

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

SÜTTE ANTİBİYOTİK TAYİNİ İÇİN İLETKEN
POLİMER TEMELLİ YENİ BİR
ELEKTROKİMYASAL SENSÖR GELİŞTİRİLMESİ

Derya KAHRAMAN

Danışman: Prof. Dr. Songül ŞEN GÜRSOY

BURDUR, 2024

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca **Doktora** Tezi olarak sunduğum “**Sütte Antibiyotik Tayini için İletken Polimer Temelli Yeni Bir Elektrokimyasal Sensör Geliştirilmesi** ” başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

14/08/2024

Derya KAHRAMAN

ÖNSÖZ

Tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi esnasında ilgi ve anlayış gösteren, tez çalışmam boyunca tezin her aşamasında bana yol gösteren destek veren, değerli bilgi ve yardımlarıyla beni yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Songül Şen GÜRSOY' a teşekkür ederim.

Tez İzleme Komitemde yer alan ve tez süresince değerli yardımları ve önerileri için Sayın Prof. Dr. Oğuz GÜRSOY' a ve ılımlı yaklaşımlarıyla beni motive eden Sayın Prof. Dr. Birten ÇAKMAKLI' ya teşekkür ederim. Ayrıca Tez çalışmamda yer alan analizlerde bana yardımcı olan Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Hale SEÇİLMİŞ CANBAY' a teşekkür ederim. Tez süresi boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda destekçim değerli eşim Öğr. Gör. Durmuş KAHRAMAN' a, manevi desteğini esirgemeyen, beni motive eden her zaman yanımda olan annem Aysel AKALIN' a teşekkür ederim. Ayrıca bana yaşam kaynağı olan, motive eden biricik kızım Güneş KAHRAMAN' a teşekkür ederim.

0719-DR-21 No' lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne ve 100/2000 doktora bursu destekleri için Yükseköğretim Kurulu'na teşekkür ederim.

Ağustos, 2024

Derya KAHRAMAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İletken Polimerler	3
2.2. Polipirol	4
2.2.1. Polipirol Sentezi.....	6
2.2.1.1. Polipirolün Kimyasal Sentezi	8
2.2.1.2. Polipirolün Elektrokimyasal Sentezi.....	10
2.2.2. PPy Kompozitleri.....	12
2.2.3. Metal Bazlı PPy kompozitleri.....	13
2.2.4. Karbon Bazlı PPy kompozitleri	15
2.3. Biyosensörler.....	17
2.3.1. Biyosensörlerin Sınıflandırılması	19
2.3.1.1. Biyoreseptörlerin Türlerine Göre Biyosensörler	20
2.3.1.2. Sinyal Dönüştürücülerin Türlerine Göre Biyosensörler	22
2.3.2. Biyosen,sörlerin yapısı	24
2.3.3. Biyosensörlerin Özellikleri	25
2.4. Antibiyotikler	27
2.4.1. Maksimum Kalıntı Limiti (MKL)	28
2.4.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması.....	30
2.4.3. Beta Laktam Grubu Antibiyotikler	32
2.4.4. Amoksisilin (AMX).....	33
2.4.5. Sütte Antibiyotik Kalıntısının Tespitinde Kullanılan Analiz Yöntemleri ...	34
2.4.6. Moleküler Baskılı Polimer (MIP) Sensörler	36
2.5. Kaynak Özetleri.....	40
3. MATERYAL VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	46
3.2. Aletler ve Cihazlar.....	47
3.2.1. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR)	47
3.2.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).....	47
3.2.3. Potansiyostat	48
3.2.4. Elektrokimyasal Düzenek	48
3.2.5. Ultrasonik Banyo	48
3.2.6. Manyetik Karıştırıcı.....	49
3.2.7. Elektrotlar	49
3.3. Deneysel Kısım	50

3.3.1. H ₂ SO ₄ Çözeltilisinin Hazırlanması	50
3.3.2. Karbon Nanotüpün Asitli Ortamda Modifikasyonu	50
3.3.3. Dispers Çözeltilinin Hazırlanması	50
3.3.4. Camsı Karbon Elektrodunun Modifiye Edilmesi	50
3.4. Polimer Sentezleri	51
3.4.1. Polipirol-MIP (PPy-MIP) Sentezi.....	51
3.4.2. PPy Kompozitleri Sentezi.....	51
3.4.2.1. PPy/Metal Kompozit Sentezleri.....	51
3.4.2.2. PPy/karbonnanotüp-MIP (PPy/CNT-MIP) Kompoziti Sentezi	52
3.4.3. PPy kopolimerleri Sentezleri	52
3.4.3.1. PPy/Petanol-MIP Kopolimeri Sentezi	52
3.4.3.2. PPy/Petanol/Cu-MIP Sentezi	52
3.4.3.3. PPy/Petanol/CNT-MIP Sentezi.....	52
3.4.3.4. PPy/Pamin-MIP Kopolimer Sentezi	53
3.4.3.5. PPy/Pamin/Cu-MIP Sentezi.....	53
3.4.3.6. PPy/Pamin/CNT-MIP Sentezi	53
3.4.3.7. PPy/Pbüt-MIP Kopolimer Sentezi	53
3.4.3.8. PPy/Pbüt/Cu-MIP Sentezi.....	54
3.4.3.9. PPy/Pbüt/CNT-MIP Sentezi	54
3.5. AMX Tespit Çalışmaları	54
3.6. PPy/Pbüt/CNT-MIP Sensörü İle Sütte AMX Tayini Çalışmaları	55
3.7. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Sütte AMX Tayini Çalışmaları	55
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	56
4.1. Polipirol-MIP (PPy-MIP) Sonuçları.....	56
4.1.1. FTIR Sonucu.....	56
4.1.2. SEM-EDS Sonucu	57
4.1.3. Elektrokimyasal Çalışmalar.....	59
4.1.4. PPy-MIP Sensör Sonuçları	62
4.1.4.1. PPy/MIP sensörünün AMX cevabı üzerine NaOH muamelesi döngü sayısının etkisi	63
4.1.4.2. PPy/MIP sensörünün AMX'e karşı cevabı üzerine PPy kaplama döngü sayısının etkisi	64
4.1.4.3. AMX Derişiminin Etkisi	65
4.2. Polipirol Kompozitleri PPy/metal-MIP Sonuçları (Cu, Ni, Cd)	67
4.2.1. PPy/metal Kompozitleri FTIR Sonuçları	67
4.2.2. SEM-EDS Sonuçları.....	68
4.2.3. Elektrokimyasal Çalışmalar.....	76
4.2.4. PPy/Cu-MIP Sensör Sonuçları	80
4.3. Kopolimer Sonuçları	82
4.3.1. PPy/Petanol-MIP, PPy/Pamin-MIP ve PPy/Pbüt-MIP'ın FTIR Sonuçları..	82
4.3.2. PPy/Petanol-MIP Sensörünün Elektrokimyasal Karakterizasyon Sonuçları	83
4.3.3. PPy/Pamin-MIP Sensörünün Elektrokimyasal Karakterizasyon Sonuçları	87
4.3.4. PPy/Pbüt-MIP Sensörünün Elektrokimyasal Karakterizasyon Sonuçları ...	91
4.3.5. PPy/Pbüt-MIP ve kompozitlerinin (PPy/Pbüt/Cu-MIP ve PPy/Pbüt/CNT-MIP) Karakterizasyon Sonuçları	94
4.3.5.1. PPy/Pbüt-MIP, PPy/Pbüt/Cu-MIP ve PPy/Pbüt/CNT-MIP'ın FTIR Sonuçları.....	94
4.3.5.2. PPy/Pbüt-MIP, PPy/Pbüt/Cu-MIP ve PPy/Pbüt/CNT-MIP'ın SEM-EDS Sonuçları	95

4.3.5.3. Elektrokimyasal Çalışmalar	100
4.4. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in AMX Sensörü Olarak Kullanımı İçin Optimizasyon Sonuçları	108
4.4.1. PPy/Pbüt/CNT'in Cevabı Üzerine Tarama Hızının Etkisi	108
4.4.2. AMX'de bekleme süresi	110
4.4.3. PPy/Pbüt/CNT-MIP kararlılık sonuçları.....	111
4.4.4. PPy/Pbüt/CNT-MIP tekrarlanabilirlik sonuçları	112
4.4.5. PPy/Pbüt/CNT-MIP için AMX Derişiminin Etkisi	113
4.4.6. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in Girişim Sonuçları	116
4.4.7. Gerçek Örnek (yağlı ve yağsız süt) Çalışmaları	117
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	122
KAYNAKLAR	125



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. En yaygın kullanılan bazı iletken polimerlerin moleküler yapıları	4
Şekil 2.2. Polipirolün nötr aromatik (a) ve kinoit (b) yapıları ve yükseltgenmiş polaron (c) ve bipolaron (d) yapıları.	7
Şekil 2.3. Pirol monomerinin polimerizasyon prosesi	10
Şekil 2.4. Polipirolün elektrokimyasal polimerizasyon şeması. A) elektrofilik aromatik süstitüsyon ve B) radikal birleşmesi.....	11
Şekil 2.5. a) tek duvarlı; b) çift duvarlı; c) Çok duvarlı karbon nanotüp.....	16
Şekil 2.6. Biyosensörlerin sınıflandırılması.....	19
Şekil 2.7. Biyosensörü oluşturan bileşenler	25
Şekil 2.8. Amoksisilinin kimyasal yapısı.....	33
Şekil 2.9. Moleküler baskılı materyallerin sensör dizisi formatında hazırlanmasını ve kullanımını gösteren genel şema	36
Şekil 3.1. FTIR Cihazı	47
Şekil 3.2. SEM cihazı	47
Şekil 3.3. Potansiyostat cihazı	48
Şekil 3.4. Elektrokimyasal düzenek.....	48
Şekil 3.5. Ultrasonik banyo.....	49
Şekil 3.6. Manyetik karıştırıcı.....	49
Şekil 3.7. Elektrokimyasal sistemde kullanılan elektrotlar. a) Glassy karbon çalışma elektrodu b) Ag/AgCl referans elektrot c) Platin tel	50
Şekil 4.1. PPy-MIP'in FTIR spektrumu	57
Şekil 4.2. PPy-MIP'in SEM görüntüsü.....	58
Şekil 4.3. PPy-MIP'in EDS spektrumu	59
Şekil 4.4. GCE'nin H ₂ SO ₄ çözeltisi ile muamelesi (SCE'ye karşı -0,6-1,2V arası).....	60
Şekil 4.5. PPy-MIP'in CV ile elektrokimyasal sentezi (SCE'ye karşı -0,6-1,2V arası) (a),PPy-NIP'in CV ile elektrokimyasal sentezi (SCE'ye karşı -0,6-1,2V arası) (b).	62
Şekil 4.6. PPy-MIP yapısından AMX moleküllerinin ekstraksiyonu sırasında kaydedilen CV voltamogramı (Ekstraksiyon çözeltisi: NaOH (0,05 M), 0,8-1,2 V, CV döngü sayısı:40, tarama hızı: 100 mV/s)).	63

Şekil 4.7. PPy/MIP sensörünün AMX cevabı üzerine NaOH muamelesi döngü sayısının etkisi	64
Şekil 4.8. PPy/MIP sensörünün AMX akım cevabına karşı PPy kaplama döngü sayısının etkisi.	65
Şekil 4.9. PPy/MIP sensörün farklı AMX derişimleri için DPV eğrileri	66
Şekil 4.10. PPy-MIP sensörü ile elde edilmiş AMX kalibrasyon grafiğı	66
Şekil 4.11. PPy-MIP ve PPy/metal kompozitlerinin (PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP, PPy/Cu-MIP) FTIR spektrumları	68
Şekil 4.12. PPy/Ni-MIP'ın SEM görüntüsü (a) PPy/Ni-MIP'ın EDS spektrumu (b).....	69
Şekil 4.13. PPy/Cd-MIP'ın SEM görüntüsü (a) PPy/Cd-MIP'ın EDS spektrumu (b) ...	70
Şekil 4.14. PPy/Cu-MIP'ın SEM görüntüsü (a) PPy/Cu-MIP'ın EDS spektrumu (b) ...	71
Şekil 4.15. Cu metalinin SEM görüntüsü (a), Cu metalinin EDS spektrumu (b).....	72
Şekil 4.16. PPy/CNT-MIP'ın SEM görüntüsü (a), PPy/CNT-MIP'ın EDS spektrumu (b)	74
Şekil 4.17. CNT'ün SEM görüntüsü (a), CNT'ün EDS spektrumu (b).....	75
Şekil 4.18. PPy-MIP, PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cu-MIP için CV eğrileri (1.döngüler).....	76
Şekil 4.19. PPy/Ni-MIP ve PPy/Ni-NIP sensörlerinin AMX'e karşı DPV eğrilerinin karşılaştırılması	77
Şekil 4.20. PPy/Cd-MIP ve PPy/Cd-NIP sensörlerinin AMX'e karşı DPV eğrilerinin karşılaştırılması	77
Şekil 4.21. PPy/Cu-MIP için kaplama CV eğrileri (a), PPy/Cu-MIP NaOH muamelesi (b)	78
Şekil 4.22. PPy/Cu-MIP ve PPy/Cu-NIP sensörlerinin AMX'e karşı DPV eğrilerinin karşılaştırılması	79
Şekil 4.23. PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cd-MIP için AMX'e karşı karşılaştırmalı DPV eğrileri	80
Şekil 4.24. PPy/Cu-MIP sensörü ile elde edilmiş AMX'e karşı DPV eğrileri.....	81
Şekil 4.25. PPy/Cu-MIP sensörü ile elde edilmiş AMX kalibrasyon grafiğı.....	81
Şekil 4.26. PPy/Petanol-MIP, PPy/Pamin-MIP ve PPy/Pbüt-MIP'ın FTIR spektrumları	83
Şekil 4.27. PPy-MIP, PPy/Petanol-MIP ve PPy/Petanol-MIP sensörünün 1. döngülerinin karşılaştırılması	84
Şekil 4.28. PPy/Petanol-MIP sensörünün kaplama CV'si	85

Şekil 4.29. PPy/Petanol-MIP'ın NaOH ile muamelesi	86
Şekil 4.30. PPy/Petanol-MIP, PPy/Petanol/Cu-MIP ve PPy/Petanol/CNT-MIP'ın AMX'e karşı karşılaştırmalı DPV cevap eğrileri	87
Şekil 4.31. PPy-MIP, Pamin-MIP ve PPy/Pamin-MIP sensörünün 1. döngülerinin karşılaştırılması	88
Şekil 4.32. PPy/Pamin-MIP'ın kaplama CV'si	89
Şekil 4.33. PPy/Pamin-MIP'ın NaOH ile muamelesi.....	90
Şekil 4.34. PPy/Pamin-MIP, PPy/Pamin/Cu-MIP, PPy/Pamin/CNT-MIP karşılaştırmalı DPV cevap eğrileri	91
Şekil 4.35. PPy-MIP, Pbüt-MIP ve PPy/Pbüt-MIP sensörünün 1. döngülerinin karşılaştırılması	92
Şekil 4.36. PPy/Pbüt-MIP sensörünün kaplama CV'si.....	93
Şekil 4.37. PPy/Pbüt-MIP'ın NaOH ile muamelesi.....	94
Şekil 4.38. PPy/Pbüt-MIP, PPy/Pbüt/Cu-MIP ve PPy/Pbüt/CNT-MIP'ın FTIR spektrumları.....	95
Şekil 4.39. PPy/Pbüt-MIP'ın SEM görüntüsü (a) PPy/Pbüt-MIP'ın EDS spektrumu (b)	97
Şekil 4.40. PPy/Pbüt/Cu-MIP'ın SEM görüntüsü (a), PPy/Pbüt/Cu-MIP'ın EDS spektrumu (b)	98
Şekil 4.41. PPy/Pbüt/CNT-MIP'ın SEM görüntüsü (a) PPy/Pbüt/CNT-MIP'ın EDS spektrumu (b)	99
Şekil 4.42. PPy/Pbüt/Cu-MIP sensörünün kaplama CV'si.....	100
Şekil 4.43. PPy/Pbüt/Cu-MIP ile NaOH muamelesi.....	101
Şekil 4.44. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün kaplama CV'si.....	103
Şekil 4.45. PPy/Pbüt/CNT-NIP sensörünün kaplama CV'si	103
Şekil 4.46. PPy/Pbüt/CNT-MIP'ın NaOH ile muamelesi.....	104
Şekil 4.47. PPy/Pbüt, PPy/Pbüt/Cu, PPy/Pbüt/CNT karşılaştırmalı DPV'leri	105
Şekil 4.48. PPy/Pamin/CNT, PPy/Petanol/CNT, PPy/Pbüt/CNT karşılaştırmalı DPV'leri	106
Şekil 4.49. PPy//PBüt/Qd-MIP kaplama CVsi.....	107
Şekil 4.50. PPy, PPy/Pbüt, PPy/Pbüt/Qd, PPy/Pbüt/Cu, PPy/Pbüt/CNT MIP sensörlerinin DPV eğrilerinin karşılaştırılması	107
Şekil 4.51. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün AMX varlığında 0.1 M H ₂ SO ₄ içinde 10-190 mV/s aralığında farklı tarama hızları kullanılarak alınmış DPV eğrileri	

ve içindeki grafik; 10-190 mV/s aralığında logv-E(V) (a) tarama hızına karşı akım (10-100 mV/s) (b) karekök tarama hızına karşı akım (c).....	109
Şekil 4.52. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in cevabı üzerine AMX'de bekleme süresinin etkisi	110
Şekil 4.53. PPy/Pbüt/CNT-MIP kompozitinin AMX'e karşı kararlılık grafiği	112
Şekil 4.54. PPy/Pbüt/CNT-MIP için tekrarlanabilirlik sonuçları	113
Şekil 4.55. PPy/Pbüt/CNT-MIP DPV cevap eğrileri	114
Şekil 4.56. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in AMX konsantrasyonuna karşı kalibrasyon grafiği.	115
Şekil 4.57. Bazı girişim yapabilecek türlerin AMX cevabı üzerine etkisi.....	117
Şekil 4.58. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile yağlı süt için AMX ilavesiz ve ilaveli alınan DPV eğrileri	119
Şekil 4.59. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile yağsız süt için AMX ilavesiz ve ilaveli alınan DPV eğrileri.....	119
Şekil 4.60. AMX standart çözeltisi kromatogramı	120
Şekil 4.61. Yağlı süt (a), Yağlı süt+19nM AMX (b), Yağsız süt (c), Yağsız süt+19 nM AMX (d) kromatogramlar	121

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Sütte en sık kullanılan antibiyotiklerin MRL değerleri	29
Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler.....	46
Çizelge 4.1. Antibiyotik tayini için geliştirilen bazı elektrokimyasal sensörlerin Lineer aralık, LOD ve LOQ değerleri değerleri.....	116
Çizelge 4.2. Yağsız ve yağlı sütte yağ, protein, laktoz ve kuru madde oranları analiz sonuçları.....	118



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMX	: Amoksisilin
CNT	: Karbon Nanotüp
CP	: İletken Polimer
CV	: Dönüşümlü Voltametri
DPV	: Diferiyansiyel Puls Voltametrisi
EDS	: Enerji dağılımlı X-Işını spektroskopisi
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometrisi
GCE	: Camı Karbon Elektrot
HPLC	: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
LOD	: Tespit Limiti
LOQ	: Tespit Sınırı
MIP	: Moleküler Baskılanmış Polimer
MKL	: Maksimum Kalıntı Limiti
MWCNT	: Çok Duvarlı Karbon Nanotüp
NIP	: Baskılanmamış Polimer
PPy	: Polipirol
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SWA	: Kare Dalga Voltametrisi

ÖZET

Doktora Tezi

Sütte Antibiyotik Tayini İçin İletken Polimer Temelli Yeni Bir Elektrokimyasal Sensör Geliştirilmesi

Derya Kahraman

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Songül ŞEN GÜRSOY

Ağustos, 2024

Bu çalışmada, β -laktam grubu bir antibiyotik olan amoksisilin (AMX)'in sütteki kalıntısının tayini için ilk defa polipirol ve türevleri ile hazırlanan nanokompozit temelli sensörler geliştirilmiştir. Bu sensörler polipirol (PPy), polipirol kompozitleri (PPy/Ni, PPy/Cd, PPy/Cu), polipirolün üç farklı türevi [(2-(1H-pirolil-1-yl) etanol, 4-(3-Pirolil) bütirik asit, 2-(1H-pirol-1) amin] ile kopolimerleri (PPy-PEtanol, PPy/PBüt, PPy/PAmin) ve bunların nanokompozitlerini içermektedir. Bu sensörlerden en iyi özelliklere sahip olan polipirol/poli (4-(3-Pirolil) bütirik asit)/karbonnanotüp (PPy/Pbüt/CNT) nanokompoziti ile hazırlanan sensördür. Nanokompozit, GCE üzerinde, AMX moleküler baskılı (MIP) olarak sentezlenmiştir (PPy/PBüt/CNT-MIP). Referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot, çalışma elektrodu olarak glassy karbon elektrot (GCE) ve karşıt elektrot olarak platin tel olmak üzere üç elektrotlu elektrokimyasal sistem kullanılmıştır. Elektrokimyasal yöntem olarak döngüsel voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametrisi (DPV) kullanılmıştır. Elde edilen polimerlerin yapısal karakterizasyonu fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) ve morfolojik değerlendirilmesi taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile yapılmıştır. PPy/PBüt/CNT-MIP sensörünün AMX'e karşı cevap süresi 4-5 s'dir. Lineer çalışma aralığının tepe noktası 1,25 μ M AMX olarak bulunmuştur. Lineer çalışma aralığı ise (4,8nM-1,25 μ M) arasındadır. Hesaplanan tayin limiti 80 nM, hassasiyet ise 4800 μ A μ M⁻¹ cm⁻²'dir. Geri kazanma değerleri, yağlı ve yağsız sütler için sırasıyla %90 ve %91 olarak belirlenmiştir. Bu değerler yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ile elde edilen geri kazanma değerlerinden (sırasıyla, %74 ve %84) daha yüksektir. Ayrıca PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile sütte AMX tayini için numune hazırlık aşaması yoktur. Sensör, kararlılığını 59 güne kadar korumaktadır. Tekrarlanabilirlik için bağıl standart sapma % 3,54 olarak belirlenmiştir. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü AMX tayini için hızlı, hassas ve ucuzdur.

Anahtar kelimeler: polipirol, karbonnanotüp, kopolimer, kompozit, antibiyotik, süt

Hazırlanan bu Doktora tezi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0719-DR-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

PhD. Thesis

Development of a New Conductive Polymer-Based Electrochemical Sensor for the Determination of Antibiotics in Milk

Derya Kahraman

Burdur Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Songül ŞEN GÜRSOY

August, 2024

In this study, nanocomposite-based sensors prepared with polypyrrole and its derivatives were developed for the first time for the determination of the residue of amoxicillin (AMX), a β -lactam group antibiotic, in milk. These sensors contain polypyrrole (PPy), polypyrrole composites (PPy/Ni, PPy/Cd, PPy/Cu), copolymers with three different derivatives of polypyrrole [(2-(1H-pyrrolyl-1-yl) ethanol, 4-(3-Pyrrolyl) butyric acid, 2-(1H-pyrrole-1) amine] (PPy-PEthanol, PPy/PBut, PPy/PAMine) and their nanocomposites. The sensor with the best properties is polypyrrole/poly (4-(3-pyrrolyl) butyric acid)/carbonnanotube (PPy/Pbut/CNT) nanocomposite. The nanocomposite was synthesized on GCE via AMX molecular imprinting (MIP) (PPy/PBut/CNT-MIP). A three-electrode electrochemical system was used: Ag/AgCl electrode as the reference electrode, glassy carbon electrode (GCE) as the working electrode, and platinum wire as the counter electrode. Cyclic voltammetry (CV) and differential pulse voltammetry (DPV) were used as electrochemical methods. Structural characterization of the obtained polymers was made by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and morphological evaluation by scanning electron microscopy (SEM). The response time of the PPy/PBut/CNT-MIP sensor to AMX is 4-5 s. The maximum current value of the linear operating range was found to be 1.25 μ M AMX. The linear operating range is between (4.8nM-1.25 μ M). The calculated detection limit is 80 nM and the sensitivity is 4800 μ A μ M⁻¹ cm⁻². Recovery values were determined as 90% and 91% for fat and skim milk, respectively. These values are higher than the recovery values obtained by high-performance liquid chromatography (HPLC) (74% and 84%, respectively). Additionally, there is no sample preparation step for the determination of AMX in milk with the PPy/Pbut/CNT-MIP sensor. The sensor maintains its stability for up to 59 days. The relative standard deviation for repeatability was determined as 3.54%. The PPy/Pbut/CNT-MIP sensor is fast, sensitive and cheap for AMX determination.

Keywords: polypyrrole, carbonnanotube, copolymer, composite, antibiotic, milk

The present M.Sc. Thesis was supported by Burdur Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Projects Commission under the Project number of 0719-DR-21.

1. GİRİŞ

İletken polimerler, elektropolimerizasyon işlemi sırasında, moleküler baskılanmış polimer (MIP) sensörünün hassasiyetini ve elektrot-çözelti arayüzünde elektron transfer reaksiyonu hızını arttırabildikleri için, MIP sensörünün hazırlanması için yaygın olarak kullanılmışlardır (Rawool vd., 2019). Moleküler baskılamada yaygın olarak kullanılan iletken polimerler arasında polipirol, biyouyumluluğu, çok yönlü sentezi ve elektroaktif anyonların neden olduğu girişimlere ve kirlenmeye karşı düşük duyarlılığı nedeniyle oldukça tercih edilmektedir Ayrıca PPy'nin aşırı oksidasyonu, karboksilik, karbonilik ve hidroksilik grupları polimerik omurgaya sokar, bu da onun baskılı moleküle afinitesini ve özgüllüğünü arttırır (Devkota vd., 2018). PPy, mükemmel işlenebilirliği, düşük maliyeti ve hafifliği nedeniyle elektronik cihazlar ve kimyasal sensörler gibi birçok alanda büyüleyici uygulamalara sahiptir (Chethan vd., 2019).

Beta-laktam antibiyotiklerden olan amoksisilin (AMX), kararlı bir kimyasal özellik, yüksek düzeyde toksisite ve düşük bir biyolojik bozunma oranı göstermektedir. Şarbon, Lyme hastalığı, pnömoni, gastroenterit ve ağız enfeksiyonları dahil olmak üzere hem insanlarda hem de hayvanlarda bulaşıcı hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu nedenle, bu ilacın farklı ortamlardaki tayin ve tespiti araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Essousi vd., 2020).

Amoksisilin (AMX), insan tedavisi için kullanılan en başarılı antibiyotikler arasındadır. İnsanlarda ve hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonları önlemek veya tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, AMX'in yaygın dağılımı ve aşırı kullanımı, ilaç endüstrisi atıklarıyla ilişkili tehlikeli potansiyel nedeniyle çevre ve sağlık riski oluşturabilir. Ayrıca, hayvansal gıda üretiminde yaygın olarak kullanılmaları, örneğin et, yumurta ve süt gibi gıdalarda bazı istenmeyen kalıntılara neden olabilir. Sonuç olarak, biyolojik sıvılarda yeterince yüksek konsantrasyonlarda AMX, bulantı, kusma, döküntü ve antibiyotik ilişkili kolit gibi çeşitli hastalıklardan sorumlu olabilir. Bu nedenle, farmasötikler, biyolojik sıvılar, çevresel numuneler ve gıda maddelerinde AMX'in saptanması ve miktar tayini, hassas ve hızlı ölçüm yeteneklerine sahip yeni elektroanalitik teknikler gerektirir (Hrioua, 2020). AMX, veteriner hekimlikte Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyerek, öldürerek ve inhibe ederek kemoterapötik, ve profilaktik bir ajan olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Yola vd., 2014).

Enfeksiyon hastalıklarının tedavi edilmesi ve önlenmesi amacıyla veteriner hekimlikte tüm dünyada yaygın olarak kullanılan antibiyotikler yem verimliliğinin sağlanması ve büyümenin teşvik edilmesi amacıyla da hayvancılıkta kullanılmaktadırlar. Antibiyotiklerin söz konusu kullanımları süt gibi hayvansal kaynaklı gıdalarda farklı konsantrasyonlarda kalıntılarının olması ile sonuçlanmaktadır. İnsan sağlığını tehdit eden ve endüstriyel açıdan ekonomik kayıplara yol açan söz konusu ilaç kalıntılarının doğru, hızlı, güvenilir ve ekonomik olarak tayin edilmesi süt endüstrisi açısından son derece önemlidir. Ülkemizde sütlerde antibiyotik kalıntılarının belirlenmesi amacıyla kullanılan test kitleri yurt dışından ithal edilmekte olup söz konusu test çubuklarının yerine kullanılabilecek basit, hızlı, güvenilir, ekonomik ve ticarileşme potansiyeli olan alternatif yöntemlerin geliştirilmesi önemli görülmektedir.

Şimdiye kadar, AMX tespiti için başlıca yüzey plazmon rezonansı (Yola vd., 2014), kromatografi (Sun vd., 2016), spektrofotometri (Attia vd., 2016) ve elektrokimyasal yöntemler (Shen vd., 2016; Thapliyal vd., 2015) dahil olmak üzere çeşitli analitik yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerin çoğu, numunelerin pahalı ve karmaşık ön arıtma işlemlerini gerektirmekte olup, AMX tayini için daha basit, daha ucuz, daha hızlı, daha duyarlı ve seçici yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Essousi vd., 2020). Bunun için daha hızlı niteliksel ve niceliksel bilgi sağlamak için elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Elektrokimyasal sensör, bir elektrot yüzeyinde yer alan bir reseptör ile analit arasındaki etkileşimi, dönüştürücü yardımıyla okunabilir bir analitik sinyale dönüştürür (Simões ve Xavier, 2017). Elektrokimyasal sensör; taşınabilirlik, düşük maliyet, daha az reaktif ve numune tüketimi, basitlik, seçicilik ve duyarlılık, hızlı analitik yanıt ve numune ön işleminin olmaması gibi bilinen faydaları nedeniyle ilgi çekicidir (Pardeshi ve Dhodapkar., 2022).

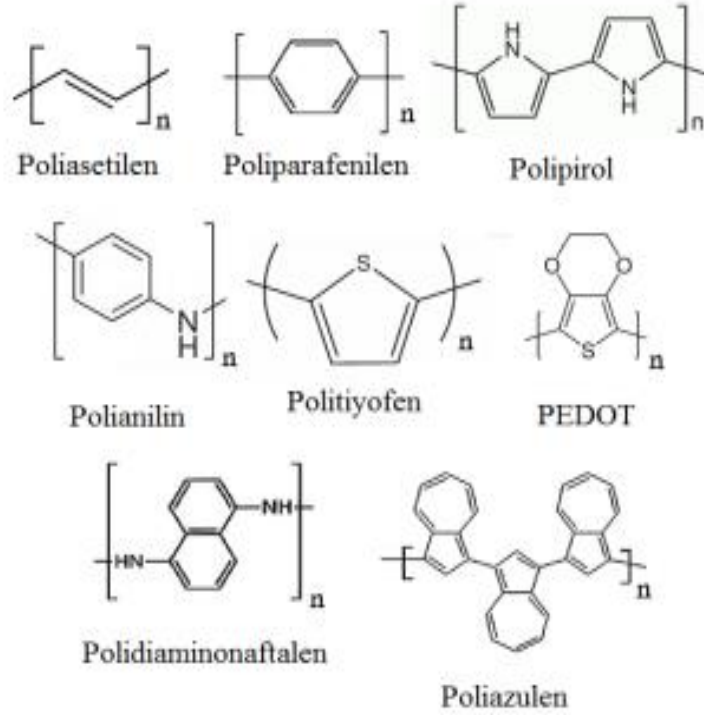
Bu çalışmada sütte AMX tayini için yeni bir grup elektrokimyasal sensör geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu sensörlerden en hassas, seçici ve duyarlı olanı PPy/Pbüt/CNT-MIP olarak belirlenmiştir. PPy/Pbüt/CNT-MIP AMX sensörünün özellikleri optimize edilmiş, çalışma koşulları ve süt örneklerinde AMX tayini için kullanımı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İletken Polimerler

İletken polimerler (CP'ler) organik fonksiyonel malzemelerin önemli bir sınıfını oluşturur. Biyomolekül immobilizasyonu için benzersiz fiziksel ve elektriksel özelliklere sahip olmaları, ucuz ve kolaylıkla sentezlenebilmelerinin yanında matris olarak kullanıma uygun olmalarından dolayı, iletken polimerler süper kapasitörler, şarj edilebilir piller, elektrokromik cihazlar, güneş pilleri, sensörler ve biyomedikal uygulamalar gibi geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Naveen vd., 2017). Yapısal olarak iletken polimerler nispeten polimerik malzemelerin yeni sınıfıdır ve polimerik zincir ortamındaki değişikliklere duyarlıdır.

Geleneksel organik polimerlerden farklı olarak CP'ler yüksek elektron afinitesine ve redoks aktivitesine sahiptir (Şekil 2.1). CP'lerin genel fiziksel özellikleri, CP'lerin boyutuna ve uzunluğuna bağlıdır ve ayrıca moleküler ağırlık açısından da tanımlanırlar. Polimerlerin kimyasal özellikleri esas olarak polimer zincirlerine bağlıdır ve sulu çözeltide çözünmezler. CP'ler genellikle monomerin oksitleyici maddeler kullanılarak oksitlenmesi veya elektrotlar aracılığıyla potansiyel veya akım uygulanmasıyla hazırlanır. PPy oluşumunun orijinal mekanizması, ilk olarak Diaz vd., (1981) tarafından öne sürülmüştür. Diaz'ın önerdiği mekanizmaya göre monomerik radikal katyonların oligomer radikallerine yan yana bağlanması yoluyla sürekli büyüyen zincirler vasıtasıyla polimerizasyon ilerlemiştir. CP'lerin katkılanması elektrokimyasal olarak yapılabilir. Bu CP'lerin oksidasyonunun bir p-katkılı durum oluşturduğu ve CP'lerin indirgenmesinin bir n-katkılı durum oluşturduğu anlamına gelir. CP'lerin iletkenliği de bu redoks reaksiyonları ile kontrol edilebilir. Elektrokimyasal sentez yöntemleri polimerlerin özelliklerini, morfolojisini, iletkenliğini ve kalınlığını kontrol edebilir (Naveen vd., 2017).



Şekil 2.1. En yaygın kullanılan bazı iletken polimerlerin moleküler yapıları (Gürsoy., 2017)

İletken polimerlerin performansını arttırmak için karbon bazlı malzemeler, metaller veya metal oksitler gibi malzemelerle kompozitleri sentezlenmiştir (Naveen vd., 2017). Polipirol (Karthika vd, 2019), politiyofen (Reddy vd., 2010), poliasetilen (Kim vd., 2012), polianilin (Reddy vd., 2009), polikarbazol (Ateş., 2008), poli (o-metoksianilin) (Sangamithirai., 2018), polianisidin (Sangamithirai vd., 2017) ve türevleri elektrokimyasal sensör uygulamalarında kullanılan iletken polimerlerdir (Daskhayini vd., 2019). İletken polimerlere konjuge polimerler de denir. Polipirolve türevleri en çok çalışılan konjuge polimerler arasında ilk sıralarda yer alır (Yalçınkaya ve Duran, 2023).

2.2. Polipirol

Pirol, B12 vitamini, klorofil ve çeşitli pirol alkaloidleri gibi birçok biyoaktif doğal üründe bulunan ve çoğu molekülde bulunan çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olan önemli bir yapısal çerçevedir (Pagadala ve Anugu, 2017). Piroller ayrıcalıklı heterosikliklerdir ve çeşitli doğal ürünler ile farmasötiklerin önemli bir bileşenidir ve çok çeşitli farmakolojik özelliklere sahip oldukları kanıtlanmıştır (Kumar vd., 2021). Pirol, mantar öldürücüler, antibiyotikler, iltihap önleyici ilaçlar, kolesterol düşürücü

ilaçlar, tümör önleyici maddeler ve daha pek çok şey dahil olmak üzere terapötik olarak aktif bileşiklerde çeşitli uygulamalara sahiptir (Bhardwaj vd., 2015). Metalurjik proseslerde ve lüminesans kimyasında analiz standardı olarak da kullanılırlar (Fukasawa vd., 2007; Al-Otaibi vd., 2022).

Pirollerin sentezi, yapısal çeşitlilik, yüksek reaksiyon verimliliği ve kontrollü bölgesel seçicilik elde etmek amacıyla uzun süredir araştırmaların hedefi olmuştur. Geleneksel olarak, bu moleküller 1,3-dikarbonil veya karbonil bileşiklerinin amonyak veya türevleri ile yoğunlaştırılması ve aromatisasyonu yoluyla sentezlenmiştir (Kumar vd., 2021). Polipirolün en önemli özellikleri hava ve suya, kimyasal ve fizyolojik koşullara dayanıklı olması ve iyi derecede yüksek bir iletkenliğe sahip olmasıdır. Polipirol, sulu ortam (asitli ortam) dahil olmak üzere geniş bir çözücü yelpazesinde oda sıcaklığında büyük miktarlarda kolay bir şekilde sentezlenebilir. Polipirolün metal yüzeylerine kaplanan filmleri de kolay sentezlenmelerine rağmen yüksek potansiyellere çıkıldığında kolaylıkla bozulabilirler (Yalçınkaya, 2023).

Pirol türevleri, elektron verici ve alıcı olarak görev yapan amfoterik moleküllerdir. (Al-Otaibi vd., 2022). Birçok PPy ve türevleri, yüksek elektrik iletkenlikleri ve aktüatörler, sensörler ve elektromik cihazların üretimi gibi uygulamalarından dolayı sentezlenmiştir. Ancak çoğu çözücünde zayıf çözünürlüğü ile birlikte, PPy'nin zayıf mekanik özellikleri, uygulama alanlarını arttırmak için bazı handikaplara sebep olmaktadır. Monomer yapısının modifikasyonu, polipirolün çözünürlüğünü ve işlenebilirliğini geliştirmek için etkili bir yöntem olabilir (Gürsoy vd., 2010).

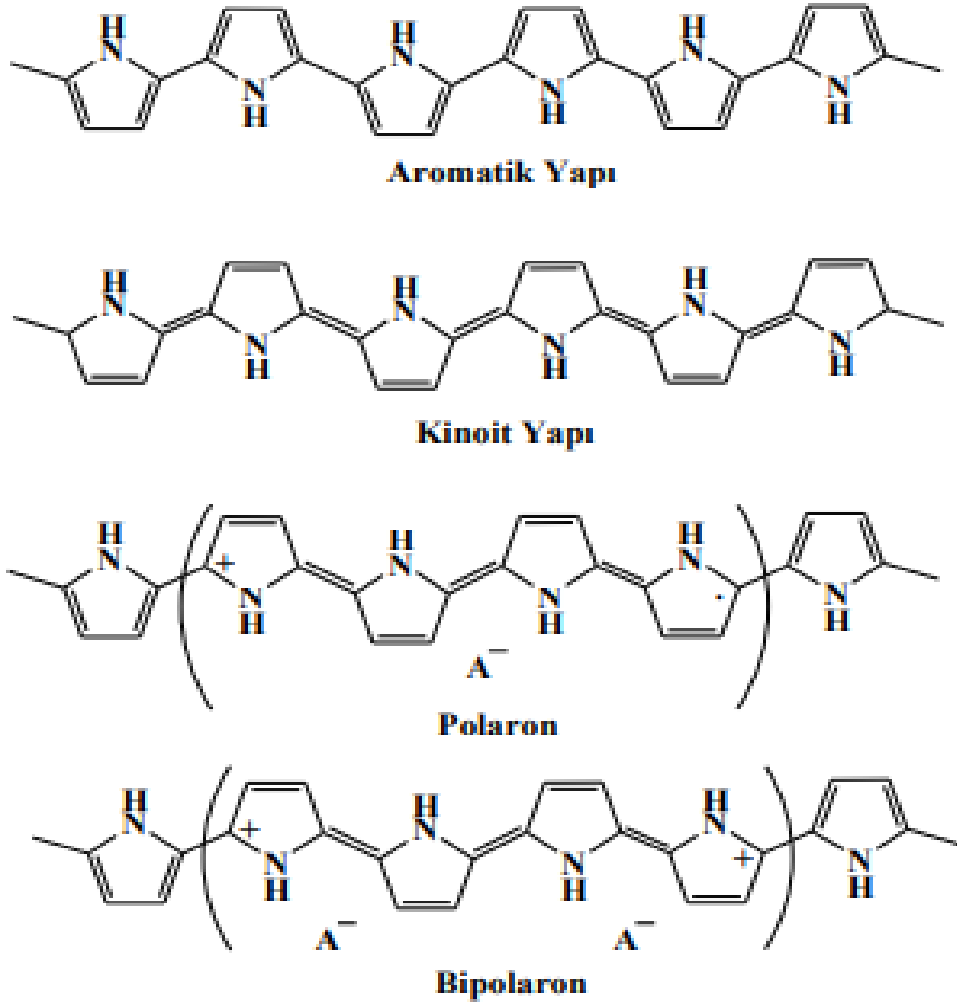
Polipirol, elektrokimyasal simülasyon kullanılarak kontrollü salım için biyosensörlerin ve immünosensörlerin ve ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımında kapsamlı bir şekilde araştırılan ilginç foto-fiziksel özelliklerle sonuçlanan katı bir lineer konjuge omurga içerir. Tıp alanında polipiroller, ilaç dağıtım sistemlerinde, biyosensörlerde, sinir yollarının rejenerasyonu için şablonlarda ve doku mühendisliğinde uygulamalar için kullanılmaktadır (Al-Otaibi vd., 2022).

İletken polimerler arasında, biyoyumluluğu, elektrokimyasal tersinirliği, üstün iletkenliği, kolay hazırlanması ve çeşitli substrat malzemeleri üzerindeki stabilitesi ile PPy, moleküler baskılama matrislerinin hazırlanması için en iyi adaylardan biri olarak kabul edilmiştir (Essousi vd., 2020; Zhang vd., 2018).

2.2.1. Polipirol Sentezi

Polimer, çok sayıda küçük molekülün kovalent bağlarla birbirlerine bağlanarak oluşturduğu makromoleküldür. Monomer adı verilen küçük moleküller uygun koşullarda polimerizasyon tepkimesi sonucu birbirleriyle kimyasal bağ yaparlar ve polimer molekülüne dönüşürler.

Polipirol, pirol monomerinin polimerizasyonundan elde edilen uzun konjuge bir omurgaya sahiptir. Polimer aromatik veya kinoid formlara benzeyen rezonans yapılarına sahiptir. Polimer nötr durumda yükseltgendiği sürece iletken değildir. Polipirol yalnızca yükseltgendiğinde iletken hale gelir, çünkü yükseltgenmiş durumla ilişkili yük tipik olarak birkaç pirol birimi üzerinde delokalize olur ve bir radikal katyon (polaron) veya bir dikatyon (bipolaron) oluşturabilir (Şekil 2.2). Polipirolün fiziksel formu genellikle kimyasal polimerizasyondan kaynaklanan kararlı bir toz ve elektropolimerizasyondan kaynaklanan çözünmeyen bir filmidir (Tanrıver, 2015).



Şekil 2.2. Polipirrolün nötr aromatik (a) ve kinoit (b) yapıları ve yükseltgenmiş polaron (c) ve bipolaron (d) yapıları (Güvel., 2015)

İletken polimer sentezi için; elektrokimyasal polimerizasyon, kimyasal polimerizasyon, piroliz, katalitik polimerizasyon (Ziegler-Natta katalizörlü) gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunların içinden en yaygın olarak kullanılanlar ise kimyasal ve elektrokimyasal yöntemlerdir (Balıkcı, 2019).

Son zamanlarda pirol türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Prathap vd., 2020; Al-Otaibi vd., 2022). Bir çalışmada pirol türevlerinin çeşitli ve heyecan verici özelliklerinden esinlenerek (E)-N'-(1-(1H-pirrol-2-yl)etiliden)benzensulfonohidrazid (a) ve (E)-N'-(1-(1H-pirrol-2-yl)etiliden)furan-2-karbohidrazid (b) olmak üzere, iki yeni pirol türevi sentezlenmiştir. Bu pirol türevleri, elementel analiz, NMR (¹H ve ¹³C), FT-IR, UV-görünür spektroskopileri kullanılarak kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir ve termal özellikler TG-DTA kullanılarak

incelenmiştir. Ayrıca, kristal yapılar X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak doğrulanmıştır (Prathap vd., 2020).

Pirol, önemli biyomoleküller için temel bir yapı taşı görevi gören heterosiklik aromatik bir halka olduğundan, kompleks oluşum örüntüsü üzerine yapılan çalışmanın biyolojik sistemlerde yaygın olarak görülen aromatik-çözücü etkileşimleri hakkında bilgi sağlaması beklenmektedir. Bu gerçeği ve önceki tartışmayı göz önünde bulundurarak, bir çözücü diklorometan (DCM, CH_2Cl_2) içindeki referans molekül pirolün ($\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$) sistematik bir konsantrasyona bağlı Raman çalışması tercih edilmiştir. Bu nedenle, Singh vd., (2012) çalışmasında pirol molekülü ile çözücü DCM arasındaki moleküller arası etkileşimi araştırmak, hidrojen bağı oluşumunun spektral özellikler üzerindeki etkisini izlemek ve referans molekül pirol ile çözücü DCM arasındaki hidrojen bağı oluşum modellerini modellemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

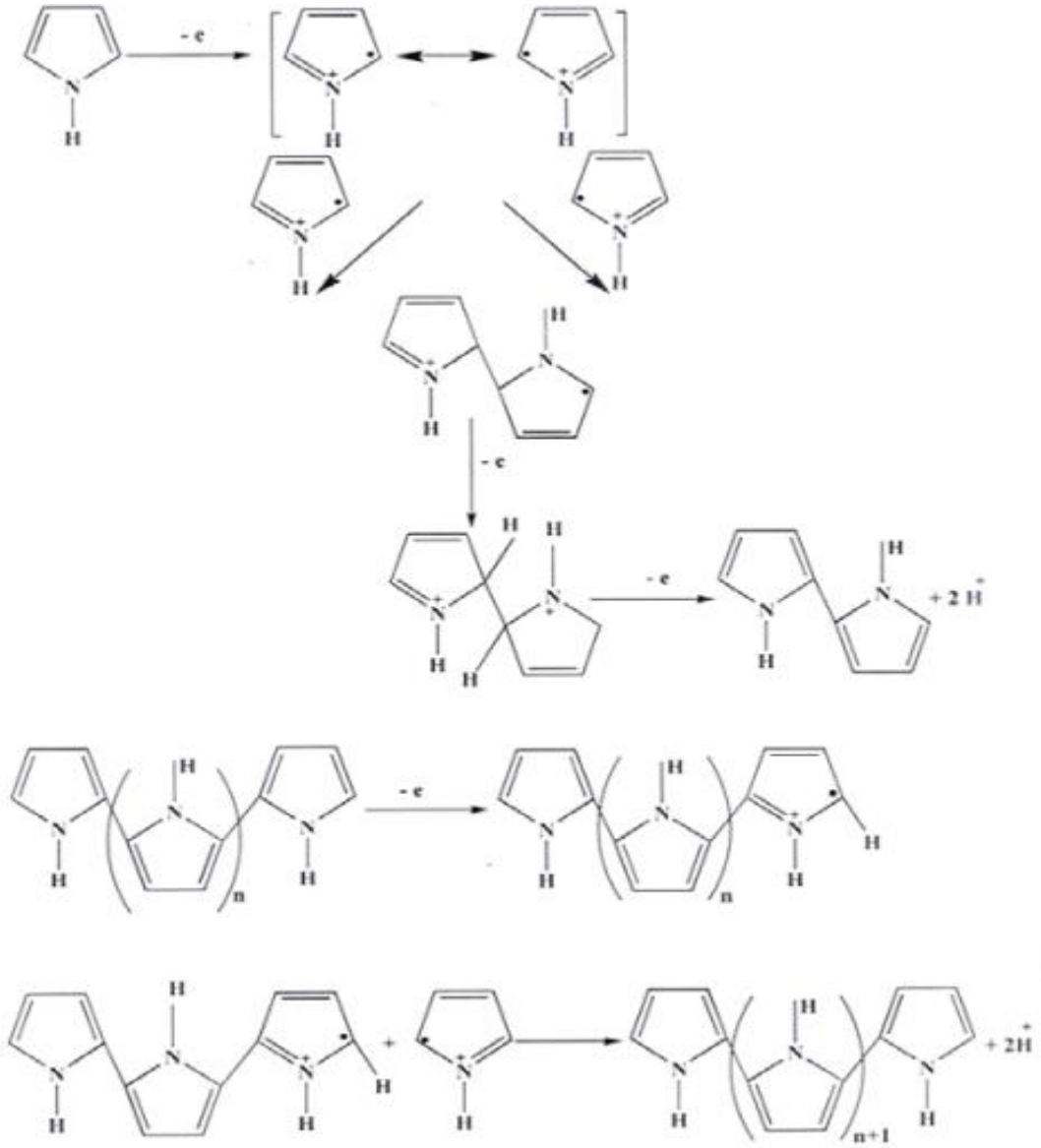
2.2.1.1. Polipirolün Kimyasal Sentezi

PPy ilk kez 1916 yılında kimyasal polimerizasyonla sentezlenmiş ve pirol siyahı olarak adlandırılmıştır. PPy, pirol ya da süstitüe pirol monomerlerinin yükseltgenmesi ile elde edilmektedir. Yükseltgenme genellikle ya kimyasal bir yükseltgen varlığında çözelti içerisinde kimyasal polimerizasyon ile ya da dışarıdan gerilim uygulanarak iletken elektrot yüzeyinde elektropolimerizasyon yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. PPy elektrokimyasal sentez ile çalışma elektrodu üzerinde film olarak, kimyasal polimerizasyon yöntemi ile genellikle toz halinde ve enzimatik polimerizasyon sonucunda ise sulu dispersiyonlar formunda oluşmaktadır (Özcan, 2008).

Bu yöntemde monomer uygun bir çözücüde çözülüp, katalizör ve bir yükseltgeme veya indirgeme aracı kullanılarak polimerleştirilir. Kimyasal polimerleşme için, yükseltgenme olayı çözeltideki kimyasal bir tuz tarafından sağlanır. Doping yapıcı maddeler veya dopantlar güçlü indirgen veya güçlü yükseltgen maddelerdir. Dopantların yapısı iletken polimerlerin kararlılığında önemli bir rol oynar. Tüm sentez yöntemleri arasında, kimyasal polimerleşme büyük miktarlarda iletken polimer sentezlemek için kullanışlı bir metottur. Bu avantajına rağmen yükseltgenme basamağını kontrol edememek ve elde edilen ürünün safsızlıklar içermesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Kimyasal polimerleşmede, monomerlerin radikal katyonlar oluşturarak bunların birbirleri ile birleşmeleri gerçekleşmektedir. Kimyasal polimerizasyon, çözünebilir ve kolay işlenebilir iletken polimer sentezi bakımından elektrokimyasal polimerizasyondan daha avantajlıdır (Soğancı, 2014).

Kimyasal polimerizasyonda yükseltgen olarak genellikle $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2O_2 , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Cr^{6+} , Ce^{4+} , Ru^{3+} ve Mn^{7+} gibi geçiş metallerini içeren tuzlar kullanılmaktadır. Yükseltgen olarak $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ kullanıldığında anyonik katkı maddelerinin ilavesi ile oluşan polimer miktarında çok az bir artış gözlenirken buna karşılık iletkenliği büyük ölçüde azalmaktadır. $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, sodyum dodesilbensensülfonat ve sodyum alkilsülfonat gibi anyonik katkı maddelerini içeren sulu çözeltinin kullanıldığđ kimyasal polimerizasyon yöntemi ile elde edilen polipirölün, hem miktarının hem de iletkenliğinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca polimerizasyon işleminde kullanılan çözücünün de polimerin iletkenliğine etkisi büyüktür. Aynı polimerizasyon koşullarında çözücü olarak dimetilformamit ve aseton kullanıldığında çok düşük iletkenliğe sahip polipiröl elde edilirken; benzen, tetrahidrofuran, kloroform ve asetonitrilde iletkenliğin 20 S/cm den küçük, su, metanol, etanol, pentanolde ise 90 S/cm den büyük olduğu görölmüştür (Chandrasekhar vd., 1999).

Kimyasal polimerizasyon yöntemi nano yapıda polipiröl sentezi için oldukça uygundur. Kimyasal olarak sentezlenen polipiröl nano-kompozitleri, afinite kromatografisi çalışmalarında kullanılmaktadır. Bunun yanında kimyasal polimerizasyon, polipirölün herhangi bir yüzey üzerinde oluşturulması için kullanışlı bir yöntem değildir. Ayrıca polipiröl yaygın olarak kullanılan çözücülerde neredeyse hiç özünmez. Bu nedenle polipiröl çözünürlüğünü artıran uygun reaktifler ile katkılanır. Çözünmüş polipirölün çözeltiden alınması polimerin kolloidal partiköl formunda olması durumunda mümkündür. Fakat elektrokimyasal polimerizasyonla elektrot yüzeyinde oluşan filmlerin aksine kimyasal polimerizasyon ile elde edilen polipirölün yüzeydeki tutunmasının zayıf olması, polipiröl esaslı sensörlerin tasarımı için bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır. Kimyasal polimerizasyonun bu dezavantajları elektrokimyasal polimerizasyon yöntemi kullanılarak giderilebilir (Ramanavicius vd., 2006). Sonuç olarak polipiröl hazırlanmasında kullanılan sentez yöntemi uygulama alanlarına bağlı olarak seçilmelidir (Özcan, 2008).

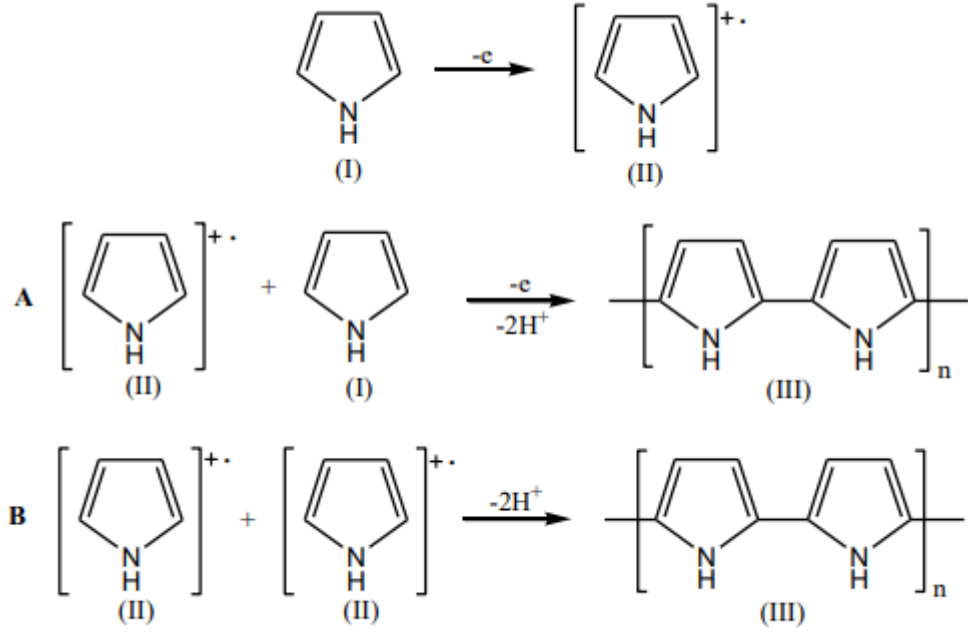


Şekil 2.3. Piyol monomerinin polimerizasyon prosesi (Şen., 2007)

2.2.1.2. Polipiyolün Elektrokimyasal Sentezi

Elektrokimyasal polimerizasyon, çalışma elektroduna uygun potansiyelin uygulanması ile elektrolit içerisinde bulunan monomerin oksitlenmesi sonucu meydana gelen radikalik katyon üzerinden gerçekleşen polimerleşme işlemidir. Elektrokimyasal polimerizasyon, iletken polipiyolün sentezlenmesi için kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu yöntem çevre dostudur, kolaydır ve ılıman koşullar altında üretim maliyeti düşüktür. Şekil 2.4. elektrokimyasal polimerizasyon için genel bir şemayı göstermektedir. Monomer birimleri çalışma elektrotunun yüzeyine adsorbe edilir ve bu da bir piyol katyon radikali oluşturmak için tek elektronun oksidasyonuna neden olur. Bu katyonlar

daha sonra kendileriyle, diğer katyonlarla veya çözeltideki nötr monomerlerle birleşir. Her durumda bu, nötr bir molekül vermek üzere çift deprotonasyona uğrayan bir dimer dikatyonunun oluşmasına yol açar. Bu daha stabil dimer radikalleri, monomer birimleriyle karşılaştırıldığında daha düşük bir oksidasyon potansiyeline sahiptir ve zincir büyümesi, dimerler ve monomerler arasındaki tercihli bağlanma ile meydana gelir. Elektro nötrlüğü korumak için anyon (A^-) gereklidir. Bu yol, proses hızını kolayca kontrol edebilir ve elektro-birikim sırasında polimerik zincirler arasında çapraz bağlanmaya yol açabilir. Elektroaktif iletken filmlerin üretimi bu teknik kullanılarak gerçekleştirilir. Elektrot potansiyeli, çözücü, akım yoğunluğu ve elektrolit gibi elektroliz koşulları ayarlanarak filmin özellikleri kontrol edilir. Bu yöntem ile saflıkları ve yüksek hassasiyetli doğruluk oranları nedeniyle CP'leri bağımsız filmler ve kolloidler olarak üretmek üzere kullanılan kolay bir yöntemdir (Sood vd., 2024).



Şekil 2.4. Polipirrolün elektrokimyasal polimerizasyon şeması. A) elektrofilik aromatik süstitüsyon ve B) radikal birleşmesi (Özcan, 2008)

Elektrokimyasal sentezin başlıca avantajı, reaksiyon hızının ve doping yönteminin kontrol edilebilmesidir. Aynı zamanda basit, seçici, tekrarlanabilir bir metottur ve film kalınlığının, mol kütlelerinin kontrolü kolaydır. Başlıca dezavantajı ise bu metotla elde edilen ürünler çözölemeyen polimerlerdir (Aydın, 2007).

Biyolojik uygulamalar açısından, elektrokimyasal polimerizasyon çeşitli avantajlar nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır: (i) Ortam sıcaklıklarında

gerçekleştirilir ve mikro yüzeyler veya geniş yüzeyi olan elektrotlar kullanılabilir; (ii) Oluşan polimer film elektrot ile sınırlıdır ve kalınlığı nanometre ile mikrometre aralığında kontrol edilebilir iken şekli elektrot tasarımı ile kontrol edilebilir, (iii) CP filminin özellikleri, değişen elektrokimyasal polimerizasyon şartları ile geniş ölçüde modifiye edilebilir. Elektrokimyasal polimerizasyon potansiyostatik olarak, amperometrik veya potansiyel tarama ile yapılabilir ve tüm süreç sadece birkaç saniye sürebilir. Polimerizasyon sırasında, monomerler radikal katyonlar oluşturmak için yükseltgenin ve daha sonra polimerlerin elektrot yüzeyi üzerinde birikmesine yol açan oligomerlerin oluşturulması için birleşme reaksiyonları takip eder (Peng vd., 2009).

2.2.2. PPy Kompozitleri

Polimerlerin iletken hale getirilmesiyle ilgili yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda polimerlerin ve metallerin uygulamada üstünlük sağlayan özellikleri birleştirilerek iletkenlik özelliği gösteren polimerlerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir (Yalçınkaya ve Duran., 2022). İki veya daha fazla polimerin kullanılması ile amaçlanan özelliğe sahip olarak oluşturulan, kullanılan polimerlerin özelliklerinden farklı özelliklere sahip olan malzemeler kompozit olarak adlandırılır. Kompozit malzemeler matris ve takviye malzemesinden oluşur. Polimer matrisli kompozit malzemelerin matris malzemesi polimerlerdir. Kompozit malzemelerin yüksek sertlik, düşük yoğunluk, korozyona karşı direnç, kolay tasarım ve şekillendirilme, yüksek ısı dayanımı, kullanılan malzemeye göre iletken veya yalıtkanlık özelliği gösterme gibi özelliklere sahip olması alternatif kullanım alanlarında avantaj sağlamaktadır (Uygun vd., 2011; Yalçınkaya ve Duran, 2023).

Polimer nanokompozitler benzersiz kombinasyonlar ve benzersiz tasarım olanakları sergileyen yüksek performanslı malzemelerdir ve 21. yüzyılın malzemesi olarak düşünülür. Polimer nanokompozitlerin sentezi polimer nano teknolojinin ayrılmaz bir yönüdür. Poliprol ve nanomateryallerden oluşan nanokompozitler büyük ilgi görmüştür. Bu nanokompozitler, biyosensörlerde koruma ve yük transferi için olası katmanlar olarak önerilmiştir. Nanomateryaller kimyasal sensor uygulamaları için çok uygundur. Çünkü fiziksel özellikleri kimyasal ortamdaki değişikliklere cevap olarak önemli ölçüde değişmiştir. Polipirol diğer iletken polimerlere göre iyi çevresel stabilite, kolay sentez ve daha yüksek iletkenlikten dolayı özellikle ticari uygulamalar için ümit vericidir (Jain vd., 2017).

2.2.3. Metal Bazlı PPy kompozitleri

İletken polimerlerin çeşitli metal nanotanecekler ile hazırlanan kompozitleri, elektrot ve sensör tasarımı, elektroliz, optoelektronik cihazlar, gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Nanokompozitler başlıca iki yöntem ile hazırlanmaktadır. Birinci yöntemde monomer, metal için indirgen gibi davranarak toz veya film biçiminde nanokompozitler oluşturmaktadır. İkinci yöntemde ise metal nanotanecekler hazırlanmakta, daha sonra polimerleştirme ortamında kullanılmaktadır. Polipirolün; Au, Cu, Ag, Pd, Co, Mn ve Fe içeren kompozitleri hazırlanmıştır. Bunun yanı sıra metal oksitlerden Al_2O_3 , $MnFe_2O_4$, Y_2O_3 , TiO_2 ve MnO_2 nanokompozitleri bilinmektedir (Güvel, 2015).

Metal parçacıkları içeren polimerik sistemler ilgi çekici sistemlerdir çünkü bunların hem bilimsel hem de pratik açıdan ilgi çekici özellikler sergilemesi beklenir. İletken polimerler ve inorganik malzemelerden oluşan kompozitler son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Babazadeh vd., 2012; Hosseini vd., 2011). Çünkü kompozitlerin özellikleri iyileştirilmiştir ve tek tek malzemelerden elde edilemeyen bazı yeni sinerjistik özellikler bulunmuştur. Bu tür polimerler alanındaki araştırmalar, esas olarak mevcut polimerlerin uygulanabilirliğinin daha da geliştirilebilmesi için bazı uygun modifikasyonlarını amaçlamaktadır. Bu modifikasyonlardan bazıları organik malzemeler ve inorganik oksitler veya farklı metallerin tuzlarından oluşan hibrit malzemelerin hazırlanmasını içerir; SnO_2 , MnO_2 , V_2O_5 , TiO_2 , uçucu kül kompozitleri, Fe_3O_4 , ZrO_2 vb. iletken polimerlerle bazı özel şekillerde birleşerek kompozitleri oluşturur. Neredeyse tüm durumlarda, iki bileşen arasında belirli bir tür ilişki gözlemlenmiştir (Ramessan vd., 2012).

Çeşitli katyonlar arasında bakır iyonu son derece önemli demir dışı metaller, en çok çalışılan metal katyonlarından biridir ve elektrik, hafif sanayi, makine imalatı, inşaat, ulusal savunma sanayii ve diğer alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Bao vd., 2016). İletken kompozit filmler, yüzeyi düzgün yalıtkan polimer film kaplı elektrot üzerinde pirolün elektrokimyasal polimerizasyonu demir ya da bakır klorür oksidantlarını içeren polimerin pirol buharına maruz bırakılmasıyla hazırlanmıştır. Her durumda iletken kompozit filmlerin mekaniksel özellikleri kırılğan bir yapıya sahip PPy'den çok daha iyidir. Bir başka çalışmada PPy-hekzaflorofosfat (PPy-PF₆)'nın elektrokimyasal polimerizasyonu üzerine sıcaklığın etkisi çalışılmıştır (Şen, 2007).

Karacif ve Karabulut çalışmalarında alümina (Al_2O_3) takviyeli alüminyum esaslı toz metal kompozit malzemeler, korozyon dayanımını geliştirmek amacıyla iletken polimer polipirol (PPy) ile kaplanmış ve yapılan kaplama işleminin kompozit malzemenin korozyon davranışına etkileri incelenmiştir. Toz metalürjisi yöntemi ile üretilen alüminyum esaslı kompozit malzemenin polipirol kaplama işlemi, elektrokimyasal yöntem ile potansiyel taraması uygulanarak yapılmıştır. Kaplamasız ve dört farklı sayıda potansiyel taraması yapılarak polipirol kaplanan alümina takviyeli alüminyum esaslı kompozit numunelere potansiyodinamik polarizasyon yöntemi ile elektrokimyasal korozyon testleri uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, alümina takviyeli alüminyum esaslı kompozit malzemenin uygun şartlar altında elektrokimyasal yöntem kullanılarak polipirol ile kaplanabildiği ve yapılan kaplamanın kompozit malzemenin korozyon dayanımını geliştirdiği belirlenmiştir (Karacif ve Karabulut, 2020).

Başka bir çalışmada altın polipirol (AuPPy) ve bakır polipirol (CuPPy) nanokompozitleri, pirol monomerin Au^{3+} ve Cu^{2+} iyonları ile basit, tek aşamalı yerinde oksidatif polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Bu çalışma kapsamında altın-polipirol (AuPPy) ve bakır-polipirol (CuPPy) nanokompozitleri hazırlanarak BOR için elektrokatalizör olarak performansları değerlendirilmiştir (Milikić vd., 2022).

Yapılan bir çalışmada bakır sülfür (CuS) içeren polipirol (PPy) nanokompozitleri, yerinde kimyasal oksidatif polimerizasyonla sentezlenmiştir. Nanokompozitler FTIR, SEM, XRD, DSC, TGA ve iletkenlik çalışmaları ile karakterize edilmiştir. FTIR spektrumları, polipirolün metal sülfür nanopartikülleri ile kimyasal olarak birbirine bağlandığını doğrulamıştır. Morfolojik analiz, nanopartiküllerin tüm substratı eşit şekilde kapladığını göstermiştir. XRD deseni, nanopartikül içeren polipirolün kristalli bir yapı gösterdiğini ve polimerin kristalliliğinin, CuS nanopartiküllerinin konsantrasyonunun artmasıyla arttığını ortaya koymaktadır. DSC'den, cam geçiş sıcaklığındaki bir artış, polimer kompozitte saf polipirol'den daha fazla düzenliliğin arttığını gösterir. Kompozitin termal analizi (TGA), CuS içeriğindeki artışla birlikte termal stabilitede aşamalı bir artış göstermiştir. Nanokompozitlerin frekansa bağlı elektriksel özellikleri (A.C. iletkenliği) polipirolünkinden daha yüksektir. Polimer matrisindeki nanopartikül miktarının artmasıyla elektriksel iletkenlik artmıştır (Ramesan, 2012).

Başka bir çalışmada, iletken polimer olarak PPy'nin seçilmesi, elektromanyetik işlevselleştirilmiş Ni/PPy mikroyapılı çekirdek/kabuk kompozitleri, geleneksel yerinde kimyasal oksidatif polimerizasyon ile hazırlanmıştır. Ni tozu ve asidin kuvvetli reaksiyonunu önlemek için, katkı maddesi olarak zayıf bir asit olan sitrik asit ($C_6H_8O_7$)

seçilmiştir. PPy içeriğinin, elde edilen Ni/PPy kompozitlerinin manyetik ve elektromanyetik özelliklerini önemli ölçüde etkileyebileceği anlaşılmaktadır (Xu vd., 2008).

Nikel oksit (NiO), iletken elektrotlarda, sensörlerde, optoelektronik cihazlarda yaygın olarak kullanılan önemli p tipi yarı iletken metal oksitlerden biridir. Spesifik yapısı ve özellikleri nedeniyle NiO, polimer nanokompozitlerin hazırlanması için mükemmel bir takviye malzemesi olarak kullanılır. Ayrıca, metal oksit yüzeyinde bulunan Ni^{+} ve Ni^{++} , iletken polimer nanokompozit yoluyla yük taşıyıcıların atlamasını ve tünellenmesini artırır. Ancak bu atlama mekanizması, metal oksidin kristal ve morfolojik davranışına ve ayrıca polimer matrisine uygun dispersiyon dolgu partiküllerine bağlıdır. Son yıllarda katkılı metal oksit partikülleri ve bunların kompozitleri, çeşitli alanlardaki potansiyel uygulamaları nedeniyle daha çekici hale gelmiştir (Ramesan, 2018).

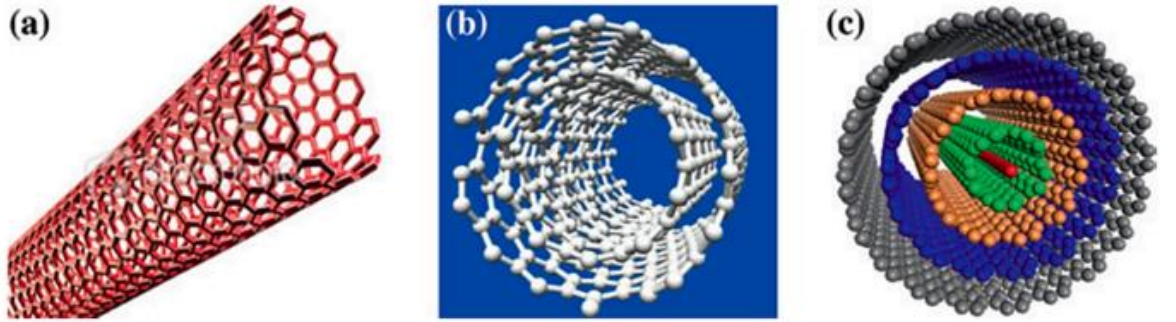
Yeole vd., (2015) çalışmalarında, oda sıcaklığında yerinde polimerizasyon yoluyla oksidan olarak ferrik klorür ($FeCl_3$) kullanılarak polipirrol (PPy) nanokompozitleri sentezlenmiştir. Boyutları 60 ile 110 nm arasında değişen kadmiyum sülfür (CdS) nanopartikülleri ultrasonikasyon tekniği ile sentezlenmiştir. PPy/ CdS nanokompozitleri, elektrik iletkenliğini ölçmek için ağırlıkça %1-3 oranında CdS yükü alınarak hazırlanmıştır. PPy nanokompozitleri FTIR, X-ışını kırınımı, UV ve SEM kullanılarak karakterize edilmiştir. Ayrıca bu PPy/ CdS nanokompozitleri, elektriksel özelliklerinin amonyak ve LPG'nin gaz hassasiyeti üzerindeki etkisini incelemek amacıyla araştırılmıştır. Nanokompozitler iletkenlikte iyileşme göstermiş ve 100 ve 500 ppm NH_3 gazına kıyasla 250 ppm NH_3 'e karşı algılama tepkisi maksimum 4,2 olarak bulunmuş, LPG durumunda ise hassas tepki göstermiştir.

2.2.4. Karbon Bazlı PPy kompozitleri

Grafen, karbon nanotüpler ve karbon siyahı gibi çeşitli karbon bazlı nanomalzemeler, benzersiz özellikleri ve ilaç dağıtımı, enerji depolama ve algılama cihazları gibi bazı büyük endüstrilerde geniş uygulama alanları nedeniyle son zamanlarda artan bir ilgi görmüştür. Grafen, elektrokimya alanında ideal bir malzeme olmasını teşvik eden altıgen bir konfigürasyonda birbirine bağlanan sp^2 hibrit karbon atomları orbitallerine sahip tek ince tabakalardan oluşan, karbon bazlı iki boyutlu (2-D) malzemelerin seçkin bir grubu olarak kabul edilir (Hrioua, 2021).

Karbon nanotüpleri (CNT'ler) güvenli, biyouyumlu, biyoaktif ve biyolojik olarak parçalanabilen malzemelerdir ve tıbbi ve boya endüstrileri, kağıt üretimi ve su arıtma dahil olmak üzere çeşitli uygulamalardaki benzersiz özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. CNT'ler ayrıca güçlü bir film oluşturma potansiyeline sahiptir ve bu da onların sensörler ve biyosensörlerin yapımında yaygın olarak kullanılmasına olanak tanır (Meskher vd., 2023).

Iijima vd., (2002), tek bir grafit veya grafen katmanının kapalı bir silindir içine belirli bir yönde yuvarlanmasıyla üretilen, karbon bazlı nanomalzeme ailesine ait olan karbon nanotüpleri (CNT'ler) ilk tanıtan gruptur. Karbon nanotüp bir karbon nano-allotropudur. Altıgen düzenlemede sp^2 hibritlenmiş karbon atomlarından oluşur ve içi boş bir tüp benzeri nanoyapı oluşturur. Karbon nanotüpler, duvar sayısına göre tek duvarlı karbonnanotüpler (SWCNT'ler), çift duvarlı karbon nanotüpler ve çok duvarlı karbon nanotüpler (MWNT'ler) olarak üç tipte sınıflandırılır (Şekil 2.5.). Tek duvarlı karbon nanotüp, 1 nm çapa ve 100 nm'ye kadar uzunluğa sahip olabilir ve bu da benzersiz boyutlara, morfolojik ve kiralite özelliklerine yol açabilir (Kausar vd., 2024). CNT'ler, kimyasal kararlılıkları, düşük arka plan akımı, daha yüksek aktif yüzey alanı ve dikkate değer elektrik iletkenliği ile yakından ilişkili olan büyük potansiyelleri dolayısıyla AMX analizi için de elektrokimyasal olarak test edilmiştir (Hrioua vd., 2021).



Şekil 2.5. a) tek duvarlı ; b) çift duvarlı ; c) Çok duvarlı karbon nanotüp (Kausar ve Ahmad, 2024)

Yapılan bir çalışmada, multi nanotüpleri (MWCNTs) ve polipirol (PPy) kompozitleri, buhar fazı polimerizasyonu ile sentezlenmiş ve FTIR ve Raman spektroskopileri, termal gravimetrik analiz, X-ray kırınım çalışmaları ve taramalı elektron mikroskopisi ile karakterize edilmiştir. Kompozitin NH_3 'e karşı hem MWCNTs ve PPy'den daha hassas davrandığı bulunmuştur. Ayrıca NH_3 buharı 12500

ppm'e kadar yüksek derişimde iken bile kompozitin cevabının tersinir olduğu bulunmuştur. Kompozitin morfolojisi ve elektrotla bağlantısı ile ilişkili olan, kompozitin hazırlanmasında kullanılan yükseltgenme materyali ve dopantların gaz hassasiyeti karakteristikleri üzerine çok fazla etkisi olduğu belirlenmiştir (Chen vd., 2006; Şen, 2007).

PPy/CNT kompozit elektrotlardan oluşan asimetrik süper kapasitörler, spesifik kapasitansı, enerji yoğunluğunu ve stabiliteyi iyileştirmek için tamamlayıcı faydalar sunar. Bu makale, PPy/CNT kompozit süperkapasitörlerdeki son teknolojik gelişmelere ve bunların sınırlamalarına genel bir bakış sunmaktadır. PPy/CNT kompozitlerinin sentezi ve üretimi için çeşitli stratejiler, nihai elektrokimyasal performanslarını etkileyen faktörlerle birlikte tartışılmaktadır. Modern PPy/CNT kompozit süperkapasitörlerin dezavantajları ve zorlukları da gözden geçirilmiş ve gelecekteki araştırma ve geliştirmeler için potansiyel endişe alanları belirlenmiştir (Afzal vd., 2017).

Bir çalışmada, insan hareket koordinasyonunda önemli bir neden olan metabolik hastalıkların teşhisi için farmasötik ve insan plazma örneklerinde Vitamin B12 (VB12) içeriğinin tespiti için Au ve polipirrol nanopartikülleri ve fonksiyonelleştirilmiş karbon nanotüpleri (Au-PPyNPs@f-CNTs) modifiye edilmiş camısı karbon elektrot (GCE) bazlı bir nanokompozite dayalı elektrokimyasal sensörlerin üretimine odaklanılmıştır. Au-PPyNPs@f-CNTs nanokompoziti kimyasal olarak sentezlenmiştir ve camısı karbon elektrot yüzeyi modifiye edilmiştir. SEM ve XRD kullanılarak yapılan yapısal analizler, nanokompozitin fcc kristal yapısında biriken Au NP'lerinden ve f-CNT ağının oldukça karışık tüplerinde amorf PPy NP'lerinden oluştuğunu göstermiştir (Guo vd., 2021).

Başka bir çalışmada, glikozun amperometrik tespiti için çok duvarlı karbon nanotüpler/politiyofen kompozit (MWCNT'ler/PTh) modifiye edilmiş camısı karbon elektrot kullanılmıştır. Glikoz oksidaz (GOx), tiyofenin MWCNT'ler üzerine elektrokimyasal polimerizasyonu ile sentezlenen MWCNT'ler/PTh kompozit film üzerinde bir çapraz bağlayıcı madde ile hapsedilmiştir. Kompozit filmin karakterizasyonu döngüsel voltametri (CV), fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) teknikleri ile gerçekleştirilmiştir (Kahraman vd., 2022).

2.3. Biyosensörler

Biyosensör, biyolojik süreçlerin değişimlerini ölçen ve bunları elektrik sinyaline dönüştüren analitik cihazdır. Biyosensörler, dönüştürücü, biyosensör okuyucu cihaz ve

biyolojik bir elementten oluşan bir cihazdır. Burada biyolojik element bir antikor, enzim, organel, mikroorganizma veya bir nükleik asit olabilir. Biyolojik elemanın görevi, test edilen analit ile etkileşime girmektir. Biyolojik tepkiler dönüştürücü tarafından elektrik sinyaline dönüştürülür (Turgut, 2023). Biyosensör, analiz edilecek maddelerin (analitlerin) derişimiyle orantılı ölçülebilir bir sinyal oluşturmak için biyolojik bir tanıma elemanın (biyoreseptör), fiziksel bir dönüştürücü ile birleştirilmesiyle oluşturulmuş analitik bir cihazdır. İlk biyosensör uygulaması, glikozun tespiti için Clark tarafından 1962 yılında gerçekleştirilmiştir (Clark ve Lyons, 1962; Özer vd., 2022).

Biyosensörler önemli avantajları nedeniyle birçok alanda başarıyla kullanılmaktadır. Diğer yöntemlere kıyasla daha az kapsamlı olmaları ve farklı analitlere uyum sağlama ve yüksek seçicilik gibi özelliklere sahip olmaları nedeniyle son yıllarda her alanda kullanılmaktadırlar. Minyatürleştirmeye entegrasyona uygunlukları ayrıca biyosensörleri saha ve yerinde ölçümler için olmazsa olmaz araçlar haline getirir. Sağlık, gıda, çevre ve diğer alanlarda yaşam kalitesini iyileştirmek için gerekli olabilecek her türlü kimyasalın basit analizine olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Biyosensörler bu ihtiyacı karşılama potansiyeline sahip en güçlü adaydır. Biyosensörlerin geliştirilmesinin temeli, canlıların algılama ve tepki mekanizmalarıdır. “Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği”ne (IUPAC) göre biyosensörlerin tanımı “biyolojik yanıtı optik termal veya elektrik sinyallerine dönüştüren cihazlar”dır. Bu nedenle biyosensörler, yüksek afiniteye sahip biyolojik kökenli bir tanıma probu (biyoreseptör) ve kimyasal sinyalleri elektriksel veya optik çıktılara dönüştüren bir dönüştürücüden oluşan analitik cihazlardır (Sezgintürk, 2020).

Biyosensörler tıp, gıda, eczacılık, çevre kirliliği, savunma ve birçok endüstriyel aktivitede özellikle otomasyon, kalite kontrolü, durum tespit ve enerji saklanması çok önemli rol oynarlar (Kökbaş vd., 2013). Biyosensörler, hastalık izleme, ilaç keşfi, kirleticilerin, hastalığa neden olan mikroorganizmaların ve vücut sıvılarında (kan, idrar, tükürük, ter) bir hastalığın göstergesi olan belirteçlerin tespiti gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyosensörlerin başlıca uygulamalarından biri, bir hastalığın göstergesi veya bir ilacın hedefi olan biyomoleküllerin tespitidir. Örneğin, elektrokimyasal biyosensör teknikleri, protein kanser biyobelirteçlerini tespit etmek için klinik araçlar olarak kullanılabilir. Biyosensörler ayrıca gıda izlenebilirliğini, kalitesini, güvenliğini ve besin değerini izlemek için de kullanılabilir (Bhalla vd., 2016).

Biyosensörler olası uygulama alanları: Biyomedikal alan, proses kontrolü, biyoreaktör kontrol, gıda üretim analizi, tarla tarımı, bağ-bahçe tarımı, veterinerlik, bakteriyel ve viral tanı, endüstriyel atık su kontrolü, çevre koruma ve kirlilik kontrolü, maden ve işletmelerinde toksik gaz analizleri ve askeri uygulamalardır (Kökbaş vd., 2013).

2.3.1. Biyosensörlerin Sınıflandırılması

Biyosensörler, genellikle kullanılan biyoreseptör ve sinyal dönüştürücünün yapısına göre sınıflandırılır (Şekil 2.6.). Biyosensörler, biyoreseptörlerin türlerine göre enzimatik biyosensörler, protein reseptör bazlı biyosensörler, immünosensörler, DNA-aptamer bazlı biyosensörler ve tam hücre biyosensörleri olarak sınıflandırılabilir. Biyosensörler, sinyal dönüştürücülerin türlerine göre elektrokimyasal (amperometrik ve potansiyometrik), optik (kolorimetrik, floresan, lüminesans ve interferometrik), kütle tabanlı (piezoelektrik ve akustik dalga) ve kalorimetrik (sıcaklığa dayalı) dönüştürücüler olmak üzere temel olarak 4 gruba ayrılabilir (Özer vd., 2022).



Şekil 2.6. Biyosensörlerin sınıflandırılması (Özer vd., 2022)

2.3.1.1. Biyoreseptörlerin Türlerine Göre Biyosensörler

Enzimatik biyosensörler

Enzimler; yüksek seçicilikleri ve substrata yönelik aktiviteleri nedeniyle biyolojik aktif materyal olarak kullanılabilecek en iyi materyallerdir. Başlangıçtaki reaksiyon hızları nedeniyle enzimler, çoğunlukla substratların konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadırlar. Aynı zamanda pek çok biyokimyasal reaksiyon spesifik enzimler tarafından katalizlenmektedir. Bu nedenle enzimler, biyosensörlerde katalitik bileşen olarak geniş anlamda kullanılmaktadırlar. Enzimler, biyosensörlerde yalnız bir şekilde katalitik eleman olarak kullanılabildiği gibi alternatif olarak antikor gibi diğer bileşenlerle birleşerek belirteçlerde sinyal yükseltici olarak da kullanılabilmektedirler. Enzim temelli biyosensörlerin çoğunda enzim olarak oksidoredüktazlar kullanılmakta ve bu oksidoredüktazların da yaygın olarak iki alt sınıfı olan oksidaz ve dehidrojenazlar kullanılmaktadır. Bir enzim temelli biyosensörün konsepti; sensör yüzeyinin yakınına enzim yerleştirilmesine dayanmaktadır. Enzimatik temelli biyosensörlerde biyosensör, substratın konsantrasyonunu sensör yüzeyindeki enzimatik reaksiyonlara göre belirlemektedir. Reaksiyon iki benzer prosesle kontrol edilmektedir. Bunlar; substrattaki enzimatik dönüşüm ve ürünün enzim katmanından difüzyonudur (Özoğlu vd., 2017).

Elektrokimyasal enzimatik biyosensörler, hedeflenen metabolitlerin veya diğer substratların konsantrasyonunu seçici olarak tespit etmek için enzimler kullanan bir sensör türünü oluşturur. Redoks katalitik merkezi olan enzimlere dayalı elektrokimyasal enzimatik biyosensörler, hayati sağlık bilgilerini tutan vücut analitlerinde çok çeşitli temel biyobelirteçleri tespit edebilir. En iyi bilinen enzimatik biyosensör, tek kullanımlık glikoz şeritlerinde veya sürekli glikoz izleme (CGM) sistemlerinde bulunan glikoz sensörüdür. (Xiao ve Ulstrup, 2024).

Protein reseptör bazlı biyosensörler

Protein reseptörü tabanlı biyosensörler veya katalitik olmayan protein biyosensörleri, hücre zarı proteinlerinin reseptör olarak işlev görmesine dayanır. Bu reseptörler, bağlanma sinyalinin membran boyunca metabotropik reseptörler (yani enzim salgılanması) veya iyonotropik reseptörler tarafından iletilmesine izin verir (Alhadrami, 2018). Temel olarak bu tip biyosensörler, etiket veya etiket gerektirmeden

tek analit moleküllerini tespit edebilecek ve hızlı, hassas ve taşınabilir uygulamalar için potansiyele sahip olacaktır (Özer vd., 2022).

İmmünosensörler

Bir immünosensör, spesifik antijeni tespit etmek için bir biyoreseptör olarak antikorları kullanır. İmmüno analizler en spesifik analitik tekniklerdir, son derece düşük tespit limitleri sağlar ve çok çeşitli maddeler için kullanılabilir. Bu tür analizler proteinleri tanımlamak ve miktarlarını belirlemek için son derece yararlı hale gelir. İmmünolojik test terimi, immün reaksiyonlara dayalı testler için kullanılırken, immünosensör terimi özellikle tüm aletleri, yani immün reaksiyonlara dayalı biyosensörleri tanımlamak için kullanılır. Antikorlar veya immünoglobinler ağır küresel plazma proteinleridir (150 kDa). Bunlara glikoproteinler de denir. Hayvanlarda yabancı maddelere, yani antijenlere karşı immünolojik tepkiyle üretilirler. Antikor, hedef antijene yüksek afiniteyle bağlanır ve bu nedenle analiti diğer müdahale eden maddelerin varlığında bile tespit edebilir. İmmünosensör geliştirmede kullanılan antikorlar iki türdür: poliklonal ve monoklonal. Poliklonal antikorlar son derece hassastır ancak hedef antijenlerindeki farklı epitopları (bir antijen üzerindeki tamamlayıcı bir antikorumun spesifik olarak bağlanabileceği küçük bölge) tanıyabildikleri ve bunları çapraz reaksiyona tabi tuttukları için daha az spesifiktir. Öte yandan monoklonal antikorlar aynıdır çünkü bir tür bağışıklık hücresinden üretilirler ve özgül antijenlerinin aynı epitopuna bağlanırlar, bu da onları oldukça özgül kılar. Özgüllükleri nedeniyle, monoklonal antikorlar bir immüno analizinde birincil antikor olarak veya müdahale eden moleküllerin varlığında spesifik antijenleri tespit etmek için mükemmeldir ve poliklonal antikorlardan önemli ölçüde daha az arka plan boyaması verir (Karunakaran vd., 2015).

DNA-Aptamer biyosensörleri

DNA-aptamer bazlı biyosensörler, yüksek stabiliteleri, özgüllükleri ve çok düşük maliyetleri nedeniyle antikolara alternatif olarak geliştirilmiştir. Aptamerler, yaklaşık 100 nükleotid veya daha azına sahip minik tek zincirli DNA (ssDNA) veya RNA dizileri olarak tanımlanır. Bu nükleotidler arasındaki benzersiz molekül içi etkileşimler, aptamerlerin belirgin üç boyutlu bir düzenek halinde katlanmasını sağlar. DNA-aptamer bazlı biyosensörler, belirli bir bakteri, virüs, protein, hormon, analit ve hatta küçük moleküller ve iyonlara üstün özgüllük ve afinite ile seçici olarak bağlanabilir. Bu

bağlanmada kullanılan bağ türleri esas olarak hidrojen bağları ve Van der Waals kuvvetleridir. Aptamerlerin geliştirilmesi, immünosensörlere kıyasla daha yüksek stabilite ve özgüllüğe, daha düşük maliyete ve çok daha basit tespit stratejilerine sahip yenilikçi biyosensör cihazlarının üretilmesine olanak sağlamıştır (Alhadrami, 2018).

Tüm hücre biyosensörleri

Mikrobiyal biyosensörler, çeşitli tıbbi uygulamalar için yaygın olarak kullanılmıştır. Genetik olarak tasarlanmış tüm hücreli mikrobiyal biyosensör, kimyasalların bileşimini, toksisitesini, kanserojenliğini ve mutajenliğini gerçek zamanlı ve uygun maliyetli bir şekilde belirleyebilmek için prokaryotik veya ökaryotik hücreleri kullanır. Tüm hücre biyosensörleri yalnızca araştırılan kimyasalın varlığını veya yokluğunu bildirmek için değil, aynı zamanda toksik veya mutajenik etkilere neden olan subletal konsantrasyonu hassas bir şekilde ölçmek için de oluşturulmuştur. Ek olarak, tüm hücre biyosensörleri, araştırılan kimyasalların ve/veya ilaçların biyoyararlanılabilir ve biyoerişilebilir fraksiyonu hakkında yüksek özgüllükte bilgi sağlar (Alhadrami, 2018).

2.3.1.2. Sinyal Dönüştürücülerin Türlerine Göre Biyosensörler

Elektrokimyasal biyosensörler

Elektrokimyasal biyosensörler, taşınabilirlikleri, maliyet etkinlikleri, küçük boyutları ve kullanım kolaylıkları nedeniyle günümüzde en yaygın kullanılan biyosensör türüdür. Elektrokimyasal biyosensörler, genel olarak elektronların oluşması veya tüketilmesi gibi redoks tepkimelerinin olduğu enzimatik kimyasal olaylarda kullanılır. Bu sensörlerin yapısında bulunan elektrotlar; ölçüm, çalışma ve referans elektrotları olarak 3 gruba ayrılır. Çalışma elektrotu, kimyasal tepkimenin gerçekleştiği ve tepkime sonucunda elektronların açığa çıktığı elektrottur. Ölçüm elektrotu, tepkime sonucu ortaya çıkan elektronların sayısını belirlerken; referans elektrotunun görevi ise başlangıç noktasında bulunan elektron sayısı ile tepkime sonucu açığa çıkan elektron sayısını karşılaştırmaktadır. Potansiyometrik ve amperometrik biyosensörler, en yaygın kullanılan elektrokimyasal biyosensör türüdür. Potansiyometrik biyosensörler sayesinde iyon seçici referans ve ölçüm elektrotları arasında oluşan potansiyel farktan yararlanarak, iyonik konsantrasyonlardaki değişiklikler ölçülür ve ölçülen bu değer substrat konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Reaksiyon sonucunda elde edilen grafikte

voltaj değeri değıştirilerek analite özgü bir pik elde edilmeye çalışılır. Bu sayede analitin hangi madde olduğu belirlenebilir. Amperometrik biyosensörlerin çalışma prensibi, 2 elektrot arasında gerilim uygulanmasıyla elde edilen akımın ölçülmesidir. Bu işlem sonucunda elde edilen grafik, zamana karşı akımın değışimini göstermektedir. (Özer vd., 2022).

Optik biyosensörler

Elektrokimyasal transdüksiyon yöntemlerine ek olarak, optik tabanlı biyosensör sistemleri en yaygın olarak bildirilenler olarak kanıtlanmıştır. Bu sensörler, aydınlatmaya veya ışık emisyonuna verilen tepkileri ölçmeye dayanır. Optik biyosensörler, hedef bir analitin varlığını tespit etmek için bir dizi teknik kullanabilir ve kemilüminesans, ışık Emilimi, floresans, fosforesans, fototermal teknikler, ışık polarizasyonu ve rotasyonu, yüzey plazmon rezonansı (SPR) ve toplam iç yansıma gibi iyi temellendirilmiş yöntemlere dayanır (Terry vd., 2005).

Kütle tabanlı biyosensörler

Sistemde meydana gelen kütle değışimini rezonans frekansı ile ölçme esasına dayanır. Bu biyosensörlerin yapısında piezoelektrik malzeme bulunmaktadır ve malzemeye uygulanan mekanik basınç sonucunda, malzemenin elektriksel potansiyeli değışmektedir. Kütle arttıkça hareket kabiliyeti sınırlanır ve rezonans frekansı düşerken, kütle azaldığında ise frekans artış gösterir. Kütle tabanlı biyosensörler kendi arasında kuartz kristal mikroterazi ve kuartz ayar çatalları olarak ikiye ayrılır. Kuartz kristal mikroterazi, biyosensörler ile çalışılması daha kolay olmasına rağmen altın yüzey ile kaplı olduğundan daha pahalı yapılardır. Kuartz ayar çatal sensörleri ise bakır elektrot kullanılan yapılardır. Bu yüzden kan gibi sıvı ortamlarda kullanılması için modifiye edilmesi gerekmektedir (Özer vd., 2022).

Kalorimetrik biyosensörler

Kalorimetrik transdüksiyona dayalı sensörler, biyolojik bir reaksiyon sırasında üretilen veya tüketilen ısıyı algılamak için tasarlanmıştır. Birçok biyokimyasal reaksiyona ya ısı Emilimi ya da üretimi eşlik eder; hassas ısı algılama cihazları kullanılarak, belirli hedef analitler için biyosensörler oluşturulmuştur (Terry vd., 2005).

2.3.2. Biyosensörlerin yapısı

Temel olarak biyosensörler; biyobileşen (biyolojik tanıma bölgesi, biyoreseptör), sinyal dönüştürücü ve sonuçları aktaran ve görüntüleyen bir sinyal işlemcisinden oluşur (Özer vd., 2022). Tipik bir biyosensör aşağıdaki bileşenlerden oluşur (Şekil 2.7).

Analit: Tespit edilmesi gereken ilgi çekici bir madde. Örneğin glikoz, glikozu tespit etmek için tasarlanmış bir biyosensördeki bir 'analittir' (Bhalla vd., 2016).

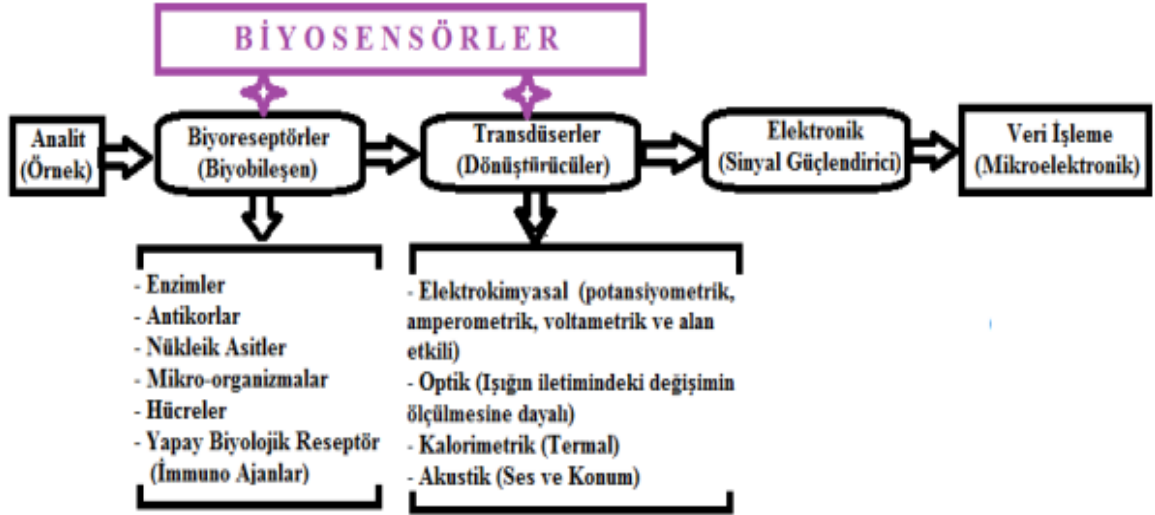
Biyoreseptör: Biyoreseptörler, analiz edilecek maddeyi (analiti) özel olarak tanıyan moleküllerdir. Biyoreseptörün analitle etkileşimi üzerine sinyal üretme sürecine (ışık, ısı, pH, yük veya kütle değişimi vb. şeklinde) biyo-tanım adı verilir. Biyoreseptörlerin yapıları enzimler, proteinler, antikorlar, dokular, hücreler, nükleik asitler, aptamerler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve mikroorganizmalardan oluşabilir (Özer vd., 2022; Bhalla vd., 2016). Tanım mekanizması kimyasal algılama ve biyosalgılamada çok önemlidir ve tanım elemanlarındaki gelişmeler örneğin, nanomateryallerin dahil edilmesiyle, özellikle seçiciliğin kimyasal sensörler ve biyosensörlerin analitik performansını büyük ölçüde geliştirebilir. Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne göre, bir kimyasal sensör, belirli bir numune bileşeninin konsantrasyonundan toplam kompozisyon analizine kadar değişen kimyasal bilgiyi, analitik olarak faydalı bir sinyale dönüştüren bir cihazdır (Justino vd., 2015).

Dönüştürücü: Sinyal dönüştürücü, biyoreseptörün analit ile reaksiyonu sonucunda oluşan moleküler sinyali ölçülebilen, görüntülenebilen ve analiz edilebilen bir elektrik veya dijital sinyale dönüştüren yapılardır (Özer vd., 2022). Bir biyosensörde dönüştürücünün rolü, biyolojik tanıma olayını ölçülebilir bir sinyale dönüştürmektir. Bu enerji dönüşüm süreci sinyalizasyon olarak bilinir. Çoğu dönüştürücü, genellikle analit-biyoreseptör etkileşimlerinin miktarıyla orantılı olan optik veya elektrik sinyalleri üretir (Bhalla vb., 2016).

Elektronik: Bu, biyosensörün iletilen sinyali işleyen ve görüntülenmeye hazırlayan kısımdır. Sinyallerin analogdan dijital forma yükseltilmesi ve dönüştürülmesi gibi sinyal koşullandırmayı gerçekleştiren karmaşık elektronik devrelerden oluşur. İşlenen sinyaller daha sonra biyosensörün görüntüleme ünitesi tarafından ölçülür.

Ekran: İşlenen sinyaller, daha sonra biyosensörün ekranı tarafından ölçülür. Ekran, bir bilgisayarın sıvı kristal ekranı veya kullanıcı tarafından anlaşılabilir sayılar veya eğriler üreten doğrudan yazıcı gibi bir kullanıcı yorumlama sisteminden oluşur. Bu kısım genellikle biyosensörün sonuçlarını kullanıcı dostu bir şekilde üreten

donanım ve yazılımın birleşiminden oluşur. Ekrandaki çıkış sinyali, son kullanıcının gereksinimlerine bağlı olarak sayısal, grafik, tablo veya resim olabilir (Bhalla vb., 2016).



Şekil 2.7. Biyosensörü oluşturan bileşenler (Tüylek, 2017)

Biyoreseptörün analit ile reaksiyonu sonucunda oluşan sinyal üretme süreci (ışık, sıcaklık, pH, yük veya kütle değişimi vb.) olan “biyotanıma” işlemi sonucunda analitin konsantrasyonuyla orantılı sinyaller üretilerek biyolojik veya kimyasal reaksiyonların ölçülmesi biyosensörlerin temel çalışma prensibidir (Bhalla vd., 2016; Kökbaş vd., 2013; Özer vd., 2022).

2.3.3. Biyosensörlerin Özellikleri

Her biyosensörün sahip olduğu belirli statik ve dinamik özellikler vardır. Bu özelliklerin optimizasyonu biyosensörün performansına yansır.

Seçicilik

Biyosensörlerde seçicilik, aynı numune içerisinde bulunan birden fazla maddeden yalnızca istenen bileşeni tanıma ve ayırt etme özelliğidir. Seçicilik diğer faktörlerle karşılaştırıldığında biyosensörlerin oluşturulmasında en başlarda gelmektedir. Bir biyosensörün seçimliliği üzerinde başlıca, sensörle girişimler, biyokatalizörle girişimler ve pH etkili olmaktadır. Antijen-antikor ve enzim-substrat ilişkileri seçiciliğe en iyi örnektir (Keskin vd., 2020).

Tekrarlanabilirlik

Tekrarlanabilirlik, biyosensörün her çoğaltmada aynı yanıtları üretme yeteneğidir. Tekrar üretilebilirlik, bir biyosensördeki dönüştürücü ve elektroniklerin hassasiyeti ve doğruluğu ile karakterize edilir (Keskin vd., 2020). Hassasiyet, sensörün bir numune her ölçüldüğünde benzer sonuçlar sağlama yeteneğidir ve doğruluk, bir numune birden fazla kez ölçüldüğünde sensörün gerçek değere yakın bir ortalama değer sağlama kapasitesini gösterir. Tekrarlanabilir sinyaller, bir biyosensörün tepkisi üzerinden yapılan çıkarımlara yüksek güvenilirlik ve sağlamlık sağlar (Bhalla vb., 2016).

Kararlılık

Kararlılık, biyoalgılama sistemi içindeki ve çevresindeki ortam bozukluklarına karşı duyarlılık derecesidir. Bu bozulmalar, ölçüm altındaki biyosensörün çıkış sinyallerinde kaymaya neden olabilir. Bu, ölçülen konsantrasyonda bir hataya neden olabilir ve biyosensörün hassasiyetini ve doğruluğunu etkileyebilir. Kararlılık biyosensörün ömrünün ne kadar olduğu hakkında bilgi verir. Kararlılık, kullanılan enzimin fiziksel dayanıklılığına bağlıdır. Buna ek olarak pH, ısı, nem, ortamdaki O₂ derişimi, enzimi immobilize etmede kullanılan polimerin kimyasal ve fiziksel özellikleri gibi parametrelerden de etkilenmektedir (Balıkçı, 2019).

Duyarlılık

Bir biyosensör tarafından tespit edilebilecek minimum analit miktarı, tespit limitini (LOD) veya hassasiyetini tanımlar. Bir dizi tıbbi ve çevresel izleme uygulamasında, analiti tespit etmek için bir biyosensörün kullanılması gerekmektedir (Keskin vd., 2020)

Doğrusallık

Doğrusallık farklı ölçümlere sahip bir dizi ölçüm için ölçülen yanıtın doğruluğunu gösteren özelliktir. Doğrusallık matematiksel olarak $y=mc$ (y:çıkış sinyali, m:biyosensörün duyarlılığı ve c:analitin derişimi) olarak ifade edilir. Biyosensörün doğrusallığı, biyosensörün çözünürlüğü ve ölçülecek analitin derişimi ile orantılıdır. Biyosensörün çözünürlüğü yanıtta bir değişiklik getirmek için gerekli olan bir analit derişimindeki en düşük miktar olarak tanımlanır. Uygulamaya bağlı olarak, iyi bir biyosensör çözünürlüğü sadece analit tayini için değil aynı zamanda analiti geniş bir çalışma aralığında tespit edebilmek için gereklidir. Doğrusallık ile ilişkili diğer bir terim

ise doğrusal aralıktır. Bu aralık biyosensör yanıtının analit derişimi ile doğrusal olarak değıştiğı aralık olarak tanımlanır (Keskin vd., 2020; Bhalla vd., 2016).

Basitlik ve Ucuzluk

Elde edilecek biyosensörün kullanımı rahat, ucuz ve tasarımının basit olması önemlidir. Bu nedenle ilk biyosensörlerdeki pahalı materyallerin yeri daha ucuz materyellerle yer değıştirmiş ve karmaşık yapıları basitleştirilerek elde edilen yeni biyosensörlerin maliyetleri oldukça düşürülmüştür. Aynı sensör ile ne kadar çok analiz yapılabilirse, analiz başına düşen maliyette o kadar düşecektir (Balıkçı, 2019).

2.4. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin tarihi, ilk antibakteriyel madde olan penisilinin Alexander Fleming tarafından keşfedildiğı 1929 yılına kadar uzanır. Yakın zamana kadar antibiyotikler, diğer mikroorganizmaları öldürebilen veya büyümelerini geciktirebilen, mikroorganizmalar tarafından doğal olarak oluşturulan maddeler olarak adlandırılıyordu. Günümüzde antibiyotik tanımı sentetik veya yarı sentetik bir kaynaktan gelen antimikrobiyal ajanları içerecek şekilde genişletilmiştir. Antibiyotikleri, bakterilerin tamamını öldürebilen bakterisidal maddeler ve büyümelerini engelleyen bakteriyostatik maddeler olarak ikiye ayırabiliriz. Chrisitan Gram'ın yöntemine göre, hücrelerin yıkandıktan sonra metil menekşe boyasını muhafaza etme kabiliyetine dayalı olarak bakteriler, sırasıyla lekeyi tutan veya tutmayan (Gram pozitif ve Gram negatif) olarak ikiye ayrılabilir. Antibiyotiklerin belirli bir bakteri türü üzerindeki etkisi kimyasal yapısına bağlıdır (Pollap ve Kochana, 2019).

Antibiyotikler, özellikle patojen bakteri veya mantarların neden olduğu enfeksiyonları önleyen antimikrobiyal madde çeşitleridir. Antibiyotikler, bakteri üremesini inhibe edici etkisinden dolayı hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İlk antibiyotik olarak penisilinler doğal kaynaklıyken, günümüzde kimyasal madde ve yöntemle sentezlenmektedirler (Sabzehmeidani ve Kazemzad, 2022). Antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle insan sağlığına yönelik bir tehdit yani antibiyotik direnci ortaya çıkmaktadır. Antibiyotik direnci, mikropların kendilerini antibiyotiklerden korumak için kullandıkları bir savunma mekanizmasıdır. Bakteriler antibiyotik varlığında bile büyümeye devam ediyorsa bu duruma antibiyotik direnci denir. Birçok insan çoklu ilaca dirençli enfeksiyon nedeniyle ölmektedir ve enfeksiyonun tedavisi için yapılan yıllık harcama da çok yüksektir. Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ), antibiyotik direncini küresel sağlık, gıda güvenliği ve genel kalkınmaya yönelik en büyük tehditlerden biri olarak kabul etmiştir (Singhal vd., 2022).

Mastitis süt ineklerinde görülen ve antimikrobiyal tedavi gerektiren en yaygın hastalıklardan biridir. Süt ineklerinde görülen mastitis enfeksiyonunda meme içerisine yapılan antibiyotik uygulaması sonucunda, çeşitli faktörlere bağlı olarak uygulamadan sonra 12-96 saat içerisinde sütte antibiyotik kalıntıları bulunabilmektedir (Gökçe vd., 1999). Antibiyotik tedavisi sonlandırılrsa bile kullanılan antibiyotiğin çeşidine ve uygulama dozuna bağlı olarak 1 günden başlayıp 12 güne kadar geçen sürelerde sütte antibiyotik kalıntıları tespit edilebilmektedir. Tan vd., (2009) tarafından yapılan bir çalışmada laktasyon dönemindeki mastitisli ineklerin tedavisinde meme içi uygulama şeklinde kullanılan gentamisin tedavisi sonrasında sütte uygulama dozuna bağlı olarak 1 ila 9 gün süre ile tespit edildiği rapor edilmiştir.

Gıda maddelerinde antibiyotik kalıntılarının bulunması, kimyasal zehirlenme, alerjik reaksiyonlar ve bakteriyel direnç mekanizmaları gelişmesi nedeniyle ciddi bir tehdit oluşturmaktan dolayı tüketiciler için istenmeyen sağlık riskleri taşımaktadır (Dewdney vd., 1991; Popelka vd., 2003; Tan vd., 2009). Ayrıca, süt endüstrisinde sütte bulunan antibiyotik kalıntılarının kültürlü süt ürünlerinin üretiminde kullanılan starter kültürlerle de bakteriyostatik veya bakterisid etki ederek fermantasyon süreçlerini önleyici (örn: yoğurt, ayran) etkileri görülmekte bu durum da önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının en çok sorun oluşturduğu endüstrilerin başında süt endüstrisi gelmektedir.

Gıdalarda bulunabilecek antibiyotik kalıntılarının gerek insan sağlığı gerekse endüstriyel boyutta ortaya çıkarabileceği sonuçlardan kaçınmak için, gıda ürünlerinin tüketiminden önce antibiyotik kalıntısı içerip içermediği ve içeriyorsa ne düzeyde içerdiği kontrol edilmelidir. Gıdalarda bulunabilecek antibiyotik kalıntılarının olası zararlarının önlenmesi için Avrupa Birliği ve ülkemizde antibiyotiklerin gıdalardaki maksimum kalıntı limitleri (MKL) belirlenmiştir.

2.4.1. Maksimum Kalıntı Limiti (MKL)

B-laktamların yasa dışı kullanımı veya üreticilerin hayvansal ürünler tüketime sunulmadan önce mevcut hayvan tedavi protokollerine (geri çekilme süreleri) uymaması sonucunda bu maddelerin kalıntıları gıda zincirine girebilir. Antibiyotiklerin gıda maddelerinde uzun süre düşük seviyelerde kullanılması insan sağlığı sorunlarına (örneğin aşırı duyarlı bireylerde alerjik reaksiyonların tetiklenmesi) ve ilaca dirençli

mikroorganizmaların yayılmasına neden olabilir. Tüketici sağlığının korunmasının yanı sıra sütte antibiyotik kalıntılarının önlenmesi de işleyicilerin zarar görmemesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çiğ sütteki antibiyotik izleri rahatsız edici olduğundan ve tüm fermentasyon sürecini olumsuz etkileyebilir ve kültürlü süt ürünlerinin (örneğin peynir ve yoğurt) üretiminde kayıplar meydana gelebilir. Avrupa Birliği (AB), gıda üreten hayvanlarda bu tür veteriner ilaçlarını kontrol etmek amacıyla, tüketicileri korumak için antibiyotiklerle hayvanların tedavisi için katı yasal düzenlemeler getirilmiş ve hayvansal kökenli gıdalarda antibiyotik kalıntıları veya metabolitleri için belirlenen ve aşılmaması gereken maksimum kalıntı limitleri (MKL'ler) belirlenmiştir. (Chullasat vd., 2018; Kantiani, 2009). Süt ve diğer vücut sıvılarındaki kalıntı seviyeleri, belirli bir ilacın fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır ve bu da vücuttaki ilaç konsantrasyonlarının farmakokinetiğini ve zaman seyrini belirler. Çizelge 2.1'de, AB'de süt ineklerinin tedavisinde kullanılan en yaygın antibiyotikler için sütteki MKL değerlerini listeler (Chullasat vd., 2018). Süt endüstrisinde işletmelere alınacak hammadde çiğ süütün antibiyotik kalıntısı içerip içermediğinin belirlenmesi hem fermente süt ürünleri üretiminde antibiyotik kalıntılardan kaynaklanan ekonomik kayıpların engellenmesi hem de son ürünlerin insan sağlığı açısından tehlike oluşturmamasının sağlanması açısından son derece önemlidir.

Çizelge 2.1. Sütte en sık kullanılan antibiyotiklerin MKL değerleri (Kivirand vd., 2015)

Antibiyotik Sınıfları	Farmakolojik Olarak Etkin Madde	Sütteki Maksimum Kalıntı Limiti (µg/L)
Tetrasiklinler	Tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin	100*
Penisilinler	Benzilpenisilin, amoksisilin, ampisilin	4
	Kloksasilin, oksasilin, dikloksasilin, nafsilin	100
Sülfonamidler	Sülfadiazin, sülfametazin, sülfadoksin, sülfametoksazol, sülfamerazin	100**
Makrolidler	Eritromisin A	40
	Spiramisin	200
	Tilmikosin, tilosin	50
Polimiksinler	Kolistin	50
Aminoglikozidler	Dihidrostreptomisin, streptomisin	200
	Kanamisin A	150
	Gentamisin	100
	Neomisin B (framisetin dahil)	1500
Linkozamidler	Linkomisin	150
	Pirlimisin	100
Pleuromutilinler	Tiamulin	n.a.
Florokinolonlar	Enrofloksasin	100
	Danofloksasin	30
	Marbofloksasin	75
	Flumekin	50
Diaminopirimidinler	Trimetoprim	50

*Ana bileşik ve 4-epimerin toplamı

**Tüm sülfonamidlerin toplamı 100µg/L'yi geçmemelidir.

2.4.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotikler kimyasal yapılarına göre çeşitli sınıflara ayrılabilir: tetrasiklinler, sülfonamidler, β -laktamlar, fenikoller, kinolonlar, makrolidler, antrasiklinler, karbapenemler, sefalosporinler, glikopeptitler, aminoglikozidler ve oksazolidinonlar (Pollap ve Kochana, 2019; Sabzehmeidani ve Kazemzad, 2022).

Tetrasiklinler, ek fonksiyonel gruplara sahip doğrusal dört halkalı iskeletleri ile karakterize edilir. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı yüksek aktiviteleri, 30S ribozomal bakteri alt birimine bağlanarak protein sentezinin inhibisyonuna dayanmaktadır. Tetrasiklinler hem bakteriyostatik hem de bakterisidal aktivite göstermesine rağmen bakteriler yalnızca yüksek konsantrasyonda antibiyotik kullanılarak öldürülür. Tetrasiklinler, insan tedavisinde ve süt sığırlarının tedavisinde kullanılan veteriner hekimliğinde ve ayrıca büyümelerini destekleyen hayvan yetiştiriciliğinde uygulama alanı bulmuştur. Sülfonamidler, Sülfamida ilaçları olarak da adlandırılan, yapısında sülfonamid grubu içeren ve esas olarak Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı bakteriyostatik özellikler sergileyen popüler bir antibiyotik sınıfıdır. DNA ve RNA oluşumunda önemli rol oynayan folik asit üretimine müdahale edilerek bakteri üretimi engellenir. Sülfapiridin, sülfadiazin veya sülfametoksazol gibi antibiyotiklerle temsil edilirler ve veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılırlar. Hızlı atılımı ve idrarda çözünürlüğünün çok iyi olması nedeniyle bu gruptan birçok antibiyotik idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Pollap ve Kochana, 2019).

Aminoglikozitler veya florokinolonlar gibi diğer antibiyotik gruplarıyla karşılaştırıldığında, bunların öldürme hızı daha yavaştır ve antimikrobiyal aktivite esas olarak konsantrasyona değil zamana bağlıdır (Reeves, 2012). Özellikleri nedeniyle insan tedavilerinde ve veteriner hekimlikte, özellikle de sığırlarda çok sık uygulanırlar (Pollap ve Kochana, 2019).

Fenikol antibiyotiklerin ana temsilcisi olan ve dikloroasetamid ve fenil grubuna dayanan kloramfenikolün kimyasal yapısı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı geniş bir aktivite spektrumu göstermektedir. Genellikle veteriner hekimlikte hem kümes hayvanlarında hem de sığırlarda bulunan hastalıkların tedavisinde uygulanır (Reeves, 2012; Pollap ve Kochana, 2019).

Kinolonlar bisiklik bir çekirdeğe dayanmaktadır, ancak yeni nesil kinolonların geliştirilmesinden bu yana ilave bir halka da içerebilmektedirler. Sonraki kinolon

nesillerinin yapısında flor atomu genellikle kinolon halka yapısında C6 konumunda görünür. Bakterilerde DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozma yeteneğinden dolayı kinolon antibiyotikler yüksek antibakteriyel aktivite gösterirler (Etebu ve Ariekpar, 2016). Bir florokinolon antibiyotik olan ofloksasin, insan ve veteriner hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve ayrıca hayvan yetiştiriciliğinde büyüme teşvik eden bir maddedir (Pollap ve Kochana, 2019).

Başka bir antibiyotik grubu olan makrolidlerin kimyasal yapısı, lakton halkasına bağlı şeker kısımları ve diğer ikame edicilerle birlikte 14-, 15- veya 16 üyeli bir lakton halkasına dayanmaktadır. Bakterilere karşı etki mekanizmaları, amino asitlerin polipeptit zincirlerine bağlanmasını bloke ederek bakteriyel protein sentezini engellemeye dayanmaktadır (Etebu ve Ariekpar, 2016). Bu antibiyotik grubu bronşektazi, rinosinüzit veya kistik fibroz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Antrasiklinlerin önde gelen temsilcileri olan daunomisin ve doksorubisinin kimyasal yapısı, daunosamine glikozit bağı ile bağlanan bir tetrasiklin halkasına dayanmaktadır. Antrasiklin antibiyotikleri, lenfoblastik lösemi gibi kanserlerin kemoterapötik tedavisinde uygulanmaktadır. Kansere karşı aktivitelerinin nedeni iyi bilinmemektedir ancak büyük olasılıkla antrasiklin antibiyotiğinin DNA interkalasyonundan kaynaklanmaktadır (Pollap ve Kochana, 2019).

'Glikopeptidler' terimi, iki şekere bağlı yedi amino asit kullanılarak oluşturulan siklik bir peptitten oluşan bileşikler ifade eder dayanmaktadır (Etebu ve Ariekpar, 2016). Enzimlerin hücre duvarı sentezinde yer alması için gerekli olan substratı bloke ederek Gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde önemli rol oynarlar. Örnek bir glikopeptid ilaç olan vankomisin, pnömoni, endokardit veya menenjit tedavisinde uygulanabilir. Hidroksil ve amino grupları içeren çok fonksiyonlu şekerler aminoglikozitler olarak tanımlanır. Bu grup antibiyotikler Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı geniş bir etki spektrumu gösterse de, aminoglikozidler genellikle toksik özelliklerinden dolayı daha ciddi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Reeves, 2012; Pollap ve Kochana, 2019).

Bakteriyostatik etki mekanizması ribozomal alt birime bağlanmaya dayanır ve böylece bakterilerin protein sentezinin bloke edilmesiyle sonuçlanır (Etebu ve Ariekpar, 2016). Uygulamaları domuz eti, tavuk ve sığır eti üretimine yönelik hayvan ıslahında çok yaygındır.

Sunulan son grup, nispeten yeni bir antibiyotik sınıfı olan oksazolidinonlardır. Bunların ana temsilcisi olan linezolid, başlıca Gram pozitif ve bazı Gram negatif

bakterilere karşı kullanılmaktadır. Bakteriyel ribozomal protein sentezinin inhibisyonu nedeniyle endokardit, sepsis ve osteomyelit tedavisinde kullanılır (Pollap ve Kochana, 2019).

2.4.3. Beta Laktam Grubu Antibiyotikler

Günümüzde birçok çeşidi bulunan betalaktam grubu antibiyotiklerin kimyasal yapılarına bakıldığında temelde 4 grupta toplandığı görülmektedir. Penisilin grubu beta-laktam antibiyotikler, Sefalosporin grubu beta-laktam antibiyotikler, Karbapenemler, Monobaktam grubu beta-laktam antibiyotikler olmak üzere 4 grupta toplandığı görülmektedir (Tekpetek, 2014). Penisilin antibiyotiği, 1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedildiğinden beri çok çeşitli mikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmıştır. Günümüzde “penisilin” adı jenerik olarak beta laktam bazlı bir yapıya sahip farklı molekülleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Penisilinlerin sınıflandırılması, beta-laktam halkasına bağlı kalıntı üzerindeki kimyasal ikamelere dayanır. İkincisi antibakteriyel aktivite sağlar ve yan zincir, ajanın antibakteriyel spektrumunu ve farmakolojik özelliklerini belirler. 1960'larda, bazen üçüncü nesil (doğal penisilinin yarı sentetik modifikasyonları) olarak adlandırılan başka bir geniş spektrumlu penisilinler tanıtıldı. Bu neslin daha geniş bir gram-pozitif ve gram-negatif bakteri grubuna karşı daha etkili olduğu kanıtlanmıştır, ki burada amoksisilin duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu kulak, burun, boğaz, deri ve alt solunum yolu gibi çok çeşitli enfeksiyonlara karşı bu kategoride en sık reçete edilen ilaçtır (Hrioua vd., 2021).

β -laktamlar, üç karbon ve bir nitrojen atomundan oluşan oldukça reaktif bir halkaya dayanan antibiyotiklerdir (Etebu ve Arikekpari, 2016). Bakterisidal özellikleri, bakterilerin çoğalması sırasında peptidoglikan sentezinin bozulmasına neden olur. Sonuç olarak oluşturulan hücre duvarları zayıflar ve büyüyen hücreler parçalanmaya maruz kalabilir.

Aminoglikozitler veya florokinolonlar gibi diğer antibiyotik gruplarıyla karşılaştırıldığında, bunların öldürme hızı daha yavaştır ve antimikrobiyal aktivite esas olarak konsantrasyona değil zamana bağlıdır (Reeves, 2012). Özellikleri nedeniyle insan tedavilerinde ve veteriner hekimlikte, özellikle de sığırlarda çok sık uygulanırlar.

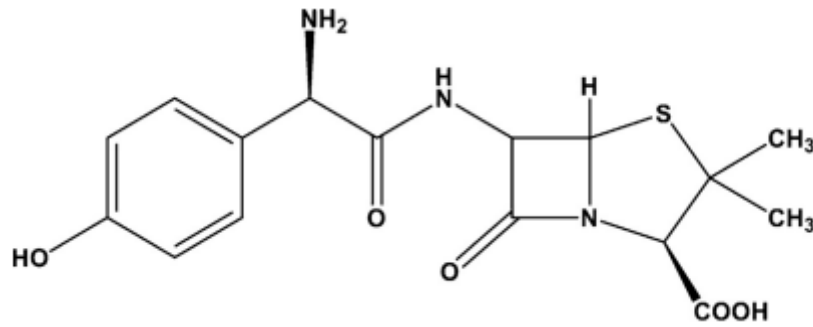
β -laktam antibiyotikler şu gruplara ayrılır: penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler. Penisilinin önde gelen bir örneği, ilk keşfedilen antibiyotik olan penisilin G'dir. Bu antibiyotik grubunun ana kısmı 6-

aminopenisilanik asit çekirdeğidir (Reeves, 2012). Penisilin G'nin sınırlı işlevselliği olmasına rağmen, yalnızca Gram pozitif ve bazı Gram negatif bakterilere etki etmesi, amoksisilin veya ampisilin dahil yeni yarı sentetik antibiyotiklerin geliştirilmesi, Gram negatif bakterilere karşı kullanılacak penisilinin aktivite spektrumunun genişletilmesini sağlamıştır (Pollap ve Kochana, 2019).

'Sefalosporinler' terimi, 7-aminosefalosporanik asit çekirdeği ile karakterize edilen antibiyotikleri ifade eder. Farmakolojik olarak penisilinlere benzerler ve daha fazla modifikasyon, her iki bakteri türüne karşı kullanılacak aktivitelerini genişletir (Reeves, 2012). Monobaktamların yapısında β -laktam halkasına bağlı ek bir halka yoktur. Bu grup antibiyotikler yalnızca Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir. β -laktam antibiyotiklerin son grubu ise her iki bakteri türüne karşı kullanılan, yüksek aktivite spektrumu sergileyen karbapenemlerdir (Reeves, 2012; Pollap ve Kochana, 2019).

2.4.4. Amoksisilin (AMX)

Amoksisilin kimyasal olarak $[[2S-[2a,5\alpha,6\beta(S^*)]]-6-[[Amino(4-hidroksifenil)asetil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit]$, olarak bilinir (Şekil 2.8). 1970 yılında Birleşik Krallık'ta oral kullanım için tanıtılmıştır. Daha sonra, 1981'de amoksisilin/klavulanat potasyumun patenti alınmıştır ve daha sonra Smith Kline Beecham tarafından 1998'de farklı ticari isimler (amoksisilin, amoksil ve timox) altında tabletler olarak pazarlanmıştır. AMX'in moleküler formülü $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. Hafif bir kükürtlü koku ile ayırt edilen beyaz bir toz (kristalin: susuz, sodyum ve trihidrat) olarak temin edilebilen ve suda çözünebilen AMX ve önerilen saklama koşulları altında stabil kalabilir (Hrioua vd., 2021).



Şekil 2.8. Amoksisilin kimyasal yapısı (Yola vd., 2014)

AMX B-laktam sınıfı antibiyotiklerden sentetik bir antibiyotiktir. Aynı zamanda veteriner hekimlikte Gram -pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmaları öldüren veya büyümesini inhibe eden madde olarak kullanılır. Amoksisilin geniş spektrumlu antibiyotik aktivitesi ve düşük maliyeti aynı zamanda diğer B-laktam sınıfı antibiyotiklere göre daha yüksek emilime sahip olmasından dolayı insanlarda ve hayvanlarda bulaşıcı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Faalnouri, 2018; Chullasat vd., 2017). Ancak gıda üreten hayvanlarda antibiyotik kullanımı, gıdalarda ve çevrede kalıntıların varlığına neden olabilmekte ve bu da insanlarda aşırı duyarlılık gibi bazı yan etkilere neden olabilmektedir (Chullasat vd., 2017).

Amoksisilin, veterinerlik uygulamalarında gastrointestinal ve sistemik enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mide suyuna karşı direnci nedeniyle tıbbi yemlere 250-400 mg kg⁻¹ düzeyinde eklenir. Amoksisilin kolayca parçalanabilen bir antibiyotiktir ve sonuç olarak bu aktif maddenin herhangi bir manipülasyonu farklı bozunma ürünlerinin oluşmasına yol açabilir. Amoksisilin'in mikrobiyolojik analizler yoluyla ve çoğu antibiyotikle belirlenmesi yaygın olarak bilinmektedir (Lozano vd., 2006).

Tüketici güvenliğini sağlamak için Avrupa Birliği (AB), amoksisilin için hayvan dokularında 50 µg kg⁻¹ ve sütte 4,0 µg kg⁻¹ maksimum kalıntı limiti (MKL) belirlemiştir. Bu nedenle gıda ürünlerinde amoksisilin izlenmesi önemli bir uygulamadır. Amoksisilin belirlenmesi için kromatografi, elektrokimyasal yöntemler, yüzey plazmon rezonansı ve spektrofotometri gibi çeşitli analitik yöntemler geliştirilmiştir (Chullasat vd., 2018).

2.4.5. Sütte Antibiyotik Kalıntısının Tespitinde Kullanılan Analiz Yöntemleri

Sütteki antibiyotik kalıntılarını tespit etmek için farklı yöntemler geliştirilmiş ve laboratuvar analizlerinde uygulanmaktadır. Bunlar çok sayıda antibiyotiği saptamak için geliştirilen kalitatif ve kantitatif tekniklerden oluşmaktadır (Kivirand vd., 2015). Antibiyotik tarama testleri, genellikle mikrobiyolojik, enzimatik ve immünolojik yöntemlerle gerçekleştirilmektedir (Rathe ve Al-Shaha, 2017). Bu mevcut yöntemler güvenilirlik, sonuçların elde edilme hızı ve analiz maliyeti açısından farklılık gösterir, ancak bunların çoğu dört ana kategoriye ayrılabilir:

- 1) bakteriyel büyümenin engellenmesine dayanan mikrobiyolojik yaklaşımlar;
- 2) biyosensörler;

- 3) immünokimyasal teknikler;
- 4) kromatografik yöntemler (Kantiani, 2009).

    sütteki antibiyotik kalıntılarının tespiti genellikle iki adımda yapılır. Mikrobiyal büyüme inhibitörü testleri gibi mikrobiyal, enzimatik veya reseptör bazlı yöntemler ilk tarama için yaygındır. Hassasiyet ve seçicilikten yoksun olmalarına ve birkaç saat s rebilmelerine rağmen bu testler ucuzdur ve gerçekleştirmeleri kolaydır (Rinken ve Riik, 2006). Süt endüstrisinde antibiyotik kalıntı analizleri için kullanılan hızlı test kitlerinin kolay uygulanabilir, geniş spektrumda sonuç verebilen ve düşük maliyetli olmaları istenmektedir. Mikrobiyal inhibisyon temelli test kitleri bu özellikleri ta ımalarının yanında uzun analiz süreleri dezavantaj oluşturmaktadır. Enzimatik ve immuno reseptör temelli kitler ise daha kısa analiz sürelerine sahiptir. Ancak mikrobiyal inhibisyon temelli kitlelere nazaran maliyetleri yüksektir. Bununla birlikte enzimatik ve immuno reseptör temelli kitlerin en büyük dezavantajları yalnızca belirli antibiyotik gruplarını tespit edebilmeleridir (Torlak, 2012).

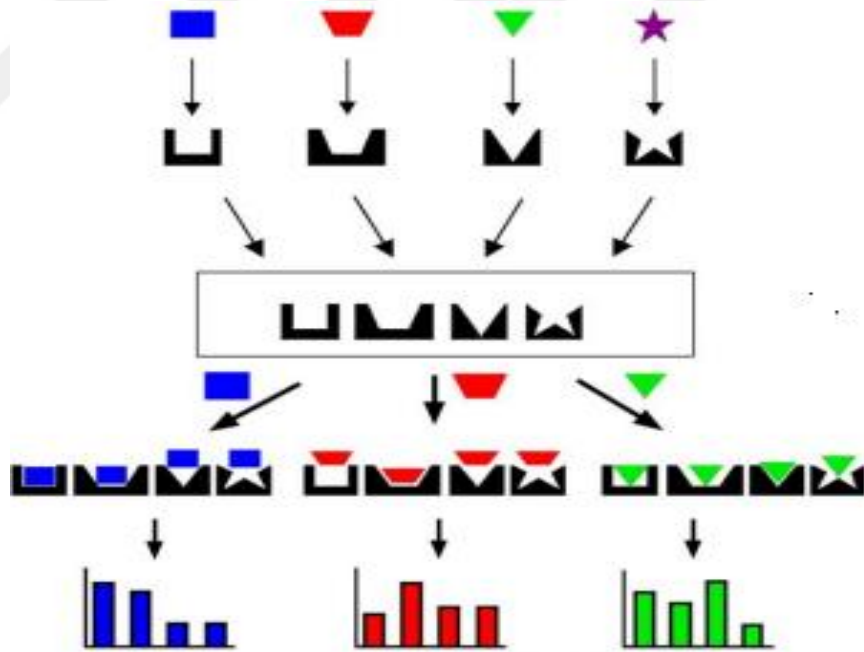
Pozitif numuneler, kütle spektrometresi ile birle tirilmi  UV detektörü veya gaz kromatografisi ile birle tirilmi  yüksek performanslı sıvı kromatografisi gibi geleneksel kimyasal yöntemlerle daha fazla incelenmiştir. Bu nedenle,     sütteki antibiyotiklerin ve diğer kalıntıların yerinde analizleri için hızlı ve basit yöntemlere büyük bir ihtiyaç vardır ve biyosensörlerin uygulanması bu talebi karşılamak için büyük bir potansiyele sahiptir. Biyosensörler taşınabilir ve kompakttır. Numunelerde  n işleme gerek kalmadan birkaç dakika içinde sonuçlar verir ve seçicilik ve hassasiyet immünolojik test yöntemleriyle kar ıla tırılabilir (Rinken ve Riik, 2006).

Şimdiye kadar, spektrofotometri, HPLC, elektrokemilüminesans, kapiler elektroforez, ve elektrokimya gibi birkaç analitik yöntem antibiyotiklerin ve farmasötiklerin belirlenmesi için rapor edilmiştir. Bu yöntemler antibiyotikleri belirlemek için yeterince hassas ve doğru olsa da, bu konuda bazı sorunlar vardır. Örneğin yöntemler zaman alıcıdır, numune hazırlama pahalıdır ve büyük miktarlarda numuneye ihtiyaç vardır. Gıdaların karma ıklı ı ve düşük analit seviyelerinin (yaklaşık ng/L) mevcudiyeti nedeniyle, herhangi bir değerlendirmeden önce sa la tırma ve  n konsantrasyon yapılmalıdır. Farklı algılama yöntemleri arasında elektrokimyasal teknik, hızlı, basit ve uygun maliyetli olmasının yanı sıra, yüksek seçicilik ve tekrarlanabilirlik gibi avantajlarından dolayı analitik ve biyoanalitik kimyada büyük ilgi görmüştür (Jafari vd., 2018).

2.4.6. Moleküler Baskılı Polimer (MIP) Sensörler

Moleküler baskılı sensör moleküler tanıma elemanı olarak moleküler baskılanmış bir polimeri (MIP) içerir. MIP'lerin mükemmel seçici tanıma yeteneklerine dayalı olarak, MIP tabanlı sensörler iyi bir seçiciliğe ve duyarlılığa sahiptir. Sonuç olarak, bu tür sensörler pestisit ve veteriner ilaç kalıntısı tespiti, immünolojik testler, protein tespiti ve çevresel analizde yaygın olarak kullanılmaktadır (Li vd., 2020).

MIP'ler, bir anahtar kilit mekanizması gibi çalışarak polimerizasyon işlemi sırasında şablonlandıkları ilgili analitleri seçici olarak bağlayabilirler. Moleküler baskılama, fonksiyonel monomerler ve baskı molekülleri arasındaki kovalent, yarı kovalent veya kovalent olmayan bağlanma yoluyla elde edilebilir. Birlikte polimerizasyon işlemi sırasında bir kompleks oluşturmak üzere etkileşime girerler. Şablonlar bundan sonra polimerik matrisin çevresinden uzaklaştırılır ve ilgili analitlerin seçici olarak yeniden bağlanması için mevcut boşluklar bırakılır (Şekil 2.9.) (Mazouz vd., 2020).



Şekil 2.9. Moleküler baskılı materyallerin sensör dizisi formatında hazırlanmasını ve kullanımını gösteren genel şema (Shimizu vd., 2010)

MIP tabanlı sensörler yasadışı ilaçlar ve katkı maddeleri, pestisitler, antibiyotikler, iyonlar, amino asitler, nükleotidler, nörotransmitterler ve antikanser ajan sistemleri dahil

olmak üzere farklı kimyasal ve biyolojik moleküllerin algılanmasında kullanılmıştır (Mazouz vd., 2020).

MIP sentezi üç ana adımla karakterize edilir:

(1) şablon, yani hedef molekül ve fonksiyonel monomerler arasında bir ön polimerizasyon kompleksinin oluşumu (ön düzenleme aşaması), (2) monomerin (elektro) polimerizasyonu ve (3) polimerik ağ içinde hedefe özgü boşlukların oluşmasına yol açan şablonun daha sonra çıkarılması (ekstraksiyon adımı).

Boyut, şekil ve kimyasal işlevsellik açısından şablonla tamamlayıcı olan bu boşluklar, yapısal olarak ilgili bileşiklerin varlığında bile hedef molekülleri seçici olarak bağlar (Moro vd., 2019).

Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, MIP teknolojisi, yüksek seçicilik, mükemmel yeniden kullanılabilirlik, kolay sentez, üstün stabilite ve çok yönlülük gibi AMX miktar tayini için cesaret verici bazı avantajlara sahiptir. Bu metot, şablon varlığında bir substrat üzerine polimerin basılmasıyla elde edilir. Kalıp moleküllerin uzaklaştırılmasından sonra polimer, kalıp molekülleri yüksek özgülükle yeniden bağlamak için tamamlayıcı boşluklar içerir. Bu yöntem, analitik kimya alanında, özellikle kolorimetrik tespit, ilaçların belirlenmesi, kapiler elektrokromatografi, kemilüminesans ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPCL) alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, geleneksel tekniklerle üretilen MIP'larda düşük afinite ve iletkenlik, kalıp molekülün yetersiz uzaklaştırılması ve yüksek difüzyon bariyerine neden olma olasılığı gibi bazı sınırlamaları vardır. Bu problemlerin üstesinden gelmek ve duyarlılıklarını artırmak için baskılı elektrokimyasal sensörlerin hazırlanması için elektrot yüzeyine geniş bir yüzey alanına sahip nanomalzemeler eklenir. Bu malzemeler arasında grafen, iletken polimerler, manyetik ve metalik nanomalzemeler (Wang vd., 2018; Yu vd., 2012) düzlemsel elektrotu (Xu vd., 2013) modifiye etmek için doğru bir destek olarak kullanılmıştır. Son birkaç on yılda, benzersiz özelliklerinden dolayı iletken polimerler bu uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Essousi, 2020).

Moleküler baskılı polipirole (MIPPy) dayalı elektrokimyasal olarak sentezlenmiş bir nano-sensör serum, idrar ve plazma gibi insan biyolojik sıvılarında 5-hidroksiindol-3-asetik asit (5-HIAA) tespiti için başarıyla geliştirilmiştir. Baskılı camı karbon elektrot, döngüsel voltametri (CV) yoluyla pirolün elektropolimerizasyonu ile hazırlandı. Baskılı moleküller polimerik ağdan tamamen süzöldükten sonra tamamlayıcı boşluklar oluşturulur. Optimize edilmiş koşullar altında geliştirilen MIPPy sensörü,

hedef moleküle karşı yüksek bir hassasiyet gösterir ($LOQ = 5 \times 10^{-11}$ M). Ayrıca, 15×10^{-12} M tespit limiti ile 5×10^{-11} - 5×10^{-5} ($R^2 > 0.999$) aralığında geniş bir lineer yanıt sunar. MIPPy filminin seçiciliğini değerlendirmek için, gerçek matrisleri oluşturan çeşitli yapısal analoglar ve bileşikler test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, kayda değer herhangi bir etkileşim kaydedilmeden insan biyolojik sıvılarında 5-HIAA'nın saptanmasında önerilen nano-sensörün umut verici uygulamasını kanıtlayan mükemmel bir geri kazanım oranı (%98.86 ile %101.52 arasında) göstermektedir (Moncer vd., 2021).

Meskher vd., 2023 yaptıkları çalışmada elektrokimyasal sensörler ve biyosensörlerin üretiminde CNT bazlı nanokompozitlerin uygulanmasına odaklanmaktadır. Bir dizi uygulama için CNT bazlı sensörlerin sentezini ve optimizasyonunu vurgulamakta ve biyomolekül immobilizasyonu için CNT'lerin kullanılmasının faydalarını özetlemektedir. Ayrıca moleküler baskılanmış polimer (MIP)-CNT'lerin elektrokimyasal sensör üretiminde kullanımı da tartışılmaktadır. Mevcut CNT tabanlı sensörlerin karşılaştığı zorlukların yanı sıra bazı gelecek perspektifleri ve gelecek fırsatları da bu yazıda kısaca açıklanmaktadır.

Gıda ambalaj malzemesinden Bisfenol A (BPA) kontaminasyonu, insanlar, özellikle de bebekler ve çocuklar üzerindeki potansiyel endokrin bozucu etkileri nedeniyle son yıllarda büyük bir endişe kaynağı olmuştur. Bu makale, moleküler baskılı polimere (MIP) dayalı bir elektrokimyasal sensör kullanılarak BPA'nın tespitini rapor edilmiştir. Piro, elektrot yüzeyinde BPA şablon molekülünün varlığında elektrokimyasal olarak polimerize edilmiştir. BPA baskılı boşluklar, hapsedilmiş BPA moleküllerinin polipiro filminden çıkarılmasıyla oluşturulmuştur. Standart ve gerçek örneklerde BPA'nın diferansiyel darbe voltametri ile belirlenmesi için MIP elektrotu kullanılmıştır (Karthika vd., 2021).

Bakterilerin (*Listeria monocytogenes*) tespiti sağlık ve gıda endüstrisinin önemli bir sorunudur. Mevcut çalışmanın amacı *Listeria monocytogenes*'in tespiti için bir elektrokimyasal sensörün tasarımında moleküler baskılı polimer (MIP) ile modifiye edilmiş platin (Pt) ve serigrafi baskılı karbon (SPCE) elektrotlarının uygulanmasıdır. Baskısız polipiro (NIP-Ppy) katmanının ve *Listeria monocytogenes* baskılı polipiro (MIP-Ppy) katmanının SPCE ve Pt elektrotları üzerinde elektrokimyasal biriktirilmesini gerçekleştirmek için bir dizi potansiyel darbe kullanılmıştır. Ekstraksiyon için en verimli çözümü belirlemek ve sensörün daha hassas ve tekrarlanabilir tasarımını elde etmek için bakteriler, PPy ile modifiye edilmiş elektrotların farklı ekstraksiyon

çözeltilerinde (sülfürik asit, asetik asit, L-lizin ve trypsin) inkübe edilmesiyle uzaklaştırılmıştır. MIP-PPy ve NIP-PPy ile değiştirilmiş elektrotların performansı, darbeli amperometrik algılama (PAD) ile değerlendirilmiştir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, proteolitik enzim olan trypsin ile bakterilerin uzaklaştırılmasıyla etkili MIP-Ppy/SPCE sensörünün tasarlanabileceği gösterilmiştir (Liustrovaite vd., 2023).

Bir çalışmada, bir biyomimetik sensörün geliştirilmesini ve bunun tetrasiklin antibiyotiklerinin belirlenmesinde uygulanmasını bildirmektedir. Tetrasiklin, genellikle bakteriyel bozukluk ve solunum sorunları olan insanların ve hayvanların tedavisinde kullanılan son derece hayati bir antibiyotiktir. Bu antibiyotik, kümes hayvanı çiftliklerinde bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi ve ilerlemiş bakteri üremesinin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Sensör, manyetik nanopartiküller (mag) ve moleküler baskılı polimer (MIP) kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmanın temel amacı düşük maliyetli manyetik nanopartikülleri moleküler baskılı polimer ve grafit ile birlikte kullanan hassas ve seçici bir biyomimetik sensör geliştirmek; sensör, gerçek süt numunelerinde (hem ticari hem de doğal (inek) sütü) tetrasiklin konsantrasyonunun belirlenmesi için uygulanmıştır (Zeb vd., 2021).

Sülfametoksazol (SMX) 'in belirlenmesi için nanokompozit moleküler baskılı polimere (nanoMIP) dayalı bir sensör üretmek için basit, tamamen elektrokimyasal bir yaklaşım sunulmaktadır. NanoMIP, SMX'in elektrokimyasal tespiti için kullanılmıştır ve nanoyapılı olmayan bir filme göre daha düşük bir tespit limiti (413 nM) ve daha geniş bir doğrusal aralık (1,99-10,88 M) olduğu kanıtlanmıştır. NanoMIP ayrıca iyi bir afinite ve yüksek düzeyde tekrarlanabilir bir yanıt ($RSD = \%1,2$) göstermiştir. Sensör, iyi geri kazanım değerlerinin kanıtı olarak süt numunelerinde SMX'i belirlemeyi başarmıştır. Önerilen yaklaşım gelecekte farklı hedef moleküller için geliştirilmiş performansa sahip farklı nanoMIP tabanlı sensörleri kolayca hazırlamak ve böylece mevcut üretim sınırlarını aşmak için de kullanılabileceği önerilmiştir (Turco vd., 2021).

Yapılan bir başka çalışmada, gerçek örneklerde amoksisilin ve bir β -laktam antibiyotiğinin seçici olarak tanınması ve miktar tayini için bir elektrokimyasal sensörü açıklamaktadır. Bu sensör, mag-MIP (manyetik moleküler baskılanmış polimer) ile modifiye edilmiş bir karbon macun elektrotundan (CPE) oluşur ki; bu da fonksiyonel monomer olarak akrilamid (AAM), çapraz bağlayıcı olarak N,N' metilenbisakrilamid (MBAA) ve başlatıcı olarak potasyum persülfat (KPS) kullanılarak serbest radikal yoluyla çökeltme yöntemiyle hazırlanmıştır. Manyetik baskısız polimerler (mag-NIP),

analit olmadan aynı deneysel prosedür kullanılarak hazırlanmıştır ve karşılaştırmalı çalışmalar için bir CPE'nin hazırlanmasında kullanılmıştır. Nano yapılı malzemelerin morfolojik, yapısal ve elektrokimyasal özellikleri Alan emisyon tabancası taramalı elektron mikroskobu (FEG-SEM), Transmisyon elektron mikroskobu (TEM), Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), Titreşimli numune manyetometrisi (VSM), X-ışını kırınımı (XRD) ve voltametrik teknik kullanılarak değerlendirilmiştir. Kare dalga voltametri ile gerçekleştirilen elektrokimyasal deneyler, mag-MIP/CPE sensörünün, baskısız polimer modifiye elektrot (mag-NIP/CPE) ile karşılaştırıldığında daha iyi bir sinyal yanıtına sahip olduğunu göstermektedir. Sensör, sırasıyla 0,75 ve 2,48 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 'lik bir saptama limiti ve bir miktar belirleme limiti ile 2,5 ila 57 $\mu\text{mol L}^{-1}$ amoksisilin ($r^2 = 0,9964$) doğrusal bir aralık göstermiştir. Gerçek numunelerde (yağsız süt ve nehir suyu) test deneyleri sırasında amoksisilin elektrokimyasal sinyalinde önemli bir girişim gözlemlenmemiştir. Önerilen mag-MIP/CPE sensörü, farklı örneklerde amoksisilin belirlemek için diğer tekniklerle yüzleşmek için iyi bir alternatif yöntem olarak kullanılabilecektir (Lopez vd., 2021).

2.5. Kaynak Özetleri

Amoksisilin, bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılan bir beta-laktam antibiyotik grubudur. Antibiyotik pazarının büyümesi ve amoksisilin kötüye kullanılması, doğada, özellikle gıdalarda birikmesine yol açmıştır. Bu nedenle, insan sağlığını korumak ve gıda güvenliğini artırmak için hızlı amoksisilin testlerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, ilk kez tek damla, mobil elektrokimyasal amoksisilin immünosensörü geliştirilmiştir. İmmünosensör platformu amoksisilin antikorları konjuge manyetik nanopartiküllere dayanmaktadır. Elektrot yüzeyinde antikor konjuge manyetik nanopartiküllerle etkileşime giren amoksisilin moleküllerini biriktirebilen 3 Boyutlu (3D) bir hücre tasarlanmıştır ve 3D yazdırılmıştır. Bir Android cep telefonuna bağlı küçük bir potansiyostat, 3D yazdırılmış bir hücrede tek damla çiğ süt örneğinde amoksisilini tespit etmek için kullanılmıştır. Sonuçlar 0,44 μM 'lik bir LOD ile 0,5 ile 100 μM arasında doğrusallık göstermiştir. Hızlı ve taşınabilir uygulaması nedeniyle tasarlanan immünosensör, süt örneklerinden yerinde amoksisilin tespitinde iyi bir potansiyel göstermektedir (Sanli, 2024).

İndirgenmiş grafen oksit (RGO), altın nanopartiküller (AuNP'ler) ile modifiye edilmiş moleküler baskılı aşırı oksitlenmiş polipirrol (MIOPPy) bazlı amoksisilin

(AMX) tespiti için bir elektrokimyasal sensör bu çalışmada anlatılmıştır. Baskılı ve baskısız polimerin (NIP) elektrokimyasal davranışı, döngüsel voltammetri (CV) ve empedans spektroskopisi (IS) ile gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan MIP sensörünün yapısı ve morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM), UV-Görünür, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ile karakterize edildi. Monomer ve şablon konsantrasyonu, pH tampon çözeltisi, AMX ve AuNP'lerin inkübasyon süresi, tarama hızı ve elektropolimerizasyon tarama döngüleri gibi deneysel parametreler, sensörün performansını artırmak için optimize edildi. MIP elektrodunda elde edilen tepe akımı, $1,22 \times 10^{-6} \text{ molL}^{-1}$ (Sinyal/gürültü oranı:3) ve $2,52 \times 10^{-6} \mu\text{Amol}^{-1}\text{L}$ tespit limiti ve hassasiyeti ile 10^{-8} ila $10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ aralığındaki AMX konsantrasyonu ile orantılıydı. Ayrıca bu sensörün benzer kimyasal yapıya sahip moleküllere karşı tekrarlanabilirlik ve mükemmel seçicilik sergilediği de tespit edildi. Ayrıca AMX sensörünün analitik uygulaması, süt ve insan serumunda AMX tespitinin uygulanabilirliğini doğrulamaktadır (Essousi vd., 2020).

AMX'in yaygın dağıtımı ve aşırı kullanımı, ilaç endüstrisi atıklarının tehlikeli potansiyeli nedeniyle çevre ve sağlık açısından risk oluşturabilir. Ayrıca gıda amaçlı hayvansal üretimde yaygın kullanımları örn. et, yumurta ve süt gibi gıdalarda bazı istenmeyen kalıntılara neden olabilir. Sonuç olarak, biyolojik sıvılarda yeterince yüksek konsantrasyonlarda AMX, bulantı, kusma, döküntü ve antibiyotiğe bağlı kolit gibi çeşitli hastalıklardan sorumlu olabilir. Bu nedenle ilaçlarda, biyolojik sıvılarda, çevresel numunelerde ve gıda maddelerinde amoksisilinin tespiti ve miktarının belirlenmesi, hassas ve hızlı ölçüm yeteneklerine sahip yeni elektroanalitik teknikleri gerektirir. Bu derlemede farmasötikler, biyolojik sıvılar, çevresel su ve gıda maddeleri gibi karmaşık matrislerde AMX analizi için elektrokimyasal sensörlerin ve biyosensörlerin geliştirilmesindeki son gelişmeler tartışılmaktadır. Kullanılan ana elektrokimyasal sensörler, karbon malzemeleri ve nanomalzemeler, nanopartiküller, polimerler ve biyolojik tanıma moleküllerini içeren kimyasal olarak değiştirilmiş elektrotlara dayanmaktadır. Ana elektrokimyasal sensörler, karbon malzemeleri ve nanomateriyalleri, nanopartikülleri, polimerleri ve biyolojik tanıma moleküllerini içeren kimyasal olarak değiştirilmiş elektrotlara dayanmaktadır (Hrioua vd.,2021).

Penisilin türevi amoksisilin (AMX), bakterilerin neden olduğu çeşitli enfeksiyon türlerinin tedavisinde önemli bir rol oynar. Ancak AMX'in aşırı kullanımının sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Bu nedenle tespit edilmesi ve ölçülmesi büyük önem

taşımaktadır. AMX'i farmasötik ilaçlarda, biyolojik sıvılarda ve çevresel örneklerde yüksek hassasiyetle kullanılmaktadır. Öyleyse, bu inceleme makalesi, çeşitli biyolojik ve kimyasal örneklerde AMX'i tespit etmek için nanoyapılı malzeme bazlı optik ve elektrokimyasal sensörler hakkında değerli ve güncel bilgiler sağlar (İmran vd., 2022).

Başka bir çalışmada misel ortamda polianilin film modifiye karbon geçiş elektrotuna (CPE) dayalı amoksisilinin (AMX) belirlenmesi için hassas ve seçici bir voltametrik yöntem geliştirmektedir. Amoksisilinin polianilin filmi ile modifiye edilmiş karbon geçmiş elektrottaki adsorptif voltametrik davranışı, farmasötik ürünlerde ve biyolojik sıvılarda döngüsel voltametri (CV), diferansiyel darbe adsorptif sıyırma voltametrisi (DPAdSV) ve kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi (SWAdSV) ile araştırıldı ve doğrulandı. AMX'in pH 2,0-6,5 olan 0,2 M asetat tamponlarındaki voltamogramları, OH grubunun oksidasyonundan kaynaklanabilecek iyi tanımlanmış tek bir oksidasyon zirvesi sergiler. Döngüsel voltametrik çalışmalar, amoksisilinin elektrot yüzeyindeki oksidasyonunun tersine çevrilebilir bir adım olduğunu ve difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir. İzlenen elektroanalitik yanıtı etkileyen çeşitli kimyasal ve enstrümantal parametreler araştırıldı ve amoksisilin tespiti için optimize edildi. Elde edilen tespit ve nicelik sınırları, SWAdSV ile sırasıyla $3,5 \times 10^{-10}$ M ve $1,5 \times 10^{-9}$ M ve DPAdSV ile $7,3 \times 10^{-10}$ M ve $5,4 \times 10^{-9}$ M bulunmuştur. Önerilen yöntemin uygulanabilirliği biyolojik örneklerde ve farmasötik preparatlarda test edilmiştir (Brahman vd., 2013).

Amoksisilinin hassas tespiti için poli(3,4-etilendioksitiyofen) polistiren sülfonat filmi içerisinde Printex 6L Karbon ve kadmiyum tellür kuantum noktaları gibi nanomateriyallerin kombinasyonuna dayanan yeni bir elektrokimyasal cihaz geliştirilmiştir. Nanoyapılı malzemenin morfolojik, yapısal ve elektrokimyasal özellikleri X-ışını kırınımı, konfokal mikroskopi, transmisyon elektron mikroskobu ve voltametrik teknikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu malzemeler arasındaki sinerji elektrokimyasal aktiviteyi, elektron transfer hızını ve elektrot yüzey alanını arttırmıştır bu da amoksisilinin belirlenmesi için yüksek bir anodik tepe akımı büyüklüğüne yol açmıştır. Antibiyotiğin elektrokimyasal tespiti kare dalga voltametrisi kullanılarak gerçekleştirildi. Optimize edilmiş deney koşulları altında, önerilen sensör, amoksisilin konsantrasyonunun 0,90 ila 69 $\mu\text{mol L}^{-1}$ aralığında analitik bir eğri ve 50 nmol L^{-1} lik düşük tespit limitiyle amoksisilin belirlemede yüksek hassasiyet, tekrarlanabilirlik ve stabilite göstermiştir. Potansiyel biyolojik etkileşimlerden ve yaygın olarak kullanılan ürik asit, parasetamol, üre, askorbik asit ve kafein gibi ilaçlardan amoksisilinin

elektrokimyasal sinyalinde önemli bir etkileşim gözlenmedi. Herhangi bir numune ön işleme olmaksızın ve basit bir ölçüm cihazı kullanılarak sensörün, yalnızca farmasötik ürünlerin (ticari tabletler) ve klinik numunelerin (idrar) analizi için değil, aynı zamanda gıda kalitesinin (süt örnekleri) incelenmesi için de alternatif bir yöntem olabileceği gösterilmiştir (Wong vd., 2020).

Yapılan bir başka çalışmada, filtre kağıdı ve grafit ve oje bazlı iletken mürekkep kullanılarak kağıt bazlı elektrot (PBE) üretimi için basit ve uygun maliyetli bir yöntem sunulmaktadır. Ek olarak tek kullanımlık sensörler, ilk kez süt, farmasötik formülasyonlar ve sentetik idrar gibi karmaşık numunelerdeki amoksisilinin (AMX) diferansiyel darbe voltammetrisi (DPV) ile elektrokimyasal olarak izlenmesi için uygulanmıştır. Optimize edilmiş iletken mürekkep bileşimi altında AMX, fosfat tampon çözeltisinde +0,69 V'de (Ag|AgCl|KCl(doy.)) oksidasyon tepe potansiyeli ile PBE yüzeyinde mükemmel elektrokimyasal davranış göstermiştir. Ayrıca, önerilen yöntem 29,8 ila 126,7 $\mu\text{mol L}^{-1}$ arasında geniş bir doğrusal çalışma aralığı ve yeterli tespit edilebilirlik (8 $\mu\text{mol L}^{-1}$ tespit sınırı) sunmuştur. Elektroanalitik ölçümler, %3'ten daha az bağıl standart sapma ile mükemmel hassasiyet ve %90 ila %103 arasında değişen eklenmiş numuneler için iyi bir doğruluk sundu. Ek olarak sensör, yaygın olarak değerlendirilen diğer ilaçlara karşı önemli bir etkileşime girmedi; bu, bu elektrotların rutin analiz ve kalite kontrolde uygulanma potansiyelini ortaya koyuyor (de Souza vd., 2023).

Moleküler olarak baskılanmış aşırı oksitlenmiş polipirol (MIOPPy) ve altın nanopartiküller (AuNP) ile modifiye edilmiş düşük maliyetli serigrafi baskılı karbon elektrotlara (SPCE) dayalı olarak tetrasiklin (TC) tespiti için seçici ve hassas bir elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir. Moleküler olarak damgalanmış polipirol (MIPPy), şablon olarak TC moleküllerinin varlığında pirolün elektropolimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Şablonların çıkarılması, 0,05 mol dm^{-3} NaOH varlığında aşırı oksidasyon yoluyla sağlanmıştır. TC'nin MIOPPy-AuNP/SPCE üzerindeki elektrokimyasal davranışı, sodyum dodesil sülfat varlığında diferansiyel darbe voltammetrisi (DPV) kullanılarak incelenmiştir. Sensör, yaygın olarak kullanılan kloramfenikol ve amoksisilin gibi antibiyotiklere karşı iyi bir seçicilik göstermiştir. Optimize edilmiş koşullar altında kalibrasyon eğrisi, 0,65 mmol dm^{-3} tespit limiti ile 1 ila 20 mmol dm^{-3} arasında doğrusal bir eğilim sergilemiştir. Sensör, LC-MS testiyle karşılaştırılabilir şekilde %90'ın üzerinde geri kazanım yüzdesiyle gerçek gıda numunelerinde TC'yi belirlemek için başarıyla kullanılmıştır. Önerilen yaklaşım çok yönlüdür ve gıdalardaki

ve çevredeki diğer kirleticileri tespit etmek için kolaylıkla değiştirilebilir (Devkota vd., 2018).

AMX, yeterli miktarda biyolojik sıvılarda mevcutsa, döküntüler, mide bulantısı, kusma ve antibiyotiklerle ilişkili kolit dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların temel nedeni olabilir. Biriktiği sucul ortamlar, buna duyarlı bakteri türlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. İlaçlarda, biyolojik sıvılarda, çevre kirleticilerinde ve gıdalarda AMX seviyesini belirlemek ve ölçmek için hassas ve hızlı inceleme yeteneklerine sahip yeni elektroanalitik yöntemler gereklidir. Nikel katkılı tungsten oksit (Ni-WO_3) içeren modifiye edilmiş bir karbon macun elektrot kullanarak AMX'yi kantitatif olarak tespit eden yeni bir sensör geliştirilmiştir. Bulgular, Ni-WO_3 'ün AMX oksidasyonunda bir elektrokatalizör görevi gördüğünü göstermektedir. AMX genelindeki konsantrasyon, $8,68 \times 10^9$ M'lik düşük bir tespit sınırıyla $0,05 \mu\text{M}$ ile $0,9 \mu\text{M}$ aralığını geçen bu elektrokatalitik oksidasyondan güçlü bir doğrusal tepki göstermiştir. Sonuç olarak, mevcut elektrokatalitik yöntem, biyolojik ortamda ve farmasötik formülasyonlarda AMX'yi tespit etmek için hızlı, doğru ve basit bir yöntem sağlar. Mükemmel tekrarlanabilirliğe, kısa tepki sürelerine ve olağanüstü kararlılığa sahip bir sensör, modifiye elektrot olarak tanımlanmıştır (Malode vd., 2024).

İlaç kirliliği, ilaç bileşiklerinin eser miktarlarda bile olsa insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle önemli ilgi görmüştür. Amoksisilin, ortaya çıkan su kirleticileri listesine dahil edilen sık kullanılan antibiyotiklerden biridir. Bu nedenle, amoksisilin tespiti için oldukça seçici ve hızlı bir teknik gereklidir. Bu çalışmada, amoksisilin için yeni bir aptamer seçilmiştir ve etiketsiz bir elektrokimyasal aptasensörün geliştirilmesinde kullanılmıştır. Seçilen aptamerler arasında Amx3, $112,9 \text{ nM}$ 'lik en düşük ayrışma sabiti değerini sergilemiştir. Bir aptasensör kendi kendine birleştirme yoluyla altın ekran baskılı elektrotlar üzerine tiyollenmiş Amx3 aptamerinin immobilizasyonu ile geliştirilmiştir ve döngüsel voltametri ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi kullanılarak karakterize edilmiştir. Tespit, aptasensörün amoksisiline bağlanması üzerine ferro/ferrisiyanür redoks çiftindeki diferansiyel puls voltametri tepe akımındaki değişimin izlenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Aptasensör, $0,097 \text{ nM}$ 'lik ultra düşük bir tespit limiti ile çok iyi bir hassasiyet göstermiştir. Aptasensör gerçek katkılı süt örnekleri kullanılarak test edildiğinde, mükemmel geri kazanım yüzdeleri gözlemlenmiştir. Burada geliştirilen etiketsiz elektrokimyasal aptasensör, çevresel örneklerde amoksisilin için seçici ve hassas bir şekilde tespiti için umut vadeden bir araçtır (Al Borhani vd., 2024).

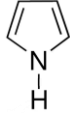
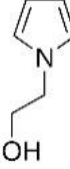
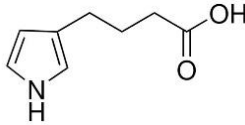
Bu çalışmada, amoksisilin (AMX) elektrokimyasal tespiti için hidroksiapatit (HAP) Zn-NPh-CPE'ye entegre edilmiş çinko ile modifiye edilmiş bir karbon pasta elektrodu geliştirilmiştir. Özellikle, yöntem, ultraviyole radyasyon (UV) kullanılarak elektrokimyasal tespitten önce AMX'in ön aktivasyon adımını içermektedir. Doğal fosfat Zn-NPh'ye dahil edilen çinko, fırında 14 saat boyunca 200 °C ile 900 °C arasında değişen farklı sıcaklıklarda gerçekleştirilen katı hal reaksiyon süreciyle sentezlenmiştir ve doğal fosfat ve çinko sülfat heksahidrat kullanılmıştır. Yapısal ve morfolojik detaylar için (XRD), (FT-IR), (SEM) ve (EDX) ile karakterize edilmiştir. Bu sonuç, yüksek sıcaklıklarda çinkonun hidroksiapatitin (HAP) hekzagonal yapısına etkili bir şekilde entegre olduğunu göstermiştir. Ek olarak, UV radyasyonunun AMX aktivasyonu üzerindeki etkisi, diferansiyel darbe voltametrisi (DPV), kronoamperometri (CA) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) gibi çeşitli elektrokimyasal teknikler kullanılarak araştırılmıştır. Bu nedenle, sonuçlar UV radyasyonunun uygulanmasının AMX'in oksidasyonunu katalize ettiğini doğrulamaktadır. Oksidasyon tepe akımı ile AMX konsantrasyonu arasında, $4,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ ile $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,99$) ve $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ile $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ($R^2 = 0,989$) arasındaki iki doğrusal aralıkta doğrusal bir korelasyon bulunmuştur. En düşük konsantrasyonların eğimi kullanılarak, tespit sınırı (LOD) $1,58 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Tasarlanan algılama platformu, $n = 8$ için ($RSD = \%2,78$) olarak tahmin edilen, mükemmel tekrarlanabilirlik göstermiştir. Ayrıca, bu son derece hassas yöntem, musluk suyu ve atık su örnekleri de dahil olmak üzere gerçek su örneklerinde AMX'i tespit etmek için başarıyla uygulanmıştır (Chhaibi vd., 2024).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Aşağıda bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve temin edilen firma isimleri listelenmiştir (Çizelge 3. 1).

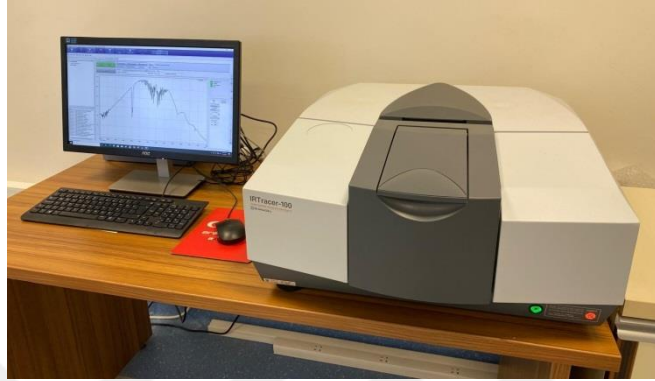
Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Madde	Formül	Temin edilen firma
Pirol		Aldrich
2-(1H-Pirol-1-y) etanol		Sigma-Aldrich
4-(3-Pirol) bütirik asit		Sigma-Aldrich
1H-Pirol-1-amin		Sigma-Aldrich
Amoxicillin		Sigma
Etanol		Emsure
Hidroklorik asit		Sigma-Aldrich
Karbon nanotüp		Nanocyl S. A
Sodyum borohidrür		Sigma-Aldrich
Lityum Perklorat		Sigma-Aldrich
Sülfirik asit		Fluka
Kadmiyum nitrat		Sigma-Aldrich
Nikel(II) nitrat		Sigma-Aldrich
Bakır(II) nitrat		Sigma-Aldrich
Sodyum Hidroksit		Sigma-Aldrich
CdTe core-tip quantum dot		Aldrich

3.2. Aletler ve Cihazlar

3.2.1. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR)

Kompozitlerin yapısal analizleri için FTIR spektrumları, Perkin Elmer marka spektrometre kullanılarak alınmıştır.



Şekil 3.1. FTIR Cihazı

3.2.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Polimerlerin yüzey mikrografları değişik büyütme kullanılarak FEI QUANTA FEG 250 model taramalı elektron mikroskobunda alınmıştır..



Şekil 3.2. SEM cihazı

3.2.3. Potansiyostat

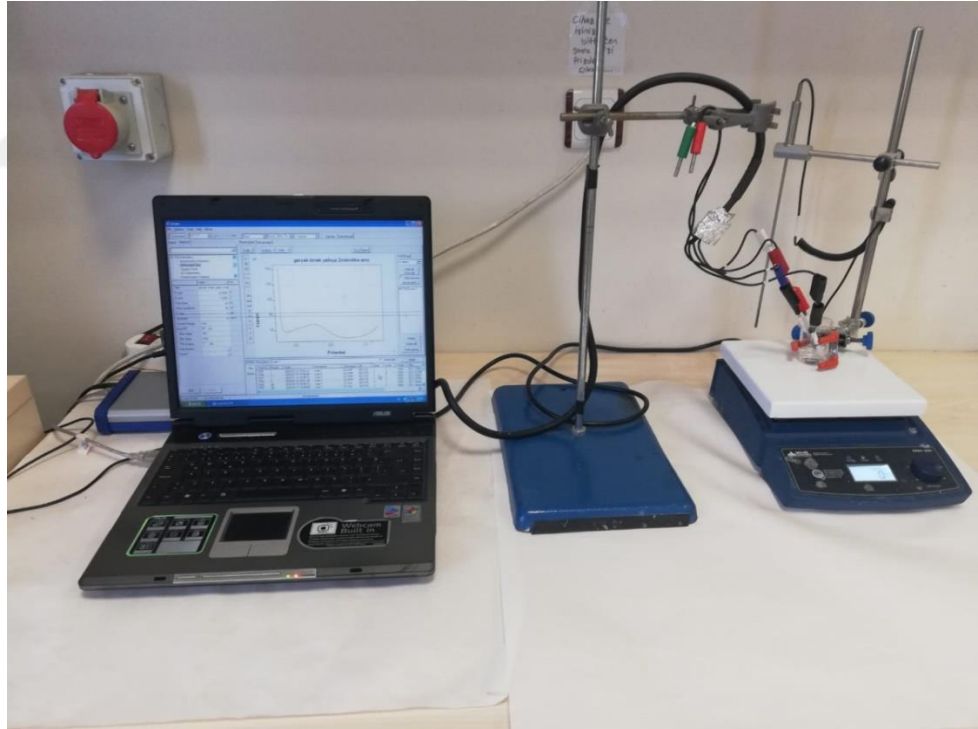
Elektrokimyasal alışmalar şekil 3.3'deki Ivium CompactStat marka potansiyostat/galvanostat kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



şekil 3.3. Potansiyostat cihazı

3.2.4. Elektrokimyasal Düzenek

Elektrokimyasal çalışmaların gerçekleştirildiği elektrokimyasal düzeneğin tamamı şekil 3.4'de verilmiştir.



şekil 3.4. Elektrokimyasal düzenek

3.2.5. Ultrasonik Banyo

Elde edilen kompozitlerin uygun çözücüdeki dispers çözeltisini elde etmek için şekil 3.5'de gösterilen Bandelin Sonorex markalı ultrasonik banyo kullanılmıştır.



Şekil 3.5. Ultrasonik banyo

3.2.6. Manyetik Karıştırıcı

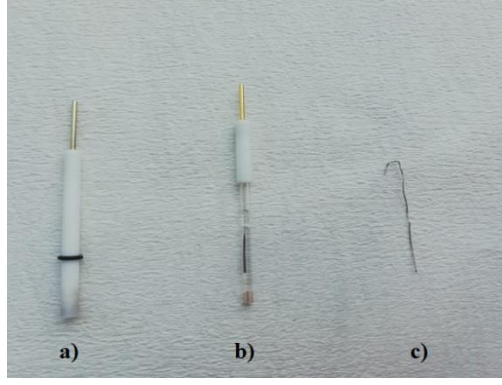
Elde edilen kompozitlerin homojen olarak karıştırılabilmesi için, SCIOLOGEX MS-H280-Pro marka manyetik karıştırıcı kullanılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Manyetik karıştırıcı

3.2.7. Elektrotlar

Sütte antibiyotik tayini için polipirol kullanılarak yapılan çalışmalarda laboratuvarımızda mevcut olan referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot (CS901), Çalışma elektrodu olarak glassy karbon elektrot GCE (CS920) ve karşıt elektrot olarak platin tel (CS912) olmak üzere üç elektrotlu elektrokimyasal sistem kullanılmıştır.



Şekil 3.7. Elektrokimyasal sistemde kullanılan elektrotlar. a) Glassy karbon çalışma elektrodu b) Ag/AgCl referans elektrot c) Platin tel

3.3. Deneysel Kısım

3.3.1. H₂SO₄ Çözeltisinin Hazırlanması

%95 yoğunlukta olan sülfürik asitten 0,1 M 50 ml sülfürik asit çözeltisi hazırlandı. Hesapladığımız hacimde sülfürik asitten alıp 50 ml saf suyla tamamlandı.

3.3.2. Karbon Nanotüpün Asitli Ortamda Modifikasyonu

100 mg karbon nanotüp, 15 mL %96'lık H₂SO₄ ve 5 mL %70'lik HNO₃ (3:1 oranla) balon içerisinde bir saat 80°C'de karıştırıldı. Sonra çözeltinin oda sıcaklığına soğuması beklendi. Soğuyan çözeltinin pH'si 7 civarına gelene kadar saf su ile vakumlama yöntemi ile yıkandı. Böylece ortamdaki fazla asit uzaklaştırıldı. Yıkanan maddenin tekrardan oda sıcaklığına bırakılarak kuruması beklendi. Kuruyan madde spatül yardımıyla kazındıktan sonra tamamen kuruması için 60°C'lik etüvde bir gece bekletilerek işleme hazır hale getirildi.

3.3.3. Dispers Çözeltinin Hazırlanması

Ependorf içerisine 0,0006 gr Ni, Cu, Cd, CNT ya da Qdot tartılıp koyulur ve üzerine metaller için 100 µL diğerleri için 500 µL etanol eklenir. 30 dakika boyunca ultrasonik banyoda karıştırılıp homojen hale getirilir.

3.3.4. Camsı Karbon Elektrodunun Modifiye Edilmesi

Elektrokimyasal çalışmalardan önce GCE, 0,1 M H₂SO₄ çözeltisi kullanılarak modifiye edilmiştir. Bunun için 0,1 M H₂SO₄ çözeltisinde 100mV/s tarama hızında ve

5mV potansiyel adımı ile -0,6-1,2 volt aralığında 30 döngüde CV alınmıştır ve daha sonra kullanılmaya hazır hale getirilmiştir.

3.4. Polimer Sentezleri

3.4.1. Polipirol-MIP (PPy-MIP) Sentezi

Elektrokimyasal analiz için hazırlanan MIP'lerin amacı, yavaş kütle transferi ve yeniden bağlanma kinetiğindeki sorunlar, heterojen ve düşük kaliteli bağlanma bölgeleri ve dönüştürücünün yüzeyiyle zayıf uyumluluk nedeniyle sınırlanabilecek dönüştürücü ile entegrasyonlarının uygun yolunu bulmaktır. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için, MIP'lerin elektropolimerizasyon yoluyla doğrudan elektrot üzerine yerinde sentezi, birçok ilgi çekici avantaj sağladığı için uygun bir alternatiftir. Bu amaçla öncelikle elektrokimyasal olarak PPy-MIP sentezi yapılmıştır. Aşağıda elektrokimyasal sentezin aşamaları hakkında bilgi verilmiştir.

Saf suda 0,04 M pirol, 0,005 M amoksisilin, 0,1 M LiClO₄ ile PPy-MIP sentez çözeltisi hazırlanmıştır. n_{ox}/n_{mon} oranı 2,5 olarak belirlenmiştir. PPy-MIP için sentez ortamı olarak 0,1 M HCl asit çözeltisi kullanılmıştır. Hazırlanan çözeltiden 10 mL alınarak elektrokimyasal hücreye konulmuştur. Elektrotlar hücreye yerleştirildikten sonra, 100 mVs⁻¹ tarama hızında -0,6 ve 1,2 volt arasında 5mV'da 30 döngüde dönüşümlü voltametri (CV) uygulanarak polimer sentezi gerçekleştirilmiştir.

3.4.2. PPy Kompozitleri Sentezi

3.4.2.1. PPy/Metal Kompozit Sentezleri

PPy için elde edilen sonuçlar ile karşılaştırma yapmak üzere PPy/metal kompozitleri (PPy/Ni, PPy/Cd ve PPy/Cu) yukarıdaki (PPy sentezi) prosedüre uygun olarak hazırlanmıştır. Bunun için öncelikle, nikel, bakır, ve kadmiyum tuzlarından (nikel nitrat, bakır nitrat, kadmiyum nitrat) hazırlanan sulu çözeltiler sodyum bor hidrür (NaBH₄) kullanılarak iyonik halden metalik hale indirgenerek katı metal tozları elde edilmiştir. 0,6 mg metal tozu hassas terazide tartılarak ependorf içerisine alınmış ve üzerine 500 µL etanol eklenerek ultrasonik banyoda 30 dakika dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 µL alınıp GCE üzerine damlatılıp kurutulmuştur. Dispersiyon damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu üzerine PPy kaplanmak üzere PPy-MIP sentez

aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cu-MIP şeklinde çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.4.2.2. PPy/karbonnanotüp-MIP (PPy/CNT-MIP) Kompoziti Sentezi

0,6 mg CNT hassas terazide tartılarak ependorf içerisine alınmış ve üzerine 500 μ L etanol eklenerek ultrasonik banyoda 30 dakika dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 μ L alınıp GCE üzerine damlatılıp kurutulmuştur. CNT damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu üzerine PPy kaplanmak üzere PPy-MIP sentez aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/CNT-MIP şeklinde çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.4.3. PPy kopolimerleri Sentezleri

3.4.3.1. PPy/Petanol-MIP Kopolimeri Sentezi

50 mL 0,1 Molar Hidroklorik asit (HCL) çözeltisi içerisinde 0,035 M pirol, 0,0005 M 4-(3-pirol) bütirik asit, 0,05 mM AMX ve 0,1 M LiClO_4 (lityum perklorat) olacak şekilde çözelti hazırlanmıştır. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi aktifleştirilmiştir. Kopolimer çalışmalarında PPy/Petanol-MIP kaplama çözeltisinde -0,6 ve 1,5 V aralığında 60 döngüde döngüsel voltametri alınmıştır.

3.4.3.2. PPy/Petanol/Cu-MIP Sentezi

0,6 mg Cu ependorf içerisine alınmış ve üzerine 100 μ L etanol eklenerek ultrasonik banyoda dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Cu dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 μ L alınıp GCE üzerine damlatılıp kurutulmuştur. Cu damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu PPy/Petanol/Cu kaplanmak üzere PPy/MIP sentez aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/Petanol/Cu-MIP çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.4.3.3. PPy/Petanol/CNT-MIP Sentezi

Önceden sentezlenmiş olan 0,6 mg CNT ependorf içerisine alınmış ve üzerine 500 μ L etanol eklenerek ultrasonik banyoda 30 dakika dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 μ L alınıp GCE üzerine

damlatılıp kurutulmuştur. CNT damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu PPy/Petanol/CNT kaplanmak üzere PPy/MIP sentez aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/Petanol/CNT/MIP çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.4.3.4. PPy/Pamin-MIP Kopolimer Sentezi

50 mL 0,1 Molar Hidroklorik asit (HCL) çözeltisi içerisinde 0,035 M pirol, 0,0005 M (4 mikrolitre) 2-(1H-pirol 1) amin 0,05 mM AMX ve 0,1 M LiClO₄ (lityum perklorat) olacak şekilde hazırlanmıştır. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi aktifleştirilmiştir. Daha sonra kopolimer yukarıda verilen şartlarda biriktirilmiştir. Kopolimer çalışmalarında PPy/Petanol-MIP kaplama çözeltisinde -0,6 ve 1,5 V aralığında 60 döngüde döngüsel voltametri alınmıştır.

3.4.3.5. PPy/Pamin/Cu-MIP Sentezi

0,6 mg Cu ependorf içerisine alınmış ve üzerine 100 µL etanol eklenerek ultrasonik banyoda dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Cu dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 µL alınıp GCE üzerine damlatılıp kurutulmuştur. Cu damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu PPy/Pamin/Cu kaplanmak üzere PPy/MIP sentez aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/Pamin/Cu-MIP çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.4.3.6. PPy/Pamin/CNT-MIP Sentezi

Önceden sentezlenmiş olan 0,6 mg CNT ependorf içerisine alınmış ve üzerine 500 µL etanol eklenerek ultrasonik banyoda 30 dakika dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 µL alınıp GCE üzerine damlatılıp kurutulmuştur. CNT damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu PPy/Pamin/CNT kaplanmak üzere PPy/MIP sentez aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/Pamin/CNT-MIP çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.4.3.7. PPy/Pbüt-MIP Kopolimer Sentezi

50 mL 0,1 Molar Hidroklorik asit (HCL) çözeltisi içerisinde 0,035 M pirol, 0,0005 M 4-(3-pirol) bütirik asit 0,05 mM AMX ve 0,1 M LiClO₄ (lityum perklorat) olacak şekilde hazırlanmıştır. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi

aktifleştirilmiştir. Daha sonra kopolimer yukarıda verilen şartlarda biriktirilmiştir. Kopolimer çalışmalarında PPy/Pbüt-MIP kaplama çözeltisinde -0,6 ve 1,2 V aralığında 60 döngüde döngüsel voltametri alınmıştır.

3.4.3.8. PPy/Pbüt/Cu-MIP Sentezi

Yukarıda verilen şartlarda kopolimer çözeltisi hazırlanmıştır. 0,6 mg Cu ependorf içerisine alınmış ve üzerine 100 µL etanol eklenerek ultrasonik banyoda dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Cu dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 µL alınıp GCE üzerine damlatılıp kurutulmuştur. Cu damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu PPy/Pbüt kaplanmak üzere PPy/MIP sentez aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/Pbüt/Cu/MIP çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.4.3.9. PPy/Pbüt/CNT-MIP Sentezi

Yukarıda verilen şartlarda kopolimer çözeltisi hazırlanmıştır. Önceden sentezlenmiş olan 0,6 mg CNT ependorf içerisine alınmış ve üzerine 500 µL etanol eklenerek ultrasonik banyoda 30 dakika dispers edilmiştir. GCE sülfürik asitte muamele edildikten sonra elektrot yüzeyi yıkanıp kurutulmuştur. Dispersiyon çözeltisi homojen bir karışım haline geldikten sonra bu çözeltiden 10 µL alınıp GCE üzerine damlatılıp kurutulmuştur. CNT damlatılıp kurutulduktan sonra hazır hale gelen çalışma elektrodu PPy/Pbüt kaplanmak üzere PPy/MIP sentez aşamalarında bildirilen basamaklar uygulanarak PPy/Pbüt/CNT/MIP çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

3.5. AMX Tespit Çalışmaları

Çalışma elektrodu, içerisindeki AMX moleküllerinin aşırı bir oksidasyon mekanizması yoluyla toplam ekstraksiyonunu gerçekleştirmek üzere 0.05 M NaOH çözeltisine daldırılarak 100mV/s tarama hızında 5mV'da 0,8 ve 1,2 V arasında 40 döngü voltametrik tarama yapılmıştır. AMX uzaklaştırıldıktan sonra çalışma elektrodu yeniden AMX çözeltisine daldırılarak 10 dakika boyunca bekletilmiştir. Yeniden AMX yüklenen çalışma elektrodu 5 mL 0,1 M H₂SO₄ çözeltisine daldırılarak 50 mV darbe genliğinde, 20 ms darbe süresinde 5 mV'da, 100mV/s tarama hızında -0,2 ile 1,2 V aralığında diferensiyal puls voltomagramda cevaba bakılarak bundan sonraki

çalışmalarda bu ortam cevap ortamı olarak kullanılmaya başlanmıştır (Uslu ve Biryol., 1999).

3.6. PPy/Pbüt/CNT-MIP Sensörü İle Sütte AMX Tayini Çalışmaları

Çalışma elektrodu, içerisindeki AMX moleküllerinin aşırı bir oksidasyon mekanizması yoluyla toplam ekstraksiyonunu gerçekleştirmek üzere 0.05 M NaOH çözeltisine daldırılarak 100mV/s tarama hızında 5mV'da 0,8 ve 1,2 V arasında 40 döngü voltametrik tarama yapılmıştır. Daha sonra çalışma elektrodu (PPy/PBüt/CNT-MIP) hem yağsız hem de yağlı süte direk daldırılmış ve 10 dk bekletilmiştir. Yeniden AMX yüklendiği düşünülen PPy/PBüt/CNT-MIP elektrodu 5 mL 0,1 M H₂SO₄ çözeltisine daldırılarak 50 mV darbe genişliğinde, 20 ms darbe süresinde 5 mV'da, 100mV/s tarama hızında -0,2 ile 1,2 V aralığında diferensiyel puls voltomagramda cevaba bakılmıştır. Aynı şekilde AMX eklenmiş süt örnekleri de çalışılarak sonuçlar ve geri kazanımlar karşılaştırılmıştır.

3.7. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Sütte AMX Tayini Çalışmaları

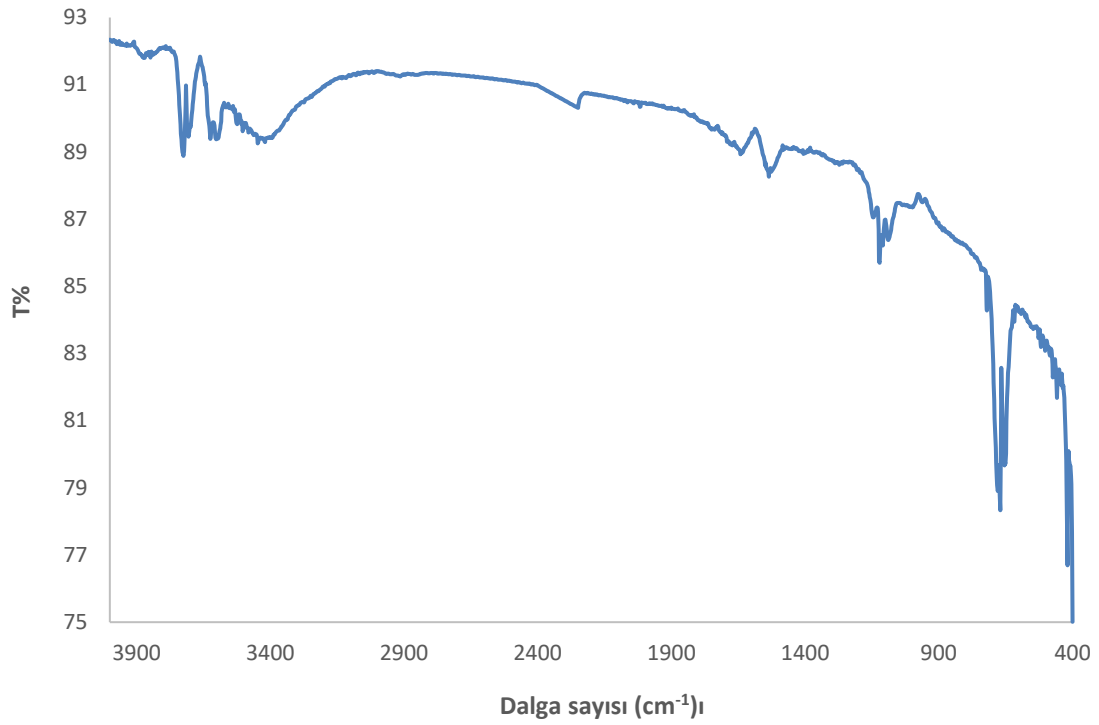
HPLC analizi için süt numuneleri öncelikle numune hazırlık aşamasından geçmiştir. Bunun için Jank vd., 2015'nin kullandığı metot modifiye edilerek kullanılmıştır. Sütten antibiyotik kalıntılarının ekstraksiyonu 10 mL süt 50 mL lik polipropilen tüplere alınarak üzerlerine 10 mL asetonitril (ACN) eklenmiştir. Karışım süt proteinlerinin tamamen çökmesi için Ultra Tourrax'ta homojenize edilmiştir. daha sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve süpernatant kısmı alınarak rotary evaporatörde (su banyosunda, 40°C'de) deriştirilmiştir. Kalıntı 1 mL mobil faz ile çözülmüş ve 0,45 µm membran filtre ile hızlıca filtre edilmiştir. HPLC analizi için cihaza enjekte edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Polipirol-MIP (PPy-MIP) Sonuçları

4.1.1. FTIR Sonucu

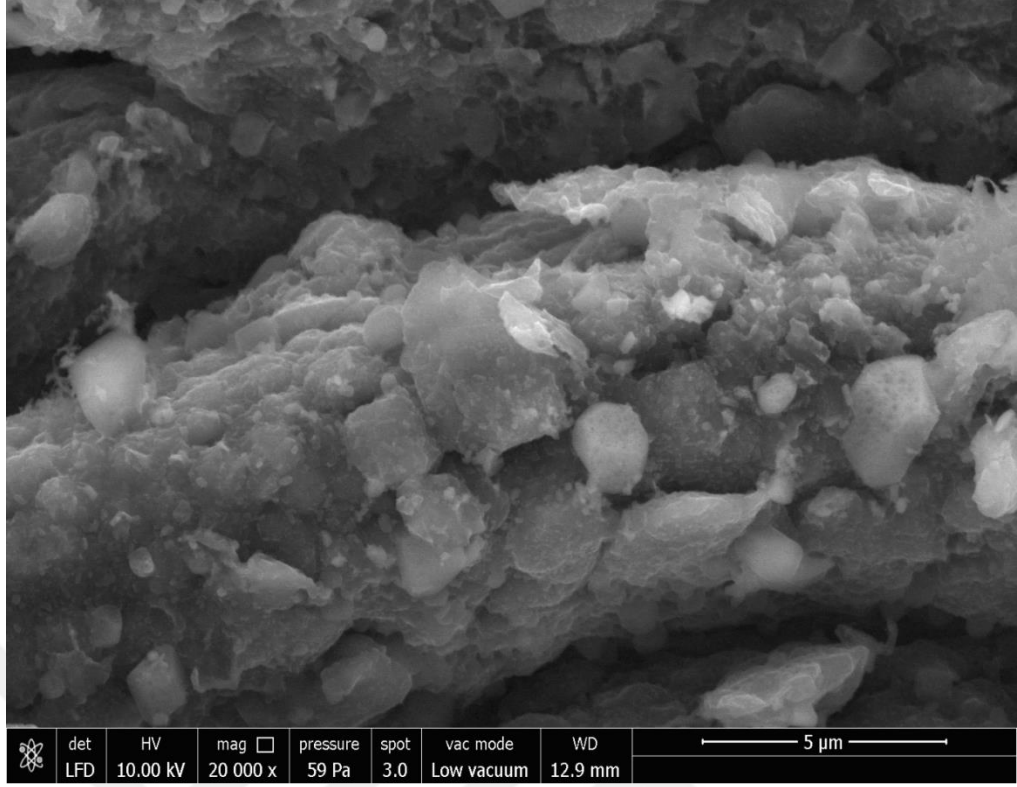
PPy-MIP'in FTIR spektrumu 4000-400 cm^{-1} aralığında Şekil 4.1'de görülmektedir. 3200 cm^{-1} ve 3500 cm^{-1} aralığında görülen geniş ve şiddetli bantlar AMX'in fenol halkasındaki O-H ve karboksilik gruplarına atfedilmektedir. Aynı aralığa, AMX'in birincil amini ve ikincil amidinin N-H gerilmesi de düşmektedir (Min vd., 2020). 1641 cm^{-1} civarında görülen şiddetli bant ise AMX'e ait ikincil amidin C=O gerilmesidir (Müller vd., 2011). PPy-MIP'in spektrumunda 1535 cm^{-1} 'deki bant pirol halkasındaki C-C gerilmesine karşılık gelmektedir. 1444 cm^{-1} 'deki bant pirol halkasındaki C-N gerilme titreşimini göstermektedir. 1380 ve 1220 cm^{-1} arasındaki geniş bant, C-H ya da C-N bağlarına ait düzlem deformasyon modlarına işaret etmektedir. Spektrumda 1085 cm^{-1} 'de görülen bant PPy'nin 0,1 M HCl ortamında protonasyonu sırasında meydana gelen düzlem içi deformasyon titreşimine ait piktir (Omastova vd., 2003). 1022 cm^{-1} 'de N-H düzlem içi deformasyon ve 995 cm^{-1} 'deki düzlem formasyonuna ait pikleri görülmektedir. Pirol halkasına ait C-H düzlem dışı deformasyon titreşim 941 cm^{-1} 'de maksimum vermiştir. Sırasıyla, 669 cm^{-1} ve 653 cm^{-1} civarında gözlenen bantlar ise C-C düzlem dışı halka deformasyonu ve N-H düzlem dışı titreşimlerine atfedilmektedir.



Şekil 4.1. PPy-MIP'in FTIR spektrumu

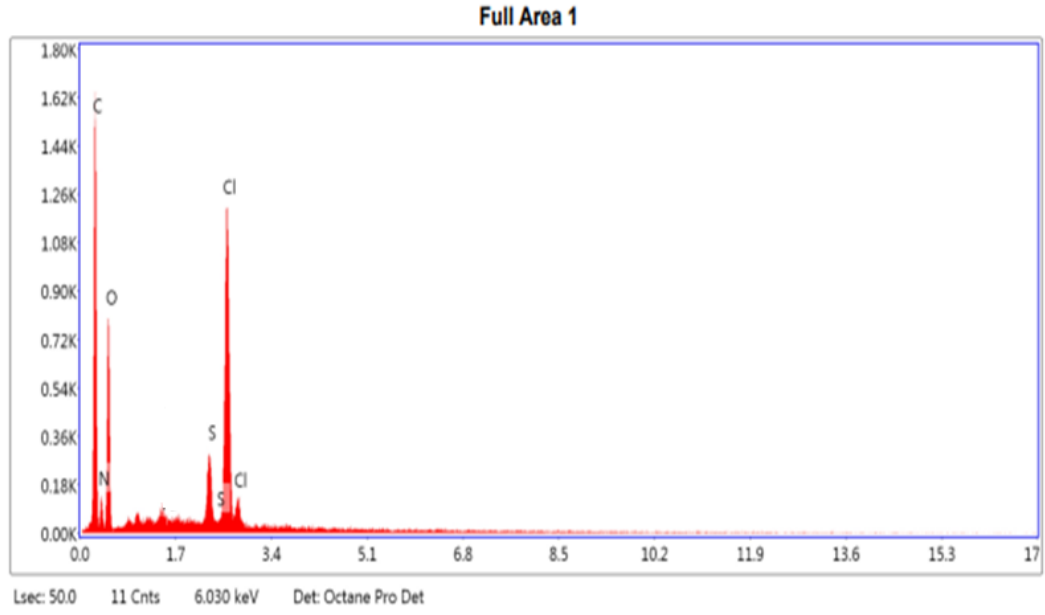
4.1.2. SEM-EDS Sonucu

Şekil 4.2'de PPy-MIP'in SEM mikrografı görülmektedir. Polipirolün yüzey morfolojisi incelendiğinde, PPy-MIP'in yer yer yığınlar halinde olduğu ve bu yığınların üzerinde de tanecikli ve gözenekli bir yapının bulunduğu tanecik boyutunun çeşitli olduğu gözlemlenmiştir (Wysocka-Żołopa ve Winkler, 2017). Sentez sırasında ortamda bulunan Cl^- ve ClO_4^- anyonlarının yapmış olduğu farklı dopant anyonların etkisi ile farklı tanecik boyutlarına rastlanmıştır.



Şekil 4.2. PPy-MIP'ın SEM görüntüsü

PPy-MIP'ın EDS spektrumu incelendiğinde pirol halkasında bulunan karbon ve azotların yanında oksijen, kükürt ve klor piklerinin de bulunduğu gözlenmiştir (Şekil 4.3). Sentez ortamında bulunan HCl, LiClO₄ ve AMX bileşenlerinin bu pikler sayesinde polimer yapısına girdiği gösterilmiştir.



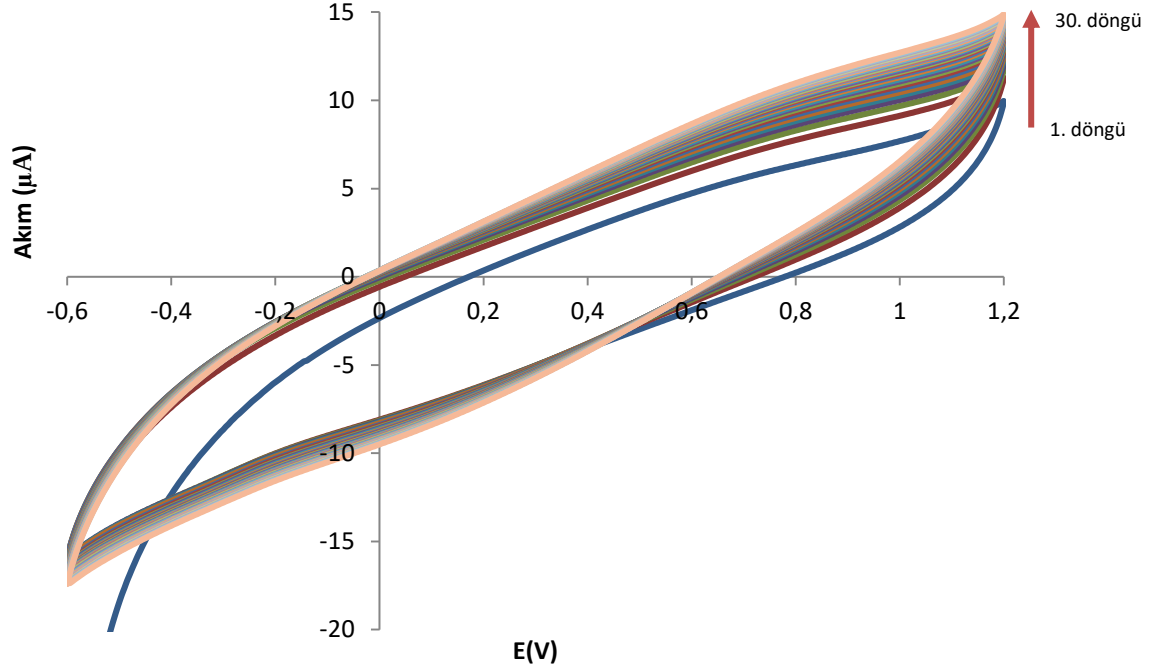
eZAF Smart Quant Results

Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
C K	50.85	59.66	160.20	9.28	0.1475	1.0313	0.9845	0.2812	1.0000
N K	13.55	13.64	14.55	14.77	0.0128	1.0069	0.9946	0.0940	1.0000
O K	25.52	22.48	83.14	11.40	0.0328	0.9858	1.0037	0.1305	1.0000
S K	1.43	0.63	45.59	6.18	0.0126	0.8757	1.0557	0.9764	1.0340
Cl K	7.76	3.08	217.00	2.24	0.0650	0.8329	1.0605	0.9933	1.0121

Şekil 4.3. PPy-MIP'ın EDS spektrumu

4.1.3. Elektrokimyasal Çalışmalar

GCE, kararlı ve tekrarlanabilir bir arka plan elde edilene kadar -0,6 ile 1,2V arasında SCE'ye karşı, 100 mV/s'lik bir tarama hızında 0,1 M H₂SO₄ çözeltisi içerisinde 30 döngü ile elektrokimyasal olarak ön işleme tabi tutulmuştur (Şekil 4.4.). Burada yükseltgenme potansiyelinin döngü sayısı arttıkça artması GCE' nin H₂SO₄ çözeltisi ile aktifleştğini göstermektedir (Moncer, 2021).

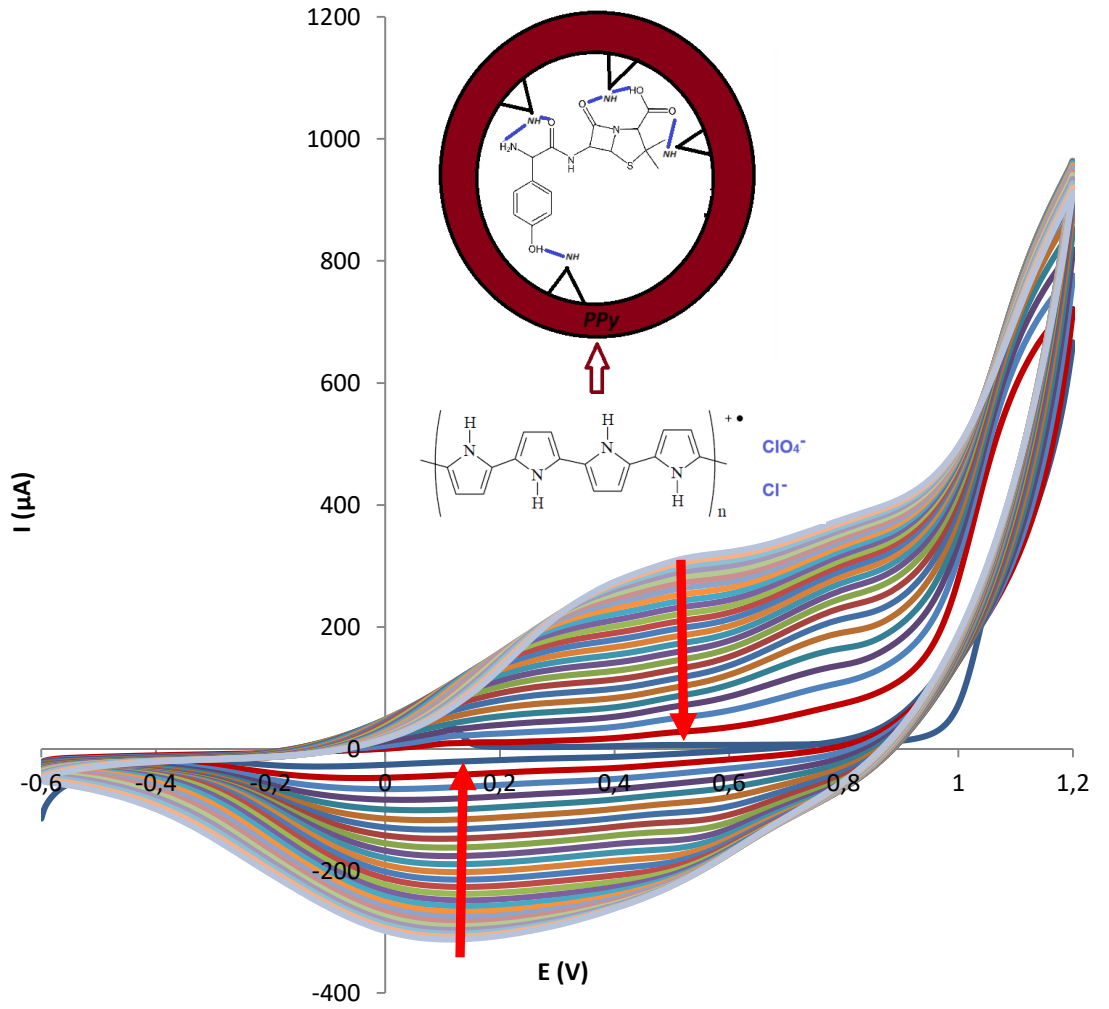


Şekil 4.4. GCE'nin H_2SO_4 çözeltisi ile muamelesi (SCE'ye karşı -0,6-1,2V arası)

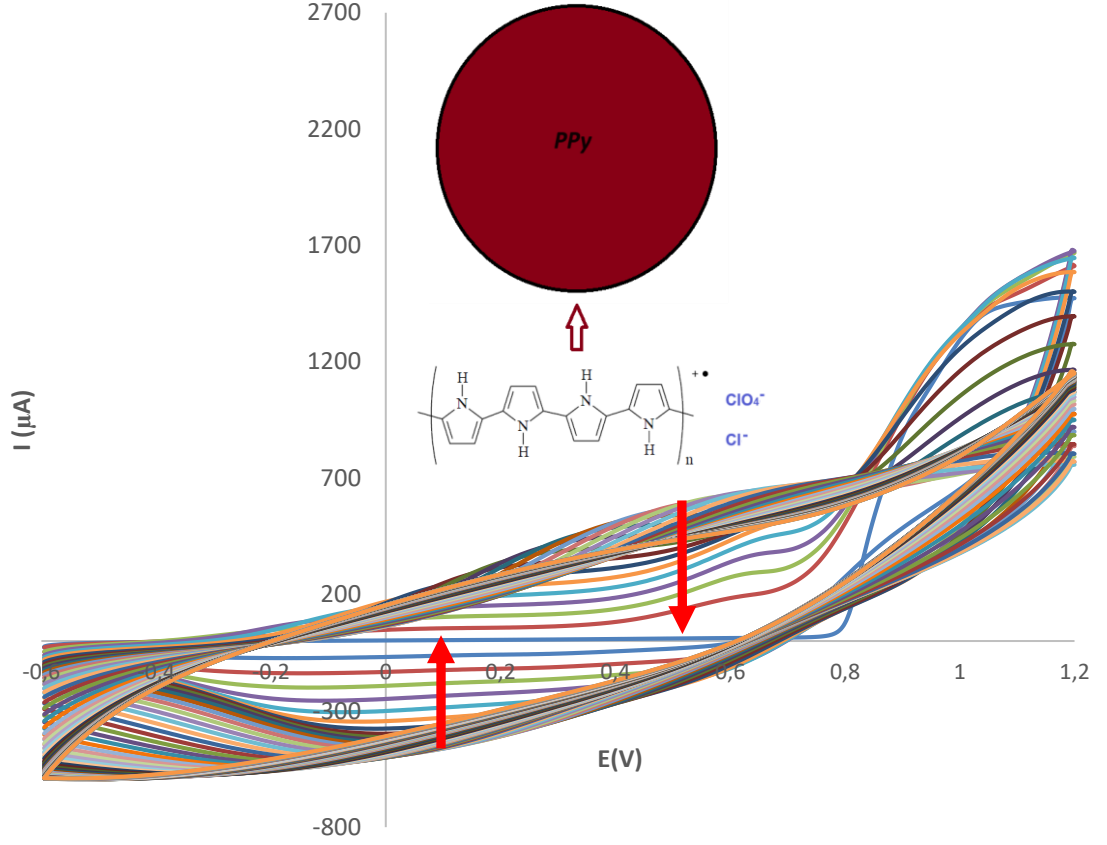
GCE elektrot üzerine AMX baskılanmış PPy sentezi için elektrokimyasal bir yaklaşım sergilenmiştir. PPy-MIP film pirol ve AMX ve $LiClO_4$ varlığında 0,1M HCl içerisinde koyu kahverengi bir ince film olarak sentezlenmiştir ve elektropolimerizasyon için kullanılan CV eğrileri Şekil 4.5a'da gösterilmiştir. PPy-MIP voltamogramında Py'nin radikal katyonlarına oksidasyonuna ve ardından üretilen radikal katyonlar arasında bağlanma ve ardından deprotonasyona karşılık gelen yaklaşık 0,52 V'da geniş bir oksidasyon piki görülmektedir. Elektropolimerizasyon boyunca perklorat ve klor anyonları polimerin elektriksel nötralitesini sağlamak üzere polimer içerisine doplanmıştır (Şekil 4.5a,b içerisine yerleştirilmiştir). Bu proses üç boyutlu bir PPy-MIP film elde edilene kadar devam etmiştir. Bununla birlikte, CV devam ettikçe, yükseltgenme ve indirgenme yönünde pik şiddetleri de artmaya devam etmiştir. Bu sonuç GCE üzerinde iletken bir polimer olan PPy'nin elektrokimyasal proses boyunca biriktiğini göstermektedir. Bu, PPy'nin etkili blokajı dolayısıyla şablonun elektrokimyasal olarak kararlı olduğu anlamına da gelmektedir. Ayrıca PPy-MIP yapısında pirol monomerlerinin azot ve hidrojen atomları, hidrojen bağı etkileşimleri ile sırasıyla AMX'in hidrojen ve oksijen atomları ile etkileşime girebilir (Şekil 4.5a'da iç kısım). Bu moleküller arası etkileşimler, AMX'in ek doping etkisi yoluyla PPy birimlerinin çapraz bağlanmasını ve zincir dallanmasını daha da güçlendirebilir (Wallace vd., 2002). Böylece, PPy-NIP'in yapısından farklı olarak sağlam bir üç boyutlu

baskılı polipirol ağının üretilmesiyle sonuçlanır. Bu durum AMX molekülleri uzaklaştırıldıktan sonra tekrar AMX muamelesi sonucu sinyalin kararlı olmasını sağlamıştır.

PPy-NIP (AMX yokken) için de benzer elektropolimerizasyon CV profili elde edilmiştir (Şekil 4.5b). Ancak 15. döngüden sonra 0,52 V'da akım değerlerinde azalma meydana gelmeye başlamıştır. 60. Döngü sonuna kadar da en düşük değerine ulaşmaktadır. Döngü sayısı arttıkça oksidasyon potansiyelindeki akım değerinde azalma meydana gelmesi elektropolimerizasyonun sağlıklı ilerlemediğini tabakaların yeterli kararlılıkta olmadığı göstermektedir.



(a)



(b)

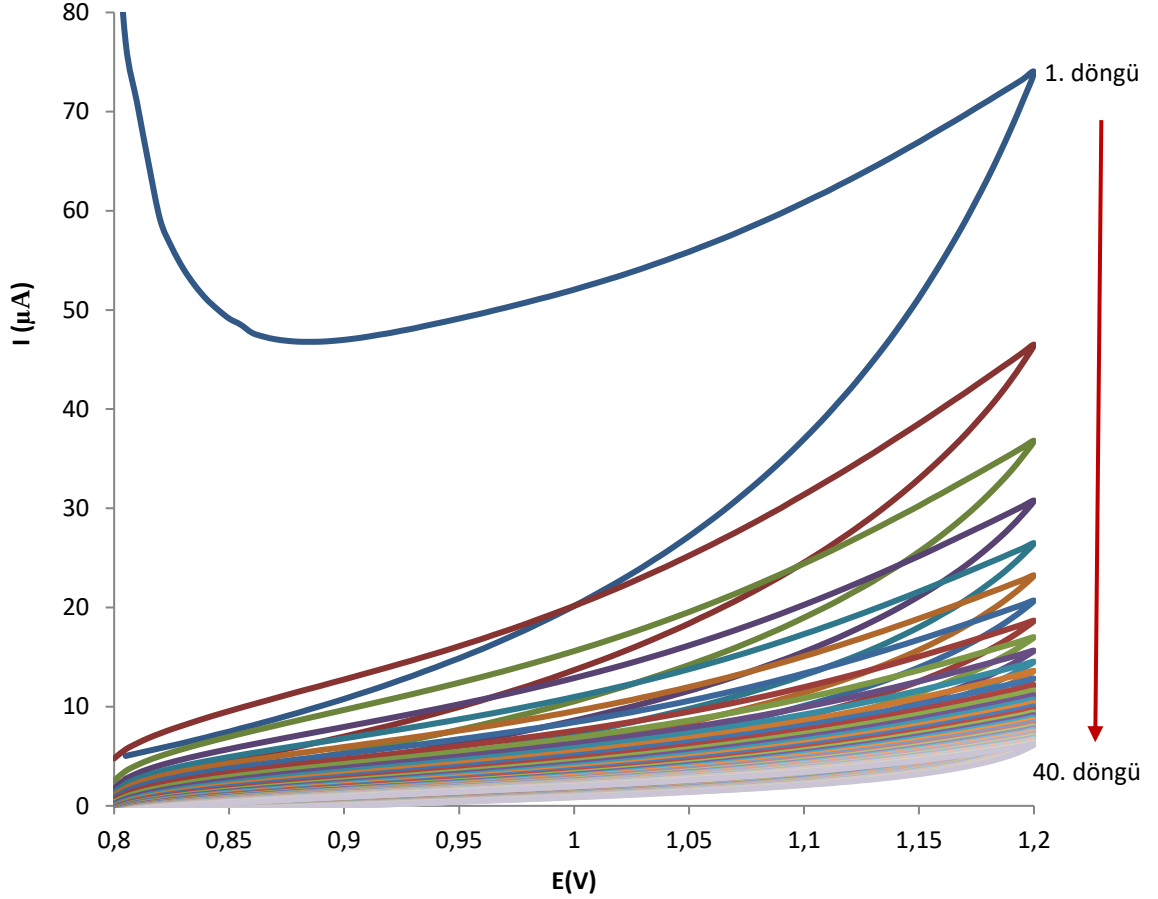
Şekil 4.5. PPy-MIP'ın CV ile elektrokimyasal sentezi (SCE'ye karşı -0,6-1,2V arası)
(a), PPy-NIP'ın CV ile elektrokimyasal sentezi (SCE'ye karşı -0,6-1,2V arası) (b).

4.1.4. PPy-MIP Sensör Sonuçları

PPy-MIP sentezlendikten sonra polimer matriks içerisindeki AMX'i uzaklaştırmak üzere 0.05 M NaOH çözeltisinde 0,8 ile 1,2 volt aralığında, 100 mV/s tarama hızında 40 döngü ile CV si alınmıştır. Şekil 4.6'da görüldüğü gibi eğrilerin maksimum akım değerlerindeki azalma 0'a yaklaştığında AMX in elektrot yüzeyinden uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır. CV akımlarındaki dramatik üstel azalma (şablon boşatma işlemi sırasında) kolaylıkla fark edilmektedir. 1. döngüden 9'a kadar gerçekleşen yıkama döngüsü, bilinen karakteristik PPy'e işaret etmektedir.

Daha sonra akım değerleri süre boyunca sabit kalma eğilimi göstermiştir. Bu durum bütün baskılı moleküllerin etkili bir şekilde uzaklaştırıldığını düşündürmektedir. Bu aşamada kullanılan güçlü bazik çözelti (yüksek pH değerleri) AMX'in deprotonasyonuna yol açmaktadır. Bu deprotonasyon, önceden oluşturulmuş yapının stabilitesini önemli ölçüde zayıflatmaktadır. AMX varlığında sentezlenen polimer

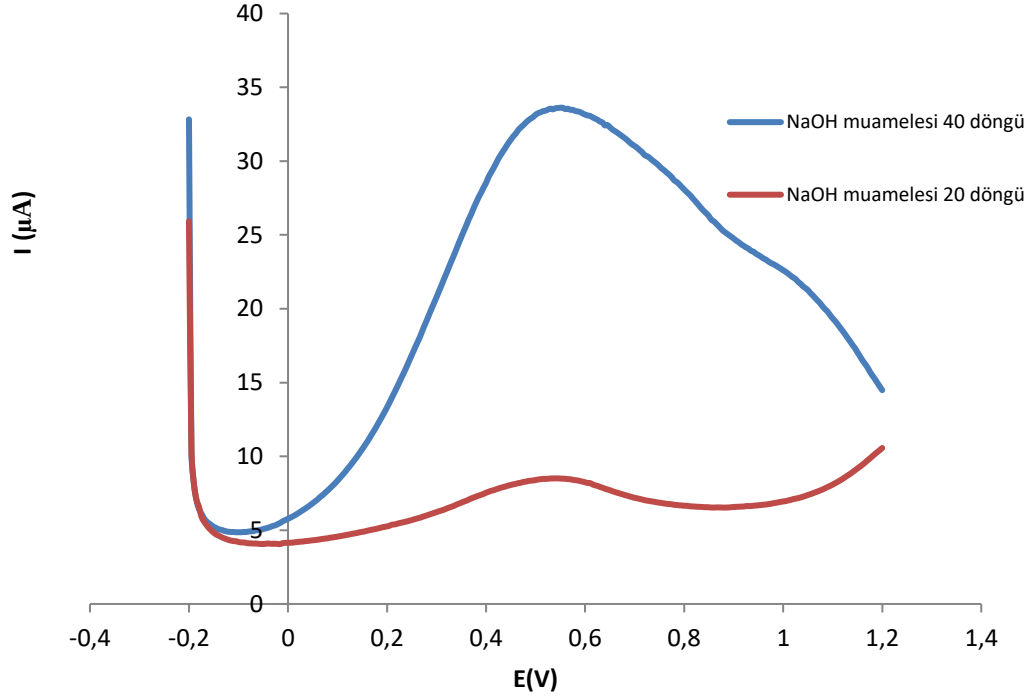
yapısında oluşturulan şablon kompleksinde kurulan kovalent olmayan etkileşimleri (temel olarak hidrojen bağları) parçalayarak AMX'in yapıdan kolaylıkla uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.



Şekil 4.6. PPy-MIP yapısından AMX moleküllerinin ekstraksiyonu sırasında kaydedilen CV voltamogramı (Ekstraksiyon çözeltisi: NaOH (0,05 M), 0,8-1,2 V, CV döngü sayısı:40, tarama hızı: 100 mV/s)).

4.1.4.1. PPy/MIP sensörünün AMX cevabı üzerine NaOH muamelesi döngü sayısının etkisi

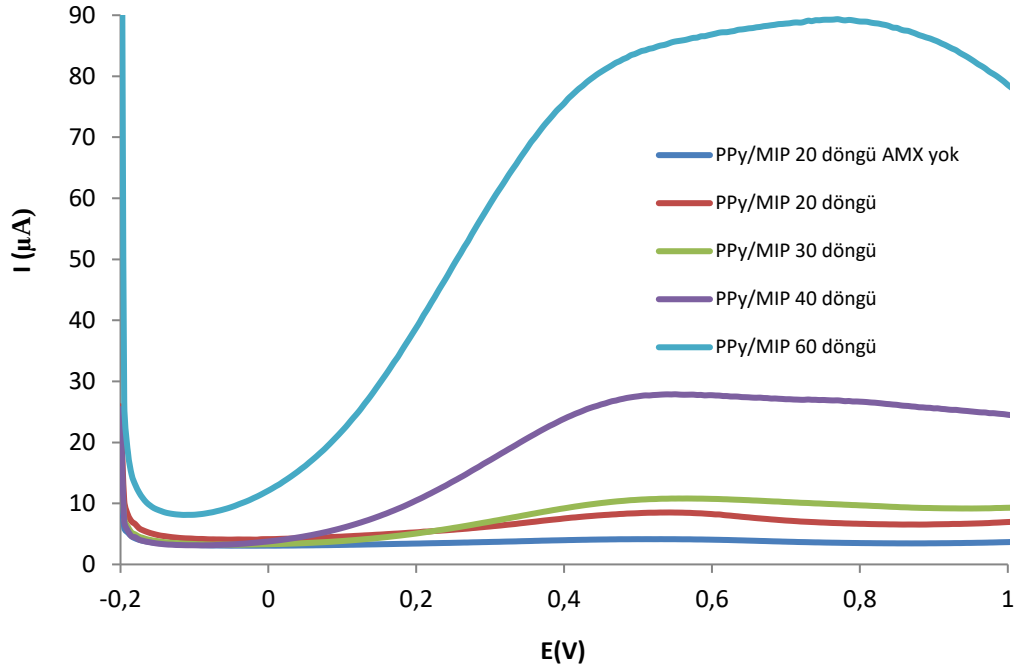
NaOH ile ekstraksiyon işlemi sırasında CV döngü sayısının akım cevabına etkisini incelemek üzere 2 farklı döngü sayısı kullanılarak DPV cevap akımları (0,45 V) karşılaştırılmıştır (Şekil 4.7). Bunun için 20 ve 40 döngü sayısı seçilmiştir. 40 döngü kullanılan çalışmada maksimum akım değeri 0' a doğru daha iyi yaklaşmış, AMX daha iyi uzaklaştığından dolayı 40 döngüde 20 döngüye göre daha iyi cevap elde edilmiştir.



Şekil 4.7. PPy/MIP sensörünün AMX cevabı üzerine NaOH muamelesi döngü sayısının etkisi

4.1.4.2. PPy/MIP sensörünün AMX'e karşı cevabı üzerine PPy kaplama döngü sayısının etkisi

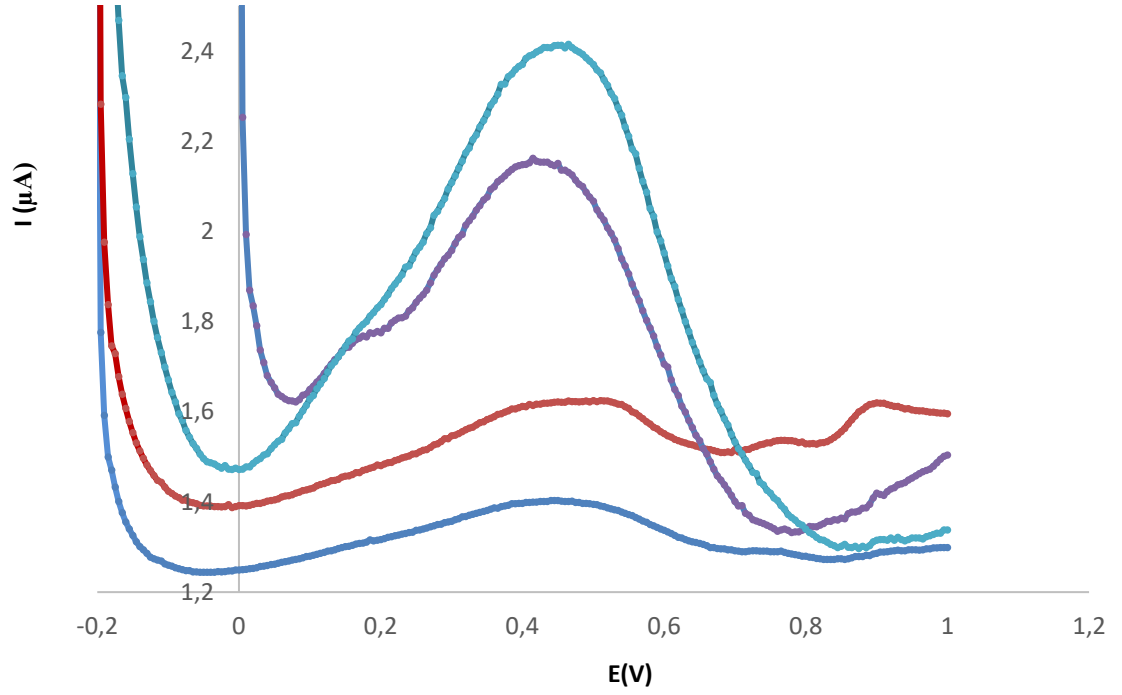
PPy/MIP ve PPy-NIP modifiye GCE elektrotlarının 1×10^{-5} M AMX'e karşı cevabı incelenirken 20'şer döngü ile PPy kaplama prosesi uygulanmıştır (Şekil 4.8.). PPy-NIP elektrodu ile AMX'e karşı eser düzeyde cevap alınırken PPy-MIP elektrodu ile belirgin bir cevap elde edilmiştir. Daha sonra PPy-MIP için 30, 40, 60 döngü sayılarında da çalışılarak en uygun Polimer kaplama kalınlığı belirlenmeye çalışılmıştır. Döngü sayısı arttıkça sensörün AMX'e karşı akım cevabının artarak gittiği Şekil 4.8'de gösterilmiştir. 60 döngü ile hazırlanan PPy-MIP için en yüksek akım değerine ulaşılmıştır. 60 döngüde cevap eğrisi bozulmaya başladığı için daha yüksek kaplama kalınlıklarına çıkılmamıştır. Bundan sonraki çalışmalarda polimer kaplama döngü sayısı 60 olarak kullanılmıştır.



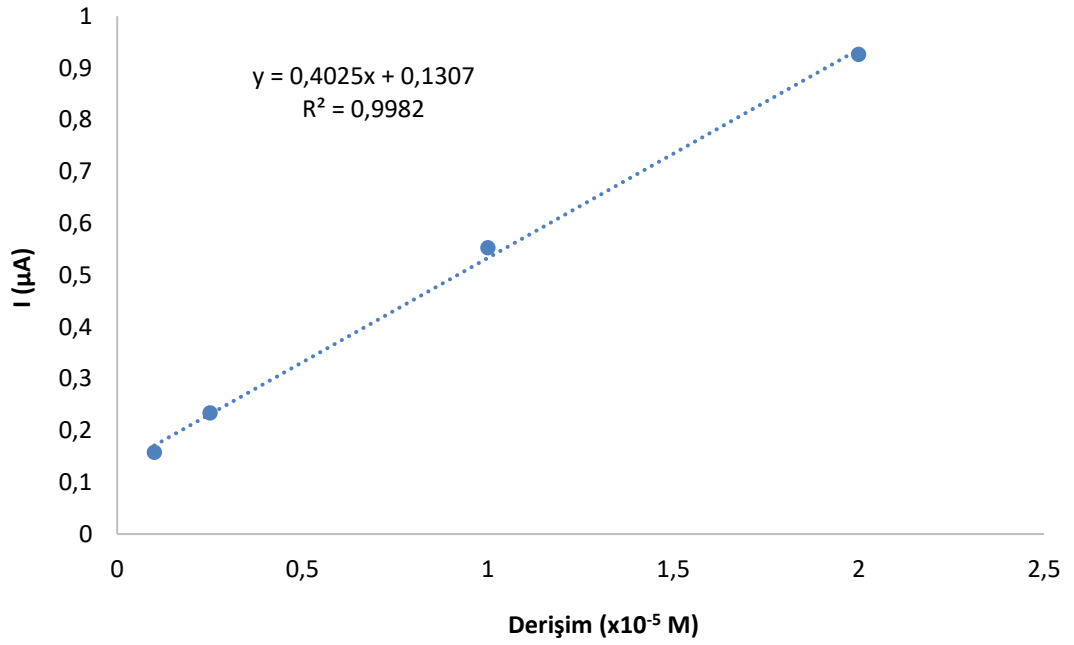
Şekil 4.8. PPy/MIP sensörünün AMX akım cevabına karşı PPy kaplama döngü sayısının etkisi.

4.1.4.3. AMX Derişiminin Etkisi

Şekil 4.9’da PPy-MIP sensörünün AMX derişimine karşı verdiği akım cevap eğrileri görülmektedir. Her seferinde yeni elektrot kullanılarak farklı AMX derişimlerinde çalışılarak elde edilen DPV eğrileri üstüste kullanılarak gösterilmiştir. AMX derişimi arttıkça DPV eğrilerinde 0,45 V’da elde edilen akım değerleri de artmıştır. Aynı zamanda akım değerlerinde bazı kaymalar gözlenmiştir. Ancak DPV eğrileri için bu bölgede başka pik gözlenmediği için bu küçük kaymalar göz ardı edilmiştir. Geliştirilen PPy-MIP sensörünün akım cevabı AMX derişiminin bir fonksiyonu olarak görülmektedir. Kalibrasyon eğrisi oda sıcaklığında elde edilmiştir (Şekil 4.10). PPy-MIP sensörünün lineer çalışma aralığının tepe noktası 2×10^{-5} M olarak bulunmuştur. Lineer çalışma aralığı ise (1-20) μ M arasındadır.



Şekil 4.9. PPy/MIP sensörün farklı AMX derişimleri için DPV eğrileri

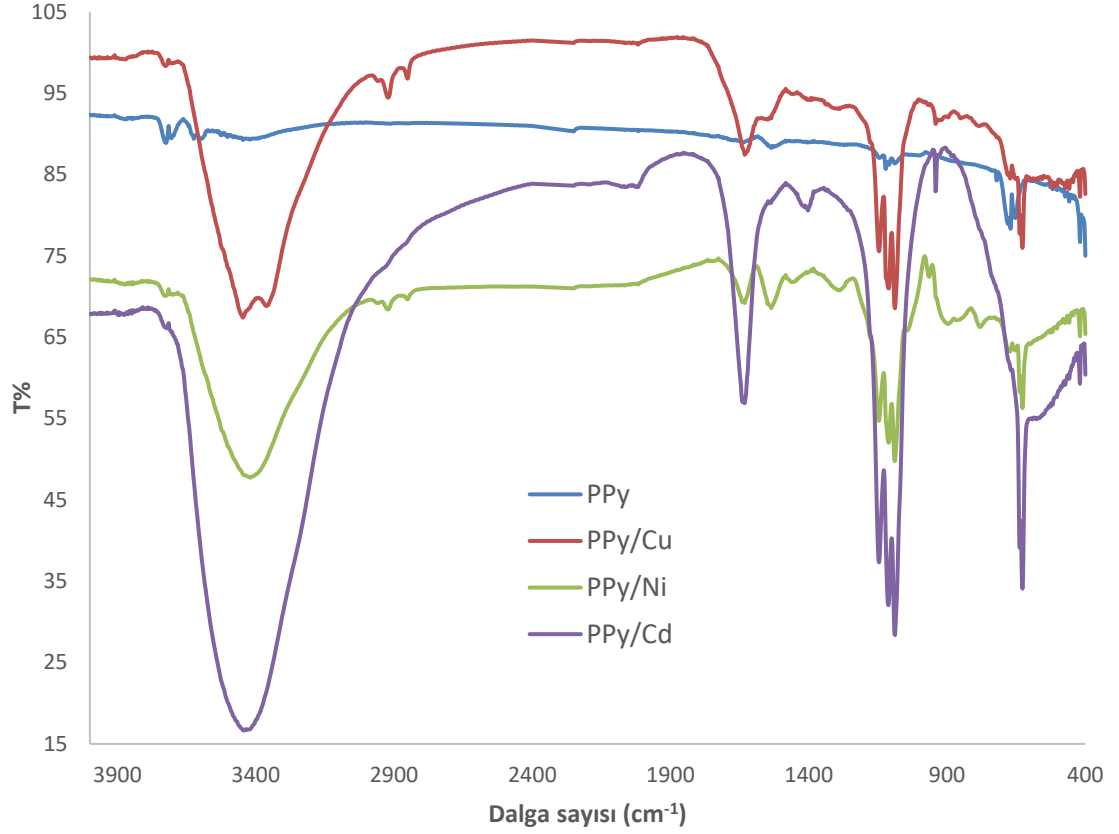


Şekil 4.10. PPy-MIP sensörü ile elde edilmiş AMX kalibrasyon grafiğı

4.2. Polipirol Kompozitleri PPy/metal-MIP Sonuçları (Cu, Ni, Cd)

4.2.1. PPy/metal Kompozitleri FTIR Sonuçları

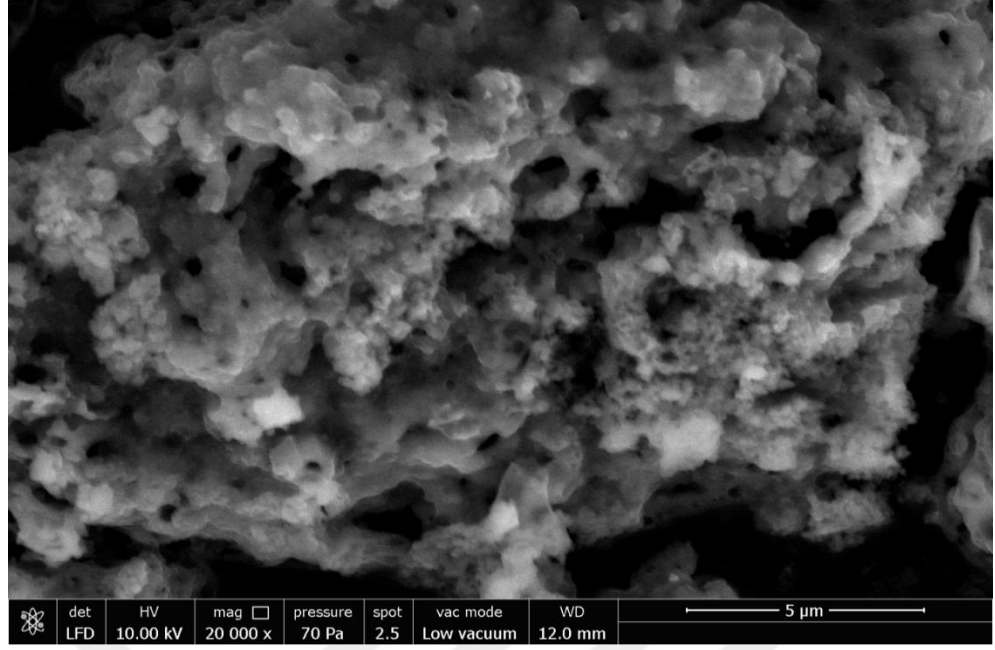
PPy/metal-MIP kompozitlerinin FTIR spektrumları üstüste alınarak 4000-400 cm^{-1} aralığında Şekil 4.11'de gösterilmektedir. Polipirolde 3415 cm^{-1} 'de gözlenen geniş absorpsiyon bandı pirol halkasının karakteristik N-H gerilmelerini göstermektedir (Ramesan MT., 2018). Bu bant kompozitlerde 3419-3446 cm^{-1} aralığında kayma göstermiştir. En fazla kaymayı ise PPy/Cu için 3446 cm^{-1} olarak göstermiştir. PPy' nin spektrumunda 1535 cm^{-1} 'deki band pirol halkasındaki C-C gerilmesine karşılık gelirken, 1641 cm^{-1} 'de gözlemlenen pik C=C gerilmesine karşılık gelmektedir (Pasha A., 2022). PPy/Cu, PPy/Cd ve PPy/Ni için bu pikler sırası ile 1548,1631 cm^{-1} ; 1535,1631 cm^{-1} ve 1535,1631 cm^{-1} dalga sayılarında gözlemlenmiştir. pirol halkalarının temel titreşimleriyle ilgili olan bu titreşimler için en fazla kaymayı PPy/Cu göstermiştir. Bu nedenle, PPy ve Cu arasında etkileşimin diğer metallerden daha fazla olduğu söylenebilir. PPy' ye ait spektrumda 1406 cm^{-1} ' deki bant pirol halkasındaki C-N gerilme titreşimini göstermektedir. 1400 ve 1250 cm^{-1} arasındaki geniş band ise, C-H ya da C-N bağlarına ait düzlem deformasyon modlarını göstermektedir (Karthik R., 2014). PPy/Cu için 1396 cm^{-1} , PPy/Cd için 1402 cm^{-1} ve PPy/Ni için de 1406 cm^{-1} 'de bantlar elde edilmiştir. Yine PPy'e göre en fazla kaymayı PPy/Cu göstermiştir. Her kompozit için 1400 ve 1250 cm^{-1} arasında geniş bantlar gözlenmekle birlikte PPy/Cd için 1286 cm^{-1} 'de pik gözlenmemiştir. Hem PPy hem de kompozitlerde 1143 cm^{-1} dalga sayısındaki pik C-N gerilme titreşimine 1085 cm^{-1} dalga sayısındaki pik ise =C-H gerilme titreşimlerine aittir (Cheng vd., 2008). Aynı bölgede 1110 cm^{-1} de bütün polimerler için gözlenen keskin pikler dopant anyonlara (Cl^- ve/veya ClO_4^-) atfedilmektedir (Kulkarni vd., 2005). PPy için 960 cm^{-1} de N-H düzlem deformasyonuna ait pik kaymalar olmakla birlikte kompozitlerde de 941-964 cm^{-1} aralığında görülmektedir (Şen, 2007). 720 cm^{-1} ve 650 cm^{-1} civarındaki C-C düzlemsiz halka deformasyonu ya da sallanmasına ait bantlara bütün polimerlerde rastlanmıştır. Ayrıca PPy ve kompozitlerde 636-626 cm^{-1} civarındaki tepe noktaları C-H sallanma titreşimini ifade eder (Xu P., 2008).



Şekil 4.11. PPy-MIP ve PPy/metal kompozitlerinin (PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP, PPy/Cu-MIP) FTIR spektrumları

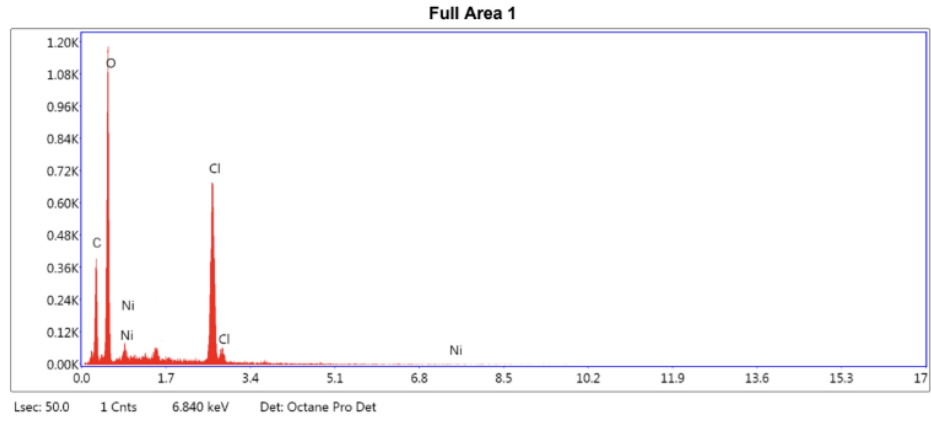
4.2.2. SEM-EDS Sonuçları

Şekil 4.12a, 4.13a ve 4.14a’da sırasıyla PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cu-MIP’in SEM mikrografları görülmektedir. Elde edilen kompozitlerin içerisindeki metal varlığını doğrulamak üzere EDS çalışmaları da yapılmıştır (Şekil 4.12b, 4.13b ve 4.14b). Her üç kompozitin de morfolojilerinin birbirinden farklı olduğu Ni ve Cd içeren kompozitlerin daha tanecikli yapıda olduğu Cu içeren kompozitin ise yoğunluklu olarak tabakalı morfoloji sergilediği söylenebilir. Özellikle PPy/Ni-MIP ve PPy/Cd-MIP, PPy-MIP’den (Şekil 4.2) oldukça farklı morfolojiye sahiptir. Kompozit yapıları içerisindeki metal partiküllerin varlığı EDS analizleri doğrulanmıştır. Şekil 4.12b, 4.13b ve 4.14b incelendiğinde spektrumlarda Ni, Cd ve Cu’a ait piklere rastlanmıştır. Piklerin şiddetinin çok yüksek olmaması metal tozlarının polimer tabakası ile düzgün ve homojen kaplanmış olduğunu düşündürmektedir. Metal parçacıkları yalnızca kompozit parçacık yüzeyinde değil, aynı zamanda iç kısımlarında da dağılmış olacaktır. Bu nedenle, kompozitlerdeki metal tepeciklerinin yoğunlukları EDS histogramlarında azalmıştır (Şen vd., 2007).



(a)

kV: 10 Mag: 21155 Takeoff: 35.8 Live Time(s): 50 Amp Time(µs): 7.68 Resolution:(eV) 124

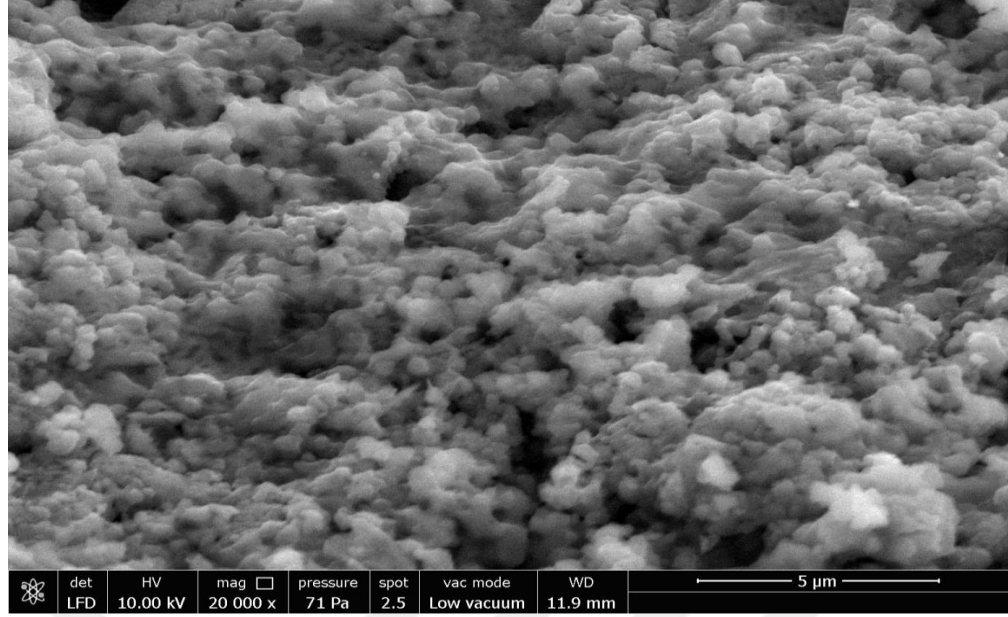


eZAF Smart Quant Results

Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
O K	50.89	69.77	124.57	8.82	0.2497	1.0946	0.9661	0.4483	1.0000
NiL	1.80	0.67	2.73	27.73	0.0110	0.8254	1.1227	0.7412	0.9975
ClK	45.79	28.33	122.26	4.06	0.4097	0.8990	1.0260	0.9896	1.0056

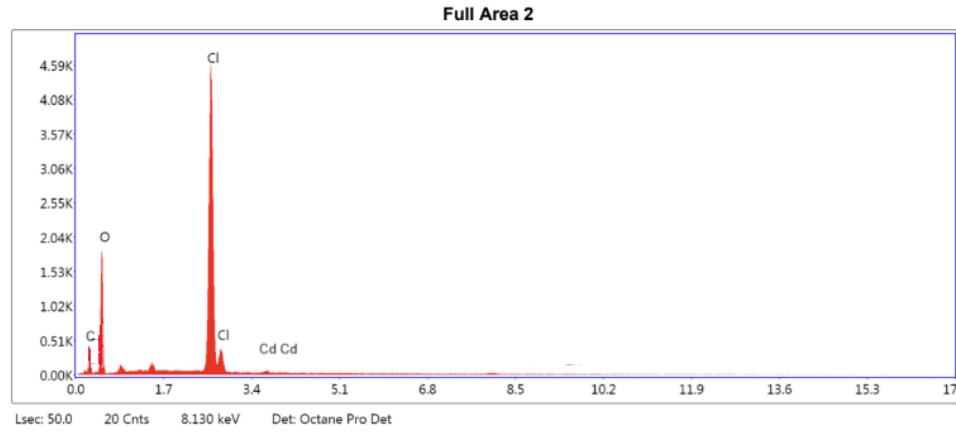
(b)

Şekil 4.12. PPy/Ni-MIP'ın SEM görüntüsü (a) PPy/Ni-MIP'ın EDS spektrumu (b)



(a)

kV: 20 Mag: 13050 Takeoff: 35.8 Live Time(s): 50 Amp Time(µs): 7.68 Resolution:(eV) 124



eZAF Smart Quant Results

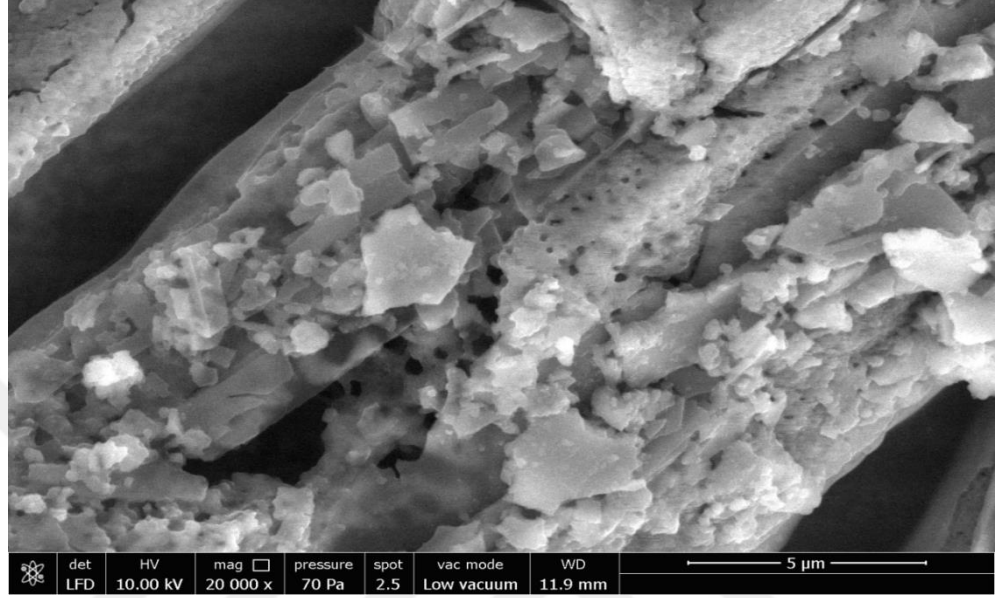
Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
O K	53.62	72.00	193.98	9.89	0.1187	1.0713	0.9656	0.2067	1.0000
ClK	43.69	26.47	837.48	1.93	0.3849	0.9101	1.0327	0.9623	1.0061
CdK	0.63	0.34	7.55	27.06	0.0051	0.9227	1.0482	0.8640	1.0148

(b)

Şekil 4.13. PPY/Cd-MIP'in SEM görüntüsü (a) PPY/Cd-MIP'in EDS spektrumu (b)

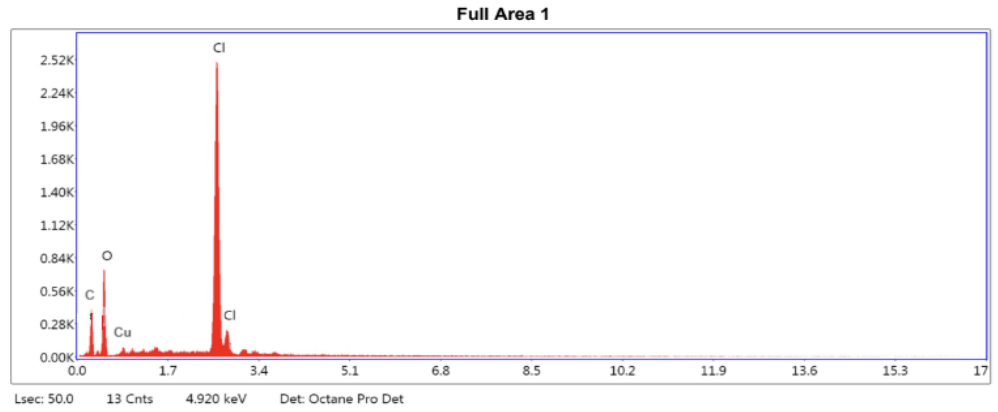
Ancak PPY/Cu-MIP, PPY-MIP'a benzer morfolojiye sahiptir. Polipirrolün yüzey morfolojisi incelendiğinde, PPY-MIP'ın yer yer yığınlar halinde olduğu ve bu yığınların üzerinde de tanecikli ve gözenekli bir yapının bulunduğu tanecik boyutunun çeşitli olduğu gözlemlenmiştir (Wysocka-Żołopa ve Winkler, 2017). PPY/Cu-MIP ise daha

tabakalı ve kararlı görünmektedir. Cu meteline ait SEM görüntüsü nanometre boyutunda taneciklere sahiptir (Şekil 4.15a). PPy/Cu kompoziti oluştuğunda tanecik boyutu büyümüş ve morfoloji büyük ölçüde değişmiştir. EDS spektrumunda ise ortamdaki dopant anyonların varlığından kaynaklanan Cl piki oldukça belirgindir.



(a)

kV: 20 Mag: 13050 Takeoff: 35.8 Live Time(s): 50 Amp Time(µs): 7.68 Resolution:(eV) 124

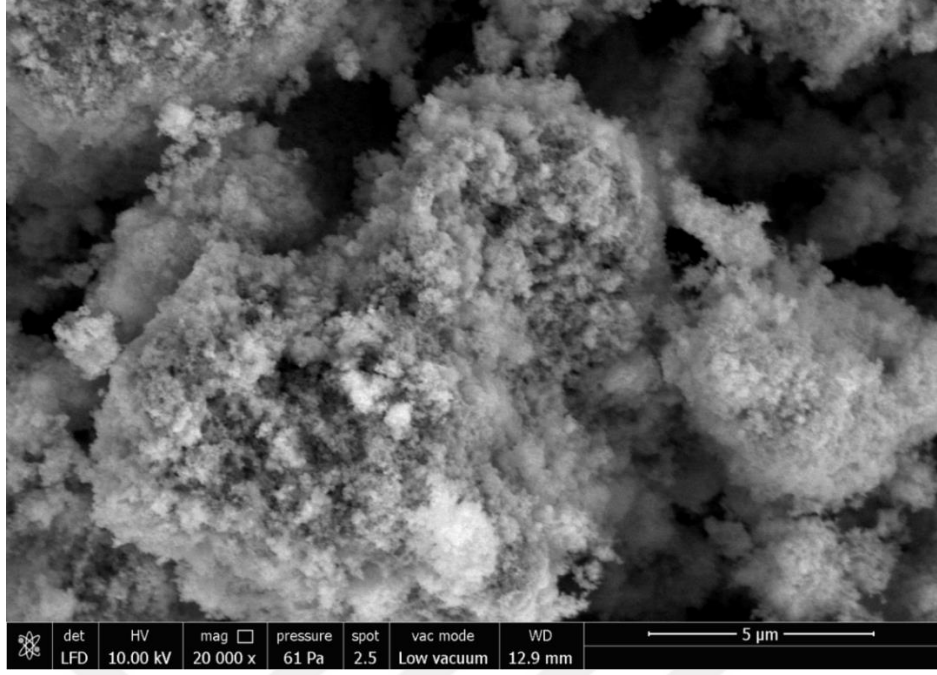


eZAF Smart Quant Results

Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
O K	48.28	67.00	81.32	10.87	0.0995	1.0791	0.9624	0.1911	1.0000
Cu K	1.47	1.42	5.93	20.48	0.0051	0.9818	0.9894	0.3492	1.0059
Cl K	47.71	29.88	460.44	2.10	0.4230	0.9172	1.0303	0.9614	1.0058

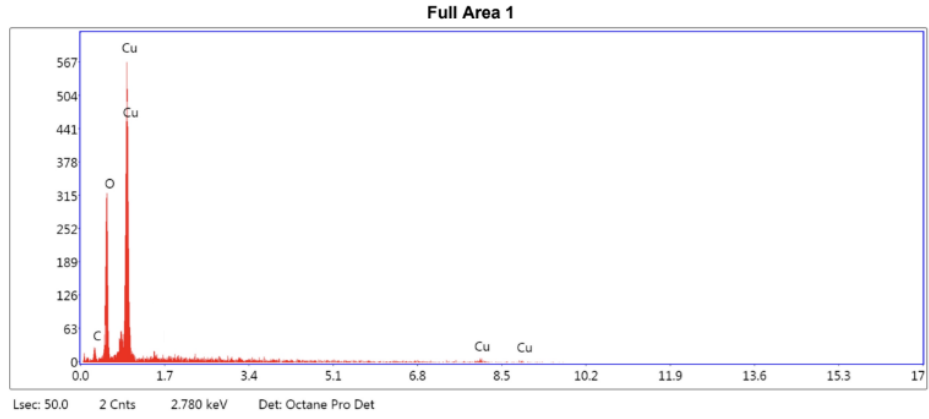
(b)

Şekil 4.14. PPy/Cu-MIP'in SEM görüntüsü (a) PPy/Cu-MIP'in EDS spektrumu (b)



(a)

kV: 10 Mag: 32625 Takeoff: 36.6 Live Time(s): 50 Amp Time(µs): 7.68 Resolution:(eV) 124



eZAF Smart Quant Results

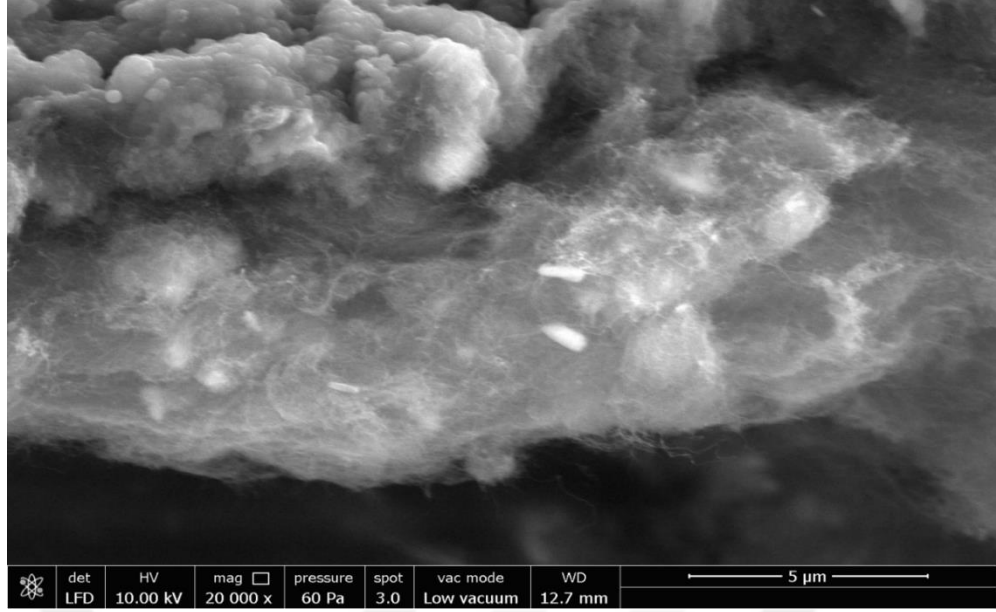
Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
C K	5.80	15.55	3.04	19.12	0.0258	1.3045	0.8757	0.3412	1.0000
O K	24.08	48.48	34.24	8.13	0.1906	1.2389	0.9009	0.6389	1.0000
CuL	69.49	35.23	57.83	4.79	0.5540	0.8913	1.0585	0.8971	0.9969

(b)

Şekil 4.15. Cu metalinin SEM görüntüsü (a), Cu metalinin EDS spektrumu (b)

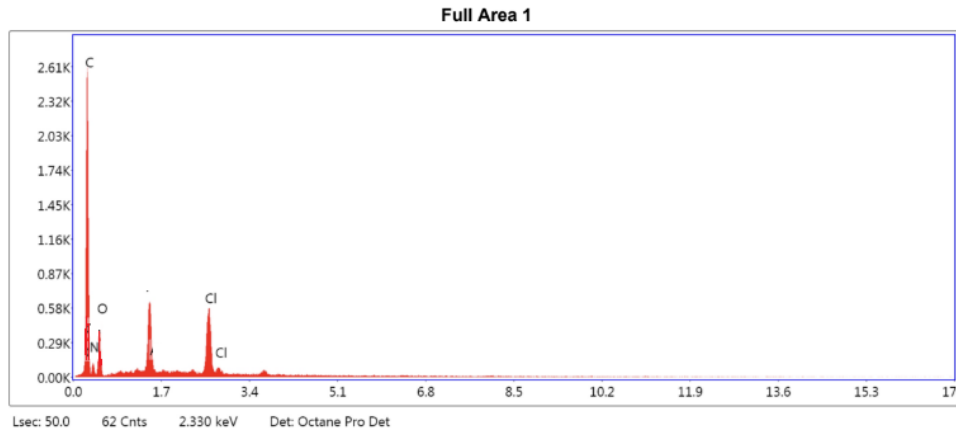
PPy/CNT-MIP'ın SEM görüntüsü ve EDS spektrumları sırasıyla Şekil 4.16a ve 4.16b'de gösterilmiştir. CNT'a ait SEM görüntüsü ve EDS spektrumları ise sırasıyla Şekil 4.17a ve 4.17b'de gösterilmiştir. SEM görüntülerinin birbirine oldukça benzemekle birlikte kompozit yapısının polipirol etkisi ile daha tanecikli ve klasik karnabahar görüntüsüne daha fazla uyduğu görülmüştür. EDS spektrumları incelenen örneklerden CNT'ün karbon yapısına sahip olmasından kaynaklı olarak çok yüksek şiddete sahip karbon piki içermektedir. Kompozit yapında ise C pikinin PPy-MIP'a göre oldukça yüksek olması kompozit yapısının oluşturğunu desteklemektedir.





(a)

kV: 20 Mag: 4231 Takeoff: 36.5 Live Time(s): 50 Amp Time(µs): 7.68 Resolution:(eV) 124

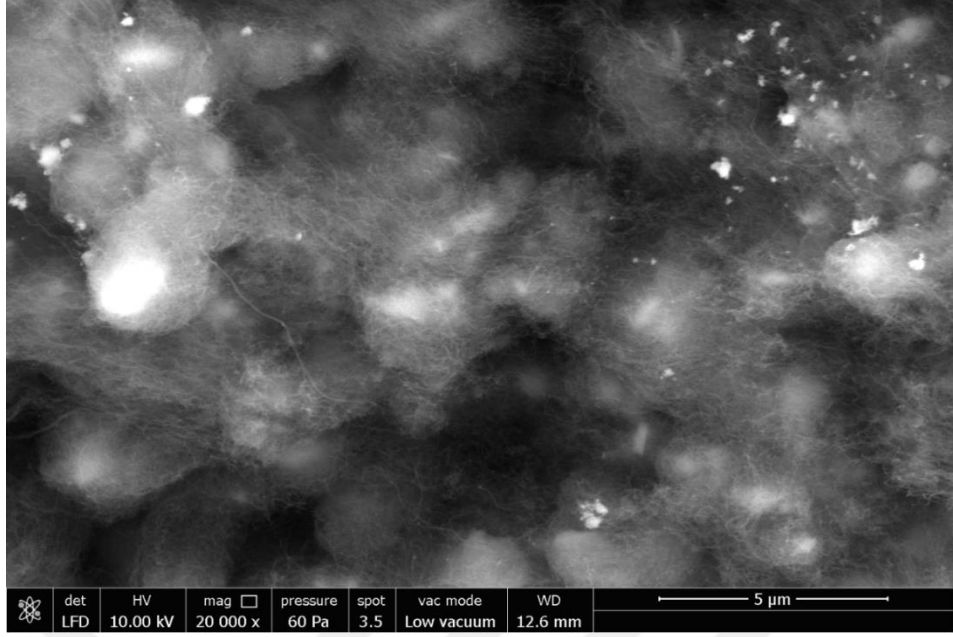


eZAF Smart Quant Results

Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
C K	73.11	82.47	251.65	8.89	0.2670	1.0292	0.9869	0.3549	1.0000
O K	14.51	12.29	45.42	11.89	0.0252	0.9786	1.0055	0.1773	1.0000
Cl K	7.25	2.77	101.56	3.87	0.0601	0.8154	1.0576	1.0029	1.0137
N K	0.68	0.23	6.06	23.64	0.0058	0.8228	1.0674	1.0047	1.0310

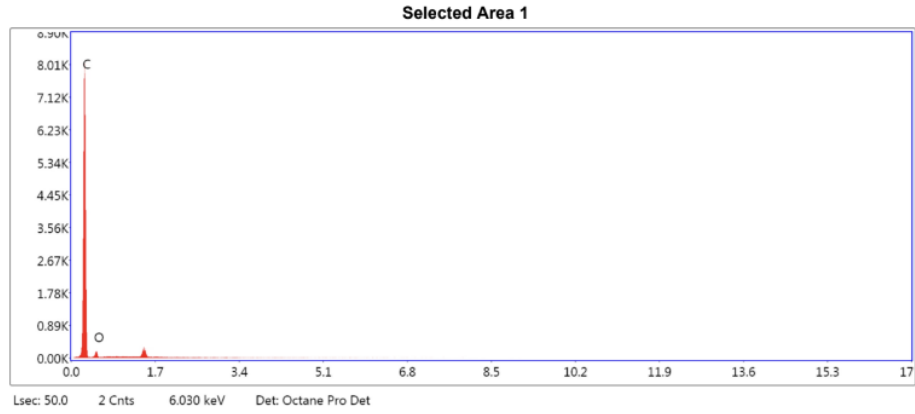
(b)

Şekil 4.16. PPy/CNT-MIP’ın SEM görüntüsü (a), PPy/CNT-MIP’ın EDS spektrumu (b)



(a)

kV: 10 Mag: 13050 Takeoff: 36.6 Live Time(s): 50 Amp Time(μs): 7.68 Resolution:(eV) 124



eZAF Smart Quant Results

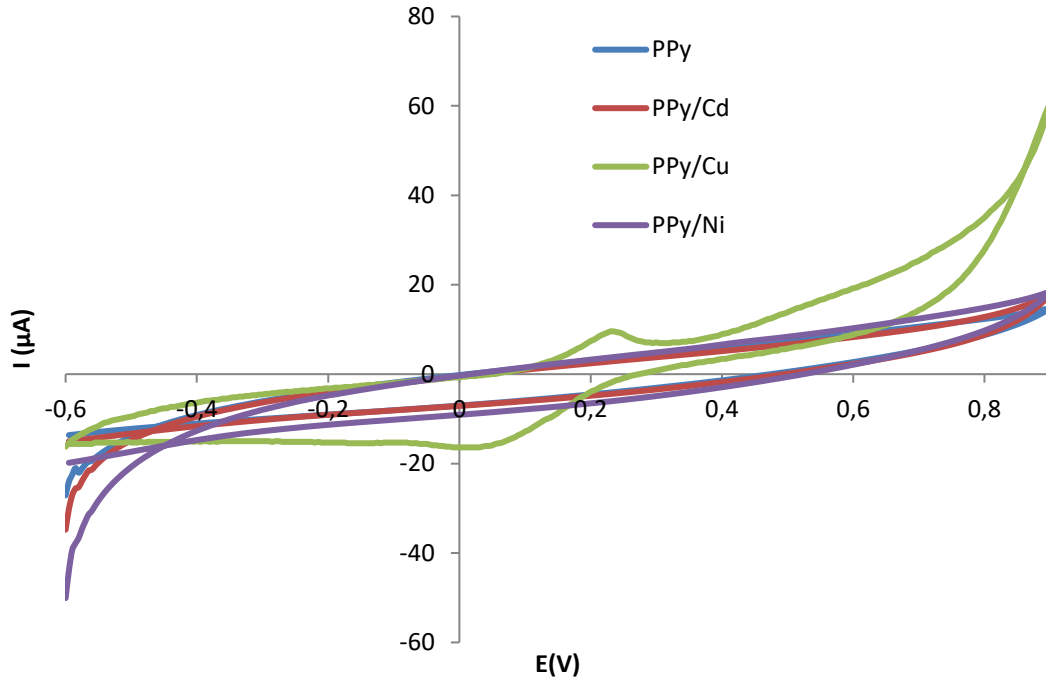
Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
C K	92.40	95.06	813.68	3.51	0.8145	1.0077	0.9974	0.8748	1.0000
O K	4.62	3.57	19.76	13.35	0.0130	0.9503	1.0140	0.2951	1.0000

(b)

Şekil 4.17. CNT'ün SEM görüntüsü (a), CNT'ün EDS spektrumu (b)

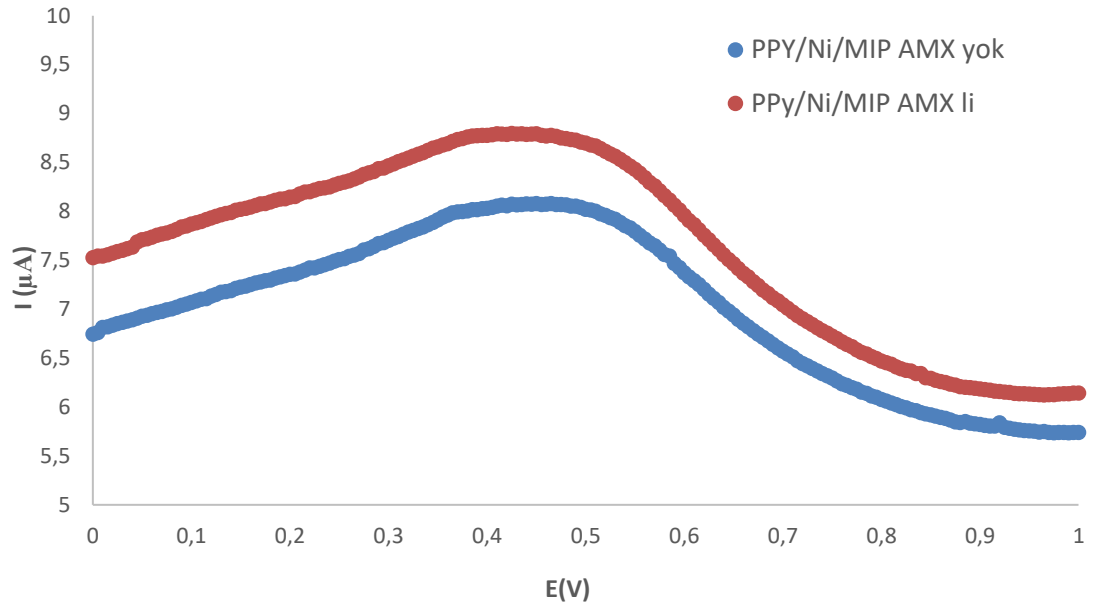
4.2.3. Elektrokimyasal Çalışmalar

PPy, PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cu-MIP ile -0,6 ile 0,9 volt aralığında 3 döngü 100 mV/s tarama hızında CV alınarak modifiye edilen GCE ile alınan CV'lerin ilk döngüleri karşılaştırma yapmak üzere kendi aralarında karşılaştırılmıştır (Şekil 4.18). Bu potansiyel aralığında Cu metaline yükseltgenme ve indirgenme pikleri bulunduran PPy/Cu-MIP diğerlerinden farklı bir CV sergilemiştir.



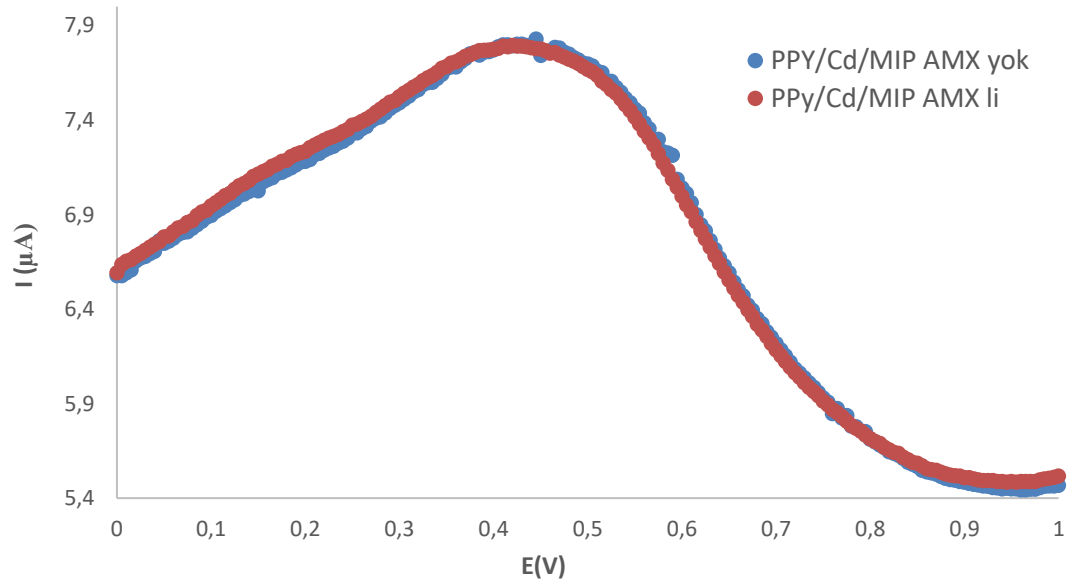
Şekil 4.18. PPy-MIP, PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cu-MIP için CV eğrileri (1.döngüler)

Modifiye edilen GCE elektrotlar AMX sensörü olarak kullanılmak üzere denenmiş ve PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cu-MIP için sırasıyla Şekil 4.19, Şekil 4.20 ve Şekil 4.21'de NIP formları (AMX yokken) ile karşılaştırılarak verilmiştir. PPy/Ni-MIP ve PPy/Ni-NIP sensörlerinin DPV'leri alınmış ve AMX varlığında ve yokluğunda elde edilen eğrilerde belirgin bir fark gözlenmemiştir.



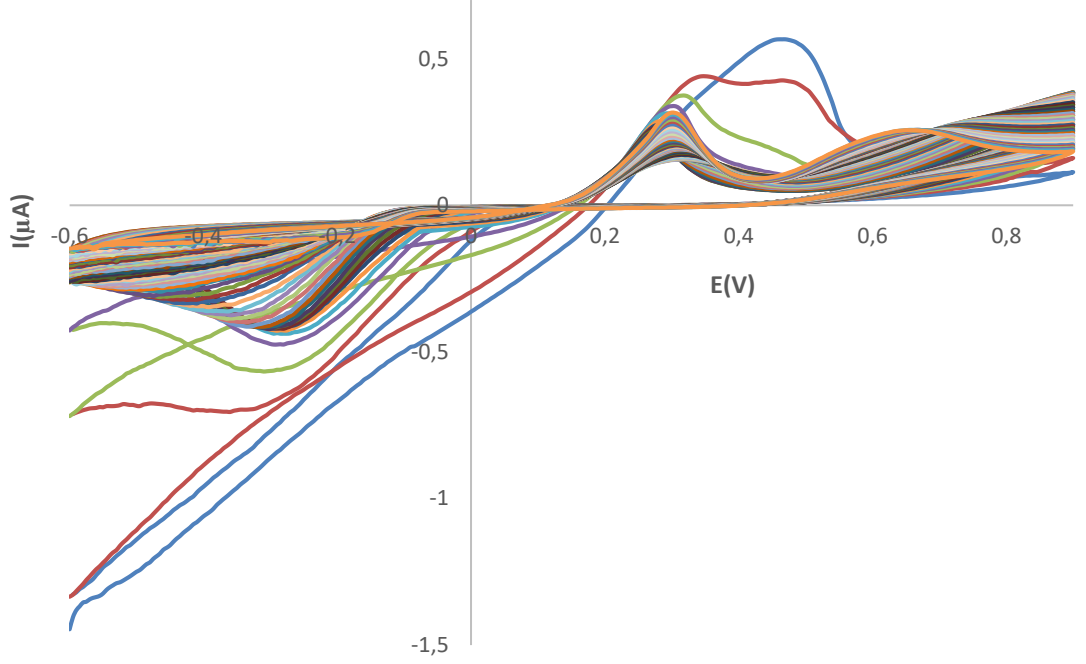
Şekil 4.19. PPY/Ni-MIP ve PPY/Ni-NIP sensörlerinin AMX'e karşı DPV eğrilerinin karşılaştırılması

Şekilde 4.20'da PPY/Cd-MIP ve PPY/Cd-NIP sensörlerinin DPV'leri alınmış ve AMX varlığında ve yokluğunda elde edilen eğrilerde belirgin bir fark gözlenmemiştir.

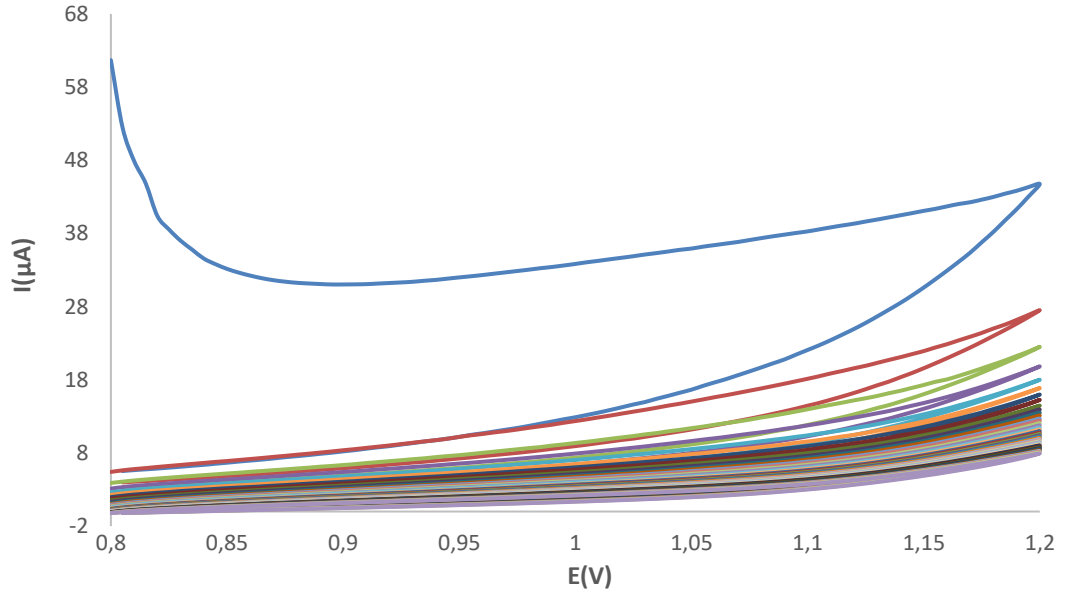


Şekil 4.20. PPY/Cd-MIP ve PPY/Cd-NIP sensörlerinin AMX'e karşı DPV eğrilerinin karşılaştırılması

PPy/Cu-MIP sensöründe bakıra ait 0,34 voltta belirgin bir pik görülmektedir ayrıca 0,45 voltta AMX cevabına atfedilen oksidasyon piki de görülmektedir (Şekil 4.21a). Bu nedenle bundan sonraki çalışmalarda metal olarak Cu kullanılmasına karar verilmiştir. Şekil 4.21b’de ise PPy/Cu-MIP sensörünün NaOH muamelesine ait CV gösterilmiştir.



(a)

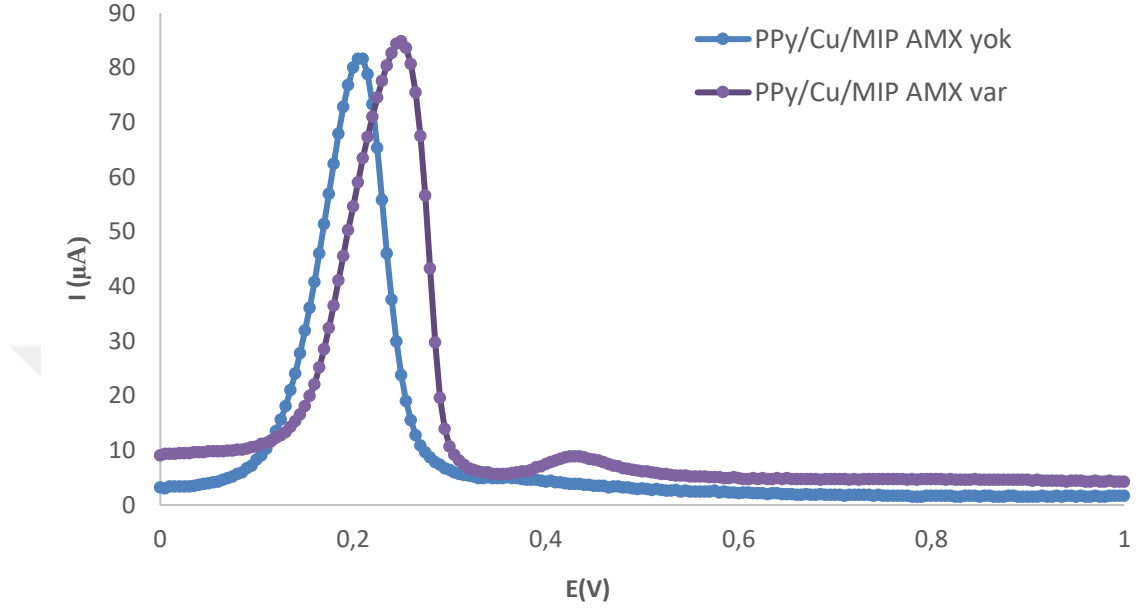


(b)

Şekil 4.21. PPy/Cu-MIP için kaplama CV eğrileri (a), PPy/Cu-MIP NaOH muamelesi

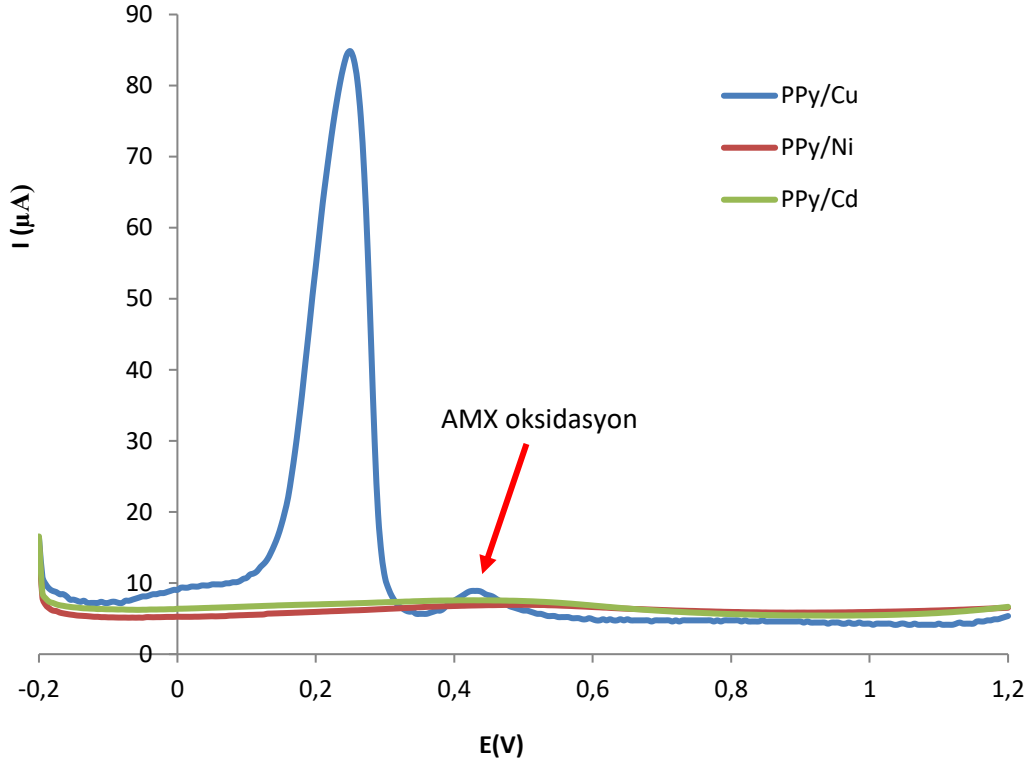
(b)

Şekil 4.22, PPy/Cu-MIP sensörünün AMX varlığında ve yokluğunda alınmış olan DPV eğrilerini göstermektedir. 0,45 V'da AMX'e ait pik belirgin bir şekilde görülmektedir.



Şekil 4.22. PPy/Cu-MIP ve PPy/Cu-NIP sensörlerinin AMX'e karşı DPV eğrilerinin karşılaştırılması

Her üç kompozitle modifiye edilmiş MIP sensörlerinin AMX'e karşı vermiş oldukları DPV cevap eğrileri Şekil 4.23'de verilmiştir. Görüldüğü üzere diğer kompozitlerle kıyaslandığında PPy/Cu-MIP sensörü 0,45 V'da AMX'e karşı belirgin bir cevap vermektedir.

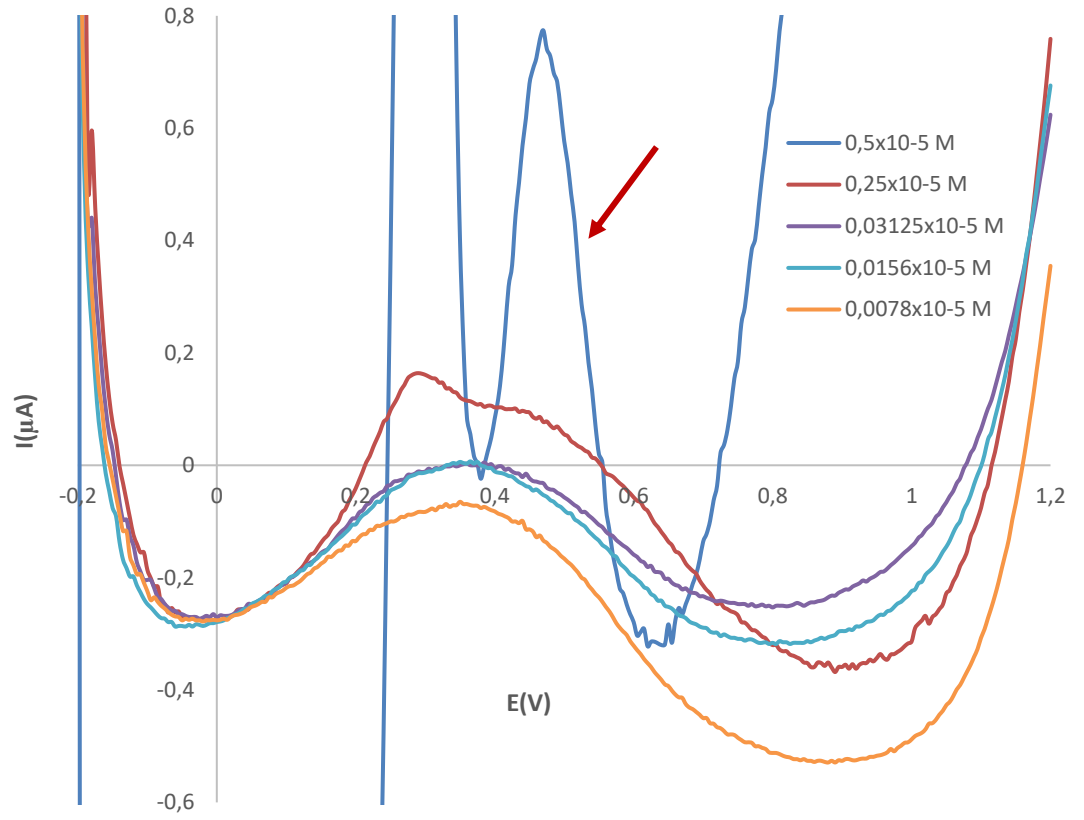


Şekil 4.23. PPy/Ni-MIP, PPy/Cd-MIP ve PPy/Cd-MIP için AMX'e karşı karşılaştırmalı DPV eğrileri

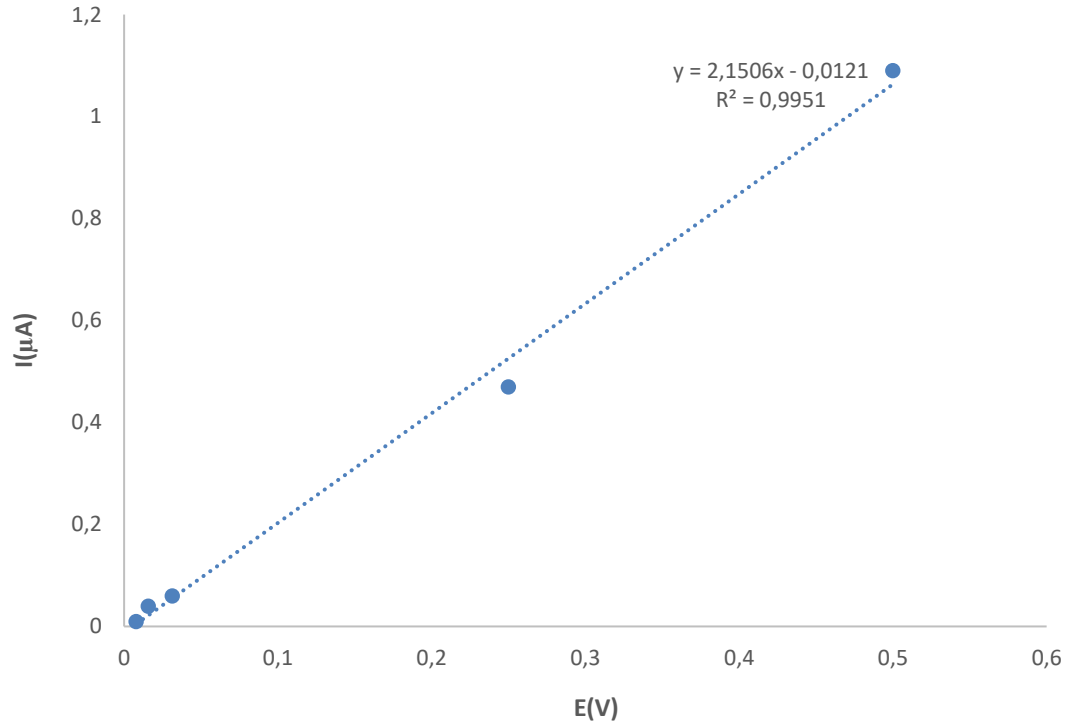
4.2.4. PPy/Cu-MIP Sensör Sonuçları

PPy/Cu-MIP sentezlendikten sonra polimer matris içindeki AMX'i uzaklaştırmak üzere 0,05 M NaOH çözeltisinde 0,8 ile 1,2 volt aralığında, 100 mV/s tarama hızında 40 döngü ile CV si alınmıştır (Şekil 4.21b). Eğrilerin maksimum akım değerleri 0'a yaklaştığında AMX in elektrot yüzeyinden uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır. CV akımlarındaki dramatik üstel azalma (şablon boşatma işlemi sırasında) kolaylıkla fark edilmektedir. 1. döngüden 9'a kadar gerçekleşen yıkama döngüsü, bilinen karakteristik PPy'e işaret etmektedir.

Daha sonra akım değerleri süre boyunca sıfırda sabit kalma eğilimi göstermiştir. Bu aşamadan sonra AMX çözeltisinde bekletilen PPy/Cu-MIP daha sonra H₂SO₄ çözeltisine alınarak farklı derişim değerlerindeki AMX çözeltilerine karşı DPV eğrileri kaydedilmiştir (Şekil 4.24). Elde edilen akım değerleri derişime karşı grafiğe geçirilerek sonuçlar değerlendirilmiştir (Şekil 4.25).



Şekil 4.24. PPy/Cu-MIP sensörü ile elde edilmiş AMX'e karşı DPV eğrileri



Şekil 4.25. PPy/Cu-MIP sensörü ile elde edilmiş AMX kalibrasyon grafiği

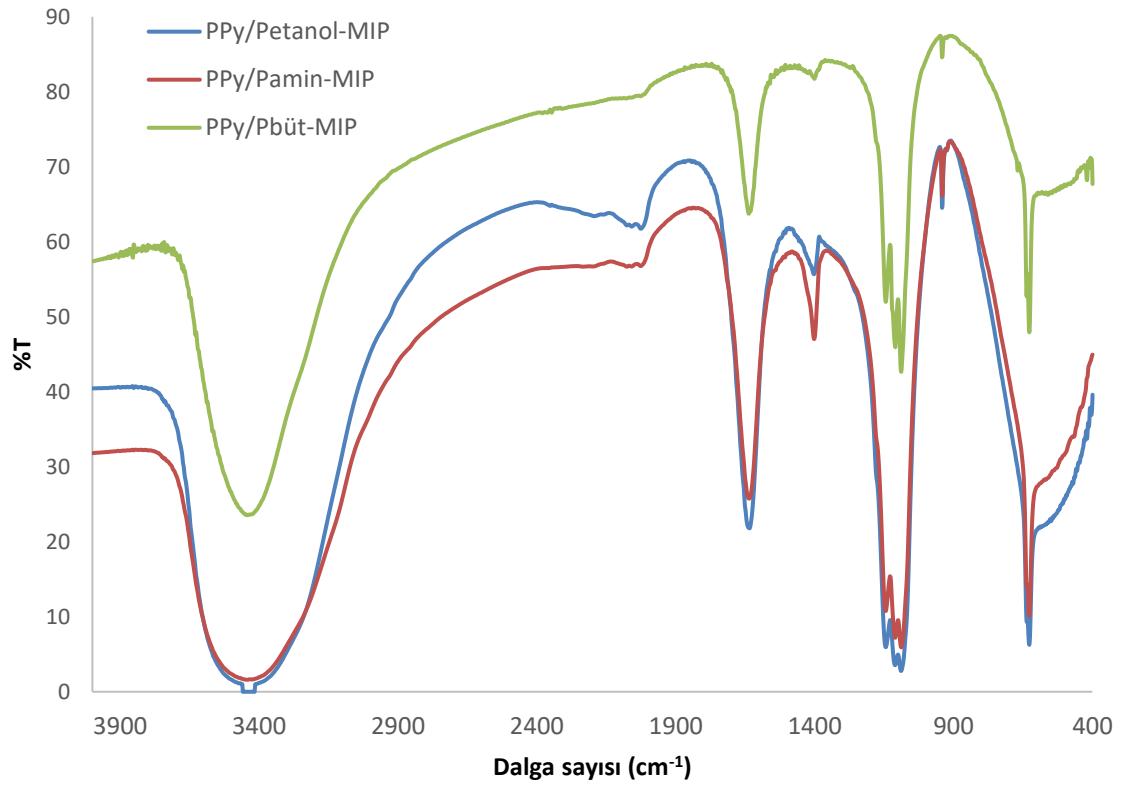
Şekilde görüldüğü gibi $R^2=0,9951$ değeri hesaplanmıştır ve farklı derişimlerde bu değerin 1'e yaklaştığı gösterilmiştir. Şekilde noktalarda sapma olmadığı ve doğrusal bir düzlem üzerinde olduğu görülmektedir. Elektrodun cevap süresi 4-5 s'dir. PPy/Cu-MIP elektrodun lineer çalışma aralığının tepe noktası 5 μM olarak bulunmuştur. Lineer çalışma aralığı ise (0,078-5) μM arasındadır. Hesaplanan tayin limiti 56 nM, hassasiyet ise 685 $\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ 'dir.

4.3. Kopolimer Sonuçları

4.3.1. PPy/Petanol-MIP, PPy/Pamin-MIP ve PPy/Pbüt-MIP'in FTIR Sonuçları

Şekil 4.26. PPy/Petanol-MIP, PPy/Pamin-MIP ve PPy/Pbüt-MIP'in FTIR spektrumlarını göstermektedir. Bütün spektrumlarda PPy, türevleri ve AMX'e ait karakteristik bantlar farklı şiddetlerde elde edilmiştir. 3200 cm^{-1} ve 3500 cm^{-1} aralığında görülen geniş ve şiddetli bantlar AMX'in fenol halkasındaki O-H ve karboksilik gruplara atfedilmektedir. Yine pirol türevlerinde bulunan fonksiyonel gruplar da bu bölgede şiddetli bantlar vermektedir. Aynı aralığa, AMX'in birincil amini ve ikincil amidinin N-H gerilmesi de düşmektedir (Min vd., 2020).

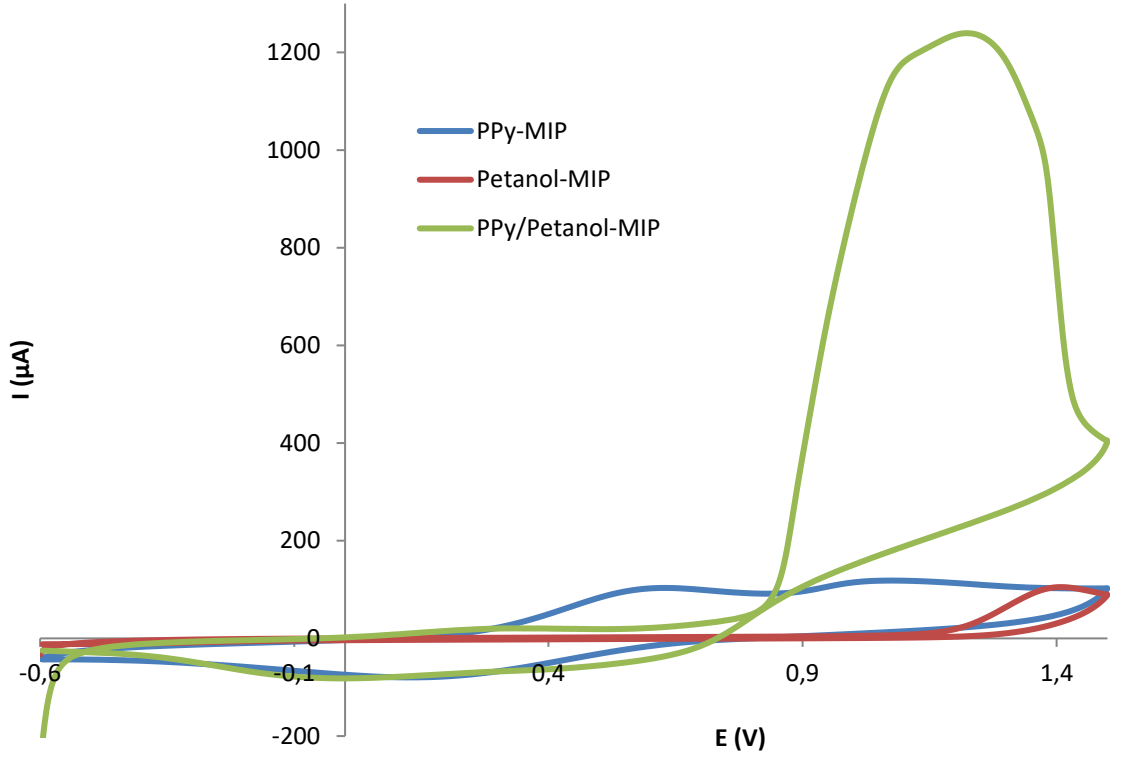
1637 cm^{-1} civarında görülen şiddetli bant ise AMX'e ait ikincil amidin C=O gerilmesidir. Yine 1400 cm^{-1} civarında görülen bant AMX'e ait aromatik halkanın C=C gerilimi ve ikincil aminin N-H eğilmesine ait bantlardır (Müller vd., 2011). Bu bant aynı zamanda pirol halkasının C-H ve C-N bağlarına ait düzlem deformasyon modlarını da işaret etmektedir. Kopolimerlerde 1143 cm^{-1} dalga sayısındaki pik C-N gerilme titreşimine 1087 cm^{-1} dalga sayısındaki pik ise =C-H gerilme titreşimlerine aittir (Cheng ve diğ., 2008). Yine 1109 cm^{-1} de bütün polimerler için gözlenen keskin pikler polimerlerin 0,1 M HCl ortamında protonasyonu sırasında ve LiClO_4 elektroliti varlığında dopant anyonlardan (Cl^- ve/veya ClO_4^-) kaynaklanan düzlem içi deformasyon titreşimine ait banttır (Kulkarni vd., 2005). Pirol halkasına ait C-H düzlem dışı deformasyon titreşim 941 cm^{-1} ' de maksimum vermiştir. Sırasıyla, 636 cm^{-1} ve 626 cm^{-1} civarında gözlenen bantlar ise C-C düzlem dışı halka deformasyonu ve N-H düzlem dışı titreşimlerine atfedilmektedir.



Şekil 4.26. PPy/Petanol-MIP, PPy/Pamin-MIP ve PPy/Pbüt-MIP'in FTIR spektrumları

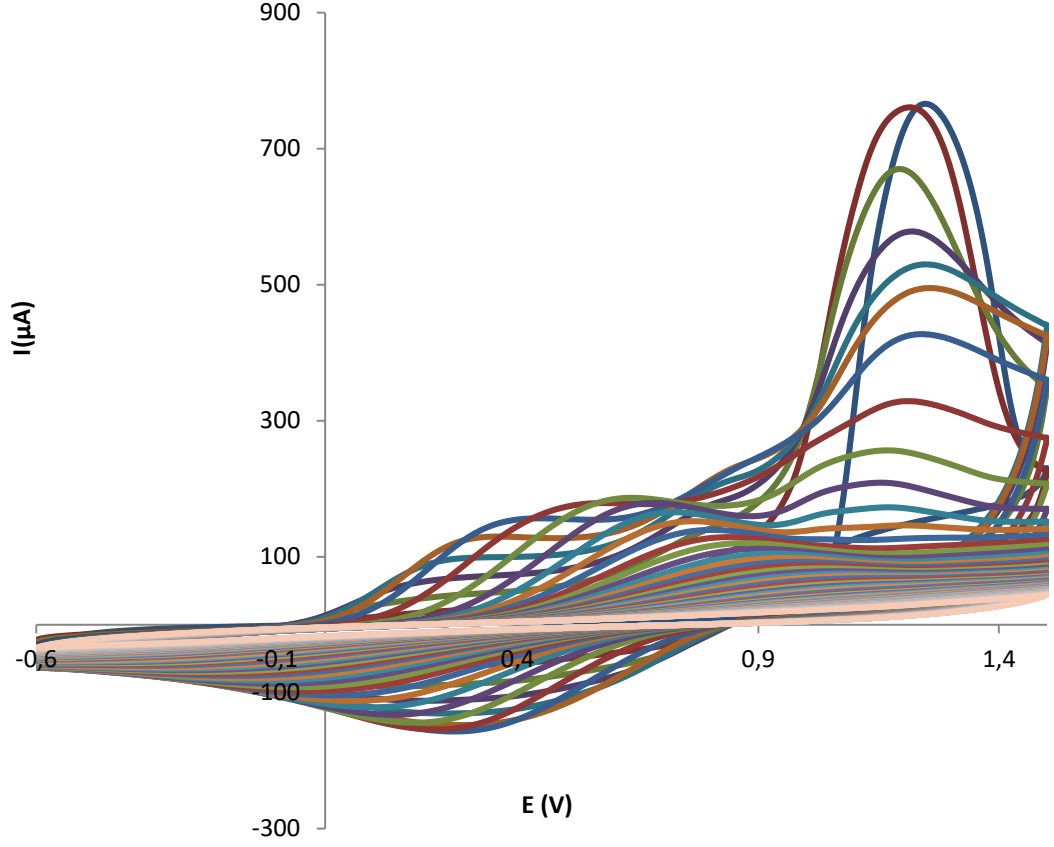
4.3.2. PPy/Petanol-MIP Sensörünün Elektrokimyasal Karakterizasyon Sonuçları

PPy-MIP, PPy/Petanol-MIP ve PPy/Petanol-MIP sensörünün -0,6 ile 1,5 volt aralığında 100mV/s tarama hızında döngüsel voltametri de 1. döngüleri karşılaştırılmıştır (Şekil 4.27). Her üç polimerin de CV'lerinin birbirlerinden belirgin bir şekilde farklı olduğu görülmektedir. PPy ve PEtanol biraraya gelince elektrokimyasal olarak daha aktif bir yapının ortaya çıktığı söylenebilir. CV lerin karakteristiğine bakıldığında ise türev polimerin, kopolimer yapısını etkilediği ve kopolimerin her iki polimerin yükseltgenme potansiyelinin ortasında bir değerde (0,8 V) yükseltgenmeye başladığı söylenebilir.



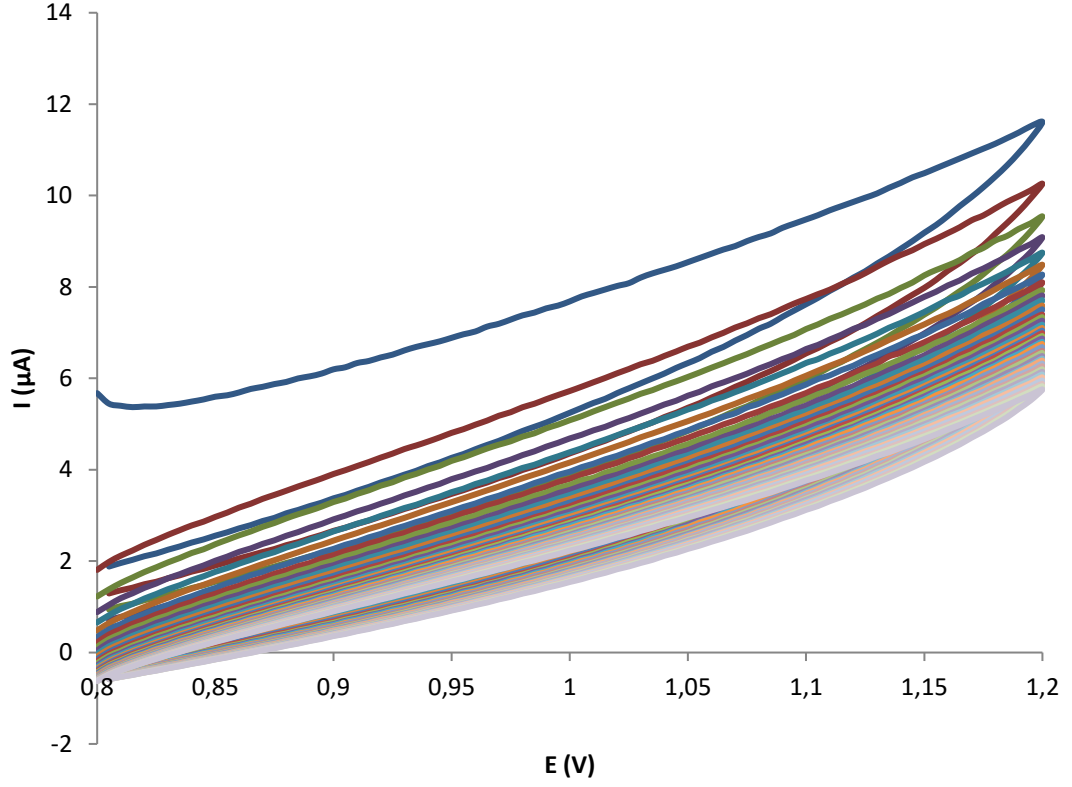
Şekil 4.27. PPy-MIP, PPy/Petanol-MIP ve PPy/Petanol-MIP sensörünün 1. döngülerinin karşılaştırılması

PPy/Petanol kopolimerinin -0,6-1,5 V aralığında 100 mV/s tarama hızında 60 döngüde CV'si alınmıştır (Şekil 4.28). Akım değerlerinin 3. CV den düşmeye başladığı görülmektedir. Elde edilen CV oluşan yapının çok da kararlı olmadığı şeklinde değerlendirilebilir.



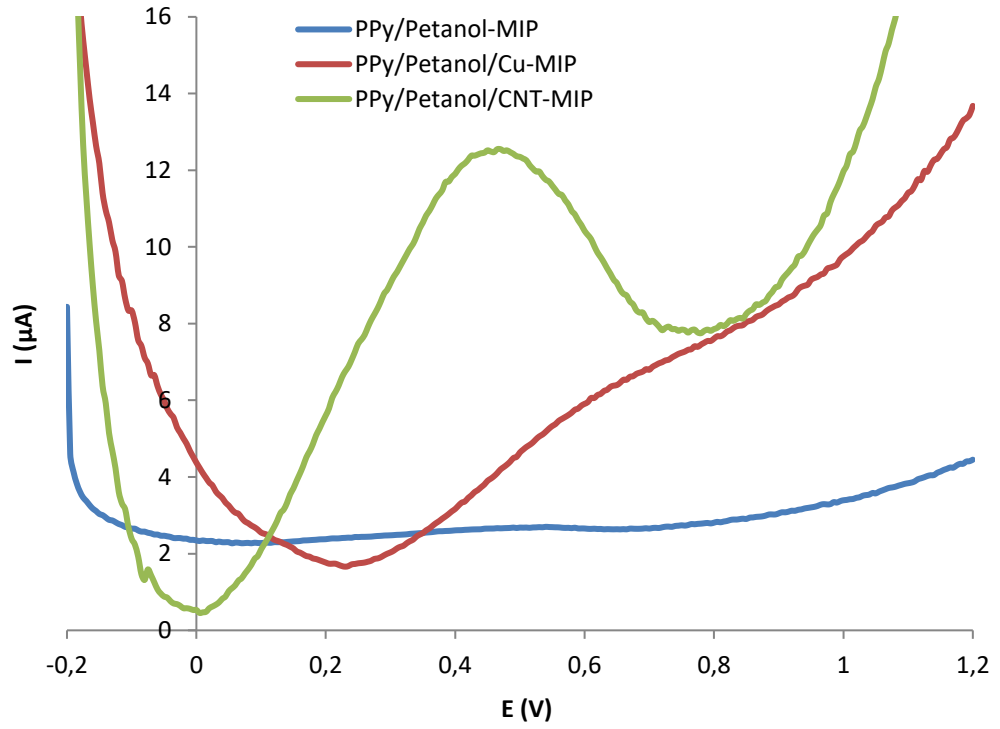
Şekil 4.28. PPy/Petanol-MIP sensörünün kaplama CV'si

0,05 M NaOH çözeltisinde AMX'i uzaklaştırmak için 0,8 ile 1,2 volt aralığında 5 mV'da 100 mV/s tarama hızında 40 döngüde CV' si alınmıştır. Şekil 4.29'dan görüldüğü gibi eğrilerin maksimum akım değerlerindeki değişim 0'a yaklaştığında AMX in elektrot yüzeyinden uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4.29. PPy/Petanol-MIP'ın NaOH ile muamelesi

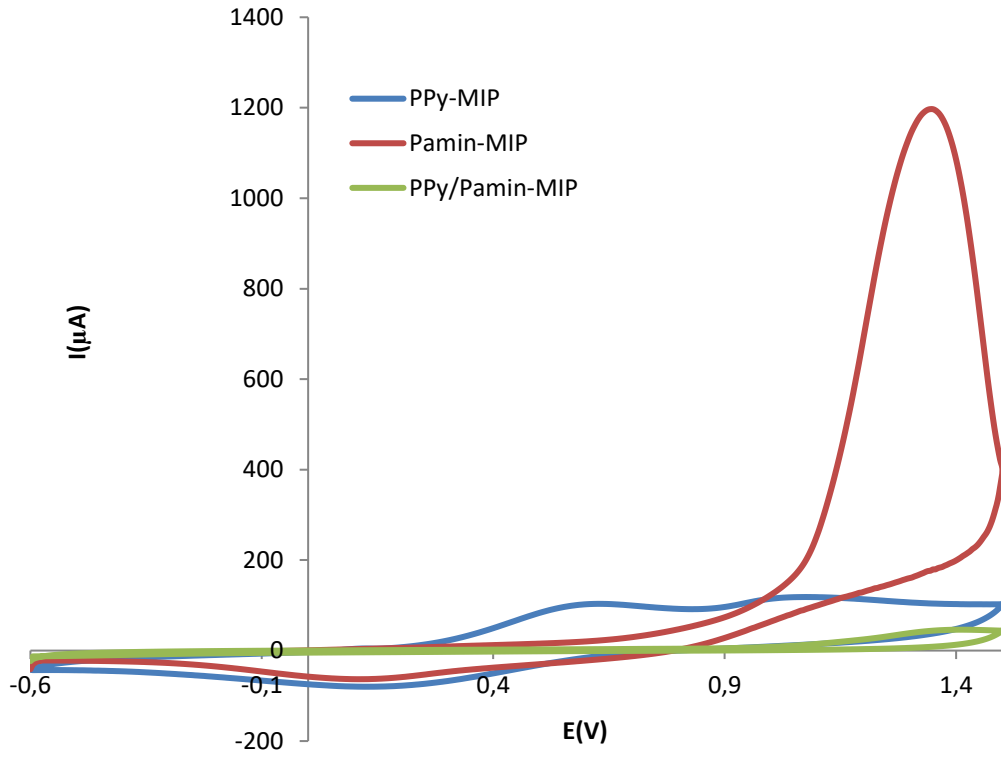
PPy/Petanol, PPy/Petanol/Cu, PPy/Petanol/CNT -0,2 ile 1,2 volt aralığında 100 mV/s tarama hızında 50 mV/s puls yüksekliğinde 20 ms puls süresinde H₂SO₄ (0,1 M) çözeltisinde DPV eğrileri karşılaştırılmıştır (Şekil 4.30). Şekilde görüldüğü gibi en yüksek cevabı PPy/Petanol/CNT'de görülmektedir. PPy/Petanol/Cu ise akım değeri PPy/Petanol/CNT'ye göre daha düşük PPy/Petanol'e göre ise akım değeri daha yüksek görülmüştür.



Şekil 4.30. PPY/Petanol-MIP, PPY/Petanol/Cu-MIP ve PPY/Petanol/CNT-MIP'in AMX'e karşı karşılaştırmalı DPV cevap eğrileri

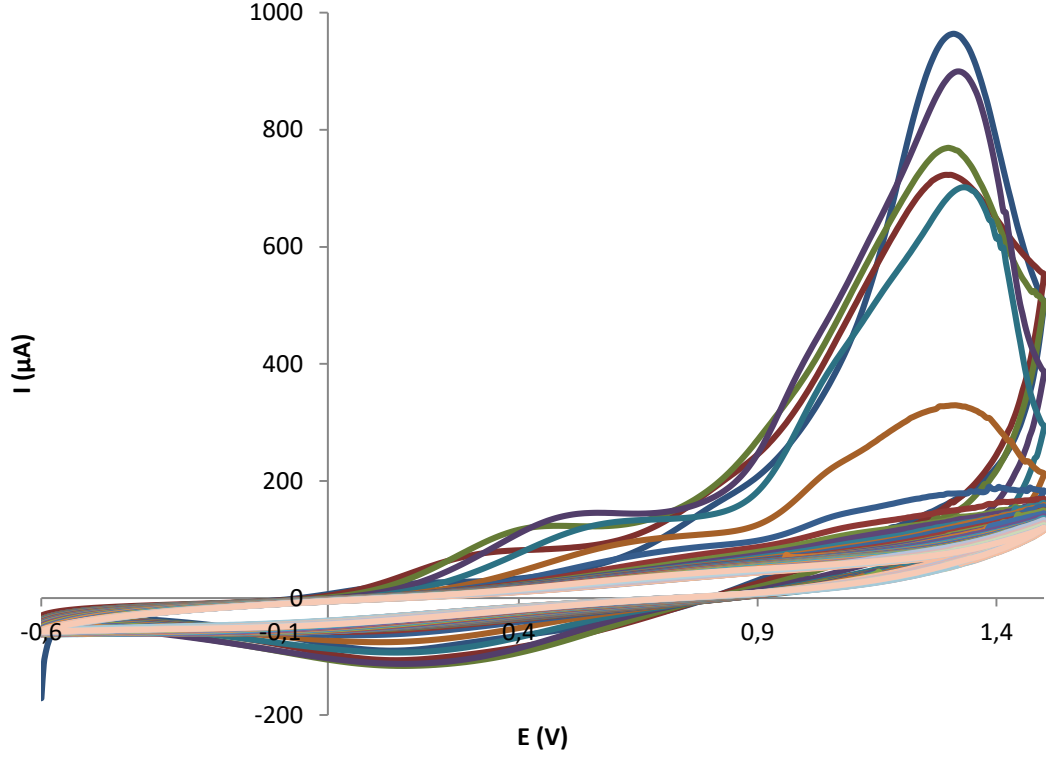
4.3.3. PPY/Pamin-MIP Sensörünün Elektrokimyasal Karakterizasyon Sonuçları

Şekil 4.31'de PPY-MIP, Pamin-MIP ve PPY/Pamin-MIP polimerlerin -0,6 ile 1,5 volt aralığında 100 mV/s aralığında döngüsel voltametri 1. döngüleri karşılaştırılmıştır. Her üç polimerin de CV'lerinin birbirlerinden belirgin bir şekilde farklı olduğu görülmektedir. PPY/Petanol-MIP'de olduğu gibi PPY ve Pamin biraraya gelince elektrokimyasal olarak daha aktif bir yapının ortaya çıktığı söylenebilir. CV lerin karakteristiğine bakıldığında ise türev polimerin, kopolimer yapısını etkilediği ve kopolimerin her iki polimerin yükseltgenme potansiyelinin ortasında bir değerde (0,93 V) yükseltgenmeye başladığı söylenebilir.



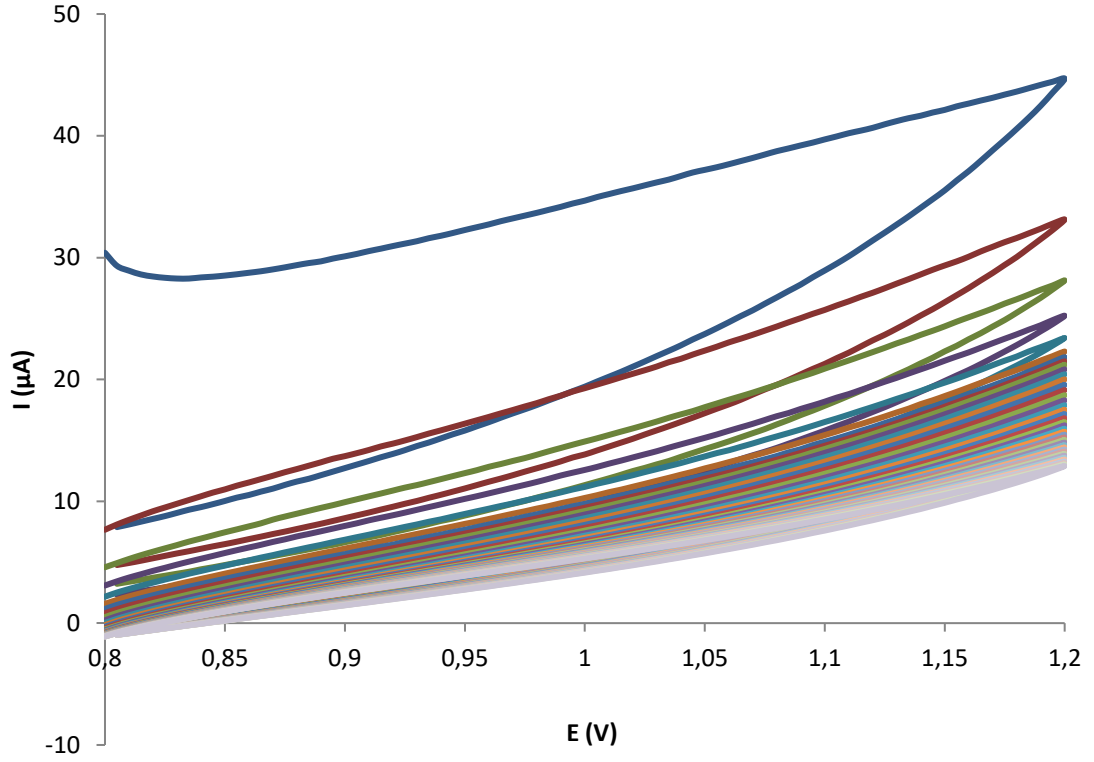
Şekil 4.31. PPy-MIP, Pamin-MIP ve PPy/Pamin-MIP sensörünün 1. döngülerinin karşılaştırılması

PPy/Petanol-MIP'ın -0,6-1,5 V aralığında 100 mV/s tarama hızında 60 döngüde CV'si alınmıştır (Şekil 4.32). Akım değerlerinin 5. CV den düşmeye başladığı görülmektedir. Elde edilen CV oluşan yapının çok da kararlı olmadığı şeklinde değerlendirilebilir.



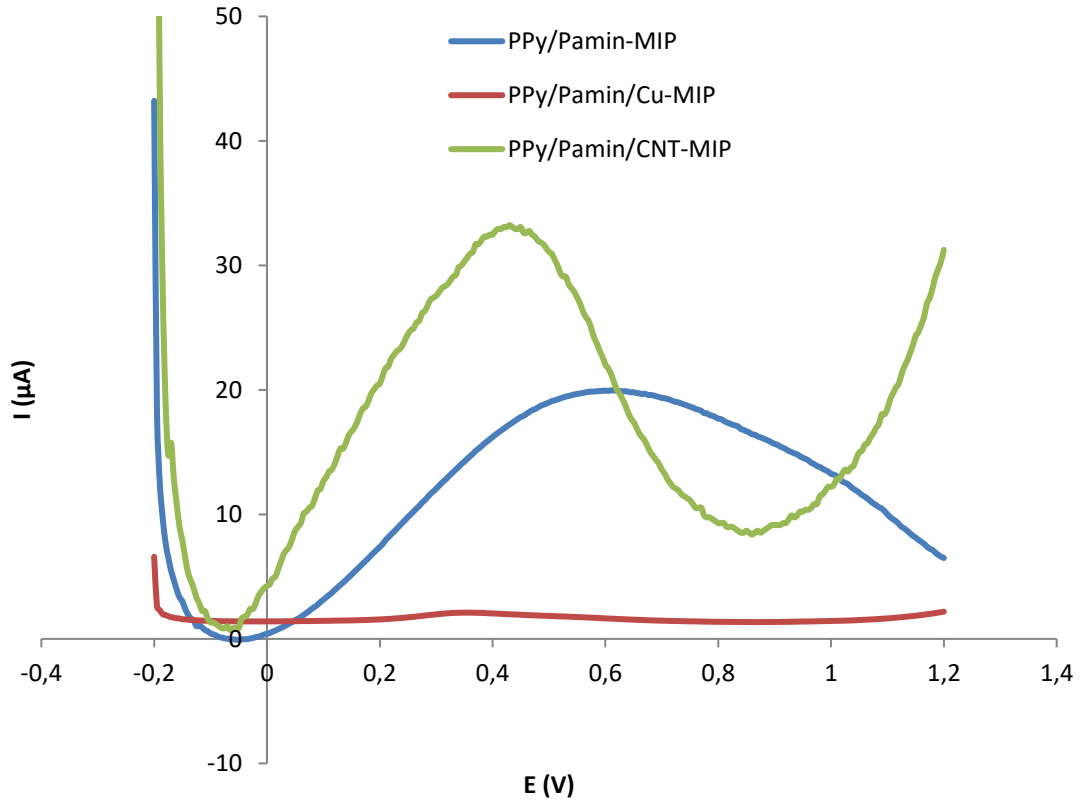
Şekil 4.32. PPy/Pamin-MIP'in kaplama CV'si

Yapıya baskılanan AMX'i uzaklaştırmak için 0.05 M NaOH çözeltisinde 0,8 ile 1,2 volt aralığında 5 mV'da 100 mV/s tarama hızında 40 döngüde PPy/Pamin-MIP'in CV' si alınmıştır. Şekil 4.33'dan görüldüğü gibi eğrilerin maksimum akım değerlerindeki değişim 0'a yaklaştığında AMX in elektrot yüzeyinden uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4.33. PPy/Pamin-MIP'ın NaOH ile muamelesi

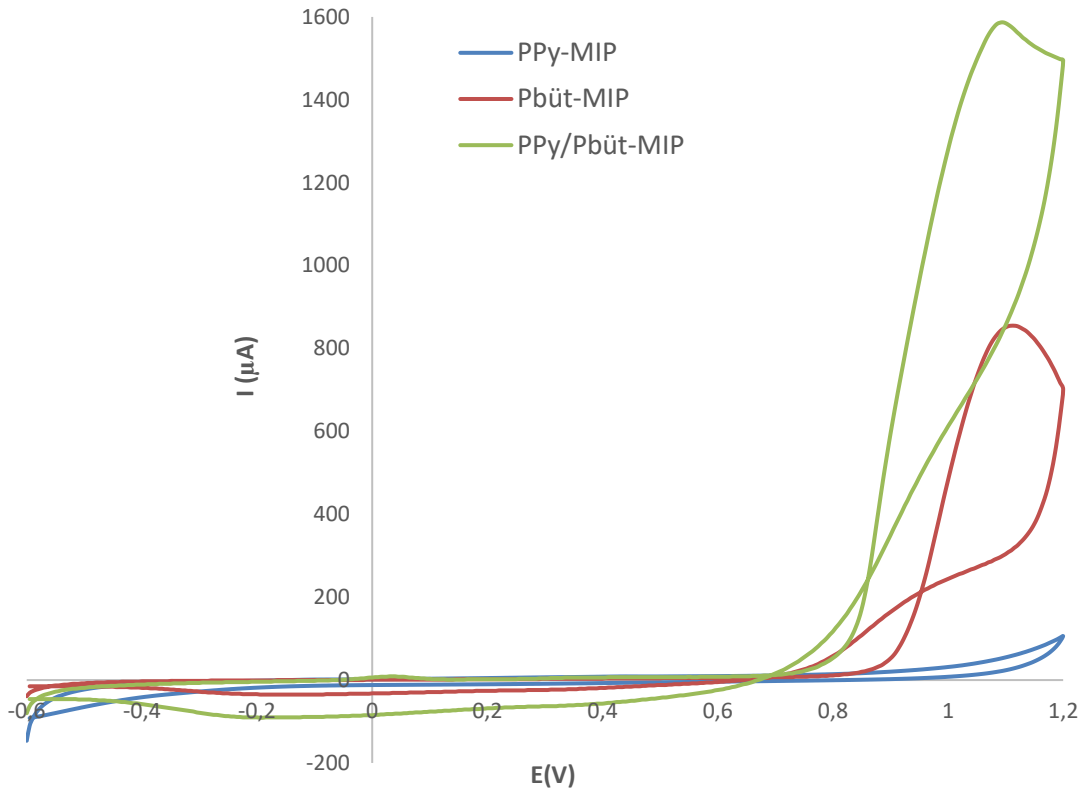
PPy/Pamin-MIP, PPy/Pamin/Cu-MIP, PPy/Pamin/CNT-MIP -0,2 ile 1,2 volt aralığında 100 mV/s tarama hızında 50 mV/s puls yüksekliğinde 20 ms puls süresinde H_2SO_4 (0,1 M) çözeltisinde DPV eğrileri karşılaştırılmıştır. Şekil 4.34'de de görüldüğü gibi en yüksek cevabın PPy/Pamin/CNT'de olduğu görülmektedir.



Şekil 4.34. PPy/Pamin-MIP, PPy/Pamin/Cu-MIP, PPy/Pamin/CNT-MIP karşılaştırmalı DPV cevap eğrileri

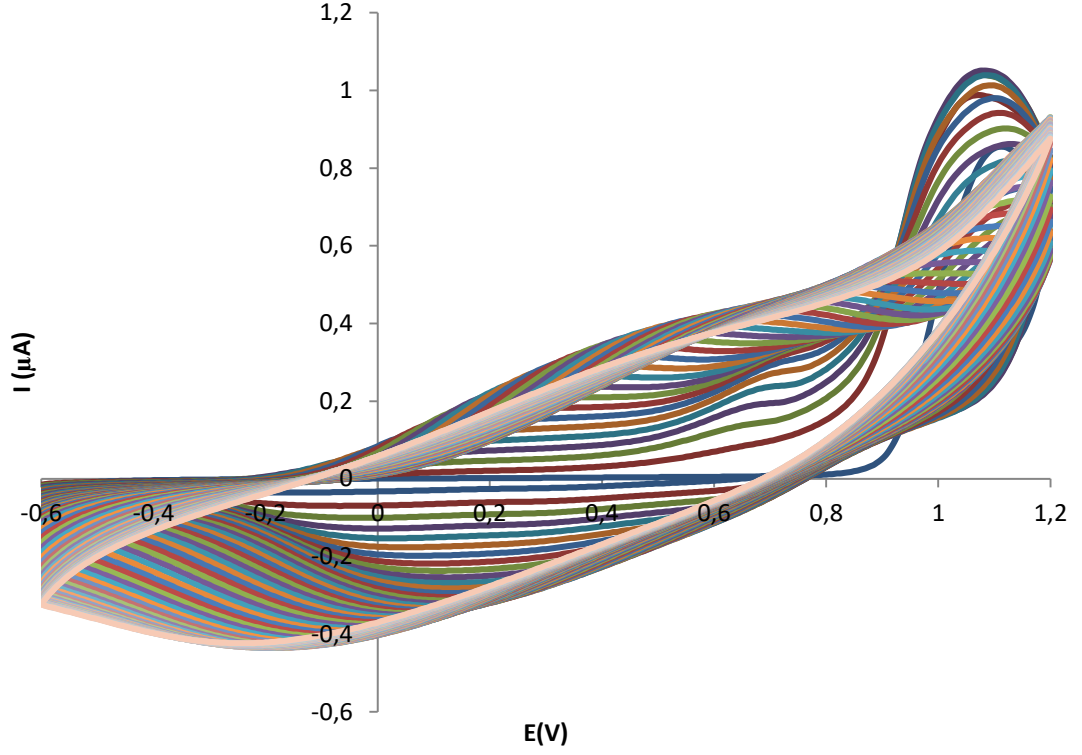
4.3.4. PPy/Pbüt-MIP Sensörünün Elektrokimyasal Karakterizasyon Sonuçları

Şekil 4.35’de görüldüğü gibi PPy-MIP, Pbüt-MIP ve PPy/Pbüt-MIP polimerlerin -0,6 ile 1,2 volt aralığında 100 mV/s aralığında döngüsel voltametri 1. döngüleri karşılaştırılmıştır. PPy/Pbüt-MIP ve Pbüt-MIP birbirine benzer CV’ler göstermiştir. Ancak PPy/Pbüt-MIP, Pbüt-MIP’e göre elektrokimyasal olarak daha aktif davranmış ve daha yüksek akım değerlerinde kaplama gerçekleşmiştir. CV lerin karakteristiğine bakıldığında ise türev polimerin, kopolimer yapısını oldukça fazla etkilediği pik şeklininden anlaşılmaktadır. Kopolimerin, hemen hemen Pbüt-MIP ile aynı potansiyelde yükseltgenmeye başladığı söylenebilir (0,75 V).



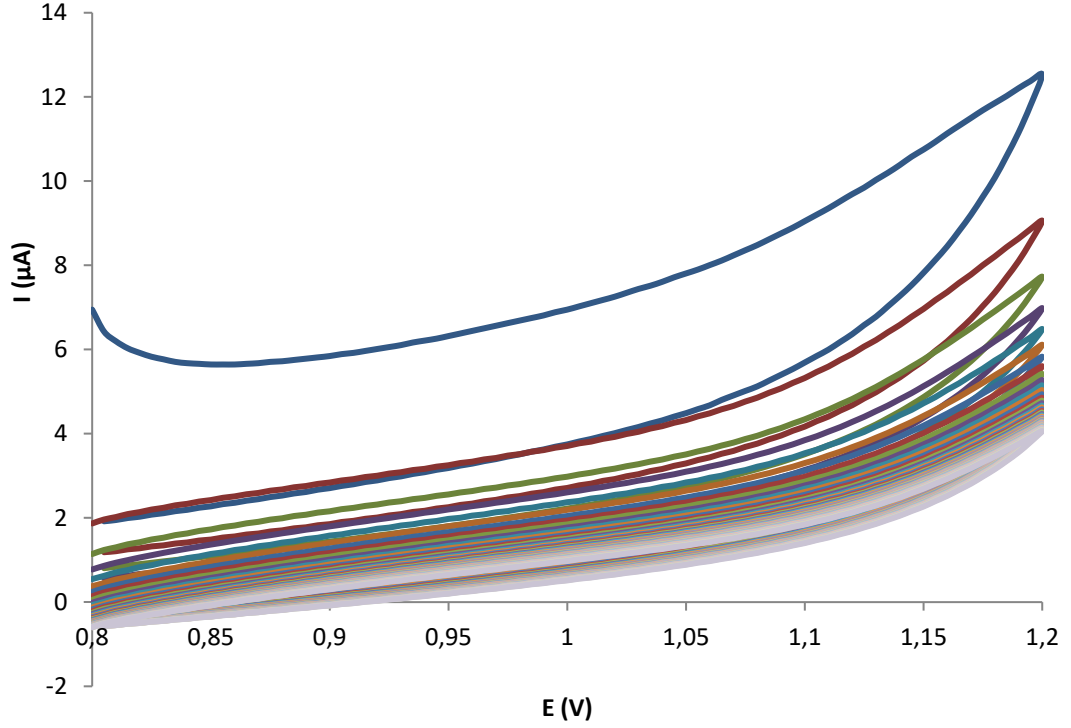
Şekil 4.35. PPy-MIP, Pbüt-MIP ve PPy/Pbüt-MIP sensörünün 1. döngülerinin karşılaştırılması

PPy/Pbüt-MIP'in -0.6-1.2 V aralığında 100 mV/s tarama hızında 60 döngüde CV'si alınmıştır (Şekil 4.36). Maksimum akım değerlerinin 13. CV den düşmeye başladığı ancak polipirolün yükseltgendiği 0,52 V'dan başlayarak Pbüt'ün yükseltgenmeye başladığı 0,75 V'lara kadar tekrar artmaya başladığı görülmektedir. Ancak 48. döngüden sonra yeniden akım azalması az da olsa başlamış ve 60. döngünün sonuna kadar devam etmiştir. Bununla birlikte elde edilen CV profili yapının diğer kopolimerlerden farklı olarak daha kararlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.36. PPy/Pbüt-MIP sensörünün kaplama CV'si

Yapıya baskılanan AMX'i uzaklaştırmak için 0.05 M NaOH çözeltisinde 0,8 ile 1,2 volt aralığında 5 mV'da 100 mV/s tarama hızında 40 döngüde PPy/Pbüt-MIP'ın CV' si alınmıştır. Şekil 4.37'den görüldüğü gibi eğrilerin maksimum akım değerlerindeki değişim 0'a yaklaştığında AMX in elektrot yüzeyinden uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır. PPy/Pbüt-MIP'ın diğer kopolimerlerden farklı olarak daha düşük bir akım değerine kadar AMX'i uzaklaştırdığı anlaşılmaktadır. Bu aşamadan sonra PPy/Pbüt-MIP'ın Cu ve CNT ile kompozitleri hazırlanarak karakterizasyonları yapılmış ve sensör özellikleri karşılaştırılmıştır.



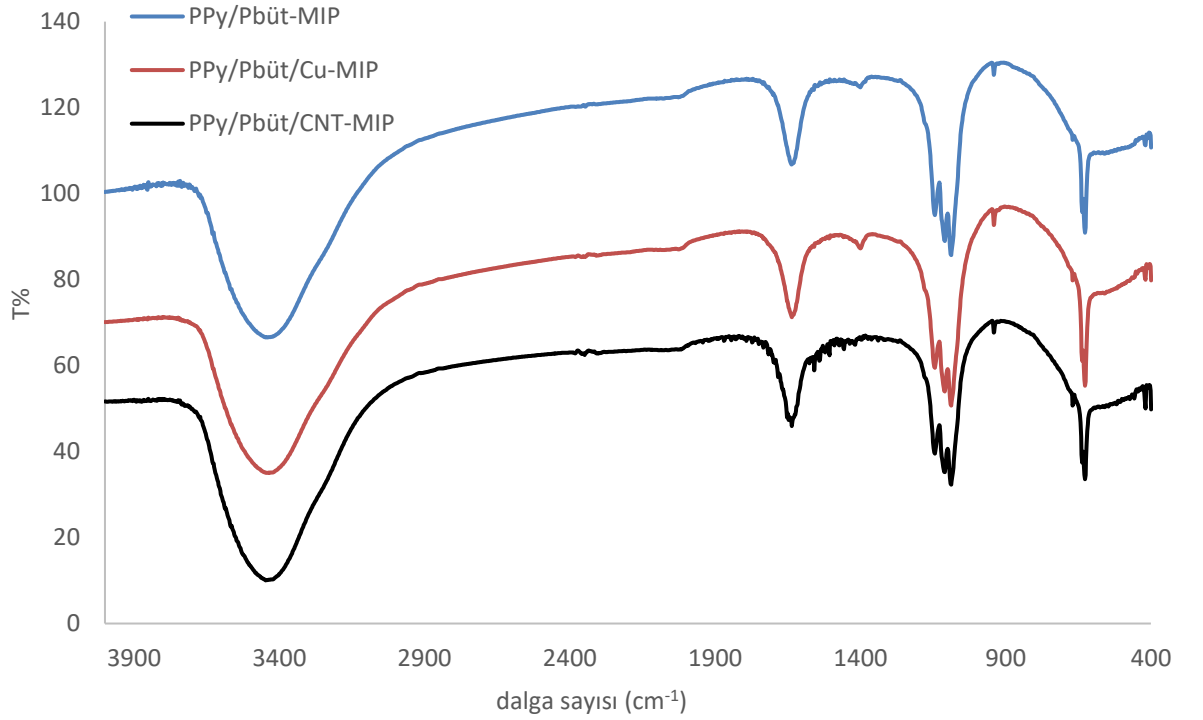
Şekil 4.37. PPY/Pbüt-MIP'ın NaOH ile muamelesi

4.3.5. PPY/PBüt-MIP ve kompozitlerinin (PPY/PBüt/Cu-MIP ve PPY/PBüt/CNT-MIP) Karakterizasyon Sonuçları

4.3.5.1. PPY/Pbüt-MIP, PPY/Pbüt/Cu-MIP ve PPY/Pbüt/CNT-MIP'ın FTIR Sonuçları

Şekil 4.38. PPY/Pbüt-MIP, PPY/Pbüt/Cu-MIP ve PPY/Pbüt/CNT-MIP'ın FTIR spektrumlarını göstermektedir. Bütün spektrumlarda AMX'e ait karakteristik bantlar hemen hemen aynı şiddette görülmektedir. 3200 cm^{-1} ve 3500 cm^{-1} aralığında görülen geniş ve şiddetli bantlar AMX'in fenol halkasındaki O-H ve karboksilik gruplara atfedilmektedir. Aynı aralıkta, AMX'in birincil amini ve ikincil amidinin N-H gerilmesi de titreşim yapmaktadır (Min vd., 2020). 1635 cm^{-1} civarında görülen şiddetli bantlar ise AMX'e ait ikincil amidin C=O gerilmesidir. Yine $1396\text{--}1417\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülen zayıf bantlar AMX'e ait aromatik halkanın C=C gerilimi ve ikincil aminin N-H eğilmesine ait bantlardır (Müller vd., 2011). Bu bantlar aynı zamanda pirol halkasının C-H ve C-N bağlarına ait düzlem deformasyon modlarını da işaret etmektedir. Polimerlerde 1143 cm^{-1} dalga sayısındaki pik C-N gerilme titreşimine 1085 cm^{-1} dalga sayısındaki pik ise =C-H gerilme titreşimlerine aittir (Cheng vd., 2008). Aynı bölgede 1110 cm^{-1} de bütün polimerler için gözlenen keskin pikler polimerlerin

0,1 M HCl ortamında protonasyonu sırasında ve LiClO₄ elektroliti varlığında dopant anyonlardan (Cl⁻ ve/veya ClO₄⁻) kaynaklanan düzlem içi deformasyon titreşimine ait banttır (Kulkarni vd., 2005). Pirol halkasına ait C-H düzlem dışı deformasyon titreşim 941 cm⁻¹'de maksimum vermiştir. 626 cm⁻¹ civarında gözlenen bantlar ise C-C düzlem dışı halka deformasyonu ve N-H düzlem dışı titreşimlerine atfedilmektedir. Spektrumların benzer olması Cu ve CNT'nin PPy/PBüt ile homojen bir şekilde kaplandığını destekler niteliktedir.

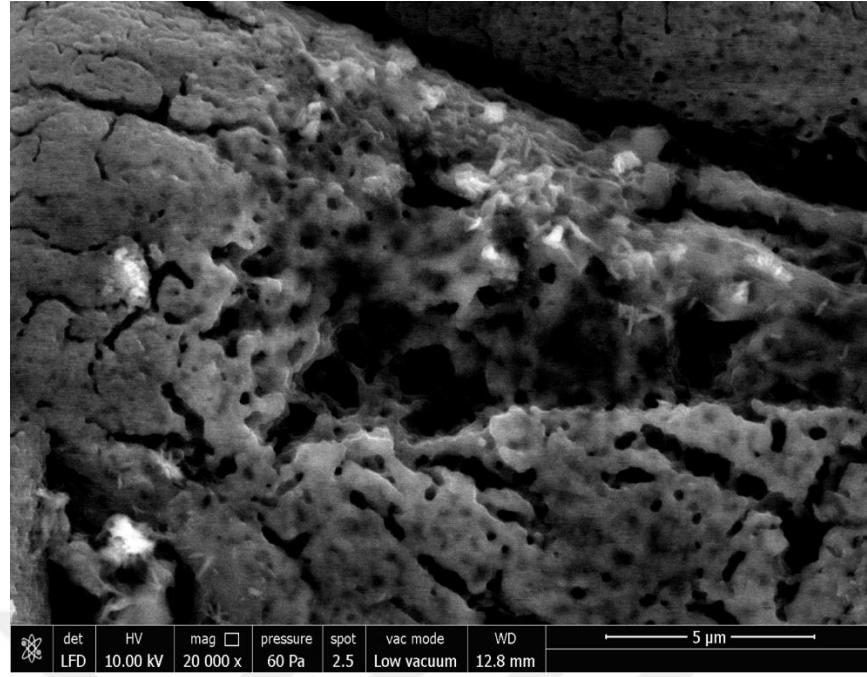


Şekil 4.38. PPy/Pbüt-MIP, PPy/Pbüt/Cu-MIP ve PPy/Pbüt/CNT-MIP'in FTIR spektrumları

4.3.5.2. PPy/Pbüt-MIP, PPy/Pbüt/Cu-MIP ve PPy/Pbüt/CNT-MIP'in SEM-EDS Sonuçları

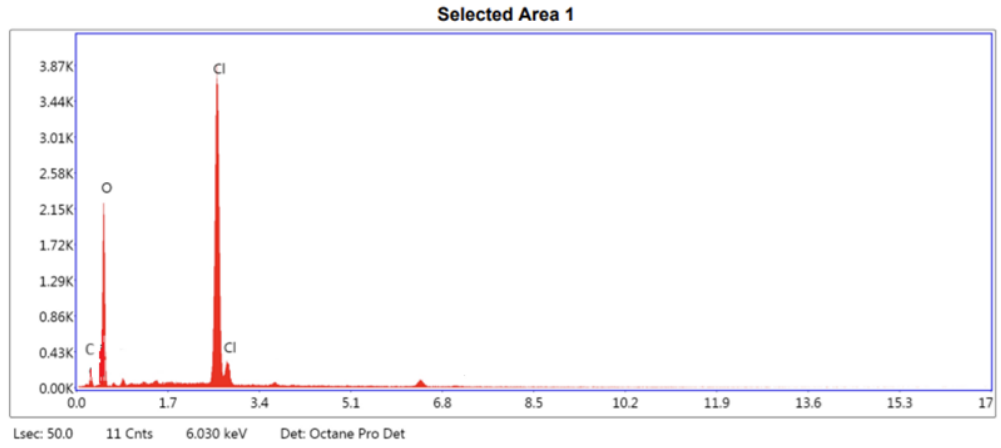
Şekil 4.39a, Şekil 4.40a ve Şekil 4.41a'da sırasıyla PPy/Pbüt-MIP, PPy/Pbüt/Cu-MIP ve PPy/Pbüt/CNT-MIP'in SEM mikrografları görülmektedir. PPy/Pbüt-MIP yüzey morfolojisi incelendiğinde, yüzey özelliklerinin PPy'e göre oldukça farklı olduğu görülmüştür. PPy-MIP'in yığınlar halinde olduğu ve bu yığınların da üzerinde tanecikli ve gözenekli bir yapıların gözlenmişti (Şekil 4.2). Ancak PPy/Pbüt-MIP kısmen daha tabakalı ve bu tabakaların da üzerinde mağara tipi boşluklar ve derin yarıklar bulundurduğu göze çarpmaktadır. Bu boşluklar ve yarıklar AMX moleküllerinin

PPy/Pbüt/Cu-MIP (Şekil 4.40a) ve PPy/Pbüt/CNT-MIP'e (Şekil 4.41a) göre yapıya baskılanmasını zorlaştırmış ya da NaOH ortamında elektrokimyasal olarak yapıdan daha kolay uzaklaşmasına neden olmuş olabilir. PPy/Pbüt/Cu-MIP, PPy/Pbüt-MIP'a göre daha kararlı bir morfolojik yapıya sahiptir. PPy/Pbüt/CNT-MIP ise diğer iki polimere göre hem daha düz hem de daha küçük tanecikli bir yapıya sahiptir. Yapının tanecikli ve bu taneciklerin de nano boyutta olması hem elektriksel iletkenliğin artması dolayısıyla sensör performansının artması hem de yapıya baskılanacak molekülün yüzeyle daha fazla etkileşim halinde olması demektir. SEM sonuçları sensör sonuçları ile değerlendirildiğinde morfolojinin etkisi Şekil 4.47'deki DPV sonuçlarının karşılaştırmasından da görülmektedir. EDS sonuçları incelenen polimerlerden PPy/Pbüt-MIP'ın EDS spektrumunda oksijen, klor ve demir piklerinin baskın olarak bulunduğu söylenebilir. Karbon miktarı cihaz tarafından hesaplanamasa da spektrumda gözlenmiştir (Şekil 4.39b). Yine PPy/Pbüt/Cu-MIP'ın EDS spektrumunda benzer pikler görülmekle birlikte Cu piki de gözlenmiştir. Ayrıca AMX'e ait S piki de spektrumda yer almaktadır (Şekil 4.40b). PPy/Pbüt/CNT-MIP (Şekil 4.41b) ise benzer piklere sahiptir (karbon, oksijen, klor, kükürt). Ancak yapıda demire ait pikler de mevcuttur. Sentez ortamında demir olmamasına rağmen önemli miktarda demir piki gözlenmesi analiz ortamından bir safsızlık karışmış olabileceğini göstermektedir. Sentez ortamlarında bulunan HCl, LiClO₄ ve AMX bileşenlerinin polimer yapısına katıldığı spektrumlarda izlenen pikler sayesinde gösterilmiştir.



(a)

kV: 20 Mag: 1958 Takeoff: 36.6 Live Time(s): 50 Amp Time(μs): 7.68 Resolution:(eV) 124

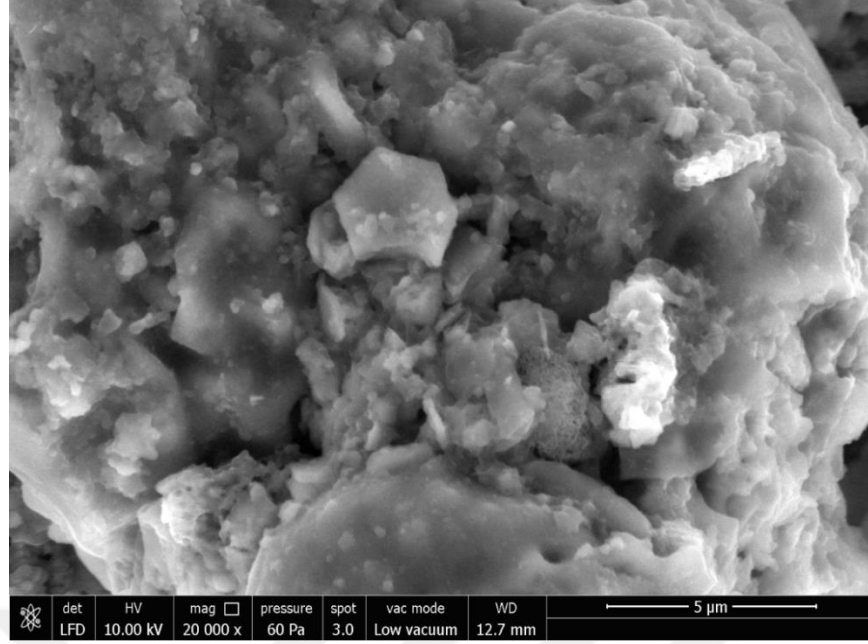


eZAF Smart Quant Results

Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
O K	45.37	65.77	229.35	9.50	0.1337	1.0986	0.9575	0.2682	1.0000
Cl K	47.69	31.19	693.73	2.24	0.4321	0.9216	1.0240	0.9761	1.0070

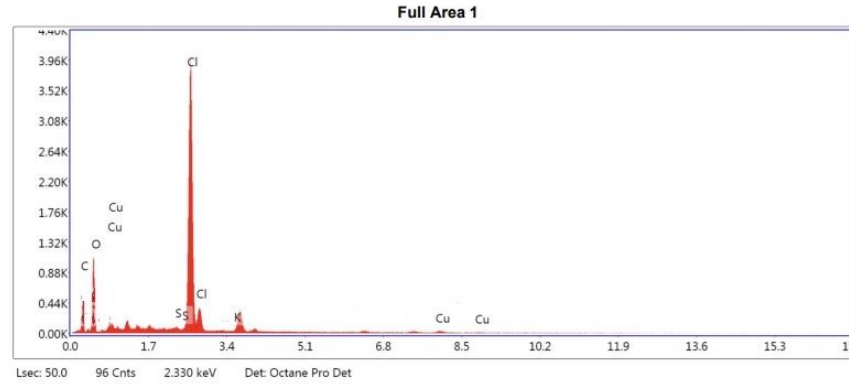
(b)

Şekil 4.39. PPy/Pbüt-MIP'in SEM görüntüsü (a) PPy/Pbüt-MIP'in EDS spektrumu (b)



(a)

kV: 20 Mag: 32625 Takeoff: 36.5 Live Time(s): 50 Amp Time(µs): 7.68 Resolution:(eV) 124

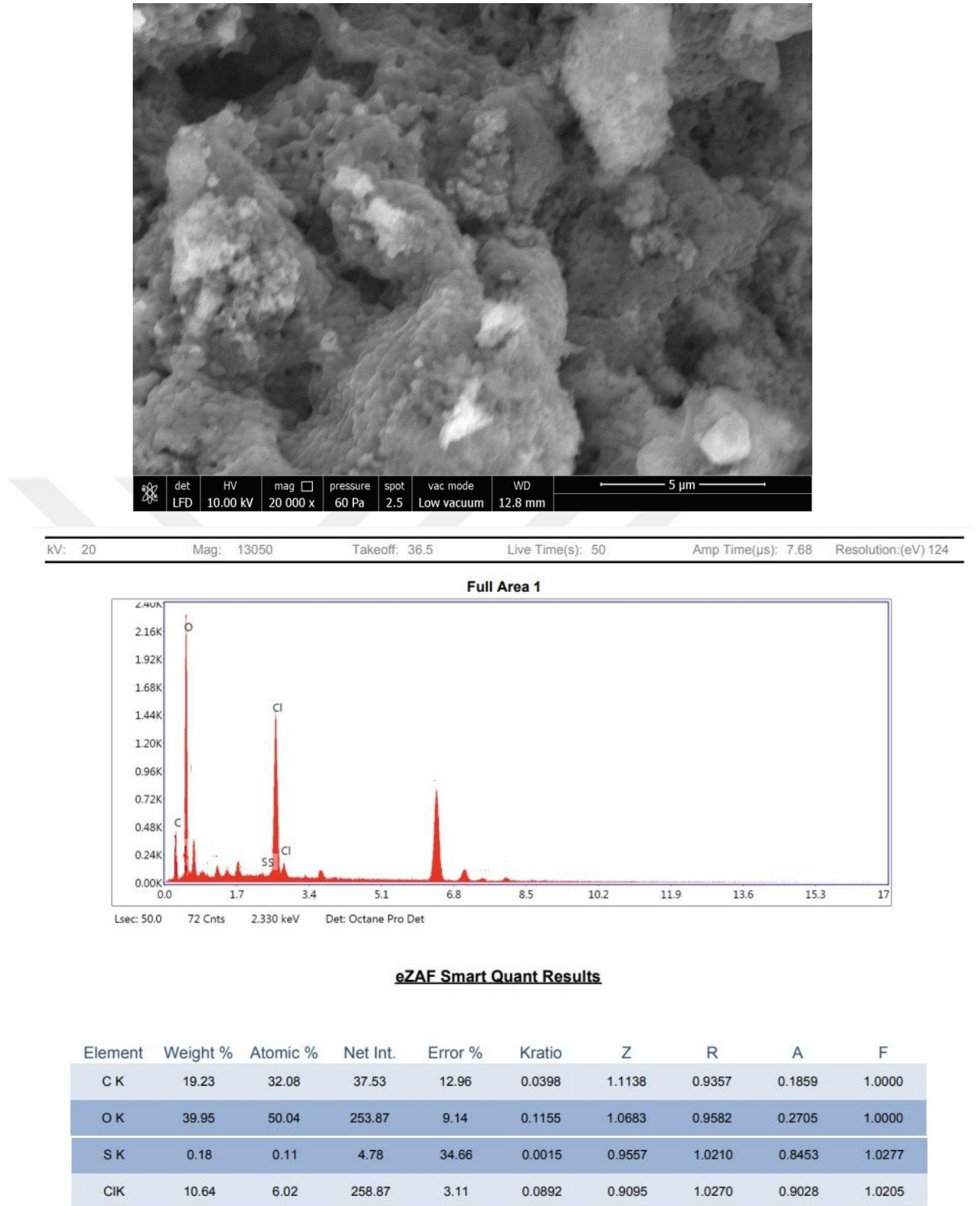


eZAF Smart Quant Results

Element	Weight %	Atomic %	Net Int.	Error %	Kratio	Z	R	A	F
C K	32.58	47.73	43.94	13.23	0.0426	1.0813	0.9571	0.1210	1.0000
O K	31.49	34.64	117.31	10.81	0.0487	1.0356	0.9784	0.1495	1.0000
S K	0.33	0.18	10.47	15.16	0.0031	0.9235	1.0368	0.9372	1.0654
Cl K	26.50	13.16	727.27	1.89	0.2289	0.8786	1.0423	0.9723	1.0108
Cu K	1.06	0.29	6.42	26.50	0.0093	0.7605	1.0775	1.0050	1.1425

(b)

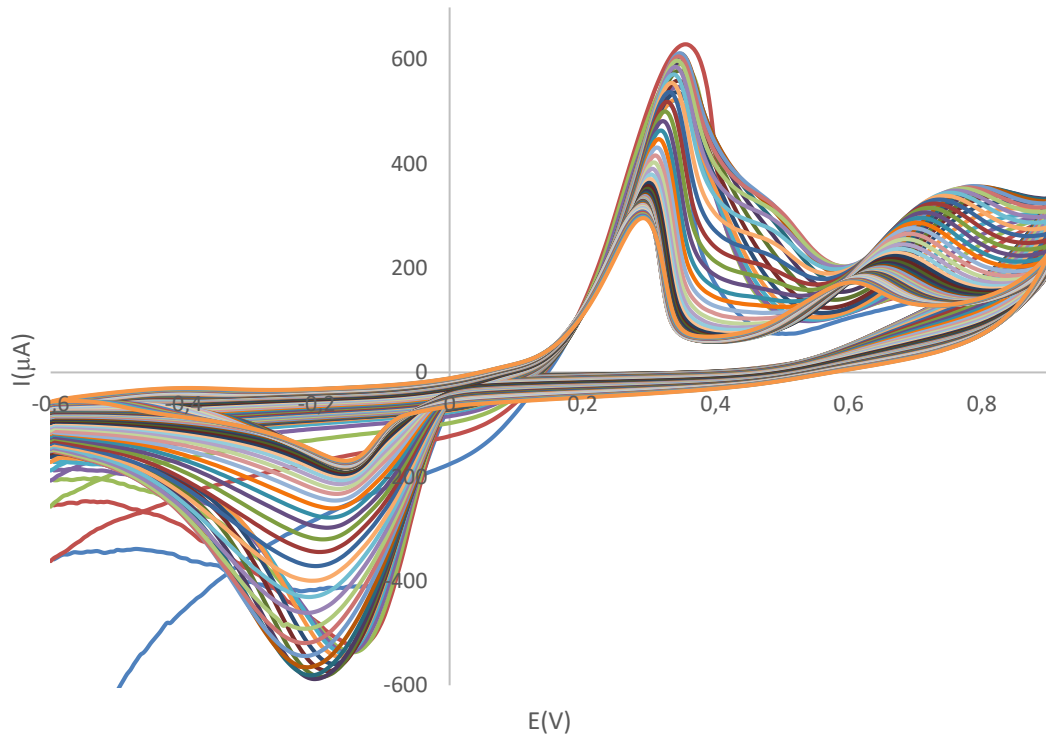
Şekil 4.40. PPy/Pbüt/Cu-MIP'in SEM görüntüsü (a), PPy/Pbüt/Cu-MIP'in EDS spektrumu (b)



Şekil 4.41. PPY/Pbüt/CNT-MIP'in SEM görüntüsü (a) PPY/Pbüt/CNT-MIP'in EDS spektrumu (b)

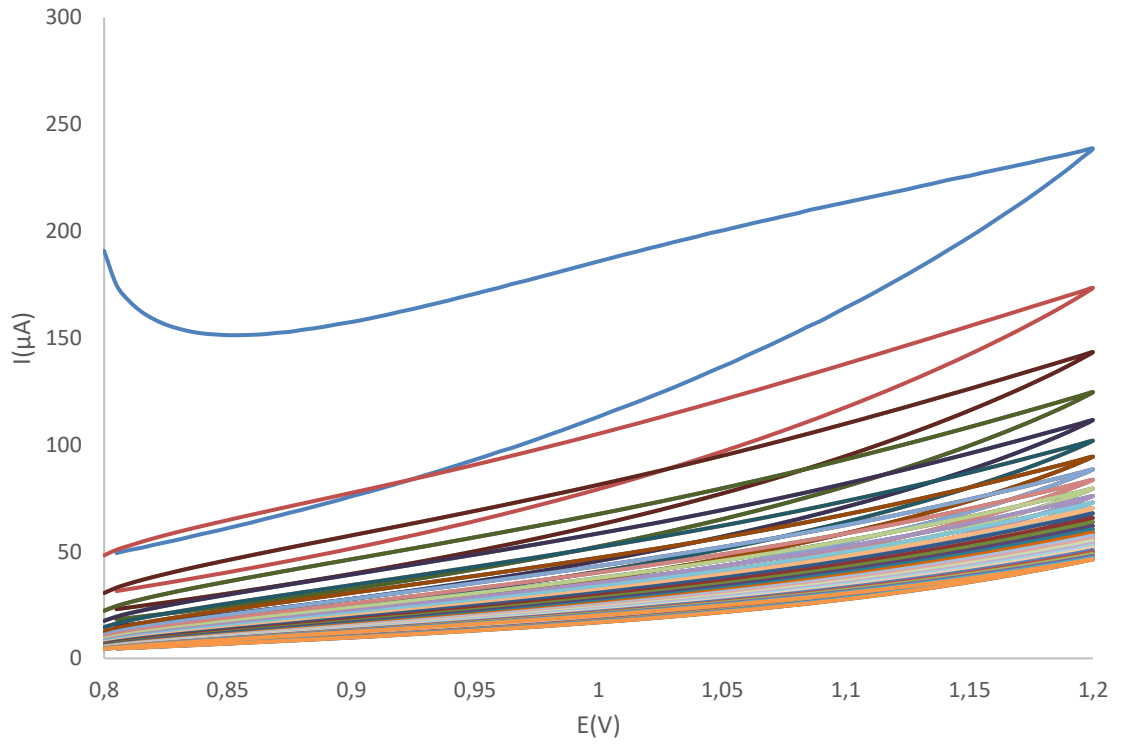
4.3.5.3. Elektrokimyasal Çalışmalar

PPy/Pbüt/Cu-MIP sensörünün kaplama CV'si incelendiği zaman 13. döngüye kadar bir akım artışı gözlenmiştir (Şekil 4.42). 14. döngü ile birlikte kaplama döngü sayısı tamamlanıncaya kadar akım değerlerinde azalma gözlenmektedir. Bu da belli 13. Döngüden sonra kaplanan yüzeyin artık iletkenliğinin azalmaya başladığını göstermektedir. PPy/Pbüt/Cu-MIP +0,34 V da büyük bir indirgenme piki göstermektedir. Bu pik Cu'ın indirgenme pikidir. Sulu ortamda ölçüm esnasında Cu metalinin Cu(II) ile redoks eşitliğini gösteren bir piktir.



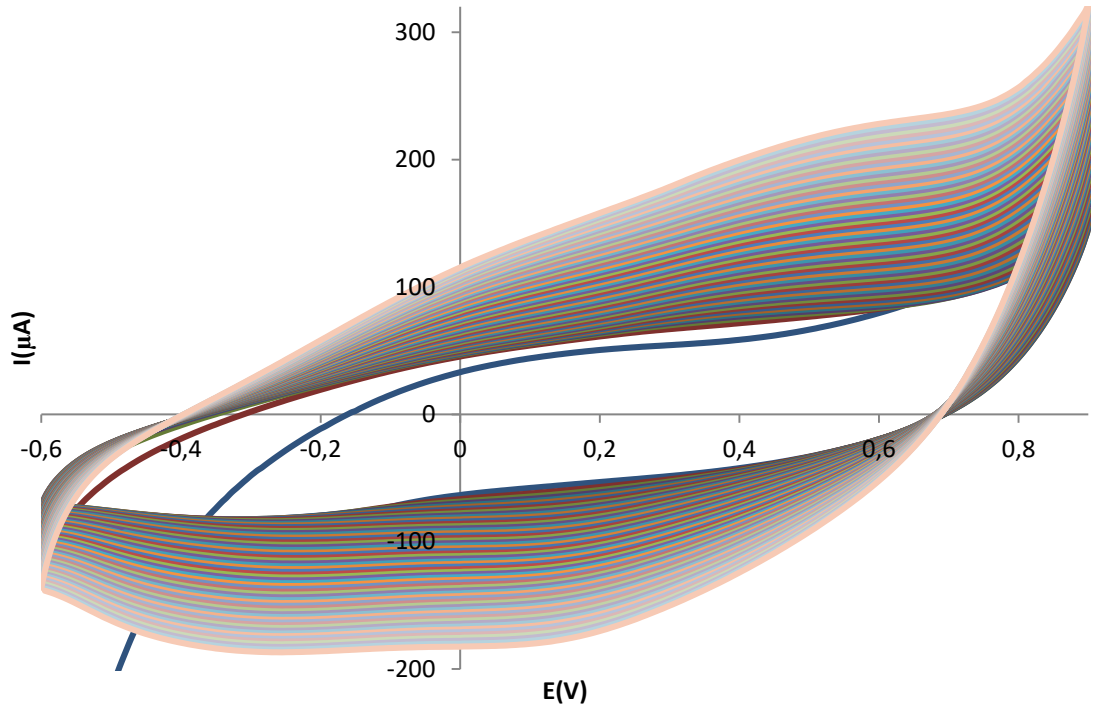
Şekil 4.42. PPy/Pbüt/Cu-MIP sensörünün kaplama CV'si

PPy/Pbüt/Cu-MIP sentezlendikten sonra polimer matriks içerisindeki AMX'i uzaklaştırmak üzere 0.05 M NaOH çözeltisinde 0,8 ile 1,2 volt aralığında, 100 mV/s tarama hızında 40 döngü ile CV si alınmıştır. Şekil 4.43'da görüldüğü gibi eğrilerin maksimum akım değerlerindeki değişiklik 0'a yaklaştığında AMX in elektrot yüzeyinden uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır. PPy/Pbüt/Cu-MIP için bu akım değeri 46 μA 'dır. CV akımlarındaki dramatik üstel azalma (şablon boşatma işlemi sırasında) kolaylıkla fark edilmektedir. Bu durum bütün baskılı moleküllerin etkili bir şekilde uzaklaştırıldığını düşündürmektedir. Bu aşamada kullanılan güçlü bazik çözelti (yüksek pH değerleri) AMX'in deprotonasyonuna yol açarak AMX varlığında sentezlenen polimer yapısında oluşturulan şablon kompleksinde kurulan kovalent olmayan etkileşimleri (temel olarak hidrojen bağları) parçalayarak AMX'in yapıdan kolaylıkla uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.

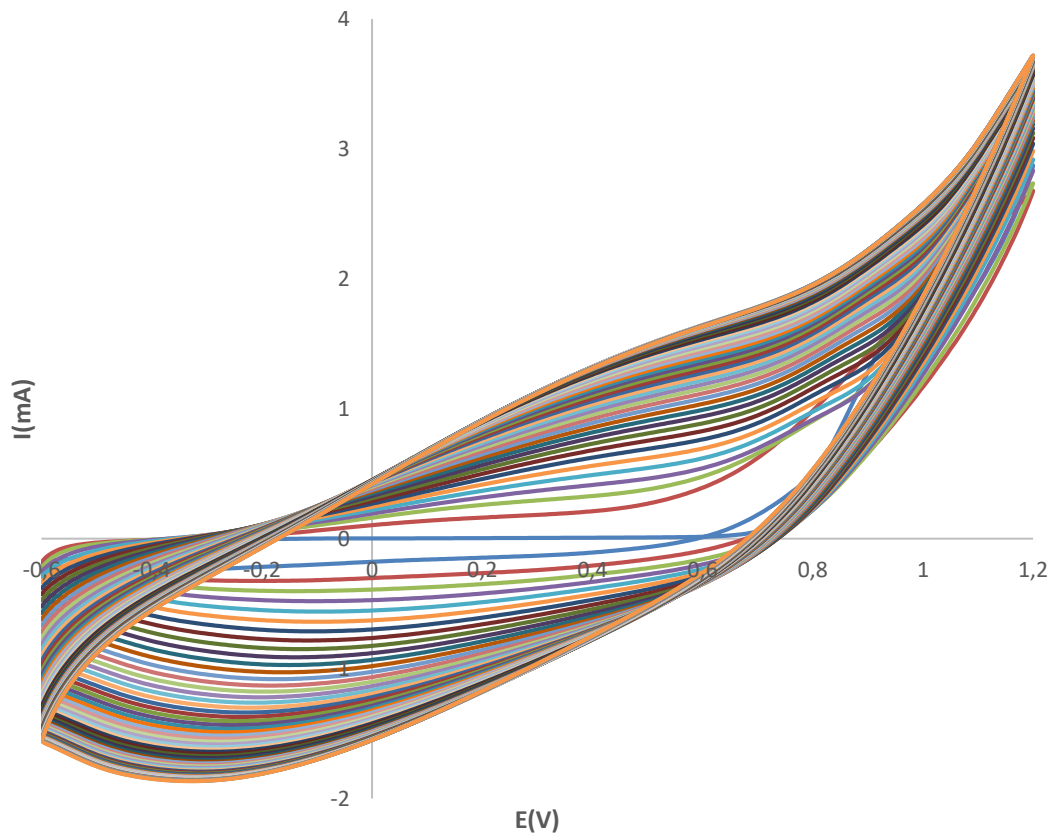


Şekil 4.43. PPy/Pbüt/Cu-MIP ile NaOH muamelesi

Yüzeyi CNT ile damlatma kurutma yöntemi ile modifiye edilen GCE üzerine PPy/Pbüt/CNT-MIP film AMX ve LiClO₄ varlığında 0,1M HCl içerisinde siyah bir ince film olarak sentezlenmiştir ve elektropolimerizasyon için kullanılan CV eğrileri Şekil 4.44'de gösterilmiştir. PPy/Pbüt/CNT-MIP voltamogramında Py'nin ve 4-(3-Pirol) bütirik asit'in radikal katyonlarına oksidasyonuna ve ardından üretilen radikal katyonlar arasında bağlanma ve ardından deprotonasyona karşılık gelen yaklaşık 0,56 V'da geniş bir oksidasyon piki görülmektedir. Elektropolimerizasyon boyunca perklorat ve klor anyonları kopolimerin elektriksel nötralitesini sağlamak üzere polimer içerisine doplanmıştır. Bununla birlikte, CV devam ettikçe, yükseltgenme ve indirgenme yönünde pik şiddetleri de artmaya devam etmiştir. Bu sonuç GCE üzerinde iletken bir polimer olan PPy'nin elektrokimyasal proses boyunca biriktiğini göstermektedir. Bu, CNT modifiye edilmiş GCE üzerindeki PPy/Pbüt kopolimerinin etkili blokajı dolayısıyla şablonun elektrokimyasal olarak kararlı olduğu anlamına da gelmektedir. CV devam ettikçe akım artışı devam etmektedir. Ancak daha fazla kaplama yapılarak çalışıldığında AMX uzaklaştırma ve tekrar bağlama süreçlerinde polimer tabakasının kalın olmasından dolayı dökülmeler meydana gelmiştir. Bu nedenle kaplama kalınlığı 60 döngü ile sınırlandırılmıştır. Ayrıca PPy/Pbüt/CNT-MIP yapısında pirol ve 4-(3-Pirol) bütirik asit monomerlerinin azot ve hidrojen atomları, hidrojen bağı etkileşimleri ile sırasıyla AMX'in hidrojen ve oksijen atomları ile etkileşime girebilmektedir. Bu moleküller arası etkileşimler, AMX'in ek doping etkisi yoluyla kopolimer birimlerinin çapraz bağlanmasını ve zincir dallanmasını daha da güçlendirebilir (Wallace vd., 2002). Böylece, PPy/Pbüt/CNT-NIP 'ın yapısından farklı olarak sağlam bir üç boyutlu baskılı polipirol ağının üretilmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu durum AMX molekülleri uzaklaştırıldıktan sonra tekrar AMX muamelesi sonucu sinyalin kararlı olmasını sağlamış olabilir. PPy/Pbüt/CNT-NIP (AMX yokken) için de benzer elektropolimerizasyon CV profili elde edilmiştir (Şekil 4.45). Akım değerlerine bakıldığında AMX yokken daha yüksek akım değerlerinde kaplama sağlanmıştır. Ancak AMX varlığında elde edilen CV'den (Şekil 4.44) belirgin şekilde farklılık göstermiştir. Bu da AMX'in PPy/Pbüt/CNT-MIP yapısına girdiğini desteklemektedir.

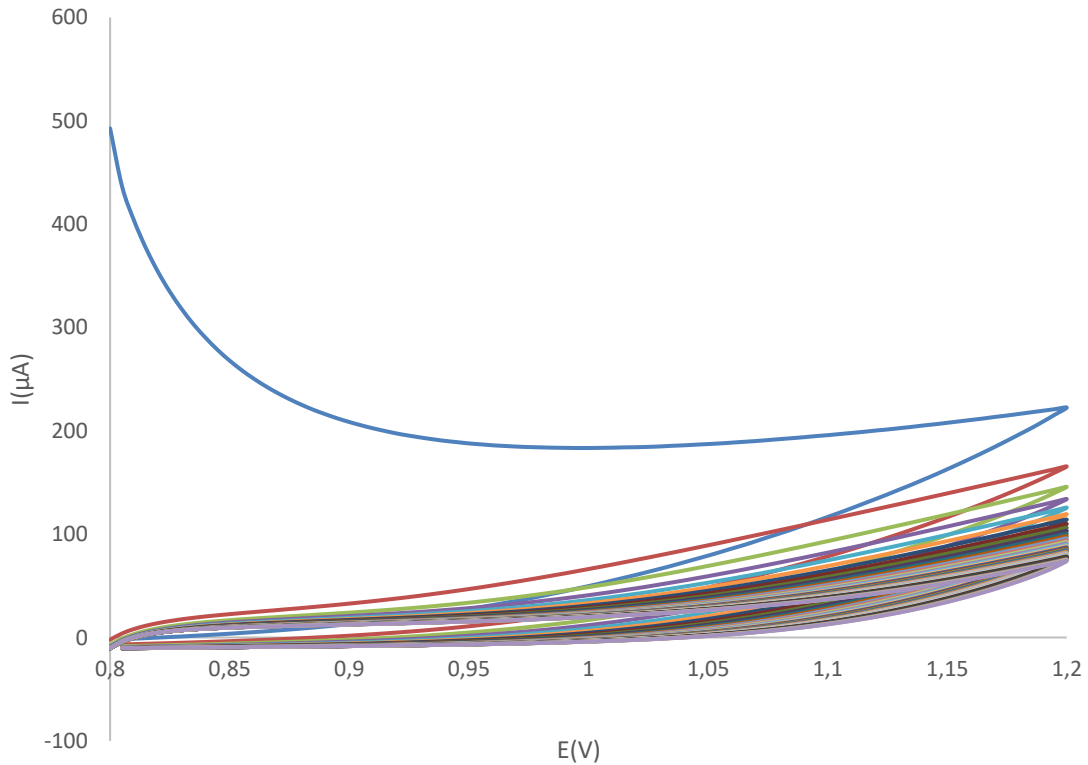


Şekil 4.44. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün kaplama CV'si



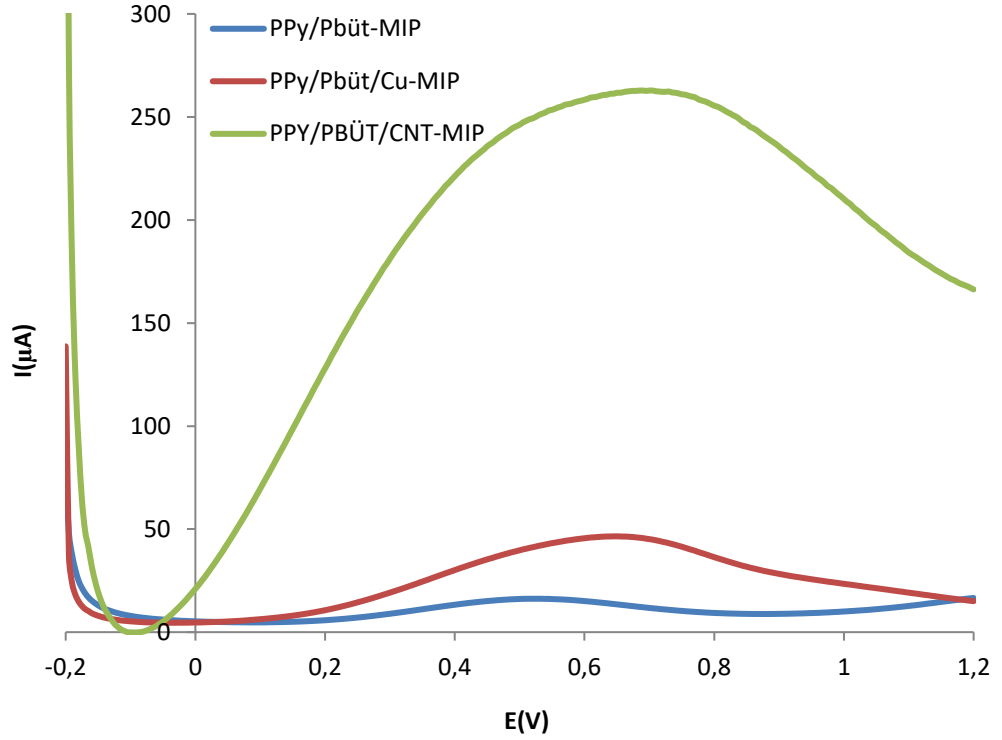
Şekil 4.45. PPy/Pbüt/CNT-NIP sensörünün kaplama CV'si

PPy/Pbüt/CNT-MIP sentezlendikten sonra polimer matriks içerisindeki AMX'i uzaklaştırmak üzere 0,05 M NaOH çözeltisinde 0,8 ile 1,2 volt aralığında, 100 mV/s tarama hızında 40 döngü ile CV si alınmıştır. Şekil 4.46'da görüldüğü gibi eğrilerin maksimum akım değerlerindeki azalma 0'a yaklaştığında AMX in elektrot yüzeyinden uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır. CV akımlarındaki dramatik üstel azalma (şablon boşatma işlemi sırasında) kolaylıkla fark edilmektedir. 1. döngüden 6'ya kadar gerçekleşen yıkama döngüsünden sonra akım değerleri süre boyunca sabit kalma eğilimi göstermiştir. Bu durum bütün baskılı moleküllerin etkili bir şekilde uzaklaştırıldığını düşündürmektedir. Bu aşamada kullanılan güçlü bazik çözelti (yüksek pH değerleri) AMX'in deprotonasyonuna yol açmaktadır. Bu deprotonasyon, önceden oluşturulmuş yapının stabilitesini önemli ölçüde zayıflatmaktadır. AMX varlığında sentezlenen polimer yapısında oluşturulan şablon kompleksinde kurulan kovalent olmayan etkileşimleri (temel olarak hidrojen bağları) parçalayarak AMX'in yapıdan kolaylıkla uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.



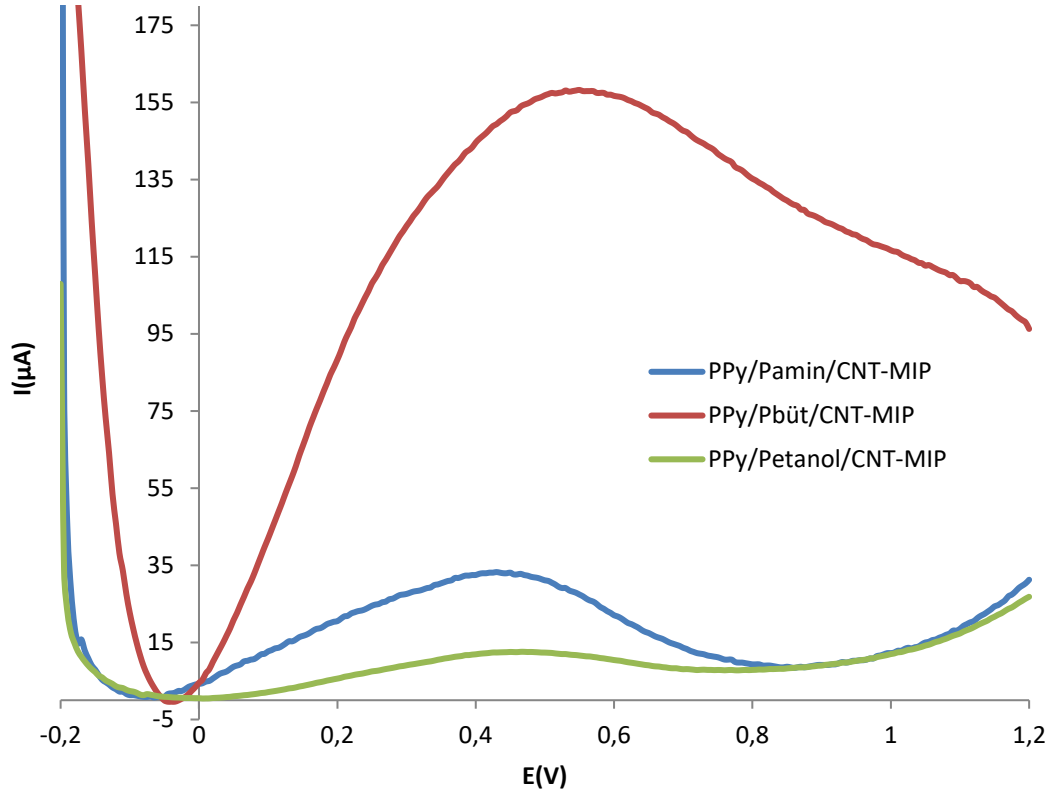
Şekil 4.46. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in NaOH ile muamelesi

Bu aşamadan sonra PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü, AMX’de 10 dk bekletildikten sonra DPV eğrisi alınmış ve daha önce çalışılan PPy/PBüt-MIP ve PPy/PBüt/CNT-MIP sensörlerinin sonuçları ile karşılaştırılmak üzere Şekil 4.47’de gösterilmiştir. -0,2 ile 1,2 volt aralığında 100 mV/s tarama hızında 50 mV/s puls yüksekliğinde 20 ms puls süresinde H₂SO₄ (0,1 M) çözeltisinde elde edilen DPV eğrilerine göre en yüksek cevabı PPy/Pbüt/CNT sensörü göstermiştir.



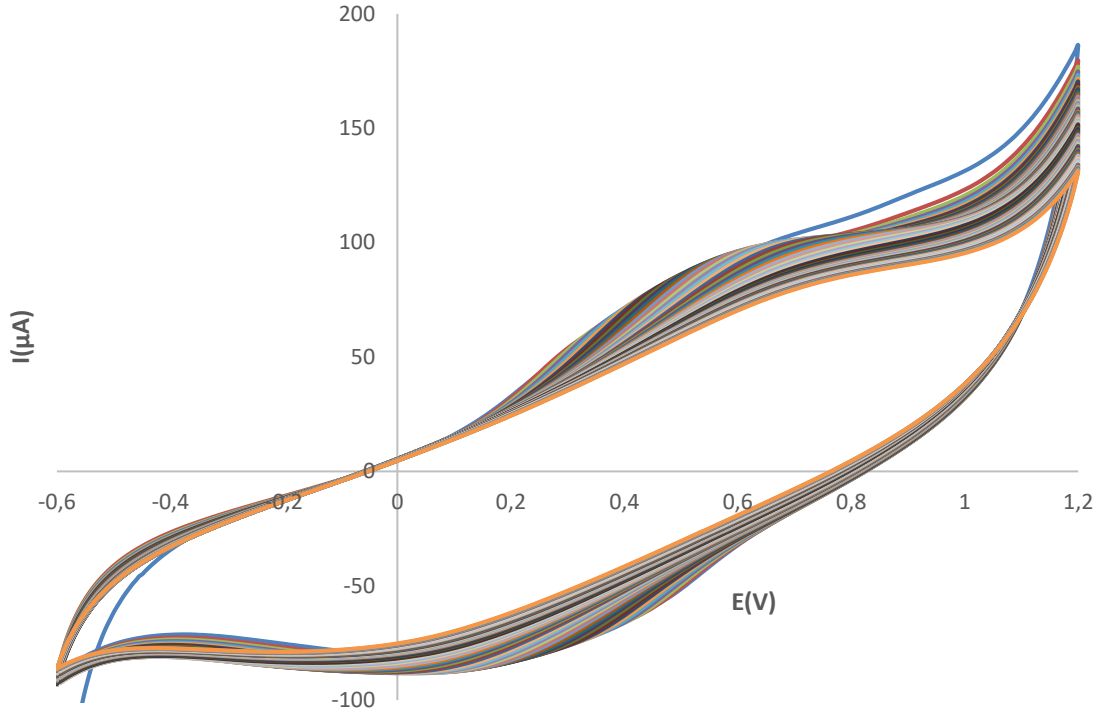
Şekil 4.47. PPy/Pbüt, PPy/Pbüt/Cu, PPy/Pbüt/CNT karşılaştırmalı DPV’leri

Benzer şekilde daha önce çalışılan PPy/Pamin/CNT, PPy/Petanol/CNT kopolimer sonuçları ile de karşılaştırılan DPV’lere göre de PPy/Pbüterik/CNT sensörü AMX’e karşı en yüksek cevabı vermiştir (Şekil 4.48).

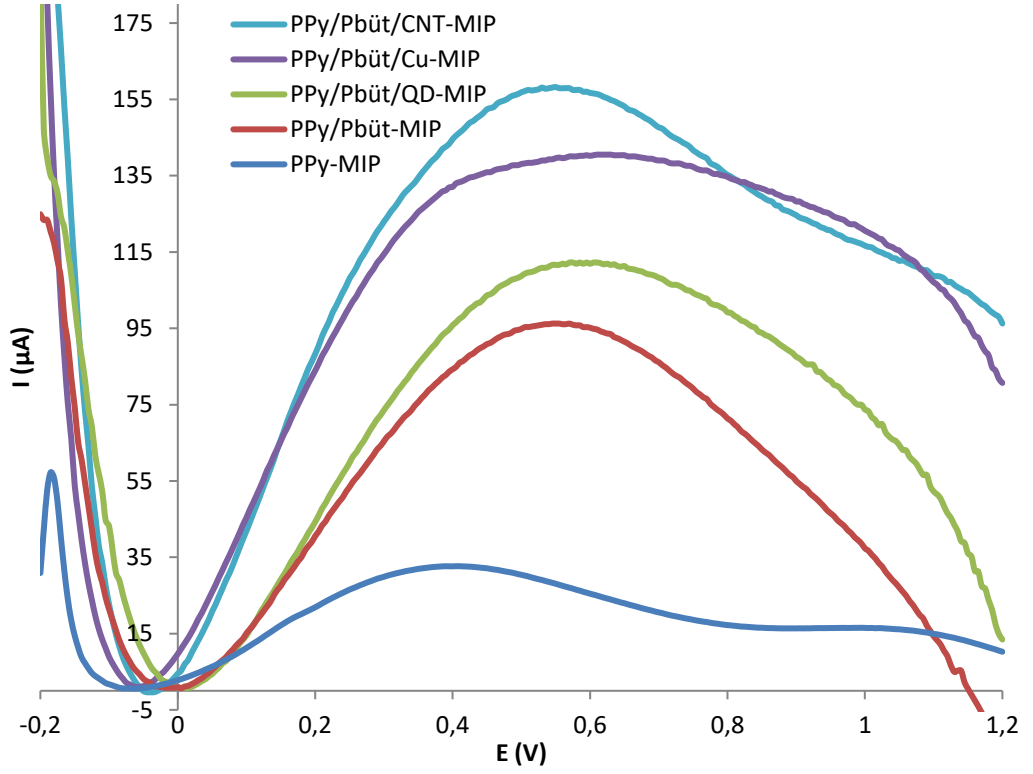


Şekil 4.48. PPy/Pamin/CNT, PPy/Petanol/CNT, PPy/Pbüt/CNT karşılaştırmalı DPV'leri

Quantum dot (CdTe core-tip) ile de aynı şartlarda hazırlanan PPy/Pbüt/Qd sensörünün kaplama CV'si ve AMX'e karşı cevap eğrileri sırasıyla Şekil 4.49 ve 4.50'de gösterilmektedir. Şekil 4.49'a göre kopolimerin Qd üzerine kaplanması sırasında akım değerleri azalma göstermiştir. Böylece yüzeyin daha kaplandığını söyleyebiliriz. Bu şekilde kaplanan yüzeyin de nispeten daha az AMX içermesi ve daha az şablon oluşması dpv sonuçlarını etkilemiş olabilir. Şekil 4.50 bu aşamaya kadar seçilen malzemelerin AMX' e karşı DPV eğrilerini göstermektedir. Quantum dot miktar olarak oldukça az ve maliyet açısından da diğer malzemelere göre pahalı olduğu için sadece bu aşamada PPy/Pbüt ile karşılaştırılmıştır. Ancak PPy/Pbüt/CNT yine PPy/Pbüt/QD'a göre AMX'e karşı daha yüksek cevap verdiği için bundan sonraki çalışmalarda PPy/Pbüt/CNT ile devam edilmiştir ve optimizasyon çalışmaları yapılmıştır.



Şekil 4.49. PPy/Pbüt/Qd-MIP kaplama CVsi

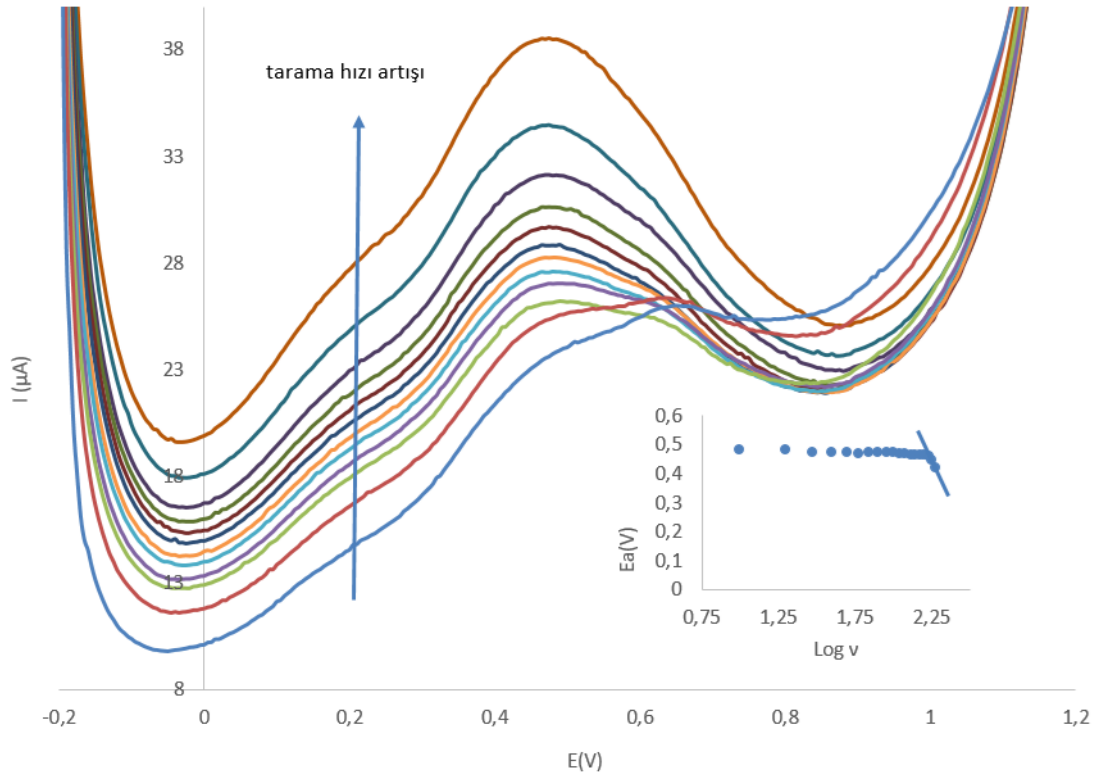


Şekil 4.50. PPy, PPy/Pbüt, PPy/Pbüt/Qd, PPy/Pbüt/Cu, PPy/Pbüt/CNT MIP sensörlerinin DPV eğrilerinin karşılaştırılması

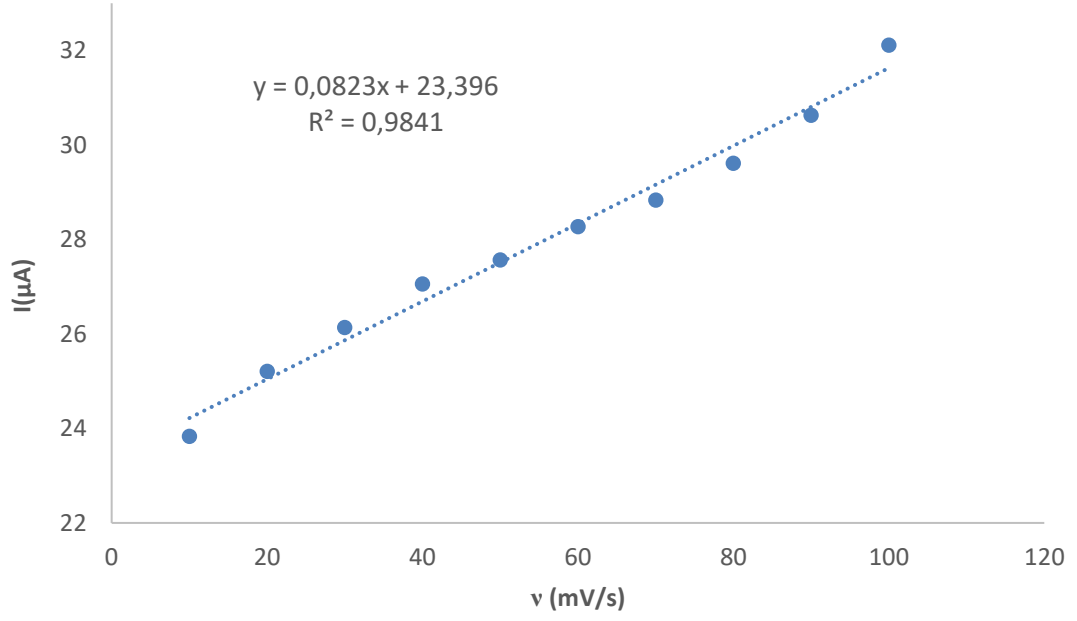
4.4. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in AMX Sensörü Olarak Kullanımı İçin Optimizasyon Sonuçları

4.4.1. PPy/Pbüt/CNT'in Cevabı Üzerine Tarama Hızının Etkisi

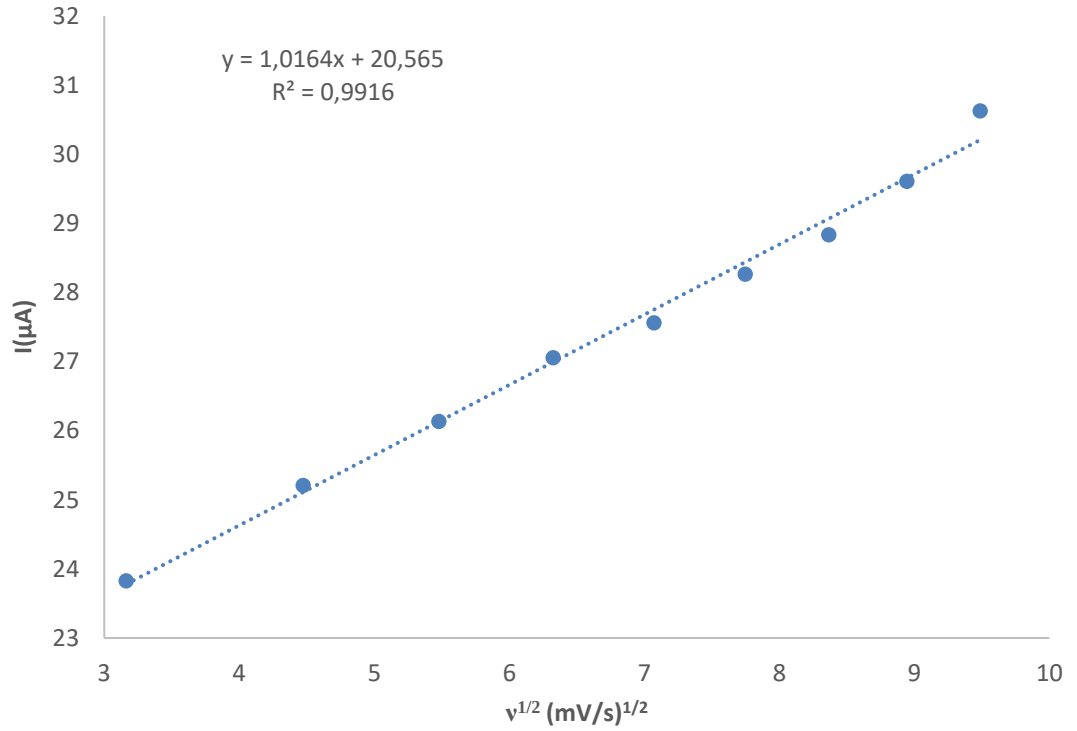
Şekil 4.51.'de PPy/Pbüt/CNT-MIP'in diferansiyel puls voltamogramları alınarak tarama hızına bağlı olarak elektron transfer davranışını kontrol etmek amacıyla farklı tarama hızlarında (v) (10-190 mV/s) AMX cevabına bakılarak test edilmiştir. 0,45 V'daki pik akımları tarama hızının artmasıyla artış göstermiştir (Şekil 4.51a). Anodik pik akımları 10-100 mV/s aralığında tarama hızına karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun eşitliği; $y=0,0823x+23,396$ ve korelasyon katsayısı (R^2) ise 0.9841'dir (Şekil 4.51b). Bu durum PPy/Pbüt/CNT-MIP'in GCE elektrot üzerine çok iyi tutunduğunu ve kararlılığını koruduğunu göstermektedir. v -I ve $v^{1/2}$ -I grafiklerinin lineerliği ($y=1,0164x+20,565$, R^2 : 0,9916) (Şekil 4.51c) elektrokimyasal prosesin difüzyon kontrollü ve tersinir olduğunu göstermektedir (Cha vd., 2003). Bununla birlikte anodik pik potansiyelleri daha yüksek tarama hızlarında (160-190 mV/s) tarama hızının logaritması ile lineer olarak değişmektedir. Bu sonuçlar elektron transfer sisteminin yarı tersinir olduğunu göstermektedir (Singh vd., 2013).



(a)



(b)

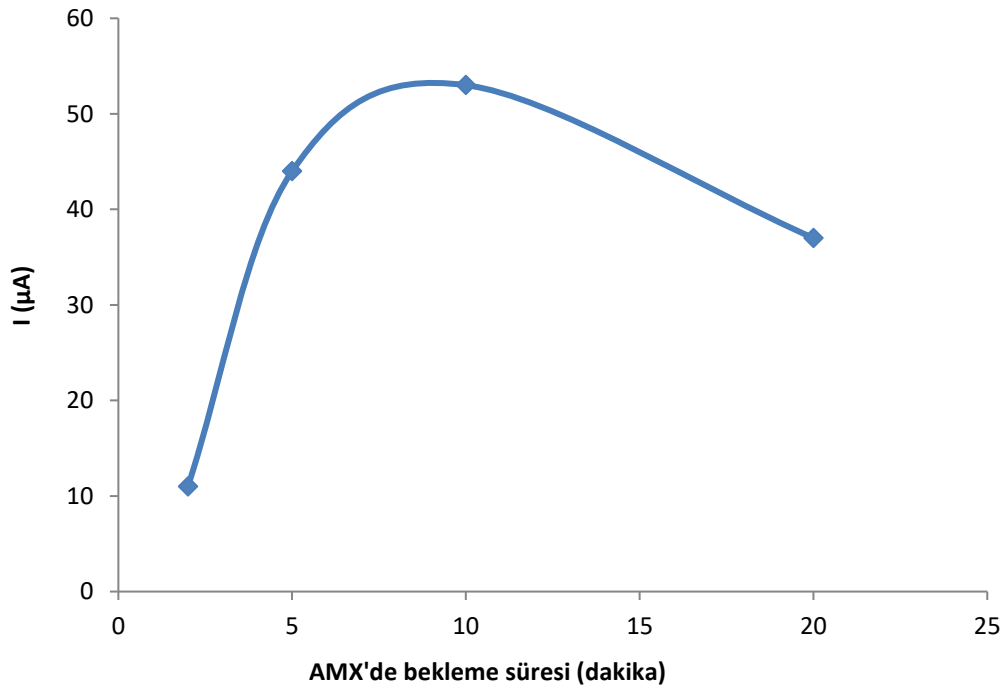


(c)

Şekil 4.51. PPy/PBüt/CNT-MIP sensörünün AMX varlığında 0,1 M H_2SO_4 içinde 10-190 mV/s aralığında farklı tarama hızları kullanılarak alınmış DPV eğrileri ve içerideki grafik; 10-190 mV/s aralığında logv-E(V) (a) tarama hızına karşı akım (10-100 mV/s) (b) karekök tarama hızına karşı akım (c)

4.4.2. AMX'de bekleme süresi

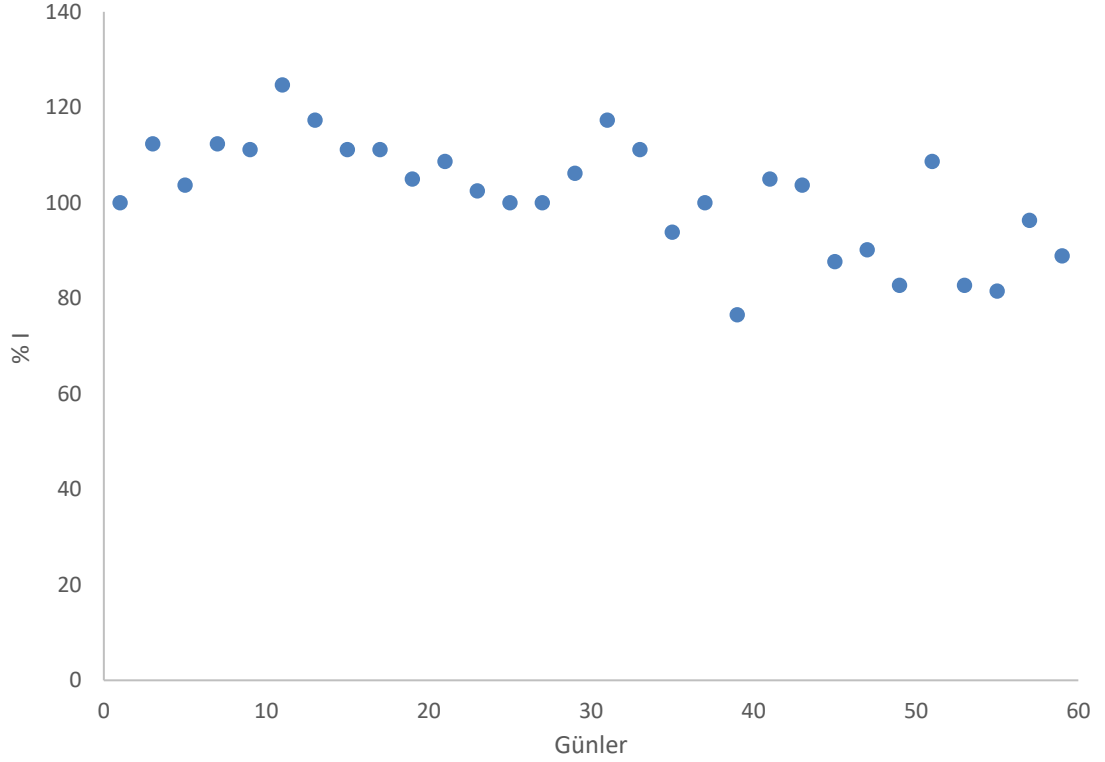
PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü üzerinde AMX şablonu hazırlandıktan sonra AMX molekülleri spesifik bağlanma bölgelerinde yeniden adsorbe edilirler. Yeniden adsorbe edilme ile adsorpsiyon doygunluğunun elde edilmesi aşaması zamana bağlı bir parametredir. Bu nedenle optimize edilmesi gerekmektedir. Sensörün hassasiyetini artırmak için 2 ile 20 dk arasında değişen farklı zaman aralıkları test edilmiş ve DPV tepe akım değerleri kaydedilmiştir. Şekil 4.52' de PPy/Pbüt/CNT-MIP'in AMX çözeltisinde (1×10^{-5} M) 10 dk bekleme süresine kadar arttığı bu süreden daha uzun sürelerde azalma eğilimi gösterdiği görülmüştür. AMX molekülleri için oluşturulan bağlanma bölgeleri. 10 dakikalık daldırmanın ardından buna karşılık gelen şablonların AMX ile doygunluğa ulaştığı ve bu süreden sonra tutulan AMX lerin yeniden çözeltiye karıştığı düşünülmektedir. Bu nedenle tam doygunluğu sağlamak üzere sensör için optimum bekleme süresi 10 dakika olarak seçilmiştir.



Şekil 4.52. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in cevabı üzerine AMX'de bekleme süresinin etkisi

4.4.3. PPy/Pbüt/CNT-MIP kararlılık sonuçları

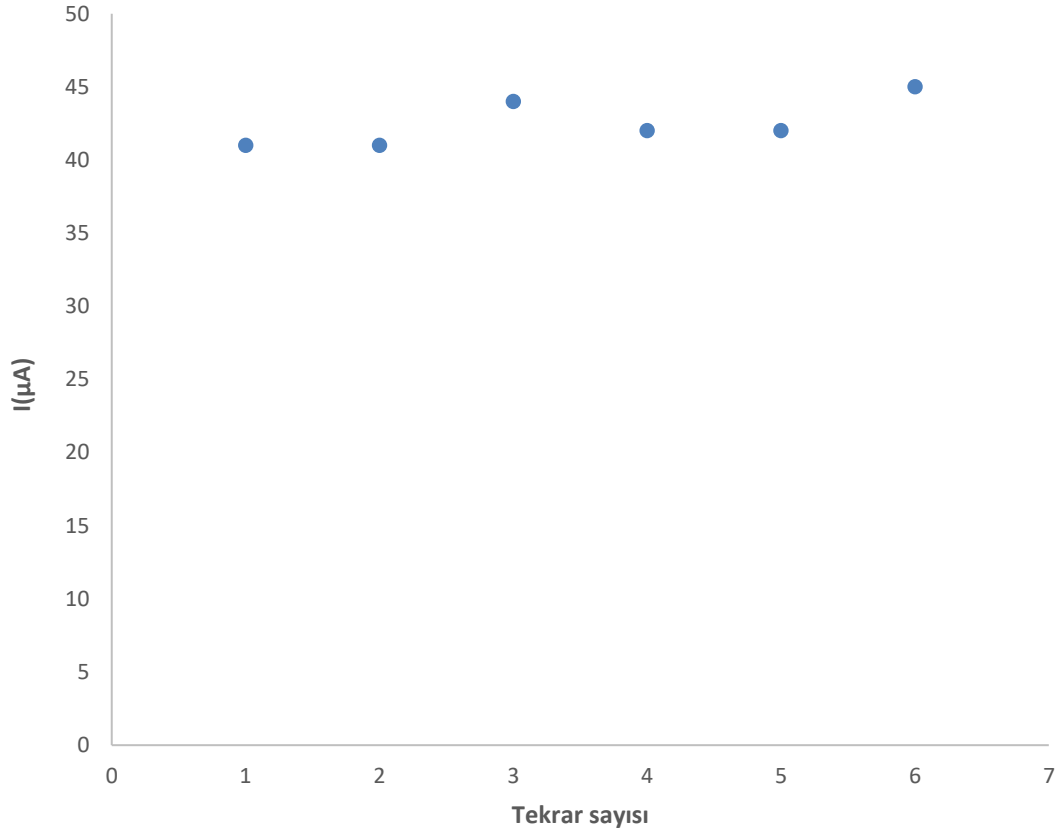
Optimum koşullar altında hazırlanan PPy/Pbüt/CNT-MIP AMX sensörünün oda sıcaklığında her gün aynı saate -0,2 ile 1,2 volt aralığında, 50 mV puls yüksekliğinde 5-100 Hz frekanslarda 1×10^{-5} M AMX'e karşı diferansiyel puls voltomogramları alınmak suretiyle uzun süreli kararlılığı incelenmiştir. Şekil 4.53 PPy/Pbüt/CNT-MIP'in AMX'e karşı kararlılık grafiğini göstermektedir. 11. güne kadar göreceli olarak artan %akım değerleri 124'e kadar ulaşmıştır. Bu sonuç PPy/Pbüt/CNT-MIP'in AMX de bekletme sonucu yapıdaki şablonlara yerleşen AMX moleküllerinin 11. güne kadar çok iyi koordine olduğunu ve fiziksel olarak bağlanan moleküllerin de bu süre içerisinde hidrojen bağları yaparak elektron atlamasının kolaylaşması ile akım değerlerini arttırdığı düşünülmektedir. 11. Günden sonra 27. Güne kadar az da olsa akım azalması gözlenmiştir. Bu yaşanan düşüş PPy/Pbüt/CNT-MIP'in beklemeye ve sulu çözelti ile ıslanıp kurumaya dayalı deformasyonu olarak yorumlanmıştır. Ölçüm alınmaya devam edilerek 59 gün sonuna kadar akım artışı ve azalmaları gözlenmeye devam edilmiştir. Ancak 59. gün sonunda elde edilen akım değerleri geliştirilen sensörün oldukça kararlı ve bu kararlılığını uzun süre devam ettirebilecek nitelikte olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte 59. günde elektrot yüzeyinde oluşan deformasyon ile ölçüm alınması sonlandırılmıştır. 59 gün sonra akım cevabı başlangıç değerinin %88'idir.



Şekil 4.53. PPY/Pbüt/CNT-MIP kompozitinin AMX'e karşı kararlılık grafiği

4.4.4. PPY/Pbüt/CNT-MIP tekrarlanabilirlik sonuçları

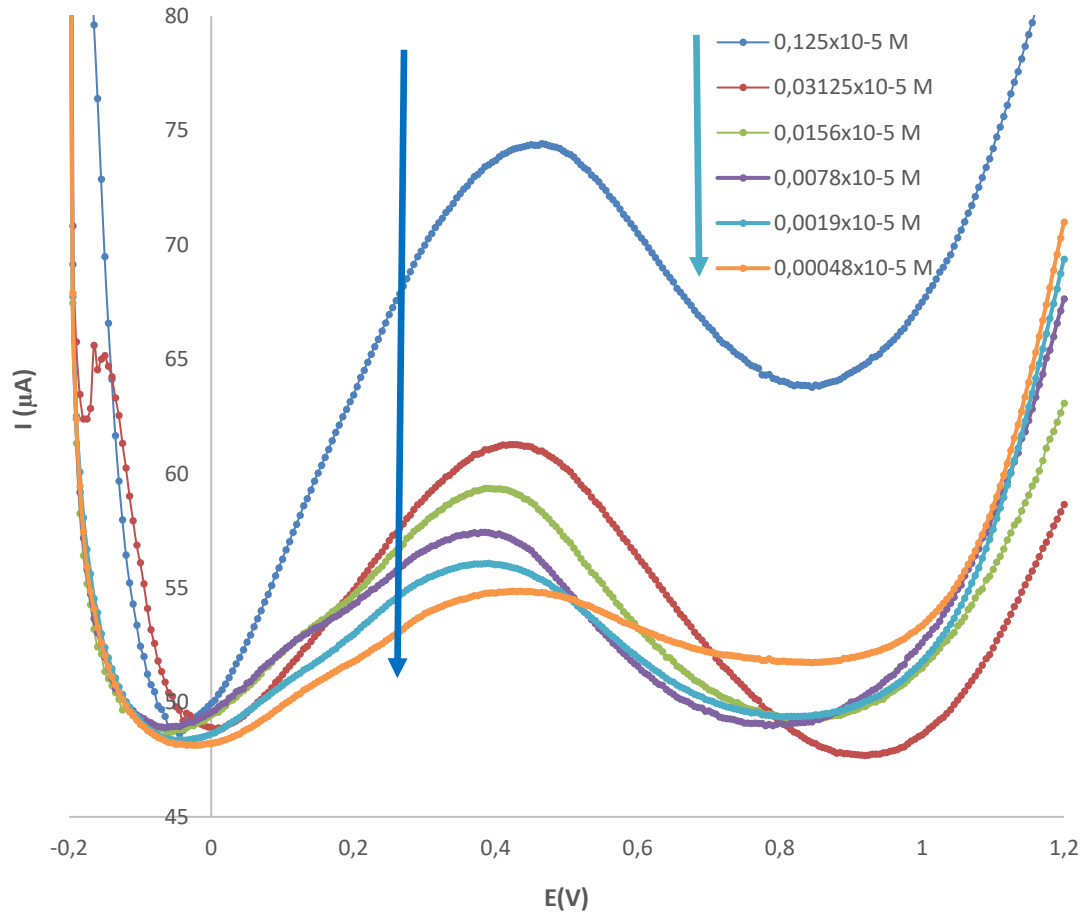
PPY/Pbüt/CNT-MIP'in tekrarlanabilirliği için gün içerisinde 6 farklı elektrot hazırlanmış ve aynı ($0,5 \times 10^{-5} \text{M}$) AMX miktarına karşı DPV ölçümleri alınmıştır (Şekil 4.54). Elde edilen akımların değerlendirilmesi ile bağıl standart sapma % 3,54 olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, geliştirilen PPY/Pbüt/CNT-MIP'in tekrarlanabilirliğinin oldukça iyi olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.54. PPy/Pbüt/CNT-MIP için tekrarlanabilirlik sonuçları

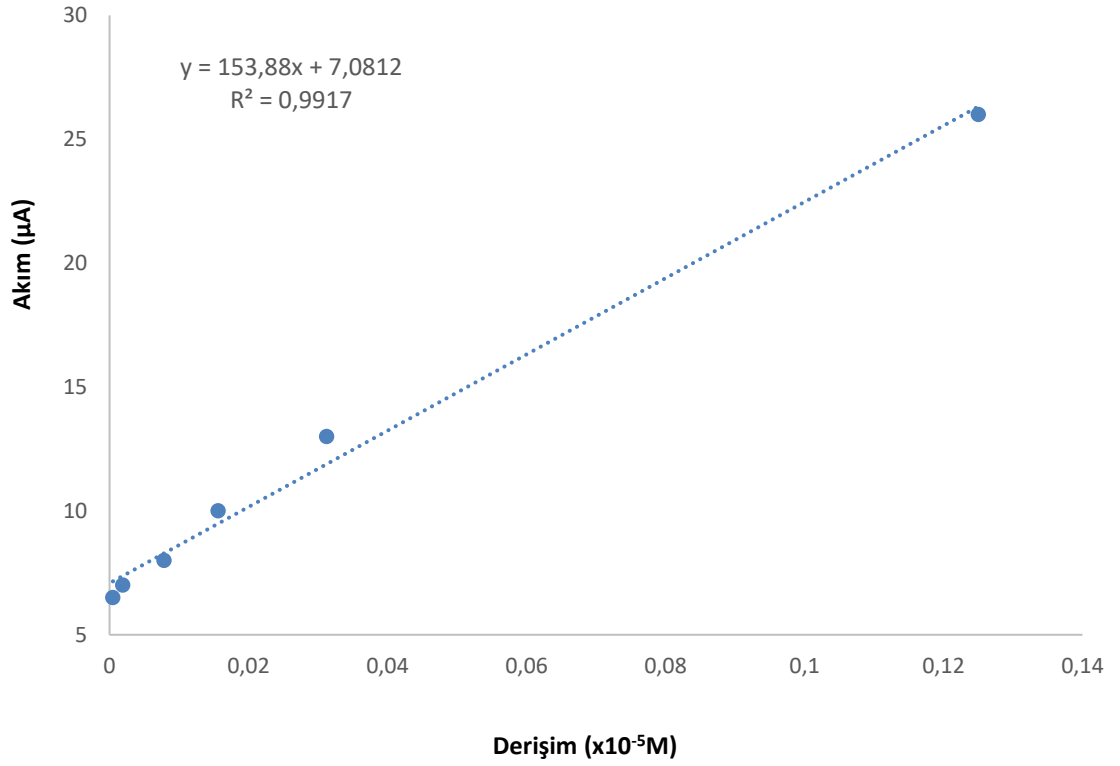
4.4.5. PPy/Pbüt/CNT-MIP için AMX Derişiminin Etkisi

Şekil 4.55’de PPy/Pbüt/CNT-MIP elektrodun AMX’e verdiği cevap eğrileri görülmektedir. Her seferinde yeni elektrot kullanılarak farklı AMX derişimlerinde çalışılarak elde edilen DPV grafikleri üstüste alınarak gösterilmiştir. AMX derişimi azaldıkça DPV eğrilerinde 0,45 V’da elde edilen akım değerleri azalmıştır. Aynı zamanda akım değerlerinde sola doğru kayma gözlenmiştir. Hazırlanan PPy/Pbüt/CNT-MIP elektrodun cevabı AMX miktarının bir fonksiyonu olarak görülmektedir.



Şekil 4.55. PPY/Pbüt/CNT-MIP DPV cevap eğrileri

Kalibrasyon eğrisi optimum koşullarda hazırlanmıştır (Şekil 4.56). Kalibrasyon eğrisine göre doğru denklemi $y=153,88x+7,0812$ ve R^2 değeri 0,9917 olarak bulunmuştur. PPY/Pbüt/CNT-MIP elektrodun lineer çalışma aralığının tepe noktası 1,25 μM birim olarak bulunmuştur. Lineer çalışma aralığı ise 4,8 nM-1,25 μM arasındadır. Elektrodun cevap süresi oldukça kısadır (4-5 s). PPY/Pbüt/CNT-MIP elektrodun cevap süresi literatürde verilen değerlerle karşılaştırılabilecek düzeydedir. Kalibrasyon eğrisine göre tespit limiti "LOD = 3SD/Hassasiyet" eşitliği kullanılarak 80 nM olarak hesaplanmıştır. LOQ değeri ise 264 nM olarak bulunmuştur. Elde edilen bu değer literatürle karşılaştırıldığında kabul edilebilir sınırlar içerisindedir (Lopez vd., 2021; Hrioua vd., 2021; Essousi vd., 2020). PPY/Pbüt/CNT-MIP elektrodun hassasiyeti ise $4800 \mu\text{A} \mu\text{M}^{-1} \text{cm}^{-2}$ 'dir.



Şekil 4.56. PPy/Pbüt/CNT-MIP'ın AMX konsantrasyonuna karşı kalibrasyon grafiği.

Çizelge 4.1.'de AMX tayini için geliştirilen elektrokimyasal sensörlerdeki kalibrasyon çalışmalarında hesaplanan bazı LOD ve LOQ değerleri örnek olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Antibiyotik tayini için geliştirilen bazı elektrokimyasal sensörlerin Lineer aralık, LOD ve LOQ değerleri değerleri

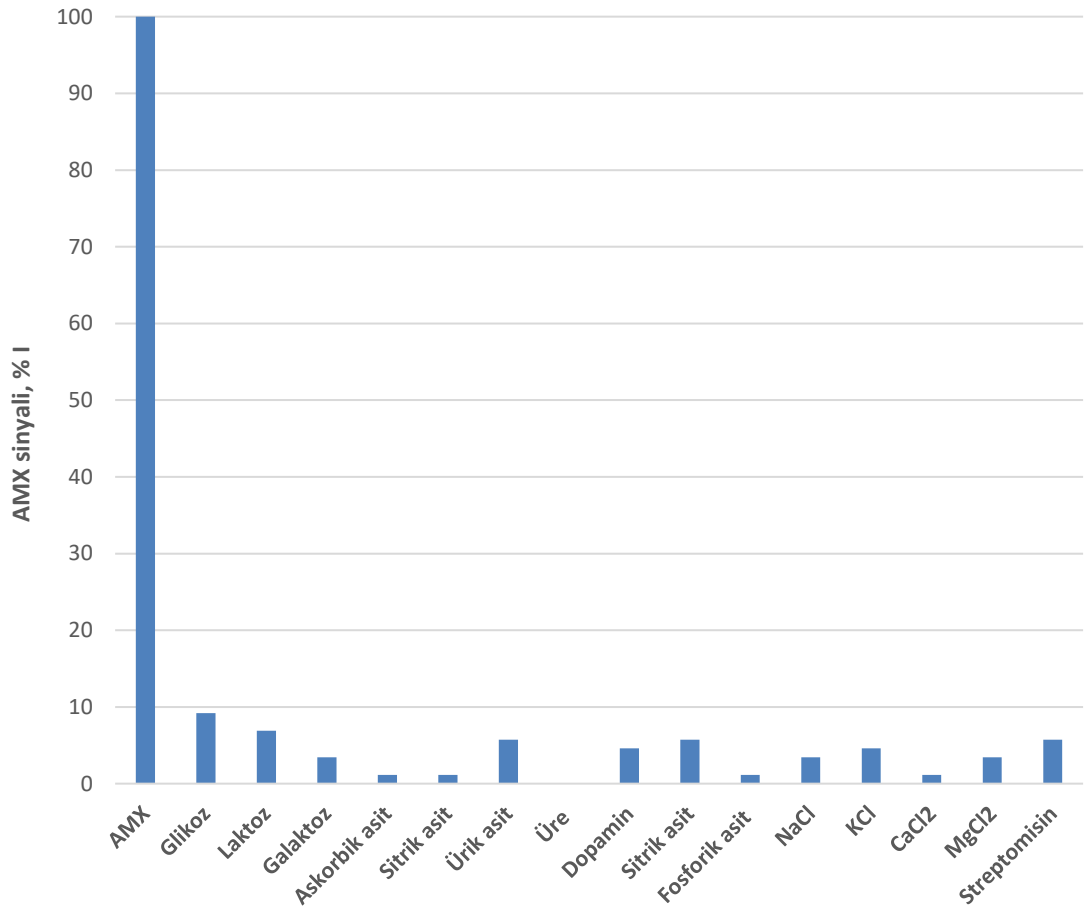
Yazar	Elektrokimyasal yöntem	Numune	Lineer aralık-LOD ve LOQ değerleri
Brahman vd, 2013	Diferansiyel darbe adsorptif sıyırma voltametrisi (DPAdsV) ve kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi (SWAdSV)	Kan	3.5×10^{-10} - 1.5×10^{-9} M 7.3×10^{-10} - 5.4×10^{-9} M
Hrioua vd., 2021	Döngüsel voltametri (CV) ve kronoamperometri	Farmasötikler, biyolojik sıvılar, yüzey sular ve gıda maddeleri.	$0.92 \mu\text{mol L}^{-1}$.
Ojani vd.,2012	CV, kronoamperometri	Farmasötik preparatlarda ve biyolojik ortamlarda	8×10^{-6} - 1×10^{-4} M 5×10^{-6} M.
Yang ve Zhao ,2015	CV, Diferensiyel Puls Voltamogram (DPV)	Süt ve bal	1.0×10^{-9} - 1.0×10^{-6} - 1.0×10^{-6} - 6.0×10^{-6} ve 8.9×10^{-10} mol L ⁻¹
Santos vd., 2008	Kare dalga voltamogramı (SWA)	İnsan idrar örnekleri	2,0-25,0; 1,06 ve 0,9 $\mu\text{mol L}^{-1}$
Essousi vd,2020	CV	Süt ve serum	10^{-8} to 10^{-3} molL ⁻¹ 1.22×10^{-6} molL ⁻¹ ve 2.52×10^{-6} $\mu\text{A mol}^{-1}$ L,
Wong vd.,2020	CV,SWA	İlaç, süt ve idrar	$0.90 - 69 \mu\text{mol L}^{-1}$ ve of 50 nmol L^{-1}
Norouzi ve Mirkazemi., ,2014	CV, Kronoamperometrik yöntem	İlaç ve tablet	80-200 and 5-150 tespit limitlerinin (2δ) de 60 ve 3 μM
Yen P.T.H.,2020	SWA, CV, DPV	Sulu ortam	LOD:0,224 μM
Fouladgar M.,2011	SWA	İlaç ve idrar	Lineer aralık:0,03-0,35 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ve 0,50-32,70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ LOD:8,7 nmol L ⁻¹
Muhammad vd.,2016	Voltametrik	Süt	(LOD):0,015 μM , (LOQ) :0,149 μM ,
Lopez vd.,2021	SWA	Yağsız süt ve nehir suyu	Lineer aralık: 2,5-57 $\mu\text{mol L}^{-1}$, LOD:0,75 ve LOQ: 2,48 $\mu\text{mol L}^{-1}$,
Sharma vd.,2023	SWA, elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS), CV	Farmasötik formülasyonlarda ve biyolojik örneklerde	LOD: 98 nM, LOQ: 0.298 μM

4.4.6. PPy/Pbüt/CNT-MIP'in Girişim Sonuçları

Girişim çalışmalarında 1×10^{-5} M derişimde AMX ile optimum koşullar altında AMX'in belirlenmesinde potansiyel girişim bileşikleri olarak çeşitli maddelerin etkileri incelenmiştir. Uluslararası tolerans sınırı, AMX'in belirlenmesinde $\pm \%5$ 'ten daha az hataya neden olan girişim yapan maddenin maksimum konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır. AMX için önerilen PPy/Pbüt/CNT-MIP'in seçiciliğini aydınlatmak amacıyla çeşitli katyonlar, organik asitler, şekerler ve sütte bulunabilecek bir başka antibiyotik olan streptomisin gibi girişim yapabilecek kimyasal türlerin varlığında DPV

deneyleri yapılmıştır. Girişim yapabilecek maddelerin derişimleri 100 kat fazla kullanılarak sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 4.57 girişim sonuçlarını göstermektedir. En fazla girişim yapabilecek türün glikoz olduğu görülmektedir. Ancak geliştirilen sensör süt analizlerinde kullanılacağı için laktoz ve galaktozun girişiminin daha önemli olduğu, onların da diğer türlere yakın olarak girişim gösterdiği bulunmuştur.

Elde edilen sonuçlar 100 kat fazla eklenen bileşenlerin varlığının AMX'un tepe akımını önemli ölçüde etkilemediğini ve çok az akım değişikliği olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle önerilen PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün optimum koşullarda AMX'i test edebilmek için seçici bir sensör olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.



Şekil 4.57. Bazı girişim yapabilecek türlerin AMX cevabı üzerine etkisi

4.4.7. Gerçek Örnek (yağlı ve yağsız süt) Çalışmaları

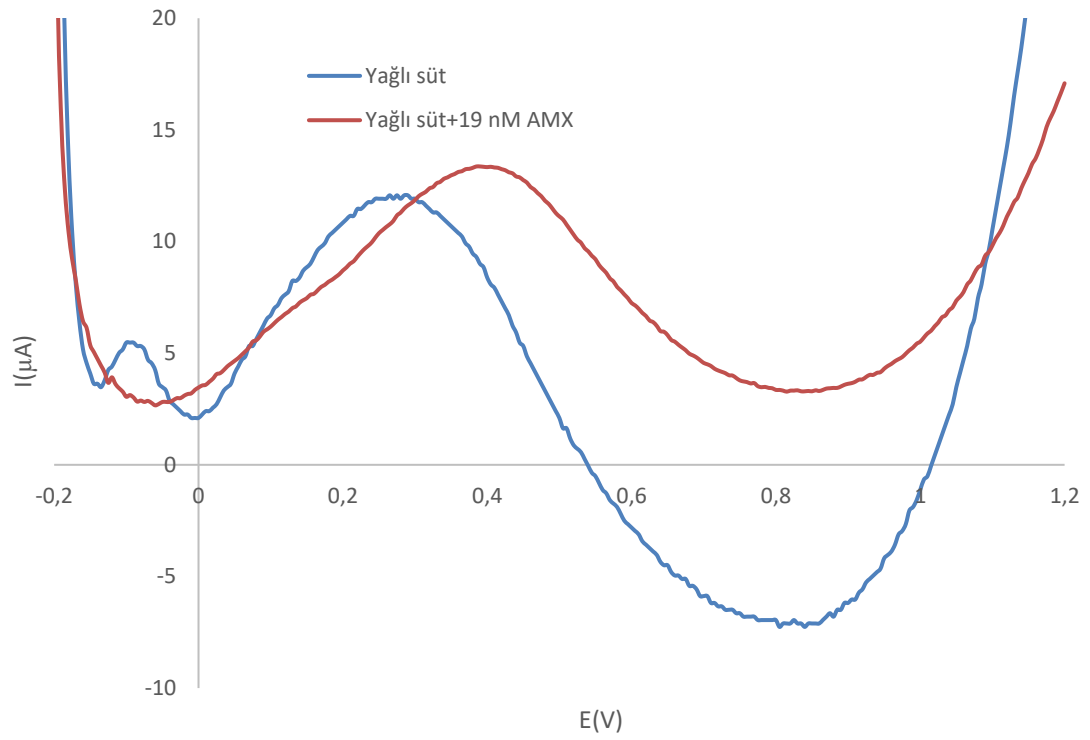
Gerçek süt deneylerini uygulamak üzere yağlı ve yağsız iki süt örneği üzerinde çalışılmıştır. Öncelikle sütlerin yağ, protein, laktoz ve kuru madde oranları IDF:2013 (TS ISO 9622:2015) analiz metodu ile tayin edilmiştir (Tablo 4.2). Yağsız sütte

beklenildiği gibi % yağ miktarı 0,12 ve kuru madde oranı % 8,98 olarak bulunmuştur. Protein oranı yağsız sütte (%3,23), yağlı süte (%2,84) göre daha fazla olarak bulunmuştur. Yağlı sütün yağ oranı %3,06 kuru madde oranı ise 10,96'dır. Laktoz oranları ise yağsız ve yağlı süt için sırasıyla %4,84 ve %4,37 olarak belirlenmiştir. Bulunan değerler literatürle uyumludur (Yılmaz vd., 2018).

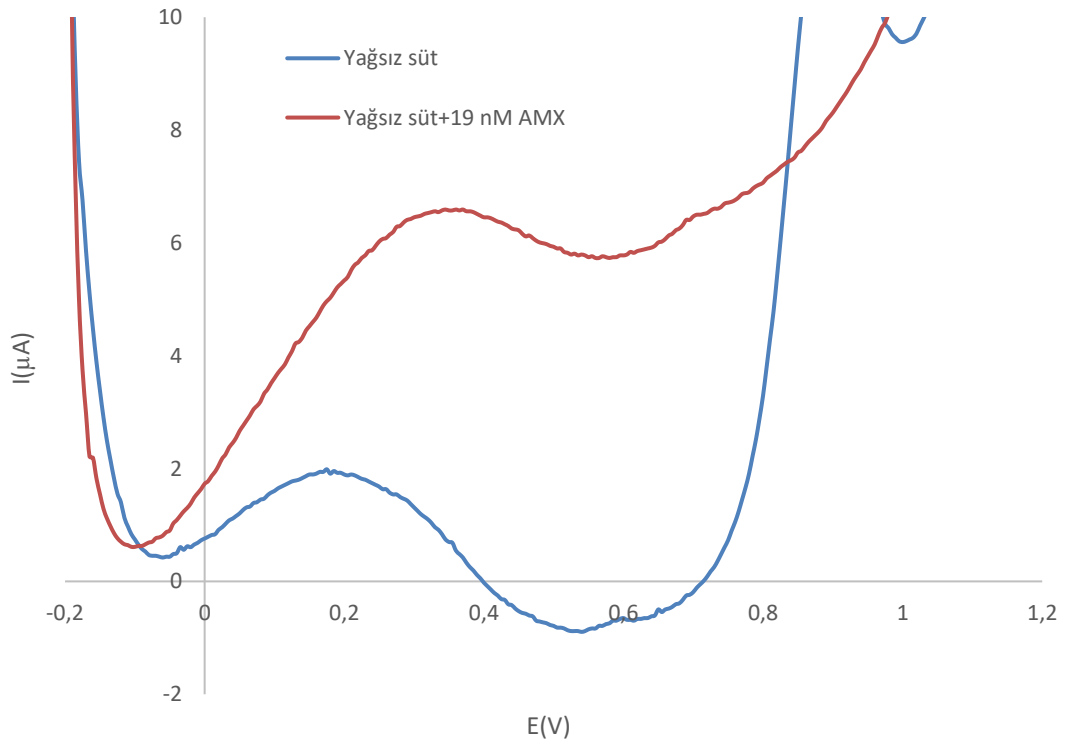
Çizelge 4.2. Yağsız ve yağlı sütte yağ, protein, laktoz ve kuru madde oranları analiz sonuçları

Analiz	% Yağ	% Protein	% Laktoz	% Kuru Madde	Analiz Metodu
Yağsız süt	0,12	3,23	4,84	8,98	IDF 141:2013 (TS ISO 9622:2015)
Yağlı süt	3,06	2,84	4,37	10,96	IDF 141:2013 (TS ISO 9622:2015)

Yeni hazırlanan PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile yağsız ve yağlı sütlerde AMX tayini yapmak üzere hem yağlı (Şekil 4.58) hem de yağsız sütte (Şekil 4.59) 10 dakika bekletilerek DPV ile AMX'e karşı cevaplar karşılaştırılmıştır. Ayrıca sütlere AMX ilavesi yapılarak geri kazanımlar hesaplanmıştır. Sütlerde 0,2 V civarında gözlenen pikin ise girişim yapabilecek bir maddeden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu pikin yağlı sütte yağsız olana göre belirgin şekilde büyük olması sütteki yağla ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Her iki sütte de 0,45 V'da AMX'e ait pik gözlenmemiştir. Dolayısıyla sütlerde AMX olmadığı düşünülmüştür. Bu nedenle her iki süte de belli derişimde AMX ilave edilerek yeniden analiz edilmiştir. 0,45 V'da AMX pikleri gözlenmiş ve geri kazanımlar hesaplandığında yağlı ve yağsız sütler için sırasıyla %90 ve %91 olarak belirlenmiştir.

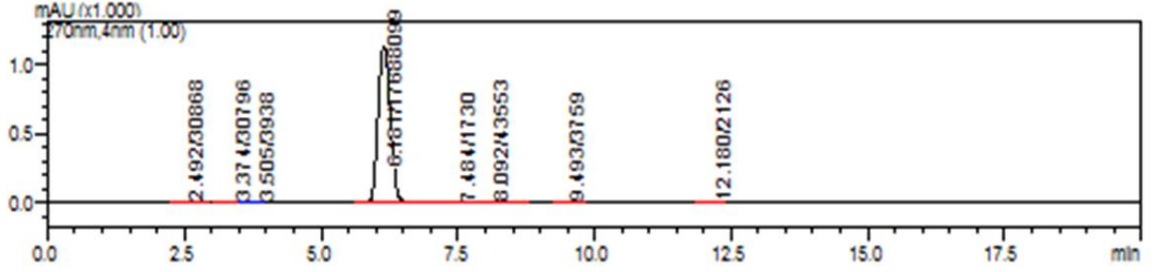


Şekil 4.58. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile yağlı süt için AMX ilavesiz ve ilaveli alınan DPV eğrileri



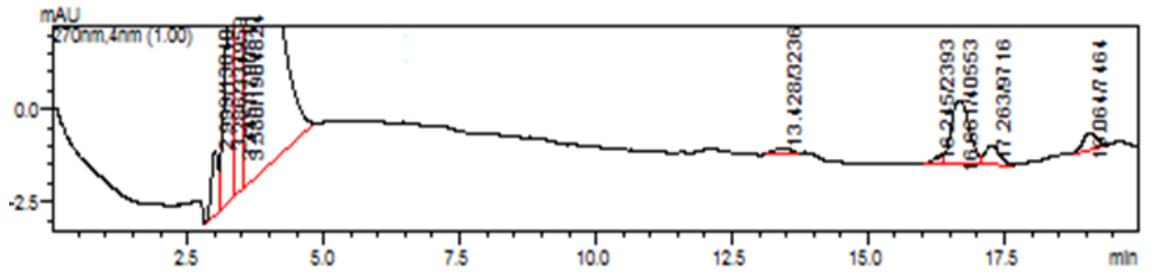
Şekil 4.59. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile yağsız süt için AMX ilavesiz ve ilaveli alınan DPV eğrileri

PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile yapılan analizler ticari yöntemlerden olan HPLC ile de yapılmıştır. Şekil 4.60, AMX standart çözeltisinin kromatogramını göstermektedir. Çizilen kalibrasyon eğrisinin doğru denklemi $y=5,83.10^4x+70,914$, $R^2=0,999$ olarak elde edilmiştir. LOD değeri 6 nM olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.60. AMX standart çözeltisi kromatogramı

Yağlı ve yağsız sütler için elde edilen kromatogramlar Şekil 4.61a-d’de verilmiştir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında, β -laktam grubu bir antibiyotik olan amoksisilin (AMX)'in sütteki kalıntısının tayini için ilk defa polipirol ve türevleri ile hazırlanan nanokompozit temelli sensörler geliştirilmiştir.

Çalışmanın ilk kısmında geliştirilen PPy-MIP' ın FTIR spektrumunda 1535 cm^{-1} 'deki bant pirol halkasındaki C-C gerilmesine karşılık gelmektedir. 1444 cm^{-1} 'deki bant pirol halkasındaki C-N gerilme titreşimini göstermektedir. 1380 ve 1220 cm^{-1} arasındaki geniş bant, C-H ya da C-N bağlarına ait düzlem deformasyon modlarına işaret etmektedir. Spektrumda 1085 cm^{-1} 'de görülen bant PPy'nin $0,1\text{ M}$ HCl ortamında protonasyonu sırasında meydana düzlem içi deformasyon titreşimine ait piktir. 1022 cm^{-1} 'de N-H düzlem içi deformasyon ve 995 cm^{-1} 'deki düzlem formasyonuna ait pikleri görülmektedir. Bu karakteristik pikler PPy'nin başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermiştir. SEM-EDS sonuçları ise Polipirolün yüzey morfolojisinin yer yer yığınlar halinde olduğu ve bu yığınların üzerinde de tanecikli ve gözenekli bir yapının bulunduğu tanecik boyutunun çeşitli olduğu gözlemlenmiştir. Sentez sırasında ortamda bulunan Cl^- ve ClO_4^- anyonlarının yapmış olduğu farklı dopant anyonların etkisi ile farklı tanecik boyutlarına rastlanmıştır. PPy-MIP sensör çalışmalarında ise AMX cevabı için en uygun GCE yüzey kaplama döngü sayısının 60 olduğu bulunmuştur. Ayrıca AMX derişimi arttıkça DPV eğrilerinde $0,45\text{ V}$ 'da elde edilen akım değerleri de artmıştır. PPy-MIP sensörünün lineer çalışma aralığının tepe noktası $2 \times 10^{-5}\text{ M}$ olarak bulunmuştur. Lineer çalışma aralığı ise $(1-20)\text{ }\mu\text{M}$ arasındadır.

PPy/metal-MIP kompozitlerinin FTIR spektrumları ise karakteristik bantlara sahiptir. Polipirolde 3415 cm^{-1} 'de gözlenen pirol halkasının karakteristik N-H gerilmeleri, 1535 cm^{-1} 'deki pirol halkasındaki C-C gerilmesi ve 1641 cm^{-1} 'de gözlemlenen pik C=C gerilmesi en fazla PPy/Cu için kayma göstermiştir. Bu nedenle, PPy ve Cu arasında etkileşimin diğer metallerden daha fazla olduğu söylenebilir. SEM görüntüleri ise kompozit oluşumlarını destekler niteliktedir. Sensör çalışmalarında polipirol kompozitleri (PPy/Ni, PPy/Cd, PPy/Cu), polipirolün üç farklı türevi [(2-(1H-pirolil-1-yl) etanol, 4-(3-Pirolil) bütirik asit, 2-(1H-pirol-1) amin] ile kopolimerleri (PPy-PEtanol, PPy/Pbüt, PPy/PAmin) ve bunların nanokompozitlerini içermektedir. Bu sensörlerden en iyi özelliklere sahip olanı polipirol/poli (4-(3-Pirolil) bütirik asit)/karbonnanotüp (PPy/Pbüt/CNT) nanokompoziti ile hazırlanan sensördür. Nanokompozit, GCE üzerinde, AMX moleküler baskılı (MIP) olarak sentezlenmiştir.

(PPy/Pbüt/CNT-MIP). Referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot, çalışma elektrodu olarak glassy karbon elektrot (GCE) ve karşı elektrot olarak platin tel olmak üzere üç elektrotlu elektrokimyasal sistem kullanılmıştır. Elektrokimyasal yöntem olarak döngüsel voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametrisi (DPV) kullanılmıştır. Elde edilen polimerlerin yapısal karakterizasyonu fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) ve morfolojik değerlendirilmesi taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile yapılmıştır. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün AMX'e karşı cevap süresi 4-5 s'dir. Lineer çalışma aralığının tepe noktası 1,25 μM AMX olarak bulunmuştur. Lineer çalışma aralığı ise (4,8nM-1,25 μM) arasındadır. Hesaplanan tayin limiti 80 nM, hassasiyet ise 4800 $\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ 'dir.

PPy/Pbüt/CNT-MIP kompozitinin AMX sensörü olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda yapılan çalışmalar kompozitin bu amaçla kullanılabileceğini göstermiştir. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün tekrarlanabilirliği gün içerisinde 6 farklı elektrot hazırlanarak ve aynı AMX miktarına karşı DPV ölçümleri alınarak değerlendirilmiştir. Bu sonuç, geliştirilen biyosensörün tekrarlanabilirliğinin oldukça iyi ancak geliştirilebilir olduğunu göstermektedir.

Optimum koşullar altında hazırlanan AMX sensörünün oda sıcaklığında her gün aynı saate AMX'e karşı ölçümleri alınmak suretiyle uzun süreli kararlılığı incelenmiştir. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün glikoz cevabına karşı 59 gün kararlılığını %72 ye kadar koruduğu görülmektedir.

AMX'e karşı cevap %100 baz alındığında diğer girişim yapabilecek türlerin cevapları %10'un altında kalmaktadır. Burada en yüksek girişim yapabilecek tür glikoz olarak belirlenmiştir. Ancak geliştirilen elektrot sütte kullanılacağından sütte bulunan şekerlerin (laktoz ve galaktoz) girişim düzeyi daha önemli hale gelmektedir. Bu ikisinin girişim değerleri ise glikoza göre daha düşüktür. Bu değerler AMX cevabı yanında ihmal edilebilecek düzeydedir diyebiliriz. Bütün bu sonuçlar değerlendirildiğinde PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörünün sentezinin başarılı olduğu yapılan karakterizasyon çalışmaları ile ispatlanmıştır. Çalışma elektrodu direk kullanılarak, AMX'e karşı seçici ve hassas davranmış, tekrarlayan sonuçlarla uzun süre kararlılığını devam ettirmiştir. PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü ile elde edilen sonuçlar, ticari ve yaygın olarak kullanılan bir enstrümantal teknik olan HPLC ile uyumlu çıkmıştır. HPLC yöntemine göre sensör sonuçları geri kazanımlar açısından daha iyidir. Ayrıca PPy/Pbüt/CNT-MIP sensörü, numune hazırlık aşaması olmaması, elektrodun 59 güne kadar kararlılığını koruması, tekrarlanabilirliğin yüksek olması, hızlı olması, ekonomik olması ve hassasiyetinin

yüksek olması nedenleriyle sütte AMX tayini için etkili bir analiz yöntemi olarak önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- Afzal, A., Abulilaiwi, F. A., Habib, A., Awais, M., Waje, S. B., Atieh, M. A. (2017). Polypyrrole/carbon nanotube supercapacitors: Technological advances and challenges. *Journal of Power Sources*, 352, 174-186.
- Alhadrami, H. A. (2018). Biosensors: Classifications, medical applications, and future prospective. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 65(3), 497-508.
- Al Borhani, W., Chrouda, A., Eissa, S., Zourob, M. (2024). Selection of a new aptamer targeting amoxicillin for utilization in a label-free electrochemical biosensor. *Talanta*, 276, 126245.
- Al-Otaibi, J. S., Mary, Y. S., Mary, Y. S., Thomas, R. (2022). Evidence of cluster formation of pyrrole with mixed silver metal clusters, Ag_x-My (x= 4, 5, y= 2/1 and M= Au/Ni/Cu) using DFT/SERS analysis. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1208, 113569.
- Ates, M., Castillo, J., Sezai Sarac, A., Schuhmann, W. (2008). Carbon fiber microelectrodes electrocoated with polycarbazole and poly (carbazole-co-p-tolylsulfonfyl pyrrole) films for the detection of dopamine in presence of ascorbic acid. *Microchimica Acta*, 160, 247-251.
- Attia, K. A., Nassar, M. W., El-Zeiny, M. B., Serag, A. (2016). Different spectrophotometric methods applied for the analysis of binary mixture of flucloxacillin and amoxicillin: A comparative study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 161, 64-69.
- Aydın, Z. (2007). *İletken Poli(Etilen Teraftalat)/Polipirol Kompozit Liflerininkimyasal Polimerizasyonla Hazırlanması Ve Karakterizasyonu. (Yüksek Lisans Tezi)*. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Babazadeh, M., Rezazad Gohari, F., Olad, A. (2012). Characterization and physical properties investigation of conducting polypyrrole/TiO₂ nanocomposites prepared through a one-step “in situ” polymerization method. *Journal of Applied Polymer Science*, 123(4), 1922-1927.
- Balıkçı, B. (2019). *Politiyofen/Karbon Nanotüp Kompozitine Dayalı Yeni Bir Dopamin Biyosensörü Geliştirilmesi. (Yüksek Lisans Tezi)*. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Burdur.
- Bao, X., Cao, Q., Wu, X., Shu, H., Zhou, B., Geng, Y., Zhu, J. (2016). Design and synthesis of a new selective fluorescent chemical sensor for Cu²⁺ based on a Pyrrole moiety and a Fluorescein conjugate. *Tetrahedron Letters*, 57(8), 942-948.
- Bhalla, N., Jolly, P., Formisano, N., Estrella, P. (2016). Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry*, 60, 1-8.

- Bhardwaj, V., Gumber, D., Abbot, V., Dhiman, S., & Sharma, P. (2015). Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *Rsc Advances*, 5(20), 15233-15266.
- Brahman, P. K., Dar, R. A., Pitre, K. S. (2013). Conducting polymer film based electrochemical sensor for the determination of amoxicillin in micellar media. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 176, 307-314.
- Cha, J., Im Han, J., Choi, Y., Yoon, D. S., Oh, K. W., Lim, G. (2003). DNA hybridization electrochemical sensor using conducting polymer. *Biosensors and Bioelectronics*, 18(10), 1241-1247.
- Chandrasekhar, P. (1999), *Conducting Polymers, Fundamentals and Applications*, Kuluwer Academic Publishers, A.B.D., No:1, 718.
- Chen, W., Li, C.M., Chen, P., Sun, C.Q. (2006). Electrosynthesis and characterization of polypyrrole/Au nanocomposite. *Electrochimica Acta*, 52, 1082-1086.
- Cheng, Q., He, Y., Pavlinek, V., Li, C., Saha, P. (2008). Surfactant-assisted polypyrrole/titanate composite nanofibers: Morphology, structure and electrical properties. *Synthetic Metals*, 158(21-24), 953-957.
- Chethan, B., Prakash, H. R., Ravikiran, Y. T., Vijayakumari, S. C., & Thomas, S. (2019). Polypyrrole based core-shell structured composite based humidity Sensor operable at room temperature. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 296, 126639.
- Chhaibi, B., Elaslani, K., Loudiki, A., Laghrib, F., Saqrane, S., Bakasse, M., Lahrich, S., Farahi, A., El Mhammedi, M. A. (2024). Synthesis of zinc incorporated in the hydroxyapatite through a solid-state reaction process for electrochemical detection of amoxicillin using ultraviolet radiation (UV) as step catalytic. *Materials Chemistry and Physics*, 318, 129315.
- Chullasat, K., Nurerk, P., Kanatharana, P., Davis, F., Bunkoed, O. (2018). A facile optosensing protocol based on molecularly imprinted polymer coated on CdTe quantum dots for highly sensitive and selective amoxicillin detection. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 254, 255-263.
- Clark Jr, L. C., Lyons, C. (1962). Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 102(1), 29-45.
- Dakshayini, B. S., Reddy, K. R., Mishra, A., Shetti, N. P., Malode, S. J., Basu, S., Raghu, A. V. (2019). Role of conducting polymer and metal oxide-based hybrids for applications in amperometric sensors and biosensors. *Microchemical Journal*, 147, 7-24.
- de Souza, C. C., Lisboa, T. P., de Oliveira, W. B. V., Muñoz, R. A. A., Matos, M. A. C., Matos, R. C. (2023). Simple strategy for the detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices using a low-cost paper electrode. *Talanta*, 253, 124050.

- Devkota, L., Nguyen, L. T., Vu, T. T., Piro, B. (2018). Electrochemical determination of tetracycline using AuNP-coated molecularly imprinted overoxidized polypyrrole sensing interface. *Electrochimica Acta*, 270, 535-542.
- Dewdney, J. M., Maes, L., Raynaud, J. P., Blanc, F., Scheid, J. P., Jackson, T., Lens, S., Verschueren, C. (1991). "Risk assessment of antibiotic residues of beta-lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential", *Food and Chemical Toxicology*, 29, 477-483.
- Diaz, A. F., Castillo, J. I., Logan, J. A., Lee, W. Y. (1981). Electrochemistry of conducting polypyrrole films. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, 129(1-2), 115-132.
- El-Wakil, M. M., Mahmoud, A. M., Marzouk, A. A., Alkahtani, S. A., Ali, R. (2018). A novel molecularly imprinted sensing platform based on MWCNTs/AuNPs decorated 3D starfish like hollow nickel skeleton as a highly conductive nanocomposite for selective and ultrasensitive analysis of a novel pan-genotypic inhibitor velpatasvir in body fluids. *Journal of Molecular Liquids*, 271, 105-111.
- Essousi, H., Barhoumi, H., Karastogianni, S., Girousi, S. T. (2020). An Electrochemical Sensor Based on Reduced Graphene Oxide, Gold Nanoparticles and Molecular Imprinted Over-oxidized Polypyrrole for Amoxicillin Determination. *Electroanalysis*, 32(7), 1546-1558.
- Etebu, E., Ariekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 4 (2016), 90-101.
- Faalnouri S. (2018). *Amoksisilin Baskılanmış Yüzey Plazmon Rezonans Nanosensörler (Yüksek Lisans Tezi)*. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Fouladgar, M., Hadjmohammadi, M. R., Khalilzadeh, M. A., Biparva, P., Teymoori, N., Beitollah, H. (2011). Voltammetric determination of amoxicillin at the electrochemical sensor ferrocenedicarboxylic acid multi wall carbon nanotubes paste electrode. *International Journal of Electrochemical Science*, 6(5), 1355-1366.
- Fukasawa, A., Nagashima, T., Aoyama, T., Fukuda, N., Matsuda, H., Ueno, T., Sugiyama H., Nagase H., Matsumoto, Y. (2007). Optimization and validation of a high-performance liquid chromatographic method with UV detection for the determination of pyrrole-imidazole polyamides in rat plasma. *Journal of Chromatography B*, 859(2), 272-275.
- Gökçe, R., Gürsoy, O., Gökalp, H.Y. (1999). "Hayvan sağlığında kullanılan ilaç ve benzeri maddelerin süt ve süt ürünlerinin kalitesine etkisi", *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1-2), 109-112.
- Guo, L., Yang, Z. (2021). Electrochemical sensors based on Au-PPy NPs@ f-CNTs nanocomposite modified glassy carbon electrode for determination of Vitamin

- B12 as a key agent in human motion coordination. *International Journal of Electrochemical Science*, 16(10), 211029.
- Gursoy, S. S., Uygun, A., Tilki, T. (2010). Synthesis and characterization of some N-substituted polypyrrole derivatives: towards glucose sensing electrodes. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 47(7), 681-688.
- Gürsoy, S.Ş., Gürsoy, O. (2017). Pestisit analizlerinde asetilkolinesteraz inhibisyonuna dayalı iletken polimer esaslı biyosensörler. *Akademik Gıda*, 15(4), 426-435.
- Güvel, EA. (2015). *Pirol Ve Türevlerini İçeren Polimerler Sentezi. (Doktora Tezi)*. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Hosseini, M. G., Bagheri, R., Najjar, R. (2011). Electropolymerization of polypyrrole and polypyrrole-ZnO nanocomposites on mild steel and its corrosion protection performance. *Journal of Applied Polymer Science*, 121(6), 3159-3166.
- Hrioua, A., Loudiki, A., Farahi, A., Bakasse, M., Lahrich, S., Saqrane, S., & El Mhammedi, M. A. (2021). Recent advances in electrochemical sensors for amoxicillin detection in biological and environmental samples. *Bioelectrochemistry*, 137, 107687.
- Iijima, S.(2002). Carbon nanotubes: past, present, and future. *Physica B*, 323, 1-5.
- Imran, M., Ahmed, S., Abdullah, A. Z., Hakami, J., Chaudhary, A. A., Rudayni, H. A., Khan, S.U.D., Khan, A., Basher, N. S. (2023). Nanostructured material-based optical and electrochemical detection of amoxicillin antibiotic. *Luminescence*, 38(7), 1064-1086.
- Jafari, S., Dehghani, M., Nasirizadeh, N., Azimzadeh, M. (2018). An azithromycin electrochemical sensor based on an aniline MIP film electropolymerized on a gold nano urchins/graphene oxide modified glassy carbon electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 829, 27-34.
- Jain, R., Jadon, N., Pawaiya, A. (2017). Polypyrrole based next generation electrochemical sensors and biosensors: A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 97, 363-373.
- Jank, L., Martins, M. T., Arsand, J. B., Hoff, R. B., Barreto, F., & Pizzolato, T. M. (2015). High-throughput method for the determination of residues of β -lactam antibiotics in bovine milk by LC-MS/MS. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 32(12), 1992-2001.
- Justino, C. I., Freitas, A. C., Pereira, R., Duarte, A. C., Santos, T. A. R. (2015). Recent developments in recognition elements for chemical sensors and biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 68, 2-17.
- Kahraman, D., Gürsoy, S. Ş. (2022). Amperometric Glucose Biosensor Prepared by Using Multi-Walled Carbon Nanotubes/Polythiophene Composite. *Akademik Gıda*, 20(4), 350-35.

- Kantiani, L., Farré, M., Barceló, D. (2009). Analytical methodologies for the detection of β -lactam antibiotics in milk and feed samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28(6), 729-744.
- Karacif, K., Karabulut, H. (2020). Alümina Takviyeli Alüminyum Esaslı Kompozit Malzemelerin Polipirol ile Kaplanması ve Korozyon Davranışının İncelenmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 20(1), 118-128.
- Karthik, R., Meenakshi, S. (2015). Chemical modification of chitin with polypyrrole for the uptake of Pb (II) and Cd (II) ions. *International journal of biological macromolecules*, 78, 157-164.
- Karthika, A., Raja, V. R., Karuppasamy, P., Suganthi, A., Rajarajan, M. (2019). Electrochemical behaviour and voltammetric determination of mercury (II) ion in cupric oxide/poly vinyl alcohol nanocomposite modified glassy carbon electrode. *Microchemical Journal*, 145, 737-744.
- Karthika, P., Shanmuganathan, S., Viswanathan, S., Delerue-Matos, C. (2021). Molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensor for the determination of endocrine disruptor bisphenol-A in bovine milk. *Food Chemistry*, 363, 130287.
- Karunakaran, C., Rajkumar, R., Bhargava, K. (2015). Introduction to biosensors. In *Biosensors and Bioelectronics* (pp. 1-68). Elsevier.
- Kausar, A., Ahmad, I. (2024). Highpoints of carbon nanotube nanocomposite sensors-A review. *e-Prime-Advances in Electrical Engineering, Electronics and Energy*, 100419.
- Keskin, M., Arslan, F. (2020). Biyosensörler. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 1(1-2), 51-60.
- Kim, J. H., Lee, J. Y., Jin, J. H., Park, C. W., Lee, C. J., Min, N. K. (2012). A fully microfabricated carbon nanotube three-electrode system on glass substrate for miniaturized electrochemical biosensors. *Biomedical Microdevices*, 14, 613-624.
- Kivirand, K., Kagan, M., Rinken, T. (2015). Biosensors for the detection of antibiotic residues in milk. *Biosensors-Micro and Nanoscale Applications*, 425-456.
- Kökbaş, U., Kayrın, L., Tuli, A. (2013). Biyosensörler ve tıpta kullanım alanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22(4), 499-513.
- Kumar, P., Keshri, S. K., Kapur, M. (2021). Ru (ii)-Catalyzed, Cu (ii)-mediated carbene migratory insertion in the synthesis of trisubstituted pyrroles from isoxazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(15), 3428-3433.
- Kulkarni, M. V., Viswanath, A. K., Mulik, U.P. (2005). Studies on chemically synthesized organic acid doped poly(o-toluidine). *Materials Chemistry and*

- Li, S., Ma, X., Pang, C., Li, H., Liu, C., Xu, Z., Luo, J., Yang, Y. (2020). Novel molecularly imprinted amoxicillin sensor based on a dual recognition and dual detection strategy. *Analytica Chimica Acta*, 1127, 69-78.
- Liustrovaite, V., Pogoriello, M., Boguzaite, R., Ratautaite, V., Ramanaviciene, A., Pilvenyte, G., Holubnycha, V., Kornienko, V., Diedkova, K., Viter, R., Ramanavicius, A. (2023). Towards electrochemical sensor based on molecularly imprinted polypyrrole for the detection of bacteria—*Listeria monocytogenes*. *Polymers*, 15(7), 1597.
- López, R., Khan, S., Wong, A., Sotomayor, M. D. P. T., Picasso, G. (2021). Development of a New Electrochemical Sensor Based on Mag-MIP Selective Toward Amoxicillin in Different Samples. *Frontiers in Chemistry*, 9, 615602.
- Malode, S. J., Ullagaddimath, P. V., Shanbhag, M. S., Alodhayb, A. N., Alzahrani, K. E., Albrithen, H., Assaifan, A. K., Shetti, N. P. (2024). Nickel-doped tungsten fabricated electrode for electrochemical sensing of amoxicillin. *Inorganic Chemistry Communications*, 112970.
- Mazouz, Z., Mokni, M., Fourati, N., Zerrouki, C., Barbault, F., Seydou, M., Kalfat, R., Yaakoubi, N., Omezzine, A., Bouslema, A., Othmane, A. (2020). Computational approach and electrochemical measurements for protein detection with MIP-based sensor. *Biosensors and Bioelectronics*, 151, 111978.
- Meskher, H., Ragdi, T., Thakur, A. K., Ha, S., Khelfaoui, I., Sathyamurthy, R., Sharshir, S.W., Pandey, A.K., Saidur, R., Singh, P., Jazi, F.S., Lynch, I. (2023). A review on CNTs-based electrochemical sensors and biosensors: unique properties and potential applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 1-24.
- Milikić, J., Tapia, A., Stamenović, U., Vodnik, V., Otoničar, M., Škapin, S., Santos, D.M.F., Šljukić, B. (2022). High-performance metal (Au, Cu)–polypyrrole nanocomposites for electrochemical borohydride oxidation in fuel cell applications. *International Journal of Hydrogen Energy*, 47(87), 36990-37001.
- Min, T. S., Perveen, N., Khan, N. H. (2020). Comparative Purity Study by UV Spectrophotometric and Fourier-Transform Infrared Spectroscopic (FTIR) Techniques for the Simultaneous Determination of Amoxicillin Tri-hydrate Capsules. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 31(3), 24219-24235.
- Moncer, F., Adhoum, N., Catak, D., Monser, L. (2021). Electrochemical sensor based on MIP for highly sensitive detection of 5-hydroxyindole-3-acetic acid carcinoid cancer biomarker in human biological fluids. *Analytica Chimica Acta*, 1181, 338925.
- Moro, G., Bottari, F., Slegers, N., Florea, A., Cowen, T., Moretto, L. M., Piletsky, S., De Wael, K. (2019). Conductive imprinted polymers for the direct electrochemical detection of β -lactam antibiotics: The case of cefquinome. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 297, 126786.

- Muhammad, A., Yusof, N. A., Hajian, R., Abdullah, J. (2016). Construction of an electrochemical sensor based on carbon nanotubes/gold nanoparticles for trace determination of amoxicillin in bovine milk. *Sensors*, 16(1), 56.
- Müller, A. L., Flores, É. M., Müller, E. I., Silva, F. E., Ferrão, M. F. (2011). Attenuated total reflectance with Fourier transform infrared spectroscopy (ATR/FTIR) and different PLS Algorithms for simultaneous determination of clavulanic acid and amoxicillin in powder pharmaceutical formulation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22, 1903-1912.
- Naveen MH., Gurudatt NG, Shim YB. (2017). Application of conducting polymer to electrochemical sensors: A review. *Applied Materials Today* 9, 419-433.
- Norouzi, B., Mirkazemi, T. (2016). Electrochemical sensor for amoxicillin using Cu/poly (o-toluidine)(sodium dodecyl sulfate) modified carbon paste electrode. *Russian Journal of Electrochemistry*, 52, 37-45.
- Ojani, R., Raoof, J. B., Zamani, S. (2012). A novel voltammetric sensor for amoxicillin based on nickel–curcumin complex modified carbon paste electrode. *Bioelectrochemistry*, 85, 44-49.
- Omastova, M., Trchova, M., Kovarova, J., Stejskal., (2003). Synthesis and structural study of polypyrroles in the presence of surfactants. *Synthetic Metals*, 138, 447-455.
- Özcan, L. (2008). *Polipirrol İletken Polimerinin Biyosensör Olarak Kullanımı. (Doktora Tezi)*. Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Özer, İ., TEZEL, H., Sanajou, S., Yirün, A., Baydar, T., Erkekoğlu, P. (2022). Biyosensörler ve Kullanım Alanları: Geleneksel Derleme. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 11(1).
- Özoğlu, Ö., Ünal, M. A., Güneş Altutaş, E. (2017). Biyosensörler: gıda ve sağlık alanında laktat biyosensörleri. *Türk Yaşam Bilimleri Dergisi*, 2(2), 180-193.
- Pagadala, R., Anugu, S. (2017). Synthesis of polyfunctionalized pyrroles via Green chemical methods. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(1), 181-186.
- Pardeshi, S., Dhodapkar, R. (2022). Advances in fabrication of molecularly imprinted electrochemical sensors for detection of contaminants and toxicants. *Environmental Research*, 212, 113359.
- Pasha, A., Khasim, S., Darwish, A. A. A., Hamdalla, T. A., Al-Ghamdi, S. A. (2022). High performance organic coatings of polypyrrole embedded with manganese iron oxide nanoparticles for corrosion protection of conductive copper surface. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 1-14.
- Peng, H., Zhang, L., Soeller, C., Travas-Sejdic, J. (2009). Conducting polymers for electrochemical DNA sensing. *Biomaterials*, 30(11), 2132-2148.

- Pérez-Lozano, P., García-Montoya, E., Orriols, A., Minarro, M., Ticó, J. R., Suñé-Negre, J. M. (2006). Stability evaluation of amoxicillin in a solid premix veterinary formulation by monitoring the degradation products through a new HPLC analytical method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 42(2), 192-199.
- Pollap, A., Kochana, J. (2019). Electrochemical immunosensors for antibiotic detection. *Biosensors*, 9(2), 61.
- Popelka, P., Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Hajurka, J., Cabadaj, R., Marcincak, S., Bugarsky, A., (2003). "Comparison of various methods for penicillin residue detection in cow milk after intramammary and parenteral treatment", *Bulletin of Veterinary Institute Pulawy*, 47, 203-209.
- Prathap, K. C., Shalini, P., & Lokanath, N. K. (2020). Synthesis, characterization, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT calculations of two novel pyrrole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1199, 127033.
- Ramanavičius, A., Ramanavičiene, A. ve Malinauskas, A. (2006), —Electrochemical sensors based on conducting polymer-polypyrrole. *Electrochim. Acta*, 51, 6025-6037.
- Ramesan, M. T. (2012). Synthesis, characterization, and conductivity studies of polypyrrole/copper sulfide nanocomposites. *Journal of Applied Polymer Science*, 128(3), 1540-1546.
- Rathe, H. A. A., Al-Shaha, O. M. (2017). Detection of antibiotic residues in milk and milk products of cattle in dairy farms in Baghdad region. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 5, 1797-802.
- Rawool, C. R., Srivastava, A. K. (2019). A dual template imprinted polymer modified electrochemical sensor based on Cu metal organic framework/mesoporous carbon for highly sensitive and selective recognition of rifampicin and isoniazid. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 288, 493-506.
- Reddy, K. R., Jeong, H. M., Lee, Y., Raghu, A. V. (2010). Synthesis of MWCNTs-core/thiophene polymer-sheath composite nanocables by a cationic surfactant-assisted chemical oxidative polymerization and their structural properties. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 48(7), 1477-1484.
- Reddy, K. R., Sin, B. C., Yoo, C. H., Sohn, D., Lee, Y. (2009). Coating of multiwalled carbon nanotubes with polymer nanospheres through microemulsion polymerization. *Journal of Colloid and Interface Science*, 340(2), 160-165.
- Reeves, P. T. (2012). Antibiotics: groups and properties. *Published by John Wiley&Sons*, P1-60.

- Rinken, T., Riik, H. (2006). Determination of antibiotic residues and their interaction in milk with lactate biosensor. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 66(1-3), 13-21.
- Sabzehmeidani, M. M., Kazemzad, M. (2022). Quantum dots based sensitive nanosensors for detection of antibiotics in natural products: A review. *Science of The Total Environment*, 810, 151997.
- Sangamithirai, D., Munusamy, S., Narayanan, V., Stephen, A. (2017). A strategy to promote the electroactive platform adopting poly (o-anisidine)-silver nanocomposites probed for the voltammetric detection of NADH and dopamine. *Materials Science and Engineering: C*, 80, 425-437.
- Sangamithirai, D., Munusamy, S., Narayanan, V., Stephen, A. (2018). A voltammetric biosensor based on poly (o-methoxyaniline)-gold nanocomposite modified electrode for the simultaneous determination of dopamine and folic acid. *Materials Science and Engineering: C*, 91, 512-523.
- Sanli, S. (2024). Single-drop electrochemical immunosensor with 3D-printed magnetic attachment for onsite smartphone detection of amoxicillin in raw milk. *Food Chemistry*, 437, 137823.
- Santos, D. P., Bergamini, M. F., Zanoni, M. V. B. (2008). Voltammetric sensor for amoxicillin determination in human urine using polyglutamic acid/glutaraldehyde film. *Sensors and actuators B: Chemical*, 133(2), 398-403.
- Sezgintürk, M. K. (2020). Introduction to commercial biosensors. In *Commercial Biosensors and Their Applications* (pp. 1-28). Elsevier.
- Sharma, S., Jain, R., Pandey, A. (2023). Carbon nanofiber-based voltammetric sensor for the simultaneous quantification of β -Lactum antibiotics as amoxicillin and clavunate potassium. *Materials Research Bulletin*, 165, 112295.
- Shen, L. H., Wang, H. N., Chen, P. J., Yu, C. X., Liang, Y. D., Zhang, C. X. (2016). The analytical determination and electrochemiluminescence behavior of amoxicillin. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(1), 199-205.
- Shimizu, K. D., Stephenson, C. J. (2010). Molecularly imprinted polymer sensor arrays. *Current Opinion in Chemical Biology*, 14(6), 743-750.
- Simões, F. R., Xavier, M. G. (2017). Electrochemical sensors. *Nanoscience and its Applications*, 1, 155-178.
- Singh, A., Sinsinbar, G., Choudhary, M., Kumar, V., Pasricha, R., Verma, H. N., Singh, S.P., Arora, K. (2013). Graphene oxide-chitosan nanocomposite based electrochemical DNA biosensor for detection of typhoid. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 185, 675-684.
- Singh, D. K., Asthana, B. P., Srivastava, S. K. (2012). Modeling the weak hydrogen bonding of pyrrole and dichloromethane through Raman and DFT study. *Journal of Molecular Modeling*, 18, 3541-3552.

- Singhal, A., Sadique, M. A., Kumar, N., Yadav, S., Ranjan, P., Parihar, A., Khan R., Kaushik, A. K. (2022). Multifunctional carbon nanomaterials decorated molecularly imprinted hybrid polymers for efficient electrochemical antibiotics sensing. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 10(3), 107703.
- Soğancı, T. (2014). *Ferrosenil Ditiyofosfonat İçeren İletken Polimerlerin Sentezi ve Biyosensör Uygulamaları. (Yüksek Lisans Tezi)*. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Sood, Y., Singh, K., Mudila, H., Lokhande, P. E., Singh, L., Kumar, D., Mubarak, N.M., Dehghani, M. H. (2024). Insights into properties, synthesis and emerging applications of polypyrrole-based composites, and future prospective: A review. *Heliyon* 10-e33643.
- Sun, L., Jia, L., Xie, X., Xie, K., Wang, J., Liu, J., Cui L., Zhang G., Dai G., Wang, J. (2016). Quantitative analysis of amoxicillin, its major metabolites and ampicillin in eggs by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 192, 313-318.
- Şen, S. (2007). *Polivinilferrosen/Polipirol Kompozitlerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu. (Doktora Tezi)*. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Şen, S., Gök, A., Gülce, H. (2007). Novel Ni/polypyrrole and Cu/polypyrrole composites prepared in the presence of different acids: Synthesis and investigation of thermal stability. *Journal of Applied Polymer Science*, 106(6), 3852-3860.
- Tan, X., Jiang, Y., Huang, Y., Hu, S. (2009). “Persistence of gentamicin residues in milk after the intramammary treatment of lactating cows for mastitis”, *Journal of Zhejiang University Science B*, 10(4), 280-284.
- Tanrıver, N. (2015). *Copolymers Of Polypyrrole And Thienyl End Capped Polysulfone (Master's thesis)*. ITU Institute of Science and Technology, İstanbul.
- Tekpetek, T. (2014). *Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellenmesi. (Yüksek Lisans Tezi)*. Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Terry, L. A., White, S. F., Tigwell, L. J. (2005). The application of biosensors to fresh produce and the wider food industry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(5), 1309-1316.
- Thapliyal, N., Karpoormath, R. V., Goyal, R. N. (2015). Electroanalysis of antitubercular drugs in pharmaceutical dosage forms and biological fluids: A review. *Analytica Chimica Acta*, 853, 59-76.
- Torlak, E., Gökmen, M., Gürbüz, Ü., Kızıtanır, B., Işık, M. K. (2012). Çiğ sütlerde antibiyotik kalıntı analizlerinde hızlı test metotlarının ve HPLC tekniğinin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 7(2), 105-111.

- Turco, A., Corvaglia, S., Pompa, P. P., Malitesta, C. (2021). An innovative and simple all electrochemical approach to functionalize electrodes with a carbon nanotubes/polypyrrole molecularly imprinted nanocomposite and its application for sulfamethoxazole analysis. *Journal of Colloid and Interface Science*, 599, 676-685.
- Turgut, B. (2023). Biyosensörler ve Sağlık. *Academic Social Resources Journal*, 8(47), 2492-2498.
- Tüylek, Z. (2017). Biyosensörler ve nanoteknolojik etkileşim. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6(2), 71-80.
- Uslu, B., Biryol, I. (1999). Voltammetric determination of amoxicillin using a poly (N-vinyl imidazole) modified carbon paste electrode. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20(3), 591-598.
- Wallace, G. G., Teasdale, P. R., Spinks, G. M., Kane-Maguire, L. A. (2002). Conductive electroactive polymers: *Intelligent Materials Systems.*, second ed., CRC press.
- Wang, S., Sun, G., Chen, Z., Liang, Y., Zhou, Q., Pan, Y., Zhai, H. (2018). Constructing a novel composite of molecularly imprinted polymer-coated AuNPs electrochemical sensor for the determination of 3-nitrotyrosine. *Electrochimica Acta*, 259, 893-902.
- Wong, A., Santos, A. M., Cincotto, F. H., Moraes, F. C., Fatibello-Filho, O., Sotomayor, M. D. (2020). A new electrochemical platform based on low cost nanomaterials for sensitive detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices. *Talanta*, 206, 120252.
- Wysocka-Żołopa, M., Winkler, K. (2017). Electrochemical synthesis and properties of conical polypyrrole structures. *Electrochimica Acta*, 258, 1421-1434.
- Xiao, X., Ulstrup, J. (2024). Towards continuous potentiometric enzymatic biosensors. *Current Opinion in Electrochemistry*, 101549.
- Xu, G., Yang, L., Zhong, M., Li, C., Lu, X., Kan, X. (2013). Selective recognition and electrochemical detection of p-nitrophenol based on a macroporous imprinted polymer containing gold nanoparticles. *Microchimica Acta*, 180, 1461-1469.
- Xu, P., Han, X., Wang, C., Zhou, D., Lv, Z., Wen, A., Wang, X., Zhang, B. (2008). Synthesis of electromagnetic functionalized nickel/polypyrrole core/shell composites. *The Journal of Physical Chemistry B*, 112(34), 10443-10448.
- Yalçinkaya S., Duran Ş. (2022). Chemical synthesis and characterization of poly (pyrrole co o aminophenol) / chitosan composite. *Polymer Bulletin*, 79, 10037-10052.
- Yalçinkaya, S., Duran, Ş. (2023). Poli (pirol-ko-o-amino fenol)/kitosan kompozit filmlerinin farklı monomer oranlarındaki çözeltelerde elektrokimyasal sentezi ve

karakterizasyonu. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 619-634.

- Yang, G., Zhao, F. (2015). Molecularly imprinted polymer grown on multiwalled carbon nanotube surface for the sensitive electrochemical determination of amoxicillin. *Electrochimica Acta*, 174, 33-40.
- Yen, P. T. H., Anh, N. H., Ha, V. T. T., Hung, L. Q., Phong, P. H., Hien, C. T. T. (2020). Electrochemical properties of amoxicillin on an economical, simple graphite pencil electrode and the ability of the electrode in amoxicillin detection. *Vietnam Journal of Chemistry*, 58(2), 201-205.
- Yeole, B., Sen, T., Hansora, D. P., Mishra, S. (2015). Effect of electrical properties on gas sensitivity of polypyrrole/cds nanocomposites. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(32).
- Yılmaz, Ö.T., Hızlısoy, H., Onmaz, N.E., Al, S., Yıldırım, Y.,Gönülalan, Z.(2018). *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(2), 169-178.
- Yola, M. L., Eren, T., Atar, N. (2014). Molecular imprinted nanosensor based on surface plasmon resonance: application to the sensitive determination of amoxicillin. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 195, 28-35.
- Yu, D., Zeng, Y., Qi, Y., Zhou, T., Shi, G. (2012). A novel electrochemical sensor for determination of dopamine based on AuNPs@ SiO₂ core-shell imprinted composite. *Biosensors and Bioelectronics*, 38(1), 270-277.
- Zeb, S., Wong, A., Khan, S., Hussain, S., Sotomayor, M. D. (2021). Using magnetic nanoparticles/MIP-based electrochemical sensor for quantification of tetracycline in milk samples. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 900, 115713.
- Zhang, Z., Li, Y., Xu, J., Wen, Y. (2018). Electropolymerized molecularly imprinted polypyrrole decorated with black phosphorene quantum dots onto poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) nanorods and its voltammetric sensing of vitamin C. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 814, 153-160.