vd., 2006).

Bu tez çalışmasında, elektrot yüzeyinin karakterizasyonunda impedimetri ve voltametri kullanılmış olup, miktar tayininde ise voltametri tekniği uygulanmıştır. Voltametri, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak akımın ölçümüne dayanır (Yılmaz, 2016). Voltametre cihazının elektronik parçalarının bulunduğu kısma potansiyostat denir. Potansiyostat ile bütünleşik veya ayrı parça halinde, bilgisayarla bağlantıyı sağlayan arayüz ünitesi de bulunur. Voltametrenin üçlü elektrot sisteminde potansiyostat, çalışma elektroduyla referans elektrot arasındaki potansiyel farkını kontrol ederken, aynı anda çalışma elektrodu ile karşıt elektrot arasından geçen akımı ölçer (Şekil 5) (Yılmaz, 2016). Çalışma elektrodundan akım geçişi, çözeltideki elektroaktif maddelerin yükseltgenmesi (oksidasyonu) veya indirgenmesi (redüksiyonu) sonucunda elektrot yüzeyine elektron transferi ile gerçekleşir (Bard vd., 2006). Voltametre cihazının bileşenleri Şekil 5'te görülmektedir.

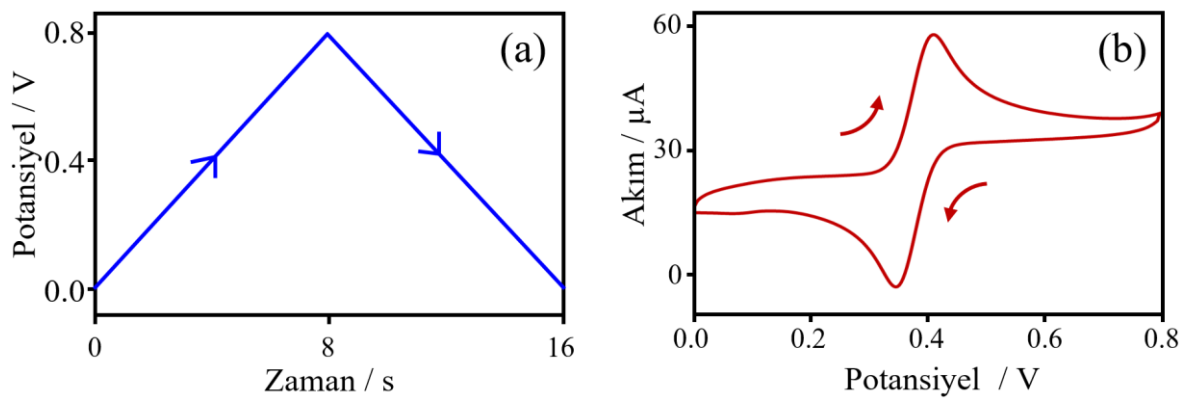


Şekil 5. Voltametre cihazının bileşenlerinin şeması: Referans elektrot (a), çalışma elektrodu (b) ve karşıt elektrot (c).

Voltametrik yöntemlerle kantitatif analiz yapılırken ölçülen akım miktarının analit derişimine bağlı olması istenir ve bu tür akıma *Faradayik* akım denir (Bard vd., 2006). Ancak elektrot yüzeyinde indirgenme ve yükseltgenmeden başka, adsorpsiyon ve desorpsiyon gibi olaylar da gerçekleşir ve bunun sonucunda analit derişimine doğrudan bağlı olmayan *non-Faradayik* akım da gözlenebilir (Bard vd., 2006). Elektrot yüzeyindeki elektron alış-verişini kolaylaştırmak amacıyla, elektrot yüzeyi uygun bir materyal ile modifiye edilebilir (Bard vd., 2006). Bununla birlikte, deneysel koşulların optimizasyonu yapılarak analitik sinyalde iyileşme sağlanabilir.

Bu çalışmada geliştirilen sensörün elektrokimyasal özellikleri CV, DPV ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EİS) teknikleriyle incelenmiştir. Sensör modifikasyonu, karakterizasyon ve akım türünün incelenmesi için CV tekniği; elektrot yüzeyindeki yük aktarım direncini ölçmek için EİS; MLP miktar tayini için DPV tekniği uygulanmıştır.

CV tekniğine örnek olarak verilen Şekil 6 (a)'da görüldüğü gibi, başlangıçta 0 V olan potansiyel, 0,8 V yönünde doğrusal olarak artırılmıştır. Potansiyel 0,8 V'a ulaştıktan sonra, 0 V'a doğru azaltılmıştır. Bu sırada potansiyele karşı ölçülen akım değerleri grafiğe geçirilerek voltamogram elde edilmiştir (Şekil 6 b). Bu örnekte 8 saniyede 0,8 V potansiyel taraması yapıldığından, tarama hızı $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ 'dir.



Şekil 6. CV tekniğinde uygulanan potansiyelin zamanla değişimi (a) ve elde edilen voltamogram (b).

CV tekniği elektrot tepkimesinin tersinirliğinin, akım türünün, elektroaktif yüzey alanının, elektrot reaksiyon mekanizmasının ve elektrokimyasal reaksiyonda aktarılan elektron ve proton sayısının belirlenmesi amaçlarıyla uygulanmıştır. Ayrıca sensör modifikasyonu için uygulanan CV modifikasyon işleminde art arda kaç döngü yapıldığında sensörün en yüksek performansı gösterdiği araştırılarak, elde edilen sonuçlar tezin dördüncü bölümünde tartışılmıştır.

EİS, zelti-elektrot arayüzündeki temel redoks olaylarını incelemek için kullanılan elektrokimyasal tekniklerden biridir (Bard vd., 2006). EİS, bu çalışmada modifiye edilen elektrot yüzeyinin yük aktarım direncinin ve kapasitif özelliklerinin ölçümünde kullanılmıştır. Nanomalzemeler dahil olmak üzere çeşitli materyaller ile elektrot yüzeyinin modifiye edilmesi sayesinde, elektrot yük aktarım direncinde düşme, iletkenlikte artış ve kapasitif akımın düşmesine bağlı olarak analit konsantrasyonu ile ilişkili olan faradayik akımın daha yüksek duyarlılıkla ölçülmesi sağlanmıştır.

DPV l elektrot sistemi içeren elektrokimyasal bir hücrede miktar tayini için uygulanan temel elektrokimyasal tekniklerden biridir. DPV’de faradayik akımın en yüksek ve kapasitif akımın en düşük olduğu anda ölçümler yapılarak, sinyal-gürültü oranında artış ve bu sayede daha yüksek duyarlılık elde edilir (Ozkan-Ariksoysal, 2022). Bu yöntemde, uygulanan her pulsun başında ve sonunda ölçülen akım farkı (Δi), doğrusal olarak artan potansiyelin bir fonksiyonu olarak grafiğe geçirilir (Yılmaz, 2016). Ortaya çıkan diferansiyel eğride yükseltgenme veya indirgenmenin gerçekleştiği bölgeler pik biçimindedir ve pik ykseklিđi analit konsantrasyonu ile orantılıdır (Ozkan-Ariksoysal, 2022).

2.2. nceki alışmalar

2.2.1. MLP Analiz Yöntemleri

MLP molekülü 2019 yılında keşfedilmiştir (Painter vd., 2019). MLP’nin COVID-19 tedavisinde kullanımı için acil kullanım onayı FDA tarafından 2021 yılında verilmiştir (FDA, 2021). Farmasötik preparatlardan ve biyolojik numunelerden MLP tayini için analitik yöntemler 2021 yılından itibaren literatürde yayımlanmaya başlamış olup, her yıl bu konudaki yayın sayısı artmaktadır.

Tandem kütle spektrometrelili sıvı kromatografisi (LC-MS/MS) ile serumda ve biyolojik sıvılarda MLP'nin biyolojik ortamdaki aktif formu olan N⁴-hidroksisitidin ve metaboliti olan N⁴-hidroksisitidin trifosfatın tayini gerçekleştirilmiştir (Parsons vd., 2021). Bu yöntemde N⁴-hidroksisitidin için doğrusal çalışma aralığının 1-5000 ng mL⁻¹ olduğu bildirilmiştir (Parsons vd., 2021). LC-MS/MS yöntemi çok yüksek maliyetlidir ancak, sahip olduğu yüksek ayırma gücü, doğruluğu, kesinliği ve duyarlılığı gibi özellikleri klinik çalışmalarda MLP'nin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin aydınlatılması açısından önemlidir. LC-MS/MS yöntemiyle yapılan diğer bir çalışmada, MLP ve metabolitinin serum ve tükürükten tayininde 2,5-5000 ng mL⁻¹ doğrusal çalışma aralığı bildirilmiştir (Amara vd., 2021). Kobay (rat) serumunda MLP tayini için geliştirilen diğer bir LC-MS/MS yönteminde 12,50–100 ng/mL doğrusallık aralığı kaydedilmiştir (Reddy ve Haque, 2022).

Ultraviyole - görünür bölge (UV-GB) dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle farmasötik preparattan ve hammaddeden MLP tayini 0,2-80,0 µg mL⁻¹ doğrusallık aralığında bildirilmiştir (Annadi vd., 2022). UV-GB dedektörlü ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC) yöntemiyle hammadde ve farmasötik preparatlarda stabilite çalışmalarında kullanmak üzere MLP tayini için 50-150 µg mL⁻¹ doğrusallık aralığı bildirilmiştir (Masipogu vd., 2022). Diğer bir HPLC/UV-GB tekniği ile 10-30 µg mL⁻¹ çalışma aralığına ulaşılmıştır (Ravi vd., 2022).

Floresan poliamin kuantum noktaları kullanılarak spektrofotometrik yöntemle 2-70 ng mL⁻¹ doğrusallık aralığında MLP tayini bildirilmiştir (Salman vd., 2022). İnce tabaka kromatografisi - spektrofotometrik renk şiddeti ölçümü yöntemiyle 3,75-100 µg mL⁻¹ MLP doğrusal çalışma aralığı elde edilmiştir (Saraya vd., 2022).

MLP'nin elektrokimyasal olarak tayinine ilişkin yayımlanan ilk yöntemde, elektrokimyasal olarak indirgenmiş GO ile modifiye edilmiş GCE kullanılarak gözlenebilme sınırı (DL) 0,03 µM ve doğrusal çalışma aralığı 0,09-4,57 µM olarak bulunmuştur (Kablan vd., 2022).

Metal-organik çerçeve ve iletken polimer kompoziti olan “Cu₃(1,3,5-benzen trikarboksilat)₂ + etilen glikol poli(3,4-etilendioksitiyofen) / polistiren sülfonat” ile GCE

yüzeyi modifiye edilerek MLP tayininin 0,1 - 63,3 μM doğrusallık aralığında gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Erk vd., 2022). Karbon pasta elektrot, Fe_3O_4 magnetit nanopartikülleri ile modifiye edilerek, 0,25 ve 1500 μM çalışma aralığında (Vural vd., 2023), diğer bir çalışmada ise perde baskı elektrot yüzeyi rGO ile modifiye edilerek 0,152-18,272 μM aralığında (Nabil vd., 2023) MLP tayini gerçekleştirildiği belirtilmiştir.

MLP'nin çift sarmallı deoksiribonükleik asit (dsDNA) ile etkileşiminin DPV yöntemiyle incelendiği bildirilmiştir (Kucuk vd., 2024). MLP ile etkileştikten sonra, dsDNA'nın guanin yükseltgenme sinyallerinin azaldığı belirtilmiştir (Kucuk vd., 2024). Bununla birlikte MLP ve dsDNA'nın bağlanma sabitini, CV kullanılarak hesaplamışlardır (Kucuk vd., 2024).

GCE yüzeyine “polipirol-3-tienil boronik asit / MLP moleküler baskılı polimer” ile modifikasyonu uygulanarak MLP tayini $7,5 \times 10^{-6}$ - $2,5 \times 10^{-4}$ μM çalışma aralığında gerçekleştirilmiştir (Cetinkaya vd., 2024). Aynı çalışmada, guanin metakrilat/ MLP moleküler baskılı polimer ile de GCE modifikasyonu ile $7,5 \times 10^{-7}$ - $2,5 \times 10^{-5}$ μM aralığında MLP tayin edildiği bildirilmiştir (Cetinkaya vd., 2024).

Yalın KGE kullanılarak DPV yöntemiyle MLP tayini gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Karakaya ve Dilgin, 2024). Literatürdeki bu yöntemde yalın KGE, karbon pasta elektrot ve GCE kıyılanmış olup, KGE kullanıldığında MLP'nin yükseltgenme potansiyelinin azaldığı ve pik akımının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Karakaya ve Dilgin, 2024). Ayrıca KGE'nin, MLP oksidasyonu üzerinde dikkate değer bir elektrokataliz gösterdiği belirtilmiştir. MLP için çalışma aralığı 25 - 1000 nM olarak bildirilmiştir (Karakaya ve Dilgin, 2024).

2.2.2. CN, h-CN ve GO Hakkındaki Önceki Çalışmalar

CN türevleri, enerji depolama ve sürdürülebilir uygulamalar için potansiyel malzemeler olarak kabul edilen bir fonksiyonel malzeme sınıfıdır (Xavier ve Mathew, 2023). CN düşük maliyeti, yüksek yüzey alanı (Sreenivasulu vd., 2024a), bol miktarda bulunan üre gibi düşük maliyetli başlangıç maddelerinden kolayca elde edilebilmesi (Sreenivasulu vd., 2024a), hızlı elektron transferi sağlaması, konjuge yapısında analitler ile etkileşime olanak

sağlayan fonksiyonel gruplar içermesi, metal içermemesi, biyoyumlu olması ve katalitik aktivitesi gibi çeşitli özellikleri sayesinde son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Sreenivasulu vd., 2024a).

CN türevlerinin bant aralığı yaklaşık 2,7 eV olduğundan 460 nm'den küçük dalgaboyundaki ışık ile fotokataliz uygulamalarında da kullanılmaktadır (Zhu vd., 2014). Ayrıca CN bazlı fotokatalizörler kullanılarak virüslerin fotokatalitik inaktivasyonu ve virosidal etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Hasiya vd., 2021). Görünür ışık altında fotokatalitik dezenfeksiyon yoluyla GO@CN kompozitinin antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir (L. Sun vd., 2017).

Hidrojen peroksitin enzimatik olmayan elektrokimyasal tespiti için karbon kumaştan üretilen elektrot Al₂O₃-CN ile modifiye edilerek sensör geliştirilmiştir (Mohammad ve Zamzami, 2023). Oksikodon tayininde kullanmak üzere mezogözenekli CN ile azot katkılanmış katmanlı karbon nanoyapıları ve altın nanopartiküllerinden oluşan kompozit dayalı elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir (Ghalkhani vd., 2024).

Bal peteği benzeri üç boyutlu yapıya sahip fosfor ve kükürt heteroatomları katkılı CN yapısı kullanılarak biyolojik sıvılardan dopamin tayini için perde baskılı elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir (Emran vd., 2024).

GCE yüzeyi CN, karbon nanotüpler ve GO hibrit materyali ile modifiye edilerek askorbik asit, dopamin ve ürik asidin eş zamanlı tayininde elektrokimyasal sensör olarak kullanılmıştır (Wang vd., 2022).

Antiviral ilaç etkin maddesi olan asiklovirin tayini, CN tabanlı elektrokimyasal sensörler ile gerçekleştirilmiş olup, 3,52 nM gibi oldukça düşük bir DL bildirilmiştir (Sreenivasulu vd., 2024b). CN'nin sensöre asiklovire karşı yüksek duyarlılık sağladığı bildirilmiştir (Sreenivasulu vd., 2024b).

Su örneklerinden toksik özelliğe sahip bentazon tayini için kare dalga anodik sıyırma voltametri yöntemi ile CN kullanılarak karbon pasta elektrot bazı elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir (Marahel vd., 2022).

CN yapısının kuantum nokta formu elde edilerek, moleküler baskılı bir asetaminofen sensörü geliştirilmiştir (Medetalibeyoğlu, 2021). CN kuantum noktaları elde etmek için, CN bulk halinde sentezlendikten sonra $H_2SO_4:HNO_3$ (1:1, v:v) ile 200 °C'de karıştırılmıştır.

Düşük konsantrasyonlarda bile hem insanlar hem de ekosistem üzerinde olumsuz etkilere yol açan, endokrin sistemini bozma potansiyeline sahip bir steroid hormon olan 17 β -estradiolün voltametrik tayini için CN ve altın nanopartikülleri ile modifiye edilen elektrokimyasal sensörün geliştirilmiştir (Ma vd., 2024).

CN, literatürdeki bu çalışmalarda belirtilen üstün fonksiyonel özelliklere sahip olmakla birlikte, işlem görmemiş bulk formdaki CN'nin sulu çözeltilerdeki dispersiyon yeteneği zayıftır (Kumru vd., 2017). CN'nin dispersiyon kabiliyetini iyileştirmek için literatürde çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Örneğin, hidrofilik veya hidrofobik olarak aşılannış CN sentezlemek için bildirilirken bir yöntemde, CN'nin istenen fonksiyonel özelliklerini korurken, dispersiyon yeteneğini iyileştirmek için yüzeyine aşılama yapmak için düşük polimerizasyon eğilimine sahip fonksiyonel olefinik moleküller kullanılmıştır (Kumru vd., 2017).

CN'nin özelliklerini iyileştirmek için uygulanan diğer bir yöntemde, H_2O_2 'nin daha verimli fotokatalitik üretimi için hidroksil fonksiyonel yüzeye sahip CN kullanılmıştır (Chen vd., 2023). Diğer bir çalışmada, CN yüzeyinin hidroksilasyonu H_2O_2 kullanılarak hidrotermal yöntemle gerçekleştirilmiş ve bu işlemin fotoelektrokimyasal özellikleri iyileştirdiği bildirilmiştir (S. Liu vd., 2016).

CN yüzeyinin -OH fonksiyonel grupları ile zenginleştirilerek, sudan dikuat dibromür (herbisit) kalıntısının yüksek verimle uzaklaştırılmasında kullanıldığı bildirilmiştir (Liang vd., 2021).

Tez çalışmasında CN hidroksilasyonu yapılarak h-CN eldesi için uygulanan, Zheng vd. (2016) tarafından bildirilen yöntemde CN ve H_2O_2 karışımı ultrasonik banyoda karıştırılarak h-CN elde edilmiş ve rodamin B'nin giderilmesi için yüksek fotokatalitik performans gösterdiği bildirilmiştir (Zheng vd., 2016).

CN, düşük maliyeti, sentez kolaylığı, yüksek elektron transfer hızı, yüzeyinde çok sayıda fonksiyonel grup bulunması, gözenekli yapısı ve yüksek adsorpsiyon yeteneği gibi üstün özellikleri nedeniyle kataliz, elektrokimyasal sensörler, biyosensörler, biyomedikal görüntüleme ve enerjiyle ilgili geniş uygulama alanlarına sahip, iki boyutlu (2D) karbon nanomateryaldir (Emre vd., 2025; Vinoth vd., 2021). Bu özellikler nedeniyle son yıllarda elektrokimyasal sensör çalışmalarında tercih edilen malzemeler arasındadır (Emre vd., 2025; Kamble vd., 2024).

Triazin ünitelerinden oluşan CN çerçevesinin, analitlerle elektrostatik ve π - π etkileşimleri sağladığı ve elektrot duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir (Umapathi vd., 2022). Bu nedenle, CN bazlı malzemeler biyomoleküllerin, ilaç moleküllerinin, organik kirleticilerin, pestisitlerin, ağır metal iyonlarının, bakterilerin ve virüslerin elektrokimyasal tespiti için elektrot değiştiriciler olarak kullanılır (Kamble vd., 2024). Bununla birlikte, CN'nin elektrokimyasal sensör uygulamalarındaki dezavantajlarından biri düşük iletkenliğidir (Emre vd., 2025; Hayat vd., 2022). CN'nin iletkenliğini artırmak ve elektrokimyasal özelliklerini iyileştirmek için çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bunlar arasında, çeşitli karbon temelli malzemeler ve metal/metal oksit nanopartiküller ile CN kompozitlerinin hazırlanması tercih edilen yöntemlerdir (Emre vd., 2025; Umapathi vd., 2022).

CN ve GO bileşenlerinin uygun bir oranda birleştirmesiyle, h-CN ve GO'nun bireysel bileşenlerine kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olan ve daha düşük maliyetli fonksiyonel elektrot malzemelerinin hazırlanmasını sağlamıştır (Emre vd., 2025).

Grafen temelli nanomateryaller, yüksek elektriksel iletkenlikleri, üstün termal, optik ve mekanik yeteneklerinin yanı sıra yüksek yüzey alanlarına sahip olmaları nedeniyle son yılların en çok tercih edilen malzemeleridir (Worku ve Ayele, 2023). Grafen temelli nanomateryaller, sensör modifikasyonu (Qian vd., 2021; Yanik vd., 2023), biyokimyasal tanı amaçlı sensörler (Ozkan-Ariksoysal, 2022) ve enerji depolama teknikleri (Sathish vd., 2011; Y. Tian vd., 2021; Yang ve Gunasekaran, 2013) gibi çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

GO dispersiyonu GCE yüzeyine damlatılıp kurutularak, sonrasında CV uygulanmış ve MLP içeren numunelerde kare dalga voltametri (SWV) yöntemiyle MLP tayini gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Kablan vd., 2022). Bu yöntemde, uygulanan CV işlemi ile GO'nun elektrokimyasal olarak rGO'ya dönüşerek elektrot yüzeyinde biriktiği belirtilmiştir (Kablan vd., 2022). GO elektrot yüzeyinde indirgenerek rGO'ya dönüştüğünde, GO yapısındaki oksijenli fonksiyonel grup sayısında azalma gerçekleştiği bildirilmiştir (Yildiz vd., 2025). GO'nun hidroksil gibi oksijenli fonksiyonel gruplar içeren diğer 2D karbon nanomalzemelerle kompozitlerinin elde edilmesiyle, uygulama alanının genişletildiği belirtilmiştir (Svoboda vd., 2019).

GO tek başına veya kompozitleri halinde naproksen (Qian vd., 2020), izoniyazid (Qian vd., 2021), mitomisin C (Yanik vd., 2023), favipiravir (Bouali vd., 2023) ve diğer birçok ilaç etkin maddesinin tayininde voltametrik sensör modifikasyonunda kullanılmıştır.

Literatürde h-CN@GO nanokompozitinin sentezine ve karakterizasyonuna ilişkin olarak, tez konusundan üretilen yayın (Emre vd., 2025) haricinde başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ/MATERYAL YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Nanokompozit bileşenlerinin sentezinde ve elektrokimyasal çalışmalarda, Kimya Bölümü Elektroanalitik Kimya ve Makromoleküler Araştırma Laboratuvarlarında mevcut olan kimyasallar kullanılmıştır. HCl (%37), asetik asit (%96), NaOH anhidrit (\geq %98), H₂SO₄ (%98), H₃PO₄ (\geq %85), KMnO₄ (\geq %99,0), grafit tozu (\geq %99; 325 μ m partikül boyutlu pullar), Na₂HPO₄ (\geq %99), NaH₂PO₄·2H₂O (\geq %99), K₃[Fe(CN)₆] (\geq %99), CaCl₂ (\geq %99), MgCl₂ (\geq %98), KCl (\geq %99), NaCl (\geq %99), D(+)-glikoz (\geq %99,5), etanol (\geq %99,5) ve metanol (\geq %99,8) *Sigma-Aldrich*; üre (ekstra saf) *Tekkim*; MLP (\geq %99) etkin maddesi ve müstahzarı Covinavir 200 mg kapsül, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketinden temin edilmiştir. Temin edilen kimyasallar, ekstra saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Kimya Bölümü Elektroanalitik Kimya ve Makromoleküler Araştırma Laboratuvarlarında mevcut olan cihazlar kullanılmıştır. Kompozit sentezinde IKA C-MAG HS 7 termometreli manyetik karıştırıcı, Bandelin Sonorex marka ultrasonik banyo, pH ölçümleri için Adwa AD12 model pH metre ve kurutma işlemlerinde Memmert marka etüv kullanılmıştır.

Sentezlenen malzemelerin karakterizasyonunda Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarındaki Perkin Elmer Lambda 25 model UV-GB ve Perkin Elmer Spectrum 100 model *Fourier* dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektrometreleri kullanılmıştır.

X-ışını kırınımı (XRD) spektrumları için, Cu-K α ışın kaynaklı Bruker-AXS model difraktometre kullanılmıştır. X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) için monokromatik Al-K α ışın kaynaklı Thermo-Scientific K-Alpha model cihaz ve Casa-XPS yazılımı kullanılmıştır.

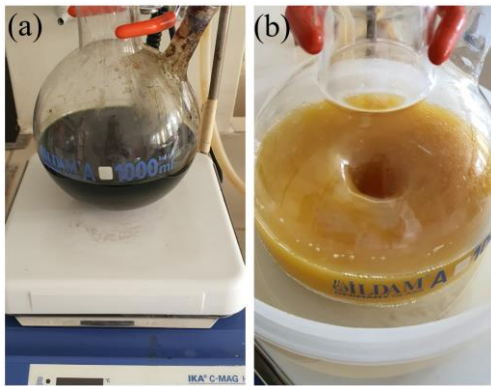
Nanokompozitin ve bileşenlerinin morfolojisini belirlemek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri, enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) ve element dağılım haritalama (EDS) teknikleri için Carl Zeiss 300VP model cihaz kullanılmıştır. Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüleme için Tecnai G2 Spirit Biotwin model cihaz kullanılmıştır.

Elektriksel direnç ve iletkenlik ölçümleri için manuel hidrolik pres, kalıp seti ve dört nokta prob sistemine sahip Keithley 2400 model cihaz kullanılmıştır.

Elektrokimyasal çalışmalarda (CV ve DPV tekniklerinde) Metrohm 757 VA model potansiyostat kullanılmıştır. EİS ile yük transfer direnci (R_{ct}) ölçümleri Autolab PGSTAT-30 model potansiyostat ve Ivium v4 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. CN, h-CN, GO Bileşenlerinin ve h-CN@GO Kompozitlerinin Sentezi

GO, *Intermediate Hummer* yöntemi ile sentezlenmiştir (Yadav ve Lochab, 2019). Bunun için derişik $H_2SO_4:H_3PO_4$ (8:1, h:h) karışımına 1,0 g grafit tozu ilave edilmiştir. Daha sonra, bu karışım kuvvetlice karıştırılırken üzerine yavaşça 6,0 g $KMnO_4$ ilave edilmiştir ve $50^\circ C$ 'de 12 saat boyunca karıştırılmıştır. Ortam sıcaklığına soğutulduktan sonra, üzerine yavaşça oksidan çözeltisi (buz banyosunda 3 mL %30 H_2O_2 ve 250 mL soğuk su karışımı) ilave edilmiştir. Reaksiyon çözeltisinin rengi, oksidan eklenir eklenmez koyu kahverenginden sarıya dönmüştür (*Şekil 7*).



Şekil 7. GO sentezinde yükseltgeyici ilavesinden önceki (a) ve sonraki (b) basamakların görselleri.

Daha sonra santrifüj uygulanarak çökeltiler deiyonize suyla yıkanmıştır. Yıkama ve santrifüjleme işlemi pH 7'ye ulaşana kadar tekrarlanmıştır. Elde edilen ürün 50 °C etüvde 12 saat kurutulmuştur.

Gözenekli yapıda CN sentezi için, 400 mL beher içerisine konulan 200 mL etanolde 10 g üre eklenmiştir. Isıtıcıly manyetik karıştırıcıda kuvvetlice karıştırılarak kaynama noktasına kadar ısıtılarak ürenin tamamen çözünmesi beklenmiştir. Etanolde çözünen üre 110°C'de kurutularak kar benzeri ince üre kristalleri elde edilmiştir. Porselen krozelerin 1/3 hacmi üre kristalleri ile doldurularak kapakları kapatılmıştır. Krozeler kül fırınına alınıp, 20 °C/ dakika hızda ısıtılarak 2 saat boyunca 550° C'de kalsine edilmiştir (C. Sun vd., 2021).

CN hidroksilasyonu için, 200 mg CN tartılıp 30 mL %30 H₂O₂ ile karıştırılmıştır. Elde edilen karışım 1 saat boyunca ultrasonik banyoda karıştırılmıştır. Deiyonize su ile yıkandıktan sonra elde edilen h-CN 50 °C'de 12 saat kurutulmuştur (Zheng vd., 2016).

h-CN@GO kompozitleri ultrasonik banyoda 35 kHz sabit frekans altında sonokimyasal yöntemle hazırlanmıştır (Vivekanandan vd., 2020). 30:70 bileşim oranına sahip h-CN@GO kompoziti hazırlamak için, 30 mL etanolde 30 mg h-CN ve 30 mL etanolde 70 mg GO'nun ayrı ayrı dispersiyonları hazırlanmıştır. Bu dispersiyonlar 1 saat boyunca sonikasyona tabi tutulmuştur. Daha sonra, dispersiyonlar karıştırılıp 1 saat daha sonikasyon uygulanmıştır. Elde edilen h-CN@GO 50 °C'de 12 saat kurutulmuştur. Farklı oranlardaki kompozitler de aynı koşullarda, farklı miktarlardaki h-CN ve GO ile hazırlanmıştır.

3.4. Kalem Grafit Elektrot (KGE) Yüzey Modifikasyonu

KGE olarak 0,5 mm çaplı Tombow 2B marka kurşun kalem uçları kullanılmıştır. Modifikasyon işleminde KGE tutucu olarak, aynı anda 15 adete kadar istenen sayıda KGE takılabilen çoklu elektrot tutucu üretilmiştir. Bunun için, yerel bir elektronik malzeme tedarikçisinden temin edilen Arduino breadboard adındaki devre tahtasının 5 yuvalı 3 sırası kesilmiştir. Su arıtmada kullanılan 6 mm çaplı plastik hortumdan 10 cm uzunlukta kesilmiştir. Tek ucu kısaçlı (krokodil) elektrot kablosunun serbest ucu hortumun içinden geçirilip ve kablonun ucuna 5x3 sıralı devre tahtası lehimlenmiştir. Hortumun diğer ucundaki kablo düğümlenerek sabitlenmiştir. Elde edilen çoklu KGE tutucu kullanılarak,

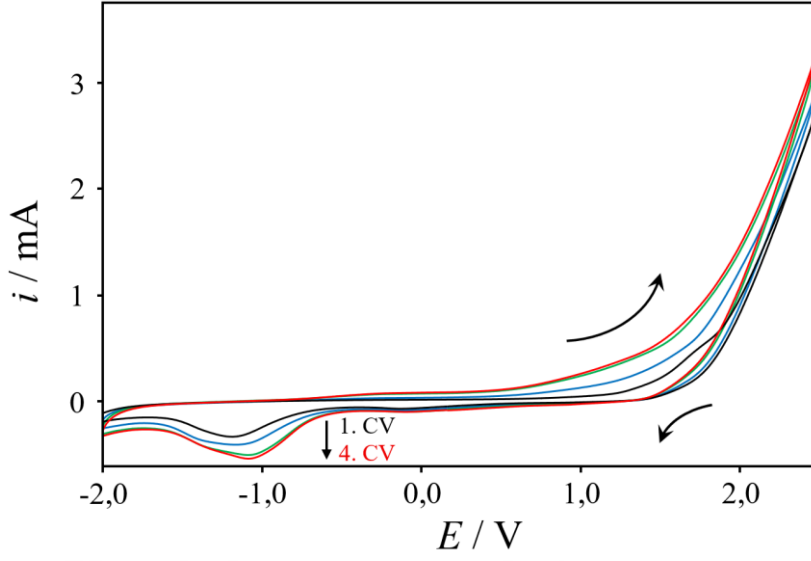
gün içinde tekrarlı analizlerde kullanmak üzere 15 adete kadar KGE aynı anda modifiye edilmiştir. Çoklu KGE tutucunun görselleri Şekil 8’de verilmiştir (Emre vd., 2025).



Şekil 8. Çoklu KGE tutucunun 10 adet KGE takılan (a) ve 6 adet KGE takılarak modifikasyon uygulanan (b) görselleri.

Şekil 8 (b)’de görüldüğü gibi, KGE’lerin modifikasyon uygulanan kısımlarında renk koyulaşması gözlenmiştir. GO’nun elektrot yüzeyinde birikmesi, literatürde bildirilen yöntemle elektrokimyasal indirgeme işlemiyle gerçekleştirilmiştir (Kablan vd., 2022; Zhou vd., 2022). Kompozit malzeme de elektrot yüzeyine benzer bir yolla biriktirilmiştir. KGE yüzeyi iki adımda modifiye edilmiştir. Modifikasyon için kullanılan maddelerin stok dispersiyonları 1:1 (h:h) metanol: su karışımında $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ derişimde hazırlanarak ultrasonik banyoda 10 dakika disperse edilmiştir. Dispersiyon stokları buzdolabında saklanıp her kullanımdan önce tekrar 30 saniye sonikasyon uygulanmıştır.

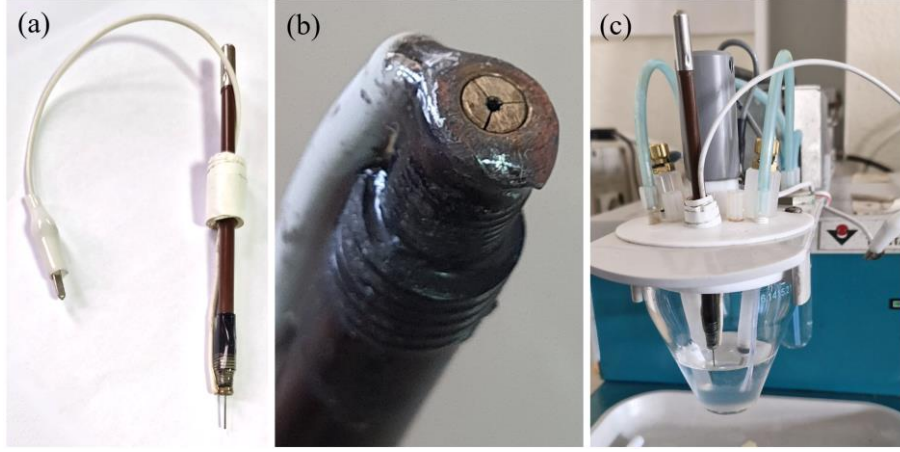
KGE yüzeyinin modifikasyon işleminde voltametre cihazının hücresine $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ h-CN@GO dispersiyonundan $200 \mu\text{L}$ konularak ve üzerine destek elektroliti eklenip 10 mL’ye tamamlanmıştır. Voltametrenin karıştırıcısı ile 2000 rpm devirde 60 saniye karıştırılmıştır. Karıştırma sırasında hücreden argon gazı (%99) geçirilmiştir. $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) derişiminde h-CN@GO içeren elektrokimyasal hücrenin içine KGE’ler 0,5 cm daldırılmıştır. Tarama hızı $150 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ ayarlanarak -2,0 V’tan +2,5 V’a doğru 4 döngü CV alınarak KGE modifikasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. CV tekniğiyle KGE yüzeyinin h-CN@GO ile modifikasyonuna ilişkin voltamogramlar (0,1 M -2,0 ile +2,5 V potansiyel aralığında $150 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ tarama hızında 4 döngü alınmıştır).

Modifikasyon işlemi sırasında alınan voltamogramda -1 V yakınlarında bir indirgenme piki gözlenmiştir. Bu pik, literatürde belirtilen GO'nun rGO'ya indirgenme piki ile uyumludur (Kablan vd., 2022). Döngü sayısı arttıkça GO indirgenme pikinin şiddeti artmıştır. Ancak 3. döngüden sonra muhtemelen elektrot yüzeyinde GO'nun indirgenebileceği elektroaktif bölgelerin doygunluğa ulaşmasına bağlı olarak pik şiddetinde fazla artış gözlenmemiştir. Buna göre optimum döngü sayısı 4 olarak belirlenmiştir. Şekil 9'da verilen voltamogram, modifikasyon işleminin başarılı olduğunu desteklemiştir.

DPV ölçümlerinde bir adet KGE'nin voltametreye bağlanması için Rotring marka kalem ucunun iç mekanizması kullanılmıştır. Elektrot kablosu kalem ucunu tutan mekanizmaya lehirlenerek metal aksamın dış yüzeyi çift bileşenli epoksi yapıştırıcı ile kaplanmıştır (Şekil 10).



Şekil 10. KGE'nin uzaktan (a), yakından (b) ve voltametrede (c) çekilen görseller.

3.5. Karakterizasyon Teknikleri

Sentezlenen CN, h-CN, GO bileşenlerinin ve h-CN@GO kompozitlerinin karakterizasyonu için ultraviyole – görünür bölge (UV-GB), FTIR, XRD, XPS spektrumları, SEM görüntüleri, EDX / EDS analizleri, TEM görüntüleri, elektriksel direnç ve iletkenlik ölçümleri alınmıştır. Ayrıca modifiye elektrot yüzeyinin karakterizasyonu için bu tekniklere ek olarak CV ve EİS gibi elektrokimyasal tekniklerden yararlanılmıştır.

UV-GB absorbans spektroskopisi ile numunedeki bileşiklerin yapıları hakkında bilgiler sağlanmıştır. UV-GB spektrumlarının alınması için h-CN, GO ve h-CN@GO örnekleri suda disperse edilerek 200-800 nm dalgaboyu aralığında ve $1 \text{ nm} \cdot \text{s}^{-1}$ dalgaboyu tarama hızında spektrumları alınmıştır. Elde edilen spektrumlar literatürle kıyaslanmıştır. Ayrıca malzemelerin optik bant aralıkları *Tauc* eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır (de Lima vd., 2020; Tauc, 1968; Tauc vd., 1966).

FTIR spektroskopisi ile numunelerin fonksiyonel grupları ve bağları hakkında bilgi edinilmiştir. FTIR spektrumları için toz haline getirilen ve kurutulan CN, h-CN, GO, h-CN@GO ve h-CN@GO@KGE numunelerinin $650 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ dalgasayısı aralığındaki % transmittans değerleri kaydedilmiştir. Elde edilen spektrumlar önceki çalışmalarla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

XRD spektrumları alınarak, numunenin kristalin yapısı ve bağları hakkında bilgi edinilmiştir. Elde edilen spektrumlar XRD kütüphanelerindeki ve literatürdekilerle karşılaştırılarak numunenin yapı aydınlatmasında kullanılmıştır. Çalışmalarda Cu-K α ışın kaynaklı XRD difraktometresi kullanılarak 5 – 35° aralığındaki 2θ değerlerinde CN, h-CN, GO ve h-CN@GO numunelerinin X-ışını kırınımları kaydedilmiştir.

XPS spektrumları numunenin temel yapısı ve kimyasal bağları hakkında bilgiler sağlamıştır. XPS spektrumlarının alınması için monokromatik Al-K α ışın kaynaklı XPS cihazı kullanılmıştır. h-CN@GO@KGE numunesinin 300 μm çapındaki bir bölgesinde odaklanan X-ışını demeti ile 1 eV basamaklarla 200 eV geçiş enerjisi kullanılarak 0-1200 eV bağlanma enerjisi aralığında XPS survey spektrumu alınmıştır. 0,1 eV basamaklarla 50 eV geçiş enerjisi kullanılarak C 1s için 280-292 eV, N 1s için 394-410 eV ve O 1s için 526-540 eV bağlanma enerjisi aralıklarındaki XPS spektrumları kaydedilmiştir.

SEM ile numunenin yüzey morfolojisi hakkında 50 nm – 2 μm aralığında detaylı görüntüler elde edilmiştir. SEM ile entegre olarak alınan enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) ve element dağılımı haritalama (EDS) teknikleri numunenin bulk formunda yüzeye yakın kısmındaki elementlerin neler olduğu ve yaklaşık elementel dağılımı hakkında bilgi vermiştir. EDX ve EDS tekniklerinde örneklem olarak seçilen dikdörtgen alanın bir kenarı yaklaşık 500 nm'dir. Bu kadar küçük bir alandan elde edilen elementel dağılım oranının, numunenin farklı bölgelerinde değişebileceği göz önünde bulundurulmuştur. SEM – EDX/ EDS teknikleriyle CN, h-CN, GO, h-CN@GO ve h-CN@GO@KGE numunelerinin yüzey morfolojileri ve yüzeydeki elementlerin dağılımı incelenmiştir.

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanılarak, SEM'e kıyasla numunenin daha derinine inen görüntüler elde edilmiştir. TEM görüntüleme için h-CN, GO ve h-CN@GO numuneleri metanol içinde sonikasyon ile disperse edilip, karbon grid üzerine damlatılıp kurutulmuştur. TEM görüntülerinde bileşenlerin ve kompozitin morfolojileri incelenerek kompozit oluşumu doğrulanmıştır.

Elektriksel direnç ve iletkenlik ölçümleri için, h-CN, GO, h-CN@GO numunelerinin her birinden 200 mg tartılıp, bir agat havan ve tokmak kullanılarak ince toz haline

getirilmiştir. Toz numuneler manuel hidrolik preste 15 mm çapındaki pelet kalıp setine yerleştirilerek 1 dakika boyunca 1000 kg/cm² basınç uygulanmıştır. Elde edilen pelet halindeki numunelerin elektriksel direnç ve iletkenlik ölçümleri için dört nokta prob cihazı kullanılmıştır.

3.6. Elektrokimyasal Yöntemler

CV ve DPV teknikleri için üç elektrotlu (KGE çalışma elektrodu, platin karşıt elektrot ve Ag/AgCl referans elektrotlu) potansiyostat kullanılmıştır. MLP CV ölçümleri 0 V ile +0,9 V potansiyel aralığında, 100 mV·s⁻¹ tarama hızında gerçekleştirilmiştir. MLP redoks mekanizmasının aydınlatılması için yapılan deneylerde 10 – 1000 mV·s⁻¹ CV tarama hızlarında voltamogramlar kaydedilmiştir. Elektrotların elektroaktif yüzey alanı (ESA) ölçümlerinde 1 mM K₃[Fe(CN)₆] içerisinde 10 – 1000 mV·s⁻¹ CV tarama hızlarında voltamogramlar kaydedilmiştir.

DPV ölçümleri 50 mV puls genliği, 0,04 s puls süresi, 0,009 V potansiyel basamağı, 0,04 s potansiyel adımı süresi, 10 mV potansiyel adımı ve 50 mV·s⁻¹ tarama hızında gerçekleştirilmiştir.

EİS çalışmaları, 100 mV·s⁻¹ tarama hızında 1 mM K₃[Fe(CN)₆] analit ve 100 mM KCl elektrolitte gerçekleştirilmiştir. Yük transferi direnci (R_{ct}) değerleri Ivium v4 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Eşdeğer devrenin EİS veri uyumu (*fitting*) korelasyonu Ivium v4 yazılımından elde edilen ki-kare (χ^2) değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir. χ^2 değerinin büyük olması durumunda deneysel EİS sonucu ile uygulanan *fitting* arasında kötü bir uyum olduğu, küçük olması ise iyi bir uyum olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (Lazanas ve Prodromidis, 2023).

Farmasötik preparattan analiz ve geri kazanım çalışmalarında MLP müstahzarı Covinavir 200 mg kapsül (Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.) kullanılmıştır. 10 adet kapsülün içindeki toz halindeki ilacın toplam ağırlığı 2270 mg tartılmıştır. 1 kapsül içeriğinin ortalama ağırlığı 227 mg hesaplanmıştır. 1 kapsülde etikette belirtilen etkin madde miktarı 200 mg olduğundan, ilaç stok çözeltisinin MLP derişim hesabında tartılan miktar 227/200 = 1,135 katsayısı ile çarpılmıştır. Örneğin, 10 mL 10⁻² M ilaç stok çözeltisi hazırlanırken, MLP

molar kütle 329,31 g/mol olduğu dikkate alınarak, 10^{-2} mol/L \times 329,31 g/mol \times 0,01 L = 0.032931 g MLP \times 1,135 = 0.03738 g Covinavir kapsül tozu tartılarak 10 mL metanolde çözüldü. Farmasötik preparatın ve MLP etkin maddesinin metanol içerisinde hazırlanan çözeltileri 1'er mL hacimli porsiyonlara bölünerek kapaklı tüplerde -20 °C'de saklanmıştır.

Yapay serum çözeltisi 5 mM CaCl₂, 4,5 mM KCl, 1,6 mM MgCl₂, 4,7 mM glikoz, %0,1 insan serum albumini, 2,5 mM üre, ve 145 mM NaCl içerecek şekilde hazırlanmıştır (Özcan ve Sezgintürk, 2015).

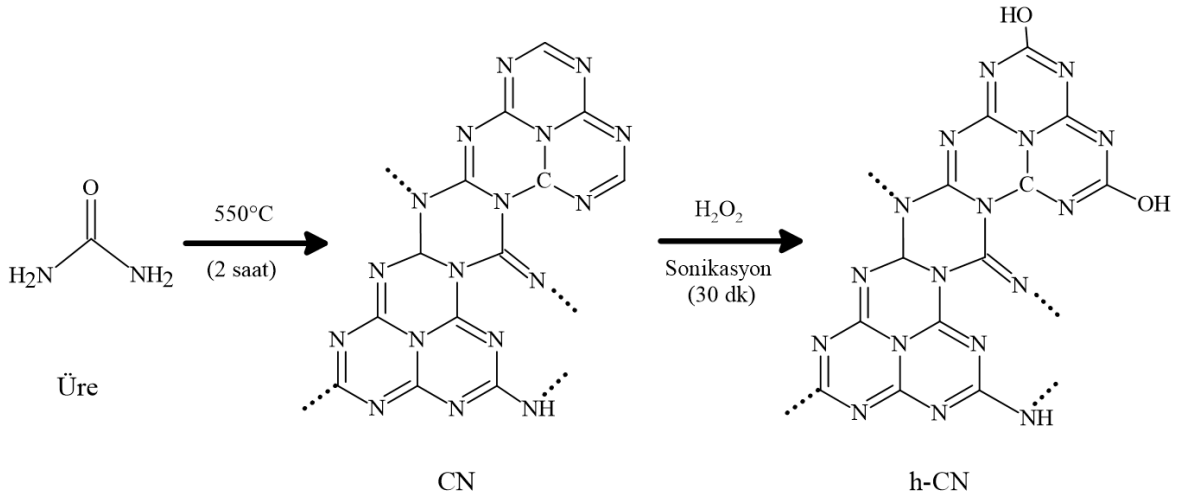


DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. CN, h-CN ve GO Bileşenlerinin Sentezi

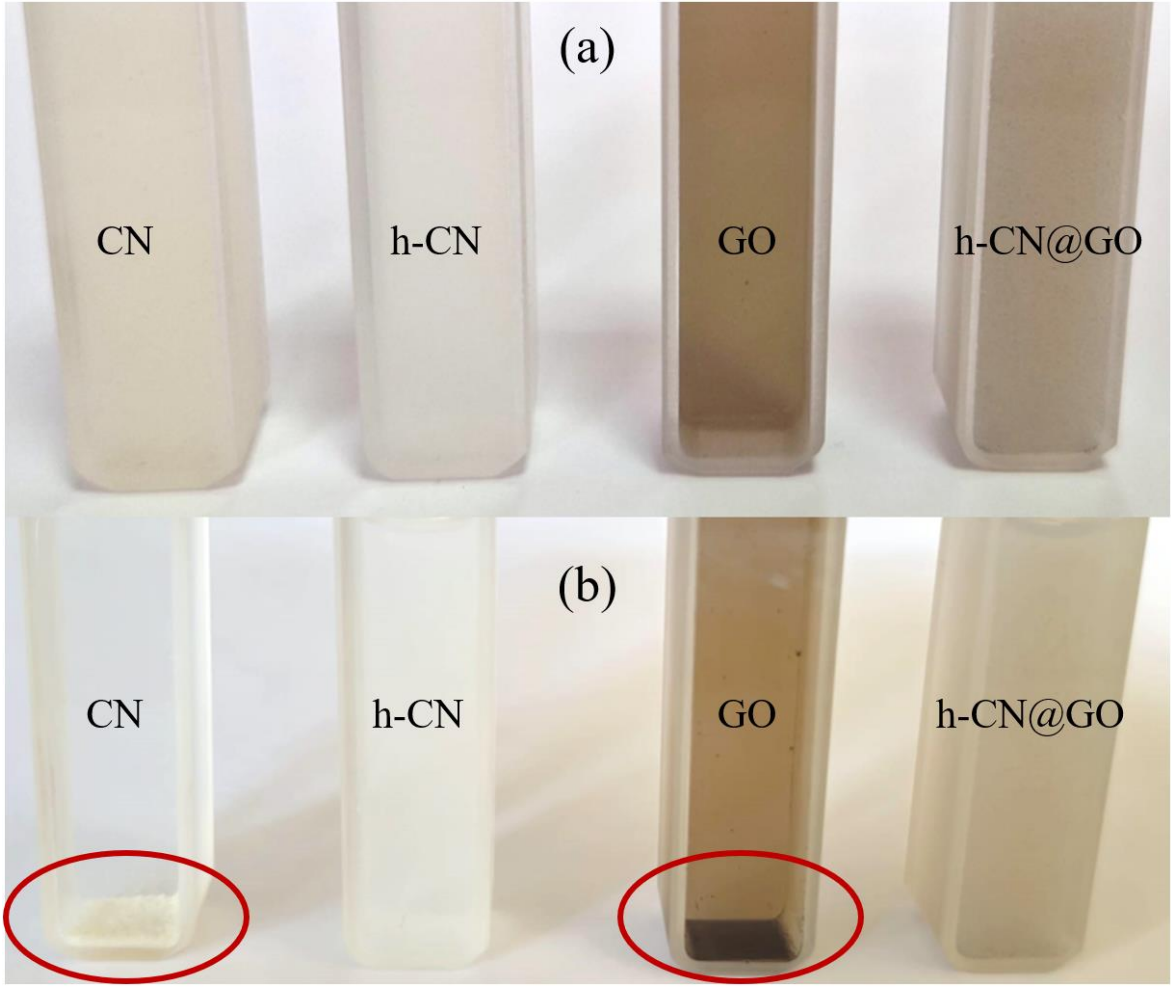
Tabaka üzerine tabaka morfolojisine sahip h-CN@GO kompozitleri dört reaksiyon adımında hazırlanmıştır. İlk olarak, kristalize ürenin termal polimerizasyonu ile gözenekli CN nanotabakaları elde edilmiştir (C. Sun vd., 2021) (Şekil 11).



Şekil 11. h-CN sentez şeması.

CN sentezi sırasında kullanılan başlangıç maddesi olan üre, yaklaşık 3 mm çaplı küresel granüller halindedir. Üre bu haliyle kullanıldığında elde edilen CN bulk yapıya sahiptir ve dispersiyon yeteneği zayıftır. Üre etanolde çözülüp kristallendirildiğinde, karbenzeri ince kristallere sahip bir toz elde edilmiştir. Böylece gözenekli yapılı ve kolay disperse olan CN elde edilmiştir (C. Sun vd., 2021).

İkinci aşamada, CN yüzeyi hidroksillenerek h-CN elde edilmiştir (Zheng vd., 2016). h-CN'nin CN'ye göre daha iyi disperse olduğu gözlenmiştir. CN ve GO'nun dispersiyon stabiliteeleri düşüktü. CN ve GO dispersiyonları sonikasyondan sonra opak görünümde iken, 1 saat bekleyince partikül çökmesine bağlı olarak berraklaşmıştır (Şekil 12) (Emre vd., 2025).



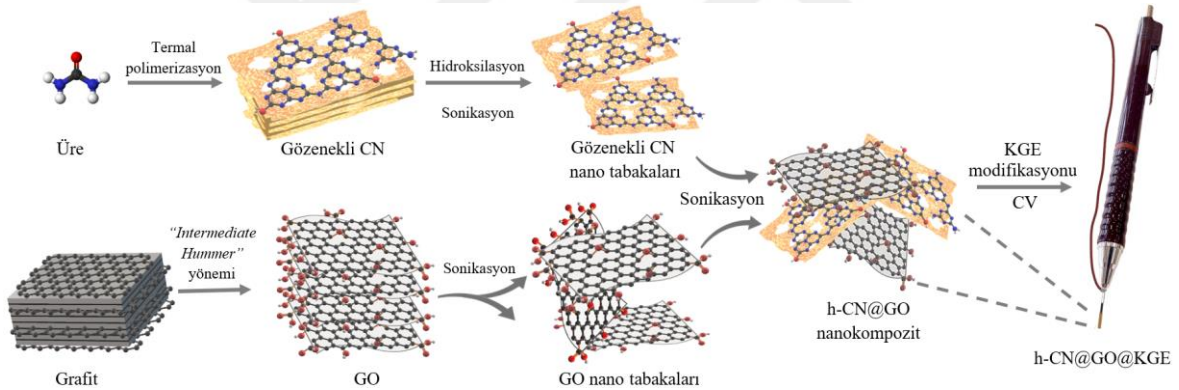
Şekil 12. Dispersiyonların sonikasyondan hemen sonra (a) ve 1 saat bekleddikten sonraki (b) görselleri.

Hidroksilasyon işlemi, CN'nin dispersiyon stabilitesini önemli ölçüde arttırmıştır. h-CN'nin yüksek dispersiyon stabilitesi, ultrasonikasyon yöntemiyle h-CN@GO nanokompozitlerinin daha homojen yapıda oluşmasında etkili olmuştur. Ayrıca, bu işlem kompozit malzemenin CN bileşeninin işlevselliğini daha da artırarak ve hedef analit ile etkileşimini kolaylaştırmıştır (Qian vd., 2020, 2021). Şekil 12'deki GO dispersiyonu bekletilince çökme gözlenmesine karşın, h-CN@GO kompozitinin h-CN gibi yüksek dispersiyon stabilitesine sahip olması, kompozit içindeki h-CN'nin GO'ya başarıyla entegre olarak kompozitin çökmesini engellediğini göstermiştir. Benzer şekilde, bu özellik elektrot modifikasyonu sırasında kompozitin çökmesini engelleyerek elektrot yüzeyinde birikmesini sağlanmıştır.

Üçüncü aşamada, ara (*intermediate*) *Hummer* yöntemiyle GO sentezi gerçekleştirilmiştir (Yadav ve Lochab, 2019). GO sentezinde fosforik asit ve sülfürik asit karışımı kullanıldığında, grafitin sp^2 karbon iskeletinde meydana gelen yapısal kusurların GO nanoyapılarında karboksil, epoksi ve hidroksil fonksiyonel gruplarınca daha zengin GO yapısı elde edildiği bildirilmiştir (Yadav ve Lochab, 2019). Bu fonksiyonel gruplara sahip GO sentezlenmesi, MLP oksidasyonunda daha yüksek sinyal veren bir sensör elde edilmesine katkı sağlamıştır.

4.2. h-CN@GO Kompozitinin Sentezi

Sentez işlemlerinin ardından h-CN ve GO bileşenleri basit bir sonokimyasal teknik kullanılarak birleştirilmiştir (Vivekanandan vd., 2020). Nanokompozitin sentez basamakları ve elektrot modifikasyonunun şeması Şekil 13'te verilmiştir (Emre vd., 2025).



Şekil 13. Malzemelerin sentez adımları ve elektrot modifikasyonu şeması.

4.3. Elektrot Modifikasyonu

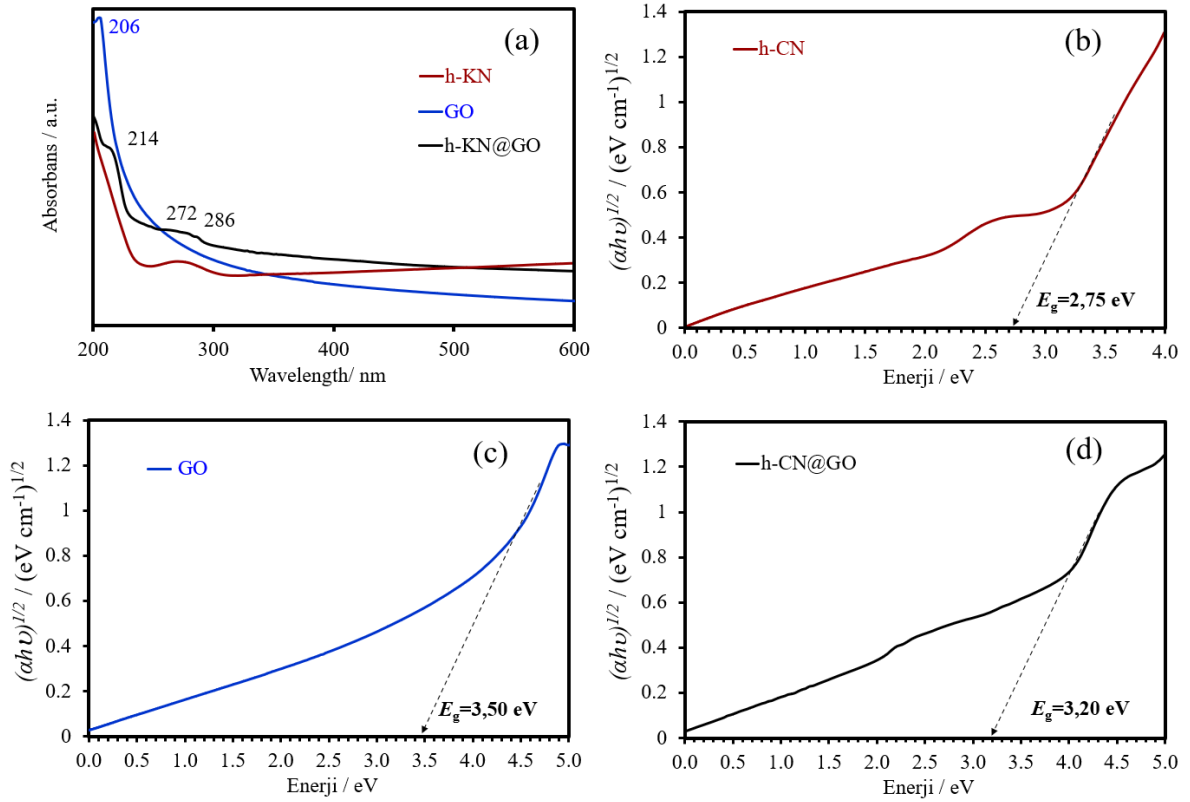
Hazırlanan h-CN@GO kompozitleri CV tekniği uygulanarak elektrokimyasal yöntemle KGE yüzeyinde biriktirilmiştir.

Nanokompozitin bileşenlerinin hangi oranda birleştirileceğine karar vermek amacıyla farklı oranlardaki h-CN ve GO kullanılarak MLP tayininde elde edilen pik akımları kıyaslanmıştır. Bunun için h-CN:GO bileşenlerinin 100:0, 97:3, 95:5, 90:10, 80:20, 70:30,

60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90, 5:95, 3:97 ve 0:100 ağırlıkça % oranlarını içeren nanokompozitler hazırlanarak elektrot modifikasyonunda kullanılmıştır.

4.4. Bileşenler ve Kompozitin Karakterizasyonu

h-CN, GO ve h-CN@GO numunelerinin UV-GB spektrumları ve optik bant boşlukları gösteren *Tauc* grafikleri Şekil 14'te verilmiştir (Emre vd., 2025).



Şekil 14. h-CN, GO ve h-CN@GO'nun UV-GB spektrumları (a) ve Tauc grafikleri (b-d).

GO UV-GB spektrumunda 206 nm'de ($\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri) maksimum absorpsiyon ve 300 nm civarında ($n \rightarrow \pi^*$ geçişleri) zayıf bir omuz gözlenmiştir (de Lima vd., 2020).

h-CN spektrumunda, triazin sisteminin $\pi-\pi^*$ geçişleri nedeniyle 272 nm'de bir absorpsiyon piki görülmüştür (Chidhambaram ve Ravichandran, 2017).

Kompozitte, 214, 272 ve 286 nm'de her bir bileşene ait absorpsiyonlar kaydedilmiştir. Bununla birlikte, kompozitin hem absorpsiyon piklerinin hem de

absorpsiyon kenarının, bileşenlerin arasındaki güçlü etkileşimlerin bir sonucu olarak GO ve h-CN'nin absorpsiyon piklerine kıyasla kırmızıya kaydığı gözlenmiştir (Lökçü vd., 2022).

Optik bant boşlukları $Tauc$ denklemi kullanılarak hesaplanmıştır (de Lima vd., 2020; Tauc, 1968; Tauc vd., 1966) (Denklem 4.1).

$$\alpha h\nu = A(h\nu - E_g)^n \quad (4.1)$$

Bu denklemde α , h , ν , A , E_g , sırasıyla absorpsiyon katsayısı, Planck sabiti, ışığın frekansı, bir sabit ve bant aralığı enerjisidir. n , bant geçiş türüdür. Doğrudan geçiş için $n = \frac{1}{2}$ 'dir (de Lima vd., 2020). h-CN, GO ve h-CN@GO değerleri sırasıyla 2,75, 3,50 ve 3,20 eV olarak bulunmuştur. Bu değerler daha önce bildirilen değerlere yakındır (de Lima vd., 2020; Lou vd., 2023).

h-CN, GO ve h-CN@GO'nun katı hal iletkenlikleri dört nokta prob tekniği ile ölçüldü. Karşılaştırma için KGE'nin iletkenliği de ölçüldü. İlgili veriler Tablo 1'de verilmiştir (Emre vd., 2025).

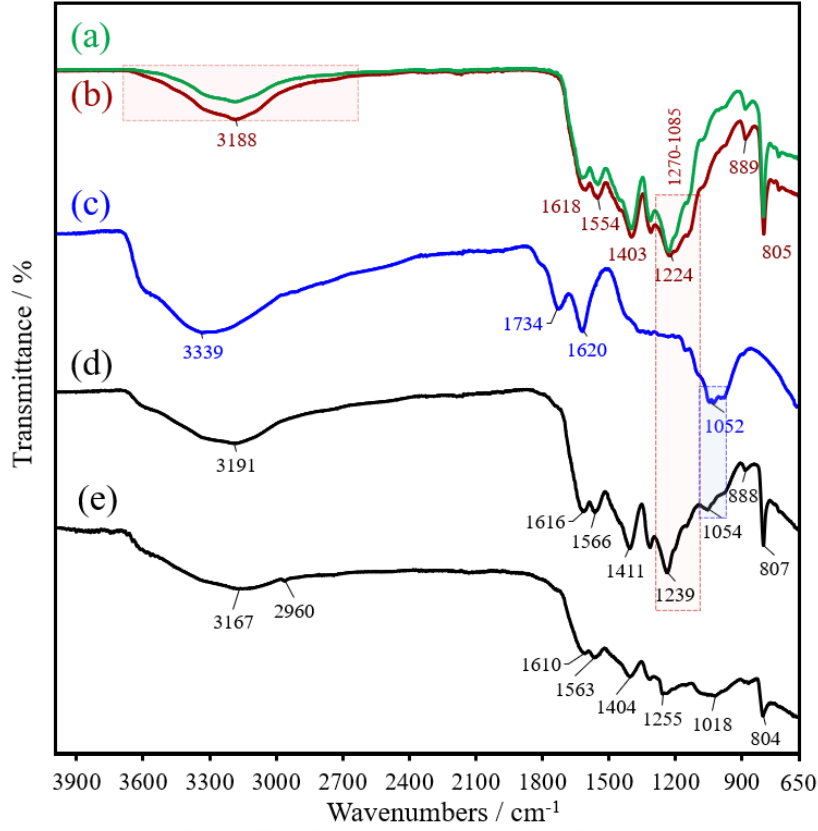
Tablo 1

Elektrot modifikasyonunda kullanılan materyalin katı hal elektriksel direnç ve iletkenlik değerleri.

Materyal	Elektriksel Direnç (ρ)/ $\Omega \cdot \text{cm}$	Elektriksel İletkenlik (σ)/ $\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$
Yalın KGE	5.36×10^1	1.87×10^{-2}
h-CN	1.08×10^8	9.28×10^{-9}
GO	1.39×10^5	7.21×10^{-6}
h-CN@GO	2.79×10^5	3.58×10^{-6}

Beklendiği gibi, yalın KGE, kompozit ve bileşenlerinden daha yüksek bir elektriksel iletkenlik göstermiştir. Modifikasyon süreci sırasında, kompozitteki GO bileşeninin kısmen indirgenerek GO'dan daha iletken olan rGO formuna dönüştüğü bildirilmiştir (Kablan vd., 2022).

Numunelerin FTIR spektrumları Şekil 15'te verilmiştir (Emre vd., 2025).

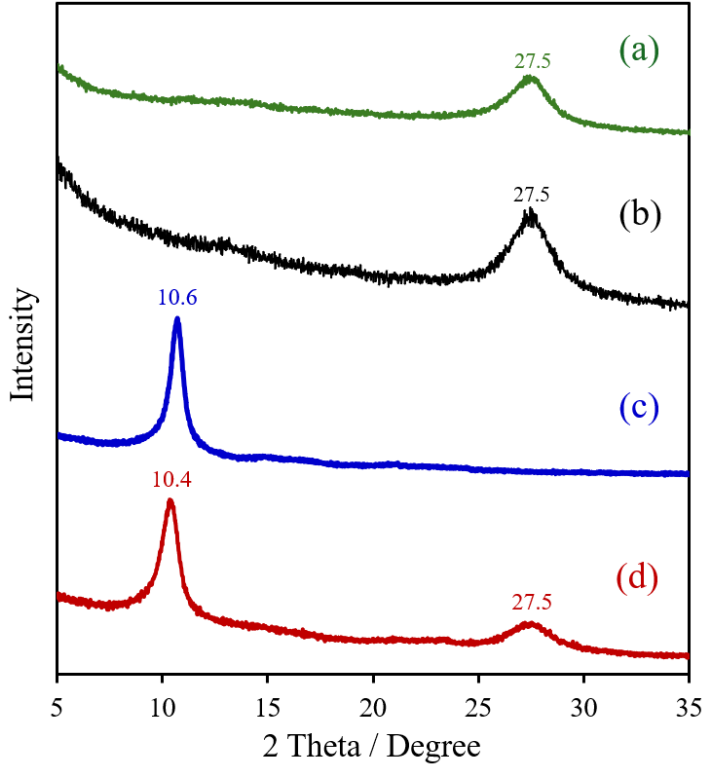


Şekil 15. CN (a), h-CN (b), GO (c), h-CN@GO (d) ve h-CN@GO@KGE (e) FTIR spektrumları.

Şekil 15'te verilen FTIR spektrumlarında, karakteristik GO ve h-CN titreşimleri gözlenmiştir. GO spektrumunda sırasıyla -C=O , C=C , C-OH ve C-O-C titreşimlerine karşılık gelen 1734, 1620, 1425 ve 1050 cm^{-1} 'deki titreşim pikleri görülmüştür (Yadav ve Lochab, 2019). CN için, karakteristik triazin titreşimleri 805 cm^{-1} 'de görülmüştür (Zheng vd., 2016). Bundan farklı olarak, h-CN spektrumunda başarılı hidroksilasyona ait $2500\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ ve $1124\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ aralığında genişlemiş absorpsiyonlar gözlenmiştir (Zheng vd., 2016). Kompozitin spektrumundaki pikler, h-CN'ninkilere oldukça benzerdir. Bu iki spektrum arasındaki fark, 1054 cm^{-1} 'de bir pik oluşmasıdır. Bu yeni pik, GO'nun h-CN çerçevesine entegre edildiğini göstermiştir. Şekil 15 (e), kompozit malzemenin elektrot yüzeyinde başarıyla biriktiğini göstermiştir. Hem KGE'ye hem de kompozit malzemeye özgü titreşim pikleri Şekil 15'te gözlemlenmiştir. KGE için 2960 ve 1018 cm^{-1} dalga sayısındaki

karakteristik pikler, sırasıyla $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ve C-O titreşimlerine aittir (Vishnu vd., 2018). Gözlemlenen piklerin geri kalanı, KGE yüzeyini saran kompozit malzemeye aittir.

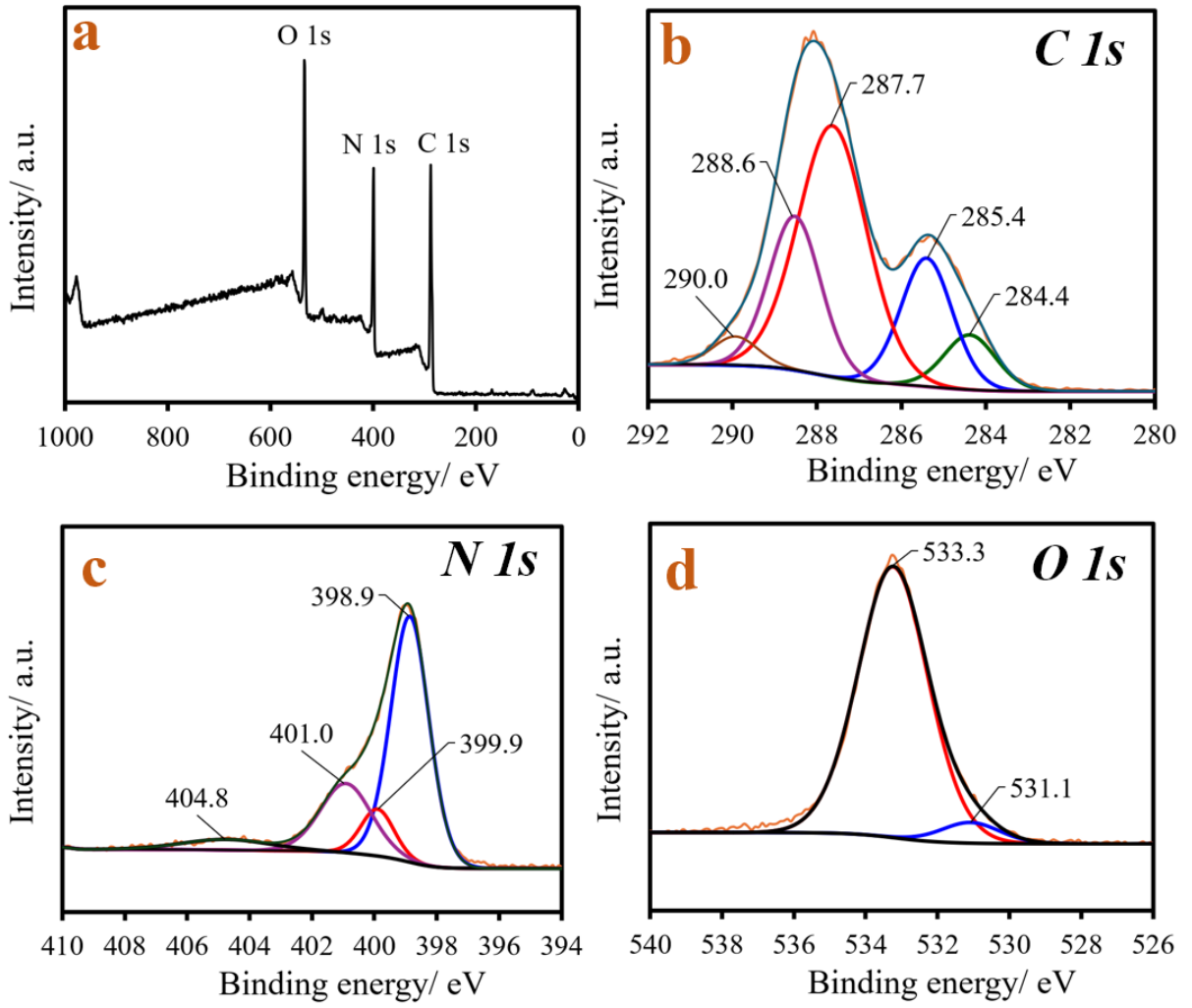
Numunelerin XRD spektrumları Şekil 16’te verilmiştir (Emre vd., 2025).



Şekil 16. CN (a), h-CN (b), GO (c) ve h-CN@GO (d) kompozitlerinin XRD spektrumları.

GO, $2\theta=10,6^\circ$ (001)’de güçlü bir kırınım piki göstermiştir ve grafitin GO yapısına tam bir dönüşümüne atanmıştır (Yadav ve Lochab, 2019). CN spektrumunda, konjuge aromatik sistemin varlığına bağlı olarak $2\theta=27,5^\circ$ ’de (002) güçlü bir kırınım piki gözlenmiştir (Mai Oanh vd., 2018). Hidroksilasyondan sonra, istiflemedeki bir artış nedeniyle bu pikin yoğunluğu artmıştır (Zheng vd., 2016). Hem GO (001) hem de h-CN’ye (002) ait kırınım piklerinin bir arada bulunması, kompozit oluşumu doğrulamıştır.

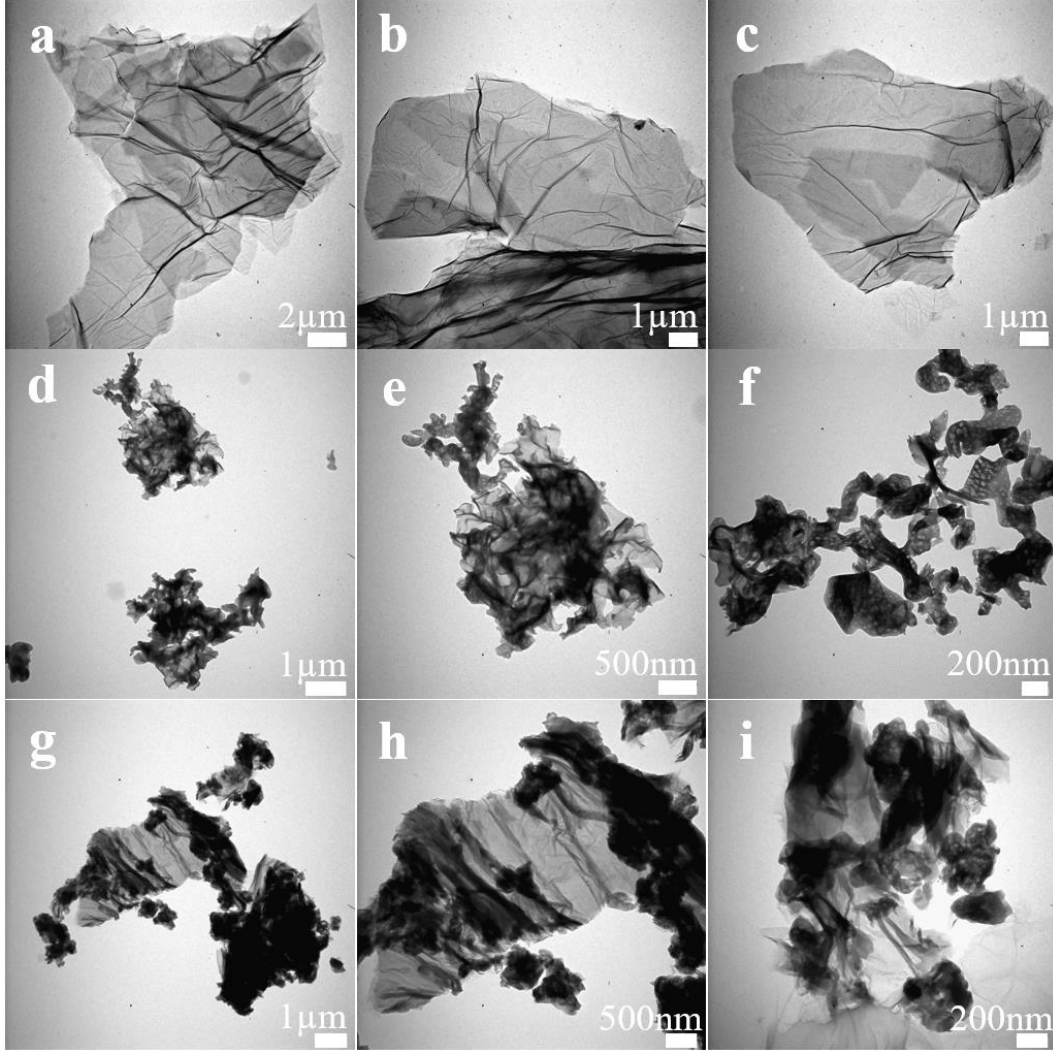
h-CN@GO’nun kimyasal yapısı, XPS analizleri ile araştırılmıştır (Şekil 17) (Emre vd., 2025).



Şekil 17. Kompozitin XPS spektrumları: Survey (a), C 1s (b), N 1s, (c), O 1s (d).

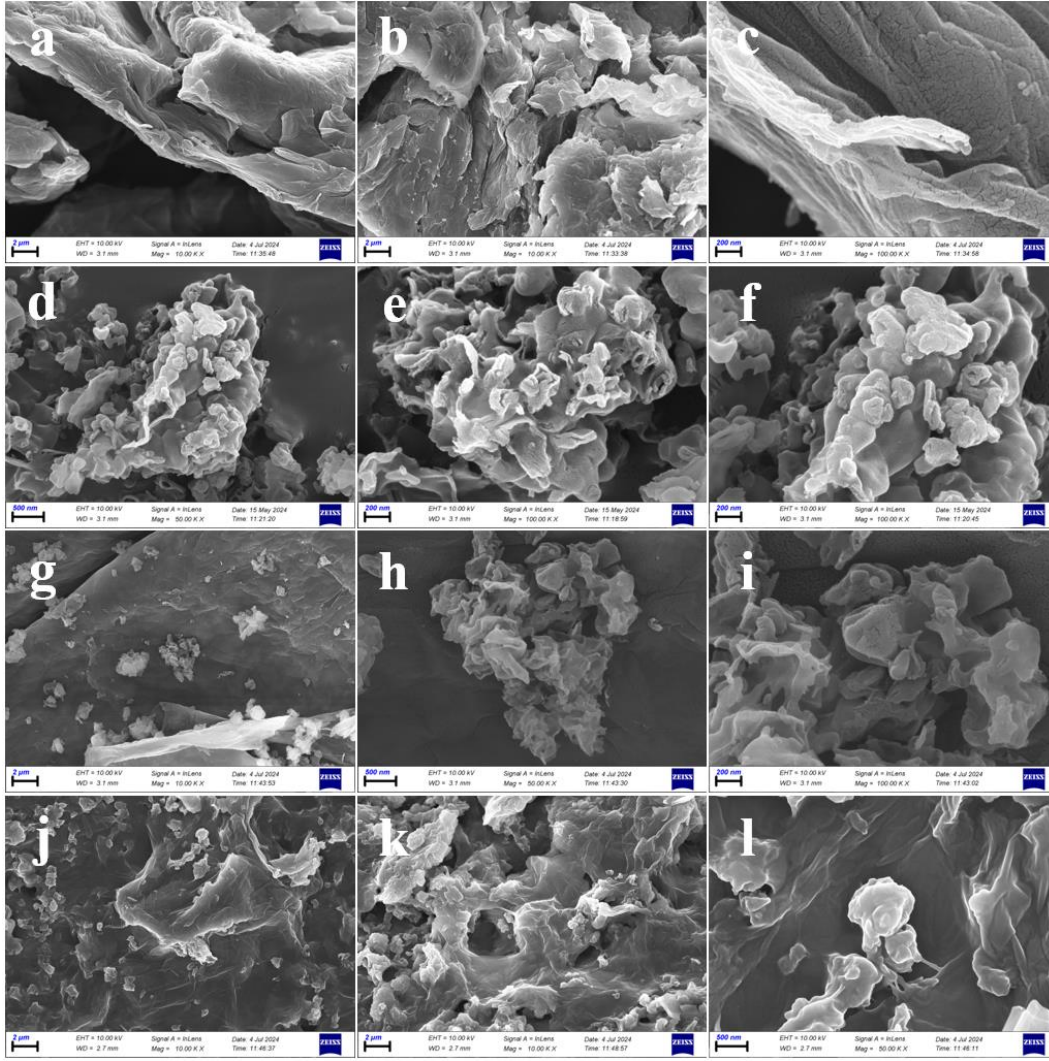
Kompozitin XPS survey spektrumunda, 534,8, 399,1 ve 288,1 eV’de sırasıyla O 1s, N 1s, ve C 1s’ye ait pikler gözlenmiştir (Şekil 17a). C1s spektrumu, sırasıyla C=C, C-OH, C-O-C, -COOH ve C-N bağlarına ait 284,4, 285,4, 287,7, 288,6 ve 290,0 eV’de beş pik gözlenmiştir (Şekil 17b) (Xu vd., 2017). N1s spektrumu, sırasıyla C-N=C (triazin yapısındaki piridin N), -C-N- (tersiyer N) ve C-N-H (birincil ve ikincil N) bağları nedeniyle 398,9, 399,9 ve 401,0’da pikler gözlenmiştir (Şekil 17c). N1s spektrumunda ayrıca, daha önce bildirildiği gibi GO ve h-CN bileşenleri arasındaki olası bir şarj etkisi (π - π^* etkileşimleri) nedeniyle 37 eV’de bir pik görülmüştür ve bu sonuç h-CN@GO sentezinin başarıyla gerçekleştiğini doğrulamıştır (Xu vd., 2017). Şekil 17d’de görülen O 1s spektrumunda, kompozit yapıdaki C=O ve C-O fonksiyonel gruplarına karşılık gelen 531,1 ve 533,3 eV’deki pikler görülmüştür (Lou vd., 2023).

Kompozit ve elektrot morfolojisi mikroskobik analiz teknikleri ile incelenmiştir. GO, h-CN ve h-CN@GO'nun TEM görüntüleri Şekil 18'de verilmiştir (Emre vd., 2025).



Şekil 18. Farklı büyütme oranlarında GO (a-c), h-CN (d-f) ve h-CN@GO (g-i) TEM görüntüleri.

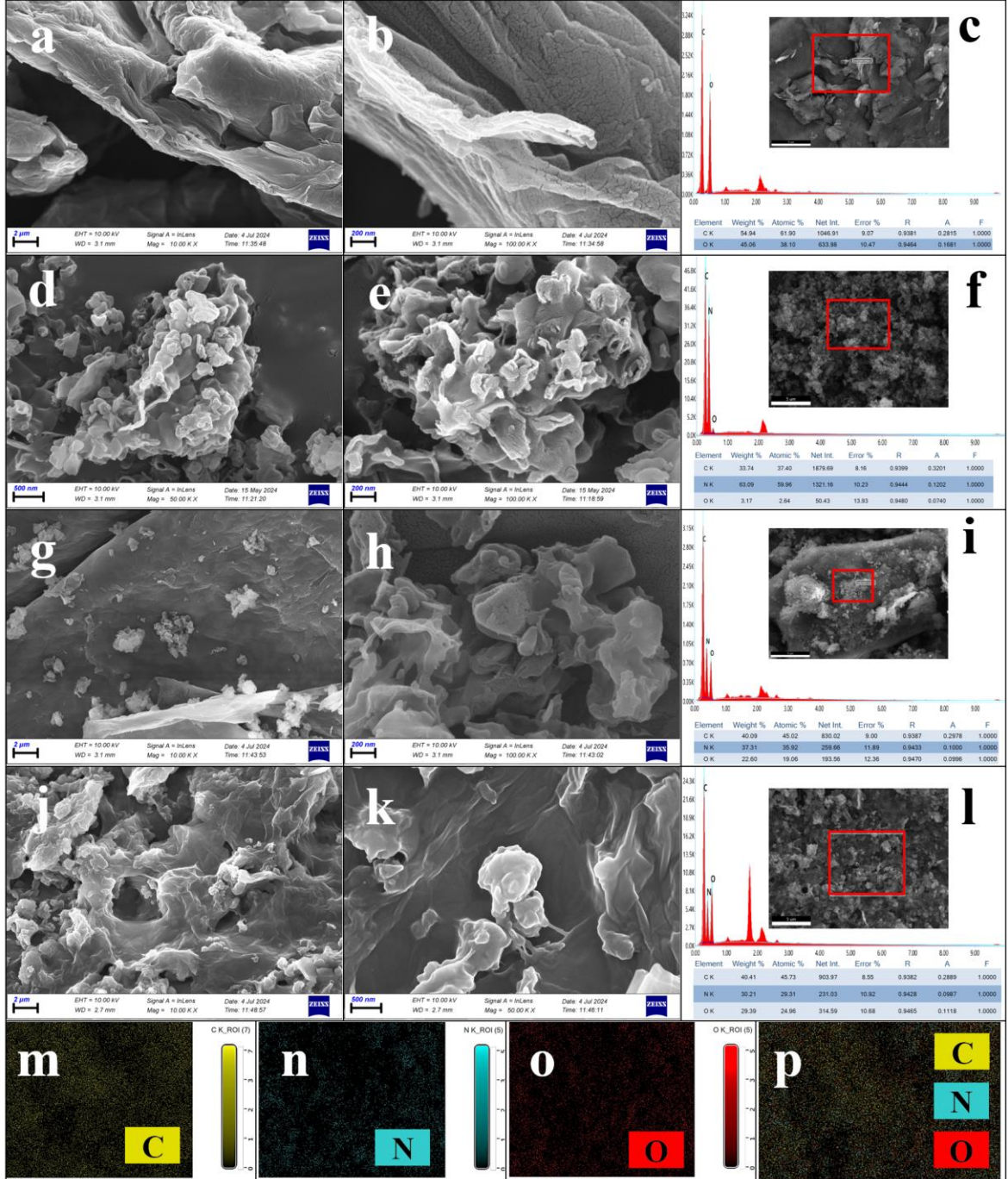
Hem GO hem de h-CN nanoyapıları, Şekil 18a-f'de görüldüğü gibi katmanlı morfolojiye sahiptir. GO'dan farklı olarak, h-CN yüzeyinde delikler içeren gözenekli bir yapıya sahiptir (Şekil 18 d-f). Bu tabakalardaki ortalama gözenek çapı 30-60 nm arasındaydı. Şekil 18 (g-i) kompozit malzemenin üst üste binmiş katmanlı morfolojisini göstermiştir. Bu görüntülerde GO ve h-CN fazları net biçimde gözlenmiştir. Gözenekli yapıyı koyu renkli bölgeler kompozitin h-CN bileşenine ait olup, açık renkli bölgeler GO'ya aittir. Malzeme ve modifiye elektrot yüzeyinin SEM görüntüleri Şekil 19'da verilmiştir (Emre vd., 2025).



Şekil 19. Farklı büyütme oranlarında GO (a-c), h-CN (d-f), h-CN@GO (g-i) ve h-CN@GO@KGE (j-l) SEM görüntüleri.

SEM görüntülerinde GO tabakalarında karakteristik kırışıklıklar ve kıvrımlar gözlenmiştir (Şekil 19 a-c). Benzer biçimde, h-CN yüzeyinde karakteristik gözenekler ve katlanmış katmanlar görülmüştür (C. Sun vd., 2021) (Şekil 19 d-f). Bu karakteristik görüntüler kompozit için de gözlenmiştir (Şekil 19 g-i). Şekil 19 j-l, kaplanmış h-CN@GO elektrot yüzeyini göstermiştir. Yalnız KGE'nin yüzeyi, modifiye KGE yüzeyine göre daha az gözeneğe sahiptir (Yanik vd., 2023). Bununla birlikte, modifiye KGE'de Şekil 19j-l'de görüldüğü gibi gözenekler ve kırışıklıkların varlığı, başarılı bir elektrot modifikasyonu yapıldığını göstermiştir.

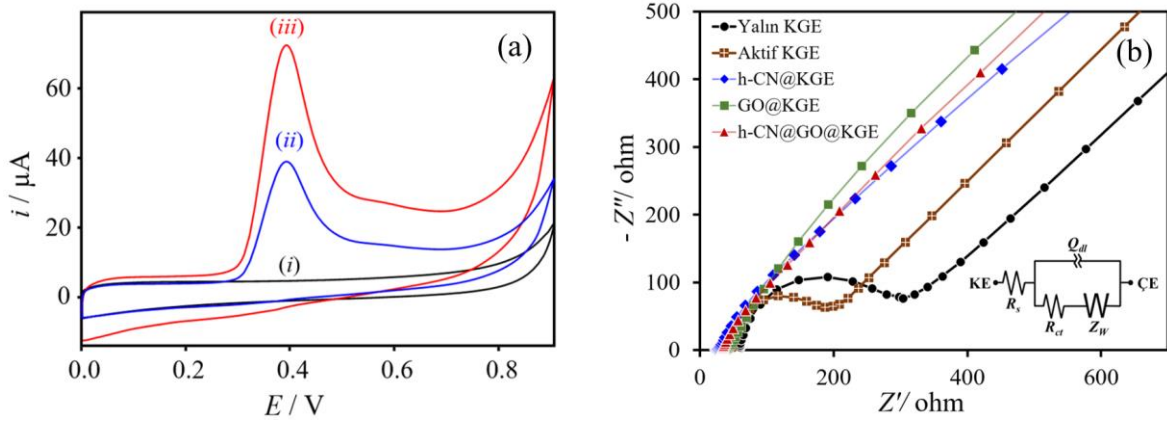
Numunelerin ve elektrot yüzeyindeki elementler ve dağılımı, EDX ve EDS haritalama teknikleri ile değerlendirilmiştir (Şekil 20) (Emre vd., 2025).



Şekil 20. GO (a-c), h-CN (d-f), h-CN@GO (g-i) ve h-CN@GO@KGE'nin (j-l) SEM görüntüleri ve EDX analizleri ve modifiye elektrot yüzeyinin EDS haritalama görüntüleri (m-p).

Şekil 19 (a-l), malzemelerin ve modifiye elektrot yüzeyinin düşük çözünürlüklü SEM görüntülerini ve ilgili EDX analiz sonuçlarını göstermiştir. Karşılaştırma için, analizler GO ve h-CN için de yapılmıştır (Şekil 19 a-f). Özellikle, kompozitin atomik bileşim oranı, modifiye elektrot yüzeyininkilere çok yakındır. Kompozit için C, N ve O'nun yüzde atom oranı sırasıyla 45,02; 35,92 ve 1306 olarak bulunmuştur. Modifiye elektrot için C, N ve O'nun yüzde oranı sırasıyla %45,73; 29,31 ve %24,96 idi (Şekil 19 m-p). Bu sonuç aynı zamanda kompozit malzemenin KGE yüzeyinde başarıyla biriktirildiğini de göstermiştir. Bu elementlerin elektrot yüzeyindeki dağılımını gösteren EDS haritalama analizi Şekil 19 (m-p)'de verilmiştir.

Elektrot yüzeyinin karakterizasyonunda CV ve EIS teknikleri kullanılmıştır (Şekil 21) (Emre vd., 2025).



Şekil 21. Kör (i), yalın KGE ile 100 mM MLP (ii) ve h-CN@GO@KGE ile 100 mM MLP'nin (iii) 100 mV·s⁻¹ tarama hızındaki CV'leri (a) ve yalın, aktif ve modifiye KGE'lerin Nyquist eğrileri (b).

Modifikasyon işlemi, MLP'nin CV tekniği ile alınan voltamogramlarındaki pik akımlarını ve pik potansiyellerini değiştirmiştir (Şekil 21 a). Modifiye KGE ile elde edilen MLP CV'sinde 0,4 V potansiyelde gözlenen pik akımı, modifiye edilmemiş KGE'ye kıyasla yaklaşık 2 kat yüksektir (Şekil 21 a).

Elektrotların yük transfer dirençleri (R_{ct}) impedimetrik ölçümlerle belirlenmiştir (Şekil 22 b). Yalın KGE, aktive KGE, h-CN, GO ve h-CN@GO ve modifiye KGE'lerin ortalama (n=3) R_{ct} değerleri sırasıyla 160 ± 7 , 90 ± 4 , $1,7 \pm 0,4$, $1,3 \pm 0,1$, ve $1,5 \pm 0,2$ Ω olarak

belirlenmiştir. R_{ct} hesaplamasında uygulanan *fitting* işlemi için yazılımdan elde edilen ki-kare (χ^2) değerleri sırasıyla $1,2 \times 10^{-4}$, $1,6 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$, $2,4 \times 10^{-4}$ ve $2,6 \times 10^{-4}$ bulunmuştur. χ^2 değerlerinin 10^{-4} mertebesinde olması, uygulanan *fitting* işleminin Şekil 22b’de verilen eşdeğer devre ile güçlü korelasyon gösterdiğini desteklemiştir (Casero vd., 2012).

Yalın KGE, h-CN, GO ve h-CN@GO modifiye KGE'lerin ortalama R_{ct} ($n= 3$) değerleri sırasıyla 160 ± 7 , $1,7 \pm 0,4$, $1,3 \pm 0,1$ ve $1,5 \pm 0,2 \Omega$ olarak belirlenmiştir. h-CN@GO modifikasyonundan sonra R_{ct} değerinin yaklaşık 100 kat azaldığı tespit edilmiştir. R_{ct} değerindeki bu azalma, elektrot yüzey alanındaki artış ve modifiye elektrot yüzeyde analitin etkileşebileceği fonksiyonel gruplar sayesinde elektrolit-elektrot arayüzeyinde elektron transferinin kolaylaştırılması ile açıklanmıştır (Findik vd., 2021).

$K_3[Fe(CN)_6]$ Redoks çiftlerinin potansiyel farkları ($\Delta E_{p[a-k]}$) Tablo 2’de verilmiştir (Emre vd., 2025).

Tablo 2

CV tekniğinde yalın ve modifiye KGE ile elde edilen $K_3[Fe(CN)_6]$ anodik (E_{Pa}) ve katodik (E_{Pk}) pik potansiyelleri arasındaki fark ($\Delta E_{p[a-k]}$) ($100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$ tarama hızı, 100 mM KCl içinde 1 mM $K_3[Fe(CN)_6]$).

Elektrot	E_{Pa} / mV	E_{Pk} / mV	$\Delta E_{p[a-k]} / \text{mV}$
KGE	252	173	79
h-CN@GO@KGE	250	167	83

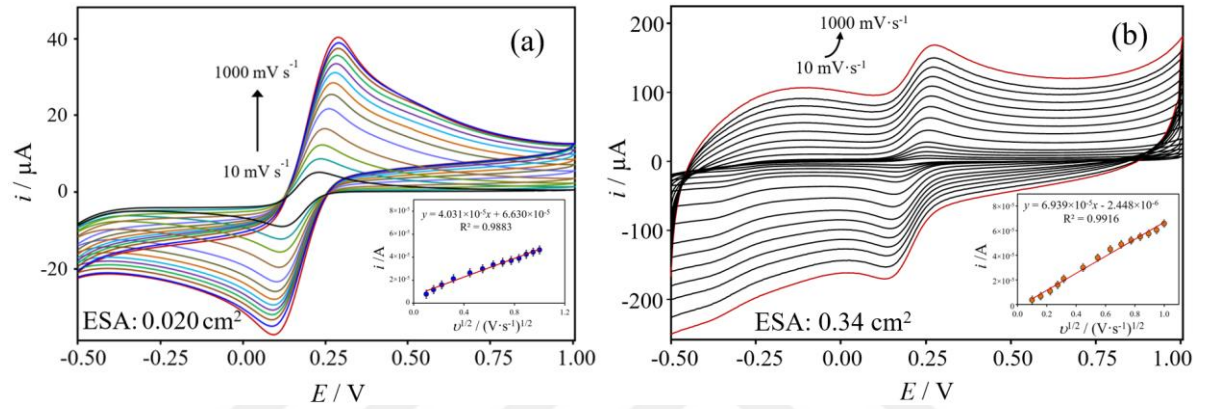
Modifikasyon sonrasında $\Delta E_{p[a-k]}$ değerinin değişmesi, sensör yüzeyinin elektroaktivitesinde bir değişme gerçekleştiğini, dolayısı ile modifikasyon işleminin başarıyla uygulandığını desteklemiştir (Tablo 2).

ESA değeri, Şekil 22 ve *Randles-Ševčík* denklemi (Denklem 4.2) kullanılarak hesaplanan elektrot yüzeyini karakterize eden önemli bir parametredir (Bard vd., 2006).

$$i = 2,69 \times 10^5 n^{3/2} A_{(ESA)} D^{1/2} C v^{1/2} \quad (4.2)$$

Bu denklemde, i pik akımını, n redoks reaksiyonundaki elektron sayısını, $A_{(ESA)}$ elektroaktif yüzey alanını (ESA), D difüzyon sabitini (25 °C'de $7,6 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$), v tarama hızını ve “ C ” $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ konsantrasyonunu (10 mM) göstermektedir.

Şekil 22’deki regresyon doğrularının eğimi, Denklem 4.2’de ESA’yı hesaplamak için kullanılan $i / v^{1/2}$ değerlerini vermektedir (Emre vd., 2025).

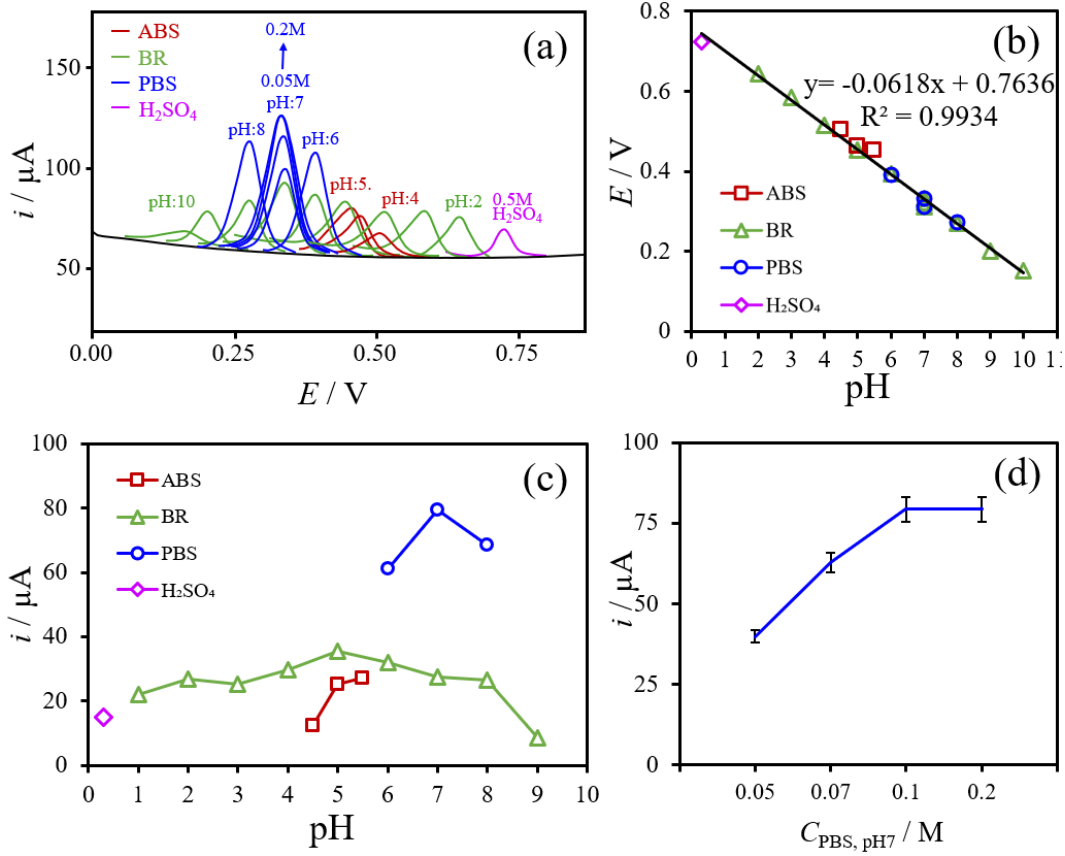


Şekil 22. 100 mM KCl içinde 1 mM $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ çözeltisinin 10-1000 $\text{mV} \cdot \text{s}^{-1}$ tarama hızlarında yalın KGE (a) ve modifiye KGE (b) ile elde edilen CV’leri ve $v^{1/2}$ ’ye karşı i grafikleri.

Yalın ve modifiye KGE’nin ESA’ları sırasıyla $0,02 (\pm 0,005) \text{ cm}^2$ ve $0,34 (\pm 0,01) \text{ cm}^2$ olarak bulunmuştur ($n= 3$). Bu sonuçlar, modifikasyon işleminin elektrotun ESA değerini yaklaşık 17 kat artırdığını göstermiştir (Şekil 22).

4.5. Deneysel Parametrelerin MLP Pik Akımı ve Potansiyeli Üzerindeki Etkisi

Destek elektrolit olarak kullanılan tampon çözelti türü, derişimi ve pH’sının MLP pik akımı ve potansiyeli üzerindeki etkisini araştırmak için modifiye KGE kullanılarak pH 0,3-10 aralığında Britton-Robinson tamponu (BR), sodyum asetat tamponu (ABS), sodyum fosfat tamponu (PBS) ve 0,5 M H_2SO_4 çözeltileri gibi çeşitli tampon çözeltilerinde çalışmalar yapılmıştır (Şekil 23 a-c) (Emre vd., 2025).



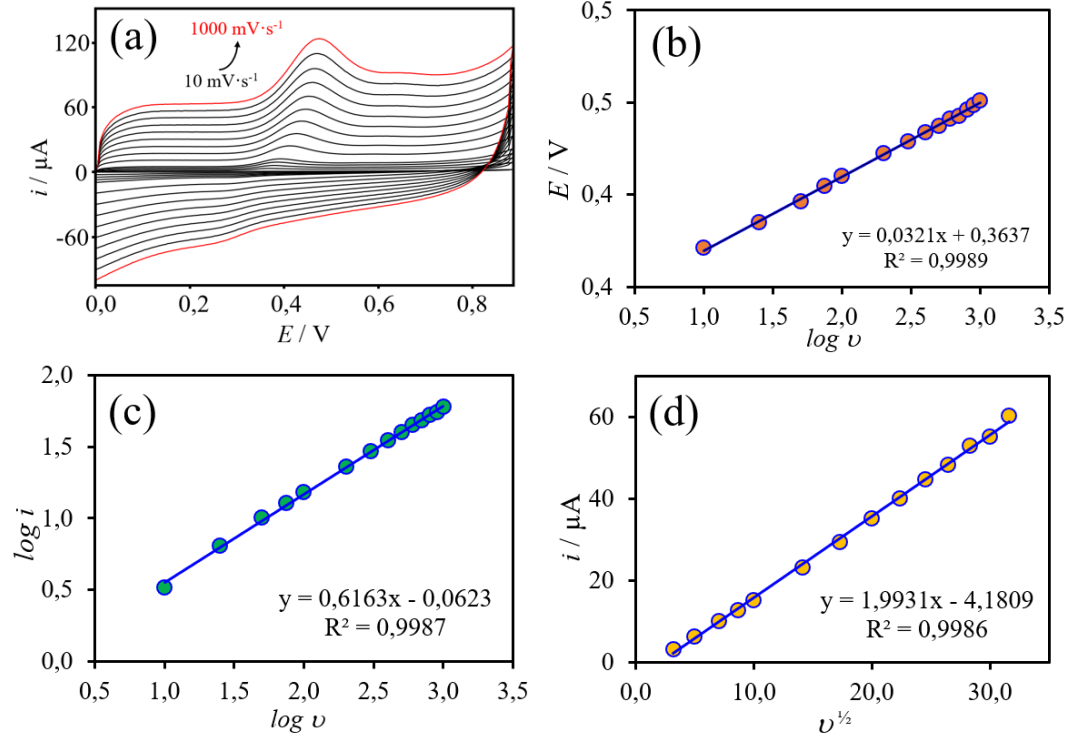
Şekil 23. DPV tekniğiyle modifiye KGE kullanılarak 2,15 μM MLP'nin çeşitli destek elektrolitlerde alınan voltamogramları (a), pH'a karşı pik potansiyeli (b), pH'a karşı pik akımı (c) ve PBS NaH₂PO₄ derişimine karşı pik akımı (d) grafikleri.

Şekil 23'te görüldüğü gibi, tampon çözeltinin türü ve pH, hem pik potansiyelini hem de pik akımını önemli ölçüde etkilemiştir. 0,1 M NaH₂PO₄ ile hazırlanarak 0,1 M NaOH ile pH 7'ye ayarlanan 0,1 M PBS en yüksek MLP pik akımını sağlaması nedeniyle, sonraki deneylerde destek elektrolit olarak seçilmiştir. Asidik ve bazik ortamlarda pik akımın azaldığı gözlenmiştir. Nötr pH'larda PBS kullanıldığında, diğer tamponlara göre daha yüksek akım elde edilmiştir. Ayrıca dört farklı PBS konsantrasyonunda ölçüm alınarak en yüksek akım 0,1 M PBS derişiminde elde edilmiştir. Tampon konsantrasyonundaki daha fazla artış, pik akımını değiştirmemiştir (Şekil 23 d). Bu nedenle, sonraki çalışmalar 0,1 M pH 7 PBS tamponu ile gerçekleştirilmiştir.

Seçilen destek elektrolit kullanılarak modifiye KGE ile MLP numunesinin DPV'si alındığında 0,34 V potansiyelde MLP oksidasyon piki gözlenmiştir. Bu nedenle DPV

potansiyel aralığı 0 V'tan +0,9 V olarak seçilmiştir. DPV tarama hızı olarak $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ uygulandığında pik biçimleri düzgün, analiz süresi kısa ve duyarlılık yüksektir.

CV tarama hızının MLP pik akımı ve potansiyeli üzerindeki etkisini araştırmak için $10\text{-}1000 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ aralığındaki tarama hızlarında voltamogramlar alınmıştır (Şekil 24) (Emre vd., 2025).



Şekil 24. Modifiye KGE ile $200 \mu\text{M}$ MLP'nin $0 - 1000 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ tarama hızı (v) aralığında CV tekniği ile elde edilen voltamogramları (a), $\log v$ 'ye karşı pik potansiyeli (b), $\log v$ 'ye karşı $\log i$ (c) ve $v^{1/2}$ 'ye karşı i (d) grafikleri.

Tarama hızı 10 'dan $1000 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ 'e yükseltildiğinde, MLP oksidasyon potansiyeli $0,397$ 'den $0,461 \text{ V}$ 'a yükselirken, pik akımı $3,3$ 'ten $60,2 \mu\text{A}$ 'e yükselmiştir. MLP oksidasyon mekanizması ve akım tipi Şekil 24'ten belirlenmiştir. Tarama hızının logaritmasının ($\log v$) pik potansiyeline (E) karşı grafiğinden (Şekil 24 b) elde edilen regresyon doğrusunun eşitliği Denklem (4.3)'te verilmiştir.

$$E_p = 0,0321 \log v + 0,3637 \quad (R^2 = 0,9989) \quad (4.3)$$

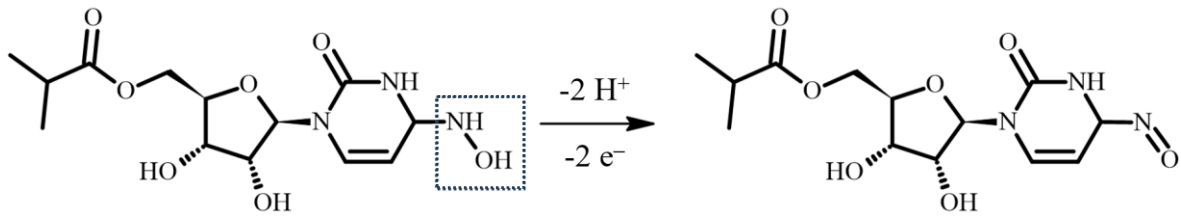
Denklem 4.3'ten eğim $E_p / \log v = 0,0321$ olarak bulunmuştur. Bu değer, Denklem 4.4'te kullanılarak MLP oksidasyonunun 2 elektronun transferi ile gerçekleştiği tespit edilmiştir (Kablan vd., 2022; Pletcher vd., 2001).

$$E_p = K - 2,3 \times RT / (2 \times \alpha \times n \times F) \times \log v \quad (4.4)$$

Denklem 4.4'te R : $8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, T : $298,15 \text{ K}$, α : elektron transfer katsayısı (0,5), n : redoks reaksiyonunda alınan/verilen elektron sayısı; F : Faraday sabiti (96485 C mol^{-1}).

Ek olarak, Şekil 23b'de verilen regresyon doğrusunun eğimi $0,0618$ bulunmuştur ve bu değer teorik $0,059$ değerine yakındır. Bu, aktarılan elektron ve proton sayılarının birbirine eşit olduğunu göstermiştir (Karakaya ve Dilgin, 2024).

Redoks reaksiyonunda alınan/verilen elektron sayısının 2 olduğu bilgisi ile aktarılan elektron ve proton sayılarının birbirine eşit olduğu bilgisi birlikte değerlendirildiğinde, önceki çalışmalarda belirtildiği gibi MLP'nin oksidasyonunda 2H^+ ve 2e^- transferinin gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Kablan vd., 2022). MLP'nin olası elektrooksidasyon mekanizması Şekil 25'te verilmiştir (Kablan vd., 2022).



Şekil 25. MLP'nin olası elektrooksidasyon mekanizması.

Şekil 24c'de verilen $\log v$ 'ye karşı $\log i$ grafiğinden bulunan regresyon eşitliği Denklem 4.5'te verilmiştir.

$$\log i = 0,6163 \times \log v - 0,0623 \quad (R^2=0,9987) \quad (4.5)$$

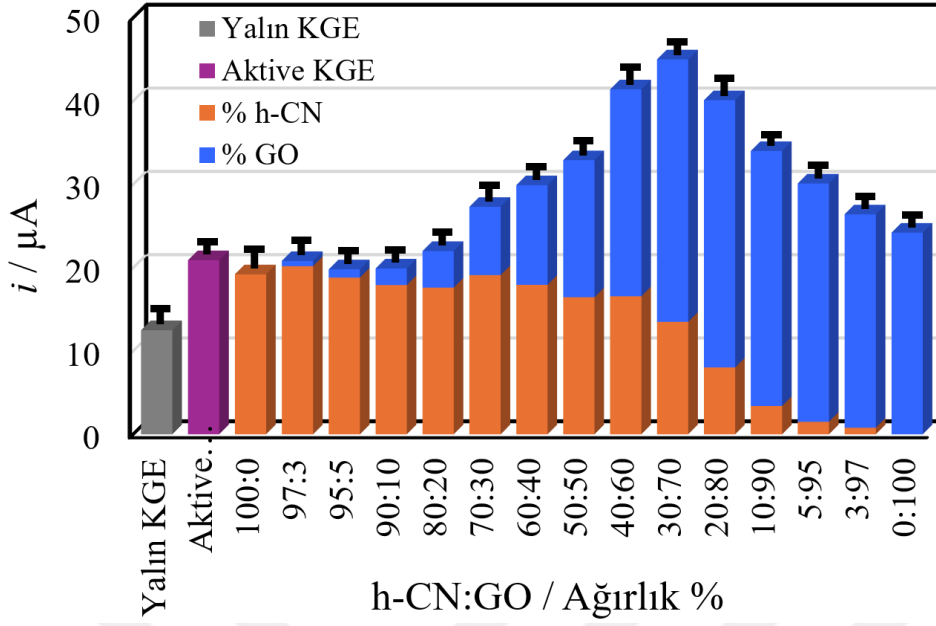
Denklem 4.5'te $0,6163$ olarak bulunan eğim değerinin $0,5$ 'e yakın olması, yükseltgenmenin esas olarak difüzyon kontrollü meydana geldiğini desteklemiştir (Bilici vd., 2021). Ayrıca, $0,9986$ bulunan R^2 değerinin 1 'e yakınlığı da bu sonucu desteklemiştir.

Hidroksilasyon, CN'nin dispersiyon kabiliyetini önemli ölçüde arttırmıştır. Benzer biçimde, h-CN@GO kompozitinin dispersiyon yeteneği de CN@GO kompozitinden üstündü. Deneysel parametrelerin optimizasyonunda, CN ve h-CN'nin dispersiyon yetenekleri kıyaslandığında, h-CN dispersiyonunun daha uzun süre çökmeden kararlı kaldığı gözlenmiştir. Başarılı bir modifikasyon işlemi için, modifikasyon işlemi süresince kompozit dispersiyonunda çökme gerçekleşmemesinin gerektiği ve h-CN@GO kompozitinin bu açıdan avantajlı olduğu gözlenmiştir.

Deneysel parametrelerin optimizasyonunda elektrokimyasal performansı arttırmanın etkili yollarından birinin, uygun bileşime sahip elektrot modifiyerinin hazırlanması olduğu gözlenmiştir. Deneysel çalışmalarda kullanılan sonokimyasal yöntemin avantajların biri de, basit bir karıştırma işlemi ile h-CN ve GO bileşenlerinin istenen oranlarını içeren kompozitlerin hazırlanmasına olanak sağlamasıydı. Bu yolla, 15 farklı oranda h-CN ve GO içeren kompozitler hazırlanmıştır ve elektrokimyasal biriktirme ile elektrot yüzeyi modifiye edilerek MLP tayinindeki pik akımları kıyaslanmıştır (*Şekil 26*).

Ayrıca, hiç kompozit eklenmeden modifikasyon yapılmış gibi yalnız KGE'ye CV işlemi uygulandığında, KGE yüzeyinin elektroaktivitesinde artış gözlemlendiğinden, bu elektroda "aktive KGE" adı verilerek yapılan ön işlemin etkisi değerlendirilmiştir (*Şekil 26*). MLP sinyalleri karşılaştırıldığında, aktive KGE'nin sinyali yalnız KGE'nin sinyalinin yaklaşık 2 katıydı. Neden-sonuç ilişkisinin doğru kurulabilmesi için, "Sinyal artışını gerçekten kompozit mi sağlamaktadır, yoksa modifikasyonda uygulanan CV işlemi mi sağlamaktadır?" sorusuna yanıt aranmıştır. Bunun için, MLP sinyalinin ölçümü öncesinde modifiye KGE'ye uygulanan tüm işlemler yalnız KGE'ye de uygulanmıştır. Aradaki tek fark yalnız KGE ile CV alınması sırasında ortama kompozit eklenmemesidir.

Şekil 26'teki histogram, elektrot yüzeyinin %30:70 h-CN:GO bileşimi ile kaplandığında en yüksek pik akımının elde edildiğini göstermektedir (Emre vd., 2025).



Şekil 26. Nanokompozit bileşiminin MLP'nin DPV pik akımı üzerindeki etkisi (0,1 M pH 7 PBS içinde 1,2 μM MLP, 50 mV·s⁻¹ tarama hızı).

Elektrot yüzeyinde uygun h-CN:GO bileşimi ile meydana gelen sinerjik etki ile daha duyarlı elektrokimyasal ölçümlerin elde edilebileceği görülmüştür. GO'nun yüksek iletkenlik ve geniş yüzey alanı gibi üstün özellikleri ile h-CN'nin fonksiyonel gruplar içeren yapısı uygun bir oranda kompozit halinde birleştirilerek, daha yüksek duyarlılıkla MLP tayini gerçekleştirilmiştir. Modifiye elektrot, MLP sinyalini yalın KGE'ye kıyasla yaklaşık 3,3 kat artırmıştır.

Seçilen deney koşulları Tablo 3'te verilmiştir (Emre vd., 2025).

Tablo 3

Seçilen deneysel parametreler.

Parametre	Seçilen değerler
Nanokompozitin bileşimi (% ağırlık)	%30 h-CN + %70 GO
Modifikasyon işleminde kullanılan nanokompozitin derişimi	20 mg·L ⁻¹
Modifikasyon işlemi, destek elektrolit	0,1 M PBS pH 7,0
Modifikasyon işlemi CV potansiyel aralığı	-2,0 V'tan +2,5 V'a
Modifikasyon işlemindeki CV tarama hızı	150 mV·s ⁻¹
Modifikasyon işlemindeki CV döngü sayısı	4
DPV destek elektrolit	0,1 M PBS pH 7,0
DPV potansiyel aralığı	0 V / +0,9 V
DPV tarama hızı	50 mV·s ⁻¹

Modifikasyon işleminde kullanılan nanokompozitin derişimi 20 mg L⁻¹ altında iken daha düşük MLP sinyali elde edilmiştir. Derişimin 20 mg L⁻¹ üstüne çıkarılması ise MLP sinyalinde artış sağlamamıştır. Bu nedenle nanokompozitin derişimi olarak 20 mg L⁻¹ seçilmiştir.

Modifikasyon işleminin CV potansiyel aralığı seçilirken literatürde verilen (Kablan vd., 2022) potansiyel aralığında deneyler yapılmıştır. GCE çalışma elektrodunda -2,0 V'tan +2,5 V'a 4 kez CV alındığında, ortamda bulunan GO'nun indirgenerek elektrot yüzeyinde indirgenmiş GO (rGO) birikimi gerçekleştiği bildirilmiştir (Kablan vd., 2022). KGE kullanılarak yapılan deneyler sonucunda, bu potansiyel aralığı MLP için en yüksek sinyal artışı sağlamıştır.

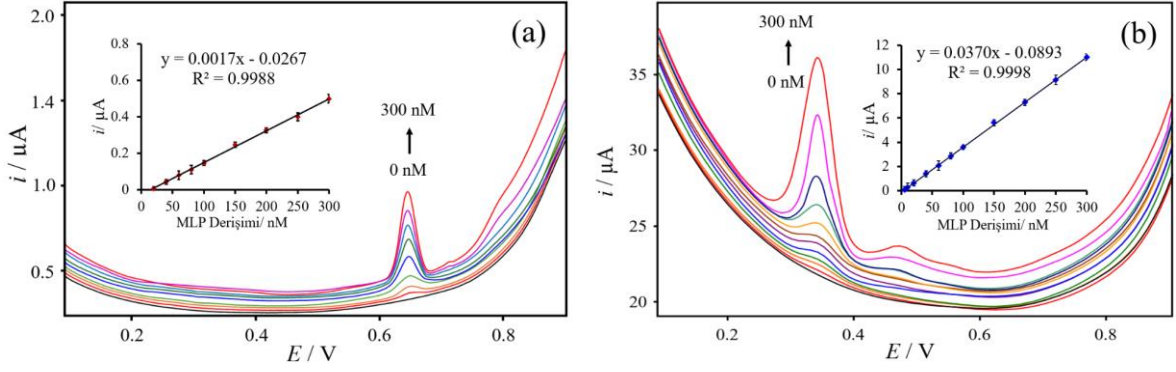
Literatürde GCE modifikasyonu için verilen 100 mV·s⁻¹ CV tarama hızı (Kablan vd., 2022) yerine, KGE için 150 mV·s⁻¹ tarama hızında modifikasyon uygulandığında daha yüksek MLP pik akımı gözlenmiştir. Modifikasyon işlemindeki CV döngü sayısı 4 seçilmiştir. Bundan daha az ve daha fazla sayıda döngü alınması daha düşük MLP sinyaline neden olmuştur.

4.6. Analitik Yöntem Validasyonu

Beşeri tıbbi ürünler (insan kullanımına yönelik ilaçlar) için teknik şartların küresel bağlamda uyumlaştırılmasına yönelik olarak faaliyet gösteren uluslararası bir kuruluş olan “*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*” (ICH), 2015 yılında İsviçre yasalarına göre kar amacı gütmeyen uluslararası bir kuruluştur (ICH, 2015). İlaçların ruhsatlandırılması, üretimi, kalite kontrol, piyasa denetimleri gibi tüm alanlarda gerçekleştirilen ilaç analizlerinde kullanılan yöntemlerin geçerliliğinin kanıtlanması (validasyonu) için teknik kılavuzlar ICH tarafından yayımlanmaktadır. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA, 2024) ve Avrupa Birliği’nin ilaç alanındaki düzenleyici kurumu olan Avrupa İlaç Kurumu (*European Medicines Agency*) (EMA, 2024) ICH üyelerinden olmakla birlikte, T.C. Sağlık Bakanlığı’nın bağlı kurumu olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu da gözlemci sıfatıyla (TİTCK, 2025) ICH çalışmalarına katılmaktadır.

İlaç analizlerinde resmi kurum ve kuruluşlarca kabul edilen ve ilaç sanayisi tarafından uygulanan analitik yöntemlerin validasyon çalışmaları ICH kılavuzlarına göre yapıldığından, tez çalışmaları kapsamında geliştirilen MLP analitik yöntemin validasyon çalışmaları güncel ICH Q2(R2) kılavuzlarına göre yapılmıştır (ICH, 2023). Bu kapsamda doğrusalılık, doğruluk, kesinlik, stabilite (kararlılık), sağlamlık, geri kazanım ve seçicilik gibi validasyon parametreleri incelenmiştir.

Doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi için kalibrasyon deneylerinde bilinen derişimlerde MLP içeren standart çözeltilerin DPV’leri ve bu DPV’lerde gözlenen pik akımı değerleri kaydedilmiştir. Optimize edilmiş koşullarda yalın ve modifiye KGE kullanılarak 0-300 nM derişim aralığında MLP’nin DPV yöntemiyle alınan voltamogramları, kalibrasyon eğrileri ve regresyon eşitlikleri Şekil 27’de verilmiştir (Emre vd., 2025).



Şekil 27. DPV tekniği ile yalın (a) ve modifiye (b) KGE kullanılarak elde edilen MLP kalibrasyonuna ait voltamogramlar ve grafikler.

Yalın elektrot ile elde edilen voltamogramlarda MLP'nin yükseltgenme piki 0,64 V'ta gözlenmiştir. Modifikasyondan sonra, yük aktarım direncinin düşmesi ve elektrot/elektrolit arayüzünde elektron transferinin kolaylaşması sayesinde MLP piki daha düşük bir potansiyelde (0,34 V) gözlenmiştir.

Şekil 27 (a) ve (b)'de görüldüğü gibi, yükseltgenme pik akımı, 0-300 nm aralığında artan MLP konsantrasyonları ile doğrusal olarak artmıştır. 300 nM MLP derişiminde yalın KGE ile 0,5 μA , modifiye KGE ile 11 μA (22 kat yüksek) pik akımı gözlenmiştir (Şekil 27).

Modifiye edilmiş KGE için validasyon parametreleri Tablo 4'te verilmiştir (Emre vd., 2025).

Tablo 4

Yalın ve modifiye KGE ile geliştirilen DPV yöntemlerinin validasyon parametreleri.

Parametre	Yalın KGE	Modifiye KGE
Doğrusallık aralığı / nM	30-300	7 – 300
Kalibrasyon eğimi / $\mu\text{A nM}^{-1}$	0,0017	0,0370
Kalibrasyon y-kesişi / μA	-0,0267	-0,0893
Y-kesişiminin standart hatası (SH)	0,0075	0,0140
Y-kesişiminin standart sapması ($\text{SH} \times n^{1/2}$)	0,0039	0,0243
Kalibrasyon eğrisinin korelasyon katsayısı (R^2)	0,9973	0,9998
Kalibrasyondaki konsantrasyon noktası sayısı	9	10
Kalibrasyon noktalarındaki tekrar sayısı (n)	3	3
Gözlenebilme sınırı (DL) / nM	7,6	2,2
Kantitatif tayin sınırı (QL) / nM	23,0	6,6
Gün içi kesinlik (100 nM MLP pik akımı BSS/%)	4,79	1,21
Günler arası kesinlik (100 nM MLP pik akımı BSS/%)	4,97	1,46

Devam eden başlıklar altında duyarlılık, doğrusallık, doğruluk, kesinlik, kararlılık, sağlamlık, geri kazanım ve seçicilik gibi validasyon parametreleri incelenmiş ve tartışılmıştır.

4.6.1. Duyarlılık ve Doğrusallık

DL ve QL Denklem 4.6 ve 4.7 kullanılarak hesaplanmıştır (ICH, 2023).

$$DL = 3,3 \sigma / S \quad (4.6)$$

$$QL = 10 \sigma / S \quad (4.7)$$

Denklem (4.6) ve (4.7)'de, " σ " standart sapma ve " S " kalibrasyon eğrisinin eğimidir. Bu denklemlerdeki σ değeri olarak, regresyon doğrularının y-kesişim noktalarının standart sapması kullanılmıştır. ICH Q2(R2) Analitik Yöntem Validasyon Kılavuzunda (ICH, 2023) açıklanan "kalibrasyon eğrisi verisinden DL ve QL hesaplama" yöntemi uygulanmıştır. Bunun için, DL ve QL aralığında analit içeren numuneler kullanılarak elde edilen spesifik bir kalibrasyon eğrisinin istatistiksel parametreleri hesaplanmıştır. Kalibrasyon eğrisinin

regresyon denkleminde y-kesişimi bulunmuştur. Y-kesişiminin standart hatası, Microsoft Excel (v16.0) programının veri çözümleme aracı kullanılarak, kalibrasyon eğrisinin regresyon verisinde Anova testi uygulanarak elde edilmiştir. Kesişimin standart hatasından, standart sapma hesaplanmıştır.

MLP için DL değeri yalnız KGE için 7,6 nM, modifiye KGE için 2,2 nM olarak belirlenmiştir. Modifikasyon yapılarak yaklaşık 3 kat daha duyarlı bir sensör elde edilmiştir. Yalnız KGE doğrusallık aralığı 30 – 300 nM olduğundan, 30 nM altındaki MLP derişimlerinde tayin gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle, 30 nM'dan düşük derişimlerde MLP tayini için doğrusallık aralığı 7 – 300 nM olan modifiye KGE kullanılmıştır.

4.6.2. Doğruluk ve Kesinlik

Doğrusal çalışma aralığındaki üç farklı MLP konsantrasyonunda (50, 100 ve 200 nM) doğruluk ve gün içi – günler arası kesinlik deneyleri yapılarak elde edilen sonuçlar Tablo 5'te verilmiştir (Emre vd., 2025).

Tablo 5

Yalnız ve modifiye KGE ile geliştirilen DPV yöntemlerinin doğruluk ve kesinlik verileri.

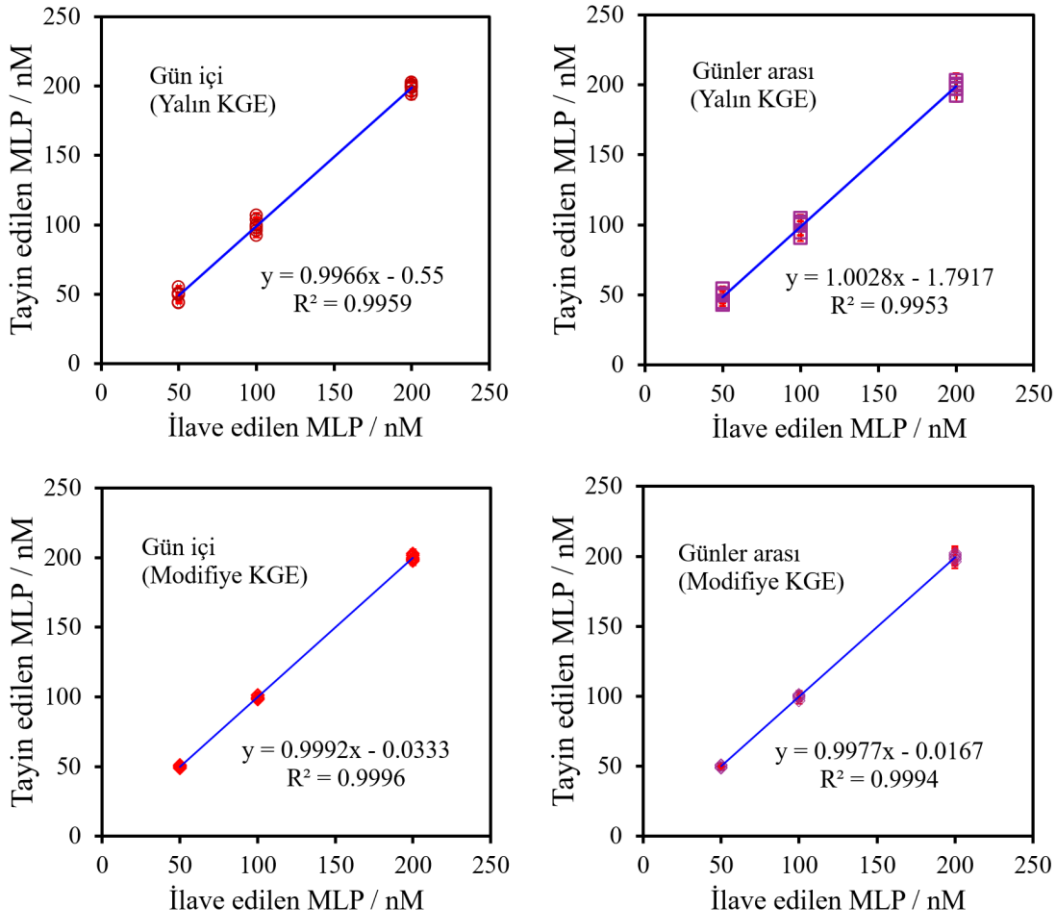
Elektrot	İlave Edilen MLP/ nM	Tayin Edilen MLP ^(a) / nM	Doğruluk Bağıl Hata ^(b) / %	Gün İçi Kesinlik BSS/ %	Farklı Günlerde Tayin Edilen MLP/ nM	Günler arası Kesinlik BSS/ %
Yalnız KGE	50	49,0 ± 1,6	2,00	7,96	47,8 ± 1,8	9,00
	100	99,5 ± 2,0	0,47	4,79	99,2 ± 2,0	4,97
	200	198,6 ± 1,2	0,69	1,53	198,5 ± 1,4	1,71
Modifiye KGE	50	50,0 ± 0,3	0,06	1,56	49,9 ± 0,3	1,68
	100	99,7 ± 0,5	0,27	1,21	99,7 ± 0,6	1,46
	200	199,8 ± 0,7	0,06	0,86	199,6 ± 0,8	0,99

^(a) Tayin Edilen MLP: Aritmetik Ortalama ± Standart hata (SH) (n=6), BSS: Bağıl standart sapma,

^(b) % Bağıl Hata: $100 \times (\text{İlave edilen} - \text{İlave edilen}) / \text{İlave edilen}$.

Tablo 5'ten görüldüğü gibi, her iki elektrodun da 50 – 200 nM MLP derişimi aralığında kabul edilebilir doğruluk ve kesinliğe sahiptir. Ancak modifiye KGE'nin doğruluğu ve kesinliği yalın KGE'den daha yüksektir.

Tablo 5'teki veriler kullanılarak, doğruluk ve gün içi – günler arası kesinlik grafikleri elde edilmiştir (Şekil 28).



Şekil 28. Doğruluk ve gün içi – günler arası kesinlik grafikleri.

Şekil 28'deki her iki elektrot için de regresyon doğrularının eğiminin 1'e yakın olması, uygulanan analitik yöntemin doğruluğunun yüksek olduğunu göstermiştir. R^2 değerinin 1'e yakın olması ise yöntemin kesinliğinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, modifiye KGE'nin doğruluğu ve kesinliği yalın KGE'den daha yüksek bulunmuştur (Emre vd., 2025).

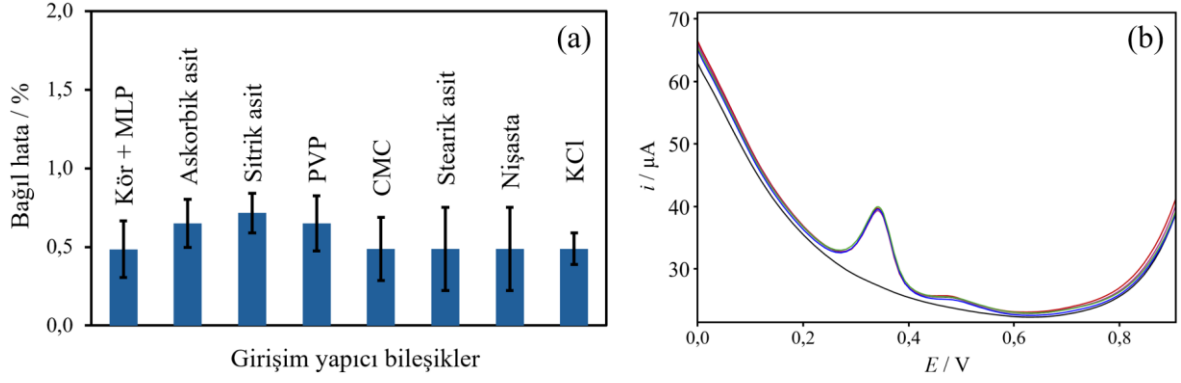
4.6.3. Kararlılık

Metanol içinde hazırlanan 1 mM MLP stok çözeltisinin gün içindeki kararlılığını belirlemek için, DPV tekniği ile yapılan ölçüm sonuçlarından MLP geri kazanım değerleri 25 °C ve 4 °C’de sırasıyla %99,7 ve %99,8 olarak bulunmuştur. MLP stok çözeltisinin -20 °C’de 3 aylık depolama süresince kararlı kaldığı gözlenmiştir. Bu sürede MLP pik akımı değişmemiştir.

Nanokompozit modifiye elektrotların kararlılığı da araştırılmıştır. Bu amaçla 10 adet KGE aynı anda modifiye edilmiştir (*Şekil 8 a*). Daha sonra, modifiye edilmiş KGE’ler 10 saate kadar destekleyici elektrolitte tutulduğunda, akımda önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir. Ancak 24 saatlik daldırma işleminden sonra pik akımı yaklaşık %40 oranında azalmıştır. Bu nedenle, modifiye edilmiş elektrotlar günlük olarak hazırlanıp kullanılmıştır.

4.6.4. Seçicilik

Seçicilik deneylerinde farmasötik preparatlardaki girişim yapıcı bileşikler kullanılmıştır. Bu amaçla askorbik asit, sitrik asit, polivinil pirolidon (PVP), karboksimetil selüloz (CMC), stearik asit, nişasta ve KCl seçilmiştir. Kıyaslama için kör çözeltiliye 0,28 µM MLP eklenerek pik akımı ölçülmüştür. Aynı MLP derişiminin 100 katında girişim yapıcı madde içeren ortamlarda MLP tayini tekrarlandığında, pik akımlarının bağıl hata değerlerinin %0,98’den az olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, belirtilen maddelerin varlığında MLP analizinin yüksek seçicilikle gerçekleştirildiğini göstermiştir (*Şekil 29*) (Emre vd., 2025).



Şekil 29. Girişim etkisi çalışılan maddelerin 0,28 μM MLP'nin pik akımının bağıl hatası üzerindeki etkisi (a) ve elde edilen DPV'ler (b) (Kör ve diğer çözeltilerin tümüne 0,28 μM MLP eklenmiştir.)

4.6.5. Sağlamlık

Hem pH değerindeki hem de başlangıç potansiyelindeki küçük değişikliklerin pik akımı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla deneyler pH 6,9-7,1 aralığında ve başlangıç potansiyeli -0,01 ile +0,01 V arasında gerçekleştirilmiştir (Tablo 6) (Emre vd., 2025).

Tablo 6

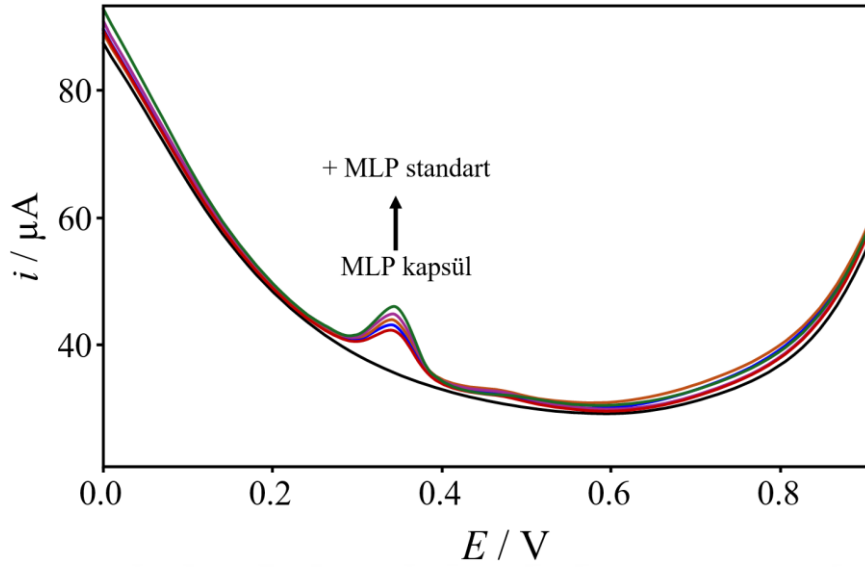
Geliştirilen analitik yöntemin sağlamlık verileri (n= 6, modifiye KGE, 100 nM MLP).

DeneySEL koşullar	Pik akımı \pm SE (μA)	<i>p</i> -değeri
pH 7,0 / 0,00 V	3,61 \pm 0,04	-
pH 6,9 / 0,00 V	3,61 \pm 0,04	0,14
pH 7,1 / 0,00 V	3,61 \pm 0,05	0,17
pH 7,0 / +0,01 V	3,61 \pm 0,03	0,20
pH 7,0 / -0,01 V	3,61 \pm 0,05	0,17

Tablo 6'da verilen *p* değerlerinin $\geq 0,05$ olması, kasıtlı olarak yapılan küçük değişikliklerin pik akımında önemli bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir.

4.6.6. Farmasötik Preparatlarda MLP Analizi ve Geri Kazanımı

Ticari olarak temin edilebilen MLP kapsülleri optimum koşullar altında analiz edilmiştir (Tablo 7 ve Şekil 30). Etiket değeri olarak 200 mg MLP içeren bir kapsülde ortalama $200,4 \pm 2,2$ mg MLP tayin edilmiştir (BSS = %1,1; Bağlı hata = %1,6) (Emre vd., 2025).



Şekil 30. MLP kapsüllerinde DPV yöntemi ile miktar tayini ve üzerine ilave edilen MLP standartlarına ait voltamogramlar.

Geri kazanım çalışması için, MLP kapsüllerinin etiketinde belirtilen etkin madde miktarı tayin edilerek kontrol edilmiştir. Daha sonra kapsül numunelerinden hazırlanan MLP çözeltilisinin üzerine bilinen miktarda (5 mg) MLP standart çözeltisi eklenerek yeniden miktar tayini yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 7’de verilmiştir (Emre vd., 2025).

Tablo 7

Geliştirilen yöntemle farmasötik preparattan MLP tayininin geri kazanımı.

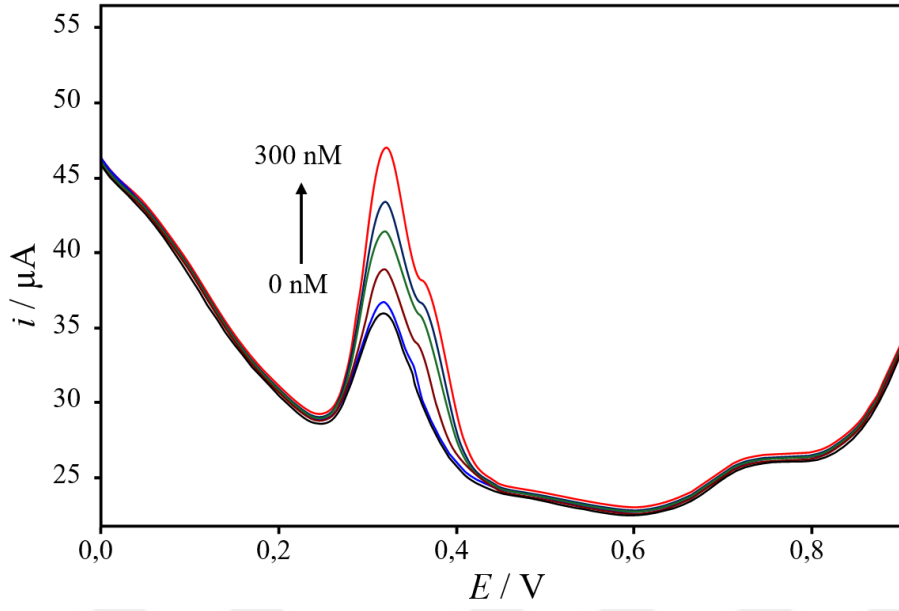
İlaç etiketinde belirtilen MLP miktarı /mg	200
Tayin edilen MLP /mg	200,4
MLP miktar tayini BSS /%	1,1
Bağıl hata /%	1,6
İlaç üzerinde ilave edilen MLP /mg	5,0
Bulunan (n=5) /mg	4,98±0,06
Geri kazanım /%	99,6

Tablo 7'den görüldüğü gibi, geri kazanım değeri %99,6 (n= 5) olarak belirlenmiştir. Elde edilen geri kazanım sonuçları, uygulanan yöntemin geçerliliğini göstermiştir.

4.6.7. Biyolojik Materyalde MLP Analizi ve Geri Kazanımı

Modifiye KGE kullanılarak optimize edilen koşullarda DPV yöntemiyle MLP analizinin biyolojik numunelerde uygulanması için, yapay idrar (Parra vd., 2016) ve yapay kan (Özcan ve Sezgintürk, 2015) çözeltileri kullanılmıştır. Hazırlanan numuneler bekletilmeden üzerlerine bilinen miktarda MLP eklenerek analizleri gerçekleştirilmiştir.

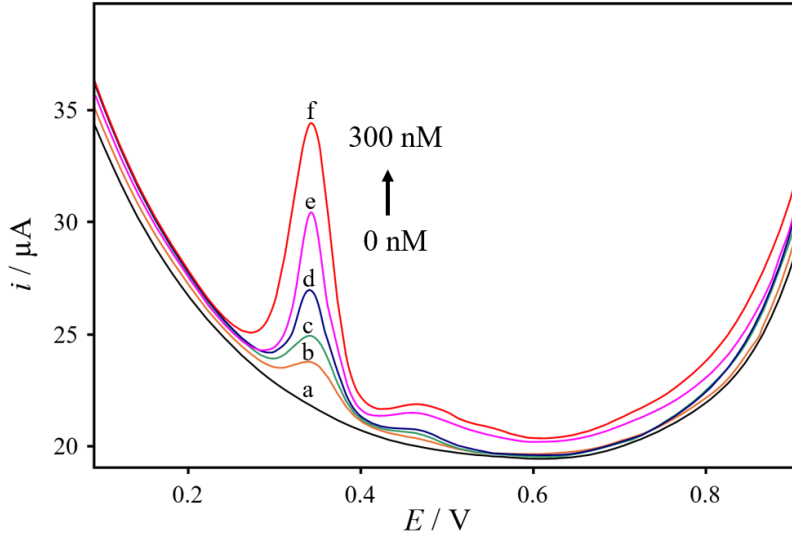
Yapay idrar numunesinin üzerine MLP eklenmeden önce alınan (kör) voltamogramda 0,32 V potansiyel değerinde 8,93 μ A pik akımı elde edilmiştir (*Şekil 31*).



Şekil 31. Yapay idrar numunesi üzerine 0, 20, 40, 100, 200, 300 nM MLP eklenmesi sonrasında DPV yöntemiyle elde edilen voltamogramları.

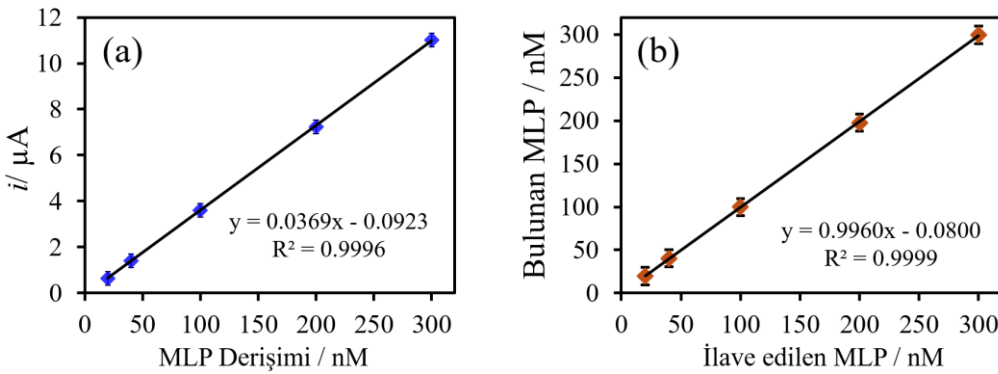
İlaç içermeyen yapay idrar numunesinde pH 7 PBS içerisinde 0,32 V potansiyel değerinde gözlenen pikin, ürik asidin yükseltgenmesine ait olduğu bildirilmiştir (Adeosun vd., 2020). Yapay idrar üzerine MLP eklenmesiyle pik akımında artış gözlenmiştir. Numunedeki ürik asit ile MLP'nin girişim yaptığı görülmüştür. Bilinmeyen idrar numunesindeki ürik asidi uzaklaştırmak veya ayırmak için seçici bir ön işlem yapılması veya ayırma tekniği uygulanması durumunda, geliştirilen sensör kullanılarak idrardaki MLP tayininin mümkün olabileceği ve sonraki çalışmalarda bu konunun araştırılabileceği düşünülmektedir.

İnsan serumundan MLP tayini için, yapay serum çözeltisi üzerine değişen derişimlerde (0, 20, 40, 100, 200, 300 nM) MLP eklenerek elde edilen numuneler, modifiye MLP ile optimize edilen koşullarda DPV yöntemiyle analiz edilmiştir. Beş derişimde üç tekrarlı analiz gerçekleştirilmiştir (toplam n=15). Elde edilen voltamogramlar Şekil 32'de verilmiştir.



Şekil 32. Yapay serum çözeltisi üzerine 0, 20, 40, 100, 200, 300 nM derişimlerde ilave edilen MLP çözeltilerinin optimize edilen koşullarda DPV yöntemiyle elde edilen voltamogramları (a-f).

Yapay serum numunesinde 0 nM MLP derişiminde (kör numunede) herhangi bir pik gözlenmemiştir (Şekil 32). Şekil 33a'da yapay serum çözeltisi üzerine ilave edilen MLP derişimine karşı pik akımı grafiği verilmiştir. İlave edilen MLP derişimine karşı bulunan MLP derişimi grafiği Şekil 33b'de verilmiştir.



Şekil 33. Yapay serum çözeltisi üzerine artan derişimlerde MLP eklenmesi sonucunda elde edilen pik akımı grafiği (a) ve ilave edilen MLP'ye karşı bulunan MLP derişimi grafiği (b).

Şekil 33a'da görülen regresyon doğrusunun eğiminin (0,0369), Şekil 27 (b)'de verilen grafikteki standart MLP ile elde edilen kalibrasyon doğrusunun eğimine (0,0370) yakın bulunmuştur. Bu sonuçlar, yapay serum çözeltisinde uygulanan analitik yöntemin doğruluğunu desteklemektedir. Ayrıca bu sonuçlar, yapay serum çözeltisindeki maddelerin

çalışma aralığında MLP'nin analizini de etkilemediğini göstermiştir. Şekil 33b'den görüldüğü gibi yapay seruma ilave edilen MLP derişimine karşı tayin edilen MLP derişimini gösteren grafikteki eğiminin (0,9960) 1'e yakın olması, ilave edilen MLP miktarı kadar tayin edildiğini, diğer bir ifadeyle yöntemin doğruluğunu göstermiştir. R^2 değerinin (0,9999) 1'e yakın olması da yöntemin kesinliğini göstermiştir.

Modifiye KGE kullanılarak optimize edilen koşullarda 20 nM MLP ilave edilen yapay serum numunesinde yapılan analizler sonucunda elde edilen MLP geri kazanım değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8

Yapay serum çözeltilisine ilave edilen MLP miktarının % geri kazanımı.

Seruma ilave edilen MLP derişimi /nM	20,0
Serumda tayin edilen MLP /nM	19,6
BSS /%	2,8
Bağıl hata /%	-2,0
Yeniden ilave edilen MLP /nM	180,0
Tayin edilen MLP (n=3) /nM	177,7±0,6
Geri kazanım /%	98,7

Tablo 8'de verilen bağıl hata ve BSS değerlerinin düşük olması, ayrıca geri kazanım değerinin %100'e yakın olması, serumdan MLP tayininin yüksek doğruluk ve kesinlik ile gerçekleştirildiğini göstermiştir.

Bu veriler, hazırlanan modifiye KGE'lerin oldukça iyi bir performansa sahip olduğunu göstermiştir. Bu tabloda kalibrasyon grafiklerinin eğimi, yöntem duyarlılığını göstermektedir (Bard vd., 2006). Bu çalışmada geliştirilen voltametrik MLP sensörlerinin analitik tayin parametreleri literatürde verilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır (Tablo 9) (Emre vd., 2025).

Tablo 9

MLP tayiniyle ilgili literatürde yayımlanan elektrokimyasal yöntemler.

Teknik	Çalışma elektrodu	Tampon ve pH	Aralık	DL	Kalibrasyon eğimi (Duyarlılık)	Referans
SWV ⁽¹⁾	GCE ⁽²⁾ / rGO ⁽³⁾	0,1 M BR ⁽⁴⁾ pH 9	0,09-4,57µM	0,03µM	8,9916 µA/µM	(Kablan vd., 2022)
DPV ⁽⁵⁾	GCE/ Cu-BTC@ EG-PEDOT/PSS ⁽⁶⁾	0,1 M BR pH 3	0,1-63,3µM	0,0713µM	0,0059 µA/µM	(Erk vd., 2022)
DPV	CPE ⁽⁷⁾ / Fe ₃ O ₄	0,04 M BR pH 2	0,25-1500 µM	0,05µM	0,2018 µA/µM	(Vural vd., 2023)
CV	rGO-SPE ⁽⁸⁾	0,04 M BR pH 2	0,152-18,272 µM	0,048µM	0,0018 µA/nM (1,8 µA/µM)	(Nabil vd., 2023)
DPV	GCE/dsDNA ⁽⁹⁾	0,1 M ABS ⁽¹⁰⁾ pH 4,7	10-200 µM	2,93µM	-0,0004 µA µg ⁻¹ mL (0,0001317 µA/µM)	(Kucuk vd., 2024)
DPV	Poli (Py-co-3tBA) / MOL@MIP / GCE ⁽¹¹⁾	PBS ⁽¹²⁾ pH 7.5	7,5×10 ⁻⁶ - 2,5×10 ⁻⁴ µM	6,01×10 ⁻⁷ µM	1,8×10 ¹¹ µA/M (1,8×10 ⁵ µA/µM)	(Cetinkaya vd., 2024)
DPV	GuaM/MOL@MIP ⁽¹³⁾ /GCE	5 M HAc ⁽¹⁴⁾	7,5×10 ⁻⁷ - 2,5×10 ⁻⁵ µM	1,13×10 ⁻⁷ µM	1,86×10 ¹² µA/M (1,86×10 ⁶ µA/µM)	(Cetinkaya vd., 2024)
DPV	Yalın KGE	BR pH 2	25-1000 nM	7,2 nM	0,0018 µA/nM	(Karakaya ve Dilgin, 2024)
DPV	Yalın KGE	0,1 M PBS pH 7	30-300 nM	7,6 nM	0,0017 µA/nM	(Emre vd., 2025) ⁽¹⁵⁾
DPV	h-CN@GO@KGE	0,1 M PBS pH 7	7-300 nM	2,2 nM	0,037 µA/nM	(Emre vd., 2025) ⁽¹⁵⁾

(1) SWV: Kare dalga voltametrisi

(2) GCE: Camsı karbon elektrot

(3) rGO: İndirgenmiş grafen oksit

(4) BR: *Britton-Robinson* tamponu

(5) DPV: Diferansiyel puls voltametrisi

(6) Cu-BTC@EG-PEDOT/PSS: Cu₃(1,3,5-benzen trikarboksilat)₂+etilen glikol-poli(3,4-etilendioksitiyofen) / Polistiren sülfonat

(7) CPE: Karbon pasta elektrot

(8) SPE: Perde baskılı elektrot

(9) dsDNA: Çift sarmallı deoksiribonükleik asit

(10) ABS: Sodyum asetat tamponu

(11) Poli (Py-co-3tBA) / MOL@MIP: Polipirol-3-tienil boronik asit / molnupiravir moleküler baskılı polimer

(12) PBS: Fosfat tamponu (Na₂HPO₄+NaH₂PO₄)

(13) GuaM / MOL@MIP: Guanin metakrilat / molnupiravir moleküler baskılı polimer

(14) HAc: Asetik asit

(15) Bu çalışmada elde edilerek yayımlanan sonuçlar

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 pandemisi, insan hayatın birçok alanını etkilediği gibi sağlık hizmetlerini de etkilemiştir (Cinpolat ve Çakır, 2022). İnsanlığın ilk kez karşılaştığı bu hastalığın tedavisinde kullanılacak antiviral bir ilacın pandemi başlarında bulunmaması, ilaç araştırmalarının önemini bir kez daha göstermiştir. Normal koşullarda yeni bir ilacın keşfi veya mevcut bir ilacın yeni bir endikasyonda güvenli ve etkili kullanımına resmi otoritelerden onay alması için gereken klinik ilaç araştırmaları yıllarca sürerken, pandemi döneminde araştırmacıların üstün çabaları ve tüm dünyadaki seferberlik hali sayesinde tedavide kullanılacak antiviral ilaç alternatifleri süratle keşfedilerek acil kullanım onayları verilmiştir. Yaşanan süreçte hem ilaç araştırmaları için hem de keşfedilen ilaçların üretimindeki ve denetimindeki kalite kontrol analizleri için yeni analitik yöntemlere olan ihtiyaç artmıştır. Bu ihtiyaç dikkate alınarak, MLP tayininde kullanılmak üzere bir sensör geliştirilmesi bu tezin çalışma konusu olarak seçilmiştir. Geliştirilen sensörün farmasötik preparatlardaki analizlerde ve biyolojik materyalde çalışmaya uygun olması, yüksek duyarlılıkta doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi ve düşük maliyetle yerli imkanlara üretilmesi için elektrot materyali olarak KGE tercih edilmiştir. Yaklaşık maliyet hesabı yapıldığında, 2025 yılı için 1 adet KGE'nin maliyeti 2 TL'dir.

KGE'nin duyarlılığını arttırmak için tez öncesinde yapılan ön deneylerde çok sayıda nanokompozit alternatifi ile yüzey modifikasyonu uygulanarak en iyi performansı sağlayan h-CN@GO nanokompoziti seçilmiştir. h-CN@GO bileşenlerinden olan h-CN, üreden termal polimerizasyonla sentezlenmiştir. Üre kullanılmasının avantajı, düşük maliyetli ve kolay bulunabilen bir başlangıç maddesi olmasıdır. CN sentezinin ardından sonikasyon ile uygulanan basit bir hidroksilasyon işlemiyle h-CN elde edilmiştir. h-CN, içerdiği hidroksil fonksiyonel grupları sayesinde CN'ye göre analit sinyalinde daha fazla artış göstermiştir. Bununla birlikte CN'ye göre daha iyi dispersiyon stabilitesine sahip olan h-CN kullanıldığında, modifikasyon işlemi süresince destek elektrolit içerisinde kompozitin disperse halde kalmasını sağlanmıştır.

MLP tayini için duyarlılığın artmasını sağlayan oksijen içeren fonksiyonel gruplarca zengin bir GO yapısı elde edebilmek amacıyla, *Intermediate Hummer* yöntemi

uygulanmıştır. GO, düşük maliyetli bir malzeme olan grafit tozundan sentezlenmiştir (Yadav ve Lochab, 2019). Ardından h-CN ve GO, sonikasyon ile disperse edilerek nanokompozit sentezi tamamlanmıştır. Nanokompozitin h-CN ve GO bileşenlerin oranının sensör performansı üzerindeki etkisi incelendiğinde, en yüksek pik akımını veren kompozitin ağırlıkça %30:70 oranında h-CN ve GO içerdiği tespit edilmiştir.

Sentezlenen yeni h-CN@GO nanokompozitinin yapı aydınlatması, çeşitli görüntüleme ve analiz teknikleriyle yapılmıştır. Modifiye sensörün morfolojisi SEM ve TEM ile görüntülenmiştir. EDS ve EDX ile bileşenlerinin ve nanokompozitin elementel bileşimi belirlenmiştir. KGE yüzeyinde gözenekli kompozit tabakalarının oluşması nedeniyle, yalın elektrotun elektroaktif yüzey alanının modifikasyon sayesinde yaklaşık 17 kat arttığı CV tekniği ile tespit edilerek, bu sonuçlar SEM ve TEM teknikleri ile doğrulanmıştır. EİS analiz sonuçları, h-CN@GO kaplamanın elektrot yüzeyinin düşük iletkenliğini arttırdığını ve elektrolit-elektrot arayüzeyinde elektron transferini kolaylaştırdığını göstermiştir. Modifiye KGE kullanıldığında yalın KGE'ye kıyasla üç kat daha düşük gözlenebilme sınırı elde edilmiştir. Bu sayede biyolojik materyaldeki düşük ilaç derişimlerinin tayini mümkün hale gelmiştir.

KGE yüzeyinin nanokompozit ile modifikasyonu CV tekniğiyle gerçekleştirilmiştir. Destek elektrolitin türü, pH değeri ve derişimi optimize edilerek 0,1 M pH 7 PBS kullanıldığında en yüksek pik akımı elde edilmiştir. Modifiye elektrot kullanılarak DPV yöntemiyle yapılan MLP tayininde 7-300 nM doğrusal çalışma aralığında 2,2 nM gözlenebilme sınırı ve 6,6 nM kantitatif tayin sınırı elde edilmiştir. Modifiye KGE kullanılarak yüksek doğruluk ve kesinlik (gün içi BSS: %1,21 ve günler arası BSS: %1,46) sağlanmıştır. MLP tayini için yüksek seçicilik gösteren sensör, çalışılan maddelerle girişim yapmamıştır. Farmasötik preparattan elde edilen MLP geri kazanım değeri %99,6 bulunmuştur. MLP ilave edilen yapay serum örneklerinden ise %99,7 geri kazanım bulunmuştur. Bu sonuçlar, geliştirilen voltametrik yöntemin geçerliliği göstermiştir.

Tez kapsamında elde edilen veriler kullanılarak *Microchemical Journal* dergisinde yayımlanan makalenin ilk sayfası Ek-1'de ve derginin *SCI-Expanded* kapsamında olduğuna ilişkin belge Ek-2'de verilmiştir.

KAYNAKÇA

- Adeosun, W. A., Asiri, A. M., Marwani, H. M., ve Rahman, M. M. (2020). Enzymeless Electrochemical Detection of Uric Acid Using Polydopamine/Polypyrrole Copolymeric film. *ChemistrySelect*, 5(1), 156-164. <https://doi.org/10.1002/slct.201903628>.
- Alanazi, A. Z., Alhazzani, K., Mostafa, A. M., Barker, J., Mohamed, S. H., El-Wakil, M. M., ve Ali, A.-M. B. H. (2023). Monitoring antiviral active metabolite (N-hydroxycytidine) levels in plasma in presence of carboxylesterase-2 inhibitor verapamil using copper tetracyanoquinodimethane enhanced sensor. *Microchemical Journal*, 194, 109330. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109330>.
- Almakhadmeh, M. N., Almubarak, M. N., ve Onaizi, S. A. (2024). CO₂ capture and conversion into valuable chemicals using graphitic carbon nitride: A review. *Environmental Functional Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.efmat.2024.10.001>.
- Amara, A., Penchala, S. D., Else, L., Hale, C., FitzGerald, R., Walker, L., Lyons, R., Fletcher, T., ve Khoo, S. (2021). The development and validation of a novel LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of Molnupiravir and its metabolite β-d-N4-hydroxycytidine in human plasma and saliva. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 206, 114356. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114356>.
- Annadi, A. M., El Zahar, N. M., El-Din A. Abdel-Sattar, N., Mohamed, E. H., Mahmoud, S. A., ve Attia, M. S. (2022). Development and validation of molnupiravir assessment in bulk powder and pharmaceutical formulation by the RP-HPLC-UV method. *RSC Advances*, 12(53), 34512-34519. <https://doi.org/10.1039/D2RA05066H>.
- Annu, P., Sharms, S., Jain, R., ve Raja, A. N. (2020). Review—Pencil Graphite Electrode: An Emerging Sensing Material. *Journal of The Electrochemical Society*, 167(3), 037501. <https://doi.org/10.1149/2.0012003JES>.
- Bard, A. J., Faulkner, L. R., ve White, H. S. (2006). *Electrochemical methods: fundamentals and applications* (3rd Edition). Wiley.

- Bilici, A., Denizhan, N., Emre, D., Soylukan, C., Algi, F., ve Yilmaz, S. (2021). Fabrication of PAMP/Au and GO/PAMP/Au nanosensors for electrochemical detection of paracetamol in pharmaceutical preparations. *Monatshefte fur Chemie*, 152(12), 1539-1552. <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02866-9>.
- Bouali, W., Erk, N., Kholafazadehastamal, G., Naser, M., ve Tiris, G. (2023). Low-cost voltammetric sensor based on reduced graphene oxide anchored on platinum nanoparticles for robust determination of Favipiravir in real samples. *Diamond and Related Materials*, 131, 109609. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2022.109609>.
- Burgess, S., Wang, X., Stueber, D., Wang, Y., Cohen, R., Lam, Y., Iuzzolino, L., ve Reibarkh, M. (2025). Characterization of the tautomeric equilibrium of molnupiravir, an antiviral for the treatment of COVID-19. *ChemRxiv*, In Press. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-jnmn1>.
- Casero, E., Parra-Alfambra, A. M., Petit-Domínguez, M. D., Pariente, F., Lorenzo, E., ve Alonso, C. (2012). Differentiation between graphene oxide and reduced graphene by electrochemical impedance spectroscopy (EIS). *Electrochemistry Communications*, 20(1), 63-66. <https://doi.org/10.1016/J.elecom.2012.04.002>.
- Cetinkaya, A., Unal, M. A., Nazır, H., Çorman, M. E., Uzun, L., ve Ozkan, S. A. (2024). A comparative study of electropolymerization and photopolymerization for the determination of molnupiravir and their application in an electrochemical sensor via computationally designed molecularly imprinted polymers. *Microchimica Acta*, 191(5), 270. <https://doi.org/10.1007/s00604-024-06353-w>.
- Chen, Q., Lu, C., Ping, B., Li, G., Chen, J., Sun, Z. M., Zhang, Y., Ruan, Q., ve Tao, L. (2023). A hydroxyl-induced carbon nitride homojunction with functional surface for efficient photocatalytic production of H₂O₂. *Applied Catalysis B: Environmental*, 324, 122216. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2022.122216>.
- Chidhambaram, N., ve Ravichandran, K. (2017). Single step transformation of urea into metal-free g-C₃N₄ nanoflakes for visible light photocatalytic applications. *Materials Letters*, 207, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.07.040>.

- Cinpolat, H., ve akır, D. Ü. (2022). COVID-19 pandemisinin bir üçüncü basamak biyokimya laboratuvarında reddedilen numune analizine etkisi. *ANKEM Dergisi*, 36(3), 108-116. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1216839>.
- David, I. G., Popa, D.-E., ve Buleandra, M. (2017). Pencil Graphite Electrodes: A Versatile Tool in Electroanalysis. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2017, 1-22. <https://doi.org/10.1155/2017/1905968>.
- de Lima, A. H., Tavares, C. T., da Cunha, C. C. S., Vicentini, N. C., Carvalho, G. R., Fragneaud, B., Maciel, I. O., Legnani, C., Quirino, W. G., de Oliveira, L. F. C., Sato, F., ve de Mendonça, J. P. A. (2020). Origin of optical bandgap fluctuations in graphene oxide. *The European Physical Journal B*, 93(6), 105. <https://doi.org/10.1140/epjb/e2020-100578-7>.
- Devi, K. S. S., Prakash, J., ve Tsujimura, S. (2024). Graphene oxide-based nanomaterials for electrochemical bio/immune sensing and its advancements in health care applications: A review. *Hybrid Advances*, 5, 100123. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2023.100123>.
- DSÖ. COVID-19 Dashboard. Erişim: 29 Nisan 2025, <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>.
- Eda, G., Fanchini, G., ve Chhowalla, M. (2008). Large-area ultrathin films of reduced graphene oxide as a transparent and flexible electronic material. *Nature Nanotechnology*, 3(5), 270-274. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.83>.
- EMA. EMA resmi internet sitesi. Erişim: 29 Nisan 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline>.
- Emran, M. Y., Kotb, A., Ganganboina, A. B., Okamoto, A., Abolibda, T. Z., Alzahrani, H. A. H., Gomha, S. M., Ma, C., Zhou, M., ve Shenashen, M. A. (2024). Tailored portable electrochemical sensor for dopamine detection in human fluids using heteroatom-doped three-dimensional g-C₃N₄ hornet nest structure. *Analytica Chimica Acta*, 1320, 342985. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2024.342985>.

- Emre, D., Yilmaz, S., ve Bilici, A. (2025). Hydroxylated-graphitic carbon nitride@graphene oxide composites for sensitive electrochemical determination of COVID-19 drug molnupiravir: Effect of modifier composition. *Microchemical Journal*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113852>.
- Erk, N., Bouali, W., Mehmandoust, M., ve Soylak, M. (2022). An Electrochemical Sensor for Molnupiravir Based on a Metal-Organic Framework Compositated with Poly(3,4-ethylene dioxythiophene): Poly(styrene sulfonate). *ChemistrySelect*, 7(46). <https://doi.org/10.1002/slct.202203325>.
- FDA. (2021, Aralık 23). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults*. FDA News Release. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>.
- FDA. (2024). *FDA Analytical Method Validation Procedures ICH Q2(R2)*. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q2r2-validation-analytical-procedures>.
- Findik, M., Bingol, H., ve Erdem, A. (2021). Hybrid nanoflowers modified pencil graphite electrodes developed for electrochemical monitoring of interaction between Mitomycin C and DNA. *Talanta*, 222, 121647. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121647>.
- Fu, Y., Zhu, J., Hu, C., Wu, X., ve Wang, X. (2014). Covalently coupled hybrid of graphitic carbon nitride with reduced graphene oxide as a superior performance lithium-ion battery anode. *Nanoscale*, 6(21), 12555-12564. <https://doi.org/10.1039/c4nr03145h>.
- Ghalkhani, M., Sohoulı, E., ve Dehkordi, Z. S. (2024). Electrochemical sensor based on mesoporous g-C₃N₄/N-CNO/gold nanoparticles for measuring oxycodone. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68310-0>.
- Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Schinazi, R. F., ve Götte, M. (2021). Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *Journal of Biological Chemistry*, 297(1), 100770. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100770>.

- Hasija, V., Patial, S., Singh, P., Nguyen, V.-H., Le, Q. Van, Thakur, V. K., Hussain, C. M., Selvasembian, R., Huang, C.-W., Thakur, S., ve Raizada, P. (2021). Photocatalytic Inactivation of Viruses Using Graphitic Carbon Nitride-Based Photocatalysts: Virucidal Performance and Mechanism. *Catalysts*, 11(12), 1448. <https://doi.org/10.3390/catal11121448>.
- Hayat, A., Al-Sehemi, A. G., El-Nasser, K. S., Taha, T. A., Al-Ghamdi, A. A., Jawad Ali Shah Syed, Amin, M. A., Ali, T., Bashir, T., Palamanit, A., Khan, J., ve Nawawi, W. I. (2022). Graphitic carbon nitride (g-C₃N₄)–based semiconductor as a beneficial candidate in photocatalysis diversity. *International Journal of Hydrogen Energy*, 47(8), 5142-5191. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2021.11.133>.
- ICH. (2015). Kurumsal internet sitesi. Erişim: 29 Nisan 2025, <https://www.ich.org/page/mission>.
- ICH. (2023). *ICH Analytical Method Validation Procedures Q2(R2)*. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf.
- Jain, P., Bhamare, M., ve Surana, S. (2022). Quantitative estimation of molnupiravir by UV-Spectrophotometric method. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 9(1), 35-39. <https://doi.org/10.18231/j.ijpca.2022.006>.
- Kabinger, F., Stiller, C., Schmitzová, J., Dienemann, C., Kokic, G., Hillen, H. S., Höbartner, C., ve Cramer, P. (2021). Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural ve Molecular Biology*, 28(9), 740-746. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>.
- Kablan, S. E., Reçber, T., Tezel, G., Timur, S. S., Karabulut, C., Karabulut, T. C., Eroğlu, H., Kır, S., ve Nemitlu, E. (2022). Voltammetric sensor for COVID-19 drug Molnupiravir on modified glassy carbon electrode with electrochemically reduced graphene oxide. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 920, 116579. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116579>.

- Kalaiyarasi, J., Pandian, K., Ramanathan, S., ve Gopinath, S. C. B. (2020). Graphitic carbon nitride/graphene nanoflakes hybrid system for electrochemical sensing of DNA bases in meat samples. *Scientific Reports*, 10(1), 12860. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69578-8>.
- Kamali, H., Mehrpooya, M., ve Ganjali, M. R. (2022). A novel electrocatalyst composed of graphene oxide/graphitic carbon nitride and CuFe/N-C@Co nanoparticles-embedded in nitrogen-doped carbon nanotube for oxygen reduction reaction and supercapacitor. *Journal of Energy Storage*, 56, 106012. <https://doi.org/10.1016/j.est.2022.106012>.
- Kamble, B. B., Sharma, K. K., Sonawane, K. D., Tayade, S. N., Grammatikos, S., Reddy, Y. V. M., Reddy, S. L., Shin, J. H., ve Park, J. P. (2024). Graphitic carbon nitride-based electrochemical sensors: A comprehensive review of their synthesis, characterization, and applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 333, 103284. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103284>.
- Kangmenna, A., Forkuo, R. B., ve Agorku, E. S. (2024). Carbon-based electrode materials for sensor application: a review. *Sensing Technology*, 2(1). <https://doi.org/10.1080/28361466.2024.2350174>.
- Karakaya, S., ve Dilgin, Y. (2024). Disposable and Sensitive Electrochemical Determination of Molnupiravir at a Pencil Graphite Electrode (PGE) by Differential Pulse Voltammetry (DPV). *Analytical Letters*, 57(5), 783-796. <https://doi.org/10.1080/00032719.2023.2224908>.
- Komarov, T., Karnakova, P., Archakova, O., Shchelgacheva, D., Bagaeva, N., Popova, M., Karpova, P., Zaslavskaya, K., Bely, P., ve Shohin, I. (2023). Development and Validation of a High-Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) Method for Quantification of Major Molnupiravir Metabolite (β -D-N⁴-hydroxycytidine) in Human Plasma. *Biomedicines*, 11(9), 2356. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092356>.
- Kucuk, I., Unal, D. N., Karayel, A., Kurbanoglu, S., ve Uslu, B. (2024). Electrochemical Investigations and Molecular Docking Analysis to Evaluate the Molnupiravir-Calf Thymus dsDNA Interaction. *Journal of The Electrochemical Society*, 171(5), 057501. <https://doi.org/10.1149/1945-7111/ad3feb>.

- Kumru, B., Antonietti, M., ve Schmidt, B. V. K. J. (2017). Enhanced Dispersibility of Graphitic Carbon Nitride Particles in Aqueous and Organic Media via a One-Pot Grafting Approach. *Langmuir*, 33(38), 9897-9906. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b02441>.
- Lazanas, A. Ch., ve Prodromidis, M. I. (2023). Electrochemical Impedance Spectroscopy—A Tutorial. *ACS Measurement Science Au*, 3(3), 162-193. <https://doi.org/10.1021/acsmeasuresciau.2c00070>.
- Liang, X., Fan, J., Liang, D., Xu, Y., Zhi, Y., Hu, H., ve Qiu, X. (2021). Surface hydroxyl groups functionalized graphite carbon nitride for high efficient removal of diquat dibromide from water. *Journal of Colloid and Interface Science*, 582, 70-80. <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2020.08.011>.
- Liu, J., Wang, H., ve Antonietti, M. (2016). Graphitic carbon nitride “reloaded”: emerging applications beyond (photo)catalysis. *Chemical Society Reviews*, 45(8), 2308-2326. <https://doi.org/10.1039/C5CS00767D>.
- Liu, L., Zhang, J., Zhao, J., ve Liu, F. (2012). Mechanical properties of graphene oxides. *Nanoscale*, 4(19), 5910. <https://doi.org/10.1039/c2nr31164j>.
- Liu, S., Li, D., Sun, H., Ang, H. M., Tadé, M. O., ve Wang, S. (2016). Oxygen functional groups in graphitic carbon nitride for enhanced photocatalysis. *Journal of Colloid and Interface Science*, 468, 176-182. <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2016.01.051>.
- Lou, T., Xu, C., Guo, Q., Song, S., Wang, Y., Gao, X., ve Li, Q. (2023). Hydroxyl-/Carboxyl-Rich Graphitic Carbon Nitride/Graphene Oxide Composites for Efficient Photodegradation of Reactive Red 195 and Antibacterial Applications. *Langmuir*, 39(1), 142-154. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02294>.
- Lökçü, E., Kaçar, N., Çayirli, M., Özden, R. C., ve Anik, M. (2022). Photoassisted Charging of Li-Ion Oxygen Batteries Using g-C₃N₄/rGO Nanocomposite Photocatalysts. *ACS Applied Materials ve Interfaces*, 14(30), 34583-34592. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c05607>.

- Ma, Y., Liu, X., Yan, K., ve Zhang, J. (2024). Construction of a Miniaturized Electrochemical Sensor for Voltammetric Detection of 17β -Estradiol Using a g-C₃N₄-Decorated Gold Nanoparticles Electrode. *Current Analytical Chemistry*, 20(3), 183-190. <https://doi.org/10.2174/0115734110292025240119112208>.
- Mai Oanh, L. T., Hang, L. T., Lai, N. D., Phuong, N. T., Thang, D. V., Hung, N. M., Danh Bich, D., ve Minh, N. Van. (2018). Influence of annealing temperature on physical properties and photocatalytic ability of g-C₃N₄ nanosheets synthesized through urea polymerization in Ar atmosphere. *Physica B: Condensed Matter*, 532, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2017.05.026>.
- Marahel, F., Niknam, L., Pournamdari, E., ve Geramizadegan, A. (2022). Application of electrochemical sensor based on nanosheets g-C₃N₄ /CPE by square wave anodic stripping voltammetry method to measure residual amounts of toxic bentazon in water samples. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 19(8), 3377-3385. <https://doi.org/10.1007/s13738-022-02531-w>.
- Masipogu, A., Jayaprakash, D., ve Anisetti, R. (2022). Stability Indicating Method Development And Method Validation For The Estimation Of Molnupiravir In Bulk And Pharmaceutical Dosage Preparations By Rp-UPLC. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022(10), 9. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7308312>.
- Medetalibeyoğlu, H. (2021). An investigation on development of a molecular imprinted sensor with graphitic carbon nitride (g-C₃N₄) quantum dots for detection of acetaminophen. *Carbon Letters*, 31(6), 1237-1248. <https://doi.org/10.1007/s42823-021-00247-0>.
- Miyake, M. (2003). Electrochemical Functions. İçinde *Carbon Alloys* (ss. 435-445). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008044163-4/50026-7>.
- Mohammad, A., ve Zamzami, M. A. (2023). Construction of carbon cloth modified-Al₂O₃-g-C₃N₄ sensor for non-enzymatic electrochemical detection of hydrogen peroxide. *Diamond and Related Materials*, 132, 109600. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2022.109600>.

- Nabil, A., Hendawy, H. A. M., Abdel-Salam, R., Ahmed, R. M., Shawky, A., Emara, S., ve Ibrahim, N. (2023). A Green Voltammetric Determination of Molnupiravir Using a Disposable Screen-Printed Reduced Graphene Oxide Electrode: Application for Pharmaceutical Dosage and Biological Fluid Forms. *Chemosensors*, *11*(9), 471. <https://doi.org/10.3390/chemosensors11090471>.
- Ozcelikay, G., Karadurmus, L., Bilge, S., Sınağ, A., ve Ozkan, S. A. (2022). New analytical strategies Amplified with 2D carbon nanomaterials for electrochemical sensing of food pollutants in water and soils sources. *Chemosphere*, *296*, 133974. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133974>.
- Ozkan-Ariksoysal, D. (2022). Current Perspectives in Graphene Oxide-Based Electrochemical Biosensors for Cancer Diagnostics. *Biosensors*, *12*(8), 607. <https://doi.org/10.3390/bios12080607>.
- Özcan, H. M., ve Sezgintürk, M. K. (2015). Detection of parathyroid hormone using an electrochemical impedance biosensor based on PAMAM dendrimers. *Biotechnology Progress*, *31*(3), 815–822. <https://doi.org/10.1002/btpr.2060>.
- Painter, G. R., Bluemling, G. R., Natchus, M. G., ve Guthrie, D. (2019). Preparation of N4-hydroxycytidine and derivatives and antiviral uses related thereto (Patent WO2019113462). İçinde *World Intellectual Property Organization* (WO2019113462). Emory University.
- Parra, K. N., Gul, S., Aquino, J. M., Miwa, D. W., ve Motheo, A. J. (2016). Electrochemical degradation of tetracycline in artificial urine medium. *Journal of Solid State Electrochemistry*, *20*(4), 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s10008-015-2833-8>.
- Parsons, T. L., Kryszak, L. A., ve Marzinke, M. A. (2021). Development and validation of assays for the quantification of β -D-N4-hydroxycytidine in human plasma and β -D-N4-hydroxycytidine-triphosphate in peripheral blood mononuclear cell lysates. *Journal of Chromatography B*, *1182*, 122921. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122921>.

- Pashazadeh, S., ve Habibi, B. (2020). Determination of isoniazid by a copper-based metal-organic frameworks/carbon nitride quantum dots modified pencil graphite electrode as a highly sensitive and selective sensor. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 876, 114493. <https://doi.org/10.1016/J.jelechem.2020.114493>.
- Pletcher, D., Greff, R., Peat, R., Peter, L. M., ve Robinson, J. (2001). *Instrumental methods in electrochemistry*. Elsevier.
- Qian, L., Thirupathi, A. R., Elmahdy, R., van der Zalm, J., ve Chen, A. (2020). Graphene-Oxide-Based Electrochemical Sensors for the Sensitive Detection of Pharmaceutical Drug Naproxen. *Sensors*, 20(5), 1252. <https://doi.org/10.3390/s20051252>.
- Qian, L., Thirupathi, A. R., van der Zalm, J., ve Chen, A. (2021). Graphene Oxide-Based Nanomaterials for the Electrochemical Sensing of Isoniazid. *ACS Applied Nano Materials*, 4(4), 3696-3706. <https://doi.org/10.1021/acsanm.1c00178>.
- Ravi, K. M., Sunil, K. C. P., ve Sareesh, K. (2022). *Analytical Method Development and Validation for the Estimation of Molnupiravir in Bulk and Pharmaceutical Tablet Dosage Form by RP-HPLC*. 25(4), 208-220. <https://ijppr.humanjournals.com/analytical-method-development-and-validation-for-the-estimation-of-molnupiravir-in-bulk-and-pharmaceutical-tablet-dosage-form-by-rp-hplc>.
- Reçber, T., Timur, S. S., Erdoğan Kablan, S., Yalçın, F., Karabulut, T. C., Neslihan Gürsoy, R., Eroğlu, H., Kır, S., ve Nemutlu, E. (2022). A stability indicating RP-HPLC method for determination of the COVID-19 drug molnupiravir applied using nanoformulations in permeability studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 214, 114693. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114693>.
- Reddy, K. T. K., ve Haque, M. A. (2022). Develop and validate a highly sensitive method for the estimation of Molnupiravir in rat plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectroscopy and its application to pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 13(S01). <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S01.04>.
- Sağlık Bakanlığı. (2022). *COVID-19 Rehberi - Erişkin Hasta Tedavisi*. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>

- Salman, B. I., Ibrahim, A. E., El Deeb, S., ve Saraya, R. E. (2022). Fabrication of novel quantum dots for the estimation of COVID-19 antiviral drug using green chemistry: application to real human plasma. *RSC Advances*, 12(26), 16624-16631. <https://doi.org/10.1039/D2RA02241A>.
- Saraya, R. E., Deeb, S. El, Salman, B. I., ve Ibrahim, A. E. (2022). Highly sensitive high-performance thin-layer chromatography method for the simultaneous determination of molnupiravir, favipiravir, and ritonavir in pure forms and pharmaceutical formulations. *Journal of Separation Science*, 45(14), 2582-2590. <https://doi.org/10.1002/jssc.202200178>.
- Sathish, M., Mitani, S., Tomai, T., ve Honma, I. (2011). MnO₂ assisted oxidative polymerization of aniline on graphene sheets: Superior nanocomposite electrodes for electrochemical supercapacitors. *Journal of Materials Chemistry*, 21(40), 16216. <https://doi.org/10.1039/c1jm12946e>.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Zhou, S., Graham, R. L., Pruijssers, A. J., Agostini, M. L., Leist, S. R., Schäfer, A., Dinnon, K. H., Stevens, L. J., Chappell, J. D., Lu, X., Hughes, T. M., George, A. S., Hill, C. S., Montgomery, S. A., Brown, A. J., Bluemling, G. R., Natchus, M. G., ... Baric, R. S. (2020). An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science Translational Medicine*, 12(541). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5883>.
- Sinclair, I. R. (2001). Introduction. İçinde *Sensors and Transducers* (ss. xi-xiv). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-075064932-2/50020-5>.
- Sreenivasulu, M., Malode, S. J., Alodhayb, A. N., ve Shetti, N. P. (2024a). Exfoliated 2-D Graphitic Carbon Nitride Nanosheets for Electrochemical Detection of the Antiviral Drug Valganciclovir. *Electrocatalysis*, 15(6), 456-473. <https://doi.org/10.1007/s12678-024-00887-6>.
- Sreenivasulu, M., Malode, S. J., Alqarni, S. A., ve Shetti, N. P. (2024b). Graphitic carbon nitride (g-C₃N₄)-based electrochemical sensors for the determination of antiviral drug acyclovir. *Materials Chemistry and Physics*, 312, 128650. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.128650>.

- Sun, C., Dai, J., Zhang, H., Li, S., ve Wang, A. (2021). A facile method for preparing porous g-C₃N₄ nanosheets with efficient photocatalytic activity under visible light. *Journal of Materials Science*, 56(12), 7557-7572. <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05745-6>.
- Sun, L., Du, T., Hu, C., Chen, J., Lu, J., Lu, Z., ve Han, H. (2017). Antibacterial Activity of Graphene Oxide/g-C₃N₄ Composite through Photocatalytic Disinfection under Visible Light. *ACS Sustainable Chemistry ve Engineering*, 5(10), 8693-8701. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b01431>.
- Svoboda, L., Škuta, R., Matějka, V., Dvorský, R., Matýsek, D., Henych, J., Mančík, P., ve Praus, P. (2019). Graphene oxide and graphitic carbon nitride nanocomposites assembled by electrostatic attraction forces: Synthesis and characterization. *Materials Chemistry and Physics*, 228, 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.02.077>.
- Tauc, J. (1968). Optical properties and electronic structure of amorphous Ge and Si. *Materials Research Bulletin*, 3(1), 37-46. [https://doi.org/10.1016/0025-5408\(68\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0025-5408(68)90023-8).
- Tauc, J., Grigorovici, R., ve Vancu, A. (1966). Optical Properties and Electronic Structure of Amorphous Germanium. *physica status solidi (b)*, 15(2), 627-637. <https://doi.org/10.1002/pssb.19660150224>.
- Tian, L., Pang, Z., Li, M., Lou, F., An, X., Zhu, S., Song, L., Tong, Y., Fan, H., ve Fan, J. (2022). Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.855496>.
- Tian, Y., Yu, Z., Cao, L., Zhang, X. L., Sun, C., ve Wang, D.-W. (2021). Graphene oxide: An emerging electromaterial for energy storage and conversion. *Journal of Energy Chemistry*, 55, 323-344. <https://doi.org/10.1016/j.jechem.2020.07.006>.
- TİTCK. (2025). TİTCK resmi internet sitesi. Erişim: 29 Nisan 2025, <https://www.titck.gov.tr/haber/turkiye-nin-ich-uyelig-i-27122018172815>.

- Trnkova, L., Triskova, I., Cechal, J., ve Farka, Z. (2021). Polymer pencil leads as a porous nanocomposite graphite material for electrochemical applications: The impact of chemical and thermal treatments. *Electrochemistry Communications*, 126, 107018. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2021.107018>.
- Umapathi, R., Venkateswara Raju, C., Majid Ghoreishian, S., Mohana Rani, G., Kumar, K., Oh, M.-H., Pil Park, J., ve Suk Huh, Y. (2022). Recent advances in the use of graphitic carbon nitride-based composites for the electrochemical detection of hazardous contaminants. *Coordination Chemistry Reviews*, 470, 214708. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214708>.
- Uslu, B., ve Ozkan, S. (2007). Electroanalytical Application of Carbon Based Electrodes to the Pharmaceuticals. *Analytical Letters*, 40(5), 817-853. <https://doi.org/10.1080/00032710701242121>.
- Vinoth, S., Shalini Devi, K. S., ve Pandikumar, A. (2021). A comprehensive review on graphitic carbon nitride based electrochemical and biosensors for environmental and healthcare applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 140, 116274. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116274>.
- Vishnu, N., Gandhi, M., Badhulika, S., ve Kumar, A. S. (2018). Tea quality testing using 6B pencil lead as an electrochemical sensor. *Analytical Methods*, 10(20), 2327-2336. <https://doi.org/10.1039/C8AY00557E>.
- Vivekanandan, A. K., Subash, V., Chen, S., ve Chen, S.-H. (2020). Sonochemical synthesis of nickel-manganous oxide nanocrumbs decorated partially reduced graphene oxide for efficient electrochemical reduction of metronidazole. *Ultrasonics Sonochemistry*, 68, 105176. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105176>.
- Vural, K., Karakaya, S., Dilgin, D. G., Gökçel, H. İ., ve Dilgin, Y. (2023). Voltammetric determination of Molnupiravir used in treatment of the COVID-19 at magnetite nanoparticle modified carbon paste electrode. *Microchemical Journal*, 184, 108195. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108195>.

- Wang, H., Xie, A., Li, S., Wang, J., Chen, K., Su, Z., Song, N., ve Luo, S. (2022). Three-dimensional g-C₃N₄ /MWNTs/GO hybrid electrode as electrochemical sensor for simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid. *Analytica Chimica Acta*, 1211, 339907. <https://doi.org/10.1016/J.ACA.2022.339907>.
- Worku, A. K ve Ayele, D. W., (2023). Recent advances of graphene-based materials for emerging technologies. *Results in Chemistry*, 5, 100971. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100971>.
- Xavier, M. M., ve Mathew, S. (2023). g-C₃N₄-based sensors. İçinde *Synthesis, Characterization, and Applications of Graphitic Carbon Nitride* (ss. 225-248). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823038-1.00004-0>.
- Xia, B., Chu, M., Wang, S., Wang, W., Yang, S., Liu, C., ve Luo, S. (2015). Graphene oxide amplified electrochemiluminescence of graphitic carbon nitride and its application in ultrasensitive sensing for Cu²⁺. *Analytica Chimica Acta*, 891, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.05.054>.
- Xiao, F., Li, H., Yan, X., Yan, L., Zhang, X., Wang, M., Qian, C., ve Wang, Y. (2020). Graphitic carbon nitride/graphene oxide(g-C₃N₄/GO) nanocomposites covalently linked with ferrocene containing dendrimer for ultrasensitive detection of pesticide. *Analytica Chimica Acta*, 1103, 84-96. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.12.066>.
- Xu, J., Li, D., Chen, Y., Tan, L., Kou, B., Wan, F., Jiang, W., ve Li, F. (2017). Constructing Sheet-On-Sheet Structured Graphitic Carbon Nitride/Reduced Graphene Oxide/Layered MnO₂ Ternary Nanocomposite with Outstanding Catalytic Properties on Thermal Decomposition of Ammonium Perchlorate. *Nanomaterials*, 7(12), 450. <https://doi.org/10.3390/nano7120450>.
- Yadav, N., ve Lochab, B. (2019). A comparative study of graphene oxide: Hummers, intermediate and improved method. *FlatChem*, 13, 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.flatc.2019.02.001>.
- Yang, J., ve Gunasekaran, S. (2013). Electrochemically reduced graphene oxide sheets for use in high performance supercapacitors. *Carbon*, 51(1), 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2012.08.003>.

- Yanik, S., Emre, D., Alp, M., Algi, F., Yilmaz, S., Bilici, A., ve Ozkan-Ariksoysal, D. (2023). A novel electrochemical biosensor based on palladium nanoparticles decorated on reduced graphene oxide-polyaminophenol matrix for the detection and discrimination of mitomycin C-DNA and acyclovir-DNA interaction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 234, 115524. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115524>.
- Yılmaz, S. (2016). *Uygulama Örnekleriyle Elektroanalitik Kimya* (4. bs, C. 1). Gazi Kitabevi, Ankara.
- Yildiz, M. M., Bilge, S., Celikkan, H., ve Dogan Topal, B. (2025). Direct electrochemical detection of 5-hydroxymethylcytosine on electrochemically reduced graphene oxide modified pyrolytic graphite electrodes in biological samples. *Microchemical Journal*, 212, 113336. <https://doi.org/10.1016/J.microc.2025.113336>.
- Zhang, H., Huang, Q., Huang, Y., Li, F., Zhang, W., Wei, C., Chen, J., Dai, P., Huang, L., Huang, Z., Kang, L., Hu, S., ve Hao, A. (2014). Graphitic carbon nitride nanosheets doped graphene oxide for electrochemical simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid. *Electrochimica Acta*, 142, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.07.094>.
- Zheng, Y., Zhang, Z., Li, C., ve Proulx, S. (2016). Surface hydroxylation of graphitic carbon nitride: Enhanced visible light photocatalytic activity. *Materials Research Bulletin*, 84, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2016.07.003>.
- Zhou, A., Bai, J., Hong, W., ve Bai, H. (2022). Electrochemically reduced graphene oxide: Preparation, composites, and applications. *Carbon*, 191, 301-332. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2022.01.056>.
- Zhu, J., Xiao, P., Li, H., ve Carabineiro, S. A. C. (2014). Graphitic Carbon Nitride: Synthesis, Properties, and Applications in Catalysis. *ACS Applied Materials ve Interfaces*, 6(19), 16449-16465. <https://doi.org/10.1021/am502925j>.

EKLER

EK 1

TEZ KONUSUNDAN ÜRETİLEN MAKALE

Emre, D., Yılmaz, S., ve Bilici, A. (2025). Hydroxylated-graphitic carbon nitride@graphene oxide composites for sensitive electrochemical determination of COVID-19 drug molnupiravir: Effect of modifier composition. *Microchemical Journal*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113852>

Microchemical Journal 213 (2025) 113852



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Microchemical Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/microc



Hydroxylated-graphitic carbon nitride@graphene oxide composites for sensitive electrochemical determination of COVID-19 drug molnupiravir: Effect of modifier composition

Deniz Emre ^{a,*}, Selehattin Yılmaz ^{b,*}, Ali Bilici ^b

^a Canakkale Onsekiz Mart University, Vocational School of Health Services, Department of Pharmacy Services, Canakkale, Turkey

^b Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Sciences, Department of Chemistry, Canakkale, Turkey

ARTICLE INFO

Keywords:

COVID-19
Antiviral drug
Molnupiravir
Hydroxylated graphitic carbon nitride
Graphene oxide
Voltammetry

ABSTRACT

In this research, pencil graphite electrode (PGE) surfaces were modified with a two-dimensional and multi-functional composite material consisting of hydroxylated graphitic carbon nitride (hCN) and graphene oxide (GO) components for sensitive voltammetric determination of coronavirus disease (COVID-19) drug molnupiravir (MLP). The synthesis of carbon nitride, hCN, GO, and the composite material (hCN@GO) included thermal polymerization, hydroxylation, intermediate Hummer's method, and sonochemical processes, respectively. Then, the resulting composite material was electrochemically loaded on the PGE surface. The effects of various experimental parameters, such as the supporting electrolyte, pH, buffer concentration, and scan speed, on the analytical signal were investigated. The most vital one was the composite composition loaded on the PGE. The highest signal was obtained when the PGE surface was coated with the hCN:GO ratio of 30:70 (as weight%). The findings assigned electrode modification with proper composition led to an approximately 17-fold increase in the electrochemically active surface area and a 100-fold decrease in the charge transfer resistance of bare PGE. Thus, it could achieve approximately a 3-fold lower detection limit. The sensor exhibited a linear response in the 7–300 nM MLP concentration range with a detection limit of 2.2 nM without significant interference.

1. Introduction

Molnupiravir (MLP), International Union of Pure and Applied Chemistry name known as [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-[4-(hydroxyamino)-2-oxopyrimidin-1-yl]oxolan-2-yl]methyl 2-methylpropanoate, is a prodrug of the cytidine analog N(4)-hydroxycytidine [1]. MLP is used for the treatment of infections of RNA viruses, including coronaviruses such as the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), Ebola virus, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), bovine viral diarrhoea virus, alphaviruses that cause encephalitis, influenza, and hepatitis C virus [1–3]. This drug inhibits the replication of SARS-CoV-2 by creating errors in the process of copying viral genetic material [4]. The European Medicines Agency recommended the use of MLP in adults at risk for coronavirus disease (COVID-19) in November 2021 [5].

Determination of MLP by various analytical techniques has been reported, including chromatography [6], spectroscopy [7], and voltammetry [8–10]. Undoubtedly, each method has both advantages and

disadvantages. Voltammetric techniques have attractive features such as high sensitivity, ease of application, and portable device options [11]. In this technique, electrode surfaces are usually modified with suitable materials to improve their electrochemical characteristics, such as sensitivity and selectivity [12]. For this purpose, carbon materials, polymers, metals, metal oxides, metal sulfides, and their blends/composites are among the most commonly used modification agents. Especially, two-dimensional carbon nanomaterials such as graphene, carbon nanotubes, and graphitic carbon nitride (CN) are widely used in electrochemical sensor technology to expand the electrode surface area, increase porosity, and provide easy immobilization [13].

Carbon nanomaterials, including graphene oxide (GO), nanotubes, nanoribbons, and quantum dots, have attracted considerable attention because of their remarkable properties [14–17]. GO is one of the most famous 2D flexible layered carbon nanomaterials. It has outstanding properties such as high conductivity, large surface area, fast electron transfer ability [12,18], and mechanical strength. Therefore, GO-based materials are indispensable modifiers for electrochemical sensor

* Corresponding authors.

EK 2

TEZ KONUSUNDAN ÜRETİLEN MAKALENİN İNDEKS BİLGİSİ

Emre, D., Yılmaz, S., ve Bilici, A. (2025). Hydroxylated-graphitic carbon nitride@graphene oxide composites for sensitive electrochemical determination of COVID-19 drug molnupiravir: Effect of modifier composition. *Microchemical Journal*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113852>

Dergi adı: Microchemical Journal

Journal Citation Reports (JCR) Kategorisi: Analitik Kimya, Q1

İndeks: Science Citation Index Expanded (SCIE)

The screenshot displays the Web of Science interface for the journal 'Microchemical Journal'. The main content area shows the article title 'Hydroxylated-graphitic carbon nitride@graphene oxide composites for sensitive electrochemical determination of COVID-19 drug molnupiravir: Effect of modifier composition' by Emre, D., Yılmaz, S., and Bilici, A. The article is published in 'Microchemical Journal', Volume 213, Issue 1, June 2025. The Journal Impact Factor (JIF) for 2023 is 4.9, and the Five Year JIF is 4.5. The JCR Category is 'CHEMISTRY, ANALYTICAL in SCIE edition', with a Category Rank of 19/106 and a Category Quartile of Q1. The Journal Citation Indicator (JCI) for 2023 is 1.18, and the JCI for 2022 is 1.17. The JCI Category is 'CHEMISTRY, ANALYTICAL in SCIE edition', with a Category Rank of 14/106 and a Category Quartile of Q1. The source is 'Journal Citation Reports 2023'. A note at the bottom explains that the JCI is a measure of the average Category Normalized Citation Impact (CNCI) of citable items published by a journal over a recent three-year period.

Journal	Journal Impact Factor™	Five Year	JCR Category	Category Rank	Category Quartile
MICROCHEMICAL JOURNAL	4.9	4.5	CHEMISTRY, ANALYTICAL in SCIE edition	19/106	Q1

Journal	Journal Citation Indicator™	Category Rank	Category Quartile
MICROCHEMICAL JOURNAL	1.18	1.17	Q1