



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ÇEVRE ÖRNEKLERİNDE SIK RASTLANILAN BAZI
ANTİBİYOTİKLERİN ELEKTROKİMYASAL
NANOSENSÖRLERLE TAYİNİ**

Nida AYDOĞDU ÖZDOĞAN

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sibel Aysıl ÖZKAN

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEVRE ÖRNEKLERİNDE SIK RASTLANILAN BAZI
ANTİBİYOTİKLERİN ELEKTROKİMYASAL
NANOSENSÖRLERLE TAYİNİ

Nida AYDOĞDU ÖZDOĞAN

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sibel Aysıl ÖZKAN

İKİNCİ DANIŞMAN
Doç. Dr. Ersin DEMİR

ANKARA
2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Çevre Örneklerinde Sık Rastlanılan Bazı Antibiyotiklerin Elektrokimyasal Nanosensörlerle Tayini” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nida AYDOĞDU ÖZDOĞAN

Tarih: 16/12/2024

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda Nida AYDOĞDU ÖZDOĞAN tarafından hazırlanan “Çevre Örneklerinde Sık Rastlanılan Bazı Antibiyotiklerin Elektrokimyasal Nanosensörlerle Tayini” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/12/2024

Unvanı Adı Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

.....

Üniversitesi

Raportör

.....

Üniversitesi

Üye

.....

Üniversitesi

Üye

.....

Üniversitesi

Raportör

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Çevre Örneklerinde Sık Rastlanılan Bazı Antibiyotiklerin Elektrokimyasal Nanosensörlerle Tayini

Antibiyotikler bakteri, mantar veya protozoa gibi mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılmaktadır. Antibiyotikler tarım ve hayvancılıkta hastalıkları önlemek, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek ve çiftlik hayvanlarında büyümeyi teşvik etmek için kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin tıpta, tarımda ve hayvancılıkta yaygın kullanımı, son yıllarda antibiyotik direnci ve çevre kirliliği konusunda endişeleri arttırmaktadır. Antibiyotikler çevreyi çeşitli yollarla kirletebilmektedir. Toprakta ve sudaki varlıkları birçok olumsuz etkiye yol açabilir. Bu nedenle çevresel örneklerde antibiyotiklerin tespiti büyük önem taşımaktadır. Şimdiye kadar, 30'dan fazla antibiyotik türü, tipik olarak gölet sularında litre başına mikrogram seviyelerinde; toprak ve tortuda kilogram başına mikrogram seviyelerinde konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Bununla birlikte, ağır şekilde etkilenen tarımsal sularda, konsantrasyonlar litre başına miligram düzeyinde ölçülmüştür. Bu tez kapsamında yapılan literatür taraması sonucunda daptomisin, spiramisin, roksitromisin ve linezolid tayini için kromatografi, kapiler elektroforez, spektrofotometri, spektroflorimetri gibi çeşitli analitik teknikler bildirilmiştir. Bu yöntemlerin pahalı cihazlar gerektirmesi, yüksek hacimde organik çözücü kullanımı ve alanda uygulama zorlukları nedeniyle seçici ve hassasiyeti yüksek elektroanalitik yöntemlere ilgi son yıllarda artmaktadır. Bunlar göz önünde bulundurularak bu tez çalışmasında yer alan etken maddelerinin tayini için mevcut yöntemlere göre daha hassas ve seçici elektrokimyasal sensörler geliştirilmiştir. Camsı karbon elektrot yüzeyinin farklı nanomalzemeler ile kaplanması ile sensörün duyarlılığı ve seçiciliği artırılmıştır. Geliştirilen yeni nesil sensörlerin performansının değerlendirilmesi, deney şartlarının optimizasyonu ve elektrot yüzeyinin karakterizasyonu için diferansiyel puls voltametri (DPV), adsorptif diferansiyel puls voltametri (AdSDPV) ve dönüşümlü voltametri (DV) teknikleri kullanıldı. Geliştirilen sensörlerin yüzey karakterizasyonu taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve Enerji dağılımlı X-Ray dedektörlü taramalı elektron mikroskobu (SEM-EDX) ile gerçekleştirildi. Literatürde belirtilen değerlerden daha düşük teşhis sınırı (TS) ve tayin alt sınırı (TAS) elde edildi. Geliştirilen nanosensörler su ve toprak numunelerinde etken maddelerinin teşhisi için ayrı ayrı uygulandı. Sonuç olarak üretimi kolay, seçici, hassas, yüksek geri kazanıma ve düşük bağlı hataya sahip yeni nesil sensörler, antibiyotikleri tespit etmek için ilk kez başarıyla üretildi ve farklı çevresel numunelerde uygulandı. Bu antibiyotiklerin elektrokimyasal tayinininde kullanılan sensörlerin daha önce çalışmalarının olmaması ve su, toprak gibi çevresel numunelere şimdiye kadar hiçbir elektroanalitik yöntemle analizine uygulanmamış olması açısından tez konusunun özgün olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik, çevresel numuneler, elektrokimya, nanosensör, tayin

SUMMARY

Determination of Some Common Antibiotics in Environmental Samples with Electrochemical Nanosensors

Antibiotics are medications used to treat or prevent infections caused by microorganisms, including bacteria, fungi and protozoa. Antibiotics are utilized in agriculture and animal husbandry to prevent diseases, treat bacterial infections and promote the growth of livestock. In recent years, the extensive use of antibiotics in medicine, agriculture, and animal husbandry has led to significant concerns about antibiotic resistance and environmental pollution. Antibiotics can pollute the environment in various ways. Their presence in soil and water can lead to many negative effects. Therefore, detecting antibiotics in environmental samples is crucial. More than 30 types of antibiotics have been detected in concentrations, typically at micrograms per liter in pond waters and micrograms per kilogram in soil and sediments. However, concentrations were measured in milligrams per liter in heavily affected agricultural waters. As a result of the literature review conducted within the scope of this thesis, various analytical techniques such as chromatography, capillary electrophoresis, spectrophotometry, and spectrofluorimetry were reported for the determination of daptomycin, spiramycin, roxithromycin and linezolid. Owing to the expensive equipment required by these methods, the use of high volumes of organic solvents, and the difficulties of application in the field, the interest in selective and highly sensitive electroanalytical methods has been increasing in recent years. Considering these, more sensitive and selective electrochemical sensors were developed compared to existing methods for the determination of the active ingredients included in this thesis. The sensitivity and selectivity of the sensor were increased by coating the glassy carbon electrode surface with various nanomaterials. Differential pulse voltammetry (DPV), adsorptive differential pulse voltammetry (AdSDPV), and cyclic voltammetry (CV) were used to evaluate the performance of the newly developed sensors, optimize the experimental conditions, and characterize the electrode surface. Surface characterization of the developed sensors was carried out by scanning electron microscopy (SEM) and scanning electron microscopy with an energy-dispersive X-ray detector (SEM-EDX). Lower limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) values were obtained than those reported in the literature. The developed nanosensors were applied separately to detect daptomycin and linezolid active ingredients in water and soil samples. As a result, new-generation sensors that are easy to produce, selective, sensitive, and have high recovery and low relative error were successfully produced for the first time to detect antibiotics and were applied to different environmental samples. It can be said that the thesis topic is original in that there are no previous studies on the sensors used in the electrochemical determination of these antibiotics, and no electroanalytical method has been applied to the analysis of environmental samples such as water and soil.

Keywords: Antibiotic, detection, electrochemistry, environmental samples, nanosensor

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	ix
Simgeler ve Kısaltmalar	xii
Şekiller	xv
Çizelgeler	xviii
1. GİRİŞ	1
1.1. Antibiyotiklere Genel Bakış	2
1.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması	3
1.3. Tez Çalışmalarında Kullanılan Etkin Maddeler	5
1.3.1. Linezolid	5
1.3.2. Daptomisin	6
1.3.3. Spiramisin	7
1.3.4. Roksitromisin	8
1.4. Elektrokimya	9
1.4.1. Elektrokimyasal Hücreler	9
1.4.2. Elektrokimyasal Yöntemler	11
1.4.3. Voltametri	12
1.4.3.1. Sabit Elektrot Voltametri	13
1.4.3.1.1. Doğrusal Taramalı Voltametri (DTV)	13
1.4.3.1.2. Dönüşümlü Voltametri (DV)	14
1.4.3.2. Puls Voltametrik Yöntemler	15
1.4.3.2.1. Normal Puls Voltametri	15
1.4.3.2.2. Diferansiyel Puls Voltametri	16
1.4.3.2.3. Kare Dalga Voltametri	17
1.4.3.2.4. Sıyırma Voltametri	18
1.4.4. Voltametri Yönteminde Kullanılan Elektrotlar	20
1.4.4.1. Referans (Karşılaştırma) Elektrot	21
1.4.4.2. Yardımcı (Karşıt) Elektrot	21
1.4.4.3. Çalışma (İndikatör) Elektrotu	22
1.5. Nanosensör	26
1.6. Nanomalzemelerin Sınıflandırılması	27
1.7. Analitik Yöntem Validasyonu	29
1.7.1. Seçicilik	30
1.7.2. Doğrusallık	31
1.7.3. Çalışma Aralığı	31
1.7.4. Teşhis Sınırı (TS) ve Tayin Alt Sınırı (TAS)	31
1.7.5. Duyarlılık	32
1.7.6. Doğruluk	32
1.7.7. Kesinlik	33
1.7.8. Sağlamlık	33

1.7.9. Tutarlılık	33
1.7.10. Stabilité	34
1.8. Tez Kapsamında Çalışılan Maddeler ile Yapılmış Çalışmalar	34
1.8.1. Linezolid İçin Mevcut Elektrokimyasal Çalışmalar	35
1.8.2. Daptomisin İçin Mevcut Elektrokimyasal Çalışmalar	37
1.8.3. Roksitromisin İçin Mevcut Elektrokimyasal Analiz Yöntemleri	37
1.8.4. Spiramisin İçin Mevcut Elektrokimyasal Çalışmalar	38
2. GEREÇ ve YÖNTEM	41
2.1. Tez kapsamında Kullanılan Kimyasallar	41
2.2. Tez Çalışmasında Kullanılan Ekipmanlar	41
2.3. Tez Çalışmasında Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	43
2.3.1. İlaç Etken Maddelerinin Stok Çözeltilerinin Hazırlanması	43
2.3.2. Destek Elektrolitlerin Hazırlanması	43
2.3.3. Geri Kazanım Çalışması İçin Çözeltilerinin Hazırlanması	44
2.3.4. Girişim çalışmalarında kullanılan çözeltilerinin hazırlanması	45
2.3.5. Modifikasyon Çözeltilerinin Hazırlanması	45
2.3.6. Potasyum Ferrisiyanür/Ferrosiyanür Çözeltilisinin Hazırlanması	45
2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Voltametrik Yöntemler	46
2.5. Tez Çalışmasında Kullanılan Nanomalzeme Temelli Elektrokimyasal Sensörlerin Hazırlanması	46
2.5.1. Linezolid Analizi İçin $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}/\text{CKE}$ Hazırlanması	47
2.5.2. Daptomisin Analizi İçin $\text{ÇDKNT}/\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ Hazırlanması	47
3. BULGULAR	49
3.1. Linezolid Etken Maddesine Ait Bulgular	49
3.1.1. Yüzey Karakterizasyonu	49
3.1.1.1. $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ ile Kaplanmış CKE' un Yüzey Karakterizasyonu	49
3.1.1.2. Elektrokimyasal Karakterizasyonu	50
3.1.2. $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}/\text{CKE}$ ile LNZ'nin Elektrokimyasal Davranışı	52
3.1.3. Modifikasyon Miktarının Optimizasyonu	53
3.1.4. LNZ Tayini İçin pH Etkisi	54
3.1.5. LNZ Tayini İçin Tarama Hızının Etkisi	55
3.1.6. Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu	59
3.1.7. Doğrusallık Çalışması	62
3.1.8. Geliştirilen Sensörlerin Çevre Örneklerine Uygulaması	64
3.1.9. Geliştirilen Sensörün Seçiciliklerinin İncelenmesi	66
3.1.10. Stabilité	67
3.2. Daptomisin Etken Maddesine Ait Bulgular	67
3.2.1. Yüzey Karakterizasyonu	67
3.2.1.1. $\text{ÇDKNT}/\text{TiO}_2/\text{TiO}_2$ Kaplanmış CKE' un Yüzey Karakterizasyonu	67
3.2.1.2. Elektrokimyasal Karakterizasyonu	69
3.2.2. $\text{ÇDKNT}/\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ ile DPT'nin Elektrokimyasal Davranışı	70
3.2.3. DPT Tayini İçin pH Etkisi	71
3.2.4. DPT Tayini İçin Tarama Hızının Etkisi	73
3.2.5. Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu	77
3.2.6. Doğrusallık Çalışması	79
3.2.7. Geliştirilen Sensörlerin Çevre Örneklerine Uygulaması	81

3.2.8. Geliştirilen Sensörün Seçiciliklerinin İncelenmesi	82
3.2.9. Stabilité	83
3.3. Roksitromisin Etken Maddesine Ait Bulgular	83
3.4. Spiramisin Etken Maddesine Ait Bulgular	84
4. TARTIŞMA	85
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	89
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	98



ÖNSÖZ

Bu tez, çevre örneklerinde sık rastlanılan antibiyotiklerden linezolid, daptomisin, roksitromisin ve spiramisin etken maddelerinin elektrokimyasal nanosensörler kullanılarak tespit edilmesine yönelik bir araştırmanın sonuçlarını sunmaktadır. Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı, çevre kirliliği ve sağlık üzerinde ciddi tehditler oluşturmaktadır. Su ve toprak gibi çevresel ortamlar, bu maddelerin yaygın olarak bulunduğu ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği alanlardır. Bu sebeple, çevresel örneklerde antibiyotiklerin hızlı, doğru ve hassas bir şekilde tespit edilmesi son derece önemlidir.

Elektrokimyasal nanosensörler, yüksek hassasiyetleri, düşük maliyetleri ve taşınabilirlikleri ile çevresel analizlerde giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu sensörler, antibiyotiklerin varlığını tespit etmek ve miktarlarını belirlemek için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Bu tez kapsamında, farklı antibiyotiklerin elektrokimyasal nanosensörler ile tayin edilmesinde kullanılan yöntemleri incelemekte ve çevresel örneklerdeki antibiyotik kirliliğini izleme kapasitesini araştırmaktadır. Bu çalışma, antibiyotiklerin çevresel izlenebilirliğine yönelik önemli bir adım olarak, gelecekteki araştırmalara ışık tutmayı amaçlamaktadır.

Mustafa Kemal Atatürk, Cumhuriyetimizin kurucusu ve çağdaş Türkiye'nin mimarıdır. Atatürk'ün rehberliğinde, eğitim, bilim, sanat, ekonomi ve hukuk gibi her alanda gerçekleştirdiği devrimler, Türkiye'yi çağdaş dünyanın bir parçası yapma yolunda atılmış büyük adımlardır. Onun bizlere bıraktığı en değerli miras, fikirleri, ilkeleri ve Cumhuriyetin temelleridir. Bugün bizler, onun gösterdiği yolda, özgür, bağımsız ve modern bir Türkiye'de yaşamaktan gurur duymaktayız. Mustafa Kemal Atatürk'e, Türk milletine sunduğu bu büyük miras ve bizlere kazandırdığı Cumhuriyet için sonsuz teşekkürlerimizi sunuyor, onun aziz hatırası önünde saygıyla eğiliyoruz.

Doktora eğitimine başladığım ilk günden itibaren ulusal ve uluslararası çalışmalar, aldığı ödüller ve öğrencilerine yaklaşımı ile örnek aldığım, çalışkanlığı ve tecrübesiyle hayranlıkla izlediğim, akademi sevgisini içtenlikle hissettiren, çalışma ekibiyle her zaman samimi sohbetleri ile aileden hissettiren, bu zorlu süreçte her zaman sakin ve yol gösterici önerileri ile yoluma ışık tutan danışman hocam Prof. Dr. Sibel A. ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunmaktan onur duyuyorum.

Çalışma azmi ve akademik başarılarıyla örnek aldığım, çalışmalarda bana öğrettikleri ile bilgi ve becerimi arttıran ikinci danışmanım Doç. Dr. Ersin DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Sayın Dekanım ve aynı zamanda anabilim dalı başkanım olarak hayatımda yer alan, bunlardan çok fazlası olan, her zaman çözüm odaklı yaklaşımı, hızlı problem çözmesi, yüksek enerjisi ile günü aydınlatan; ulusal ve uluslararası çalışmaları ve araştırma arzusu ile örnek aldığım, hayat ve akademi tecrübeleri ile yolumu bulmamı sağlayan Prof. Dr. Cengiz SARIKÜRKÜ'ye teşekkürlerimi sunmaktan onur duyarım.

Yıllardır hayalini kurduğum geleceğe ulaşmam için beni manevi ve maddi olarak destekleyen, cesaretlendiren, her kararımda yanımda olarak beni güçlendiren, bizler için hala her şeyi yapmaya hazır olan sevgili ailem annem Zeliha AYDOĞDU ile babam Mehmet Nuri AYDOĞDU'ya, hayallerimi her zaman dinleyen ve bana yol gösterici olan ablam Seda KESİK'e, kardeşlerim Muhammed Ali, Muhammed Serhat ve Büşra AYDOĞDU'ya, Eniştem Mehmet Sami KESİK'e, evimize neşe katan yeğenlerim Hatice Eslem ve Muhammed Ahlas KESİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayat arkadaşım, yoldaşım, her anımda yanımda olanım, aldığım kararlarda her daim destekleyenim. Bu süreçte benim kadar yorulan, maddi ve manevi tüm imkanlarını sunup hayatımı kolaylaştıran, anlayışı ve güler yüzlü eşim Hüseyin Taner ÖZDOĞAN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatıma girdikleri andan itibaren her sürecimde mutluluklarımı ve hayat mücadelemi görerek her duyguyu benimle paylaşan, destek olan ve çözüm arayan veya sadece dinleyici olup beni sakinleştiren Saliha Şeyma ŞAHİNLER'e, Fadile AHMET'e, Pınar MELİK ÇELİK'e, Halise Betül GÖKÇE'ye, Şeyda Nur SAMANCI'ya değerli dostlukları için sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim ve iş hayatımda yaşadığım güçlüklerde yanımda olan, beni motive edip umutlandıran Ahmet ÇETİNKAYA'ya, Göksu ÖZÇELİKAY-AKYILDIZ'a, Sariye İrem KAYA'ya, Gizem KAFTAN ÖCAL'a, Yusuf ÖCAL'a kıymetli dostlukları için teşekkür ederim.

Aynı anabilim dalında yer aldığım, bilgi ve tecrübesi ile her zaman yardımcı olmaya çalışan, hoş sohbeti ile bu zor süreçte destek olan Doç. Dr. Bülent KIRKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma hayatımdaki yoğunluğu görerek her zaman anlayışlı olan, aile olarak eşim ve bana destek olan, kızları olduğumu hissettiren ikinci ailem Hatice ve Mehmet ÖZDOĞAN’a, kardeşlerim Hüseyin ve Ayşe ÖZDOĞAN’a teşekkürlerimi sunarım.

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya kürsüsüne; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde yer alan değerli hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.



SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Elektroaktif yüzey alanı
AB	Avrupa Birliği
ACDE	Asılı cıva damla elektrotu
AdSDPV	Adsoptif sıyırma diferansiyel puls voltametri
AdSV	Adsorptif sıyırma voltametrisi
AST	Asetat tamponu
ASV	Anodik sıyırma voltametrisi
AuE	Altın elektrot
BH	Bağlı hata
BKEE	Bor katkılı elmas elektrot
BRT	Britton – Robinson tamponu
BSS	Bağlı standart sapma
C	Derişim
CKE	Camsı karbon elektrot
ÇDKNT	Çok duvarlı karbon nanotüp
ÇDKNT-COOH	Karboksil fonksiyonlu ÇDKNT
ÇE	Çalışma elektrodu
D	Difüzyon sabiti
DCE	Damlayan cıva elektrodu
D-DTV	Dönüşümlü doğrusal taramalı voltametri
DPP	Diferansiyel puls polarografisi
DPT	Daptomisin
DPV	Diferansiyel puls voltametri
DTV	Doğrusal taramalı voltametri
DV	Dönüşümlü voltametri
EP	Avrupa farmakopesi
Ep	Pik potansiyeli
EtOH	Etanol
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
FT	Fosfat tamponu
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
GD	Gerçek değer
GK	Geri kazanım
GO	Grafen oksit
Gr	Grafen
Hac	Asetik asit

HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
I	Akım
ICH	Uluslararası uyum konseyi
I _p	Tepe akımı
KAdSV	Katalitik adsorptif sıyırma voltametrisi
KDP	Kare dalga polarografisi
KDV	Kare dalga voltametri
KE	Yardımcı (karşıt) elektrot
KGE	Kalem grafit elektrot
KNT	Karbon nanotüpler
KPE	Karbon pasta elektrot
KS	Kütle spektrometri
KSV	Katodik sıyırma voltametrisi
LC	Sıvı kromatografisi
LC-MS	Sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi
LNZ	Linezolid
m	Kalibrasyon eğrisinin eğimi
MIP	Moleküler baskılanmış polimer
mM	Milimolar
MRSA	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
n	Elektron transfer sayısı
NaOH	Sodyum hidroksit
nm	Nanometre
N _p	Nanopartikül
NPV	Normal puls voltametri
NT	Nanotüpler
PBE	Perde baskılı elektrot
PBKE	Perde baskılı karbon elektrot
PEDOT	Poli (3,4-etilendioksitiyofen)
R ²	Tanımlayıcılık katsayısı
RE	Referans (karşılaştırma) elektrot
SDCE	Statik damlayan cıva elektrodu
SDS	Sodyum dodesil sülfat
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SEM-EDX	Enerji dağılımlı X-Ray dedektörlü SEM
SFFTCDV	Fourier dönüşümü sürekli dönüşümlü voltametri
SS	Standart sapma
SV	Sıyırma voltametri

TAS	Tayin alt sınırı
TDKNT	Tek duvarlı karbon nanotüp
TF	Türk farmakopesi
TS	Teşhis sınırı
UKİP	Ulusal kalıntı izleme planı
USP	Amerikan farmakopesi
v	Tarama hızı
X_{ort}	Ortalama değeri



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Avrupa Birliği ülkelerinde hayvan sağlığında kullanılan antibiyotikler	1
Şekil 1.2. Antibiyotiklerin keşfi ve antibiyotik direncine tarihsel yaklaşım	3
Şekil 1.3. Antibiyotiklerin etki mekanizmasına göre sınıflandırması	4
Şekil 1.4. Antibiyotiğin kimyasal sınıflandırmasına genel bakış	5
Şekil 1.5. Linezolid molekül yapısı	6
Şekil 1.6. Daptomisin molekül yapısı	7
Şekil 1.7. Spiramisin molekül yapısı	8
Şekil 1.8. Roksitromisin molekül yapısı	9
Şekil 1.9. Elektrokimyasal yöntemlerin sınıflandırılması	12
Şekil 1.10. Voltametrik yöntemlerin sınıflandırılması	13
Şekil 1.11. (a) Doğrusal taramalı voltametri potansiyel taramasının zamanla değişimi, (b) elde edilen voltamogram	14
Şekil 1.12. (a) Dönüşümlü voltametri potansiyel taramasının zamanla değişimi, (b) elde edilen voltamogram	15
Şekil 1.13. (A) Normal puls voltametri potansiyel taramasının zamanla değişimi, (B) elde edilen voltamogram	16
Şekil 1.14. (A) Diferansiyel puls voltametri potansiyel taramasının zamanla değişimi, (B) elde edilen voltamogram	16
Şekil 1.15. (A) Kare dalga voltametri potansiyel taramasının zamanla değişimi, (B) elde edilen voltamogram	18
Şekil 1.16. Bir elektrokimyasal hücre konfigürasyonu (a) ve üç elektrotlu bir döngü devre şeması (b)	21
Şekil 1.17. Çalışma elektrotlarının sınıflandırılması	23
Şekil 1.18. Farklı tipte karbon bazlı nanomalzemeler	28
Şekil 1.19. Farklı tipte metal bazlı nanomalzemeler	29
Şekil 2.1. $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}/\text{CKE}$ sensörlerin hazırlanış şeması	47
Şekil 2.2. $\text{ÇDKNT}/\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ sensörlerin hazırlanış şeması	48
Şekil 3.1. SEM görüntüleri: Yalın CKE (A), ÇDKNT-COOH (B), TiO_2 Np (C) ve $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ (D) ve EDX spektrumu $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ (E)	50
Şekil 3.2. Yalın CKE ve $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}/\text{CKE}$ üzerinde 0,1 KCl'de 1,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde dönüşümlü voltammogramları	51
Şekil 3.3. Farklı elektrotlar ile pH 2,5 FT'de 0,05 mM LNZ için elde edilen DP voltammogramları	52
Şekil 3.4. Farklı miktardaki modifikasyon ajanı miktarının 0,05 mM LNZ için AdSDPV kullanılarak pH 2,5 FT'de elde edilen sonuçları	53

Şekil 3.5. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde 0,1 mM LNZ için yalın CKE kullanılarak DPV ile elde edilen sonuçlar	54
Şekil 3.6. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde 0,05 mM LNZ için $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ kullanılarak DPV ile elde edilen sonuçlar	55
Şekil 3.7. Yalın CKE ile 0.2 mM LNZ'nin farklı tarama hızlarında (10-500 mV/s) pH 2,5 FT çözeltilisinde DV ile kaydedilen voltamogramları	56
Şekil 3.8. $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ ile 0.1 mM LNZ'nin farklı tarama hızlarında 0.1 M H_2SO_4 destek elektrolit çözeltilisinde DV ile kaydedilen voltamogramları	57
Şekil 3.9. Yalın ve geliştirilen elektrot üzerinde LNZ için önerilen oksidasyon mekanizması	58
Şekil 3.10. İp değerlerinin (a) puls süresi, (b) E adımı, (c) puls genliği, (d) tarama hızına karşı 0,1 mM LNZ için pH 2,5 FT ortamında elde edilen sonuçlar	59
Şekil 3.11. İp değerlerinin (a) puls süresi, (b) puls genliği, (c) E adımı, (d) tarama hızına karşı 0,05 mM LNZ için 0,1 M H_2SO_4 çözeltilisinde elde edilen sonuçları	60
Şekil 3.12. İp değerlerinin (a) biriktirme potansiyeli ve (b) biriktirme süresine karşı 0,01 mM LNZ için 0,1 M H_2SO_4 çözeltilisinde elde edilen sonuçlar	61
Şekil 3.13. Farklı LNZ konsantrasyonlarının pH 2,5 FT'de yalın CKE üzerinde DPV ile kaydedilen voltamogramları (A) ve elde edilen kalibrasyon grafiği (B)	62
Şekil 3.14. Farklı LNZ konsantrasyonlarının $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ kullanılarak 0,1 M H_2SO_4 ortamında AdSDP ile kaydedilen voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)	63
Şekil 3.15. LNZ katkılı toprak örneklerinin farklı konsantrasyonlarının $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ ile 0,1 M H_2SO_4 ortamında AdSDP ile kaydedilen voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)	63
Şekil 3.16. Farklı girişim maddeleri varlığında 0,8 μM LNZ için $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ modifiye CKE kullanılarak AdDPSV ile elde edilen sonuçlar	66
Şekil 3.17. SEM görüntüleri: Yalın CKE (A), ÇDKNT (B), TiO_2 Np (C), ÇDKNT/ TiO_2 (D) ve ÇDKNT/ $\text{TiO}_2/\text{TiO}_2$ (E), EDX spektrumu ÇDKNT/ $\text{TiO}_2/\text{TiO}_2$ (F)	68
Şekil 3.18. Yalın CKE ve ÇDKNT/ $\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ üzerinde 0,1 KCl'de 5,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltilisinde kaydedilen dönüşümlü voltammogramları	70
Şekil 3.19. 0,05 mM DPT tayini için pH 7,5 fosfat tamponunda yalın ve modifiye elektrot kullanılarak AdSDPV ile elde edilen voltamogramları	71
Şekil 3.20. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde 0,1 mM DPT için yalın CKE kullanılarak DPV ile elde edilen sonuçlar	72
Şekil 3.21. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde ÇDKNT/ $\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ ile 0,1 mM DPT ile DPV ile elde edilen sonuçlar	73
Şekil 3.22. Yalın CKE ile 1 mM DPT'nin farklı tarama hızlarında 0,5 M H_2SO_4 çözeltilisinde DV ile kaydedilen voltamogramları	74
Şekil 3.23. ÇDKNT/ $\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ ile 0.1 mM DPT'nin farklı tarama hızlarında pH 7,5 FT çözeltilisinde DV ile kaydedilen voltamogramları	76

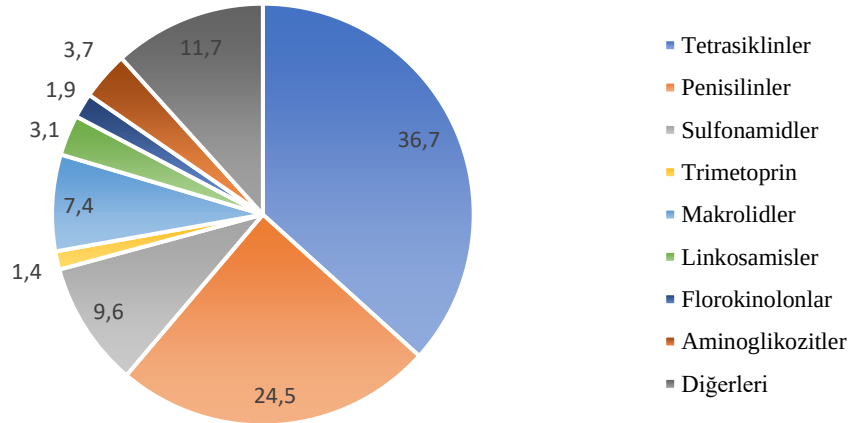
Şekil 3.24. Ip değerlerinin (A) puls süresi, (B) puls genliği, (C) E adımı, (D) aralık süresi karşı 0,05 mM DPT için ÇDKNT/TiO ₂ /TiO ₂ /CKE ile pH 7,5 FT ortamında DPV ile elde edilen sonuçları	77
Şekil 3.25. Ip değerlerinin (a) biriktirme potansiyeli ve (b) biriktirme süresine karşı 0,006 mM DPT için ÇDKNT/TiO ₂ /TiO ₂ /CKE ile pH 7,5 FT ortamında AdSDPV ile elde edilen sonuçları	78
Şekil 3.26. Farklı DPT konsantrasyonlarının 0,5 M H ₂ SO ₄ çözeltisinde yalın CKE üzerinde AdSDP voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)	79
Şekil 3.27. Farklı DPT konsantrasyonlarının ÇDKNT/TiO ₂ /TiO ₂ /CKE ile pH 7,5 FT ortamında AdSDPV voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)	80
Şekil 3.28. DPT katkılı toprak örneklerinin farklı konsantrasyonlarının ÇDKNT/TiO ₂ /TiO ₂ /CKE ile pH 7,5 FT ortamında AdSDP voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)	80
Şekil 3.29. Farklı girişim maddeleri varlığında 0,5 µM DPT için ÇDKNT/TiO ₂ /TiO ₂ /CKE kullanılarak AdDPSV ile elde edilen sonuçlar	83

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. EP, ICH, ISO ve USP tarafından gerekliliği belirtilen yöntem geçerliği parametreleri	30
Çizelge 1.2. Linezolid tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar	35
Çizelge 1.3. Daptomisin tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar	37
Çizelge 1.4. Roksitromisin tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar	38
Çizelge 1.5. Spiramisin tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar	39
Çizelge 2.1. Tez kapsamındaki kullanılan kimyasallar	41
Çizelge 2.2. Tez çalışmalarında kullanılan cihazlar ve diğer ekipmanlar	42
Çizelge 2.3. Tez çalışmalarında kullanılan elektrokimyasal sistem ve bileşenleri	42
Çizelge 3.1. LNZ tayini için doğruluk verileri	64
Çizelge 3.2. Musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak örneğinde LNZ'nin belirlenmesinden elde edilen sonuçlar	65
Çizelge 3.3. DPT tayini için doğruluk verileri	81
Çizelge 3.4. Musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak örneğinde DPT'nin belirlenmesinden elde edilen geri kazanım sonuçları	82

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, patojen bakterileri öldürebilen veya büyümesini engelleyebilen doğal veya sentetik kaynaklardan elde edilen ilaç sınıfıdır (Dhakad vd., 2022; Moretta vd., 2021). Tıpta, tarım ve hayvancılıkta bakteriyel enfeksiyonlara karşı tedavi edici veya tedaviyi desteklemek, çiftlik hayvanlarında büyümeyi teşvik etmek için kullanılmaktadır (Martinez, 2009; McManus vd., 2002; Smith vd., 2002). Bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan antibiyotikler tetrasiklin, azitromisin, sefalosporin veya siprofloksasindir. Günümüzde antibiyotikler sadece sağlık ve veterinerlik alanında kullanılmamakta, aynı zamanda dünya çapında balık yetiştiriciliği, su ürünleri yetiştiriciliği, tarım ve hayvancılık gibi birçok insan faaliyetinde de kullanılmaktadır (Alduina, 2020). Gübre veya çiftlik atıkları tarım arazilerine uygulandığında, toprağa antibiyotik kalıntıları sızabilir ve bu da toprakta yetişen gıda ürünlerinde antibiyotik kalıntılarının tespit edilmesine yol açabilir. Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde hayvan sağlığı için kullanılan antibiyotikler ayrıntılı bir şekilde izlenmekte ve yaygın olarak kullanılan etken maddeler Şekil 1.1'de gösterilmektedir (Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 26 EU/EEA Countries in 2013, 2015). Antibiyotiklerin büyümeyi hızlandırıcı olarak kullanımı AB'de ve ülkemizde yasaklanmıştır. Bu amaçla ülkemizde Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı bünyesinde canlı hayvan ve hayvansal birincil ürünlerde antibiyotikler de dahil olmak üzere veteriner ilaç kalıntıları, bulaşanlar ve gıda değeri olan hayvanlarda kullanımı yasak olan maddelerin tespiti amacıyla Ulusal Kalıntı İzleme Planı (UKİP) kapsamında faaliyetler yürütülmektedir.

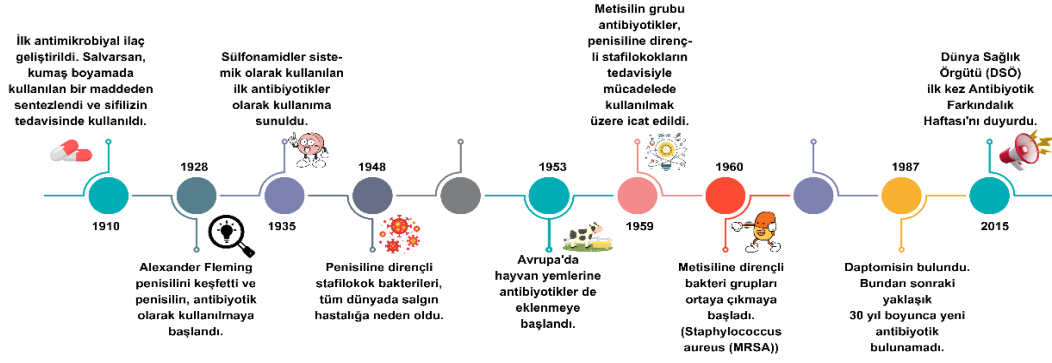


Şekil 1.1. Avrupa Birliği ülkelerinde hayvan sağlığında kullanılan antibiyotikler

Antibiyotikler gibi ayrışması zor ve uzun süre kalıcı olan kirleticiler çevreyi çeşitli yollarla kirletebilmektedir. Hastaneler, çiftlikler, kentsel atık suların kaynaklanan atık sular arıtma tesislerine ulaşmaktadır. Temizlenemeyen atık sular, arıtma tesislerimizden su kaynaklarımıza, toprağımıza, tarım alanlarımıza ve en sonunda da içme suyuyla hızla yayılmaktadır. Ayrıca toprağın gübrelenmesi yoluyla toprakta ve yetiştirilen besinlerimizde biriken çeşitli antibiyotikler riski giderek arttırmaktadır. Toprakta, içme suyunda ve doğal kaynak suyunda antibiyotiklerin bulunması antibiyotiğe dirençli patojenlerin yanı sıra, daha sonra besin zincirine girerek birçok olumsuz etkiyi beraberinde getirmiştir (Heaton vd., 2020; Yoshizawa vd., 2020). Antibiyotiklerin virüslere karşı gereksiz, uzun süreli ve bilinçsiz kullanımı ilaca dirençli mikroorganizmaların gelişmesine ve yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu da antibiyotik direnci sorununu tetiklemektedir. Bu nedenle doğal kaynak suyu, toprak ve içme suyu gibi çevresel örneklerde antibiyotikleri teşhis ve tayin edebilmek için uygulanabilir, hassas ve seçici yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

1.1. Antibiyotiklere Genel Bakış

Antibiyotikler, bakterileri öldürerek veya büyümelerini engelleyerek bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele etmek için sentezle veya aminoasitler, bakteri ve mantar gibi canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen biyolojik ilaçlardır. Antibiyotik terimi ilk kez 1942 yılında Selman Waksman tarafından mikroorganizmalar tarafından üretilen, büyümeyi inhibe edebilen veya diğer mikroorganizmaları öldürebilen bir madde olarak tanımlamak için kullanılmıştır (Clardy vd., 2009). Bir mantar tarafından üretilen penisilinin yanı sıra toprak bakterileri tarafından üretilen streptomisin, kloramfenikol ve tetrasiklinin geliştirilmesi antibiyotiklere ilgiyi 1945-1955 yılları arasında arttırmıştır. Yeni tanımlanan antibiyotiklerin sayısı 1930'lardan 1960'lara kadar zirveye ulaşmıştır. Bu nedenle bu dönem "Antibiyotiklerin Altın Çağı" olarak kabul edilmektedir (Baran vd., 2023). Ancak, antimikrobiyal direncin ortaya çıkması, bakterilerin bu ilaçlara direnmek için mekanizmalar geliştirmesi ve tedavi seçeneklerini karmaşıkleştirmesi nedeniyle önemli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Şekil 1.2'de antibiyotiklerin keşfi ve antibiyotik direncinin tarihsel serüveni gösterilmiştir.



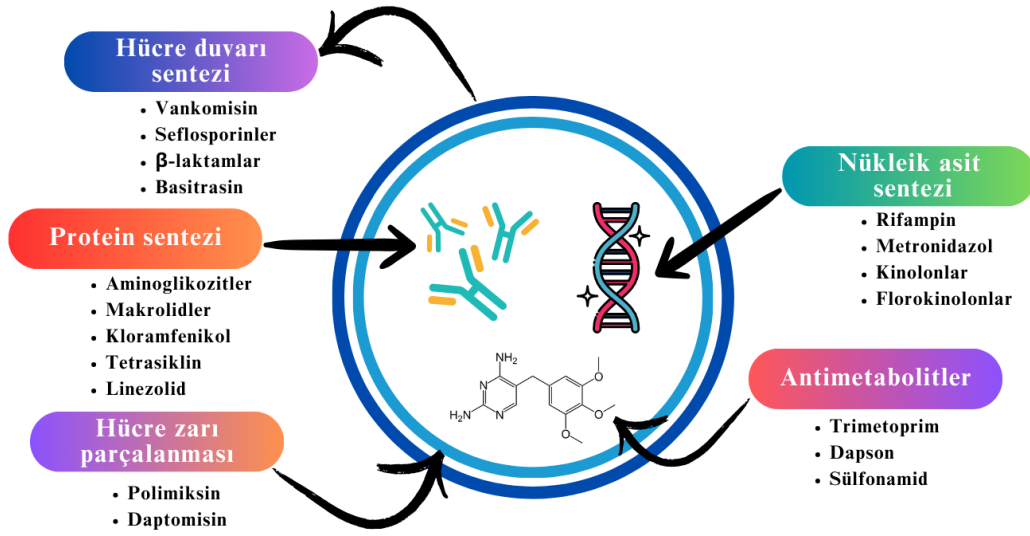
Şekil 1.2. Antibiyotiklerin keşfi ve antibiyotik direncine tarihsel yaklaşım (*A Brief History of Antibiotics and Resistance*, 2024)

1.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Günümüzde antibiyotik tanımı, geniş bir etki yelpazesi sergileyen hem doğal hem de sentetik kökenli bileşikler kapsamaktadır (Leisner, 2020). Antibiyotiklerin sınıflandırması çeşitli şekillerde yapılabilir.

Antibiyotikler, etkilerine göre beş ana gruba ayrılır (Baran vd., 2023) (Şekil 1.3):

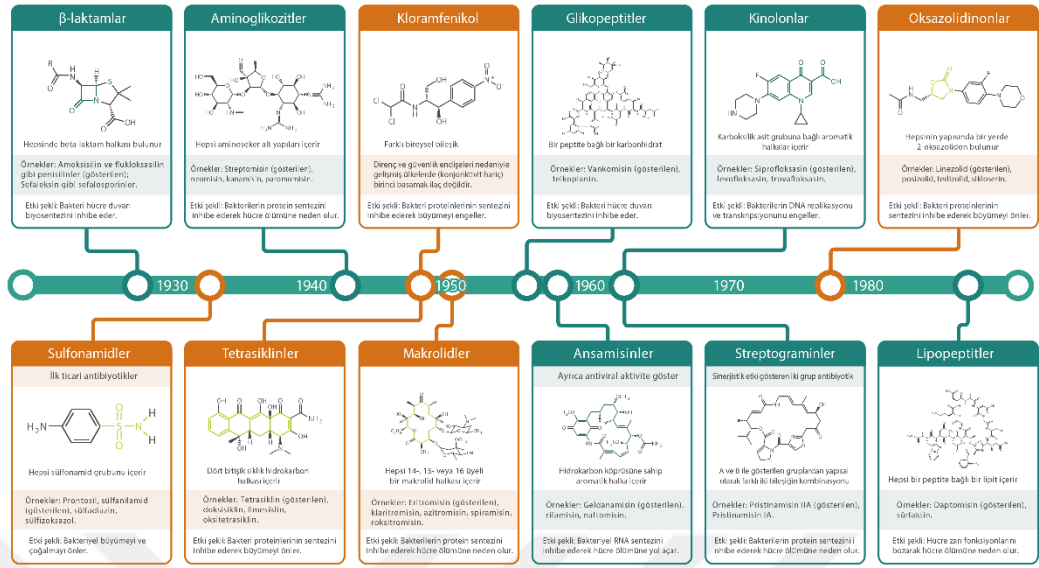
- Protein sentezi inhibisyonu
- Hücre zarı parçalanması
- Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu
- Nükleik asit sentezinin inhibisyonu
- Antimetabolitler



Şekil 1.3. Antibiyotiklerin etki mekanizmasına göre sınıflandırması (Uluseker vd., 2021)

Antibiyotikler, kimyasal yapılarına göre dokuz ana gruba ayrılır (Şekil 1.4):

- β -laktamlar
- Sulfonamidler
- Aminoglikozitler
- Fenikoller
- Tetrasiklinler
- Makrolidler
- Glikopeptidler
- Ansamisinler
- Oksazolidonlar
- Lipopeptitler
- Streptograminler
- Kinolonlar



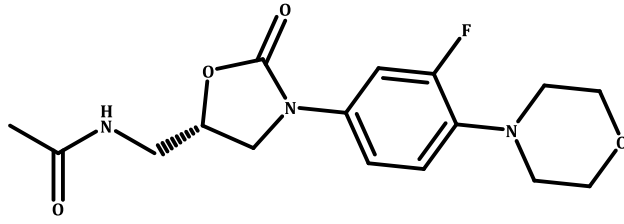
Şekil 1.4. Antibiyotik kimyasal sınıflandırmasına genel bakış (Bunning, 2014)

Bu tez kapsamında çalışmalar lipopeptit grubu üyesi daptomisin, oksazolidon grubu üyesi linezolid, makrolid grubu üyesi roksitromisin ve spiramisin için gerçekleştirilmiştir.

1.3. Tez Çalışmalarında Kullanılan Etkin Maddeler

1.3.1. Linezolid

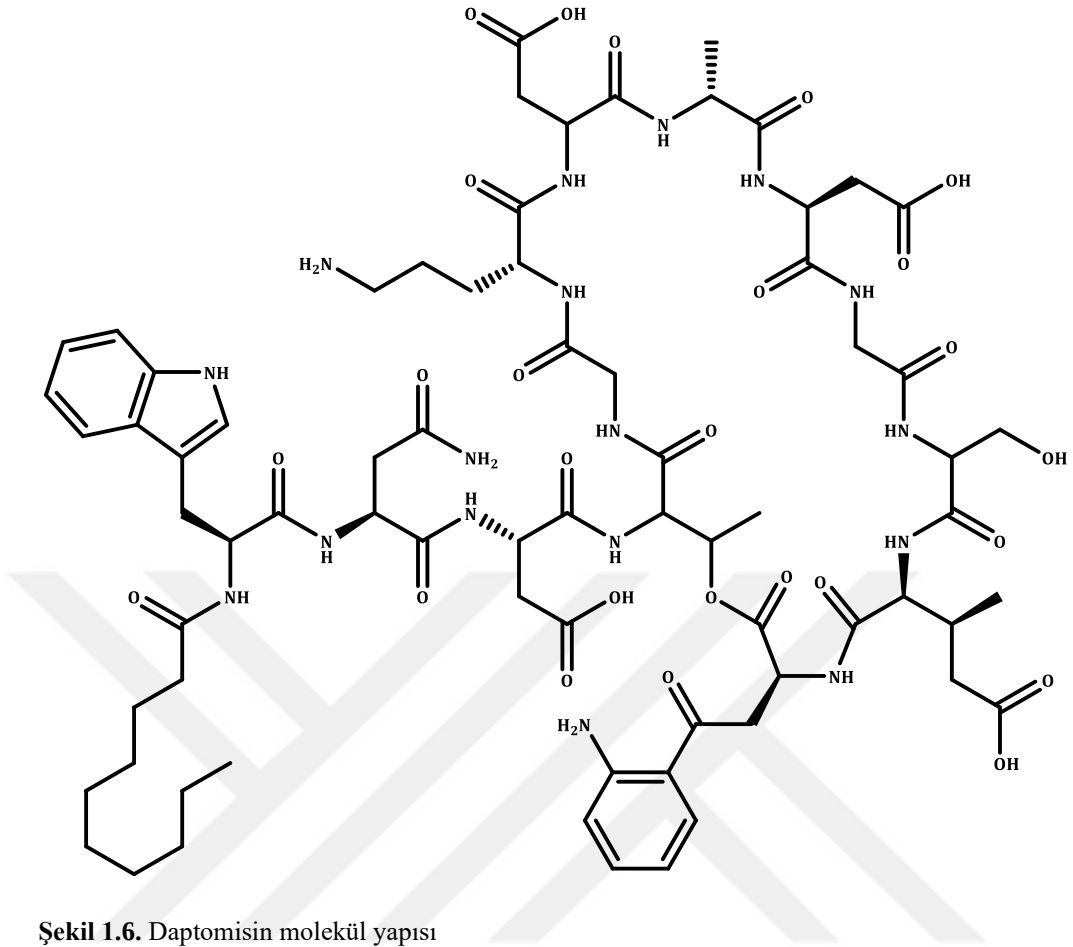
Linezolid, yeni sentetik antibiyotik sınıfı oksazolidonların ilk temsilcisidir (Şekil 1.5). Linezolid, 2000 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından hastane ve toplum kaynaklı pnömoni, gram-pozitif bakterilerin neden olduğu komplikasyonlu veya komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, vankomisine dirençli enterokoklar ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu pnömokokal menenjit gibi hastalıkların tedavisi için onaylanmıştır (Nazarchuk vd., 2021). Linezolid genel olarak bakteriostatik olmakla birlikte in vivo şartlarda doku ve plazmada yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları sebebiyle streptokoklara bakteriosidal olarak da etki etmektedir (Karakök vd., 2019; Park, 2006).



Şekil 1.5. Linezolid molekül yapısı

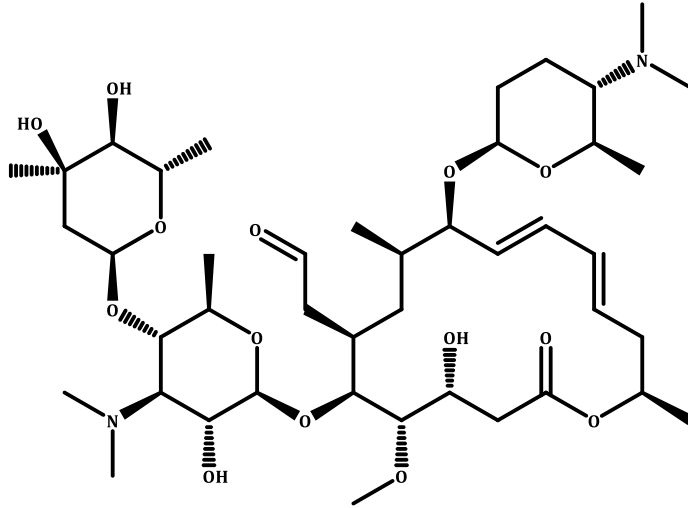
1.3.2. Daptomisin

Daptomisin, *Streptomyces roseosporus*'un fermantasyonu ile üretilen siklik bir lipopeptit antibiyotiktir (Weis, 2010) (Şekil 1.6). Bu antibiyotik gram-pozitif bakterileri inhibe eder ve 2001'den beri klinik kullanıma açıktır. Daptomisinin etki şekli, bakteriyel hücre zarının depolarizasyonunu içerir. DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonu nedeniyle bakterinin hızlı ölümüne yol açar. Daha da önemlisi daptomisin, vankomisine dirençli enterokoklar ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'a karşı güçlü aktivite göstermiştir. Ek olarak daptomisin, evcil hayvanlar, üretim hayvanı türleri ve yaban hayatı da dahil olmak üzere yabani ve çiftlik hayvanlarında *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisi için potansiyel bir antimikrobiyal ajan olarak tanımlanmıştır. Ancak hayvan türüne, enfeksiyon bölgesine ve klinik deneyime bağlı olarak minimal inhibisyon konsantrasyonu değerleri farklılık gösterebilir. Teşhis açısından zorlu ve potansiyel olarak rekabetçi olmasına rağmen, artık gübrenin insana MRSA bulaşmasının potansiyel bir kaynağı olduğu kabul edilmektedir ve daptomisin, ciddi çoklu dirençli *S. aureus* ve MRSA enfeksiyonlarını tek bir sağlık stratejisiyle kontrol etmek için umut verici bir seçenek olmuştur (Fuoco, 2012).



1.3.3. Spiramisin

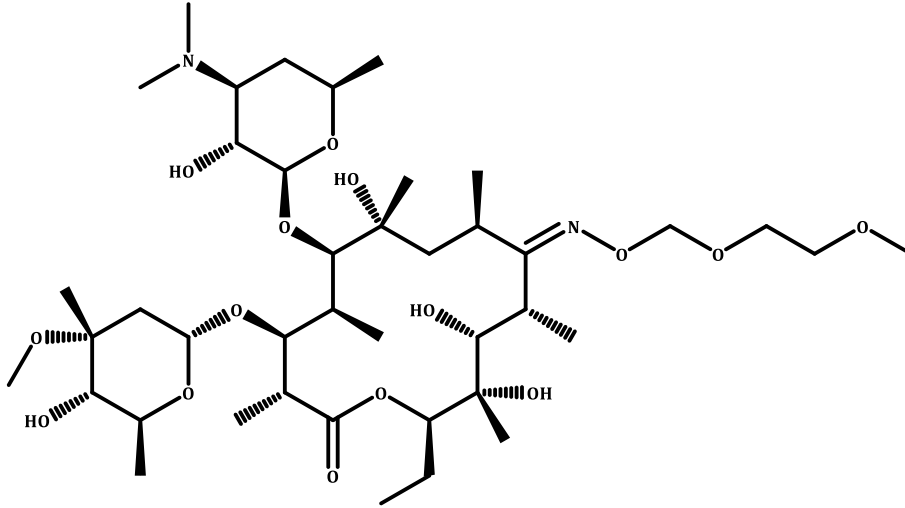
Spiramisin, yaklaşık 70 yıldır klinik pratikte kullanılan, 16 üyeli doğal bir makrolid antibiyotiktir (Şekil 1.7). Solunum yolu, ürogenital, jinekolojik ve diş enfeksiyonları dahil çeşitli enfeksiyonların tedavisinde etkin olduğu bulunmuştur (Yakovlev ve Suvorova, 2023). Spiramisin genellikle veteriner hekimlikte kuşlarda ve geviş getiren hayvanlarda solunum yolu hastalıkları, sığırlarda mastitis, artrit ve ayak çürüklüğü ve domuzlarda bulaşıcı gastroenterit tedavisi için reçete edilir. Ayrıca tavuklarda mikoplazma enfeksiyonuna karşı da belirgin etki göstermektedir (Elazab vd., 2021). Protein sentezi inhibisyonuna bağlı 50S ribozomlarda antibakteriyel etki göstermektedir.



Şekil 1.7. Spiramisin molekül yapısı

1.3.4. Roksitromisin

Roksitromisin, yarı sentetik 14 üyeli lakton halkası içeren bir makrolid antibiyotiktir (Şekil 1.8). Tıp ve veterinerlikte gram pozitif ve negatif mikroorganizmaların neden olduğu solunum yolu, idrar yolu ve yumuşak doku enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Gastrointestinal rahatsızlıklar en sık görülen yan etkileridir ancak eritromisinden daha az sıklıkta görülürler. Ek olarak roksitromisin, eritromisine kıyasla artmış kimyasal stabilite, güçlü aktivite, in vivo geniş dağılım ve oral uygulamadan sonra serumda daha yüksek antibiyotik konsantrasyonları sergilemektedir (Markham ve Faulds, 1994). Makrolidler, bakteriyel ribozomun 50S alt birimine geri dönüşümlü bağlanma ile peptid zinciri uzamasının bloke edilmesi ve dolayısıyla protein sentezinin inhibisyonu ile antimikrobiyal etki göstermektedir (Galvidis vd., 2015).



Şekil 1.8. Roksitromisin molekül yapısı

1.4. Elektrokimya

Elektrokimya, elektrik potansiyel farkının kimyasal değişimle olan ilişkisini araştıran bir fiziksel kimya dalıdır. Bu alanda, maddenin elektrik enerjisiyle etkileşim sonucunda ortaya çıkan fiziksel değişimler, kimyasal dönüşümler ve kimyasal enerjinin elektrik enerjisine dönüştürülmesi incelenir. Elektrokimya alanı, elektrik akımının iyonik bir iletkenle geçmesiyle ilgili fiziksel ve kimyasal olaylar dizisi olarak tanımlanabilir. Bu olgu, farklı nitelikteki iki iletken için ortak olan en az bir arayüz ile karakterize edilen elektrotların kullanımını içermektedir. İki elektronik iletken veya iyonik iletken bir ortamla ayrılmış elektrotlardan oluşan elektrokimyasal reaktörlerde kendilerini çeşitli şekillerde gösterirler. Elektrokimyasal sistemlerin fiziksel karakterizasyonda esas olarak akım veya potansiyel ölçümlerini kullanır.

1.4.1. Elektrokimyasal Hücreler

Galvanik, elektrolitik, tuz köprülü hücreler gibi farklı elektrokimyasal hücre çeşidi vardır. Elektroanalitik araştırmalarda kullanılan hücre türleri aşağıda açıklanmıştır (D. Skoog vd., 1998a).

Galvanik: Bu hücrelerde, dışarıdan bir potansiyel uygulanmadan hücrede kendiliğinden oluşan kimyasal reaksiyonlar yoluyla elektrik üretimi gerçekleşir. Oksidasyon-

redüksiyon reaksiyonları kullanarak elektrik akımı oluşturan belirli bir elektrokimyasal hücre türüdür. (Garg vd., 2023).

Tuz köprülü: Bir tuz köprüsü, bir elektrokimyasal hücrenin anot ve katot bölmelerindeki elektrolitleri birbirinden ayırmak için elektrokimyasal hücrelerde bulundurulur. Hücrenin her iki tarafı da yük olarak polarize olursa, elektrik akımı üretilmez. Tuz köprüsünün amacı, elektrik akımını üreten reaksiyonu sürdürmektir, onsuz yük polarize olur ve elektrik akımı durur.

Elektrolitik: Harici bir voltajla hücreden bir akım geçer ve bu da kendiliğinden olmayan bir kimyasal reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar. Elektrolitik hücrenin üç bileşeni vardır: bir elektrolit ve iki elektrot (bir katot ve bir anot). Elektrolit genellikle iyonların çözüldüğü su veya diğer çözücülerin bir çözeltisidir (Mortimer, 2008).

Tersinmez ve tersinir: Termodinamik tersinir reaksiyon, şarjdan deşarja geçerken elektrot reaksiyonunun tersine dönüşmesidir. Bu hücreye, bir dış kaynaktan yeterli miktarda potansiyel uygulaması halinde hücre, elektrolitik hücre şeklinde çalışır; elektron akımı ters yöne döner. Akım yönü değişikliği ile elektrokimyasal reaksiyonun ters yöne çevrildiği hücreye (veya elektrotu) "tersinir" hücre denir (D. A. Skoog ve West, 1981). Bir sistemin tersinir olması için pik potansiyeli tarama hızından bağımsız olmalı, katodik pik akımının anodik pik akımına oranı 1'e eşit olmalı ve anodik pik potansiyeli ile katodik pik potansiyeli arasındaki fark 59 mV olmalıdır. Bir sistemin tersinir olması için yukarıdaki kriterlerin hepsinin geçerli olması gereklidir. Bir veya birkaçı geçerli değilse sistem tersinir değildir ve elektrot reaksiyonu ya tersinmezdir ya da kabul edilenden daha kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Tersinir sistemlerde Nernst eşitliği elektrot yüzeyinde geçerlidir ve bütün potansiyellerde elektron aktarım hızı kütle aktarım hızından büyüktür. (Güney, 2010).

Poröz cam diskli (Sıvı bağlantılı): Elektrotlar iki yarı hücrede bulunur. Bu hücreler tepkimenin doğrudan gerçekleşmesi istenmiyorsa tercih edilir.

Sıvı bağlantısız: Elektrotların aynı hücre içerisinde bulunduğu hücrelerdir. Elektrolit seçilirken, her iki elektrot için uyumlu bir çözelti tercih edilir.

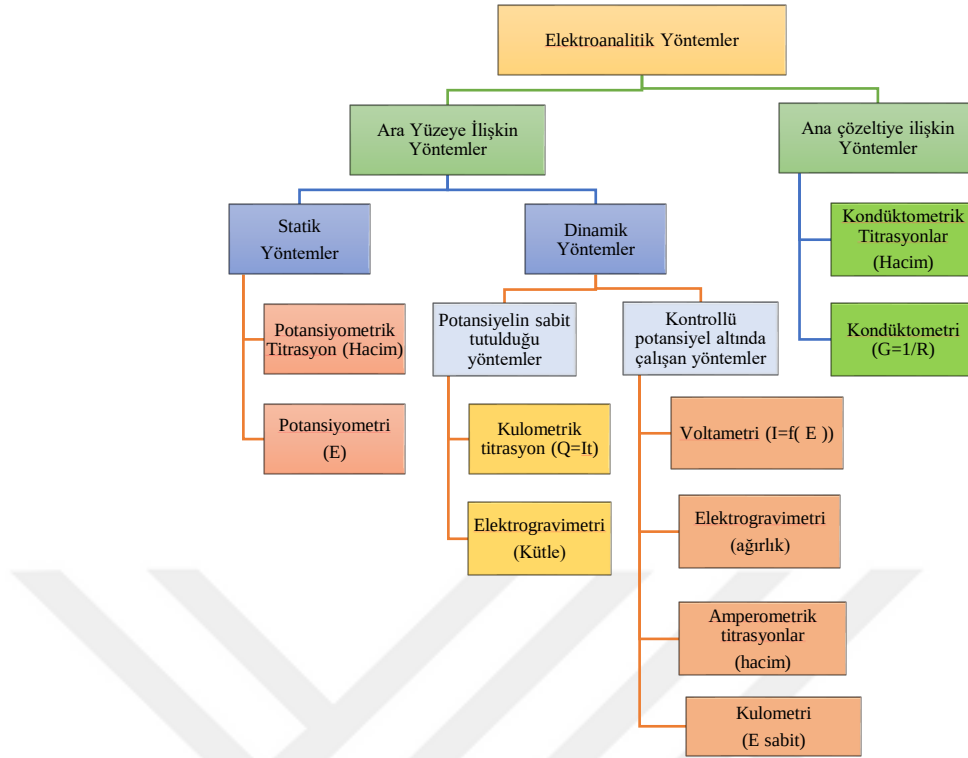
1.4.2. Elektrokimyasal Yöntemler

Elektrokimyasal yöntemler, elektrokimyasal parametrelerin (akım, potansiyel, direnç, empedans) ölçülmesi yoluyla analit konsantrasyonu gibi kimyasal parametrelerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntemler, Faraday tarafından elektrokimyasal termodinamik teorisinin geliştirilmesine dayanır. Elektrokimyasal reaksiyon, bir arayüz üzerinden yük transferini içeren kimyasal reaksiyon olarak tanımlanabilir. Yük transferinin en yaygın olarak bilinen şekli, elektronların katı elektrot-sıvı elektrolit arayüzü üzerinden transferidir. En basit şekliyle elektronlar elektrottan çözelti halindeki bir kimyasal maddeye aktarılabilir (indirgeme) veya kimyasal maddeden oksidasyon yoluyla açığa çıkan elektronlar elektrot tarafından alınabilir (Westbroek, 2005).

Elektrokimyasal yöntemler birçok uygulama alanına sahiptir. Bu alanlar aşağıda belirtilmiştir.

- Kararsız ara maddeler ve termodinamiğinin incelenmesi
- Sulu olmayan çözeltilerde de elektron transferinin kinetiğinin incelenmesi
- Elektrot-elektrolit arayüzünde organik elektrosentez
- Biyoelektrokimya
- İnorganik metal komplekslerinin yapı, kimyasal formül ve reaktiviteye yönelik çalışmaları
- Elektrokataliz
- Elektroanaliz için geniş bir sensör yelpazesinin geliştirilmesi.

Şekil 1.9’de yer alan elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, elektrokimyasal yöntemler iki gruba ayrılır (D. Skoog vd., 1998b)

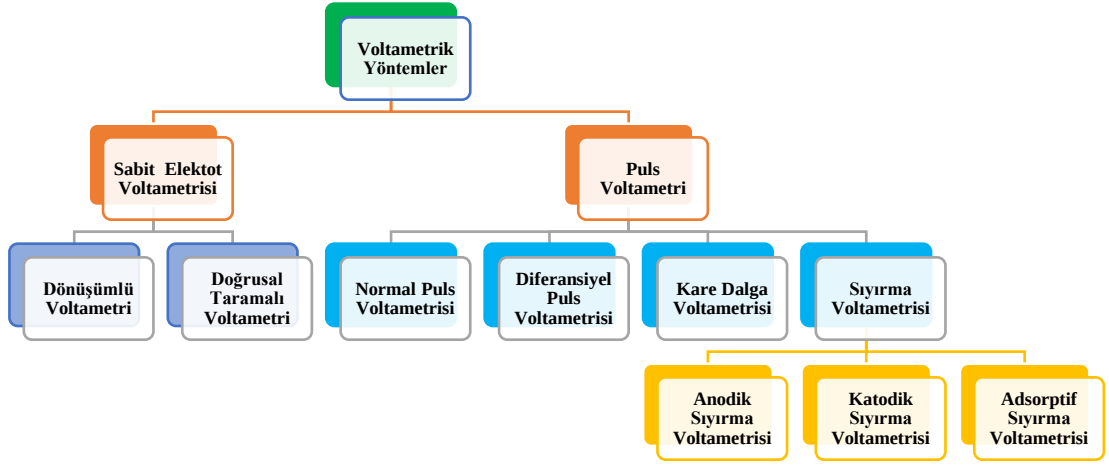


Şekil 1.9. Elektrokimyasal yöntemlerin sınıflandırılması (D. Skoog vd., 1998b)

Tez çalışmalarında kullanılan voltametrik yöntemlerle ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

1.4.3. Voltametri

Çek kimyacı Jaroslav Heyrovsky, 1922'de polarografiyi keşfetmiş ve bu önemli buluşundan ötürü 1959'da Nobel Kimya Ödülü'ne sahip olmuştur. Voltametriden farkı, polarografide, damlayan cıva elektrotu (DCE) çalışma elektrotu olarak kullanılmaktadır. Voltametri, bir elektrokimyasal sistemde çalışma elektroduna değişken bir potansiyel uygulanarak, buna karşılık gelen akımın ölçüldüğü bir elektrokimyasal tekniktir. Elektrot-elektrolit arayüzü üzerinden yük aktarımından kaynaklanan elektrik akımı ölçülür ve yük aktarım reaksiyonunda yer alan analit hakkında bilgi verir. Akım-potansiyel grafiği olan voltamogram, kimyasal reaksiyonun davranışını gösterir. Şekil 1.10'da voltametrik yöntemlerin sınıflandırılması şematize edilmiştir.



Şekil 1.10. Voltametrik yöntemlerin sınıflandırılması

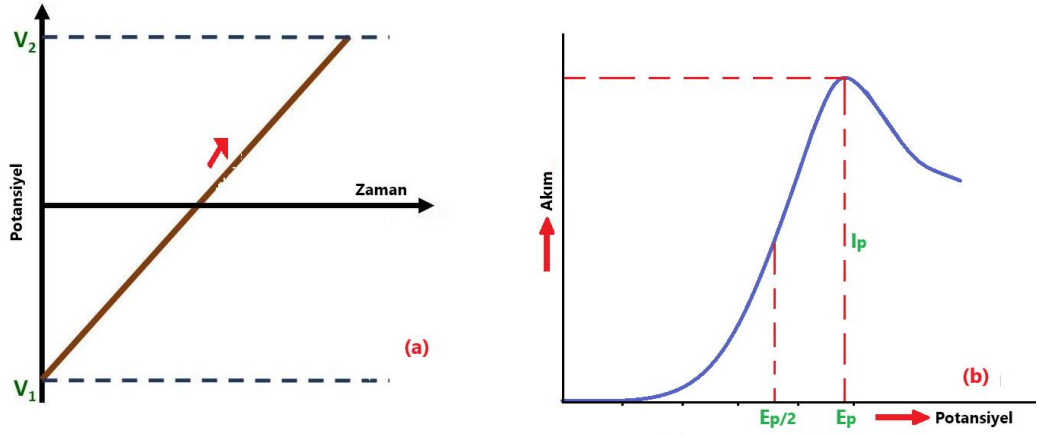
1.4.3.1. Sabit Elektrot Voltametri

Doğrusal taramalı ve dönüşümlü voltametri olmak üzere ikiye ayrılır.

1.4.3.1.1. Doğrusal Taramalı Voltametri (DTV)

Doğrusal taramalı voltametri, prensipte DV ile aynı olmasına rağmen, DV'deki çoklu potansiyel taramalardan farklı olarak, DTV yalnızca bir potansiyel taramaya sahiptir (Şekil 1.11). Doğrusal tarama voltametrisi kullanılarak, birkaç önemli parametre gözlemlenebilir ve termodinamik geri dönüşümlülüğü belirlemek için tanı amaçlı kullanılabilir. Bu parametreler şunlardır:

- Tepe akımı
- Tepe akım potansiyeli
- Yarı tepe akım potansiyeli

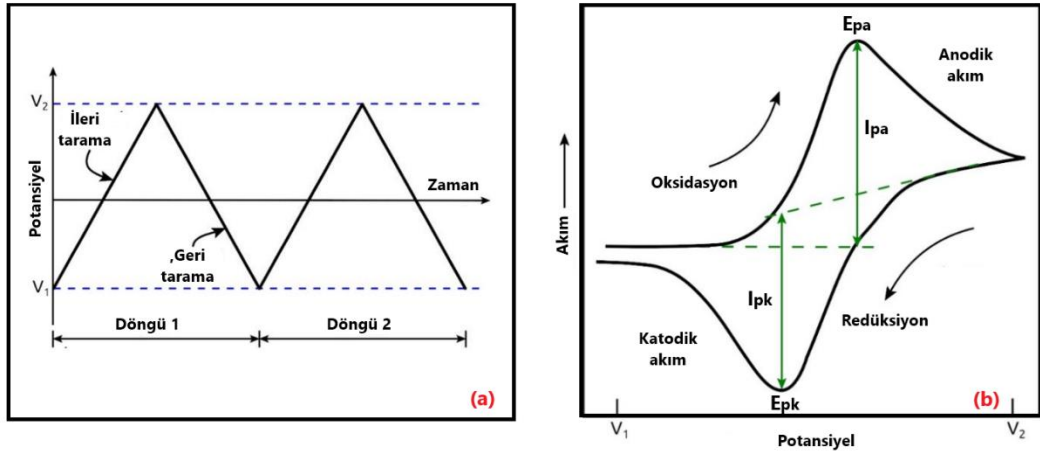


Şekil 1.11. (a) Doğrusal taramalı voltametriye potansiyel taramasının zamanla değişimi, (b) elde edilen voltamogram (MTX content, 2024)

1.4.3.1.2. Dönüşümlü Voltametri (DV)

Dönüşümlü voltametri tekniğinde ileri ve geri yönde başlangıç ve bitiş potansiyeli arasında oluşan tek bir taramada geniş bir potansiyel aralığının değerlendirilmesi mümkündür. Potansiyel değişiminin yönü, sınırlayıcı potansiyellerden birine ulaşıldığında değiştirilir (Şekil 1.12). Bu teknik, elektroaktif bir maddenin tayini ve bir dizi elektrokimyasal özelliğini belirlemek için kullanılabilir:

- Bir reaksiyonun oksidasyon ve redüksiyonunun geri dönüşümlülüğü
- Bir analitin kabul edilen indirgeme potansiyeli
- Elektron transfer kinetiği
- Yarı iletken polimerlerin enerji seviyeleri



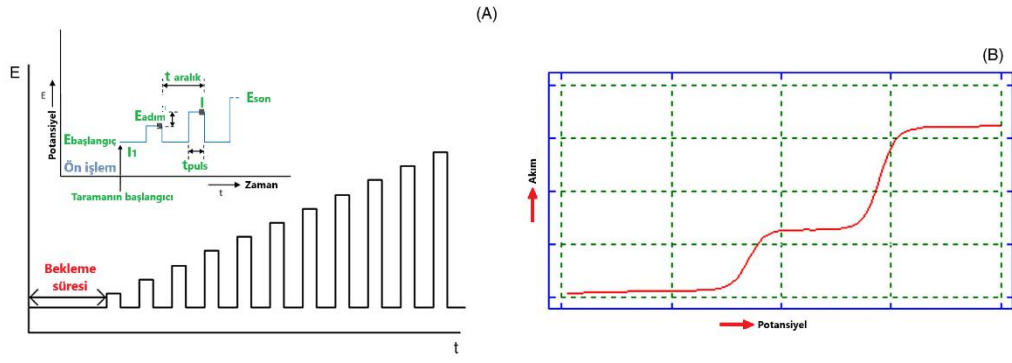
Şekil 1.12. (a) Dönüşümlü voltametrizde potansiyel taramasının zamanla değişimi, (b) elde edilen voltamogram (Kissinger ve Heineman, 1983)

1.4.3.2. Puls Voltametrik Yöntemler

Puls voltametrisi, voltametrik yöntemlerin teşhis sınırları düşürmek için geliştirilen bir yöntemdir. Puls voltametrik yöntemler dört ana gruba ayrılır. Bu yöntemler aşağıda kısaca açıklanmıştır.

1.4.3.2.1. Normal Puls Voltametri

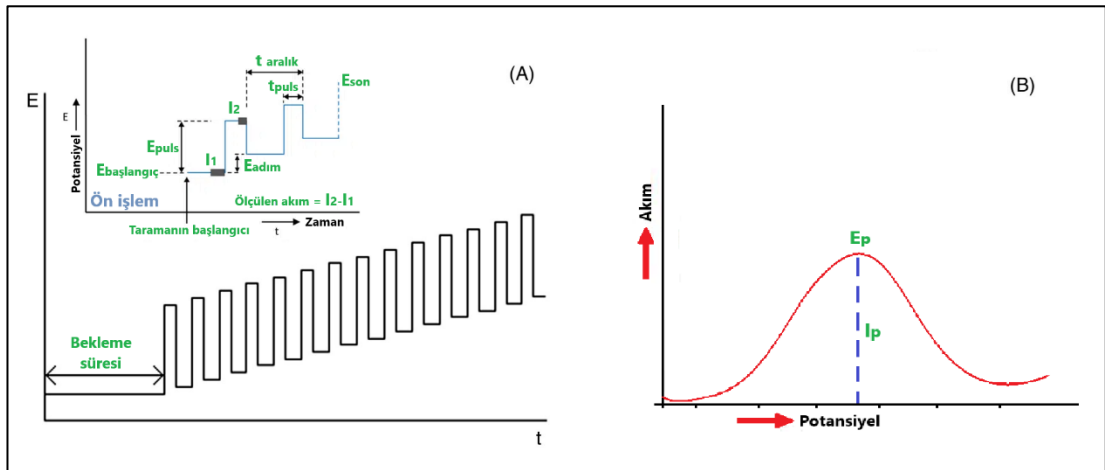
Normal puls voltametri (NPV), damlayan cıva elektrot (DCE) ile kullanılmak üzere tasarlanmış ve 1958'de Barker tarafından keşfedilmiştir. Bu teknik, DCE şarj akımının etkisini en aza indirmek ve dolayısıyla hassasiyeti artırmak için tanıtılmıştır. Artan genlikte pulsların uygulanmasından oluşur. Katı elektrotlarda, bir sonraki pulsun uygulanmasından önce elektrot yüzeyindeki başlangıç koşullarını geri yüklemek için ardışık pulslar arasında yeterli zaman bırakılması önemlidir (Şekil 1.13). Üretilen tepe akımının ölçümü genellikle her pulsun sonuna yakın gerçekleştirilir. NPV'de ve belirli bir periyotta, ortaya çıkan akım sıfıra eşittir. Bu, pulslar arasında, elektrodun hücrede kimyasal reaksiyon meydana gelmeyen sabit bir potansiyelde tutulmasıyla açıklanabilir. NPV, doğrusal tarama voltametresinden yaklaşık on kat daha hassastır (Farghaly vd., 2014; Ozkan, Oliveira-Brett, vd., 2015).



Şekil 1.13. (A) Normal puls voltametri de potansiyel taramasının zamanla değışimi, (B) elde edilen voltamogram (Kurbanoglu vd., 2017)

1.4.3.2.2. Diferansiyel Puls Voltametri

Diferansiyel puls voltametri (DPV), giderek artan bir potansiyel üzerine bindirilmiş bir dizi puls ile oluşan bir voltaj dalga formunun uygulanmasını içerir. Ek olarak, iki akım kaydedilir, biri pulstan önce ve biri pulsun sonundan hemen önce ve kaydedilen iki akım arasındaki fark, taban potansiyeline göre çizilir (Şekil 1.14). Voltamogramdaki ortaya çıkan tepe noktalarının şekli ve konumu, elektrot-çözelti arayüzünde meydana gelen elektrokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlar ve ilgi duyulan analitlerin tanımlanmasını ve miktarlarının belirlenmesini sağlar.

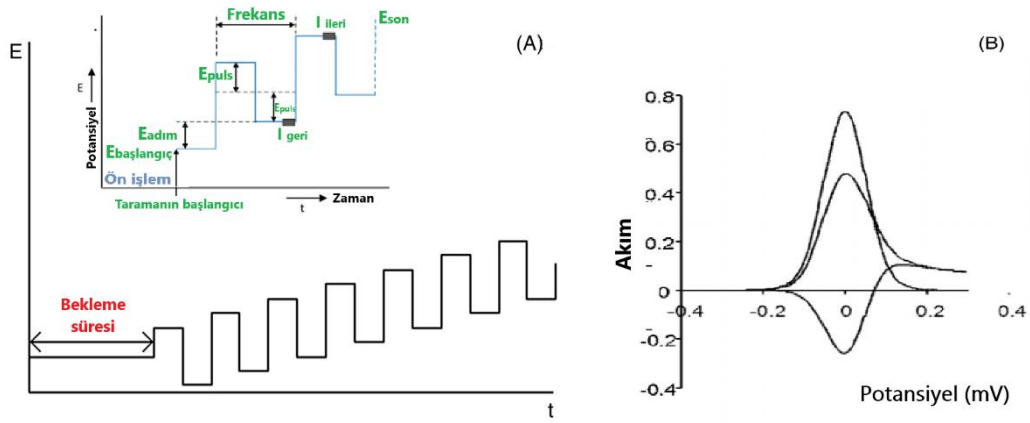


Şekil 1.14. (A) Diferansiyel puls voltametri de potansiyel taramasının zamanla değışimi, (B) elde edilen voltamogram (Kurbanoglu vd., 2017)

Bu teknik, dönüşümlü ve doğrusal tarama voltametrisi gibi diğer elektrokimyasal tekniklere kıyasla çeşitli avantajlar sunar. Potansiyel pulslarının uygulanması nedeniyle, bu teknik sinyal-gürültü oranını önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu da gelişmiş hassasiyet ve tespit sınırları elde etmemizi sağlar (Amatore vd., 2004; Dorledo de Faria vd., 2019). Dahası, teknik karmaşık elektrokimyasal sistemlerin araştırılması için oldukça uygundur çünkü geleneksel voltametrik yöntemlere kıyasla reaksiyon mekanizmaları ve kinetiği hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlayabilir (Amatore vd., 2004; Dorledo de Faria vd., 2019; Weng vd., 2023).

1.4.3.2.3. Kare Dalga Voltametri

Kare dalga voltametri (KDV), özel bir DPV türü olarak kabul edilir. KDV, bir çalışma elektroduna uygulanan birleşik kare dalga ve merdiven potansiyeli kullanan büyük genlikli bir diferansiyel tekniktir. DPV'ye ek olarak, KDV, sinyal-gürültü oranının tarama hızının karekökü kadar arttığı ilkesine dayanır (Batista Deroco vd., 2020). Sinyaldeki bu iyileştirme, puls uygulaması ile akım ölçümü arasındaki zamanın bir fonksiyonudur. Daha spesifik olarak, KDV için zamanlama frekansa bağlıdır, bu nedenle frekans arttığında, zaman sabiti azalır ve ölçülen faradaik akım artar, bu da voltamograma daha keskin ve belirgin tepe noktaları verir (Farghaly ve Ghandour, 2005). KDV'de, her potansiyel adımı tarafından üretilen Faradaik akım, her voltaj sapmasının sonunda ölçülür ve potansiyel adımları arasındaki akımdaki değişim (Δi), uygulanan potansiyele göre çizilir (Şekil 1.15). Pozitif ve negatif potansiyel adımları sırasında akan Faradaik akımlar, polaritede zıttır; ancak çoğunlukla rampa voltajından kaynaklanan şarj akımının polaritesi değişmez. Böylece, Faradaik sinyalden kaynaklanan çıkış akımının bileşeni yükseltilirken, şarj akımından kaynaklanan bileşen azaltılır. Δi , elektroaktif türlerin yüzey konsantrasyonlarındaki değişimle doğru orantılıdır ve maksimum akım farkı, her elektroaktif analit için E° yakınında meydana gelir (Franklin vd., 2016).



Şekil 1.15. (A) Kare dalga voltammetride potansiyel taramasının zamanla değişimi, (B) elde edilen voltamogram (Kurbanoglu vd., 2017)

KDV, redoks-aktif türlerin analizinde hassasiyeti ve çözünürlüğü artıran güçlü bir elektrokimyasal tekniktir. Çalışma elektroduna kare dalga potansiyeli uygulayarak çalışır ve dönüşümlü voltametri gibi geleneksel yöntemlerle elde edilenlerden daha belirgin akım tepkilerinin ölçülmesini sağlar.

1.4.3.2.4. Sıyırma Voltametri

Sıyırma voltametrisi (SV), çok çeşitli uygulamalar için kullanılan çok yönlü bir elektrokimyasal tekniktir. Analiti bir elektrot yüzeyinde yoğunlaştırmayı, ardından akımı kaydederken elektro çözünmesini içerir (Brainina, 1971). Üç ana başlıkta açıklanabilir. SV aşağıdaki adımlardan oluşur:

- Açık devrede veya kontrollü uygulanan potansiyel altında bileşiğin elektrot yüzeyinde birikmesi.
- Dinlenme. Bu süre 30 saniyeye kadar olabilir, ancak birçok durumda tamamen durdurulabilir.
- Doğrusal tarama, puls (DPV, KDV) tekniği veya kimyasal reaksiyon kullanılarak bileşiğin elektrot yüzeyinden oksidasyonu veya indirgenmesi (genellikle çözünmesi veya sıyırma) yoluyla belirlenmesi (Ozkan, Oliveira-Brett, vd., 2015)

Anodik sıyırma voltametrisi (ASV), sıyırma analizinin yaygın biçimidir. ASV, iki adımdan oluşur; ön konsantrasyon adımı, burada analit (metal iyonları veya organik bileşik)

elektrot yüzeyine elektro biriktirme yoluyla önceden yoğunlaştırılır. Analit elektrot yüzeyinde indirgenir ve negatif (katodik) potansiyelde amalgam oluşturur. İkinci adımda, amalgamlanmış analit yeniden oksitlenir ve pozitif (anot) potansiyel uygulanarak elektrottan sıyrılır. Bu reaksiyonun bir sonucu olarak, tepe akımı üretilir ve kaydedilir (Figura ve McDuffie, 1979). Elde edilen voltamogram bize ilgi duyulan analit hakkında bilgiyi sağlar. Tepe akımı (I_p), tekrarlanabilir biriktirme koşullarının varsayıldığı örnekteki analit konsantrasyonu ile orantılıdır. Pik potansiyeli (E_p), örnekteki analiti tanımlamaya yarar.

Katodik sıyırma voltametrisi (KSV), elektrot malzemesiyle çözünmeyen tuzlar oluşturan birçok organik ve inorganik bileşiği belirlemek için kullanılır. ASV'nin ayna görüntüsü olarak kabul edilir. Çalışma elektroduna anodik potansiyel uygulandığında analitin pozitif birikmesini ve ardından negatif giden bir potansiyel taramasında sıyırılmasını içerir. KSV'nin hassasiyeti, belirli bir sürede kaplanabilen miktara, oluşan çözünmeyen tuz filminin yoğunluğuna ve sıyırma adımı sırasında çözünmeyen cıva bileşiğinin ayrışma hızına bağlıdır (Farghaly vd., 2014).

KSV, halojenür iyonları (iyodür, klorür ve bromür), selenit ve sülfür iyonları ve bir dizi organik farmasötik bileşik, nükleik asit bazları ve pestisitler vb. gibi inorganik iyonların tespiti ve tayini için kullanılmıştır (Florence, 1979; Palecek, 1980; Paleček, 1980). Genel olarak, yüzey doygunluğu, çalışma analitler arasındaki etkileşimler ve diğer deneysel zorluklar gibi arayüz komplikasyonları, KSV'nin rutin analiz için kullanımını sınırlamıştır. Ayrıca, organik ilaç-aktif bileşiklerin analizi için KSV'nin seçiciliğiyle ilgili belirsizlikler mevcuttur (Ozkan, Oliveira-Brett, vd., 2015).

Adsorptif sıyırma voltametrisi (AdSV), ASV ve KSV metodlarına oldukça benzerdir. Aralarındaki fark, biriktirme adımında potansiyelin uygulanmıyor olması ile açıklanabilir. Adsorptif sıyırma voltametrisi, çeşitli inorganik ve organik analizlerde düşük konsantrasyonlardaki bileşenlerin tespit edilmesinde etkili bir yöntemdir. Metal iyonları söz konusu olduğunda, bu teknikte elektrot yüzeyinde adsorbe olan bir kompleksin, uygun bir ligant ile reaksiyona girerek kolayca tespit edilmesi sağlanabilir. Ayrıca, metal iyonları elektrot yüzeyine adsorbe edilen ligandla reaksiyona girdiğinde AdSV tarafından belirlenecektir. İlk olarak çözeltide, genellikle optimize edilmiş bir pH'ta, adsorbe edilebilir bir metal kompleksi veya şelat oluşumunu sağlamak için bir kompleksleştirici veya şelatlaştırıcı maddenin eklenmesi, metal kompleksinin veya şelatının adsorpsiyonla ön

konsantrasyonu ile takip edilir. Daha sonra 30 saniyeye kadar dinlenme periyodu uygulanır. Son olarak, sıyırma (analiz etme) adımı gerçekleştirilir. Bu adım, adsorbe edilen moleküllerin, kompleksin veya şelatın indirgenmesine veya oksidasyonuna neden olmak için negatif veya pozitif bir potansiyel taramasının uygulanmasını içerir. Ortaya çıkan sıyırma tepe akımları, analit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Ozkan, Oliveira-Brett, vd., 2015).

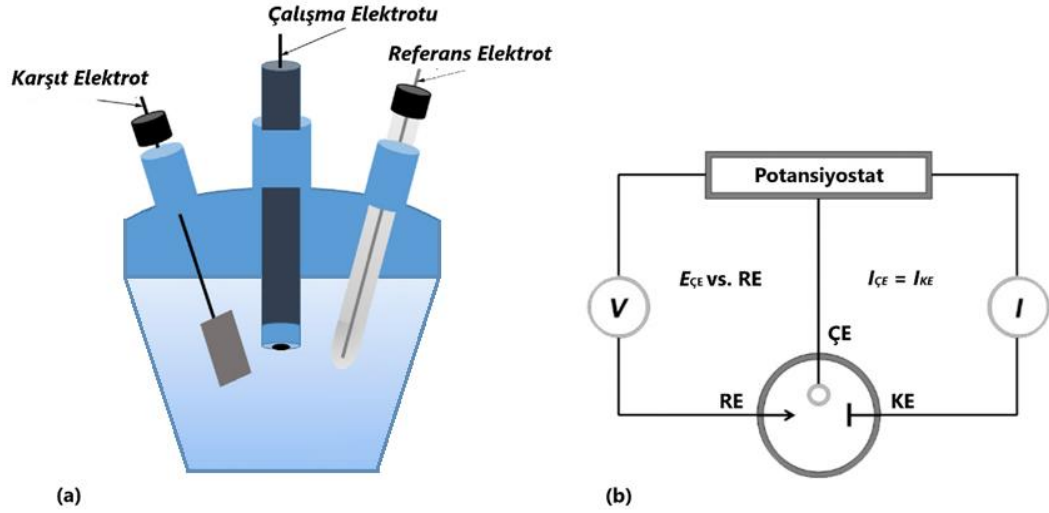
AdSV organik bileşikler tayini için de kullanılabilir. Birikim sürecinde adsorpsiyon önemli bir faktördür. Organik bileşik elektrokimyasal olarak oksitlenebilir veya indirgenebilir fonksiyon grupları içerdiğinde, oksitlenmiş elektrot malzemesiyle reaksiyona girer ve oluşan bileşik adsorbe edilir. Önemli bir gereklilik, indirgenebilir veya oksitlenebilir bileşenin elektrot yüzeyine yakın olması ve adsorbe edilen kompleks genellikle elektrot üzerinde tek bir moleküler tabaka olarak oluştuğundan, potansiyel taraması sırasında neredeyse tüm adsorbe edilen bileşiklerin veya komplekslerin indirgenmesidir. AdSV teknikleri, yaklaşık 10^{-12} M tespit sınırıyla 10^{-11} ile 10^{-3} M arasındaki geniş bir konsantrasyon aralığında çalışabilir.

Daha düşük tespit limitleri, elektroaktif türlerin veya inorganik komplekslerin elektrot yüzeyindeki çok verimli adsorptif birikimini katalitik reaksiyonlar gibi farklı işlemlerle birleştirilerek elde edilebilir. Buna katalitik adsorptif sıyırma voltametri (KAdSV) denir (Ozkan, Oliveira-Brett, vd., 2015).

AdSV'nin başlıca dezavantajı, örnek çözeltisindeki diğer maddelerden kaynaklanan girişimdir. Girişim etkileri genellikle doğru birikim potansiyeli, daha kısa birikim süresi ve uygun elektrolit parametreleri (örn. pH, tampon, iyonik güç) uygulanarak en aza indirilebilir. AdSV teknikleri dozaj formlarında veya biyolojik ortamlarda farmasötik aktif bileşiklerin analizinde birçok olası uygulama ile geniş bir alanı temsil eder. Puls tekniklerine sahip AdSV, farmasötik olarak aktif bileşiklerin ultra eser miktarlarını tespit etmek için oldukça seçici, hassas ve kesindir (Ozkan, Oliveira-Brett, vd., 2015).

1.4.4. Voltametri Yönteminde Kullanılan Elektrotlar

Voltametri genellikle çalışma (indikatör), referans (karşılaştırma) ve yardımcı (karşıt) elektrotlardan oluşan üç elektrotlu bir sistem kullanır. Voltametri tekniğinde, çalışma elektrodu ve referans elektrot arasında zamanla değişen bir potansiyel uygulanarak, çalışma elektrodu ile yardımcı elektrot arasındaki akım ölçülür (Şekil 1.16).



Şekil 1.16. Bir elektrokimyasal hücre konfigürasyonu (a) ve üç elektrotlu bir döngü devre şeması (b) (Bhuvanendran vd., 2022)

1.4.4.1. Referans (Karşılaştırma) Elektrot

Voltametriye referans elektrot, çalışma elektrodunun potansiyelini ölçmek için sabit bir referans noktası sağlamak amacıyla kullanılan, bilinen bir potansiyele sahip kararlı bir elektrottur. Karşılaştırma elektrotu olarak, polarize olmayan ikinci sınıf metal-metal iyonu elektrotları tercih edilir. Bu elektrotlar, yalnızca düşük akım seviyelerinde polarize olmazlar ancak akım şiddeti arttığında, ideal durumlarından saparlar. Sulu ortamda en çok tercih edilen elektrotlar arasında kalomel ve Ag/AgCl elektrotları bulunur (Bott, 1995). Anodik akım geçtiğinde, bu elektrotlarda metaller oksitlenir ve ortamdaki fazla klorür ile çökler. Böylece elektrot yüzeyindeki metal iyonlarının derişimi değişmeden kalır ve potansiyel akımdan bağımsız olmaktadır. Katodik akım uygulandığında, çözünürlükten gelen metal iyonları indirgenerek elektrot yüzeyinde çökler ve daha sonra elektrot yüzeyinde çökelti çözünerek denge seviyesindeki metal iyonlarını tekrar oluşturur, bu sayede potansiyel değişmeden kalır.

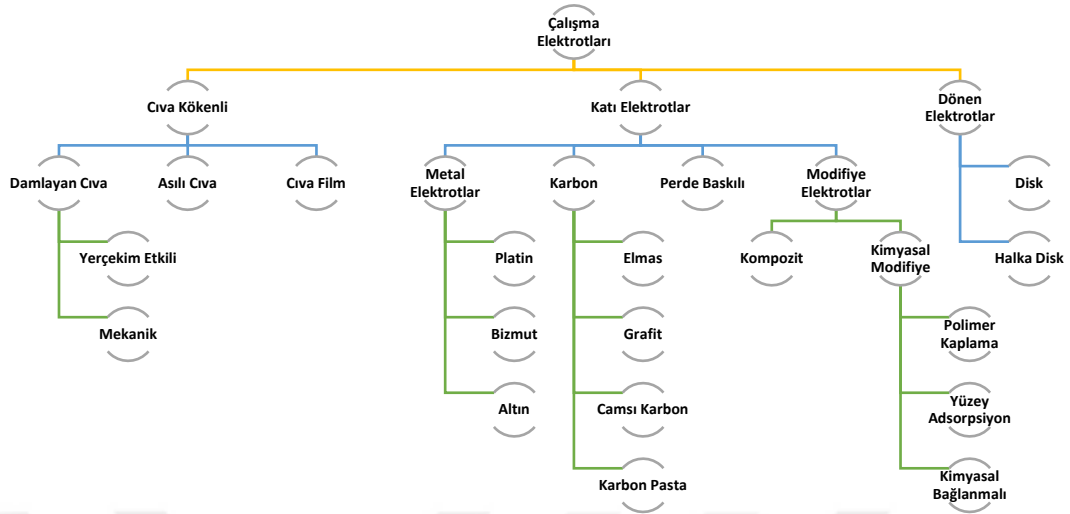
1.4.4.2. Yardımcı (Karşıt) Elektrot

Üç elektrotlu sistemlerde, yardımcı elektrot kullanmanın amacı, referans elektrottan önemli miktarda akım geçirilmeden elektrokimyasal hücrede akım için bir yol sağlamaktır. Yardımcı elektrot devreyi tamamlar ve akımın akmasına izin verirken, referans elektrot kararlı bir potansiyeli korur (Bott, 1995). Karşıt elektrotun ana işlevi, çalışma elektrotundaki

reaksiyonun karşı tepkisine yanıt vermektir Çalışma elektrotu bir indirgeme reaksiyonuna girerken, karşı elektrot bir oksidasyon reaksiyonu yürütür ve akım akmaya başlar. Karşı elektrotun geometrik yüzey alanı, karşı elektrotta ortaya çıkan reaksiyonun kinetiğinin çalışma elektrodunda yer alanları engellemediğini doğrulamak için çalışma elektrotun yüzey alanından daha büyük olmalıdır (Elgrishi vd., 2018). Çalışma elektrodunun yüzey alanının en az 50 katı büyük yüzey alanına sahip karşı elektrotlar kullanılmalıdır. Bunun yanı sıra, çok küçük hacimlerle çalışırken, karşı elektrotlardan kaynaklanan ürünlerin indikatör elektrodu etkilemeyecek şekilde tasarlanmış elektrotlar tercih edilmelidir (Yıldız ve Genç, 1993). Akımın yardımcı elektrottan geçmesi gerektiğinden, bu elektrotların soy metalden yapılması büyük önem taşımaktadır (Yıldız ve Genç, 1993). Yardımcı veya karşı elektrot genellikle inert malzemelerden, örneğin platin, tungsten, tantal veya grafiten yapılmış tel çubuklar tercih edilmektedir. Eylemsizliği nedeniyle platin, karşı elektrot için ideal bir malzemedir.

1.4.4.3. Çalışma (İndikatör) Elektrotu

Çalışma elektrotları, redoks reaksiyonlarında üretilen akımlara yanıt veren önemli bir bileşendir. Çalışma elektrodunun en önemli yönü, ilgi duyulan potansiyel aralığında redoks-inert malzemeden oluşmasıdır. Çalışma elektrodu türü, farklı potansiyel pencereleri sağlamak veya ilgi duyulan türlerin yüzey adsorpsiyonunu azaltmak/artırmak için deneyden deneye değiştirilebilir. Bu elektrotları üretmek için çeşitli malzemeler kullanılabilir (Şekil 1.17). Yaygın çalışma elektrotları, altın veya platin gibi inert metallerden, camsı karbon, bor katkılı elmas veya pirolitik karbon gibi inert karbon ve cıva damlası ve film elektrotlarına kadar değişen malzemelerden oluşabilir (Heard ve Lennox, 2020).



Şekil 1.17. Çalışma elektrotlarının sınıflandırılması (Tural vd., 2016)

Cıva, çoğu sulu çözeltideki kimyasal eylemsizliği ve hidrojenin yalnızca çok negatif potansiyellerde açığa çıkması nedeniyle sıklıkla elektrot malzemesi olarak kullanılmıştır. Böylece diğer elektrot malzemelerinden daha geniş bir negatif potansiyel aralığına erişim sağlanmıştır. Bu nedenle, birçok bileşiğin indirgenmesi incelenebilir. Cıva damlaları, her belirleme için yeni, tekrarlanabilir bir yüzey sağlayarak deneyler arasında yenilenebilir. Ayrıca, cıva, söz konusu elementin, hedef bileşiğe bağlı olarak, sadece yüzeye adsorbe olmaktan ziyade, bir amalgam oluşturarak cıva içinde emilmesi fırsatını sağlar. Cıva elektrotları, damlayan cıva, asılı cıva veya cıva film olarak yapılandırılabilir. İnce film cıva elektrodu daha düşük bir tespit limiti sağlayabilirken, damlayan cıva elektrodu daha basittir ve kirlenmeye daha az eğilimlidir. Günümüzde, büyük şarj akımları ve elektrot yüzeyindeki kontrolü zor konveksiyon nedeniyle damlayan cıva elektrodu çok az kullanılmaktadır. Damlayan cıva elektrodu yerine, statik damlayan cıva elektrodu (SDCE), asılı cıva damla elektrodu (ACDE), kontrollü büyüme cıva damla elektrodu veya cıva film elektrodu farmasötik olarak aktif bileşiklerin indirgeme çalışmaları için kullanılabilir (Ozkan, Oliveira-Brett, vd., 2015).

İlk elektroanalitik uygulamalarda damlayan cıva elektrodunu kullanılsa da katı elektrotlar kullanılarak yapılan deneyler, sabit veya akışlı sistemlerde gerçekleştirilmesi çok daha kolaydır. Katı elektrot yüzeyi tekrarlanabilirliği, yenilenebilir cıva elektrot yüzeyinden daha zor kontrol edilir, ancak bu, katı elektrodun mekanik olarak daha kararlı olmasının yanı

sıra cıva bazlı elektrotlardan daha geniş pozitif potansiyel aralığının avantajıyla telafi edilir. Elektroanalitik yöntemler gelişmeye devam ettikçe, katı çalışma elektrodu malzemelerinin yelpazesi de genişlemektedir. Katı elektrotların dozaj formlarında ve biyolojik numunelerde ilaçların elektroanalizine uygulamaları çok geniştir. Metal, carbon, perde baskılı ve modifiye elektrotlar olarak sınıflandırılabilir (Ozkan, Brett, vd., 2015).

a) Metal Elektrotlar: En yaygın kullanılan katı metal elektrot malzemeleri platin ve altındır. Voltametri de kullanılan ilk katı elektrot Ag'dir (Adams, 1969; Wang, 2006). Ancak, bu elektrotun son derece sınırlı bir potansiyel penceresi ve dolayısıyla kısıtlı elektroanalitik uygulamaları vardır. Bi, Ru, Pd, Cu, Rh, Cd, Ni, Sn, Pt ve In gibi diğer katı metal elektrotlar da belirli elektroanalitik uygulamalar için kullanılmıştır. Örneğin, Cu, Ni ve Ag, farklı tamponlu ortamlarda karbonhidratlar ve amino asit gibi polar alifatik bileşikler üzerinde bazı belirli uygulamalar için kullanılabilir. Genel olarak, katı metal elektrotlar düşük arka plan akımlarına, çeşitli algılama ve tespit uygulamaları için uygun yüzeylere sahiptir ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlar (Ozkan, Brett, vd., 2015).

Soy metaller genellikle inert olarak kabul edilir, ancak belirli elektrokimyasal koşullar altında metalin elektrokimyasal çözünmesi meydana gelebilir; metal elektrotların oldukça aktif yüzeyi, geniş bir pozitif potansiyel aralığında bir yüzey oksit filmi ile kaplanabilir (Ozkan, Brett, vd., 2015). Bu, elektrokimyasal yük transfer reaksiyonları metal yüzeyinde değil, yüzey oksitinde meydana geleceğinden elektrot oksidasyon süreçlerini etkileyecektir. Elektroanalitik yöntemlerde sınırlı kullanımları da oldukça düşük hidrojen aşırı voltajlarından kaynaklanmaktadır (Adams, 1969; Bard ve Faulkner, 2000; Wang, 2006). Sulu olmayan ortamlar kullanıldığında, bu zorluklar ve sorunlar daha az şiddetlidir ve soy metal elektrotlar genellikle ideal bir seçimdir.

2000'li yıllarda altın ve platin sensör dünyasına yeni kapılar açarken, günümüzde bu sensörlerin sınırlı analitik performansı nedeniyle alternatif elektrotlar geliştirilmiştir. Metal sensörlerin kendileri elektroaktif olduğundan çok geniş bir çalışma potansiyeli sağlamazlar. Ancak yüksek iletkenlikleri, kararlılıkları ve sağlamlıkları nedeniyle vazgeçilmez bir nanomalzeme olarak dikkat çekmişlerdir. Böylece eser miktardaki analitlerde bile yüksek geri kazanım, doğruluk ve seçicilik tayinleri sağlarlar. Ayrıca metal gösterge elektrotları diğer elektrotlara göre daha kararlı olduğundan raf ömürleri daha uzundur.

b) Karbon Elektrotlar: Karbon, farklı formlarda, en yaygın kullanılan katı elektrot malzemesidir. Karbon, suyla düşük çözünürlük gösterir ve zayıf floresans özelliklerine sahiptir. Atomlarının düzenlenme biçimine göre farklı özellikler sergileyen karbon, çeşitli uygulamalar için kullanılabilir. Grafit, elmas, fulerenler ve grafen gibi birçok saf formda bulunabilen bir elementtir. (Kurbanoglu ve Ozkan, 2018). Bunların hepsi, oksidasyonla yüksek pozitif potansiyellerde bile, indirgeme veya oksidasyon yoluyla organik elektroaktif ilaçların elektrokimyasal analizinde kullanılabilir ve genellikle ucuzdurlar. Elmas, camı karbon, grafit, karbon-fiber, perde baskılı karbon, fuleren elektrotlar homojen; karbon pasta (KPE) ve farklı malzemeler ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotlar heterojen elektrotlar olarak adlandırılır.

Karbon bazlı elektrotlardaki yapı-fonksiyon ilişkilerinin incelenmesi, özellikle yüzey kimyasını, özellikle oksitlenmiş karbon yüzeyinde bulunan karboksi, karbonil ve hidroksil gibi sp^2 bağlı karbon malzemelerdeki çeşitli yüzey oksijen fonksiyonel gruplarını dikkate almalıdır; karbon üzerindeki yüzey oksitlerinin yapısı çok karmaşıktır. Bunlar reaktiviteyi etkiler ve dolayısıyla örneğin karbon macunu, camı karbon, grafit ve elmas yüzeylerinde mümkün olan kimyasal türevleşmeleri de etkiler. π elektronlarının yüksek derecedeki delokalizasyonu, zayıf Van der Waals kuvvetleriyle birlikte iyi elektriksel iletkenlik sağlar ve elektriksel çift tabakayı, moleküler adsorpsiyonu ve elektrot polaritesini etkiler (Ozkan, Brett, vd., 2015). Kullanılan tüm karbon elektrot malzemeleri arasında grafit en yumuşak olanı ve elmas bilinen en sert malzemelerden biridir.

Camı karbon elektrot (CKE), 1960'ların başında üretilmeye başlanan bir malzemedir. Genellikle öncüllerin pirolizi ile yapılan iletken bir karbon formudur ve 1980'lerden bu yana elektroanalizde en yaygın kullanılan karbon elektrotudur (Uslu ve Ozkan, 2007a, 2007b). Camı karbon, elektrokimyada elektrot malzemesi olarak yaygın olarak kullanılan grafitlenmeyen bir karbon sınıfıdır. Camı karbon, mükemmel elektriksel ve mekanik özellikleri, kimyasal olarak inert yapısı, geniş potansiyel aralığı ve gazlara karşı geçirimsizliği nedeniyle çok yaygın olarak kullanılır. Son derece düşük gözeneklilik gösterir, elektriği iletir ve eser miktarda gaz ve diğer safsızlıklar içerir. Kolayca modifiye edilebilir, temizlenebilir ve tüm yaygın kullanılan çözücülerle uyumludur. Ayrıca nispeten tekrarlanabilir bir performans gösterir (Uslu ve Ozkan, 2007a). Camı karbon elektrotlar genellikle alümina parçacıkları ($\sim 0,05 \mu m$) ile pürüzsüz bir parlatma bezi üzerinde ardışık olarak parlatılır. CKE'un performansı parlatma malzemesine ve kullanılan prosedüre bağlıdır. Elektrokimyasal ön işlem, CKE üzerindeki elektron transfer hızını artırmak için de kullanılır. Bu ön işlem tekniği

kullanılarak, camsı karbon elektrotların seçiciliği ve hassasiyeti araştırılabilir. Ayrıca, elektrokimyasal ön işlem kaynaklı yüzey değişiklikleri ve elektrokimyasal reaktivite arasındaki ilişki anlaşılabilir (Uslu ve Ozkan, 2007a). Camsı karbon elektrotlar, günümüzde kullanılan en yaygın karbon bazlı elektrotlardır. Birçok farklı alanda birçok uygulama sunar.

Modifiye elektrotlar, elektrokimyasal uygulamalar için farklı bileşenler kullanılarak modifiye edilmiş yarı iletken veya iletken malzemelerden oluşur. Elektrot yüzeyinin moleküler bileşiminin bu şekilde modifiye edilmesi, duyarlılığı, seçiciliği ve/veya kararlılığı iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Eggins, 2002; Murray, 1980; Radi, 2010). Modifiye elektrotlar fiziksel adsorpsiyon/kimyasal adsorpsiyon, kovalent bağlama, sol-jel kapsülleme, yüzeyin bir polimerle kaplanması, polinükleer veya karışık filmler veya değiştiricinin elektrot matris malzemesiyle karıştırılması, yani kompozit modifikasyon yoluyla yapılır. Elektrot özelliklerinin ve reaktivitesinin iyi kontrolü yüzey modifikasyonu ile sağlanır (Ozkan, Brett, vd., 2015). Modifiye elektrotlar nanomalzemeler, polimer malzemeler veya kompozit yapılar kullanılarak elde edilebilir. Damlat-kurut, elektropolimerizasyon, moleküler baskılama gibi farklı üretim yolları bulunmaktadır.

1.5. Nanosensör

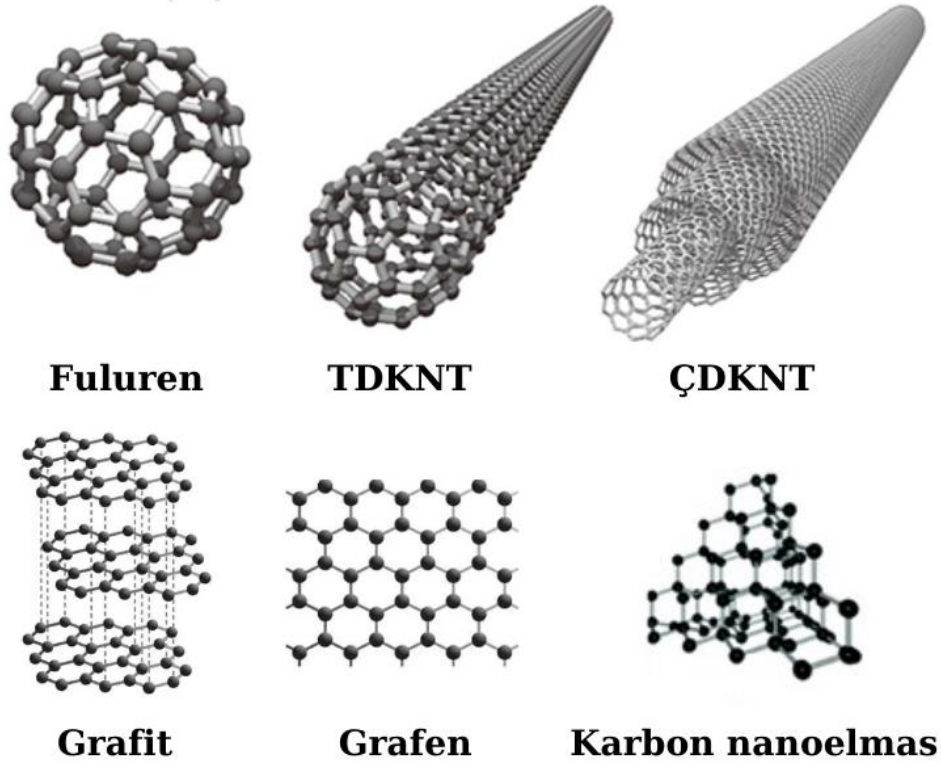
Nanomalzemeler, nanoteknoloji araçları ve teknikleri kullanılarak üretilen ve kontrol edilen, boyutları 100 nm'nin altındaki özelliklere sahip malzemelerdir. Dökme malzemelerle karşılaştırıldığında, nanomalzemelerin termal, optik, manyetik ve katalitik özellikler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere gelişmiş fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip oldukları bulunmuştur. Bu da onları elektronik, biyoteknolojik ve daha birçok alandaki çeşitli uygulamalar için önemli hale getirmektedir. Bu gelişmiş özellikler nanomalzemelerin mevcut sensör teknolojilerini geliştirmenin bir yolu olarak elektrokimyasal tespit sistemlerine dahil edilmesini sağlamıştır.

Bir nanosensör, bilinen bir analitin varlığını veya seviyesini tespit etmenin temeli olarak nano ölçekli bir etkileşimin kullanıldığı bir sensör cihazları veya sistemleri sınıfıdır. Elektroanalitik nanosensörler, diğer teknik ve sensörlerle karşılaştırıldığında, daha düşük tespit limitleri ve daha geniş doğrusal aralığı, iyi stabilite ve tekrarlanabilirlik gibi bazı avantajları olan biyomedikal ve farmasötik endüstrilerinde kapsamlı uygulamalarda kullanım alanı bulmuştur.

1.6. Nanomalzemelerin Sınıflandırılması

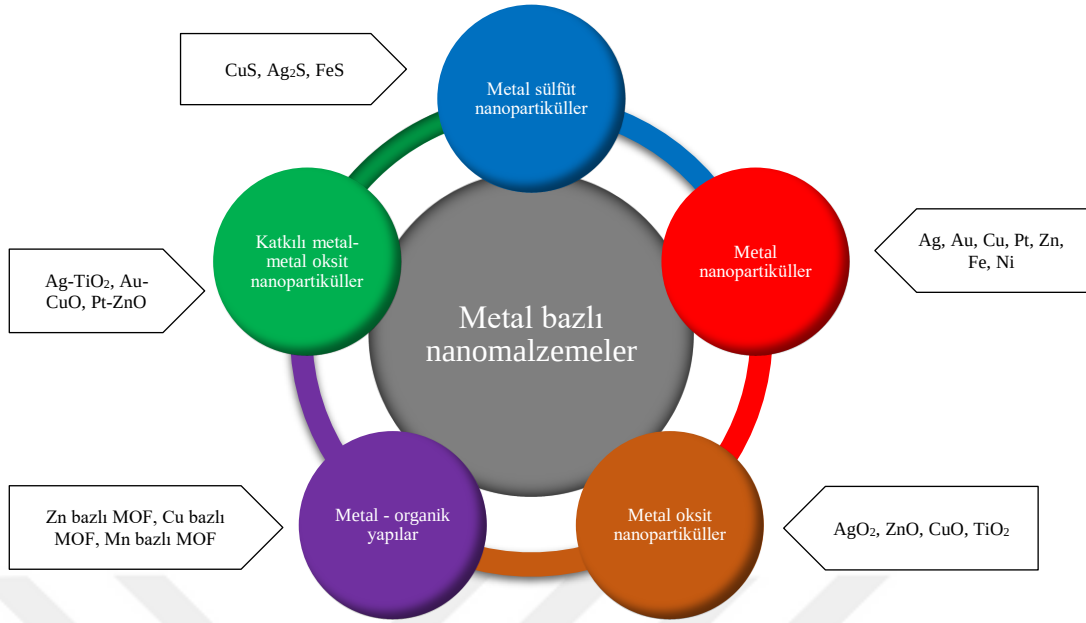
Halen kullanılan nanomalzemeler dört tipte sınıflandırılabilir; karbon esaslı malzemeler, metal esaslı malzemeler, dendrimerler ve kompozitler.

Karbon, farklı uzunluklarda ve elektronik konfigürasyonda birçok farklı zincir oluşturabilir. Bu hibridizasyon özelliği, karbonun farklı özelliklere sahip yüz milyondan fazla bileşik oluşturma olasılığını verir (Şekil 1.18). Karbon esaslı nanomalzemeler içi boş küreler, elipsoidler veya tüplerle yaygın formlardır. Küresel ve elipsoidal karbon nanomalzemeler fulerenler olarak adlandırılır ve silindirik olanlar nanotüpler (NT) olarak adlandırılır. Karbon nanotüpler (KNT), belirli bir açı altında ve belirli bir çapta bir grafit tabakasının yuvarlanması ile oluşturulabilir. Her karbon atomu, diğer üç karbon atomuna kovalent olarak bağlanır. Nanotüplerin kimyasal bağlanması, grafitinkine benzer şekilde tamamen sp^2 bağlarından oluşur ve sp^2 hibritleştirilmiş karbondan yapılmış iki boyutlu tabakalar, tıpkı bir kâğıt parçası gibi kıvrılabilir ve silindir yapabilir. Elmas malzemede bulunan sp^3 bağlarından daha güçlü olan bu yapışma yapısı, moleküllere benzersiz güçleri sağlar. Grafitin basit temel özellikleri karbon nanotüplerde bulunur. Bu yapılar bir dizi elektronik, manyetik ve mekanik özelliklere sahiptir. Olağanüstü dayanıklı (çelikten en az 100 kat daha güçlü) ve süperiletken özellikler gösterir. KNT'ler hidrofobiktir, monomerler ve polimerler dahil olmak üzere çoğu çözücüyle bağdaşmaz; gerçekten de aglomerasyon eğilimi yüksektir. KNT'ler iki ana formda gruplandırılabilir: bir grafit tabakasının içi boş bir silindiri olan tek duvarlı karbon nanotüp (TDKNT) ve bir dizi TDKNT'den oluşan çok duvarlı karbon nanotüp (ÇDKNT). ÇDKNT kabaca grafitin ara katman aralığıyla birçok iç içe silindirden oluşur. TDKNT'ler, 1-2 nm çaplı tüp ile sorunsuz bir şekilde yuvarlanmış benzen tipi altıgen karbon atomu halkasından oluşan tek bir grafen tabakasından oluşur. ÇDKNT'ler, her biri 2 ila 100 nm arasında değişen, yuvarlanmış bir grafit levha ile oluşturulan koaksiyel tübüllerden yapılır. Modifiye elektrot malzemeleri olarak kimyasal olarak modifiye karbon nanotüplerin kullanılması elektrotları daha hassas ve seçici malzemeler haline getirecektir. KNT'ler, daha büyük yüzey alanına, yüksek hassasiyete, hızlı ve tekrarlanabilir tepkilere, iyi iletkenliğe ve yüksek kimyasal kararlılığa sahip küçük boyutları ile elektrokimyasal sensörler için bazı avantajlara sahiptir (Kurbanoglu ve Ozkan, 2018).



Şekil 1.18. Farklı tipte karbon bazlı nanomalzemeler (Othman ve Elsayed, 2021)

Metal nanopartiküller (5–100 nm) nano boyutlarda, kimyasal veya mekanik yöntemlerle üretilen saf metaller veya bileşikleri tarafından oluşturulan katı partiküllerdir (Piñón-Segundo vd., 2013). Tek atomlar veya çok sayıda atomdan oluşan gruplar olabilir. Şekil 1.19’da metal nanopartiküllerin sınıflandırılması gösterilmiştir. Au, Ag, Pt, Cu, Pd, Re, Zn, Ru, Co, Cd, Al, Ni ve Fe en sık üretilen nanopartiküllerden bazılarıdır (Saleh, 2022). Metal nanopartiküller, birçok uygulama için en ilgi çekici nanomalzemelerdir. Metal nanopartikülleri, basit kimya yoluyla işlevselleştirme kolaylığı, yüksek yüzey alanı-hacim oranı, benzersiz optik özellikler, redoks özellikleri, iletkenlik yanı sıra harici uyarılara optik ve elektrokimyasal olarak yanıt verme yetenekleri nedeniyle diğer nanomalzemelere göre avantajlıdır.



Şekil 1.19. Farklı tipte metal bazlı nanomalzemeler (Li vd., 2023)

Metal bazlı nanopartiküller elektrokimyasal algılama ve tespitte güçlü araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Yüksek iletkenlik, düşük yük transfer direnci ve geniş yüzey alanı gibi benzersiz özellikleri, onları modifiye elektrotlar için mükemmel araçlar haline getirir. Altın, titanyum dioksit ve demir oksit gibi çeşitli metal nanopartiküller sensör performansını artırmak için kullanılmıştır (Karimi-Maleh vd., 2019). Bu nanoyapılar nano ölçekteki elektrokimyasal süreçlerin araştırılmasını sağlar ve boyut ve şekle bağlı özellikler gösterir. Metal nanopartiküller, yüksek yüzey-hacim oranlarını korumak için genellikle destek malzemeleri üzerine dağıtıldıkları elektrokatalizde özellikle yararlıdır (Azami ve Arkan, 2015). Metal nanopartiküllere dayalı elektrokimyasal sensörler, düşük tespit limitleri, iyi sinyal amplifikasyonu ve eş zamanlı tespit yetenekleri göstermiştir (Siangproh vd., 2011). Metal nanopartiküllerin elektroanalizdeki uygulamaları arasında elektrokatalizör, elektrokimyasal etiket ve modifiye elektrotlarda bileşen olarak kullanımı yer almaktadır (Hernández-Santos vd., 2002).

1.7. Analitik Yöntem Validasyonu

İlk defa Amerika Birleşik Devletleri'nde 1978 yılında ortaya çıkan validasyon ve gerekliliği, ilaç ve kimyasal madde analizleri için, tüm dünya ülkeleri arasında validasyonun önemini daha çok artırmıştır ve yapılan çalışmalar, validasyon işlemleri olmadan kabul görmemeye başlamıştır. Geliştirilen bir analitik yöntemin uygunluğunu belirleyen

parametreler Uluslararası Uyum Konseyi (International Council for Harmonization, ICH) ve ilaçlar için de çeşitli farmakopelerde tanımlanmıştır. ICH, ISO 17025, Amerikan Farmakopesi (USP) ve Avrupa Farmakopesi (EP), Türk Farmakopesi Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu ve Türk Farmakopesi 2017 (TF) tarafından tanımlanan ve sağlanması gerektiren parametreler Çizelge 1.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. EP, ICH, ISO ve USP tarafından gerekliliği belirtilen yöntem geçerliği parametreleri (Engin vd., 2017)

Yöntem geçerliliği parametreleri	ICH’ ye göre	USP’ ye göre	EP’ ye göre	ISO 17025’ e göre
Seçicilik	+	+	+	+
Doğrusallık	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Aralık	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Teşhis Sınırı	+	Sadece sınır testlerinde	Sadece sınır testlerinde	Kantitatif çalışmalar ve sınır testlerinde
Tayin Alt Sınırı	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sınır testlerinde	Sınır testlerinde
Kesinlik				
Tekraredilebilirlik	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Gün içi Tekraredilebilirlik	+	-		
Günler arası Tekraredilebilirlik	+	-		
Doğruluk	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Sağlamlık	Tavsiye edilir	+	-	+
Karalılık	+	Tavsiye edilir	+	-

Analitik yöntem validasyonu, bir analitik test sisteminin amaçlanan amacı için uygun olduğunu, yararlı ve meşru analitik veriler sağlayabildiğini doğrulamak için tasarlanmış çok sayıda değerlendirme gerçekleştirme prosedürüdür. Seçicilik, doğruluk, hassasiyet, doğrusallık, çalışma aralığı, teşhis sınırı (TS), tayin alt sınırı (TAS), sağlamlık ve stabilite dahil olmak üzere çok sayıda ilgili genel performans göstergesini kullanarak değerlendirilir (Rao, 2018).

1.7.1. Seçicilik

Bir analitik yöntemin seçiciliği, numune matrisinde bulunması beklenen girişimlerin varlığında analiti doğru bir şekilde ölçebilme yeteneğidir (Rao, 2018). Analitik bir yöntemin seçiciliği, hedef bileşiğin ölçülmesinde, örnekteki diğer bileşenlerin veya bozulmuş

maddelerin müdahalesi olmadan, yalnızca analiz edilmesi gereken maddenin tespit edilebilme yeteneğini ifade eder (Engin vd., 2017)

1.7.2. Doğrusallık

DeneySEL çalışmalarDA konsantrasyon ile elde edilen sinyal doğru orantılıdır. Bu durum doğrusallık olarak ifade edilir. Doğrusallığın değerlendirmesi çalışma aralığında en az beş farklı konsantrasyonda bir dizi standart stok çözeltisi/seyretilmiş stok çözeltisi ile belirlenir. Doğrusallık tanımlayıcılık katsayısı ile ifade edilir. Tanımlayıcılık katsayısı en küçük kareler yöntemiyle hesaplanır. Kalibrasyon grafiğinin tanımlayıcılık katsayısı 1'e yakın olması istenir. Çalışma aralığı bu değere göre belirlenir.

1.7.3. Çalışma Aralığı

Analitik prosedürün çalışma aralığı, analitik prosedürün uygun düzeyde kesinlik, doğruluk ve doğrusallığa sahip olduğu gösterilen numunedeki analitin üst ve alt konsantrasyonları (miktarları) arasındaki aralıktır (bu konsantrasyonlar dahil) (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2006).

1.7.4. Teşhis Sınırı (TS) ve Tayin Alt Sınırı (TAS)

Teşhis sınırları (TS) ve tayin alt sınırı (TAS), sırasıyla güvenilir bir şekilde tespit edilebilen ve kantifikasyonu yapılabilen en düşük analit konsantrasyonu olarak tanımlanır. Bir analitik prosedürün TS, bir numunedeki tespit edilebilen ancak kesin bir değer olarak kantitatif olarak ölçülemeyen en düşük analit miktarıdır. TAS, bir numunedeki uygun hassasiyet ve doğrulukla kantitatif olarak ölçülebilen en düşük analit miktarıdır. Tayin alt sınırı, numune matrislerindeki düşük bileşik seviyeleri için kantitatif analizlerin bir parametresidir ve özellikle safsızlıkların ve/veya bozunma ürünlerinin belirlenmesinde kullanılır. TAS ve TS şu şekilde ifade edilebilir (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2006):

$$TS = 3 \times \frac{SS}{m}$$

$$TAS = 10 \times \frac{SS}{m}$$

SS = Çalışma aralığının en küçük yanıtın standart sapması

m = kalibrasyon eğrisinin eğimi

1.7.5. Duyarlılık

Hassasiyet, bir yöntem veya cihazın bir analitin konsantrasyonundaki küçük değişiklikleri tespit etme yeteneğini temsil eder. Analitin artan konsantrasyonlarının ölçülmesiyle elde edilen kalibrasyon eğrisinin eğimi (m) olarak da tanımlanır. Eğim ne kadar yüksekse, ölçümün hassasiyeti de o kadar yüksek olur. Hassasiyet, bir tekniğin analiz edilen maddenin farklı seviyeleri arasında ne kadar etkili bir şekilde ayırım yapabildiğinin bir ölçüsüdür. Bu özellik, özellikle düşük analit konsantrasyonlarıyla uğraşırken, analitik sonuçların doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için önemlidir.

1.7.6. Doğruluk

Gerçek veya kabul görmüş referans olarak kabul edilen değer ile bulunan değer arasındaki uyuşmanın yakınlığını analitik prosedürün doğruluğunu ifade eder (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2006). Yani Bir analitik yöntemle elde edilen test sonuçlarının gerçek değere uygunluk derecesidir. Doğruluk, ilgi duyulan numune matrisine bilinen bir analit standardı konsantrasyonu eklenerek ve numune “doğrulanen yöntem” kullanılarak analiz edilerek ölçülür. Doğruluk, bir dizi ölçümün ortalama değerinden ($\bar{x}_i$) ve bir referans değeri (μ_T)’den uzaklığı ifade eder. Bu kavram bağıl hata veya % geri kazanımla ölçülür (Ozkan, Kauffmann, vd., 2015; Rao, 2018).

$$Bağıl\ Hata = Ortalama\ Değer - Referans\ Değer$$

$$\%Bağıl\ Hata = 100 \times \frac{Ortalama\ Değer - Referans\ Değer}{Referans\ Değer}$$

$$\%Geri\ Kazanım = 100 \times \frac{\bar{x}_i}{\mu T} = 100 - \%Bağıl\ Hata$$

1.7.7. Kesinlik

Analitik bir prosedürün kesinliği, aynı homojen numunenin öngörülen koşullar altında çoklu örneklemeinden elde edilen bir dizi ölçüm arasındaki uyumun yakınlığını (dağılım derecesi) ifade eder. Kesinlik üç düzeyde düşünülebilir: tekrarlanabilirlik, ara kesinlik ve yeniden üretilebilirlik. Kesinlik, homojen numuneler kullanılarak değerlendirilmelidir. Ancak, homojen bir numune elde etmek mümkün değilse, bir numune çözeltisi veya yapay olarak hazırlanmış numuneler kullanılarak araştırılmalıdır. Genellikle bir dizi ölçümün standart sapması, varyansı veya bağıl standart sapması analitik bir prosedürün kesinliği olarak ifade edilir (Ozkan, Kauffmann, vd., 2015). Tekrarlanabilirlik, aşağıdakiler kullanılarak değerlendirilmelidir: prosedür için belirtilen aralığı kapsayan en az 9 belirleme (örneğin, her biri 3 farklı derişim/3 tekrarlanabilir cevap) ya da test konsantrasyonunun %100'ünde en az 6 belirleme (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2006).

$$\% BSS = 100 \times \frac{\text{Standart sapma}}{\text{Hesaplanan değer ortalaması}}$$

1.7.8. Sağlamlık

Bir analitik prosedürün sağlamlığı, normal kullanım sırasında güvenilirliğine dair bir gösterge sağlar ve yöntem parametrelerindeki küçük ancak kasıtlı değişikliklerden etkilenmeme kapasitesinin bir ölçüsüdür (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2006).

1.7.9. Tutarlılık

Gerçek kullanım koşullarında yöntemin tekrar edilebilirliğinin bir göstergesidir. Normal koşullar altında ölçümlerin tekrar edilebilirliğini ifade eder. Tutarlılık, laboratuvarlar ve analizeiler arasında yapılan ölçümlerin kıyaslanmasıdır. Tüm sonuçlar % BSS cinsinden ifade edilir.

1.7.10. Stabilité

Stabilite, belirli koşullar altında belirli zaman aralıkları için belirli bir matristeki bir analitin kimyasal kararlılığı olarak tanımlanabilir. Yöntem geliştirme süreci sırasında analitte meydana gelen değişikliklerin azaltılması için stok çözelti stabilitesi için aşağıdaki faaliyetler dikkate alınmalıdır: Stok çözelti stabilitesi, kısa süreli (6 saate kadar) çözelti stabilitesi, uzun süreli (bir haftaya kadar) çözelti stabilitesi, donma-çözünme kararlılığı, hazırlık sonrası (15-20 dakika ve ölçümleri bekledikten sonra) kararlılık. Kararlılık deneylerinde kullanılan koşullar, gerçek numune işleme ve analizi sırasında karşılaşılabilecek olasılıkları yansıtacak şekilde belirlenmelidir. Bu koşullar altında, yöntem geliştirme analitlerin, standartların ve stok çözeltilerinin kararlılığını araştırmalıdır. Tüm kararlılık belirlemeleri, uygun analit içermeyen, girişim içermeyen farmasötik ve biyolojik matriste analitin taze yapılmış bir stok çözeltisinden hazırlanan bir dizi numune kullanmalıdır (Ozkan, Kauffmann, vd., 2015).

1.8. Tez Kapsamında Çalışılan Maddeler ile Yapılmış Çalışmalar

şimdiye kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde antibiyotiklerin tayini için geleneksel analitik metotlardan kromatografi (Traunmuller vd., 2010; Zander vd., 2014), spektrofotometri (Hegazy vd., 2014) ve elektroforez (Michalska vd., 2008) gibi tekniklerin yaygın olarak kullanıldığı görölmektedir. Geleneksel yöntemlerin pahalı cihazlar gerektirmesi, karışık ön işlem basamaklarına sahip olması, yöntemlerin uzun analiz süresi, yüksek miktarda organik çözücü kullanımı, yüksek miktarda atık üretimi gibi dezavantajları vardır. Bu sebeple elektrokimyasal yöntemler üstün özelliklerinden dolayı son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Elektrokimyasal yöntemler hızlı analiz, geniş uygulama aralığı, düşük konsantrasyondaki analitleri tespit etme, düşük organik solvent tüketimi ve gerçek zamanlı çalışmalar yapabilmeleri gibi avantajları ile ön plana çıkmaktadır (Uslu ve Ozkan, 2011). Elektrokimyasal sensörlerin tasarımı ve hazırlanmasında elektrotların yüzey modifikasyonu ilk olarak 1978 yılında Itaya ve Bard tarafından rapor edilmiştir (Itaya ve Bard, 1978). O tarihten bu yana farklı uygulama alanlarında elektrokimyasal sensörlerin tasarımı ve geliştirilmesi üzerine birçok çalışma yayınlanmıştır. Çok farklı elektrot ve çeşitli modifiye edici malzemeler kullanılarak analiz edilecek maddeye uygun seçici ve hassas elektrokimyasal sensörler geliştirilebilmektedir. Özellikle hassasiyet açısından elektrokimyasal sensörlerin performansını artırmak için, nanomalzemelerin modifikasyon malzemesi olarak kullanılması yaygın bir tercihtir. Nanomateryal tabanlı bu sensörlerin iletken ve elektriksel özelliklerin

iyileştirilmesi, elektron transfer kinetiğini hızlandırmasına ve sinyal yanıtını artırmasına olanak tanımaktadır.

Bu tez kapsamında çalışılan linezolid, daptomisin, roksitromisin ve spiramisin antibiyotik ilaç etken maddeleri için literatürde yer alan elektrokimyasal teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiş çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

1.8.1. Linezolid İçin Mevcut Elektrokimyasal Çalışmalar

Linezolid için literatürde yer alan elektrokimyasal yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiş çalışmalar Çizelge 1.2’ de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2. Linezolid tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar

Yöntem	Çalışma Elektrodu	Doğrusal Aralık (μM)	Teşhis Sınırı (μM)	Tayin Alt Sınırı (μM)	Çalışma Alanı	%Geri Kazanım	Ref
DPV	CKE	11,8 – 207,4	0,1482	-	İdrar	% 98,2-103,3	(Merli vd., 2011)
DPV	İndirgen miş GO-bentonit sodyum kompozit /CKE	0,5 – 31,25	0,1002	0,3342	-	-	(Prashanth vd., 2014)
AdSDPV	İndirgen miş GO-bentonit sodyum kompozit /CKE	0,25 – 31,25	0,0338	0,1126	İlaç İdrar Kan serumu	% 99,18-99,31 % 96,3-97,0 % 96,2-97,8	(Prashanth vd., 2014)
AdS-DTV	İndirgen miş GO-bentonit sodyum kompozit /CKE	1,25 – 37,5	0,5461	1,8203	-	-	(Prashanth vd., 2014)
DPV	ÇDKNT/Bromkrezol yeşili/KP E	0,005 – 0,145	0,00757	0,025	İlaç İdrar Tükürük	% 99,57-100,55 % 97,82-100,66 % 99,65-100,19	(Mohamed vd., 2016)

Çizelge 1.2 Devam Linezolid tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar

Yöntem	Çalışma Elektrodu	Doğrusal Aralık (µM)	Teşhis Sınırı (µM)	Tayin Alt Sınırı (µM)	Çalışma Alanı	%Geri Kazanım	Ref
KDV	ÇDKNT/ KPE	0,0088 – 10,0	0,00163	0,00544	İlaç Katkılı plazma	% 98,67-101,89 % 81,01-85,96	(Attia vd., 2018)
KDV	KPE	0,296 – 22,2	0,00925	0,0308	Farmasötik dozaj formu İdrar	% 98 % 106,8	(Aydin vd., 2019)
KDV	KGE	0,0296 – 0,593	0,00139	0,00465	Farmasötik dozaj formu İdrar	% 104 % 104	(Aydin vd., 2019)
Potensiyometri	Katyonik değiştirici fosfor tatl sensörü	0,1–100	0,00545	-	Katkılı plazma Farmasötik dozaj formu	% 99,47-99,78 %99,08-99,68	(El-Sayed vd., 2019)
Potensiyometri	2–hidroksipropil-β-siklodekstrin/İyon seçici elektrot	0,001–1000	0,000135	-	Katkılı plazma, Farmasötik dozaj formu	%99,58-99,83 % 97,84-101,23	(El-Sayed vd., 2019)
Potensiyometri	2–hidroksipropil-β-siklodekstrin/Cu NP/İyon seçici elektrot	0,001–1000	0,000197	-	Katkılı plazma Farmasötik dozaj formu	% 99,49-100,03 % 97,92-101,33	(El-Sayed vd., 2019)
Potensiyometri	2–hidroksipropil-β-siklodekstrin/Co NP/İyon seçici elektrot	0,0001–100	1,70x10 ⁻⁵	-	Katkılı plazma Farmasötik dozaj formu	% 99,50-100,05 % 98,30-101,92	(El-Sayed vd., 2019)
KDV	BKEE	0,74 – 19,27	0,150	0,460	Farmasötik dozaj formu	% 103,4-104,0	(Pınar ve Şentürk, 2020)
DPV	Gr/KNT-Hidrokinon /Fe-Ni/CKE	0,007 – 12,0	0,00097	-	Farmasötik dozaj formu İnsan serumu	% 98,7-102,0 % 97,0-103	(Atta vd., 2021)
DPV	NiO/İndirgenmiş GO/PtE	0,001 – 90,0	0,0031	0,0094	Farmasötik dozaj formu İdrar	% 99,0-103,9 % 98,0-101,5	(Buledi vd., 2022)

1.8.2. Daptomisin İçin Mevcut Elektrokimyasal Çalışmalar

Daptomisin için literatürde yer alan elektrokimyasal yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiş çalışmalar Çizelge 1.3’ de gösterilmiştir.

Çizelge 1.3. Daptomisin tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar

Yöntem	Çalışma Elektrodu	Doğrusal Aralık (μM)	Teşhis Sınırı (μM)	Tayin Alt Sınırı (μM)	Çalışma Alanı	%Geri Kazanım	Ref
DPV	CKE	0,5-7,5	0,32	1,06	Fetal Sığır Serumı Biyolojik Sıvı	%99,5	(Machini ve Oliveira-Brett, 2017)
DV	Au-Pt NP/MIP/CKE	1×10^{-6} - 20×10^{-6}	$0,161 \times 10^{-6}$	$0,489 \times 10^{-6}$	İnsan Serum Örneği	-	(Ozcelikay vd., 2020)
Fourier Dönüşümü Sürekli DV	Altın Elektrot	0,006-0,370	0,002	0,006	Kan Örneği	%98,9	(Rabiee vd., 2020)
KDV	Cu NP/PBKE	24,6 – 994,0	8,02	-	Maden suyu, Musluk suyu	-	(Ben Jaballah vd., 2022)

1.8.3. Roksitromisin İçin Mevcut Elektrokimyasal Analiz Yöntemleri

Roksitromisin için literatürde yer alan elektrokimyasal yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiş çalışmalar Çizelge 1.4’ de özetlenmiştir.

Çizelge 1.4. Roksitromisin tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar

Yöntem	Çalışma Elektrodu	Doğrusal Aralık (µM)	Teshis Sınırı (µM)	Tayin Alt Sınırı (µM)	Çalışma Alanı	%Geri Kazanım	Ref
Kronokolometri	TDKNT/C KE	5,0-100,0	0,5	-	Farmasötik dozaj formu (Kapsül)	%100,9	(Wan vd., 2011)
D-DTV	AuE	119,53-781,31	-	-	Katı Dozaj Formu ve İdrar	-	(Drljević-Djurić vd., 2010)
DPV	AuE	120,18-568,66	-	-	-	-	(Drljević-Djurić vd., 2010)
DV	PEDOT/AuE	0,08–20,0	0,0267	-	Farmasötik dozaj formu (Kapsül)	%98,9-102,0	(L. Zhang vd., 2012)
DPV	Poli(sülfosalisilik Asit)/CKE	0,02–10,0	0,00667	-	İnsan serumu örneği	%97,5-102,1	(X. Zhang vd., 2014)
KDV	Hg(Ag)FE	1,768–30,94	0,525	1,768	-	-	(Vajdle vd., 2017)
KD-AdSV	Hg(Ag)FE	0,119–1,182	0,0358	0,119	Farmasötik dozaj formu	-	(Vajdle vd., 2017)
KDV	ÇDKNT/Au Np/Poli-L lisin PBE	10,0-200,0	2,0	-	Sıçan Tam Kanı	%96,68-105,24	(Peng vd., 2017)
KDV	KPE	1,18–7,81 7,81–27,59	0,35	1,18	-	-	(Vajdle vd., 2020)
KDV	Au NP/KPE	0,597–10,85 10,85–44,80	0,179	0,597	Farmasötik dozaj formu	-	(Vajdle vd., 2020)
DPV	Gr/grafit PBE	5,0-100,0	0,03225	-	Farmasötik dozaj formu ve serum	%101,49 %95	(Mahmoud i vd., 2020)
Amperometri	Süper P karbon siyahı-kitosan/C KE	1,0–190,0	0,18	0,619	Gölet suyu	%99,9-102,6	(Veloso vd., 2022)

1.8.4. Spiramisin İçin Mevcut Elektrokimyasal Çalışmalar

Spiramisin için literatürde yer alan elektrokimyasal yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiş çalışmalar Çizelge 1.5’ de gösterilmiştir

Çizelge 1.5. Spiramisin tayinine yönelik elektroanalitik yöntemler ile yapılmış çalışmalar

Yöntem	Çalışma Elektrodu	Doğrusal Aralık (μM)	Tehhis Sınırı (μM)	Tayin Alt Sınırı (μM)	Çalışma Alanı	%Geri Kazanım	Ref
DPP	ACDE	23,72-94,89	10,1	23,7	Farmasötik dozaj formu	%98,59	(Youssef ve Maher, 2010)
KDP	ACDE	0,94-94,89	0,546	0,949	Farmasötik dozaj formu	%97,59	(Youssef ve Maher, 2010)
AdS-DTV	ÇDKNT-COOH/CKE	0,10-40,0	0,028	0,094	Tavuk yumurtası örneği	%85,3-93,4	(Cittan, 2021)
KDV	SDS/KPE	4,97-450,0	0,49	0,99	Farmasötik dozaj formları	%98,57-100,98	(Ahmed ve Hussien, 2022)
Potansiyometri	PBE	1,0-1x10 ⁴	1,0	-	Farmasötik dozaj formları ve musluk suyu	%97,89-101,27 %98,38-100,94	(Ahmed ve Hussien, 2022)
DPV	Aktif CKE	0,008-85,0 85,0-310,0	0,002	-	Süt ve idrar örneği	%98,1-102,0 %98,4-101,0	(Noureldin vd., 2023)

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, antibiyotik atıklarının insan sağlığı üzerine zararlı etkileri ve bununla ilgili günümüzde gittikçe artan farkındalık düşünüldüğünde çeşitli antibiyotiklerin çevre numunelerinden tayini için, hızlı, tekrar edilebilir, seçici ve hassas bir sensör geliştirilmesi oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bunun yanı sıra çevresel atıklarda bulunan antibiyotiklerin miktar tayini için yeterince arıtılmayan su ve toprak gibi çevre örneklerinde kullanılabilecek daha kullanışlı, daha hızlı ve daha seçici sensörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez kapsamında; linezolid, daptomisin, roksitromisin ve spiramisin etken maddelerinin her biri için farklı nanomalzemeler ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot kullanılarak literatürde belirtilen yöntemlerden daha hızlı, duyarlı, seçici ve tekraredilebilirliği yüksek sensörler geliştirmek amaçlandı. Geliştirilen sensörlerin elektrokimyasal karakterizasyonu dönüşümlü voltametri (DV) ile yüzey analizi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve Enerji dağılımlı X-Ray dedektörlü taramalı elektron mikroskobu (SEM-EDX) teknikleri kullanılarak araştırıldı. Önerilen her bir sensör için uygun ortamda yöntem optimizasyonu ve doğrusal aralık çalışmaları yapıldı. Literatürde her bir madde için belirtilen teşhis sınırı (TS) ve tayin alt sınırından (TAS)'dan TS ve TAS'dan daha düşük değerler elde etmek hedeflendi. Geliştirilen nanosensörlerin toprak, doğal kaynak suyu ve musluk suyu numunelerinde linezolid, daptomisin, roksitromisin ve spiramisin etken maddelerinin ayrı ayrı

teşhisi için uygulanması amaçlandı. Bu örneklerde tez kapsamındaki etken maddeler ile girişim yapabilecek kimyasallar için seçicilik çalışması yapılması hedeflendi. Hazırlanan elektrotların stabilitesi araştırıldı.

Tez kapsamındaki etken maddeleri için geliştirilecek sensörlerin literatürde ilk defa kullanılması ve bu maddelerin evre örneklerinde elektrokimyasal uygulamasının ilk defa yapılması çalışmanın özgünlüğünü ortaya koymaktadır. Sonuç olarak bu çalışma ile tez kapsamındaki maddelerin teşhisi için tekrarlanabilir, hassas, seçici, uygulanabilir ve evre dostu sensörler geliştirilmesi amaçlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tez kapsamında Kullanılan Kimyasallar

Tez çalışmasında kullanılan tüm kimyasal maddeler herhangi bir ön saflaştırma işlemi uygulanmadan analitik saflıkta kullanılmıştır. Kullanılan kimyasallar hakkında detaylı bilgi Çizelge 2.1.'de bulunmaktadır.

Çizelge 2.1. Tez kapsamındaki kullanılan kimyasallar

Kimyasal Madde	Marka
Alüminyum oksit	Merck
Bakır (II) sülfat	Aklar kimya
Borik asit	Carlo Erba
Çok duvarlı karbon nanotüp (ÇDKNT)	Sigma Aldrich
Karboksil fonksiyonlu ÇDKNT (ÇDKNT-COOH)	Sigma Aldrich
Etanol (EtOH)	Merck
Fosforik asit	Isolab
Glasiyel asetik asit (%99-100)	Isolab
Magnezyum nitrat	Carlo Erba
N,N-dimetilformamid (DMF)	Isolab
Oksitetrasiklin	Sigma Aldrich
Parasetamol	Sigma Aldrich
Pirfenidon	Sigma Aldrich
Potasyum klorür	Isolab
Rafoksanid	Sigma Aldrich
Sodyum bikarbonat	Sigma Aldrich
Sodyum hidroksit	Aklar kimya
Sodyum klorür	Isolab
Sülfürik Asit	Isolab
Titanyum oksit nanopartikül (TiO ₂ Np, 17 nm)	Nanografi

2.2. Tez Çalışmasında Kullanılan Ekipmanlar

Tez kapsamında kullanılan cihazlar ve diğer ekipmanlar hakkında bilgi Çizelge 2.2.'de belirtilmiştir.

Çizelge 2.2. Tez çalışmalarında kullanılan cihazlar ve diğer ekipmanlar

Cihazlar	Marka / Model
Ultrasonik banyo	Isolab 625.05.010
Hassas terazi	Shimadzu ATX224R
Hassas terazi	AXIS ACN220
Etüv	Nüve EN120
pH-metre	Isolab pH.mV.Temp
Vorteks	Sarstedt TPM-2
Taramalı elektron mikroskobu	Zeiss Gemini 50
Taramalı elektron mikroskobu	Zeiss EVO 50
Isıtıcılı manyetik karıştırıcı	Isolab
Ultra-saf su cihazı	Nüve
Otomatik pipet	Isolab
Farklı hacimlerde balonjojeler (10-25-50-100-1000 mL)	Isolab
Farklı hacimlerde beherler (25-50-100-400-600 mL)	Isolab
Hacmi belirli deney tüpleri (10 mL, 50 mL)	Isolab
Çeşitli ölçülerde otomatik ve mikro pipetler	Isolab

Tez çalışması kapsamında kullanılan elektrokimyasal sistem ve bileşenleri Çizelge 2.3.'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.3. Tez çalışmalarında kullanılan elektrokimyasal sistem ve bileşenleri

Elektrotlar	Marka / Model
Potansiyostat/Galvanostat	Ivium Vortex One V01205
Potansiyostat/Galvanostat	Metrohm Autolab PGSTAT101
Üç elektrotlu voltametrik deney hücresi	BASi® MR-1208
Kahverengi yumuşak yüzeyli parlatma pedleri	BASi® MF-2060
Çalışma elektrodu (Camsı karbon elektrot, 3 mm çap)	BASi® MF-2012
Referans elektrodu (3 M NaCl, Ag/AgCl)	BASi® MF-2052
Yardımcı elektrot (Platin tel, 7,5 cm)	BASi® MW-1032

2.3. Tez Çalışmasında Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Hazırlanan stok solüsyonların tamamı +4 °C buzdolabında saklandı. Ölçüm çözeltileri 1 gün boyunca kullanıldı.

2.3.1. İlaç Etken Maddelerinin Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

Linezolid (LNZ) suda çözünmektedir. 1 mM derişimde linezolid stok çözeltisi, standart etken madde gereken miktarda hassas şekilde tartılarak balonjojede distile su ile çözülerek istenilen hacme tamamlanarak hazırlanmıştır.

Daptomisin (DPT) suda çözünmektedir. 1 mM derişimde spiramisin stok çözeltisi, standart etken madde gereken miktarda hassas şekilde tartılarak balonjojede distile su ile çözülerek istenilen hacme tamamlanarak hazırlanmıştır.

Spiramisin etanolde çözünmektedir. 1 mM derişimde spiramisin stok çözeltisi, standart etken madde gereken miktarda hassas şekilde tartılarak balonjojede distile etanol ile çözülerek istenilen hacme tamamlanarak hazırlanmıştır.

Roksitromisin etanolde çözünmektedir. 1 mM derişimde roksitromisin stok çözeltisi, standart etken madde gereken miktarda hassas şekilde tartılarak balonjojede distile etanol ile çözülerek istenilen hacme tamamlanarak hazırlanmıştır.

Çalışma çözeltilerinin hazırlanmasında, destek elektrolit ve tampon çözeltiler kullanılmıştır.

2.3.2. Destek Elektrolitlerin Hazırlanması

Voltametrik analizlerde kullanılan farklı pH ortamlarını oluşturabilecek destek elektrolit ve tampon çözeltileri için analit ile herhangi bir reaksiyona girmeyen farklı pH'daki çözeltiler tercih edilmiştir. Asetat (0,1 M), fosfat (0,1 M) ve Britton-Robinson tamponları, H₂SO₄ (0,5 M ve 0,1 M) çözeltileri analitlerin farklı pH değerindeki ortamlarda

elektrokimyasal davranışlarını incelemek için tercih edilmiştir. Farklı pH'a sahip bu çözeltilerin nasıl hazırlandığı aşağıda kısaca açıklanmıştır.

pH 1,5-2,5 ile 6,5-8,5 aralığında 4 farklı pH değerinde 0,1 M fosfat tampon (FT) çözeltileri için derişik fosforik asit çözeltisinden 0,86 mL alınıp bir miktar distile su ile seyreltildi. İstenilen pH değerine kadar pH metre kullanılarak 5 M NaOH çözeltisi ile titre edildikten sonra balonjojede 100 mL ye distile su tamamlandı. Son çözeltinin pH değeri ölçülerek deneylerde bu değerler kullanıldı.

pH 3,7 ila 5,7 aralığında üç farklı pH değerinde 0,1 M asetat tampon (AST) çözeltileri için glasiyel asetik asit çözeltisinden gereken hacimde alınıp bir miktar distile su ile seyreltildi. İstenilen pH değerine kadar pH metre kullanılarak 5 M NaOH çözeltisi ile titre edildikten sonra balonjojede 100 mL ye distile su tamamlandı. Son çözeltinin pH değeri ölçülerek deneylerde bu değerler kullanıldı.

H₂SO₄ destek elektrolit çözeltileri 0,1 M ile 0,5 M olacak şekilde derişik sülfirik asit çözeltisinden hareketle hazırlandı. Asidik ortamlarda analitin davranışını incelemek için kullanıldı.

Britton – Robinson tamponu (BRT) hazırlamak için borik asit (2,47 g), derişik fosforik asit (2,7 mL) ve glasiyel asetik asit (2,3 mL) içeren 1,0 L çözelti distile su ile hazırlandı. 5 M NaOH çözeltisi ile titre edilerek istenilen pH değerlerine (pH 2,0-12,0) sahip tampon çözeltileri hazırlandı.

2.3.3. Geri Kazanım Çalışması İçin Çözeltilerinin Hazırlanması

0,1 mM antibiyotik ilaveli doğal kaynak suyu numuneleri, 1 mL 1 mM antibiyotik stok çözeltisinden 9 mL doğal kaynak suyu ilave edilerek 10 mL hacimde hazırlandı.

0,1 mM antibiyotik ilaveli musluk suyu numuneleri, 1 mL 1 mM antibiyotik stok çözeltisinden 9 mL musluk suyu ilave edilerek 10 mL hacimde hazırlandı.

1 mM antibiyotik içeren toprak çözeltisi, 1 g toprak numunesi ile gerekli miktarda antibiyotik etken maddesi tartıldıktan sonra karıştırılarak 50 mL hacimde tamamlanarak hazırlandı.

Geri kazanım çalışmasında tüm numuneler stoktan seyreltildi ve doğruluk çalışmaları için kullanıldı.

2.3.4. Girişim çalışmalarında kullanılan çözeltilerinin hazırlanması

Girişim çalışmalarında su örneklerinde ve toprakta yaygın bulunan inorganik bileşiklerden KCl, Mg(NO₃)₂, NaHCO₃ ve CuSO₄ stok çözeltileri ve organik bileşiklerden oksitetrasiklin ve parasetamol stok çözeltileri distile su ile hazırlandı. Rafoksanid ve pirfenidon stok çözeltisi etanol kullanılarak hazırlandı.

2.3.5. Modifikasyon Çözeltilerinin Hazırlanması

Linezolid etken maddesinin tayini için geliştirilen modifikasyon ajanı olan TiO₂-ÇDKNT-COOH karışımı için TiO₂ (1 mg) ve ÇDKNT-COOH (1 mg) nanopartikülleri tartılarak DMF (1 mL) içerisinde dağıtıldı. Bu süspansiyon halindeki çözelti, ultrasonik bir banyoda 2 saat karıştırıldı. Karışımın homojenizasyonu her damlatma öncesi 15 dakika ultrasonik banyoda tutulmasıyla sağlandı.

Daptomisin etken maddesinin hassas tayini için geliştirilen modifikasyon süspansiyonlarından ÇDKNT (1 mg/1mL) ve TiO₂ (1 mg/1 mL) süspansiyonları ayrı ayrı DMF çözeltisinde disperse edilerek hazırlandı. Bu süspansiyonlar 2 saat ultrasonik banyoda karıştırılarak homojen süspansiyonlar elde edildi. Her damlatma öncesi her iki süspansiyon 15 dakika ultrasonik banyoda bekletilerek homojen karışımlar elde edildi.

2.3.6. Potasyum Ferrisiyanür/Ferrosiyanür Çözeltisinin Hazırlanması

Elektrokimyasal ölçümlerde hazırlanan elektrotun yüzey alanı hesaplaması için 5.0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür ([Fe(CN)₆]^{3-/4-}) çözeltisi kullanıldı. Bunun için 0.1 M KCl içinde ayrı

ayrı hazırlanan 10 mM'lık potasyum ferrosiyanür ve potasyum ferrisiyanür çözeltileri gereken miktarlarda alınarak karıştırılarak kullanıldı.

2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Voltametrik Yöntemler

Linezolid analizinde analizinde DPV, AdSDPV, DV elektrokimyasal yöntemleri kullanıldı. Deneysel çalışmalar yalın ve modifiye camısı karbon elektrot kullanılarak yapıldı. Ivium Vortex One analizörü ile elektrokimyasal veriler elde edildi. Yalın ve modifiye camısı karbon elektrot yüzey morfolojisini aydınlatmak için SEM görüntüleri ve EDX-SEM spektrumları Zeiss Gemini 50 analiz cihazı kullanılarak elde edildi.

Daptomisin analizinde DPV, AdSDPV, DV elektrokimyasal yöntemleri kullanıldı. Deneysel çalışmalar yalın ve modifiye camısı karbon elektrot kullanılarak yapıldı. AUTOLAB 101 analizörü ile elektrokimyasal veriler elde edildi. Yalın ve modifiye camısı karbon elektrot yüzey morfolojisini aydınlatmak için SEM görüntüleri ve EDX-SEM spektrumları Zeiss EVO 50 analiz cihazı kullanılarak elde edildi.

Roksitromisin analizinde DPV, AdSDPV, DV elektrokimyasal yöntemleri kullanıldı. Deneysel çalışmalar yalın ve modifiye camısı karbon elektrot kullanılarak yapıldı. AUTOLAB 101 analizörü ile elektrokimyasal veriler elde edildi.

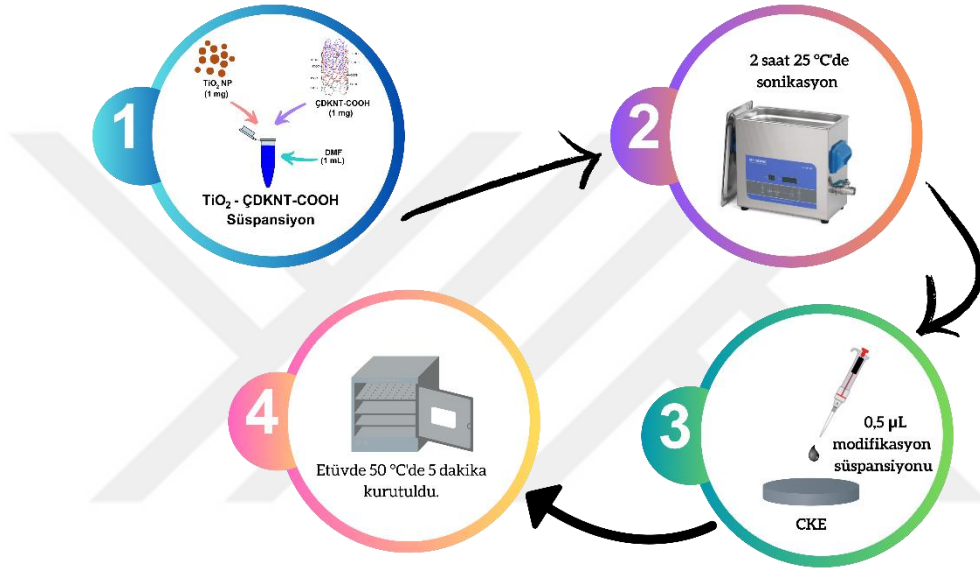
Spiramisin analizinde DPV, AdSDPV, DV elektrokimyasal yöntemleri kullanıldı. Deneysel çalışmalar yalın ve modifiye camısı karbon elektrot kullanılarak yapıldı. AUTOLAB 101 analizörü ile elektrokimyasal veriler elde edildi.

2.5. Tez Çalışmasında Kullanılan Nanomalzeme Temelli Elektrokimyasal Sensörlerin Hazırlanması

Linezolid, daptomisin ve roksitromisin için hazırlanan nanomalzeme temelli voltametrik sensörlerin hazırlanışı aşağıda anlatılmıştır.

2.5.1. Linezolid Analizi İçin TiO_2 /ÇDKNT-COOH/CKE Hazırlanması

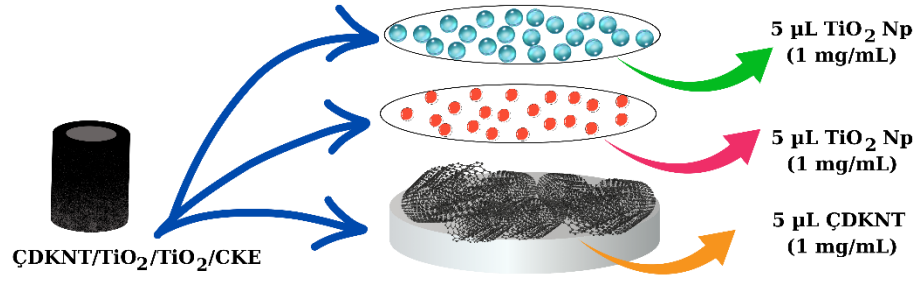
Analiz öncesinde CKE, distile su ve etanol (1:1, v/v) karışımı ile ultrasonik banyoda 5 dakika süreyle temizlendi. Daha sonra CKE'nin yüzeyi polikristalin alümina bulamacı ile parlatıldı ve distile su ile titizlikle yıkandı. Daha sonra TiO_2 /ÇDKNT-COOH (1 mg - 1 mg/mL) karışımı (0,5 μL) yalın elektrot üzerine damlatıldı ve vakum altında 50 °C'de 5 dakika kurutuldu (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. TiO_2 /ÇDKNT-COOH/CKE sensörlerin hazırlanış şeması

2.5.2. Daptomisin Analizi İçin ÇDKNT/ TiO_2 / TiO_2 /CKE Hazırlanması

Analiz öncesinde CKE, distile su ve etanol (1:1, v/v) karışımı ile ultrasonik banyoda 5 dakika süreyle temizlendi. Daha sonra 10 döngü DV ile aktivasyon işlemi gerçekleştirildi. Ölçüm sonrası CKE yüzeyi distile su ile yıkanarak polikristalin alümina bulamacı ile parlatıldı distile su ile titizlikle temizlendi ve oda sıcaklığında kurutuldu. Daha sonra ilk katman olarak ÇDKNT (1mg/mL) karışımı (5 μL) yalın elektrot üzerine damlatıldı ve vakum altında 50 °C'de 15 dakika kurutuldu. Sonra kaplanan elektrot yüzeyine TiO_2 (1mg/mL) süspansiyonu 5 μL damlatılıp 50 °C etüvde 10 dk kurutuldu. Elektrot yüzeyi kuruduktan sonra 3. Katman olarak TiO_2 (1mg/mL) süspansiyonu 5 μL damlatılıp 50 °C etüvde 10 dk kurutuldu. Böylece modifiye elektrot hazırlandı. Sonuç olarak 3 katmanlı bir sensör yüzeyi geliştirildi (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE sensörlerin hazırlanış şeması

3. BULGULAR

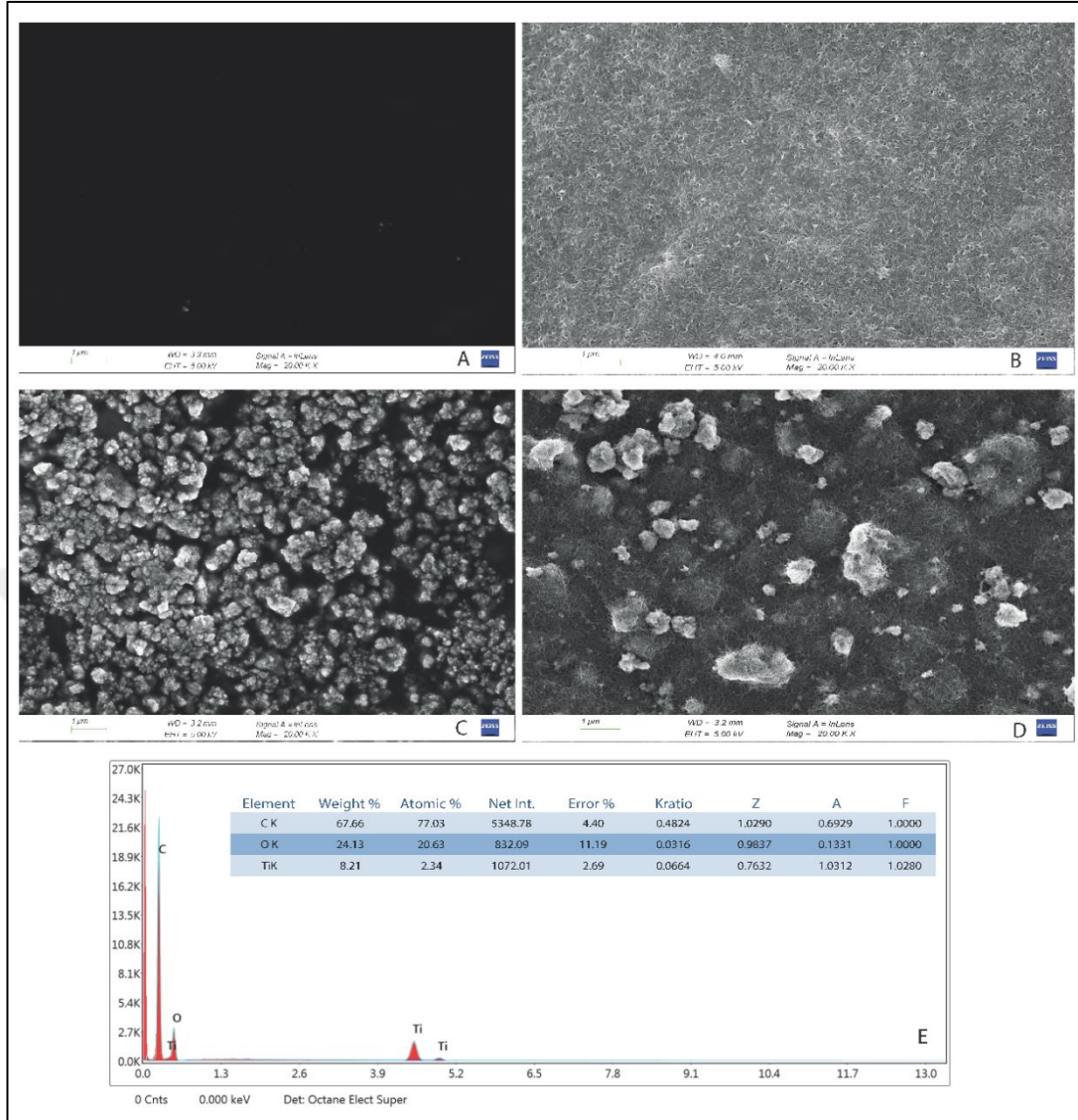
3.1. Linezolid Etken Maddesine Ait Bulgular

3.1.1. Yüzey Karakterizasyonu

Geliştirilen sensörün yüzey karakterizasyonu SEM, SEM-EDX ile analiz edildi. Dönüşümlü voltametri tekniği ile ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisi içinde geliştirilen sensörün yüzey alanı hesaplandı. Sonuç olarak geliştiren sensör ile CKE'nin yüzey alanının arttığı DV ile okunan ferrisiyanür/ferrosiyanür akımı üzerinden Randles-Sevcik denklemiyle hesaplanarak kanıtlanmıştır. SEM, SEM-EDX görüntüleri ile de yüzeyin ÇDKNT-COOH/TiO₂ nanokompoziti ile kaplandığı görülmektedir.

3.1.1.1. TiO₂/ÇDKNT-COOH ile Kaplanmış CKE' un Yüzey Karakterizasyonu

TiO₂/ÇDKNT-COOH ile kaplanmış elektrotun morfolojik özelliklerini araştırmak için elektrot yüzeyi, SEM ve SEM-EDX ile incelendi. Yalın CKE (A), ÇDKNT-COOH (B), TiO₂ Np (C) ve TiO₂/ÇDKNT-COOH (D) yüzey morfolojileri 1 µm bar ölçeğinde SEM ile , TiO₂/ÇDKNT-COOH (E)'nin EDX spektrumları SEM-EDX ile elde edildi (Şekil 3.1). Şekil 3.1A'da gösterildiği gibi yalın CKE morfolojisi pürüzsüz ve koyu bir yüzeye sahiptir. ÇDKNT-COOH, Şekil 3.1B'de gösterildiği gibi filamentli bir yapıya sahiptir. Şekil 3.1C'de gözlemlendiği gibi TiO₂ nanopartikülleri neredeyse küreseldir. TiO₂/ÇDKNT-COOH'un yüzey morfolojisi incelendiğinde, ÇDKNT-COOH filamentleri ile sarılmış TiO₂ Np'leri Şekil 3.1D'de görülmektedir. Bu nedenle yalın CKE'nin elektroaktif yüzey alanı TiO₂/ÇDKNT-COOH modifikasyonu ile genişletildiği görsel olarak kanıtlanmıştır. Şekil 3.1E'de gösterildiği gibi elektrot yüzeyinde TiO₂'nin varlığı EDX spektrumunu doğrular. İlk defa geliştirilen TiO₂/ÇDKNT-COOH sensörü, katalitik bir etki göstererek yalın CKE kullanılarak alınan LNZ'nin sinyal yanıtını yaklaşık 3 kat arttırdı ve potansiyelde



Şekil 3.1. SEM görüntüleri: Yalın CKE (A), ÇDKNT-COOH (B), TiO₂ Np (C) ve TiO₂/ÇDKNT - COOH (D) ve EDX spektrumu TiO₂/ ÇDKNT-COOH (E)

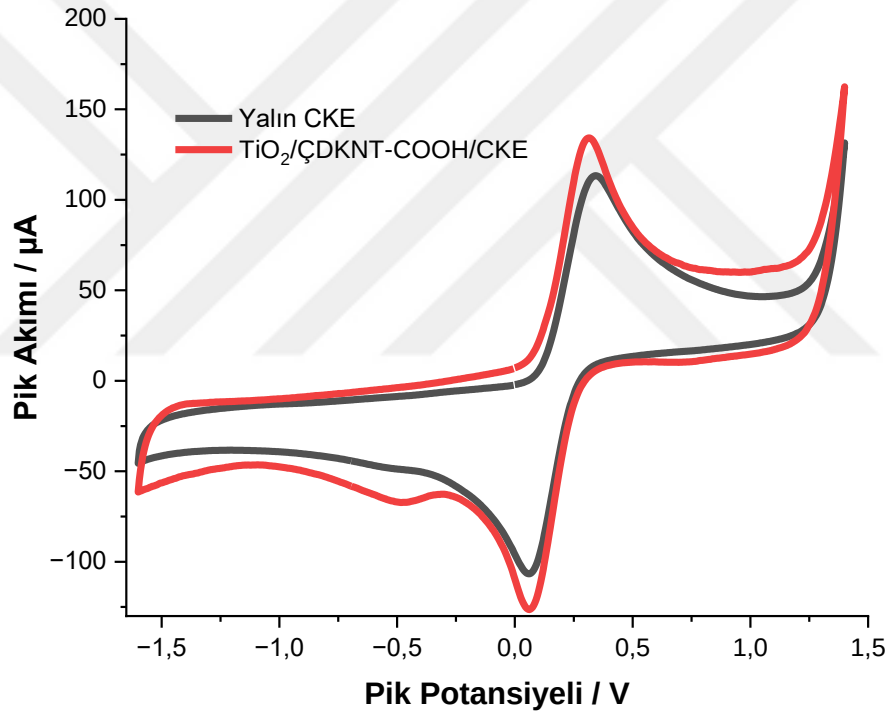
3.1.1.2. Elektrokimyasal Karakterizasyonu

LNZ analizi için önerilen TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE' nin analitik performansını ve yüzey özelliklerini değerlendirmek amacıyla ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde dönüşümlü voltamogramlar elde edildi. Hazırlanan sensörler, 0,1 M KCl'de 1,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde DV ile +1,4 ile -1,6 V potansiyel aralığında 100 mV/s tarama hızında oluşan ferrosiyanürün oksidasyon tepe akımı alınarak karşılaştırıldı (Şekil 3.2). TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE' nin elektroaktif yüzey alanı, Randles-Sevcik denklemine (1)

dayalı olarak 0,1 KCl içindeki 1,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde voltametrik ölçümü alınarak hesaplandı

$$I_p = 2,69 \times 10^5 n^{\frac{3}{2}} A C D^{\frac{1}{2}} \nu^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

A elektroaktif yüzey alanını, C ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinin konsantrasyonunu, D ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinin difüzyon katsayısını, I_p tepe akımını, n elektron transferlerinin sayısını ve ν tarama hızını temsil eder.

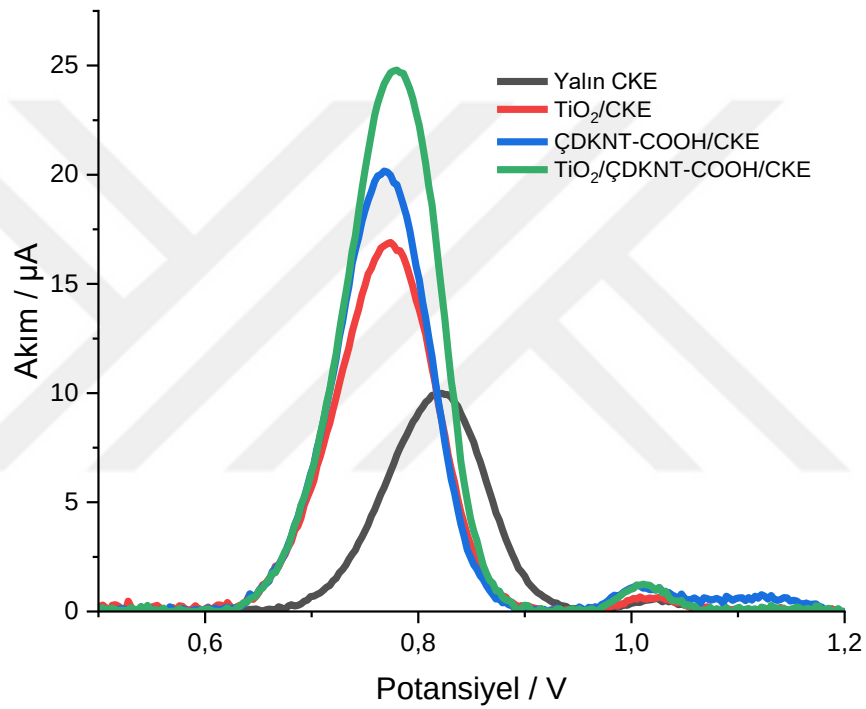


Şekil 3.2. Yalın CKE ve $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ üzerinde 0,1 KCl’de 1,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde dönüşümlü voltammogramları

Yalın elektrot ve modifiye $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ ’nin elektroaktif yüzey alanı sırasıyla 0,115 ve 0,134 cm^2 olarak bulundu. Bu, modifiye elektrotun yalın elektrottan daha aktif bir yüzeye sahip olduğunu kanıtlıyor. Ek olarak, modifiye elektrot yüzeyinde, yalın elektrottan yaklaşık 25 mV daha az pozitif bir anodik ferrosiyanür sinyali elde edildi. Bu nokta aynı zamanda modifiye elektrotun sadece iletken özelliklere sahip olmadığını, aynı zamanda yalın elektrota göre daha etkili katalitik özelliklere sahip olduğunu da kanıtladı.

3.1.2. $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ ile LNZ'nin Elektrokimyasal Davranışı

0,05 mM LNZ'nin anodik sinyali, yalın elektrot, ÇDKNT-COOH/CKE , TiO_2/CKE ve $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ kullanılarak AdSDPV ile kaydedildi (Şekil 3.3). AdSDPV parametreleri: 5 s dengeleme süresi, 10 ms puls süresi, 60 mV puls genliği, 50 mV/s, tarama hızı, 60 s t_{acc} ve 0 V E_{acc} .

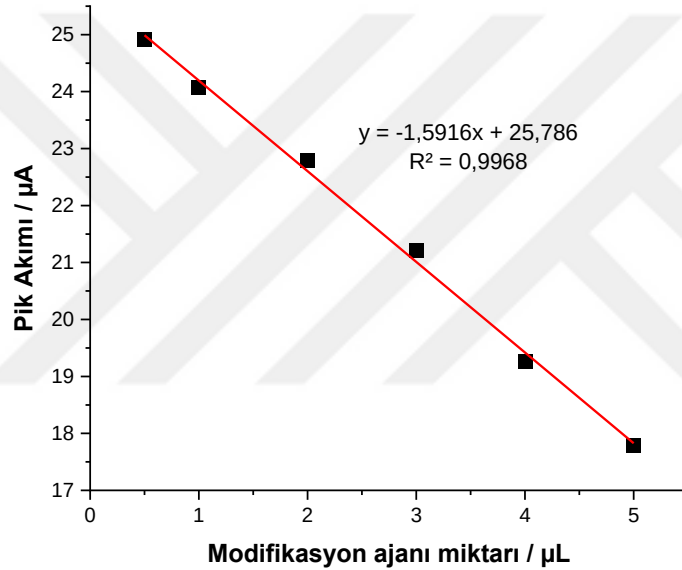


Şekil 3.3. Farklı elektrotlar ile pH 2,5 FT'de 0,05 mM LNZ için elde edilen DP voltamogramları

$\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ elektrot ile yalın CKE kullanılarak AdSDPV ile elde edilen sinyaller karşılaştırıldığında modifikasyon elektrooksidasyon süreci üzerinde önemli bir etki gösterdi. Ayrıca, geliştirilen sensör üzerinde LNZ'nin anodik tepe akımı, yalın CKE' den yaklaşık üç kat daha yüksekti. $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$, elektrot yüzeyinde elektron transferini hızlandırarak LNZ'nin anodik sinyalini yükseltti. Daha düşük bir potansiyelde akım oluşturarak katalitik etki gösterdi.

3.1.3. Modifikasyon Miktarının Optimizasyonu

TiO₂/ÇDKNT-COOH ile modifiye edilmiş elektrot kullanılarak LNZ'nin elektrokimyasal analizi, yüksek tekrarlanabilirlik ve artan anodik sinyal tepkisi ile onu umut verici bir tespit platformu olduğunu gösterdi . Bu nedenle TiO₂/ ÇDKNT-COOH modifiye camısı karbon elektrotlar kullanılarak voltametrik çalışmalar yapıldı (Şekil 3.4). AdSDPV parametreleri: 60 mV puls genliği, 10 ms puls süresi, 50 mV/s tarama hızı, 0 V E_{acc} ve 60 sn t_{acc}.



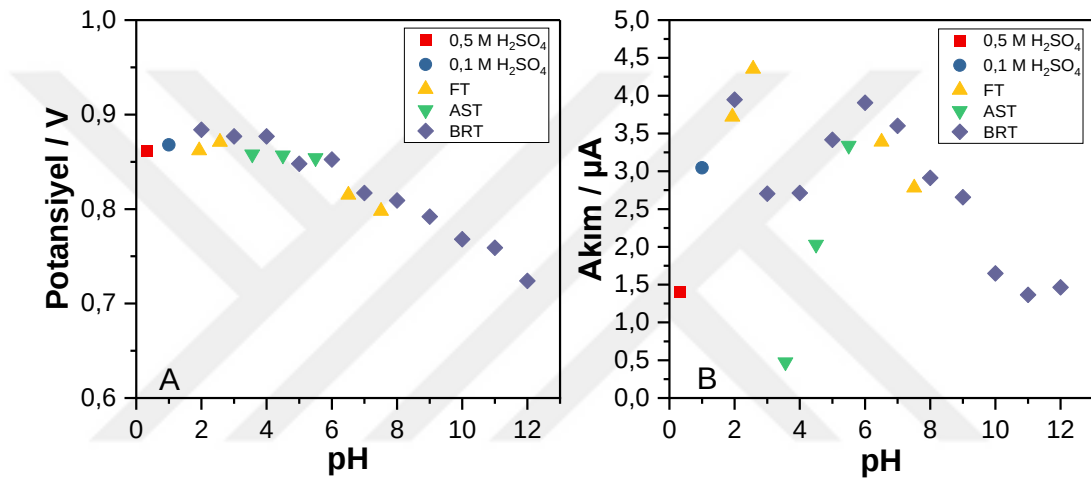
Şekil 3.4. Farklı miktardaki modifikasyon ajanı miktarının 0,05 mM LNZ için AdSDPV kullanılarak pH 2,5 FT'de elde edilen sonuçları

Gözenekli filmin kalınlığı elektrot yüzeyindeki elektron transfer kinetiğini etkiledi. Elektrot yüzeyinde modifikasyon ajanı olan TiO₂/ ÇDKNT-COOH süspansiyon miktarının LNZ sinyal tepkisi üzerindeki etkisi araştırıldı ve çeşitli miktarlarda TiO₂/ ÇDKNT-COOH süspansiyonu (0,5-5 µL) ile AdSDPV tekniği kullanılarak optimize edildi. LNZ anodik sinyalinin en yüksek tepkisi, 0,5 µL TiO₂/ ÇDKNT-COOH süspansiyon miktarıyla kaplanan elektrotta gözlemlendi. TiO₂/ÇDKNT-COOH süspansiyonunun konsantrasyonu, deney boyunca 0,5 µL sabit tutuldu

3.1.4. LNZ Tayini İçin pH Etkisi

Destek elektrolitlerin pH'ının LNZ oksidasyonu üzerindeki etkisi, optimum deney koşullarını sağlamak için asetat tamponu (AST), Britton-Robinson tamponu (BRT), fosfat tamponu (FT) ve farklı molaritedeki H₂SO₄ destek elektrolit çözeltileri ile DPV tekniği kullanılarak pH 0,3 ila 12,0 aralığında araştırıldı (Şekil 3.5).

$$E_p (V) = -0,0124 \text{ pH} + 0,9012 \text{ (} r = 0,9284, n=20 \text{)}$$

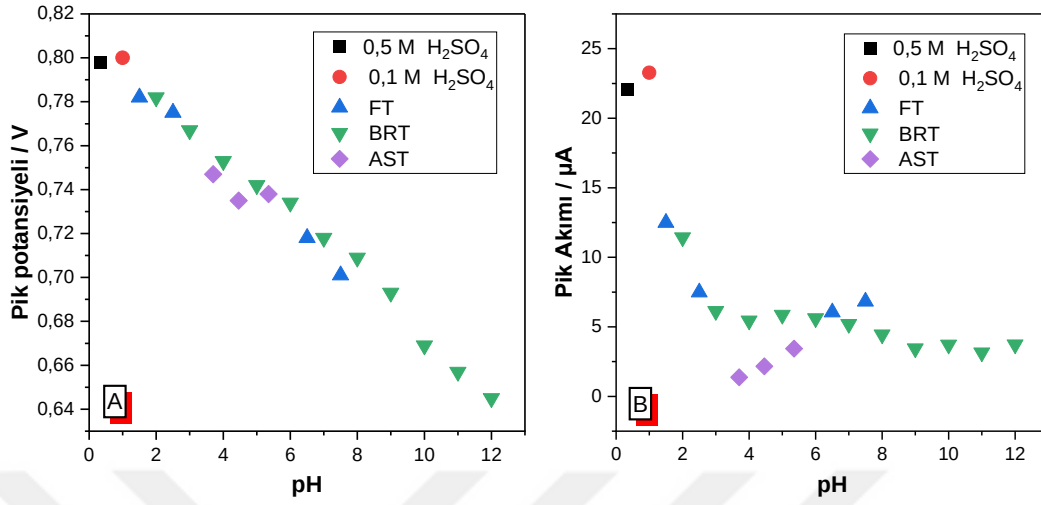


Şekil 3.5. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde 0,1 mM LNZ için yalın CKE kullanılarak DPV ile elde edilen sonuçlar

pH'ın akım (I_p) ve potansiyel (E_p) üzerindeki etkisi 0,1 M LNZ için CKE ile değerlendirildi. Yalın elektrot ile pH 2,5 FT ortamında en yüksek anodik sinyali gösterdi (Şekil 3.5B). Şekil 3.5A'da LNZ'nin E_p değerleri artan pH değerleri ile azaldığı görülmektedir. Bu nedenle yalın elektrot kullanılarak pH 2,5 FT ortamında çalışmalara devam edildi. Değişen pH değerlerine karşı E_p değerindeki değişim grafiğinin denklemi aşağıda görülmektedir:

TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE ile 0,05 M LNZ için pH'ın I_p ve E_p üzerindeki etkisi farklı pH değerine sahip çözeltiler ile değerlendirildi. Şekil 3.6'da LNZ'nin E_p ve I_p değerleri artan pH değerleri ile azaldığı görülmektedir. Değişen pH değerlerine karşı E_p değerindeki değişim grafiğinin denklemi aşağıda görülmektedir:

$$E_p (V) = -0,0132 \text{ pH} + 0,8058 \text{ (} r = 0,9919, n=20 \text{)}$$

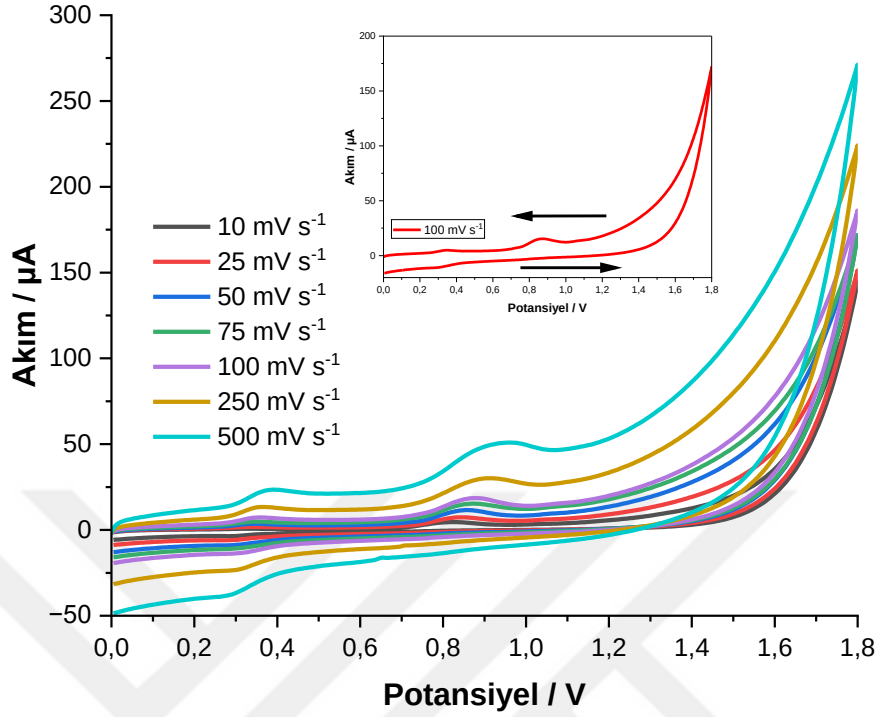


Şekil 3.6. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde 0,05 mM LNZ için TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE kullanılarak DPV ile elde edilen sonuçlar

Geliştirilen sensör, 0,1 M H₂SO₄ destek elektrolit ortamında en yüksek anodik sinyali gösterdi (Şekil 3.6A). Bu nedenle geliştirilen sensör kullanılarak 0,1 M H₂SO₄ ortamında çalışmalara devam edildi.

3.1.5. LNZ Tayini İçin Tarama Hızının Etkisi

LNZ'nin yalın elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal mekanizması hakkında bilgi sağlamak amacıyla tarama hızı çalışması yapıldı. Yalın CKE için 5 ila 750 mV/s arasındaki farklı tarama hızının (v), pH 2,5 FT çözeltisindeki 0,1 mM LNZ tepe akımı (I_p) değerlerine etkisi dönüşümlü voltametri ile araştırıldı (Şekil 3.7). Artan tarama hızlarıyla birlikte tepe potansiyellerinin daha pozitif değerlere kaydığı ve tepe akımlarının arttığı görülmektedir. Artan tarama hızıyla birlikte sinyal potansiyelindeki pozitif değişim, geri dönüşü olmayan bir elektron transfer sürecini ifade eder. Ek olarak, anodik taramada iyi tanımlanmış bir sinyal elde edilirken, katodik taramada oksidasyon potansiyeli için herhangi bir ters sinyal görülmeydi. Bu durum, LNZ'nin tersinmez bir elektrot reaksiyonuna sahip olduğunu göstermektedir.



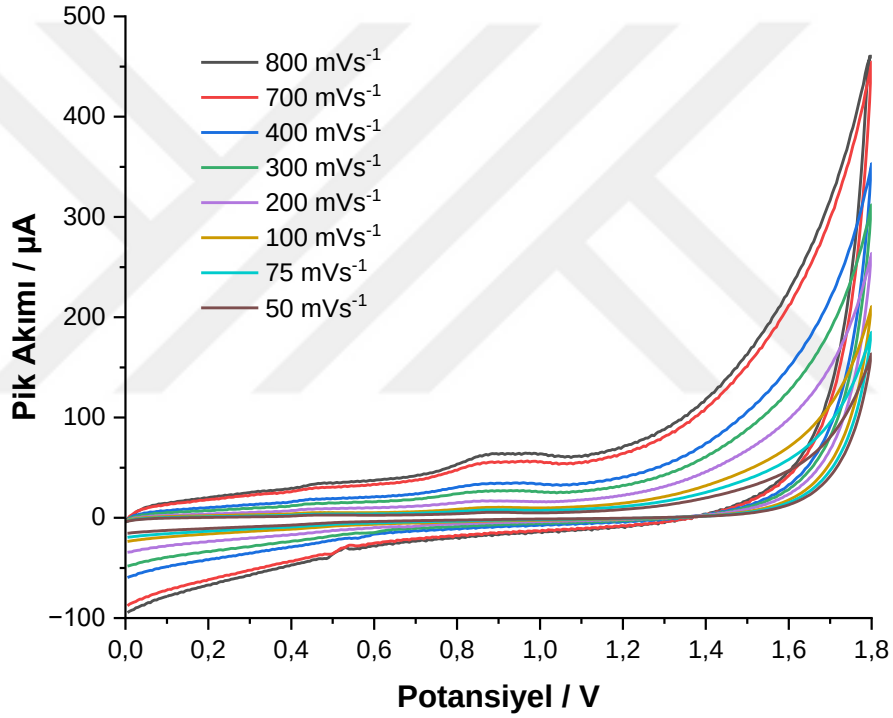
Şekil 3.7. Yalın CKE ile 0.2 mM LNZ'nin farklı tarama hızlarında (10-500 mV/s) pH 2,5 FT çözeltisinde DV ile kaydedilen voltamogramları

Aşağıdaki denklemlerde gösterildiği gibi, önerilen sensör için I_p , tarama hızının (v) kareköküne ($v^{1/2}$) göre 10-500 mV/s aralığında doğrusaldır:

- $I_p (\mu A) = 0,5288 v^{1/2} (mV/s) + 1,2912$ ($r = 0,9883$, $n=7$)
- $I_p (\mu A) = 0,0234 v (mV/s) + 3,3869$ ($r = 0,9819$, $n=7$)
- $\log I_p (\mu A) = 0,4162 \log v (mV/s) - 0,0035$ ($r = 0,9924$, $n=7$)

LNZ'nin elektron transfer mekanizmasını yorumlamak için tarama hızının logaritması ile anodik tepe akımlarının logaritmaları ile elde edilen $\log v$ ve $\log I_p$ grafiğinin eğimi kullanıldı. Kalibrasyon grafiği eğim değerinin 0,5'e yakın olması difüzyon, 1'e yakın olması adsorpsiyon kontrollü bir elektron transfer sürecini ifade eder (Bard ve Faulkner, 2000; Gosser, 1993; Nicholson ve Shain, 1964). Geliştirilen sensör için $\log I_p$ ile $\log v$ arasındaki doğrusal denklemin eğim değeri 0,41 olarak elde edildi. Bu değer, LNZ'nin elektrokimyasal davranışının pH 2,5 FT destek çözeltisinde yalın CKE yüzeyindeki elektron transfer mekanizmasının, difüzyon kontrollü olduğunu kanıtladı.

Tasarlanan sensör için 50 ila 800 mV/s arasındaki farklı tarama hızının (v), 0,1 M H₂SO₄ çözeltisindeki 0,1 mM LNZ tepe akımı (I_p) değerlerine etkisi dönüşümlü voltametri ile araştırıldı (Şekil 3.8). Artan tarama hızlarıyla birlikte tepe potansiyellerinin daha pozitif değerlere kaydığı ve tepe akımlarının arttığı görülmektedir. Artan tarama hızıyla birlikte sinyal potansiyelindeki pozitif değişim, geri dönüşü olmayan bir elektron transfer sürecini ifade eder. Ek olarak, anodik taramada iyi tanımlanmış bir sinyal elde edilirken, katodik taramada oksidasyon potansiyeli için herhangi bir ters sinyal görülmedi. Bu durum, LNZ'nin tersinmez bir elektrot reaksiyonuna sahip olduğunu gösterir.



Şekil 3.8. TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE ile 0.1 mM LNZ'nin farklı tarama hızlarında 0.1 M H₂SO₄ destek elektrolit çözeltisinde DV ile kaydedilen voltamogramları

Aşağıdaki denklemlerde gösterildiği gibi, önerilen sensör için I_p , tarama hızının (v) kareköküne ($v^{1/2}$) göre 50-800 mV/s aralığında doğrusaldır:

- $I_p (\mu A) = 0,5197 v^{1/2} (mV/s) - 3,0616$ ($r = 0,983$, $n=8$)
- $I_p (\mu A) = 0,0147 v (mV/s) + 0,6839$ ($r = 0,997$, $n=8$)
- $\log I_p (\mu A) = 0,799 \log v (mV/s) - 1,2488$ ($r = 0,998$, $n=8$)

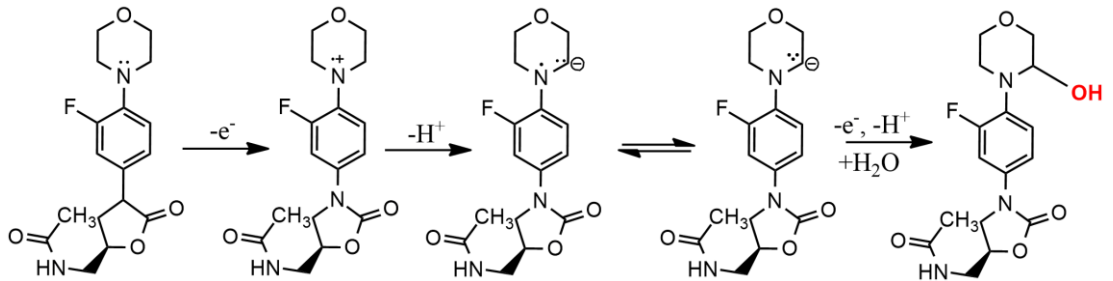
LNZ'nin elektron transfer mekanizmasını yorumlamak için tarama hızının logaritması ile anodik tepe akımlarının logaritmaları ile elde edilen $\log v$ ve $\log I_p$ grafiğinin eğimi kullanıldı. Geliştirilen sensör için $\log I_p$ ile $\log v$ arasındaki doğrusal denklemin eğim değeri 0,79 olarak elde edildi. Bu değer, LNZ'nin elektrokimyasal davranışının 0,1 H₂SO₄ destek çözeltisinde geliştirilen sensör yüzeyindeki elektron transfer mekanizmasının, karışık kontrollü olarak adlandırılan adsorpsiyon altında difüzyon kontrollü olduğunu kanıtlandı.

Elektrokimyasal reaksiyona katılan elektronların sayısını hesaplamak için Laviron denklemini (2) kullanıldı. R gaz sabitini (8.314 J K mol⁻¹), T sıcaklığı (298 K), F Faraday sabitini (96485 C mol⁻¹), n elektron sayısını ve α elektron transfer katsayısını sayısını ifade etmektedir.

$$E_p = E^\circ + \left(\frac{2,303RT}{nF} \right) \log \left(\frac{RTk^\circ}{nF} \right) + \left(\frac{2,303RT}{\alpha nF} \right) \log v \quad (2)$$

Aşağıda gösterilen $\log v - E_p$ grafiğine göre Laviron denklemini kullanılarak reaksiyona katılan elektron sayısı hesaplandı. Bu eşitliğe göre elektron sayısı CKE ve TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE için sırasıyla 2,03 ve 2,07 olarak bulundu. Bu, linezolidin önceki elektrokimyasal çalışmalarının sonuçlarıyla tutarlıdır (Attia vd., 2018; Mohamed vd., 2016; Prashanth vd., 2014). Olası bir oksidasyon mekanizması Şekil 3.9'da gösterilmektedir.

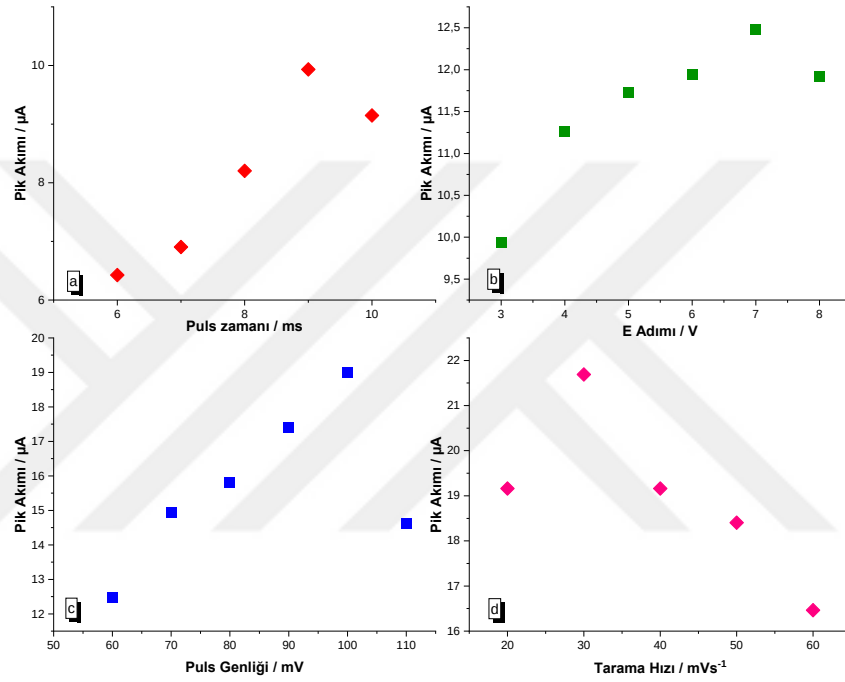
- E_p (V) = 0,0575 $\log v$ (V/s) + 0,8724 ($r = 0,9915$, $n=7$) TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE için 0.1 M H₂SO₄ ortamında
- E_p (V) = 0,058 $\log v$ (V/s) + 0,9278 ($r = 0,9960$, $n=7$) yalın CKE için pH 2,5 FT ortamında



Şekil 3.9. Yalın ve geliştirilen elektrot üzerinde LNZ için önerilen oksidasyon mekanizması (Attia vd., 2018)

3.1.6. Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu

Yöntem validasyonu, ilk kez geliştirilen analitik yöntemin önemli bir parametresidir. Bu nedenle, LNZ'yi tayin edebilmek için yalın ve modifiye elektrotları kullanan analitik yöntem parametreleri valide edildi.

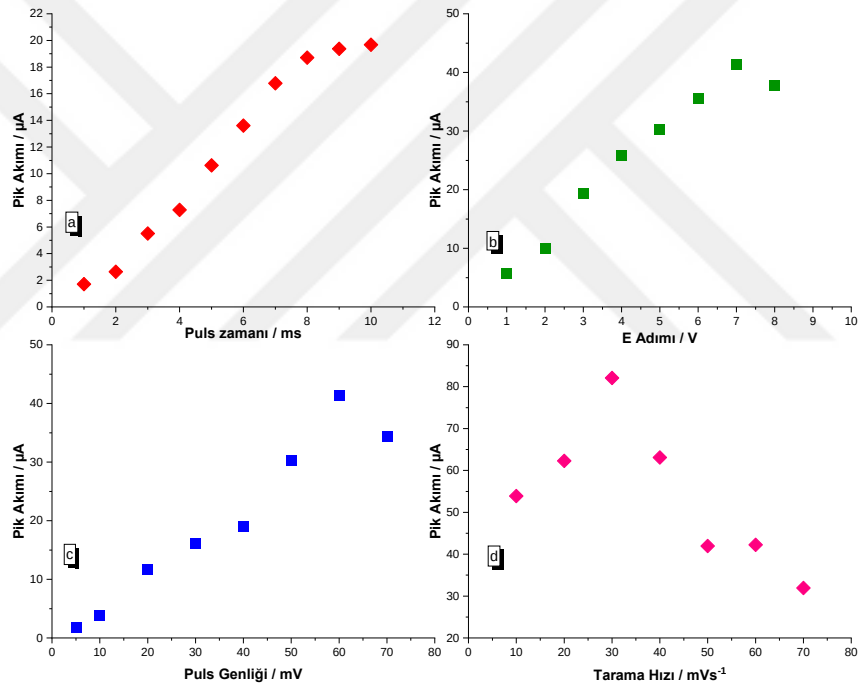


Şekil 3.10. Ip değerlerinin (a) puls süresi, (b) E adımı, (c) puls genliği, (d) tarama hızına karşı 0,1 mM LNZ için pH 2,5 FT ortamında elde edilen sonuçlar

Önerilen DPV yönteminin parametreleri, pH 2,5 FT'de yalın elektrotla 0,1 mM LNZ'nin belirlenmesi için optimize edildi. İlk olarak 6-10 ms arasındaki puls sürelerinde optimum puls süresi araştırıldı. En yüksek sinyal 9 ms'de alındı. 10 ms puls süresinde tepe akımında azalma gözlemlendi. Bu nedenle optimum puls süresi için en yüksek yanıtı sahip 9 ms seçildi (Şekil 3.10a). Optimizasyon için E adımı 3-8 mV arasında incelendi. 8 mV'de sinyalde önemli bir azalma gözlemlendi. Optimum E adımı için, en iyi akım tepkisinin gözlemlendiği 7 mV seçildi (Şekil 3.10b). Puls genliğinin LNZ anodik sinyali üzerindeki etkisini belirlemek için 60 mV ile 110 mV arasındaki farklı puls genlikleri uygulandı. Analitik sinyalin 110 mV'de önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Sinyal 100 mV'a kadar doğrusal bir artış gösterdi. En

iyi akım sinyali 100 mV'de elde edildi. Optimum puls genliğinin 100 mV olduğu belirlendi (Şekil 3.10c). Son olarak tarama hızı 20 ile 60 mV/s arasında incelenerek optimize edildi. En iyi yanıt 30 mV/s'de gözlemlendi. 30 mV/s'den itibaren sinyalde doğrusal bir azalma gözlemlendi. Bu nedenle optimum tarama hızı olarak 30 mV/s seçildi (Şekil 3.10d). LNZ etken maddesinin analitik çalışmaları optimum parametrelerle gerçekleştirildi.

TiO₂/ÇDKNT-COOH modifiye elektrot ile LNZ tespiti için AdSDPV tekniği kullanıldı. Kullanılan yöntem parametreleri, E-adım, puls genliği, puls süresi, tarama hızı 0,05 mM LNZ için 0,1 M H₂SO₄ destek elektrolit ortamında optimize edildi.

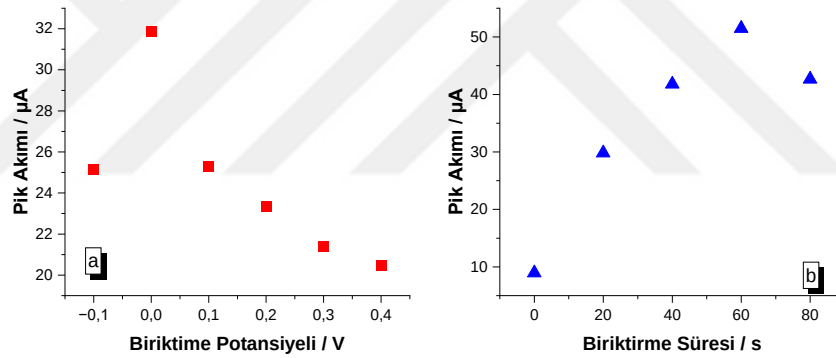


Şekil 3.11. Ip değerlerinin (a) puls süresi, (b) puls genliği, (c) E adımı, (d) tarama hızına karşı 0,05 mM LNZ için 0,1 M H₂SO₄ çözeltisinde elde edilen sonuçları

Puls süresinin LNZ tespiti üzerindeki etkisi 1 ile 10 ms arasında araştırıldı. Tepe akımının 9 ms'ye kadar doğrusal olarak arttığı, daha sonra 9 ve 10 ms'de sinyalin sabit hale geldiği görülmektedir. Ölçümler göz önüne alınarak optimum puls süresi, tepe akımının en yüksek ve en tekrarlanabilir olduğu 10 ms olarak seçildi (Şekil 3.11a). E-adım etkisi 1 ile 8 mV arasında incelendi. Akım doğrusal olarak 1 mV'den 7 mV'a yükseldi. 8 mV'de akımda

önemli bir azalma gözlemlendi. En iyi sinyalin elde edildiği optimum E-adım 7 mV seçildi (Şekil 3.11b). Puls genliğinin etkisi 5 mV ile 70 mV arasında araştırıldı. Tepe akımı doğrusal olarak 5 mV'den 60 mV'a yükseldi. 70 mV'da tepe akımında bir azalma gözlemlendi. Optimum puls genliği sinyalin en yüksek olduğu 60 mV olarak seçildi (Şekil 3.11c). Optimum tarama hızı, 10 ila 50 mV/s arasındaki farklı tarama hızlarında araştırıldı. 10 mV/s'den 30 mV/s'e doğrusal bir artış gösterirken, 30 mV/s'den 50 mV/s'e doğrusal bir azalma gözlemlendi. En yüksek yanıtın alındığı 30 mV/s optimum tarama hızı olarak seçildi (Şekil 3.11d).

Tarama hızı çalışması, LNZ'nin elektrokimyasal oksidasyon reaksiyonunun $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}/\text{CKE}$ ile adsorbsiyon kontrollü difüzyon olduğunu gösterdi. Kullanılan yöntem parametrelerinden, biriktirme potansiyeli (E_{acc}) ve biriktirme süresi (t_{acc}) 0,01 mM LNZ için 0,1 M H_2SO_4 destek elektrolit ortamında optimize edildi. AdSDPV parametreleri: 60 mV puls genliği, 7 mV E adımı, 10 ms puls süresi, 50 mV/s tarama hızı.



Şekil 3.12. İp değerlerinin (a) biriktirme potansiyeli ve (b) biriktirme süresine karşı 0,01 mM LNZ için 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde elde edilen sonuçlar

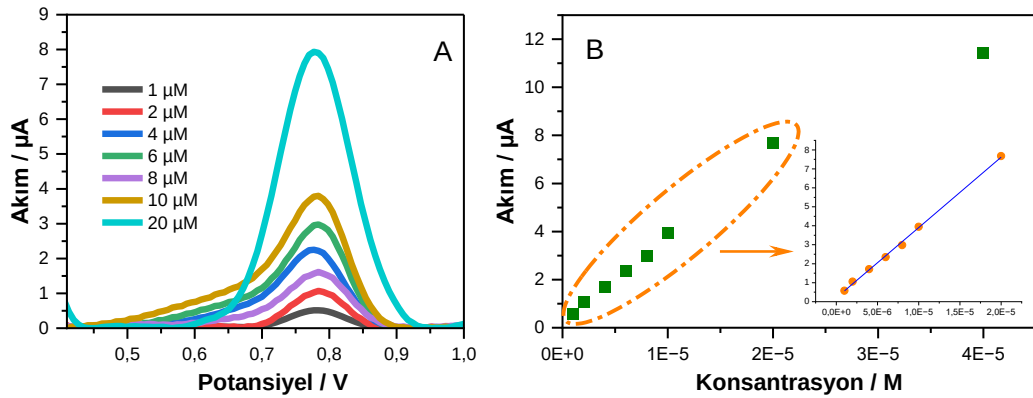
E_{acc} 'nin LNZ'nin oksidasyon sinyali üzerindeki etkisi -0,1 V ila 0,4 V arasında araştırıldı. LNZ anodik sinyali birikim süresi, 30 saniyede sabit tutularak, -0,1 ila 0,4 V arasında değişen birikim potansiyeli ile kademeli olarak takip edildi. Biriktirme süresinin optimizasyonu, LNZ sinyalinin en yüksek olduğu 0,0 V birikim potansiyeli seçildi (Şekil 3.12a). Biriktirme süresinin LNZ anodik sinyali üzerindeki etkisi 0-80 saniye aralığında araştırıldı. Akım sinyalleri 60 saniyeye kadar arttı ve sonra azaldı (Şekil 3.12b). Optimum E_{acc} 0,0 V ve t_{acc} 60 s'de sabit tutularak deneylere devam edildi.

3.1.7. Doğrusallık Çalışması

Önerilen elektrokimyasal yöntem kullanılarak LNZ tayini için geliştirilen modifiye elektrot, doğrulama parametrelerinden biri olarak kabul edilen doğrusallık açısından kapsamlı bir incelemeye tabi tutuldu. Bunun için, yalın CKE ve $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}/\text{CKE}$ 'nin LNZ tayini için analitik performansı, sırasıyla DPV ve AdSDPV kullanılarak optimize edilmiş deneysel koşullar altında farklı LNZ konsantrasyonlarıyla araştırıldı. TS ve TAS, aşağıdaki denklemler (3) kullanılarak hesaplandı: Bu denklemden, geliştirilen yöntemle elde edilen doğrusal aralıktaki en düşük analit konsantrasyonu için okunan en az 3 tekrarlanabilir sinyalin standart sapması "SS" olarak ve kalibrasyon eğrisinin eğimi "m" olarak ifade edilir.

$$\text{TS} = 3 \times \text{SS}/m, \text{ TAS} = 10 \times \text{SS}/m \quad (3)$$

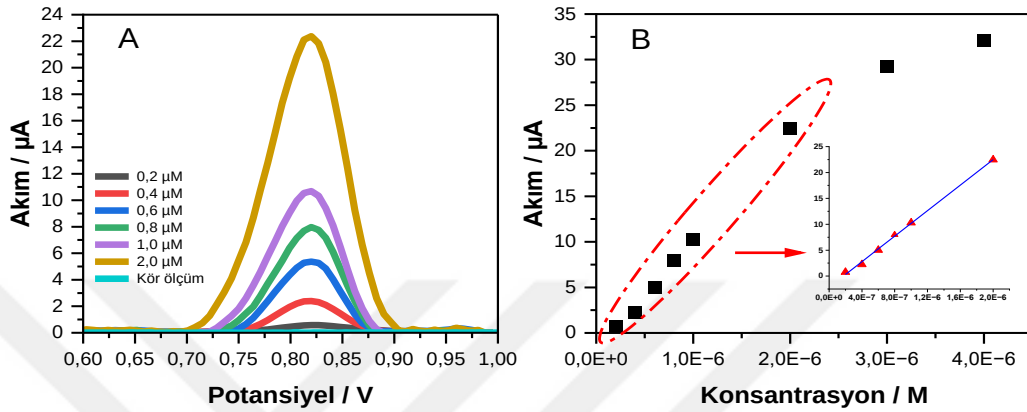
Yalın CKE ile, farklı konsantrasyonlarda LNZ içeren pH 2,5 FT ortamında DPV tekniği ile voltamogramlar (Şekil 3.13A) elde edildi. Şekil 3.13B'de gösterildiği gibi, 1 ila 20 μM arasında 0,998'lük bir tanımlayıcılık katsayısına sahip doğrusal bir eğri elde edildi. TS ve TAS, kalibrasyon grafiği kullanılarak yalın elektrot için sırasıyla 0,0365 μM ve 0,1215 μM olarak hesaplandı.



Şekil 3.13. Farklı LNZ konsantrasyonlarının pH 2,5 FT'de yalın CKE üzerinde DPV ile kaydedilen voltamogramları (A) ve elde edilen kalibrasyon grafiği (B)

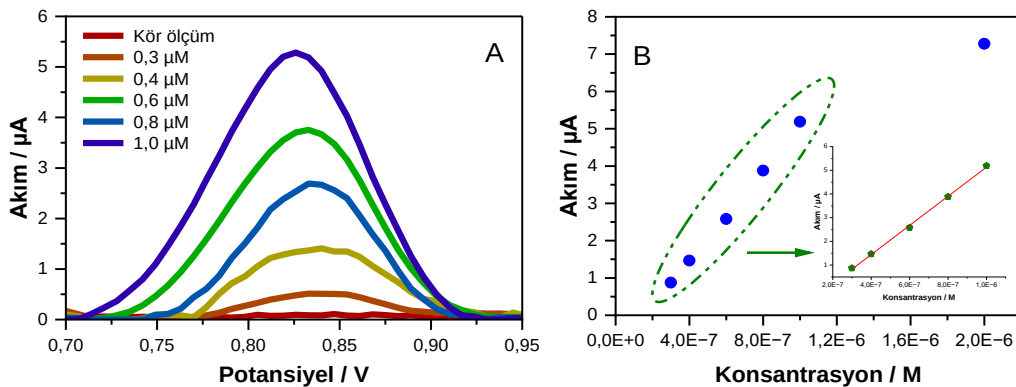
$\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}/\text{CKE}$ kullanılarak AdSDPV ile 0,1 M H_2SO_4 ortamında farklı konsantrasyonlarda LNZ tayini için doğrusallık çalışması yapıldı. Oksidasyon tepe akımı 0,1 M H_2SO_4 destek elektrolit ortamında 0,997'lik bir tanımlayıcılık katsayısı (R^2) ile 0,2 ila 2,0

μM aralığında LNZ konsantrasyonuna karşı doğrusal bir ilişki gösterdi (Şekil 3.14B). Elde edilen voltamogramlar Şekil 3.14A'da gösterilmektedir. Ayrıca, standart LNZ çözeltisi ile elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ için TS 0,00056 μM ve TAS 0,00188 μM olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.14. Farklı LNZ konsantrasyonlarının $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ kullanılarak 0,1 M H_2SO_4 ortamında AdSDP ile kaydedilen voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)

Farklı konsantrasyonlarda katkılı toprak örneklerinde LNZ tespiti, AdSDPV ile $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ modifiye elektrot kullanılarak araştırıldı (Şekil 3.15). Anodik tepe akımı, 0,1 M H_2SO_4 'te 0,9985'lik bir belirleme katsayısı (R^2) ile 0,3 ila 1,0 μM aralığında katkılı toprak örneklerindeki LNZ konsantrasyonlarına karşı doğrusal bir ilişki gösterdi. TS ve TAS değerleri de LNZ katkılı toprak örnekleriyle elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak sırasıyla 0,0067 μM ve 0,0223 μM olarak hesaplandı.



Şekil 3.15. LNZ katkılı toprak örneklerinin farklı konsantrasyonlarının $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ ile 0,1 M H_2SO_4 ortamında AdSDP ile kaydedilen voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)

Önerilen yöntemlerin doğrulama parametreleri, resmi yönergeler ve ICH'ye göre değerlendirildi ve doğrulandı (Ahir vd., 2014; Ozkan, Kauffmann, vd., 2015; Procedures, 1996). Çizelge 3.1 sonuçları gösterilmektedir.

Çizelge 3.1. LNZ tayini için doğrusal verileri

	Yalın CKE	TiO ₂ /ÇDKNT-COOH/CKE	
	LNZ standart çözeltisi	LNZ standart çözeltisi	LNZ katkılı toprak çözeltisi
Doğrusal aralık (µM)	1,0 – 20,0	0,2 – 2,0	0,3 – 1,0
Eğim (µAM ⁻¹)	3,71x10 ⁵	1,23x10 ⁷	6,22x10 ⁶
Eğimin standart hatası	6,83x10 ³	2,77x10 ⁵	1,41x10 ⁵
Kesişim (µA)	0,1967	-2,1403	-1,0324
Kesişimin standart hatası	0,0643	0,2814	0,0943
Tanımlayıcılık katsayısı (R ²)	0,998	0,998	0,999
TS (µM)	0,0365	0,00056	0,0067
TAS (µM)	0,1215	0,00188	0,0223
Gün içi tekrarlanabilirlik (%BSS)*	0,627	1,296	1,728
Günler arası tekrarlanabilirlik (%BSS)*	0,449	0,156	0,384
Elektrotların gün içinde tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,630	0,306	0,384
Elektrotların günler arasında tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,449	0,568	1,728

*Her değer beş ölçümün ortalamasıdır.

Geliştirilen sensörün çevresel örneklerde ve standart çözeltilerde doğrusal aralıktaki analiz edilebileceği söylenebilir. Önerilen yöntemin hassasiyeti (tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik), hesaplanan düşük %BSS değerleri (destek elektrolitlerde <%2) ile doğrulandı. Bu doğrulama parametreleri, çevresel örneklerde LNZ'yi tespit etmek için geliştirilmiş yöntemlerin kalitesini artırdı. Tasarlanan sensör yüksek kararlılık, yeniden üretilebilirlik ve tekrarlanabilirlik gösterdi.

3.1.8. Geliştirilen Sensörlerin Çevre Örneklerine Uygulaması

Geliştirilen sensörün musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak numuneleri gibi gerçek numunelerde LNZ'nin belirlenmesine yönelik uygulanabilirliği ve doğruluğu standart ekleme yöntemi kullanılarak araştırıldı. Toprak numunesindeki LNZ miktarı topraktaki doğrusal kalibrasyon grafiği kullanılarak, su numunelerindeki LNZ miktarı ise standart çözeltiden elde edilen doğrusal denklem kullanılarak belirlendi. Daha sonra çevre örneklerine (musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak örnekleri) bilinen miktarda standart LNZ çözeltisi eklendi ve voltamogramları kaydedildi. Eklenen numunelerdeki LNZ miktarı, kalibrasyon denklemleri

kullanılarak belirlendi ve geri kazanım yüzdesi, eklenen miktarın bulunan miktara oranı olarak hesaplandı.

Çizelge 3.2. Musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak örneğinde LNZ'nin belirlenmesinden elde edilen sonuçlar

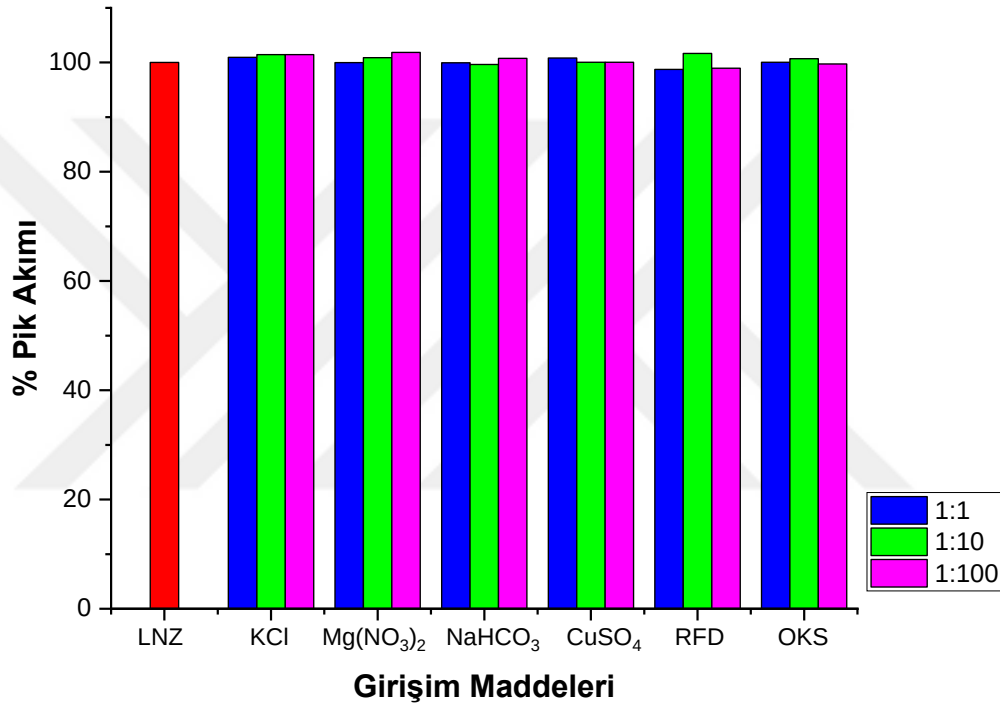
TiO₂/ÇDKNT-COOH/CKE			
	Musluk suyu	Doğal kaynak suyu	Toprak
Eklenen miktar (µM)	0,800	0,800	0,800
Bulunan miktar (µM)*	0,808	0,809	0,799
%Geri kazanım ortalaması*	100,94	101,17	99,90
Geri kazanım %BSS*	0,68	1,98	1,81
%BH	0,94	1,17	-0,10

* Değerler beş ayrı deney sonucunun ortalamasını temsil eder.

Geri kazanım analizi sonuçları (%100,94, %101,17 ve %99,90) musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak numunelerinin analizi için önerilen yöntemlerin etkinliğini ve güvenilirliğini gösterdi (Çizelge 3.2). Ek olarak, % bağıl standart sapma (%BSS) sırasıyla yaklaşık %0,68, %1,98 ve %1,81 olup, geliştirilen sensörün iyi bir tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.

3.1.9. Geliştirilen Sensörün Seçiciliklerinin İncelenmesi

Geliştirilen yöntemin seçiciliğini kontrol etmek için 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde $TiO_2/ÇDKNT-COOH$ ile modifiye CKE üzerinde çevresel numunelerde LNZ analizine müdahale edebilecek inorganik maddelerin (KCl , $Mg(NO_3)_2$, $NaHCO_3$ ve $CuSO_4$) ve organik maddelerin (rafoksanid (RFD) ve oksitetrasiklin (OKS)) etkisi araştırıldı.



Şekil 3.16. Farklı girişim maddeleri varlığında 0,8 μM LNZ için $TiO_2/ÇDKNT-COOH$ modifiye CKE kullanılarak AdDPSV ile elde edilen sonuçlar

Farklı girişim maddelerini ve LNZ etken maddesini içeren ölçüm çözeltileri farklı oranlarda (1:1, 1:10, 1:100) hazırlandı. LNZ konsantrasyonu 0,8 μM ' da sabit tutuldu ve girişim maddelerinin konsantrasyonu değiştirilerek AdSDPV ile ölçümler alındı. Tepe akımının yüzdesi, LNZ içeren girişim karışımıyla ölçülen sinyal kullanılarak LNZ standart çözeltisiyle ölçülen sinyal karşılaştırılarak hesaplandı. Bu değer %99 ile %101 arasında olduğu görüldü. Sonuç olarak LNZ anodik sinyalinde minimal bir değişiklik gözlemlendi ve olası girişim yapacak analitlerin LNZ akımı üzerindeki etkisi ihmal edilebilir düzeyde olduğu tespit edildi (Şekil 3.16).

3.1.10. Stabilit 

Yapılan alışmalar sırasında hazırlanan $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ sensörün deneysel çalışmalarda 1 gün boyunca stabil olduğu gözlemlenmiştir.

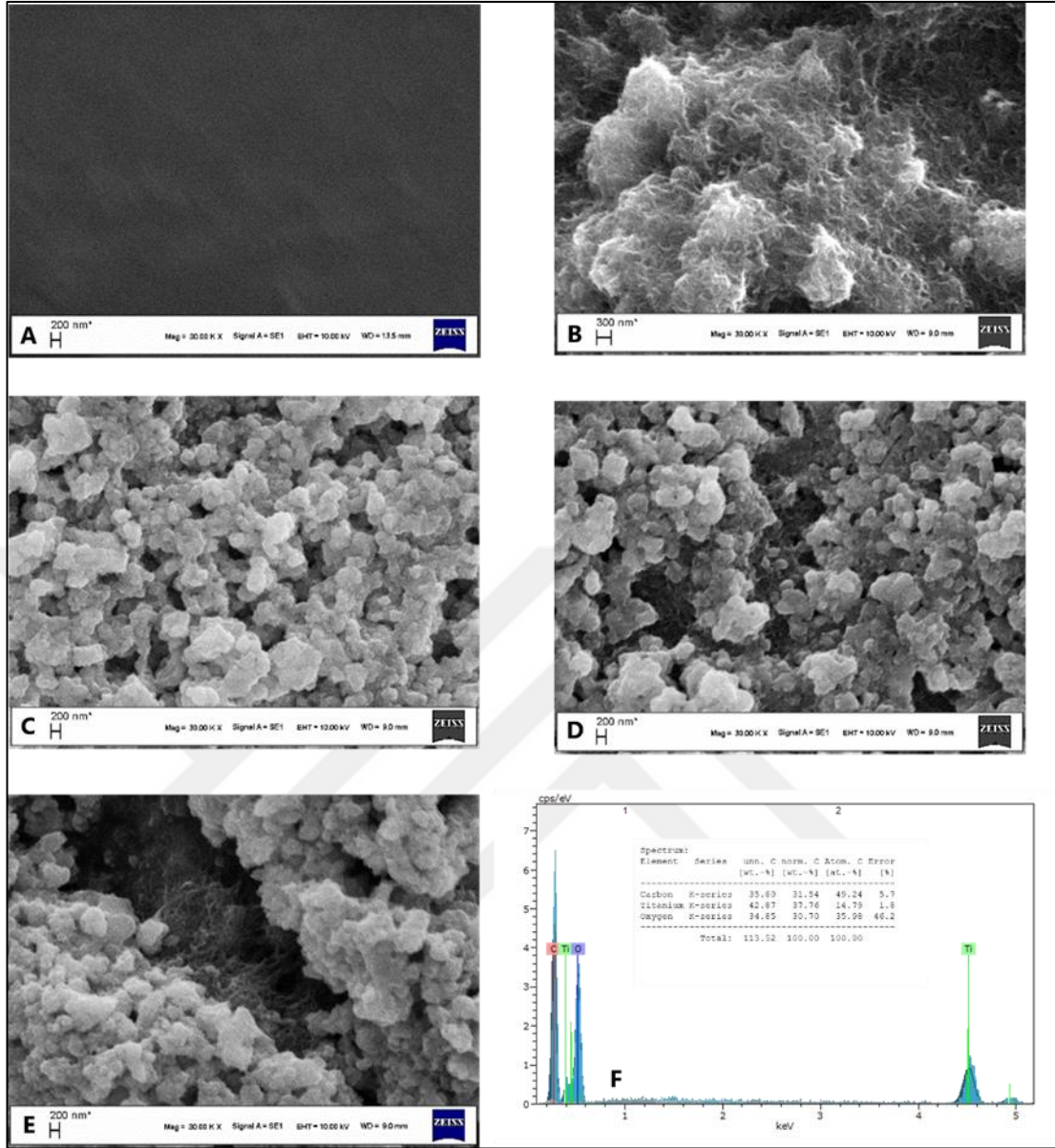
3.2. Daptomisin Etken Maddesine Ait Bulgular

3.2.1. Yüzey Karakterizasyonu

Geliştirilen sensörün yüzey karakterizasyonu SEM, SEM-EDX ile analiz edildi. Dönüşümlü voltametri tekniği ile ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisi içinde geliştirilen sensörün yüzey alanı hesaplandı. Sonuç olarak geliştiren sensör ile CKE'nin yüzey alanının yaklaşık iki kat arttığı DV ile okunan ferrisiyanür/ferrosiyanür akımı üzerinden Randles-Sevcik denklemiyle hesaplanarak kanıtlanmıştır. SEM, SEM-EDX görüntüleri ile de yüzeyin ÇDKNT ve TiO_2 nanomalzemeleriyle kapandığı görülmektedir.

3.2.1.1. ÇDKNT/ TiO_2 / TiO_2 Kaplanmış CKE' un Yüzey Karakterizasyonu

ÇDKNT/ TiO_2 / TiO_2 /CKE ile kaplanmış elektrotun morfolojik özelliklerini araştırmak için elektrot yüzeyi, SEM ve SEM-EDX ile incelendi. Yalın CKE (A), ÇDKNT (B), TiO_2 Np (C), ÇDKNT/ TiO_2 (D) ve ÇDKNT/ TiO_2 / TiO_2 (E) yüzey morfolojileri 200 nM bar  leğinde SEM ile, ÇDKNT/ TiO_2 / TiO_2 (F)'nin EDX spektrumları SEM-EDX ile elde edildi (şekil 3.17).



Şekil 3.17. SEM görüntüleri: Yalın CKE (A), ÇDKNT (B), TiO₂ Np (C), ÇDKNT/TiO₂ (D) ve ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ (E), EDX spektrumu ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ (F)

Şekil 3.17A’da gösterildiği gibi yalın CKE morfolojisi pürüzsüz ve koyu bir yüzeye sahiptir. ÇDKNT, Şekil 3.17B’de gösterildiği gibi filamentli bir yapıya sahiptir. Şekil 3.17C’de gözlemlendiği gibi TiO₂ nanopartikülleri neredeyse küreseldir. ÇDKNT/TiO₂’un yüzey morfolojisi incelendiğinde, ÇDKNT filamentleri üzerinde TiO₂ Np’leri katmanlı olduğu Şekil 3.17D’de görülmektedir. Şekil 3.17E’de ÇDKNT/TiO₂/TiO₂’un yüzey morfolojisi incelendiğinde, ÇDKNT filamentleri üzerinde TiO₂ Np’lerin 2 kat halinde kaplandığı ve elektrot yüzey alanının genişlediği görülmektedir. Böylece yalın CKE’nin elektroaktif yüzey

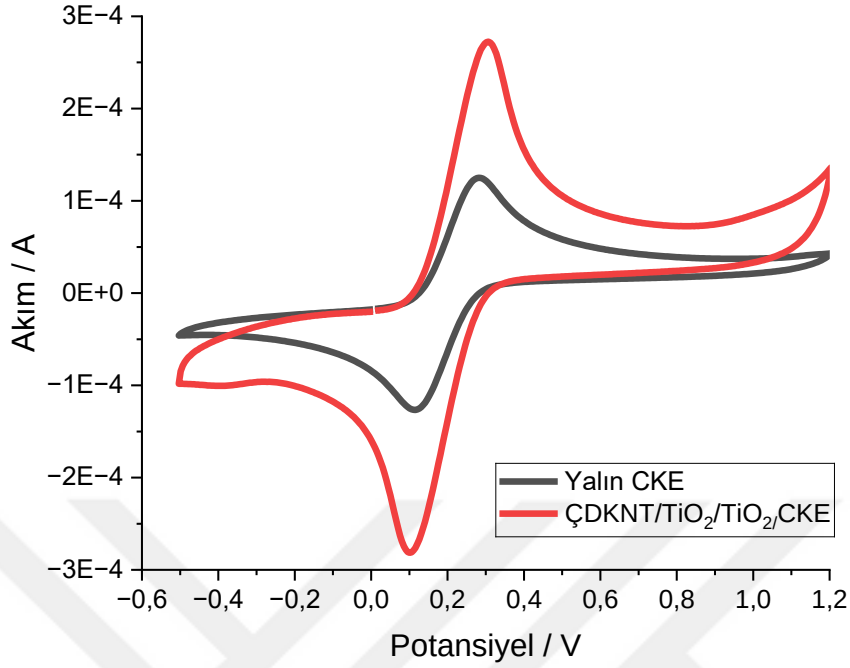
alanı ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ modifikasyonu ile arttırıldığı görsel olarak kanıtlanmıştır. Şekil 3.17F’de gösterildiği gibi elektrot yüzeyinde TiO₂’nin varlığını EDX spektrumunu doğrular.

3.2.1.2. Elektrokimyasal Karakterizasyonu

DPT analizi için önerilen ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE’nin analitik performansını ve yüzey özelliklerini değerlendirmek amacıyla ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde dönüşümlü voltammogramlar elde edildi. Hazırlanan sensörler, 0,1 M KCl’de 5,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde DV ile +1,2 ile -0,6 V arasında 100 mV/s tarama hızında oluşan ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinin oksidasyon tepe akımı alınarak karşılaştırıldı (Şekil 3.18). ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE’nin elektroaktif yüzey alanı, Randles-Sevcik denkleminde (1) dayalı olarak 0,1 KCl içindeki 5,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde dönüşümlü voltametrik ölçümü alınarak hesaplandı

$$I_p = 2,69 \times 10^5 n^{\frac{3}{2}} A C D^{\frac{1}{2}} \nu^{\frac{1}{2}}$$

A elektroaktif yüzey alanını, C ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinin konsantrasyonunu, D ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinin difüzyon katsayısını, I_p tepe akımını, n elektron transferlerinin sayısını ve ν tarama hızını temsil eder.

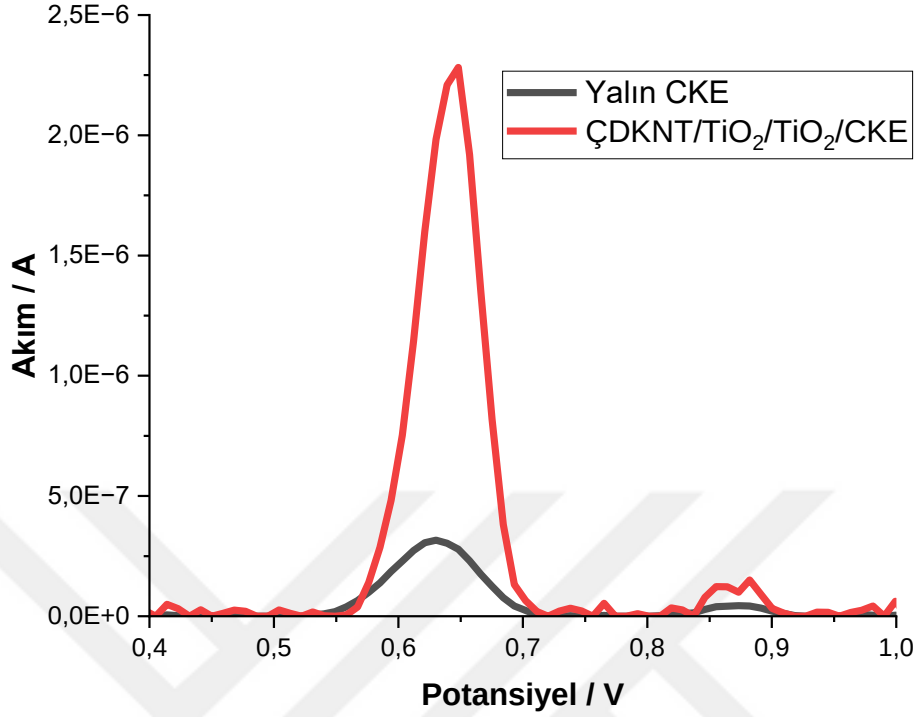


Şekil 3.18. Yalın CKE ve ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE üzerinde 0,1 KCl'de 5,0 mM ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde kaydedilen dönüşümlü voltammogramları

Yalın elektrot ve modifiye ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE'nin elektroaktif yüzey alanı sırasıyla 0,065 ve 0,153 cm² olarak bulundu. Bu, modifiye elektrotun yalın elektrottan daha aktif bir yüzeye sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

3.2.2. ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile DPT'nin Elektrokimyasal Davranışı

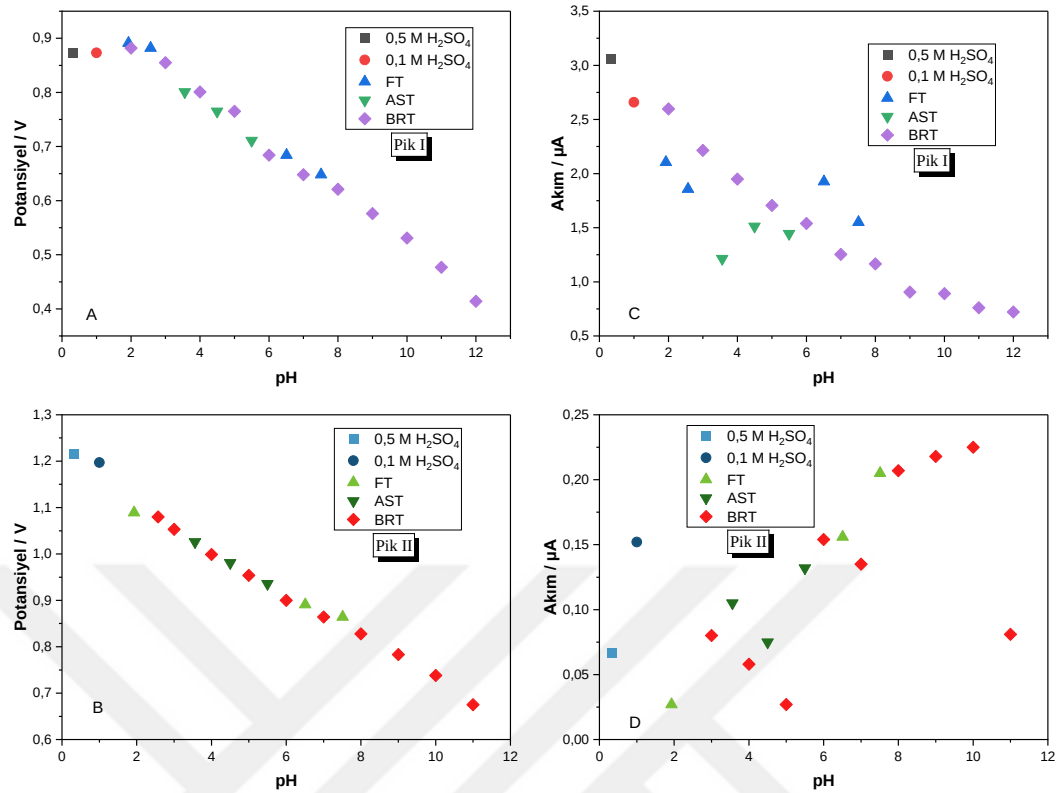
0,05 mM DPT'nin anodik sinyali, yalın elektrot ve ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE kullanılarak AdSDPV (E_{acc} :0 V, t_{acc} : 60 sn) ile kaydedildi (Şekil 3.19). ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile yalın CKE kullanılarak AdSDPV ile elde edilen sinyaller karşılaştırıldığında modifikasyon oksidasyon süreci üzerinde önemli bir etki gösterdi. Ayrıca, geliştirilen sensör üzerinde DPT'nin anodik tepe akımı, yalın CKE' den yaklaşık 5,5 kat daha yüksekti.



Şekil 3.19. 0,05 mM DPT tayini için pH 7,5 fosfat tamponunda yalın ve modifiye elektrot kullanılarak AdSDPV ile elde edilen voltamogramları

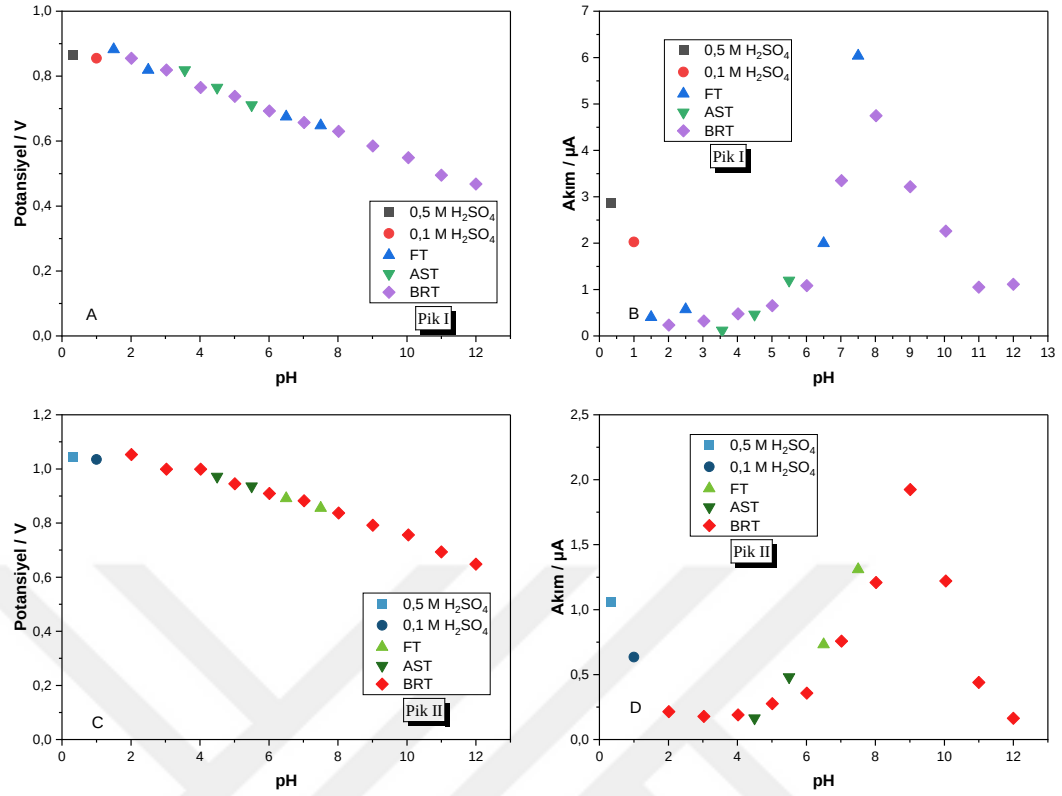
3.2.3. DPT Tayini İçin pH Etkisi

Destek elektrolitlerin pH'ının DPT oksidasyonu üzerindeki etkisi, optimum deney koşullarını sağlamak için asetat (AST), Britton-Robinson (BRT), fosfat tamponu (FT) ve farklı molaritedeki H_2SO_4 destek elektrolit çözeltileri ile DPV tekniği kullanılarak pH 0,3 ila 12,0 aralığında araştırıldı. 0,1 M DPT için pH'ın akım (I_p) ve potansiyel (E_p) üzerindeki etkisi CKE için değerlendirildi. Yalın elektrot ile 0,5 M H_2SO_4 destek elektrolit ortamında en yüksek anodik sinyali gösterdi (Şekil 3.20C). Şekil 3.20A ve 3.20B'de DPT'nin E_p değerlerinin artan pH değerleri ile azaldığı görülmektedir. Pik II cevabı çok küçük değerlerde olduğu için analizler pik I üzerinden değerlendirildi. Bu nedenle yalın elektrot kullanılarak 0,5 M H_2SO_4 ortamında çalışmalara devam edildi.



Şekil 3.20. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde 0,1 mM DPT için yalın CKE kullanılarak DPV ile elde edilen sonuçlar

Destek elektrolitlerin pH'nın DPT oksidasyonu üzerindeki etkisi, optimum deney koşullarını sağlamak için asetat tamponu (AST), fosfat tamponu (FT), Britton-Robinson tamponu (BRT) ve farklı molaritedeki H₂SO₄ destek elektrolit çözeltileri ile DPV tekniği kullanılarak pH 0,3 ila 12,0 aralığında araştırıldı. 0,05 M LNZ için pH'nın Ip ve Ep üzerindeki etkisi ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE için değerlendirildi. Geliştirilen sensör ile Pik I için en yüksek cevabın alındığı pH 7,5 FT olduğu Şekil 3.21B' de görülmektedir. Şekil 3.21D' de Pik II için ise en yüksek sinyal pH 9,0 BRT de olduğu görülmektedir. Şekil 3.21A ve 3.21C'de DPT'nin Ep değerlerinin artan pH değerleri ile azaldığı görülmektedir. Pik II'nin Pik I'e göre daha düşük sinyal vermesi daha düşük konsantrasyonlarda analizi zorlaştıracığı düşünülmektedir. Bu nedenle ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE kullanılarak pH 7,5 FT ortamında çalışmalara devam edildi.



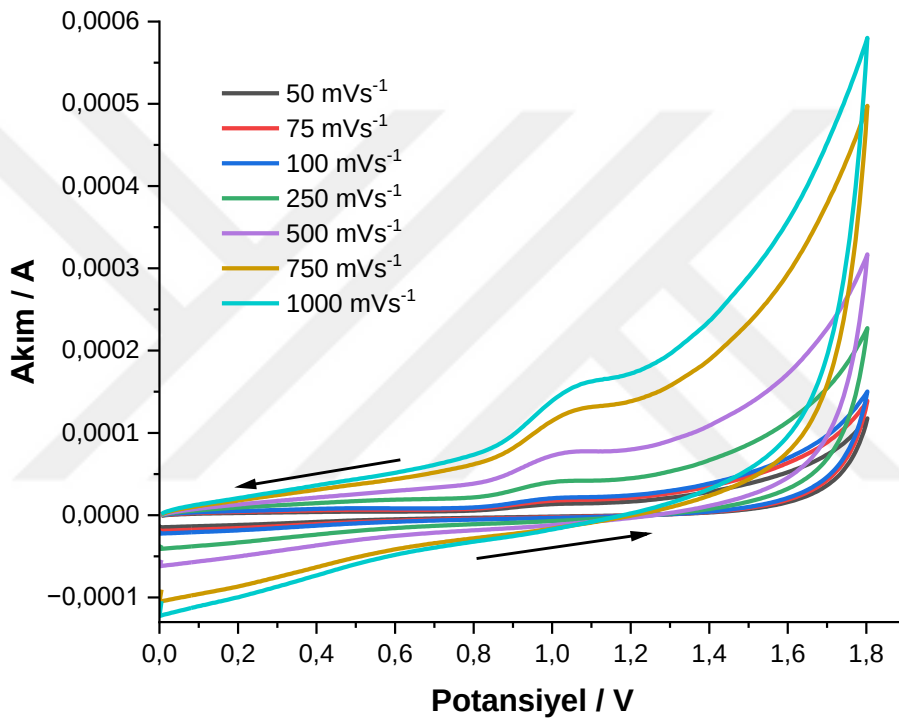
Şekil 3.21. Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolit çözeltilerinde ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile 0,1 mM DPT ile DPV ile elde edilen sonuçlar

3.2.4. DPT Tayini İçin Tarama Hızının Etkisi

DPT'nin yalın elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal mekanizması hakkında bilgi sağlamak amacıyla tarama hızı çalışması yapıldı. Yalın CKE için 50 ila 1000 mV/s arasındaki farklı tarama hızının (v), 0,5 M H₂SO₄ çözeltisindeki 1 mM DPT tepe akımı (I_p) değerlerine etkisi dönüşümlü voltametri ile araştırıldı (Şekil 3.22). Artan tarama hızlarıyla birlikte tepe potansiyellerinin daha pozitif değerlere kaydığı ve tepe akımlarının arttığı görülmektedir. Artan tarama hızıyla birlikte sinyal potansiyelindeki pozitif değişim, geri dönüşü olmayan bir elektron transfer sürecini ifade eder. Ek olarak, anodik taramada iyi tanımlanmış bir sinyal elde edilirken, katodik taramada oksidasyon potansiyeli için herhangi bir ters sinyal görülmedi. Bu durum, DPT'nin tersinmez bir elektrot reaksiyonuna sahip olduğunu göstermektedir.

Yalın CKE ile 0,5 M H₂SO₄ çözeltisinde 1 mM DPT ile DV ile hesaplanan denklemler aşağıdaki gibidir:

- $\log I_p (\mu A) = 0,7563 \log v (mV/s) - 0,9703$ ($r = 0,9973$, $n=7$)
- $I_p (\mu A) = 0,7263 v^{1/2} (mV/s) - 3,7106$ ($r = 0,9926$, $n=7$)
- $I_p (\mu A) = 0,0189 v (mV/s) + 1,6943$ ($r = 0,9885$, $n=7$)



Şekil 3.22. Yalın CKE ile 1 mM DPT'nin farklı tarama hızlarında 0,5 M H₂SO₄ çözeltisinde DV ile kaydedilen voltamogramları

DPT'nin elektron transfer mekanizmasını yorumlamak için tarama hızının logaritması ile anodik tepe akımlarının logaritmaları ile elde edilen $\log v$ ve $\log I_p$ grafiğinin eğimi kullanıldı. Kalibrasyon grafiği eğim değerinin 0,5'e yakın olması difüzyon, 1'e yakın olması adsorpsiyon kontrollü bir elektron transfer sürecini ifade eder (Bard ve Faulkner, 2000; Gosser, 1993; Nicholson ve Shain, 1964). Geliştirilen sensör için $\log I_p$ ile $\log v$ arasındaki doğrusal denklemin eğim değeri 0,79 olarak elde edildi. Bu değer, DPT'nin elektrokimyasal davranışının 0,5 M H₂SO₄ çözeltisinde yalın CKE yüzeyindeki elektron transfer mekanizmasının, adsorpsiyon altında difüzyon kontrollü olduğunu kanıtladı.

ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE sensörü için farklı tarama hızının (v), 0,1 mM DPT tepe akımı (I_p) değerlerine etkisi dönüşümlü voltametri ile araştırıldı (Şekil 3.23). Pik I ve pik II için en yüksek sinyalin alındığı pH 7,5 fosfat tamponu hız taraması için uygun ortamlar olarak seçildi. pH 7,5 FT ortamında 25 ila 1000 mV/s arasındaki artan tarama hızlarıyla birlikte tepe potansiyellerinin daha pozitif değerlere kaydığı ve sinyalin arttığı görülmektedir. 100 mV/s den daha düşük tarama hızlarında pik II sinyali görülmedi. Pik II için 100 ila 1000 mV/s değerleri arasında değerlendirme yapıldı. Artan tarama hızıyla birlikte sinyal potansiyelindeki pozitif değişim, geri dönüşü olmayan bir elektron transfer sürecini ifade eder. Ek olarak, anodik taramada iyi tanımlanmış bir sinyal elde edilirken, katodik taramada oksidasyon potansiyeli için herhangi bir ters sinyal görülmedi. Bu durum, DPT'nin tersinmez bir elektrot reaksiyonuna sahip olduğunu gösterir.

Geliştirilen ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE nanosensörü ile pH 7,5 FT ortamında 0,1 mM DPT ile DV ile elde edilen denklemler aşağıdaki gibidir:

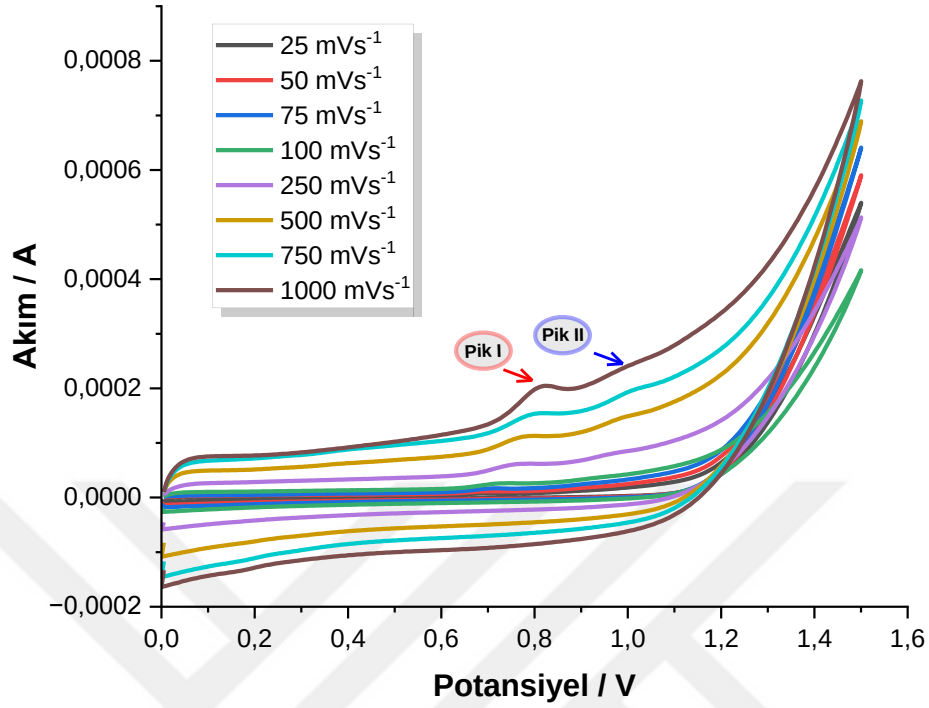
Pik I için;

- $\log I_p (\mu A) = 0,7983 \log v (mV/s) - 1,02$ ($r = 0,9887$, $n=8$)
- $I_p (\mu A) = 0,0265 v (mV/s) + 0,5294$ ($r = 0,9699$, $n=8$)
- $I_p (\mu A) = 0,9407 v^{1/2} (mV/s) - 5,4024$ ($r = 0,9386$, $n=8$)

Pik II için;

- $\log I_p (\mu A) = 1,2371 \log v (mV/s) - 2,7835$ ($r = 0,9893$, $n=5$)
- $I_p (mV) = 0,0079 v (mV/s) - 0,175$ ($r = 0,9908$, $n=5$)
- $I_p (\mu A) = 0,3282 v^{1/2} (mV/s) - 3,1268$ ($r = 0,9863$, $n=5$)

Geliştirilen sensör için $\log v$ ye karşı $\log I_p$ grafiğinin eğim değerleri pH 7,5 FT ortamında pik I ve pik II için sırasıyla yaklaşık olarak 0,7983 ve 1,237 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, DPT'nin elektrokimyasal davranışının geliştirilen sensör yüzeyindeki elektron transfer mekanizmasının, pik I için adsorpsiyon altında difüzyon kontrollü ve pik II için adsorpsiyon kontrollü olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 3.23. ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile 0.1 mM DPT'nin farklı tarama hızlarında pH 7,5 FT çözeltisinde DV ile kaydedilen voltamogramları

Elektrokimyasal reaksiyona katılan elektronların sayısını hesaplamak için Laviron denklemini (2) kullanıldı. R gaz sabitini (8.314 J K mol⁻¹), T sıcaklığı (298 K), F Faraday sabitini (96485 C mol⁻¹), n elektron sayısını ve α elektron transfer katsayısını ifade etmektedir.

$$E_p = E^\circ + \left(\frac{2,303RT}{nF} \right) \log \left(\frac{RTk^\circ}{nF} \right) + \left(\frac{2,303RT}{\alpha nF} \right) \log v \quad (2)$$

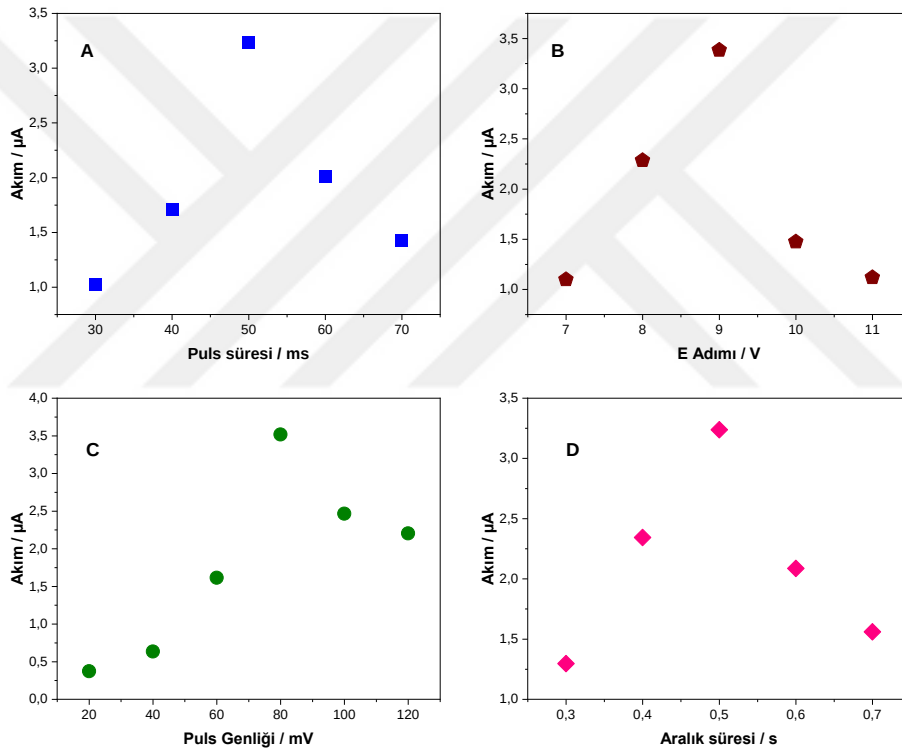
Laviron denklemini kullanılarak aşağıdaki log v – E_p denklemlerine göre reaksiyona katılan elektron sayısı hesaplandı. Bu eşitliğe göre elektron sayısı CKE ve ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE için sırasıyla 2,74 ve 1,95 olarak bulundu.

- E_p (V) = 0,0431 log v (V/s) + 1,0443 (r = 0,9916, n=7) yalnız CKE için 0,5 M H₂SO₄ çözeltisinde

- $E_p (V) = 0,06005 \log v (V/s) + 0,7765$ ($r = 0,9901$, $n=7$) önerilen sensör için pH 7,5 FT çözeltisinde

3.2.5. Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu

ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ modifiye elektrot ile DPT tespiti için AdSDPV tekniği kullanıldı. Kullanılan yöntem parametreleri, E-adım, puls genliği, puls süresi, aralık süresi 0,05 mM DPT için pH 7,5 FT ortamında optimize edildi.

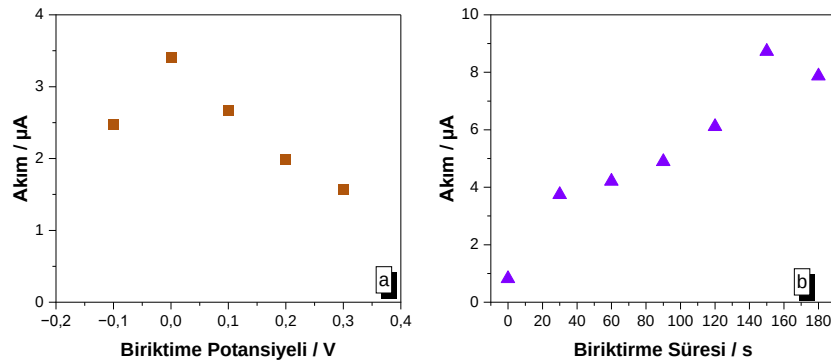


Şekil 3.24. Ip değerlerinin (A) puls süresi, (B) puls genliği, (C) E adımı, (D) aralık süresi karşı 0,05 mM DPT için ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile pH 7,5 FT ortamında DPV ile elde edilen sonuçları

. Puls süresinin DPT tespiti üzerindeki etkisi 30 ile 70 ms arasında araştırıldı. Tepe akımının 50 ms'ye kadar doğrusal olarak arttığı, daha sonra 60 ve 70 ms'de sinyalin düştüğü görülmektedir. Ölçümler göz önüne alınarak optimum puls süresi, tepe akımının en yüksek ve en tekrarlanabilir olduğu 50 ms olarak seçildi (Şekil 3.24A). E-adım etkisi 7 ile 11 mV arasında incelendi. Akım doğrusal olarak 7 mV'den 9 mV'a kadar yükseldi. 9 mV'dan sonra akımda önemli bir azalma gözlemlendi. En iyi sinyalin elde edildiği optimum E-adım 9 mV seçildi (Şekil

3.24B). Puls genliğinin etkisi 20 mV ile 120 mV arasında araştırıldı. Tepe akımı 20 mV'den 80 mV'a kadar doğrusal olarak yükseldi. 100 mV'dan itibaren tepe akımında doğrusal olarak azaldı. Optimum puls genliği sinyalin en yüksek olduğu 80 mV olarak seçildi (Şekil 3.24C). Optimum aralık süresi 0,3 ila 0,8 s arasındaki farklı değerlerde araştırıldı. 0,3 ila 0,5 s aralığında doğrusal bir artış gösterirken, 0,5 ila 0,7 s'e aralığında doğrusal bir azalma gözlemlendi. En yüksek yanıtın alındığı 0,5 s optimum aralık süresi olarak seçildi (Şekil 3.24D).

Tarama hızı çalışması, DPT'nin elektrokimyasal oksidasyon reaksiyonunun ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile adsorbsiyon kontrollü difüzyon olduğunu gösterdi. Optimize edilen DPV parametreleri (E adımı: 9 mV, puls süresi: 50 ms, puls genliği: 80 mV, aralık süresi: 0,5 s) kullanılarak biriktirme potansiyeli (E_{acc}) ve biriktirme süresi (t_{acc}) optimize edildi. pH 7,5 FT ortamında 0,006 mM DPT'de deneyler gerçekleştirildi. E_{acc} 'nin DPT'nin oksidasyon sinyali üzerindeki etkisi -0,1 V ila 0,3 V arasında araştırıldı. DPT anodik sinyali birikim süresi 30 saniyede sabit tutularak, -0,1 ila 0,3 V arasında değişen birikim potansiyeli ile kademeli olarak takip edildi. Biriktirme süresinin optimizasyonu, DPT sinyalinin en yüksek olduğu 0,0 V birikim potansiyeli seçildi (Şekil 3.25a). Biriktirme süresinin DPT anodik sinyali üzerindeki etkisi 0-180 saniye aralığında araştırıldı. Akım sinyalleri 150 saniyeye kadar arttı ve sonra azaldı (Şekil 3.25b). Optimum E_{acc} 0,0 V ve t_{acc} 150 s'de sabit tutularak deneylere devam edildi.



Şekil 3.25. Ip değerlerinin (a) biriktirme potansiyeli ve (b) biriktirme süresine karşı 0,006 mM DPT için ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile pH 7,5 FT ortamında AdSDPV ile elde edilen sonuçları

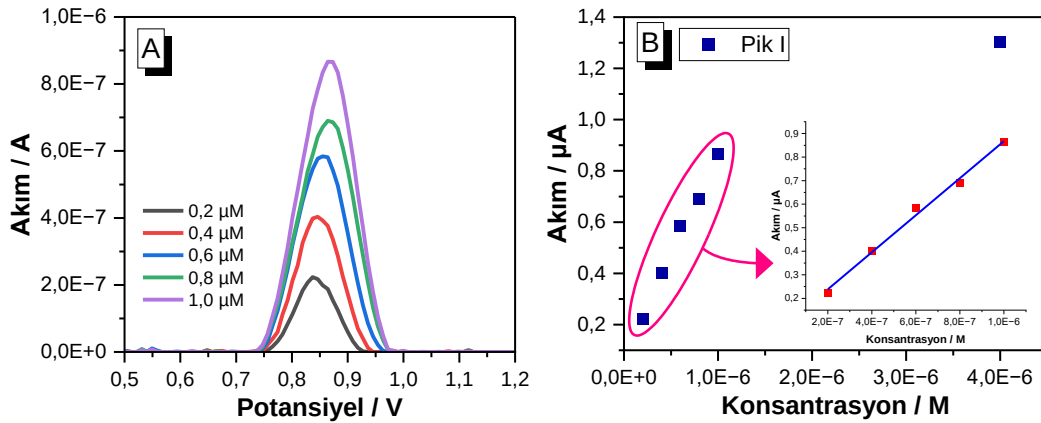
Yalın ve modifiye elektrot için hassasiyet çalışmaları geliştirilen yöntem için aynı parametreler kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.6. Doğrusallık Çalışması

Önerilen elektrokimyasal yöntem kullanılarak DPT tayini için doğrulama parametrelerinden biri olarak kabul edilen doğrusallık açısından kapsamlı bir incelemeye yapıldı. Bunun için, yalın CKE ve ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE'nin DPT tayini için analitik performansı, AdSDPV kullanılarak optimize edilmiş deneysel koşullar altında farklı DPT konsantrasyonlarıyla araştırıldı. TS ve TAS, aşağıdaki denklemler (2) kullanılarak hesaplandı: Bu denklemde, geliştirilen yöntemle elde edilen doğrusal aralıktaki en düşük analit konsantrasyonu için okunan en az 3 tekrarlanabilir tepe akımının standart sapması "SS" olarak ve kalibrasyon eğrisinin eğimi "m" olarak ifade edilir.

$$TS = 3 \times SS/m, \quad TAS = 10 \times SS/m \quad (2)$$

Yalın CKE ile, farklı konsantrasyonlarda DPT içeren 0,5 M H₂SO₄ destek elektrolit ortamında AdSDPV tekniği ile voltamogramlar kaydedildi (Şekil 3.26A). Şekil 3.26B'de gösterildiği gibi, 0,2 ila 1,0 µM aralığında doğrusal bir eğri elde edildi. TS ve TAS, kalibrasyon grafiği kullanılarak yalın elektrot için sırasıyla 0,086 µM ile 0,286 µM olarak hesaplandı.

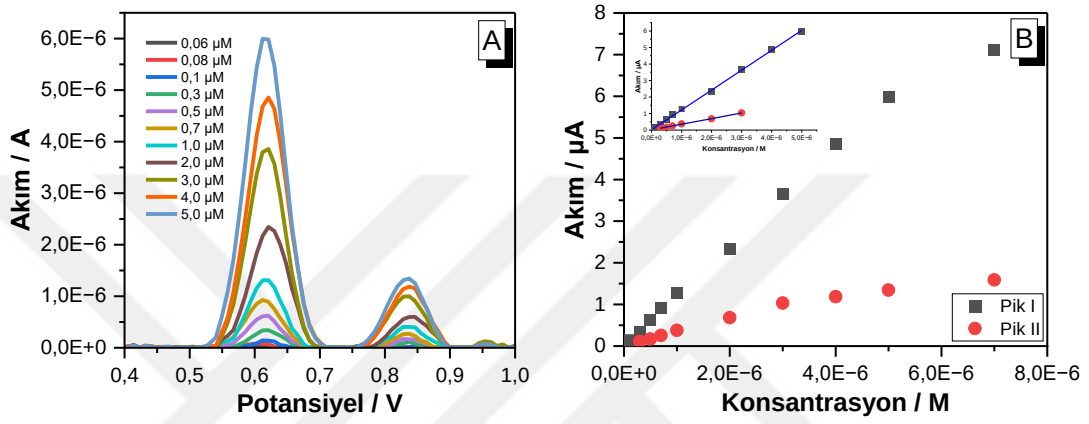


Şekil 3.26. Farklı DPT konsantrasyonlarının 0,5 M H₂SO₄ çözeltisinde yalın CKE üzerinde AdSDP voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)

ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE kullanılarak AdSDPV ile pH 7,5 fosfat ortamında farklı konsantrasyonlarda DPT tayini için doğrusallık çalışması yapıldı. Elde edilen voltamogramlar Şekil 3.27A'da gösterilmektedir. Oksidasyon tepe akımı pH 7,5 FT ortamında pik I için

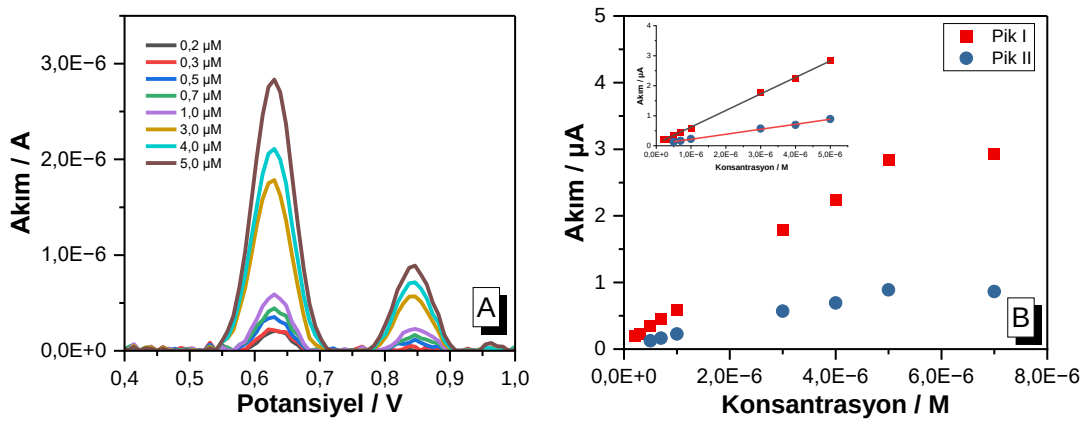
0,9994'lik bir tanımlayıcılık katsayısı (R^2) ile 0,06-5,0 μM aralığında, pik II için 0,3-3,0 μM aralığında DPT konsantrasyonuna karşı doğrusal bir ilişki gösterdi (Şekil 3.27B).

Ayrıca, ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE yüzeyinde standart DPT çözeltisi ile oluşturulan kalibrasyon grafiği kullanılarak pik I ve pik II için TS ve TAS değerleri sırasıyla 0,001 μM ila 0,005 μM ve 0,105 μM ila 0,351 μM olarak hesaplandı.



Şekil 3.27. Farklı DPT konsantrasyonlarının ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile pH 7,5 FT ortamında AdSDPV voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)

Farklı konsantrasyonlarda katkılı toprak örneklerinde DPT tespiti, AdSDPV ile ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ ile modifiye elektrot kullanılarak araştırıldı (Şekil 3.28).



Şekil 3.28. DPT katkılı toprak örneklerinin farklı konsantrasyonlarının ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE ile pH 7,5 FT ortamında AdSDPV voltamogramları (A) ve kalibrasyon grafiği (B)

Oksidasyon tepe akımı, pH 7,5 FT ortamında Pik I için 0,2 ila 5,0 μM , pik II için 0,5-5,0 μM aralığında katkılı toprak örneklerindeki DPT konsantrasyonlarına karşı doğrusal bir ilişki gösterdi. TS ve TAS değerleri de DPT katkılı toprak örnekleriyle elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak pik I için sırasıyla 0,0175 μM ile 0,0583 μM , pik II için 0,0208 μM ile 0,0695 μM olarak hesaplandı.

Yalın ve modifiye elektrot için AdSDPV ile farklı konsantrasyonlarda standart DPT çözeltisinde ve katkılı toprak örneklerinde DPT tespiti için doğrusallık verileri Çizelge 3.3 de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. DPT tayini için doğrusallık verileri

	Yalın CKE	ÇDKNT/TiO ₂ /TiO ₂ /CKE			
	DPT standart çözeltilisi	DPT standart çözeltilisi		DPT katkılı toprak çözeltilisi	
	Pik I	Pik I	Pik II	Pik I	Pik II
Doğrusal aralık (μM)	0,2-1,0	0,06-5,0	0,3-3,0	0,2-5,0	0,5-5,0
Eğim (μAM^{-1})	7,86x10 ⁵	1,20x10 ⁶	3,39x10 ⁵	5,51x10 ⁵	1,66x10 ⁵
Eğimin standart hatası	37722,67	9053,36	6420,72	6724,24	3971,08
Kesişim (μA)	0,081	0,015	0,013	0,072	0,052
Kesişimin standart hatası	0,025	0,020	0,010	0,017	0,012
Tanımlayıcılık katsayısı (R^2)	0,993	0,999	0,998	0,999	0,997
TS (μM)	0,086	0,001	0,105	0,018	0,021
TAS (μM)	0,286	0,005	0,351	0,058	0,070
Gün içi tekrarlanabilirlik (%BSS)*	1,452	0,402	0,706	1,736	0,910
Günler arası tekrarlanabilirlik (%BSS)*	0,939	1,495	1,602	0,098	1,024
Elektrotların gün içinde tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,48	0,884	0,150	-	-
Elektrotların günler arasında tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,84	1,858	1,804	-	-

*Her değer üç ölçümün ortalamasıdır.

3.2.7. Geliştirilen Sensörlerin Çevre Örneklerine Uygulaması

Geliştirilen sensörün musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak numuneleri gibi gerçek numunelerde DPT'nin belirlenmesine yönelik uygulanabilirliği ve doğruluğu standart ekleme yöntemi kullanılarak araştırıldı. Toprak numunesindeki DPT miktarı topraktaki doğrusal kalibrasyon grafiği kullanılarak, su numunelerindeki DPT miktarı ise standart çözeltiden elde edilen doğrusal denklem kullanılarak belirlendi. Daha sonra çevre örneklerine (musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak örnekleri) bilinen miktarda standart DPT çözeltisi eklendi ve voltamogramları kaydedildi. Eklenen numunelerdeki DPT miktarı, kalibrasyon denklemleri kullanılarak belirlendi ve % geri kazanım, eklenen miktarın bulunan miktara oranı olarak

hesaplandı. Geri kazanım analizi sonuçları (%102,15, %98,39 ve %102,13) musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak numunelerinin analizi için önerilen yöntemlerin etkinliğini ve güvenilirliğini gösterdi (Çizelge 3.3). Ek olarak, % bağıl standart sapma (%BSS) sırasıyla yaklaşık %2,3030, %1,8058 ve %1,3090 olup, geliştirilen sensörün iyi bir tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.

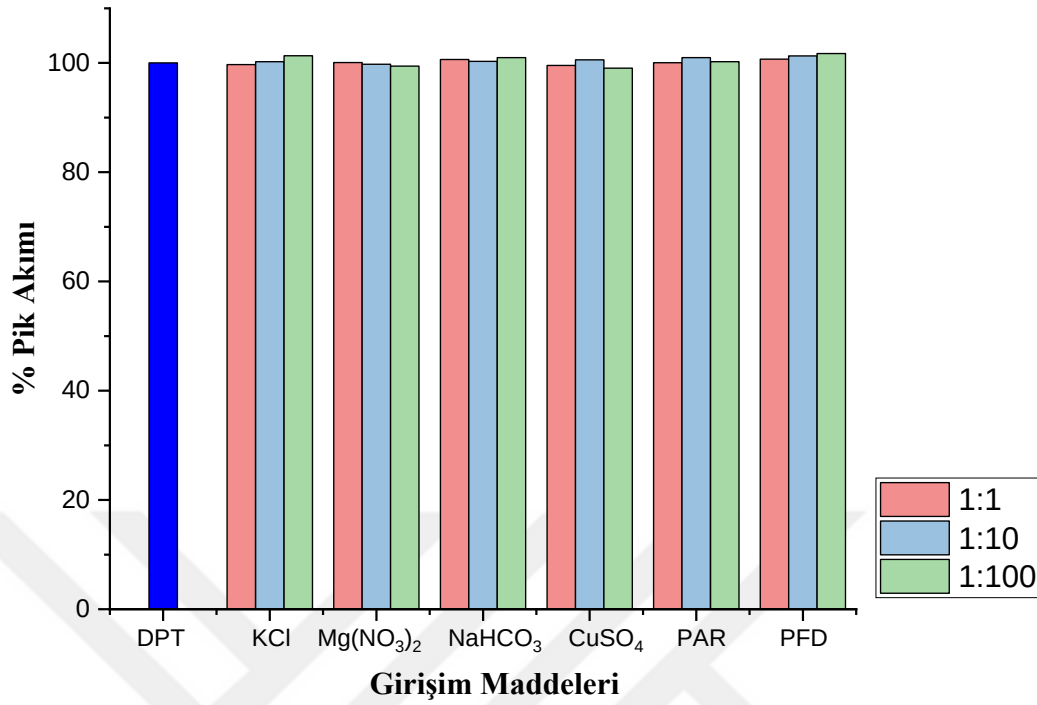
Çizelge 3.4. Musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak örneğinde DPT'nin belirlenmesinden elde edilen geri kazanım sonuçları

ÇDKNT/TiO ₂ /TiO ₂ /CKE			
	Musluk suyu	Doğal kaynak suyu	Toprak
Eklenen miktar (µM)	0,500	4,00	1,00
Bulunan miktar (µM)*	0,511	3,94	1,02
%Geri kazanım ortalaması*	102,15	98,39	102,13
Geri kazanım %BSS*	2,303	1,806	1,309
%BH	2,159	-1,613	2,135

* Değerler üç ayrı deney sonucunun ortalamasını temsil eder.

3.2.8. Geliştirilen Sensörün Seçiciliklerinin İncelenmesi

Geliştirilen yöntemin seçiciliğini kontrol etmek için pH 7,5 FT ortamında ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ ile modifiye CKE üzerinde çevresel numunelerde DPT analizine müdahale edebilecek inorganik maddelerin (KCl, Mg(NO₃)₂, NaHCO₃ ve CuSO₄) ve organik maddelerin (parasetamol (PAR) ve pirfenidon (PFD)) etkisi araştırıldı. Farklı girişim maddelerini ve DPT etken maddesini içeren ölçüm çözeltileri farklı oranlarda (1:1, 1:10, 1:100) hazırlandı. DPT konsantrasyonu 0,5 µM'da sabit tutuldu ve girişim maddelerinin konsantrasyonu değiştirilerek AdSDPV ile ölçümler alındı. Tepe akımının yüzdesi, DPT içeren girişim karışımıyla ölçülen sinyal kullanılarak DPT standart çözeltisiyle ölçülen sinyal karşılaştırılarak hesaplandı. Bu değer %99 ile %101 arasında olduğu görüldü (Şekil 3.29). Sonuç olarak DPT anodik sinyalinde minimal bir değişiklik gözlemlendi ve olası girişim yapacak analitlerin DPT akımı üzerindeki etkisi ihmal edilebilir düzeyde olduğu tespit edildi.



Şekil 3.29. Farklı girişim maddeleri varlığında 0,5 μ M DPT için $\text{CDKNT}/\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ kullanılarak AdDPSV ile elde edilen sonuçlar

3.2.9. Stabilité

Yapılan çalışmalar sırasında hazırlanan $\text{CDKNT}/\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ sensörün deneysel çalışmalarda 1 gün boyunca stabil olduğu gözlemlenmiştir.

3.3. Roksitromisin Etken Maddesine Ait Bulgular

Roksitromisin için yalın elektrot ile çalışmalar DPV tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. En iyi sinyalin alındığı pH 5 BRT ortamında yöntem optimizasyonu geliştirildi. Hız taraması ile elektron transfer kinetiği aydınlatıldı. Roksitromisin elektron transfer kinetiği adsorpsiyon kontrollü bulundu. Çeşitli nanomalzemeler ile sensör geliştirilmesi için denemeler yapıldı. Oksidasyon sinyalini arttırılarak yeni nesil nanosensör geliştirildi. Bu sensör ile hassasiyet çalışmaları gerçekleştirildi. Literatürde bulunan çalışmalardan daha hassas sonuçlar elde edilemedi. Bu nedenle bu çalışmaya devam edilemedi.

3.4. Spiramisin Etken Maddesine Ait Bulgular

Spiramisin için yalın elektrot ile çalışmalar DPV tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. En iyi sinyalin alındığı pH 7,5 FT ortamında yöntem optimizasyonu geliştirildi. Hız taraması ile elektron transfer kinetiği pH 7,5 FT ortamında aydınlatıldı. Spiramisin elektron transfer kinetiğinin adsorpsiyon altında difüzyon kontrollü olduğu görüldü. Optimum koşullar altında yalın elektrot ile polimer, nanopartikül, nanokompozit gibi farklı malzemeler kullanılarak yeni nesil sensör geliştirilmesi için denemeler yapıldı. Oksidasyon sinyalini kayda değer ölçüde arttıran sensör geliştirilemedi. Bu nedenle bu çalışmaya devam edilemedi.



4. TARTIŞMA

Son yıllarda antibiyotik kullanımının yaygınlaşması nedeniyle çevre kirliliğine ilişkin endişeler giderek artmaktadır. Literatür incelendiğinde tez kapsamında çalışılan antibiyotiklerin tayini üzerine genellikle kromatografi (Traunmuller vd., 2010; Zander vd., 2014), spektrofotometri (Hegazy vd., 2014) ve elektroforez (Michalska vd., 2008) gibi geleneksel analitik metotlar kullanılarak yapılmış çalışmalar olduğu görülmektedir. Kromatografi, spektrofotometri gibi geleneksel yöntemlerin pahalı cihazlar gerektirmesi, karışık ön işlem basamaklarına sahip olması, yöntemlerin uzun analiz süresi, yüksek miktarda organik çözücü kullanımı, yüksek miktarda atık üretimi gibi dezavantajları vardır. Bu sebeple elektrokimyasal yöntemler üstün özelliklerinden dolayı bu tekniğe ilgi artmaktadır. Elektrokimyasal yöntemler hızlı analiz, geniş uygulama aralığı, düşük konsantrasyondaki analitleri tespit etme ve düşük organik solvent tüketimi gibi avantajları ile ön plana çıkmaktadır (Uslu ve Ozkan, 2011). Itaya ve Bard tarafından 1978 yılında elektrokimyasal sensörlerin tasarımı ve hazırlanmasında elektrotların yüzey modifikasyonu ilk defa bahsedilmiştir (Itaya ve Bard, 1978). O tarihten bu yana elektrokimyasal sensörlerin tasarımı ve geliştirilmesi üzerine farklı uygulama alanlarında birçok çalışma yayınlanmıştır. Çok farklı elektrot ve çeşitli modifiye edici malzemeler kullanılarak analiz edilecek maddeye uygun seçici ve hassas elektrokimyasal sensörler geliştirilebilmektedir. Nanomalzemeler, özellikle hassasiyet açısından elektrokimyasal sensörlerin performansını artırmak için modifikasyon malzemesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Nanomateryal tabanlı bu sensörlerin iletken ve elektriksel özelliklerin iyileştirilmesi, elektron transfer kinetiğini hızlandırmasına ve sinyal yanıtını artırmasına, hızlı ve seçici tayin yapabilmesine olanak tanımaktadır.

Çevresel örneklerde en sık tespit edilen antibiyotiklerden biri olan linezolid, oksazolidon grubundan bir antibiyotiktir. Bu tez kapsamında, linezolid tayini için yeni nesil bir sensör olan $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$, ilk kez damlat-kurut yöntemi kullanılarak geliştirildi. Sonuçlar, TiO_2 nanopartiküllerinin ÇDKNT-COOH filamentleri ile kaplanmasıyla elektrotun yüzey alanının arttığını göstermiştir. Ayrıca modifiye elektrotun yalın elektrotla karşılaştırıldığında %16,5 daha aktif yüzey alanına sahip olduğu ve tepe potansiyelini daha az pozitif bir bölgeye kaydırduğu görülmektedir. Linezolid tespiti için $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ ile modifiye elektrot, oksidasyon sinyalini yalın elektrotla karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat artırdı. Özetle, modifiye elektrot yüksek elektriksel ve katalitik performans sergiledi. LNZ oksidasyon mekanizması ve aktarılan elektron ve proton sayılarının literatürdeki bilgilerle

uyumlu olduğu görülmektedir. LNZ tepe akımını ve tepe potansiyelini etkileyen yalın elektrot için DPV tekniği ve modifiye elektrot için AdSDPV tekniği parametreleri optimize edildi. Optimum deney koşulları altında, doğrusal çalışma aralığı yalın elektrot ve $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ modifiye elektrot ile belirlendi. TS ve TAS, yalın CKE için sırasıyla $0,0365 \mu\text{M}$ ile $0,1215 \mu\text{M}$ hesaplandı. $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ için TS ve TAS $0,00056 \mu\text{M}$ ile $0,00188 \mu\text{M}$ olarak bulundu. Şu ana kadar bildirilen çalışmalarla karşılaştırıldığında en düşük TS ve TAS değerlerinin elde edildiği görüldü. Çevresel numunelerde LNZ'nin tespitini etkileyebilecek çeşitli inorganik ve organik maddelerle girişim çalışmaları $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ kullanılarak gerçekleştirildi. Geliştirilen sensörünün analitik uygulaması toprak, musluk suyu ve doğal kaynak suyu örnekleri kullanılarak araştırıldı. Önerilen yöntemlerin doğruluğu, geri kazanım çalışmalarında sırasıyla %99,90, %100,94 ve %101,17 değerleriyle kanıtlanmıştır. Sonuç olarak, seçici, hassas, üretimi kolay, yüksek geri kazanıma ve düşük bağıl hataya sahip yeni nesil bir sensör, farklı çevresel numunelerde LNZ'yi tespit etmek için ilk kez başarıyla üretildi ve uygulandı.

Önerilen $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ performansı, LNZ analizi için daha önce yayınlanmış elektrokimyasal sensörlerle karşılaştırılarak değerlendirildi. Önerilen $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH}$ modifiye elektrotla elde edilen TS ve TAS şimdiye kadar bildirilen en düşük değerlerdi. Önerilen yöntem, literatürde doğrusal aralık için bildirilenden daha düşük bir konsantrasyonda LNZ'nin tespitini kolaylaştırarak geliştirilen sensörün etkinliğini ortaya koymaktadır. Geri kazanım çalışmaları ile çevre numunelerinde yüksek %geri kazanım ölçülmüştür. Bu sonuçlar geliştirilen sensör ve yöntemin uygulanabilirliğini göstermektedir. Bu çalışma çevresel numunelerde LNZ'yi belirleyen ilk çalışmadır.

Çevresel örneklerde en sık tespit edilen antibiyotiklerden bir diğeri de 1980 yılında keşfedilen ve 1999 yılında klinikte kullanılmaya başlayan daptomisin, siklik lipopeptit sınıfı bir antibiyotiktir. Bu tez kapsamında, daptomisin tayini için ilk defa kullanılan $\text{ÇDKNT/TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ sensörü, damlat-kurut yöntemi kullanılarak geliştirildi. İlk katmanı ÇDKNT ve diğer iki katmanı TiO_2 nanopartiküllerinden oluşan 3 katmanlı bir sensör inşa edildi. Hazırlanan sensör ile DPT oksidasyon sinyali yaklaşık olarak 5,5 kat arttı. Geliştirilen sensörün yüzey karakterizasyonu SEM ile aydınlatıldı. ÇDKNT filamentleri ile kaplanan elektrotun TiO_2 Np ile katmanlı hale gelmesi ile yüzey alanının arttığı gözlemlenmiştir. SEM-EDX ile de yüzeyde TiO_2 varlığı kanıtlanmıştır. Geliştirilen sensörün elektrokimyasal karakterizasyonu için yalın elektrot ve modifiye DV ile ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltisinde ölçümler alınmıştır. Önerilen sensörün yüzey alanı Randles-Sevcik denklemi kullanılarak

hesaplandı. Yalın ve modifiye elektrotlarının yüzey alanları sırasıyla 0,065 cm² ve 0,153 cm² olarak bulundu. Bu değerlere göre yüzey alanı 2,35 kat artarak yüzey alanı arttırıldığı kanıtlanmıştır. DV tekniği kullanılarak hız taraması çalışması yalın elektrot için 0,5 M H₂SO₄ destek elektrolit çözeltisinde, ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE için pH 7,5 FT ortamında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonucunda elektron transfer kinetiği aydınlatılmış ve transfer edilen elektron sayısı Laviron denklemi ile hesaplanmıştır. Her iki elektrot içinde uygun ortamlarda log v - log I_p denklemlerinin eğimlerine bakılarak elektron transfer kinetiği adsorbsiyon kontrollü olduğu görülmektedir. Hız taraması sonucunda elde edilen log v – E_p denklemlerine göre reaksiyona katılan elektron sayısı hesaplandı. Bu eşitliğe göre elektron sayısı CKE ve ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CK elektrot için sırasıyla 2,74 ve 1,95 olarak bulundu. Bu sonuçlar ile modifiye elektrotun yüksek elektriksel ve katalitik performans sergilediği söylenebilir. DPT tepe akımını ve tepe potansiyelini etkileyen AdSDPV parametreleri optimize edildi. Optimum deney koşulları altında, farklı DPT konsantrasyonlarına karşı doğrusal çalışma aralığı yalın elektrot ve ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ modifiye elektrot ile belirlendi. Yalın CKE ile 0,5 M H₂SO₄ destek elektrolit ortamında 0,2 ila 1,0 µM aralığında doğrusal bir eğri elde edildi. TS ve TAS, kalibrasyon grafiği kullanılarak sırasıyla 0,086 µM ile 0,286 µM olarak hesaplandı. ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ sensörü ile oksidasyon tepe akımı pH 7,5 FT ortamında pik I için 0,06 ila 5,0 µM aralığında, pik II için 0,3-3,0 µM aralığında farklı DPT konsantrasyonuna karşı doğrusal bir ilişki gösterdi. Ayrıca, ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE yüzeyinde standart DPT çözeltisi ile oluşturulan kalibrasyon grafiği kullanılarak pik I ve pik II için TS ve TAS değerleri sırasıyla 0,001 µM ile 0,005 µM ve 0,105 µM ile 0,351 µM olarak hesaplandı. Farklı konsantrasyonlarda katkılı toprak örneklerinde DPT tespiti, AdSDPV ile ÇDKNT/TiO₂/TiO₂ ile modifiye elektrot kullanılarak araştırıldı. Oksidasyon tepe akımı, pH 7,5 FT ortamında Pik I için 0,2-5,0 µM, pik II için 0,5-5,0 µM aralığında katkılı toprak örneklerindeki DPT konsantrasyonlarına karşı doğrusal bir ilişki gösterdi. TS ve TAS değerleri de pik I için sırasıyla 0,0175 µM ile 0,0583 µM, pik II için 0,0208 ile 0,0695 µM olarak hesaplandı. Şu ana kadar bildirilen çalışmalarla karşılaştırıldığında önerilen sensör ile en düşük TS ve TAS değerlerinin elde edildiği görüldü. Çevresel numunelerde DPT'nin tespitini etkileyebilecek çeşitli inorganik ve organik maddelerle girişim çalışmaları ÇDKNT/TiO₂/TiO₂/CKE kullanılarak araştırıldı. Geliştirilen sensörünün analitik uygulaması toprak, musluk suyu ve doğal kaynak suyu örnekleri kullanılarak incelendi. Önerilen yöntemlerin doğruluğu, geri kazanım çalışmasıyla (%102,15, %98,39 ve %102,13) kanıtlanmıştır. Sonuç olarak, seçici, hassas, üretimi kolay, yüksek geri kazanıma ve düşük bağıl hataya sahip yeni nesil bir sensör, farklı çevresel numunelerde DPT'yi tespit etmek için ilk kez başarıyla üretildi ve uygulandı.

DPT analizi için yalın camı karbon elektrot ve $\text{CDKNT}/\text{TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ performansını değerlendirmek için, hassasiyet, seçicilik, doğrusallık, doğruluk, duyarlılık gibi validasyon parametreleri için çalışmalar gerçekleştirildi. Geliştirilen sensörün yalın elektrotta daha geniş doğrusal aralıkta daha hassas DPT tayini gerçekleştirildi. Modifiye elektrot ile pik I ve pik II olmak üzere 2 sinyalin oluşması geliştirilen sensörün elektron transfer mekanizmasını arttırdığı söylenebilir. Elde edilen değerler literatürde DPT tayini için geliştirilen diğer sensörler ile kıyaslandığında moleküler baskılı polimer sensörün çalışma tekniği nanosensör ile farklı olduğundan kıyaslama nanosensörler ile yapılmıştır. Önerilen yöntem, literatürde bildirilenden daha düşük bir konsantrasyonda DPT'nin tespiti kolaylaştırarak geliştirilen sensörün etkinliğini ortaya koymaktadır. Geri kazanım çalışmaları ile çevre numunelerinde yüksek %geri kazanım elde edildi. Bu sonuçlar geliştirilen sensör ve yöntemin uygulanabilirliğini göstermektedir. Literatür incelendiğinde maden suyu ve musluk suyu DPT'nin analitik uygulamasının yapıldığı görülmektedir. Toprak ve doğal kaynak suyu DPT'nin analitik uygulamasının yapıldığı görülmektedir. Bu sebeple şimdiye kadar yapılan elektrokimyasal çalışmalar arasında bu çalışma farklı çevresel numunelerde DPT'yi belirleyen ilk çalışma olduğu görülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında; linezolid, daptomisin, roksitromisin ve spiramisin etken maddeleri için farklı nanomalzemeler ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot kullanılarak literatürde belirtilen elektrokimyasal sensörlerden daha hızlı, duyarlı, seçici, hassas ve tekraredilebilirliği yüksek voltametrik sensörler geliştirilmesi hedeflenmiştir. Toprak, musluk suyu ve doğal kaynak suyu örneklerinde analitik uygulaması yapılması planlanmıştır.

Spiramisin analizi için oksidasyon sinyalini kayda değer ölçüde arttıran sensör geliştirilemedi. Roksitromisin için literatürde bulunan çalışmalardan daha hassas sonuçlar elde edilemedi. Bu nedenle bu iki maddenin çalışmalarına devam edilemedi. Tez çalışması sonrasında her iki maddeyle de daha farklı sensörlerle hassas ve seçici analiz yöntemleri geliştirilecektir.

Linezolid için $\text{TiO}_2/\text{ÇDKNT-COOH/CKE}$ ve daptomisin için $\text{ÇDKNT/TiO}_2/\text{TiO}_2/\text{CKE}$ sensörleri ilk defa geliştirilmiştir. Bu elektrotlar damlat-kurut yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Tez çalışmalarında kullanılan antibiyotik etken maddelerinin tayini için DPV, DV teknikleri kullanmıştır. Geliştirilen sensörlerin yüzey karakterizasyonu SEM, SEM-EDX ile aydınlatılmıştır. Doğrusallık çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile literatürde belirtilen değerlerden daha düşük TS ve TAS elde edildiği kanıtlanmıştır. Geliştirilen nanosensörler su ve toprak numunelerinde daptomisin ve linezolid etken maddelerinin tespiti için ayrı ayrı uygulanmıştır. Yüksek geri kazanım elde edilmiştir. Geliştirilen yöntem ve sensörün seçiciliği inorganik ve organik maddelere karşı araştırılmıştır. Linezolid ve daptomisin tayini için önerilen sensör ve yöntemin seçici olduğu % tepe akımı ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak üretimi kolay, seçici, hassas, yüksek geri kazanıma ve düşük bağıl hataya sahip yeni nesil sensörler, antibiyotikleri tespit etmek için ilk kez başarıyla üretildi ve farklı çevresel numunelerde uygulandı. Bu antibiyotiklerin elektrokimyasal tayinininde kullanılan sensörlerin daha önce çalışmalarının olmaması ve musluk suyu, doğal kaynak suyu ve toprak gibi çevresel numunelere şimdiye kadar hiçbir elektroanalitik yöntemle analizine uygulanmamış olması açısından literatüre yenilik kazandırmıştır. Sonuç olarak doktora tezi kapsamında linezolid ve daptomisin için hassas, seçici ve yeni nesil sensörler geliştirilmiştir. Bu sensörler hazırlaması kolay, ucuz, çevre ve kullanıcı dostu olması, çevre numunelerine kolaylıkla uygulanabilmesi açısından avantaj sunmaktadır. Bu ilaçların rutin analizinde sensörün ve geliştirilen yöntemlerin değerlendirilebileceği ön görülmektedir.

KAYNAKLAR

- A brief history of antibiotics and resistance. (2024). <https://fems-microbiology.org/wp-content/uploads/2020/03/AMR-timeline-EAM-scaled.jpg>
- Adams, R. N. (Ed.). (1969). *Electrochemistry at solid electrodes*. Marcel Dekker.
- Ahir, K., Singh, K., Yadav, S., Patel, H., ve Poyahari, C. (2014). Overview of validation and basic concepts of process validation. *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)*, 3 (2), 178–190.
- Ahmed, N., ve Hussien, E. (2022). Square wave voltammetric and ion selective potentiometric strategies for spiramycin determination in pharmaceutical formulations. *Analytical ve Bioanalytical Electrochemistry*, 14(6), 621–637.
- Alduina, R. (2020). Antibiotics and environment. *Antibiotics*, 9(4), 202. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040202>
- Amatore, C., Oleinick, A., ve Svir, I. (2004). Simulation of diffusion at microring electrodes through conformal mapping. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 564, 245–260. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2003.10.016>
- Atta, N. F., Galal, A., ve El-Gohary, A. R. M. (2021). Novel designed electrochemical sensor for simultaneous determination of linezolid and meropenem pneumonia drugs. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 902(June), 115814. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115814>
- Attia, A. K., Al-Ghobashy, M. A., El-Sayed, G. M., ve Kamal, S. M. (2018). Voltammetric monitoring of linezolid, meropenem and theophylline in plasma. *Analytical Biochemistry*, 545, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2018.01.009>
- Aydin, I., Akgun, H., ve Pinar, P. T. (2019). Analytical determination of the oxazolidinone antibiotic linezolid at a pencil graphite and carbon paste electrodes. *ChemistrySelect*, 4(34), 9966–9971. <https://doi.org/10.1002/slct.201902269>
- Azami, M., ve Arkan, E. (2015). Applications of metallic nanostructures in electrochemical sensors. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 111. <https://doi.org/10.4103/2322-1232.222570>
- Baran, A., Kwiatkowska, A., ve Potocki, L. (2023). Antibiotics and bacterial resistance-A short story of an endless arms race. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5777. <https://doi.org/10.3390/ijms24065777>
- Bard, A. J., ve Faulkner, L. R. (Eds.). (2000). *Physical chemistry-3rd edition*. Wiley.
- Batista Deroco, P., Giarola, J. de F., Wachholz Júnior, D., Arantes Lorga, G., ve Tatsuo Kubota, L. (2020). Paper-based electrochemical sensing devices. In *Comprehensive Analytical Chemistry* (Vol. 89, pp. 91–137). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.coac.2019.11.001>
- Ben Jaballah, M., Ambily Rajendran, A., Prieto-Simón, B., ve Dridi, C. (2022). Development of a sustainable nanosensor using green Cu nanoparticles for simultaneous determination of antibiotics in drinking water. *Analytical Methods*, 14(20), 2014–2025. <https://doi.org/10.1039/D2AY00419D>
- Bhuvanendran, N., Ravichandran, S., Xu, Q., Maiyalagan, T., ve Su, H. (2022). A quick guide to the assessment of key electrochemical performance indicators for the oxygen reduction reaction: A comprehensive review. *International Journal of Hydrogen Energy*, 47(11), 7113–7138.

<https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2021.12.072>

- Bott, A. W. (1995). Practical problems in voltammetry 3: Reference electrodes for voltammetry. *Current Separations*, 14(2), 64–68.
- Brainina, K. Z. (1971). Film stripping voltammetry. *Talanta*, 18(5), 513–539. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(71\)80080-2](https://doi.org/10.1016/0039-9140(71)80080-2)
- Brunning, A. (2014). A brief overview of classes of antibiotics. Compound Interest. <https://www.compoundchem.com/2014/09/08/antibiotics/>
- Buledi, J. A., Solangi, A. R., Mallah, A., Hassan, S. S., Ameen, S., Karaman, C., ve Karimi-Maleh, H. (2022). A reusable nickel oxide reduced graphene oxide modified platinum electrode for the detection of linezolid drug. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.2c03334>
- Cittan, M. (2021). Development of a spiramycin sensor based on adsorptive stripping linear sweep voltammetry and its application for the determination of spiramycin in chicken egg samples. *Turkish Journal of Chemistry*, 45(2), 463–474. <https://doi.org/10.3906/kim-2010-68>
- Clardy, J., Fischbach, M. A., ve Currie, C. R. (2009). The natural history of antibiotics. *Current Biology*, 19(11), R437–R441. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.04.001>
- Dhakad, G. G., Patil, R. V., Girase, D. S., Amrutkar, S. P., ve Jain, R. S. (2022). Review on antibiotics. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 91–96. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2022.00015>
- Dorledo de Faria, R. A., Dias Heneine, L. G., Matencio, T., ve Messaddeq, Y. (2019). Faradaic and non-faradaic electrochemical impedance spectroscopy as transduction techniques for sensing applications. *International Journal of Biosensors ve Bioelectronics*, 5(1). <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2019.05.00148>
- Drljević-Djurić, K. M., Jović, V. D., Lacnjevac, U. Č., Avramov Ivić, M. L., Petrović, S. D., Mijin, D. Ž., ve Djordjević, S. B. (2010). Voltammetric and differential pulse determination of roxithromycin. *Electrochimica Acta*, 56(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2010.09.067>
- Eggins, B. R. (Ed.). (2002). *Chemical sensors and biosensors*. Wiley.
- El-Sayed, G. M., Al-Ghobashy, M. A., Attia, A. K., ve Kamal, S. M. (2019). Nanoparticle-enhanced potentiometric ion-selective electrodes for therapeutic drug monitoring of linezolid. *Journal of The Electrochemical Society*, 166(14), B1312–B1320. <https://doi.org/10.1149/2.1221913jes>
- Elazab, S. T., Elshater, N. S., Hashem, Y. H., Al-Atfeehy, N. M., Lee, E.-B., Park, S.-C., ve Hsu, W. H. (2021). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of spiramycin against mycoplasma synoviae in chickens. *Pathogens*, 10(10), 1238. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101238>
- Elgrishi, N., Rountree, K. J., McCarthy, B. D., Rountree, E. S., Eisenhart, T. T., ve Dempsey, J. L. (2018). A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 95(2), 197–206. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>
- Engin, B., Gümüştaş, M., Oktar, M., Kurbanoglu, S., ve Özkan, S. A. (2017). Analitik yöntem geçerliliği. *Türk Farmakope Dergisi*, 2(1), 74–92.
- Farghaly, O. A., ve Ghandour, M. A. (2005). Square-wave stripping voltammetry for direct determination of eight heavy metals in soil and indoor-airborne particulate matter. *Environmental Research*, 97(3), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.07.007>

- Farghaly, O. A., Hameed, R. S. A., ve Abu-Nawwas, A.-A. H. (2014). Analytical application using modern electrochemical techniques. *International Journal of Electrochemical Science*, 9, 3287–3318.
- Figura, P., ve McDuffie, B. (1979). Use of chelex resin for determination of labile trace metal fractions in aqueous ligand media and comparison of the method with anodic stripping voltammetry. *Analytical Chemistry*, 51(1), 120–125.
- Florence, T. M. (1979). Cathodic stripping voltammetry. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, 97(2), 219–236. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(79\)80064-9](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(79)80064-9)
- Franklin, R. K., Martin, S. M., Strong, T. D., ve Brown, R. B. (2016). Chemical and biological systems: Chemical sensing systems for liquids. In *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.00549-X>
- Fuoco, D. (2012). Classification framework and chemical biology of tetracycline-structure-based drugs. *Antibiotics*, 1(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/antibiotics1010001>
- Galvidis, I., Lapa, G., ve Burkin, M. (2015). Group determination of 14-membered macrolide antibiotics and azithromycin using antibodies against common epitopes. *Analytical Biochemistry*, 468, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.09.009>
- Garg, N., Ramadesigan, V., ve Tatiparti, S. S. V. (2023). Principles of electrochemistry. In *Handbook of Sodium-Ion Batteries* (pp. 33–61). Jenny Stanford Publishing. <https://doi.org/10.1201/9781003308744-2>
- Gosser, D. K. (1993). Cyclic voltammetry: Simulation and analysis of reaction mechanisms. In *VCH Publishers*. <https://www.nehudlit.ru/books/detail6618.html>
- Güney, S. (2010). *Modifiye elektrotların geliştirilmesi ve voltamterik tayinlerinde kullanılmalarının incelenmesi*. İstanbul Teknik Üniversitesi.
- Heard, D. M., ve Lennox, A. J. J. (2020). Electrode materials in modern organic electrochemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(43), 18866–18884. <https://doi.org/10.1002/anie.202005745>
- Heaton, C. J., Gerbig, G. R., Sensius, L. D., Patel, V., ve Smith, T. C. (2020). Staphylococcus aureus epidemiology in wildlife: A systematic review. *Antibiotics*, 9(2), 89. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020089>
- Hegazy, M. A. E.-M., Eissa, M. S., Abd El-Sattar, O. I., ve Abd El-Kawy, M. (2014). Two and three way spectrophotometric-assisted multivariate determination of linezolid in the presence of its alkaline and oxidative degradation products and application to pharmaceutical formulation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 128, 231–242. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.02.140>
- Hernández-Santos, D., González-García, M. B., ve García, A. C. (2002). Metal-nanoparticles based electroanalysis. *Electroanalysis*, 14(18), 1225–1235. [https://doi.org/10.1002/1521-4109\(200210\)14:18<1225::AID-ELAN1225>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-4109(200210)14:18<1225::AID-ELAN1225>3.0.CO;2-Z)
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2006). Validation of analytical procedures: Text and methodology. In *European Medicines Agency ICH* (Vol. 2). European Medicines Agency ICH.
- Itaya, K., ve Bard, A. J. (1978). Chemically modified polymer electrodes: synthetic approach employing poly(methacryl chloride) anchors. *Analytical Chemistry*, 50(11), 1487–1489. <https://doi.org/10.1021/ac50033a026>

- Karakök, T., Kınıklı, S., ve Cesur, S. (2019). Dirençli gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlarında kullanılan oksazolidinon grubu bir antibiyotik: linezolid. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(1), 14–17.
- Karimi-Maleh, H., Karimi, F., FallahShojaei, A., Tabatabaeian, K., Arshadi, M., ve Rezapour, M. (2019). Metal-based nanoparticles as conductive mediators in electrochemical sensors: A mini review. *Current Analytical Chemistry*, 15(2), 136–142. <https://doi.org/10.2174/1573411014666180319152126>
- Kissinger, P. T., ve Heineman, W. R. (1983). Cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 60(9), 702. <https://doi.org/10.1021/ed060p702>
- Kurbanoglu, S., ve Ozkan, S. A. (2018). Electrochemical carbon based nanosensors: A promising tool in pharmaceutical and biomedical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 439–457. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.062>
- Kurbanoglu, S., Uslu, B., ve Ozkan, S. A. (2017). Carbon-based nanostructures for electrochemical analysis of oral medicines. In *Nanostructures for Oral Medicine* (pp. 885–938). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47720-8.00029-8>
- Leisner, J. J. (2020). The diverse search for synthetic, semisynthetic and natural product antibiotics from the 1940s and up to 1960 exemplified by a small pharmaceutical player. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00976>
- Li, L., Zeng, Y., ve Liu, G. (2023). Metal-based nanoparticles for cardiovascular disease diagnosis and therapy. *Particuology*, 72, 94–111. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2022.03.002>
- Machini, W. B. S., ve Oliveira-Brett, A. M. (2017). Cyclic lipopeptide antibiotic daptomycin electrochemical oxidation at a glassy carbon electrode. *Electroanalysis*, 29(5), 1490–1496. <https://doi.org/10.1002/elan.201700037>
- Mahmoudi, A., Tertiş, M., Simon, L.-M., Van Schepdael, A., De Francia, S., Junie, L.-M., ve Săndulescu, R. (2020). Correlated quantification using microbiological and electrochemical assays for roxithromycin determination in biological and pharmaceutical samples. *Talanta*, 211(October 2019), 120703. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120703>
- Markham, A., ve Faulds, D. (1994). Roxithromycin. *Drugs*, 48(2), 297–326. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448020-00011>
- Martinez, J. L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution*, 157(11), 2893–2902. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>
- McManus, P. S., Stockwell, V. O., Sundin, G. W., ve Jones, A. L. (2002). Antibiotic use in plant agriculture(Review). *Annual Review of Phytopathology*, 40(1), 443–465. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.40.120301.093927>
- Merli, D., Pretali, L., Fasani, E., Albini, A., ve Profumo, A. (2011). Analytical determination and electrochemical characterization of the oxazolidinone antibiotic linezolid. *Electroanalysis*, 23(10), 2364–2372. <https://doi.org/10.1002/elan.201100191>
- Michalska, K., Pajchel, G., ve Tyski, S. (2008). Determination of linezolid and its achiral impurities using sweeping preconcentration by micellar capillary electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48(2), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.01.025>
- Mohamed, M. A., Abdelwahab, N. S., ve Banks, C. E. (2016). Electroanalytical sensing of the antimicrobial drug linezolid utilising an electrochemical sensing platform based upon a

- multiwalled carbon nanotubes/bromocresol green modified carbon paste electrode. *Analytical Methods*, 8(22), 4345–4353. <https://doi.org/10.1039/c6ay00454g>
- Moretta, A., Scieuzo, C., Petrone, A. M., Salvia, R., Manniello, M. D., Franco, A., Lucchetti, D., Vassallo, A., Vogel, H., Sgambato, A., ve Falabella, P. (2021). Antimicrobial peptides: A New hope in biomedical and pharmaceutical fields. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.668632>
- Mortimer, R. G. (2008). *Physical chemistry-3rd edition* (Elsevier).
- MTX content. (2024). *Linear Sweep Voltammetry*. MTX Labs. <https://mtxlabsglobal.com/linear-sweep-voltammetry-lsv/>
- Murray, R. W. (1980). Chemically modified electrodes. *Accounts of Chemical Research*, 13, 135–141.
- Nazarchuk, O. A., Vitkovskiy, V. L., ve Babina, Y. M. (2021). Use of linezolid in the treatment of surgical infectious complications under antibiotic resistance. *Perioperaciina Medicina*, 3(2), 34–39. <https://doi.org/10.31636/prmd.v3i2.5>
- Nicholson, R. S., ve Shain, I. (1964). Theory of stationary electrode polarography. Single scan and cyclic methods applied to reversible, irreversible, and kinetic systems. *Analytical Chemistry*, 36(4), 706–723. <https://doi.org/10.1021/ac60210a007>
- Noureldin, H. A. M., Abdel-Aziz, A. M., Mabrouk, M. M., Saad, A. H. K., ve Badr, I. H. A. (2023). Green and cost-effective voltammetric assay for spiramycin based on activated glassy carbon electrode and its applications to urine and milk samples. *RSC Advances*, 13(2), 844–852. <https://doi.org/10.1039/D2RA06768D>
- Othman, A. M., ve Elsayed, A. M. (2021). Carbon Nanotubes for Environmental Remediation Applications. In *Handbook of Carbon Nanotubes* (pp. 1–30). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70614-6_45-1
- Ozcelikay, G., Kurbanoglu, S., Yarman, A., Scheller, F. W., ve Ozkan, S. A. (2020). Au-Pt nanoparticles based molecularly imprinted nanosensor for electrochemical detection of the lipopeptide antibiotic drug Daptomycin. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 320(May), 128285. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128285>
- Ozkan, S. A., Brett, C. M. A., ve Oliveira-Brett, A. M. (2015). Solid electrodes in drug analysis. In S. A. Ozkan, J.-M. Kauffmann, ve P. Zuman (Eds.), *Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences* (pp. 83–114). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47138-8>
- Ozkan, S. A., Kauffmann, J.-M., Hubert, P., ve Rozet, E. (2015). Electroanalytical Method Validation in Pharmaceutical Analysis and Their Applications. In S. A. Ozkan, J.-M. Kauffmann, ve P. Zuman (Eds.), *Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences* (pp. 235–263). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47138-8>
- Ozkan, S. A., Oliveira-Brett, A. M., ve Brett, C. M. A. (2015). Electroanalytical techniques most frequently used in drug analysis. In S. A. Ozkan, J.-M. Kauffmann, ve P. Zuman (Eds.), *Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences* (pp. 45–78). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47138-8>
- Palecek, E. (1980). Determination of nucleic acid bases at nanomolar concentrations by means of cathodic stripping voltammetry. *Analytical Letters*, 13(5), 331–345. <https://doi.org/10.1080/00032718008059787>
- Paleček, E. (1980). Reaction of nucleic acid bases with the mercury electrode: Determination of purine derivatives at submicromolar concentrations by means of cathodic stripping voltammetry.

Analytical Biochemistry, 108(1), 129–138. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(80\)90702-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90702-2)

- Park, I.-N. (2006). Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(3), 701–704. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl298>
- Peng, A., Yan, H., Luo, C., Wang, G., Wang, Y., Ye, X., ve Ding, H. (2017). Electrochemical determination of theophylline pharmacokinetic under the effect of roxithromycin in rats by the MWNTs/Au/poly-L-lysine modified sensor. *International Journal of Electrochemical Science*, 12(1), 330–346. <https://doi.org/10.20964/2017.01.03>
- Piñón-Segundo, E., Mendoza-Muñoz, N., ve Quintanar-Guerrero, D. (2013). Nanoparticles as dental drug-delivery systems. In *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry* (pp. 475–495). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-3127-5.00023-4>
- Pınar, P. T., ve Şentürk, Z. (2020). Electrochemical and analytical performance of cathodically pretreated boron-doped diamond electrode for the determination of oxazolidinone antibiotic linezolid in cationic surfactant media. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 878, 114681. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114681>
- Prashanth, S. N., Teradal, N. L., Seetharamappa, J., Satpati, A. K., ve Reddy, A. V. R. (2014). Fabrication of electroreduced graphene oxide–bentonite sodium composite modified electrode and its sensing application for linezolid. *Electrochimica Acta*, 133, 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.04.022>
- Procedures, A. (1996). Guidance for industry Q2B validation of analytical procedures: methodology. *ICH Int Conf Harmonis*, 20857, 301–827.
- Rabiee, N., Safarkhani, M., ve Rabiee, M. (2020). Rapid electrochemical ultra-sensitive evaluation and determination of daptomycin based on continuous cyclic voltammetry. *Current Pharmaceutical Analysis*, 16(2), 181–185. <https://doi.org/10.2174/1573412914666181017134015>
- Radi, A.-E. (2010). Recent updates of chemically modified electrodes in pharmaceutical analysis. *Combinatorial Chemistry ve High Throughput Screening*, 13(8), 728–752. <https://doi.org/10.2174/138620710791920338>
- Rao, T. N. (2018). Validation of analytical methods. In *Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72087>
- Saleh, T. A. (2022). Properties of nanoadsorbents and adsorption mechanisms. *Interface Science and Technology*, 34, 233–263. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-849876-7.00010-5>
- Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. (2015). In *European Medicines Agency*.
- Siangproh, W., Dungchai, W., Rattanasat, P., ve Chailapakul, O. (2011). Nanoparticle-based electrochemical detection in conventional and miniaturized systems and their bioanalytical applications: A review. *Analytica Chimica Acta*, 690(1), 10–25. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.01.054>
- Skoog, D. A., ve West, D. . (1981). *Principles of Instrumental Analysis (second ed.)* (Second).
- Skoog, D., Holler, F., ve Nieman, T. (1998a). *Principles of instrumental analysis (fifth ed.)*.
- Skoog, D., Holler, F., ve Nieman, T. (1998b). *Principles of instrumental analysis (fifth ed.)*.
- Smith, D. L., Harris, A. D., Johnson, J. A., Silbergeld, E. K., ve Morris, J. G. (2002). Animal antibiotic

use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(9), 6434–6439. <https://doi.org/10.1073/pnas.082188899>

- Traunmuller, F., Mauric, O., Popovic, M., ve Joukhadar, C. (2010). Rapid and sensitive determination of the antibiotic linezolid in low plasma volumes by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 48(5), 325–327. <https://doi.org/10.1093/chromsci/48.5.325>
- Tural, H., Gökçel, H. İ., ve Ertaş, F. N. (2016). *Enstrümental analiz I elektroanalitik yöntemler*. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları.
- Ulseker, C., Kaster, K. M., Thorsen, K., Basiry, D., Shobana, S., Jain, M., Kumar, G., Kommedal, R., ve Pala-Ozkok, I. (2021). A Review on occurrence and spread of antibiotic resistance in wastewaters and in wastewater treatment plants: Mechanisms and perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.717809>
- Uslu, B., ve Ozkan, S. (2007a). Electroanalytical application of carbon based electrodes to the pharmaceuticals. *Analytical Letters*, 40(5), 817–853. <https://doi.org/10.1080/00032710701242121>
- Uslu, B., ve Ozkan, S. (2007b). Solid electrodes in electroanalytical chemistry: Present applications and prospects for High throughput screening of drug compounds. *Combinatorial Chemistry ve High Throughput Screening*, 10(7), 495–513. <https://doi.org/10.2174/138620707782152425>
- Uslu, B., ve Ozkan, S. A. (2011). Electroanalytical methods for the determination of pharmaceuticals: a review of recent trends and developments. *Analytical Letters*, 44(16), 2644–2702. <https://doi.org/10.1080/00032719.2011.553010>
- Vajdle, O., Guzsány, V., Škorić, D., Csanádi, J., Petković, M., Avramov-Ivić, M., Kónya, Z., Petrović, S., ve Bobrowski, A. (2017). Voltammetric behavior and determination of the macrolide antibiotics azithromycin, clarithromycin and roxithromycin at a renewable silver – amalgam film electrode. *Electrochimica Acta*, 229, 334–344. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.01.146>
- Vajdle, O., Šekuljica, S., Guzsány, V., Nagy, L., Kónya, Z., Avramov Ivić, M., Mijin, D., Petrović, S., ve Anojčić, J. (2020). Use of carbon paste electrode and modified by gold nanoparticles for selected macrolide antibiotics determination as standard and in pharmaceutical preparations. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 873, 114324. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114324>
- Veloso, W. B., Almeida, A. T. de F. O., Ribeiro, L. K., de Assis, M., Longo, E., Garcia, M. A. S., Tanaka, A. A., Santos da Silva, I., ve Dantas, L. M. F. (2022). Rapid and sensitivity determination of macrolides antibiotics using disposable electrochemical sensor based on Super P carbon black and chitosan composite. *Microchemical Journal*, 172, 106939. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106939>
- Wan, H., Zhao, F., Wu, W., ve Zeng, B. (2011). Direct electron transfer and voltammetric determination of roxithromycin at a single-wall carbon nanotube coated glassy carbon electrode. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 82(2), 427–431. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.09.014>
- Wang, J. (2006). *Analytical electrochemistry*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/0471790303>
- Weis, F. (2010). Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic against gram-positive pathogens. *Infection and Drug Resistance*, 95. <https://doi.org/10.2147/IDR.S6961>
- Weng, A., Siegel, J. B., ve Stefanopoulou, A. (2023). Differential voltage analysis for battery manufacturing process control. *Frontiers in Energy Research*, 11. <https://doi.org/10.3389/fenrg.2023.1087269>

- Westbroek, P. (2005). Fundamentals of electrochemistry. In *Analytical Electrochemistry in Textiles* (pp. 3–36). Elsevier. <https://doi.org/10.1533/9781845690878.1.1>
- Yakovlev, S. V., ve Suvorova, M. P. (2023). The renaissance of spiramycin in clinical practice. *Antibiotics and Chemotherapy*, 68(7–8), 83–89. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-83-89>
- Yıldız, A., ve Genç, Ö. (1993). *Enstrümental analiz*. Hacettepe Üniversitesi.
- Yoshizawa, N., Usui, M., Fukuda, A., Asai, T., Higuchi, H., Okamoto, E., Seki, K., Takada, H., ve Tamura, Y. (2020). Manure compost is a potential source of tetracycline-resistant escherichia coli and tetracycline resistance genes in Japanese farms. *Antibiotics*, 9(2), 76. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020076>
- Youssef, R. M., ve Maher, H. M. (2010). Electrochemical study of spiramycin and its determination in pharmaceutical preparation. *Drug Testing and Analysis*, 2(8), 392–396. <https://doi.org/10.1002/dta.137>
- Zander, J., Maier, B., Zoller, M., Teupser, D., ve Vogeser, M. (2014). Quantification of linezolid in serum by LC-MS/MS using semi-automated sample preparation and isotope dilution internal standardization. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(3), 381–389. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0594>
- Zhang, L., Duan, X., Wen, Y., Xu, J., Yao, Y., Lu, Y., Lu, L., ve Zhang, O. (2012). Electrochemical behaviors of roxithromycin at poly(3,4-ethylenedioxythiophene) modified gold electrode and its electrochemical determination. *Electrochimica Acta*, 72, 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.04.019>
- Zhang, X., Gu, S., ve Ding, Y. (2014). Simultaneous detection of roxithromycin and dopamine using a sensor platform based on poly(sulfosalicylic acid) and its application in human serum studies. *Analytical Methods*, 6(10), 3316–3321. <https://doi.org/10.1039/C4AY00009A>

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Nida AYDOĞDU ÖZDOĞAN

II- Öğrenim Durumu

2019-2024 Doktora Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya ABD

2013-2018 Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

III- Ünvanları

Eczacı

IV- Mesleki Deneyim

2019- Halen Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD, Araştırma Görevlisi

2018-2019 Fatih Eczanesi, Yardımcı Eczacı

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Baltacı Nurnehir, **Aydoğdu Nida**, Sarıkürkcü Cengiz, Tepe Bektaş (2021). *Onosma gracilis* (Trautv.) and *O. oreodoxa* (Boiss. ve Heldr.): Phytochemistry, in silico docking, antioxidant and enzyme inhibitory activities. *South African Journal of Botany*, 143, 410-417.
2. **Aydoğdu Nida**, Özçelikay Göksu, Özkan Sibel Ayşıl (2022). Rapid and sensitive electrochemical assay of cefditoren with MWCNT/Chitosan NCs/Fe₂O₃ as a nanosensor. *Micromachines*, 13(8), 1-16.
3. Karimi Fatemeh, Demir Ersin, **Aydoğdu Nida**, Shojaei Moein, Taher Mohammad A, Asrami Padideh Naderi, Alizadeh Marzieh, Ghasemi Younes, Cheraghi Somaye (2022). Advancement in electrochemical strategies for quantification of Brown HT and Carmoisine (Acid Red 14) From Azo Dyestuff class. *Food and Chemical Toxicology*, 165(113075)
4. Alizadeh Marzieh, Demir Ersin, **Aydogdu Nida**, Zare Najmeh, Karimi Fatemeh, Kandomal S. Masoud, Rokni Hassan, Ghasemi Younes (2022). Recent advantages in electrochemical monitoring for the analysis of amaranth and carminic acid as food color. *Elsevier BV*, 163(112929), 1-12.

5. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Demir Ersin, Özkan Sibel Aysıl (2024). Sensitive and selective electrochemical characterization and analytical determination of linezolid in environmental samples using TiO₂ nanoparticles and MWCNT-COOH modified glassy carbon electrode. Microchemical Journal, 199 (109920)

Kitap Bölümleri

1. Demir Ersin, Silah Hülya, **Aydoğdu Nida**, Medicine ve Health 2021, Bölüm adı:(Electrochemical Analysis of Pesticide in Food Samples) (2021), Efe Akademi Yayınevi, Editör:Hakan KAYA, Hüseyin KAFADAR, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 326, ISBN:978-625-7601-75-7, İngilizce
2. Demir Ersin, Silah Hülya, **Aydoğdu Nida**, Citrus, Bölüm adı:(Electrochemical Applications for the Antioxidant Sensing in Food Samples Such as Citrus and Its Derivatives, Soft Drinks, Supplementary Food and Nutrients) (2021), IntechOpen, Editör:Muhammad Sarwar Khan, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 37, ISBN:978-1-83968-724-2, İngilizce
3. **Aydoğdu Nida**, Demir Ersin, Electrochemical Sensors Based on Carbon Composite Materials: Fabrication, Properties, and Applications, Bölüm adı:(Development of Electrochemical Sensor for the Analysis of Herbicides) (2022), Institute of Physics Publishing, Editör:Manjunatha, J. G., Sayfa Sayısı 30, ISBN:9780750351256, İngilizce
4. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Demir Ersin, Mısır Murat, Graphene Based Sensors, Bölüm adı:(Graphene Modified Electrodes for Detection of Vitamins) (2023), IOP Publishing, Editör:Jamballi G Manjunatha, ISBN:978-0-7503-5578-0, İngilizce
5. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Samancı Şeyda Nur, Demir Ersin, Carbon Sensors: Understanding and Applications, Bölüm adı:(Enhanced Carbon Sensors for Determination of Hormones) (2024), CRC Press (Taylor ve Francis), İngilizce
6. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Samancı Şeyda Nur, Demir Ersin, Carbon Sensors: Understanding and Applications, Bölüm adı:(Carbon Sensors and Significance) (2024), CRC Press (Taylor ve Francis), İngilizce
7. Mısır Murat, **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Demir Ersin, Real-Time Applications of Advanced Electrochemical Sensing Devices, Bölüm adı:(Polymer Functionalized Materials for Design of Electrochemical Sensing Devices) (2024), IOP Publishing, Editör:Jamballi G. Manjunatha, ISBN:9780750353779, İngilizce
8. Demir Ersin, **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Ölçer Muharrem, Novel Nanostructured Materials for Electrochemical Bio-sensing Applications, Bölüm adı:(Nanostructured Electrochemical Biosensors for Estimation of Pharmaceutical Drugs) (2024), Elsevier, Editör:Jamballi G. Manjunatha, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 49, ISBN:978-0-443-15334-1, İngilizce

9. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Mısır Murat, Demir Ersin, Advances in Electrochemical Sensor Applications Using Nano-structured Materials, Bölüm adı:(Electro-analysis of food additives using nanomaterial based electrochemical sensors) (2024), Royal Society of Chemistry, İngilizce
10. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Mısır Murat, Demir Ersin, Recent Advancements in Voltammetry for Biosensing Application, Bölüm adı:(Overview of Sensitivity, Selectivity, and Stability of Voltammetric Sensors) (2024), Springer, İngilizce

Bildiriler

1. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Demir Ersin, Özkan Sibel Ayşıl (2023). Selective, and sensitive voltammetric detection of antibacterial drug linezolid using designing and fabrication of electrochemical nanosensor TiO₂ nanoparticles and MWCNT-COOH modified glassy carbon electrode in environmental samples. 33rd International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2023), 161-161. (Özet Bildiri/Poster)
2. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Özçelikay Akyıldız Göksu, Özkan Sibel Ayşıl (2024). Nanomaterial based electrochemical sensor development for sensitive determination of cefditoren in human serum and pharmaceutical forms. 12. Uluslararası İlaç Kimyası Kongresi (Özet Bildiri/Poster)
3. **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Demir Ersin, Özkan Sibel Ayşıl (2024). Development of a carbon-based sensor using voltammetry techniques for the determination of daptomycin and application in different environmental samples. 6th International Congress on Biosensors (Özet Bildiri/Poster)
4. Kökener Nuran, Tunay Barkın, **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Mısır Murat, Demir Ersin (2024). Investigation of the electrochemical behavior of the drug active ingredient pirfenidone and its analytical application in different samples. 3. International Uludağ Scientific Research Congress, 164-176. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)
5. Tekin Ömer Faruk, Koçal Esra, **Aydoğdu Özdoğan Nida**, Demir Ersin (2024). Sensor development and analytical application for the determination of nepafenac. 3. International Uludağ Scientific Research Congress, 147-163. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)