



**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DAPTOMİSİN'NİN ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ İÇİN BOR-KATKILI
ELMAS ELEKTROT UYGULAMASI**

Melek GÜNDÜZ

**Eylül-2025
BATMAN**

**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DAPTOMİSİN'NİN ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ İÇİN BOR-KATKILI
ELMAS ELEKTROT UYGULAMASI**

Melek GÜNDÜZ

**Danışman
Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT**

Diğer Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Cafer SAKA Doç. Dr. Yalçın ALTUNKAYNAK

**Eylül-2025
BATMAN**

TEZ KABUL VE ONAYI

Melek GÜNDÜZ tarafından hazırlanan “Daptomisin'nin Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi ve Miktar Tayini için Bor-Katkılı Elmas Elektrot Uygulaması” adlı tez çalışması 22/08/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Cafer SAKA

Üye

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Üye

Doç. Dr. Yalçın ALTUNKAYNAK

Danışman

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Murat ÖTER
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYANI

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabullendiğimi bildiririm.

ETHICAL DECLARATION

I declare that all the information in this thesis has been obtained within the framework of ethical behavior and academic rules, and that the source of any statements and information that do not belong to me in this study prepared in accordance with the thesis writing rules has been fully cited, and I declare that I accept all kinds of legal responsibility in case of any contrary situation.

İmza
Melek GÜNDÜZ
Tarih: 20/09/2025

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DAPTOMİSİN'İN ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ İÇİN BOR-KATKILI ELMAS ELEKTROT UYGULAMASI

Melek GÜNDÜZ

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

2025, 54 Sayfa

Sunulan bu yüksek lisans tez çalışmasında, son yıllarda klinik uygulamalarda kullanımı artan bir lipopeptid antibiyotik olan Daptomisin'in elektrokimyasal olarak tayinine yönelik yeni bir analiz yöntemi geliştirilmiştir. Söz konusu yöntem, bor katkılı elmas elektrot (BDD) kullanılarak oluşturulmuş ve elektrotun sülfürik asit ortamında elektrokimyasal aktivasyonu esas alınmıştır. Döngülü voltametri tekniği ile gerçekleştirilen ölçümlerde, Daptomisin'in BDD elektrot yüzeyinde yaklaşık +1.05 V potansiyelinde tersinmez bir oksidasyon tepki verdiği gözlemlenmiştir. Kantitatif analiz çalışmaları kapsamında, 0.5 M sülfürik asit destek elektroliti altında BDD elektrot ile 0.05–1.35 mg/L derişim aralığında yapılan kalibrasyon sonucunda, $I_p(\mu A) = 1.05 C_{[DAP]} (mg/L) + 0.096$ şeklinde bir doğrusal ilişki ($r = 0.995$, $n = 9$) elde edilmiştir. Yöntemin tayin alt sınırı 0.011 mg/L olarak hesaplandı. Yöntemin doğruluğu, insan idrarı örnekleri üzerine uygulanan standart ekleme–geri kazanım yaklaşımı ile test edilmiştir. Analizler sonucunda, Daptomisin için ortalama %96.14 oranında geri kazanım elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Daptomisin, Voltammetri, Bor-Katkılı Elmas Elektrot, Antibiyotik

ABSTRACT

MASTER THESIS

APPLICATION OF BORON-DOPPED DIAMOND ELECTRODE FOR EXAMINATION OF ELECTROCHEMICAL PROPERTIES AND QUANTITY DETERMINATION OF DAPTOMYCIN

Melek GÜNDÜZ

Batman University Graduate Education Institute

Chemistry Department of Science

Advisor: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

2025, 54 Pages

In the presented master thesis study, a novel electrochemical method was developed for the determination of Daptomycin, a lipopeptide antibiotic whose clinical use has significantly increased in recent years. The method is based on the use of a boron-doped diamond (BDD) electrode, which was electrochemically activated in a sulfuric acid medium. Cyclic voltammetry (CV) measurements revealed that Daptomycin undergoes an irreversible oxidation process at approximately +1.05 V on the surface of the BDD electrode. For quantitative analysis, a linear calibration curve was obtained in the concentration range of 0.05–1.35 µg/mL using 0.5 M sulfuric acid as the supporting electrolyte. The resulting equation was $I_p(\mu A) = 1.05 C_{[DAP]}(\mu g/mL) + 0.096$ with a high correlation coefficient ($r = 0.995$, $n = 9$). The limit of detection for the method was calculated as 0.01 µg/mL. The accuracy of the proposed method was evaluated by applying the standard addition–recovery approach to human urine samples. The analyses yielded an average recovery rate of 96.14% for Daptomycin.

Key Words: Daptomycin, Electrochemistry, Boron-Doped Diamond Electrode, Voltammetry, antibiotic

ÖN SÖZ

Çalışmanın tüm aşamalarında yönlendirmelerini benden esirgemeyen, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam kendisinin değerli zamanını bana ayırıp sabırla ve büyük bir alakayla yardımcı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan, her problemle karşılaştığımda yanına çekinmeden gelebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini kimseden esirgemeyen danışman öğretmenliği layıkıyla gerçekleştiren Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT'e teşekkür eder ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmasındaki muhtemel hatalar ve eksikler sadece bana aittir, fakat doğru tespitlerse öğretmenlerimin destekleri ve yönlendirmeleri sonucu ulaşılmıştır.

Yalnızca bu süreçte değil yaşamımın tüm aşamalarında yanımda olan daima koşulsuz destek sunan annem Ayhan ve babam Mehmet Nezir'e de bana daima inandıkları ve her zaman destekledikleri için şükranlarımı sunuyorum. Son olarak yaşamımdaki özel yeriyle her zaman ilham kaynağım olan desteğini esirgemeyen sevgili eşim Mehmet Şükrü'ye, bizleri yormayan biricik kızım Mihra'ya ve yaşam enerjim olan biricik oğlum Yiğit Ali'ye Teşekkürlerimle...

Melek GÜNDÜZ
BATMAN-2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖN SÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Antibiyotik Hakkında Temel Bilgiler	2
1.1.1. Daptomisin Hakkında Bilgi	7
2. ELEKTROKİMYA	12
2.1. Elektroanalitik Kimyanın Gelişimi ve Temel İlkeleri	12
2.2. Elektrokimyasal Hücreler ve Üç Elektrotlu Sistem	13
2.3. Çalışma Elektrotları: Türleri ve Özellikleri	1315
2.4. Voltametrik Teknikler.....	137
2.4.1. Döngüsel Voltametrisi	19
2.4.2. Difarensiyel Plus Voltametrisi.....	20
2.4.3. Kare Dalga Voltametrisi	21
2.4.4. Sıyırma Voltametrisi.....	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
3.1. Kimyasallar ve Çözeltiler	23
3.1.1. Kimyasallar.....	23
3.2. Cihaz	24
3.3. Daptomosin için Standart Çözeltilerin ve Aparatların Hazırlanması	25
3.3.1. Daptomosin solüsyonlarının hazırlanması.....	25
3.3.2. Voltametrik yöntem	25
3.3.3. İdrar numunelerinin analize hazırlanması.....	27
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	288
4.1. Bor Katkılı Elmas Elektrot Üzerinde DAP Molekülün Elektrokimyasal Özelliklerinin Araştırılması	288
4.1.1. DAP Molekülünün A-BDD Elektrot Yüzeyindeki Elektrokimyasal Davranışının CV ile İncelenmesi.....	28
4.1.2. DAP molekülünün Anodik sinyali üzerinde BDD elektrot aktivasyonu etkisi	31

4.1.3. A-BDD elektrot üzerinde DAP Molekülünün Elektrokimyasal Davranışının pH ve Destek Elektrolit Ortamına Bağlı Olarak İncelenmesi.....	312
4.1.4. DAP Molekülünün A-BDD elektrot yüzeyinde biriktirme ve kare-dalga parametrelerinin etkisi	34
4.1.5. DAP Molekülü'nün A-BDD Elektrot Üzerindeki Elektrokimyasal Tayinine İlişkin Analitik Performans Değerlendirmesi	37
4.1.6. A-BDD elektrot üzerinde geliştirilen elektroanalitik tekniğin seçicilik çalışmaları.....	40
4.1.7. Önerilen elektroanalitik yöntemin gerçek numunelerde uygulanabilirliği ...	41
5. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Daptomisin'in yapısı.....	7
Şekil 2.1. Elektroanalitik yöntemlerin yapısı (Wang, 2000)	13
Şekil 2.2. Tipik bir iki elektrotlu elektrokimyasal hücre (Bard ve Zoski, 2000).....	13
Şekil 2.3. Voltametrik gözlemler için bir hücrenin bu şematik diyagramında, çalışma elektrotu, referans elektrotu ve karşı elektrot, hücre kapağındaki açıklıklar aracılığıyla yerleştirilir (Bard ve Zoski, 2000)	14
Şekil 2.4. Halen kullanımda olan bazı katı elektrot örnekleri (Uslu ve Özkan, 2007a) .	16
Şekil 2.5. Tipik olarak kullanılan voltametrik yöntemlerin kapsamlı bir sınıflandırması (Skoog, vd. 2013).....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2.6. Çalışma elektrodu, referans elektrodu ve karşıt elektrot, üç elektrotlu hücreyi oluşturan elektrotlardır (Skoog, vd. 2013).....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2.7. Geri dönüşümlü (a), yarı geri dönüşümlü (b) ve geri dönüşümsüz (c) elektrokimyasal reaksiyon türleri CV yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir (Skoog, vd. 2013).....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2.8. SWV için potansiyel dalga biçimi (A) ve ilgili akım yanıtı (B) (Skoog, vd. 2013)	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 3.1. Elektrokimyasal analiz cihazı (A) ve üç elektrotlu hücre ünitesi (B).....	24
Şekil 4.1. A-BDD elektrot yüzeyinde, 4,42 mg L ⁻¹ DAP molekülü çözeltisinin elektrokimyasal davranışı, 0,5 mol L ⁻¹ H ₂ SO ₄ içeren destekleyici elektrolit ortamında kaydedilen CV eğrileri (a) 100 mV s ⁻¹ sabit tarama hızıyla ve (b) farklı potansiyel tarama hızları.	29
Şekil 4.2. BDD elektrot üzerinde DAP molekülünün anodik pik akımının farklı gerilim tarama hızlarına bağlı olarak değişimine ait eğriler; (a) Anodik pik akımı ile gerilim tarama hızı, (b) anodik pik akımı ile gerilim tarama hızının karesi ve (c) anodik pik akımın logaritması ile anodik pik gerilimin logaritması arasındaki değişim.....	31
Şekil 4.3. 1,35 µg/mL konsantrasyonundaki DAP molekülü 0,5 M H ₂ SO ₄ destekleyici elektrolit ortamında, farklı yüzey özelliklerine sahip BDD elektrotlar üzerinde kaydedilen SWV eğrileri. (a) herhangi bir ön işlem uygulanmamış (yalın) BDD elektrot, (b) katodik ön işlemden geçirilmiş K-BDD elektrot ve (c) anodik ön işlemden geçirilmiş A-BDD elektrotlar. Ölçümler, 30 saniyelik biriktirme süresi ve 0,1 V biriktirme potansiyeli altında gerçekleştirilmiştir.	33
Şekil 4.4. 5,55 µg/mL DAP molekülünün A-BDD elektrot üzerinde: (a) BR ve (b) 0.5 M H ₂ SO ₄ , PBS, ABS destekleyici elektrolit ortamlarında kaydedilen kare dalga voltamogramları.....	35
Şekil 4.5. A-BDD elektrot üzerinde 1.85 µg/mL DAP molekülünün 0.5 mol/L H ₂ SO ₄ destekleyici elektrolit ortamında (a) biriktirme süresi ve (b) biriktirme gerilimi için kaydedilen kare dalga voltamogramları.....	36
Şekil 4.6. A-BDD elektrot üzerinde 1.85 µg/mL DAP molekülünün 0.5 M H ₂ SO ₄ destekleyici elektrolit ortamında (a) adım gerilimi, (b) amplitut ve (c) frekans için kaydedilen kare dalga voltamogramları.....	38
Şekil 4.7. A-BDD elektrot kullanılarak DAP molekülünün 0.5 M H ₂ SO ₄ destekleyici elektrolit ortamında farklı derişimler için [1: 0.05 µg/mL, 2: 0.08 µg/mL, 3: 0.125 µg/mL, 4: 0.18 µg/mL, 5: 0.205 µg/mL, 6: 0.325 µg/mL, 7: 0.525 µg/mL, 8: 0.84 µg/mL ve 9: 1.35 µg/mL] kaydedilen kare dalga voltamogramları ve ilgili kalibrasyon eğrisi.	39
Şekil 4.8. A-BDD elektrot üzerinde 1.00 µg/mL DPT'nin 0.5 M H ₂ SO ₄ destekleyici elektrolit ortamında 100 µg/mL (a) urik asit, (b) askorbik asit, (c) epinerfin, (d) non epinerfin, (e) dopamin ve (f) triptofan varlığında kaydedilen kare dalga voltamogramları	43

Şekil 4.9. A-BDD elektrot kullanılarak DAP molekülünün 0.5 M H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında idrar numunesi için [1: 0.05 µg/mL, 2: 0.06 µg/mL, 3: 0.125 µg/mL, 4: 0.250 µg/mL, 5: 0.50 µg/mL, 6: 1.00 µg/mL] kaydedilen kare dalga voltamogramları ve ilgili kalibrasyon eğrisi..... 45

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bazı Antibyotik ilaç grupları	6
--	---

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

A :	Amper
M :	Molarite
V :	Volt
mV :	Milivolt
mL :	Mililitre
mg :	Miligram
μ g :	Mikrogram
μ A :	Mikroamper
μ L :	Mikrolitre
i_p :	Pik akımı
i_{pa} :	Anodik pik akımı
i_{pc} :	Katodik pik akımı
E :	Gerilim
E_p :	Pik gerilimi
E_{pa} :	Anodik pik gerilimi
E_{pc} :	Katodik pik gerilimi
ΔE_p :	Pik potansiyelleri arasındaki fark
v :	Gerilim tarama hızı
n :	Redoks tepkimesinde aktarılan elektron sayısı
Hz :	Hertz

Kısaltmalar

APT :	Anodik ön işlem
ASV :	Anodik sıyırma voltametrisi
AdSV :	Adsorptif sıyırma voltametrisi
BR :	Britton-Robinson
BDD :	Bor katkılı elmas
BSS :	Bağıl standart sapma
CSV :	Katodik sıyırma voltametrisi
CPT :	Katodik ön işlem
CV :	Dönüşümlü voltametri
DAP :	Daptomisin
HPLC :	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
PBS :	Fosfat tamponlu tuzlu su
SWV :	Kare dalga voltametrisi
DDV :	Diferansiyel darbe voltametrisi

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, modern tıbbın en önemli bileşenlerinden biri olarak, hem toplum kökenli hem de hastane kaynaklı pek çok bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde yaygın şekilde kullanılan farmasötik ajanlardır. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinin ötesinde; organ nakli, onkolojik tedaviler, yanık yönetimi, kronik hastalıkların kontrolü, yenidoğan yoğun bakım uygulamaları ve cerrahi müdahaleler gibi pek çok klinik durumda enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde hayati rol oynamaktadırlar (Ansari, 2010). Antibiyotiklerin keşfi, sağlık hizmetlerinin sunum biçimini köklü şekilde değiştirmiş olsa da, bu ilaçların yoğun ve zaman zaman kontrolsüz kullanımı birtakım ciddi sorunları da beraberinde getirmiştir. Bu sorunların başında ise antibiyotik direnci yer almaktadır.

Antibiyotik direnci, bakterilerin zamanla geçirdikleri genetik ve evrimsel değişimler sonucunda daha önce duyarlı oldukları antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesiyle ortaya çıkan ve günümüzde küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı tehdidi oluşturan bir fenomendir (Meyer ve ark., 2013). Bu direnç, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta; terapötik seçenekleri kısıtlamakta ve tedavi başarısını önemli ölçüde düşürmektedir. Bu durum yalnızca hasta sağlığını olumsuz etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda hastane yatış süresinde artışa, tedavi maliyetlerinin yükselmesine ve mortalite oranlarında artışa neden olmaktadır.

Son yıllarda, özellikle Gram-pozitif bakterilerde dirençli suşların yayılımında belirgin bir artış gözlenmektedir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ve vankomisine dirençli enterokoklar gibi dirençli patojenler dünya genelinde artan bir sıklıkla rapor edilmektedir. Bu suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi, duyarlı türlere kıyasla daha zor, daha maliyetli ve daha yüksek mortalite riski taşımaktadır. Glikopeptid grubu antibiyotiklerin sınırlı etki gücü ve belirgin yan etkileri nedeniyle, daha etkili ve güvenli alternatif antibiyotiklere yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Bu çerçevede linezolid, tigesiklin gibi yeni nesil antibiyotikler klinik kullanıma girmiştir. Son yıllarda bu bağlamda dikkat çeken antibiyotiklerden biri de daptomisindir.

Daptomisin (DAP), *Streptomyces roseosporus* adlı bakteriden doğal olarak elde edilen, siklik yapıya sahip bir lipopeptid antibiyotiktir. Gram-pozitif bakterilere karşı

güçlü ve hızlı bakterisidal etkisi ile ön plana çıkan bu ajan, özellikle dirençli suşların tedavisinde umut vadeden bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Literatürde daptomisin üzerine yürütülmüş farklı teknik ve yöntemlere dayanan çalışmalar bulunsa da, bu antibiyotiğin elektrokimyasal özelliklerinin sistematik olarak araştırıldığı herhangi bir yayına rastlanmamıştır (Carpenter, 2004).

Bu yüksek lisans tezinin temel amacı, daptomisinin elektrokimyasal davranışlarını sistematik olarak incelemek ve bor katkılı elmas elektrot (BDD) kullanılarak kantitatif tayinine olanak sağlayan bir elektrokimyasal yöntem geliştirmektir. Elektrokimyasal davranışların belirlenmesi; ilacın elektriksel uyarılara verdiği tepkilerin analiz edilmesini, bu tepkilerin farmasötik özelliklerle ilişkili parametrelerle değerlendirilmesini kapsamaktadır. Elde edilecek bu veriler, daptomisinin kimyasal stabilitesi, farmakolojik etkinliği ve biyoyararlanımı gibi temel farmasötik özelliklerinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Ayrıca elektrokimyasal yöntemler; yüksek hassasiyet, seçicilik, kısa analiz süresi ve düşük maliyet gibi önemli avantajlar sunmaları nedeniyle, ilaçların kantitatif tayininde alternatif ve etkili bir analitik yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda çalışmada, daptomisinin elektrokimyasal parametrelerinin detaylı şekilde belirlenmesi ve bu parametrelerin kantitatif analiz üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Elde edilmesi planlanan sonuçların, analitik kimya ve farmasötik bilimler literatürüne katkı sunarak, ilaç geliştirme süreçlerinde, biyoyararlanım araştırmalarında ve kalite kontrol uygulamalarında bilimsel veri kaynağı olarak değerlendirilebileceği öngörülmektedir.

1.1. Antibiyotik Hakkında Temel Bilgiler

Antibiyotikler; bakteriler ve mantarlar gibi mikroorganizmalar tarafından doğal olarak üretilen veya sentetik yollarla elde edilen, düşük konsantrasyonlarda dahi bakteriyel büyümeyi inhibe eden ya da bakterileri öldüren biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Yunanca kökenli “antibiyotik” terimi, “karşı” anlamındaki *anti* ile “yaşam” anlamına gelen *bios* sözcüklerinin birleşiminden türetilmiştir. Modern antibiyotik çağının başlangıcı, 1928 yılında Alexander Fleming tarafından penisilinin keşfiyle simgelenmiştir (Akkan ve ark., 2003).

Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre, bakterilerde çoğalma süreci; hızlı çoğalma, yavaş çoğalma ve duraklama evreleri olmak üzere üç temel aşamada gerçekleşir. Antibiyotikler genellikle hızlı ve yavaş çoğalma evrelerinde etki gösterir ve bu etkiler iki temel mekanizma ile sınıflandırılır: bakterisidal (öldürücü) ve bakteriyostatik (çoğalmayı durdurucu) etki. Örneğin; penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler, vankomisin ve florokinolonlar bakterisidal etki gösterirken; tetrasiklinler, makrolidler ve sülfonamidler bakteriyostatik özellik sergilemektedir (Başoğlu, 2000).

Antibiyotiklerin bakteriyel hücre üzerindeki biyokimyasal etkileri şu başlıca mekanizmalar altında toplanabilir (Dökmeci ve ark., 1992):

1. Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu
2. Sitoplazmik membran geçirgenliğinin bozulması
3. Nükleik asit sentezinin engellenmesi
4. Ara metabolizmanın bozulması
5. Protein sentezinin inhibisyonu

Bu farklı etki yolları sayesinde antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde vazgeçilmez farmasötik ajanlar haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antibiyotikleri modern tıbbın en önemli keşiflerinden biri olarak değerlendirmekte ve bu ilaçların milyonlarca insanın yaşamını kurtardığını vurgulamaktadır (WHO, 2014).

Son yıllarda dünya genelinde antibiyotik tüketiminde belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Bu artış özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde daha keskin olup; ekonomik büyüme, jenerik ilaçların yaygınlaşması ve düzenleyici mekanizmaların yetersizliği nedeniyle hem hatalı hem de aşırı kullanım oranları artmıştır. Türkiye, antibiyotik tüketiminde Avrupa ülkeleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup, bu bağlamda 2014 yılında “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı (2014–2017)” yürürlüğe konulmuş; antibiyotiklerin reçetesiz temini sınırlandırılmıştır (TİTCK, 2014).

WHO’nun yayımladığı Küresel Antimikrobiyal Direnç Raporu’nda (2014), antibiyotik direnci; mevcut antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tedavi edilebilir enfeksiyonların ölümcül hale geldiği post-antibiyotik döneme doğru ilerlendiği vurgulanmıştır. Direnç gelişiminin başlıca nedenleri şunlardır (Hasan ve ark., 2022):

- Gereksiz ve aşırı antibiyotik kullanımı
- Yanlış antibiyotik seçimi
- Tedavi süresine uyulmaması

- Doz atlamaları ve kalmış ilaçların tekrar kullanımı
- Reçetesiz ve bilinçsiz kullanım

Bu durum, toplumun antibiyotikler konusundaki bilgi düzeyinin artırılmasını ve kullanım alışkanlıklarının bilimsel temellere dayandırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Antibiyotikler çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilir. Bilimsel yaklaşımlarda, antibiyotikler genellikle etki güçlerine, etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1.).

a) Etki gücüne göre sınıflandırma:

- **Bakteriostatik antibiyotikler:** Bakterilerin çoğalmasını durdurarak bağışıklık sisteminin bu mikroorganizmaları elimine etmesine olanak tanır. (Örn: tetrasiklinler, makrolidler, sülfonamidler, amfenikoller).
- **Bakterisidal antibiyotikler:** Bakteriyel hücre yapılarında geri dönüşü olmayan hasarlar oluşturarak ölüme neden olur. (Örn: penisilinler, florokinolonlar, sefalosporinler, rifamisinler) (Akkan, 1997).

b) Etki mekanizmasına göre sınıflandırma:

1. Hücre duvarı sentezini inhibe edenler: Beta-laktamlar (penisilin, sefalosporin, karbapenem), basitrasin, vankomisin
2. Sitoplazmik membranı etkileyenler: Polimiksinler, gramisidin, amfoterisin B
3. Protein sentezini inhibe edenler: Tetrasiklinler, aminoglikozidler, makrolidler, linkozamidler
4. Nükleik asit sentezini bozanlar: Florokinolonlar, rifamisinler, metronidazol
5. Antimetabolit etkili ajanlar: Sülfonamidler, trimetoprim, izoniazid

c) Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma:

- Beta-laktamlar
- Fenikoller
- Sülfonamidler
- Tetrasiklinler
- Aminoglikozidler
- Makrolidler
- Linkozamidler
- Polipeptidler
- Kinolonlar
- Nitrofuranlar

- İmidazoller
- Rifamisinler (Akkan, 1997)

Antibiyotikler sadece insan sağlığında değil; veteriner hekimlik, gıda gúvenliđi ve tarımsal úretimde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Hayvanlarda enfeksiyonların tedavisinde, gıdaların raf úmrünü uzatmada ve su úrünleri yetiştiriciliğinde búiymeyi teşvik edici ajanlar olarak rol oynamaktadırlar.

Ancak bu yaygın kullanım, çevreye salınan antibiyotik kalıntıları yoluyla ekosistemlerin dengesini bozmakta; dirençli bakteri popülasyonlarının oluşumunu tetiklemektedir. Antibiyotiklerin bilinçsizce ve kontrolsüz kullanımı, çevresel kirliliği artırmakta ve bu bileşiklerin doğrudan veya dolaylı yollarla besin zincirine karışmasına neden olmaktadır (Saltoğlu, 2005). Avrupa’da antibiyotik tüketiminin yaklaşık úçte ikisi insan sağlığı için, úçte biri ise hayvan sağlığı amacıyla gerçekteşmektedir (Fdesa, 2001).

Sonuç olarak, antibiyotiklerin bilinçli, doğru ve sürdürülebilir şekilde kullanımı, sadece bireysel tedavi başarısı açısından değil, aynı zamanda küresel halk sağlığının korunması ve çevresel sürdürülebilirliğin sağlanması açısından da yaşamsal öneme sahiptir.

Tablo 1. Bazı antibiyotik ilaç grupları

Sınıf	Bileşik	Birincil Kullanım
Aminoglikozidler	Apramisin	Sadece domuzlarda
	Gentamisin	Tüm hayvanlar, insanlar
	Kanamisin	Köpek, domuz, sığır, at
	Neomisin	Tüm hayvanlar
	Sisomisin	Sadece insanlarda
	Spektinomisin	Domuz, sığır, koyun, kümes hayvanları
	Streptomisin	Kullanılmamakta
Beta-Laktamlar (Penisilinler)	Amoksisilin	Tüm hayvanlar
	Amfisilin	Tüm hayvanlar
	Azlosilin	İnsanlar
	Benzilpenisilin	Tüm hayvanlar
	Kloksasilin	Sığır
	Dikloksasilin	Sığır
	Flukloksasilin	İnsanlar
	Metisilin	İnsanlar
	Mezlosilin	İnsanlar
	Nafsilin	İnsanlar
	Oksasilin	Sığır
	Piperasilin	İnsanlar
	Fenoksimetilsilin	İnsanlar
	Penisilin G	İnsanlar
	Sefalekssin	Köpekler
Sefalosporinler	Sefalotin	İnsanlar
	Sefazolin	İnsanlar
	Seftiour	Sığır, domuz
	Sefotaksim	İnsanlar
	Sefotiam	İnsanlar
	Sefquinom	Sığır, domuz
Feikoles Florokinolonlar	Kloromfenikol	Kediler, köpekler
	Sirpfloksasin	İnsanlar
	Enrofloksasin	Tüm hayvanlar
	Marbofloksasin	Tüm hayvanlar
	Flumequin	İnsanlar
	Ofloksasin	İnsanlar
	Klindamisin	Köpekler, insanlar
Linkosamidler	Linkomisin	Domuz, kedi, köpek, sığır
Makrolidler	Azitromisin	İnsanlar
	Klaritromisin	İnsanlar
	Eritromisin	İnsanlar, sığır, tavuk
	Roksitromisin	İnsanlar
	Spiramisin	Tüm hayvanlar
	Tilosin	Sadece hayvanlar
	Vankomisin	İnsanlar
	Sülfonilamid	İnsanlar
Sülfonamidler	Sülfadimetoksin	Sığır, domuz, tavuk
	Sülfadimidine	Sığır, koyun, tavuk
	Sülfametoksazole	İnsanlar
	Sülfapridine	Domuzlar
	Sülfatiazol	İnsanlar
	Sülfanomidlerle birlikte	
Trimetoprim		
Tetrasiklinler	Klortetrasiklin	Sığır, domuz
	Doksikiklin	İnsan, kedi, köpek
	Oksitetrasiklin	İnsan, sığır, koyun, domuz
	Tetrasiklin	İnsan, at, koyun, domuz

toksin salınımına bağıli komplikasyon riskini azaltarak klinik avantaj sağlamaktadır (Tedesco ve Rybak, 2004).

DAP molekülünün farmakokinetik özellikleri, klinik uygulamalarda kolaylık sağlamaktadır. Yaklaşık 8 saatlik eliminasyon yarı ömrüne ve 6–10 saat süren post-antibiyotik etkiye sahiptir. Bu özellikleri, günde tek doz intravenöz uygulamayı yeterli kılmaktadır. Sadece parenteral formülasyonu mevcut olup, genellikle 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmakta; bunun yanında, 2 dakikalık enjeksiyon formu da mevcuttur. Önerilen doz aralığı 4–6 mg/kg/gün olmakla birlikte, ciddi enfeksiyonlarda bu değer 8–10 mg/kg/gün'e kadar çıkarılabilmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90–93 arasında değişmektedir (Kosmidis ve Levine, 2010).

Yüksek doku penetrasyonuna sahip olması nedeniyle, daptomisin invaziv ve komplike enfeksiyonların tedavisinde önemli bir terapötik araç olarak değerlendirilmektedir. Raad ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, daptomisinin biyofilm ortamında MRSA'ya karşı etkinliği; linezolid, tigesiklin, vankomisin, minosiklin ve rifampin ile karşılaştırılmış ve daptomisin ile birlikte tigesiklin ve minosiklinin daha yüksek antibiyotik aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Tabak, 2010).

DAP, düşük minimum inhibitör konsantrasyon değerleri, hızlı bakterisidal etkisi, konsantrasyon bağımlı etki mekanizması, derin dokulara geçiş kabiliyeti ve günlük tek doz uygulama kolaylığı ile dikkat çekerken; yüksek güvenlik profili sayesinde iyi tolere edilmekte, bu da klinik kullanım açısından önemli bir avantaj teşkil etmektedir (Sader ve ark., 2011).

DAP ilk olarak 1980'li yıllarda keşfedilmiş olsa da, erken dönem klinik çalışmalarda yüksek dozlara bağıli kas toksisitesi nedeniyle geliştirme süreci askıya alınmıştır. Ancak 1999 yılında yeniden başlatılan klinik araştırmalar, daptomisinin etkinliğini ve güvenilirliğini desteklemiş; Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından da Ağustos 2010 itibarıyla klinik kullanım onayı verilmiştir. Moleküler düzeyde, daptomisin 13 amino asitten oluşan bir siklik lipopeptid olup (Şekil 1.1), Gram-pozitif bakterilerin hücre zarında bulunan lipoteikoik asitlerle etkileşime girerek transmembran kanallar oluşturmaktadır. Bu kanallar aracılığıyla potasyum, magnezyum ve ATP hücre dışına sızmakta; bu da depolarizasyona, enerji kaybına ve makromolekül sentezinin inhibisyonuna yol açarak bakterinin ölümünü tetiklemektedir (Tedesco ve Rybak, 2004).

DAP molekülü, 2003 yılında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının (KDYDİ) tedavisi için; 2006 yılında ise *S. aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp enfektif endokarditi için FDA onayı almıştır (Fowler ve ark., 2006). Söz konusu etkililik, özellikle MRSA ve VRE gibi dirençli Gram-pozitif patojenlere karşı geniş bir tedavi yelpazesi sunmaktadır. Fowler ve arkadaşlarının yürüttüğü Faz III klinik çalışmada, *S. aureus* bakteriyemisi ve/veya sağ taraf endokarditi bulunan 246 hastada daptomisin (6 mg/kg) ile düşük doz aminoglikozid içeren antistafilokokal penisilin veya vankomisin kombinasyonları karşılaştırılmış; MRSA izolatlarında daptomisin grubunda klinik başarı oranı %44,4 olarak bildirilmişken, bu oran vankomisin grubunda %31,8 olarak kaydedilmiştir. MSSA izolatlarında ise iki tedavi kolu benzer etkinlik göstermiştir (Fowler ve ark., 2006).

DAP molekülü genel olarak iyi tolere edilen bir ajan olup; en sık bildirilen advers etkiler gastrointestinal semptomlar (konstipasyon, diyare, bulantı, kusma) ile sınırlıdır. Bununla birlikte anemi, hipokalemi, baş ağrısı, artralji, periferik ödem ve renal fonksiyon bozuklukları gibi yan etkiler de gözlemlenmiştir (Friedman ve ark., 2006). Güncel veriler, daptomisine karşı direnç gelişiminin oldukça düşük düzeyde olduğunu göstermektedir. Gelişen direnç mekanizmaları çoğunlukla hücre zarı ile ilgili yapısal değişiklikleri içermekte olup, *rpoB*, *rpoC*, *yycG* ve *mprF* gibi genlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir (Friedman ve ark., 2006).

Son yıllarda DAP molekülünün elektrokimyasal tayinine yönelik çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, yüksek duyarlılık ve seçicilik sunan sensör sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Örneğin, Rabiee ve arkadaşları (2020), elektro-membran ekstraksiyonu ile sürekli döngülü voltametriyi birleştirerek 3,5 ng/mL düzeyinde bir tespit sınırına ulaşmıştır. Özçelikay ve arkadaşları (2020), altın kaplı platin nanopartiküllerle modifiye edilmiş moleküler olarak baskılanmış polimer esaslı bir sensör geliştirerek 0,161 pM algılama limiti rapor etmiştir. Machini ve Oliveira-Brett (2017) ise camı karbon elektrot üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, daptomisinin iki aşamalı ve geri dönüşümsüz bir oksidasyon süreciyle redoks davranışı sergilediğini tespit etmiş ve 0,32 µM düzeyinde bir tespit sınırı bildirmiştir.

Ben Jaballah ve ark. (2022), *Moringa oleifera* bitki özütü kullanarak yeşil sentez yöntemiyle elde ettikleri bakır nanoparçacıklarla (CuNPs) modifiye edilmiş serigrafi baskılı karbon elektrotlar yardımıyla, içme ve mineral sularda daptomisin tespiti için bir sensör geliştirmiştir. Bu çalışmada bildirilen tespit sınırı 0,01 g/L'dir.

Aslan ve arkadaşları (2024) tarafından yürütülen daha güncel bir çalışmada, tek kullanımlık kurşun kalem grafit elektrot kullanılarak daptomisin-DNA etkileşimi voltammetrik, spektrofotometrik ve moleküler kenetleme yöntemleriyle değerlendirilmiş ve 0,032 mg/mL düzeyinde bir tayin limiti elde edilmiştir.

Yapılan en son kaynak araştırmasına göre; Aydogdu Ozdogan ve arkadaşları (2023), DAP molekülü adlı siklik lipopeptid antibiyotiğin çevresel ortamlarda tespiti amacıyla voltammetrik tabanlı yeni bir sensör geliştirmişlerdir. Çalışmada, GC ve çok duvarlı karbon nanotüpler/titanyum dioksit nanoparçacıkları ile modifiye edilmiş GCE (MWCNT/TiO₂/TiO₂/GCE) kullanılarak adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltammetri (AdSDPV) yöntemi uygulanmıştır. Elektrot yüzeyi karakterize edilerek, analitik performans parametreleri optimize edilmiştir. Geliştirilen sensör ile 0.06–5.0 µM aralığında doğrusal yanıt alınmış ve 0.001 µM gibi oldukça düşük bir tayin sınırına ulaşılmıştır. Geliştirilen voltammetrik yöntem, toprak, doğal kaynak suyu ve musluk suyu örneklerine başarılı bir şekilde uygulandığını ifade ettiler.

Literatürlerde ifade edildiği gibi son yıllarda elektrokimyasal analiz teknikleri, özellikle ilaç etken maddelerinin tayininde yüksek duyarlılık, seçicilik ve düşük maliyet avantajları sayesinde önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Wang, 2000; Levent vd., 2011; Levent 2017; Levent ve Önal 2018; Uçar ve Levent 2021; Önal ve Levent 2021; Aslan vd., 2023; Atay vd., 2023; Önal ve Levent 2023; Çağıl vd., 2025). Bu tekniklerin temelini oluşturan elektrot malzemeleri ise analitik performans üzerinde doğrudan belirleyici rol oynamaktadır. BDD elektrotlar, geniş potansiyel penceresi, düşük artık akım gürültüsü, kimyasal kararlılığı ve yüksek oksidatif dayanıklılığı ile elektrokimyasal sensör tasarımında öne çıkan bir elektrot türüdür (Levent 2012; Levent vd., 2014; Altunkynak vd., 2023; Kılıç vd., 2024; Yıldız ve Levent 2024; Kalkan vd., 2025; Aslan ve Levent 2025). Araştırmacılar, BDD elektrotların bu özelliklerinden yararlanarak, özellikle elektroaktif bileşiklerin analizi için ideal bir voltammetrik yöntemler geliştirmişlerdir. Bu nedenle, BDD tabanlı elektrotlar hem çevre analizleri hem de farmasötik uygulamalar açısından oldukça cazip hale gelmiştir. Yukarıda ifade edildiği gibi DAP, gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği ile dikkat çeken ve klinik kullanımı giderek artan bir siklik lipopeptid antibiyotiktir. Hücre membranında kalsiyuma bağımlı por oluşumunu tetikleyerek bakterisidal etki göstermektedir. Ancak yaygın kullanımı, hem terapötik dozun izlenmesi hem de çevresel kalıntıların belirlenmesi açısından güvenilir analiz yöntemlerine olan ihtiyacı artırmaktadır. DAP'ın voltammetrik olarak

tayini, hem hızlı ve duyarlı analiz imkânı sağlaması hem de maliyet etkinliği nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bununla birlikte, literatürde yapılan en güncel taramalara göre, DAP molekülünün elektrokimyasal davranışlarının doğrudan BDD elektrot kullanılarak incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, çalışmamızın özgünlüğünü pekiştirmekte ve farmasötik analiz alanına yeni bir katkı sunabileceği öngörülmektedir. Bu bağlamda, DAP molekülün BDD elektrot ortamında voltammetrik yöntemle ilk kez incelenmesi, hem ilacın elektrokimyasal özelliklerinin aydınlatılması hem de çevresel veya biyolojik örneklerde güvenilir tayin yöntemlerinin geliştirilmesi açısından bilimsel açıdan anlamlı bir katkı sunabileceğini umuyoruz.

2. ELEKTROKİMYA

2.1. Elektroanalitik Kimyanın Gelişimi ve Temel İlkeleri

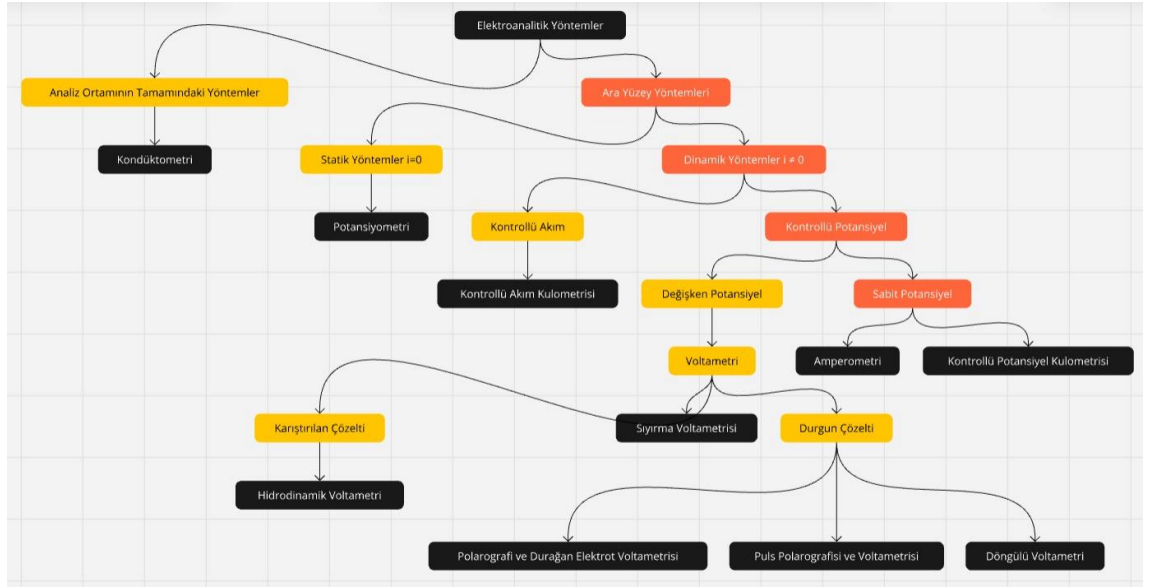
Elektrokimya bilimi, Alessandro Volta tarafından geliştirilen ilk pil ile pratik uygulamalarına başlamış ve bu gelişme, elektrokimyanın tarihsel sürecinde bir dönüm noktası olmuştur. Bu alandaki önemli ilerlemelerden biri de 1922 yılında Çek kimyager Jaroslav Heyrovský tarafından gerçekleştirilen polarografi tekniğidir. Heyrovský'nin geliştirdiği bu yöntem, damlayan cıva elektrodu kullanarak elektrokimyasal türlerin analizi için modern voltametrik tekniklerin temelini oluşturmuş, kendisine 1959 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandırmıştır. Bu gelişme aynı zamanda analitik kimyada klasik yöntemlerden enstrümantal tekniklere geçişin başlangıcını simgeler niteliktedir.

20. yüzyıl boyunca elektroanalitik kimya, bilimsel bir disiplin olarak önemli bir olgunluk düzeyine ulaşmış; özellikle son 50 yılda mikroelettronik ve bilgisayar teknolojisindeki ilerlemelerle birlikte yeni analiz yöntemleri geliştirilmiş ve bu yöntemlere uygun cihazlar tasarlanarak üretilmiştir. Ayrıca, bu tekniklerin altında yatan elektroanalitik süreçler, güçlü teorik ve matematiksel temellerle desteklenmiştir (Lubert & Kalcher, 2010; Bard & Zoski, 2000).

Elektroanalitik teknikler, elektriksel büyüklükler ile kimyasal sistemler arasındaki ilişkiyi esas alır. Özellikle akım, potansiyel ve yük gibi parametrelerin, kimyasal bileşenlerle olan etkileşimlerinin nicel olarak belirlenmesi bu alandaki temel yaklaşımlardandır. Bu tekniklerin başlıca avantajları arasında yüksek duyarlılık, düşük tayin limitleri, geniş bir analit yelpazesi için uygunluk, düşük numune ve çözücü gereksinimi, minimal matris etkisi, düşük maliyet, taşınabilirlik ve otomasyon ile kolay uyumluluk sayılabilir (Bard ve Faulkner 2000; Brainina, 2001; Farghaly et al., 2014).

Günümüzde, elektroanalitik teknikler temel olarak potansiyel, akım, direnç ve empedans gibi sinyallerin ölçümüne dayanmakta olup, Şekil 2.1'de bu yöntemler genel hatlarıyla özetlenmiştir (Bard & Faulkner, 2000; Wang, 2000). Bu sinyaller, elektroanalitik tekniklerin çeşitli uygulama alanlarında esnek şekilde kullanılabilmesini sağlar. Özellikle elektrokimyasal sensörler, elektrot sistemlerinin ölçümde temel bileşeni olması nedeniyle elektroanalitik kimyanın en yaygın uygulama alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu bağlamda, potansiyometri, amperometri ve voltametri gibi

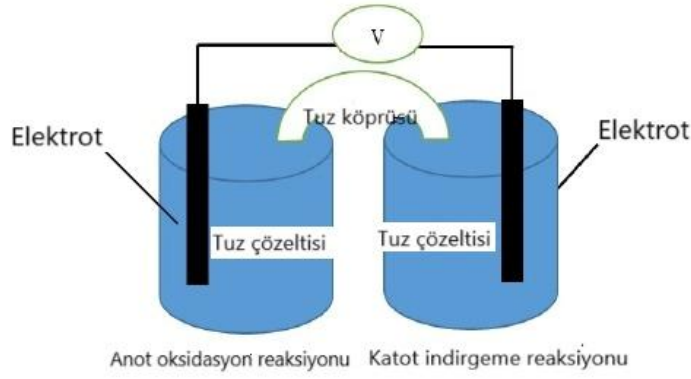
yöntemlerin gelişiminde elektrokimyasal sensörlerin katkısı büyüktür (Brett & Oliveira-Brett, 2011).



Şekil 2.1. Elektroanalitik yöntemlerin yapısı (Wang, 2000)

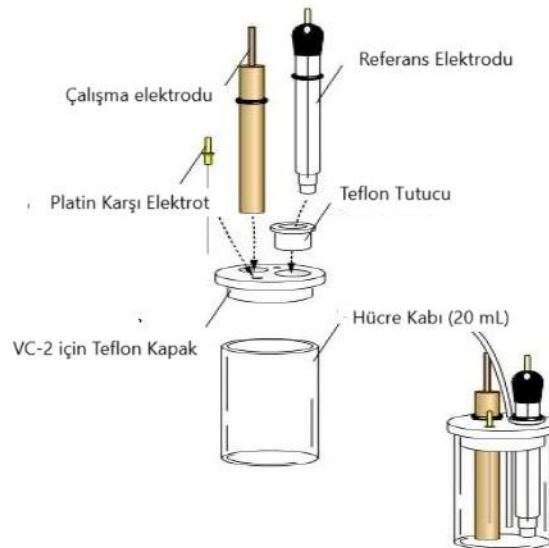
2.2. Elektrokimyasal Hücreler ve Üç Elektrotlu Sistem

Elektrokimyasal hücreler, redoks çiftleri arasındaki dengeyi gözlemleyerek oksidasyon ve indirgenme reaksiyonlarının mekanizmasını incelemek amacıyla tasarlanmıştır. Bu tür hücreler genellikle iki iletken elektrottan oluşmakta ve bu elektrotlar elektrolit çözeltilere daldırılarak sistem tamamlanmaktadır. Elektrotların farklı çözelti fazlarında bulunması, doğrudan kimyasal reaksiyonların engellenmesini ve elektrokimyasal süreçlerin seçici biçimde analiz edilmesini sağlar. Bu bağlamda, fazlar arasında iyonik iletişimi düzenlemek amacıyla sıklıkla tuz köprüleri kullanılmaktadır (Skoog et al., 2013). Şekil 2.2’de, klasik bir iki elektrotlu hücre sistemi şematik olarak sunulmuştur.



Şekil 2.2. Tipik bir iki elektrotlu elektrokimyasal hücre (Bard ve Zoski, 2000)

Voltametrik analizlerde genellikle üç elektrotlu sistem tercih edilir (Şekil 2.3). Bu sistem; çalışma elektrodu, referans elektrodu ve yardımcı elektrottan oluşur. Çalışma elektrodu, redoks reaksiyonunun gerçekleştiği elektrottur ve elektrokimyasal sinyalin temel kaynağını oluşturur. Referans elektrodu ise, sabit bir potansiyel sağlayarak sistemin doğru ve kararlı bir şekilde çalışmasına katkıda bulunur. Bu amaçla genellikle Ag/AgCl veya kalomel elektrotları tercih edilmektedir. Yardımcı elektrot ise, hücre içindeki akımın taşınmasını sağlar; ancak analitik ölçüm açısından doğrudan katkı sunmaz. Bu amaçla genellikle platin tel ya da grafit çubuk gibi inert materyaller kullanılır (Bard & Zoski, 2000).



Şekil 2.3. Voltametrik gözlemler için bir hücrenin bu şematik diyagramında, çalışma elektrodu, referans elektrodu ve karşı elektrot, hücre kapağındaki açıklıklar aracılığıyla yerleştirilir (Bard ve Zoski, 2000)

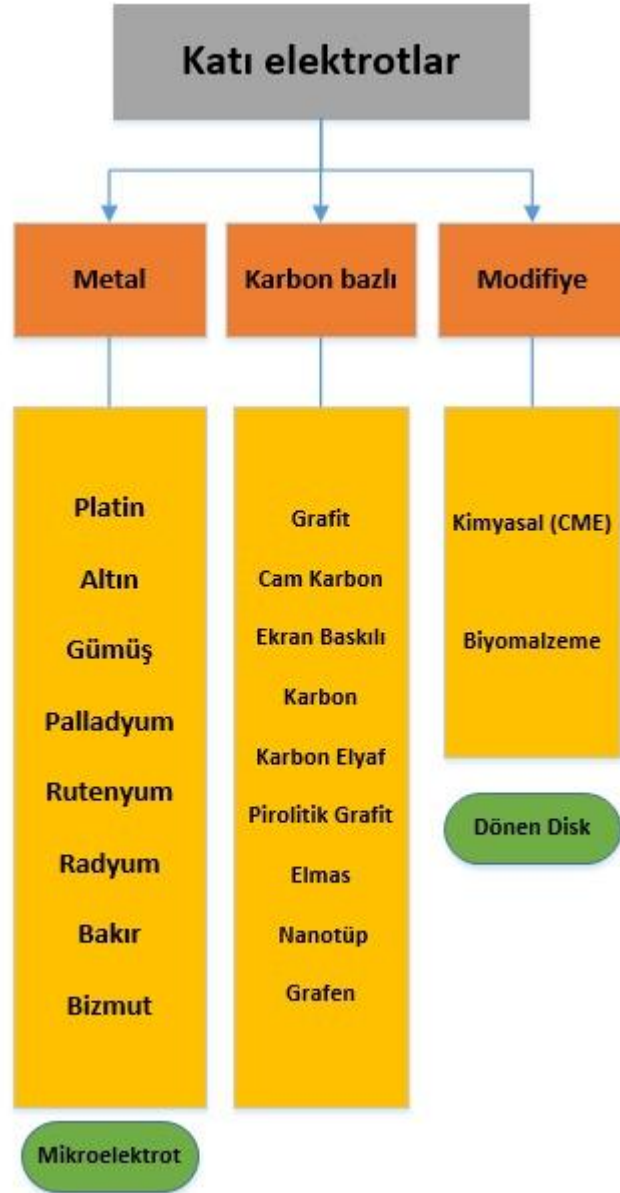
2.3. Çalışma Elektrotları: Türleri ve Özellikleri

Voltametrik analizlerde kullanılan çalışma elektrotları, analitik performans üzerinde doğrudan etkili olan en önemli bileşenlerden biridir. Uygun elektrot materyalinin seçimi; hedef analitin redoks davranışı, arka plan akımı, potansiyel pencere genişliği, yüzeyin yeniden üretilebilirliği, mekanik dayanıklılık, maliyet, toksisite ve uygulama alanı gibi birçok parametreye bağlıdır (Özkan, Kauffmann & Zuman, 2015).

Voltametrik tekniklerin tarihçesinde ilk kullanılan elektrot, damlayan cıva elektrodu olmuştur. Heyrovský'nin geliştirdiği bu sistem, sürekli yenilenen yüzeyi sayesinde yüzeyde adsorpsiyon kaynaklı kirlenmeleri azaltarak yüksek tekrarlanabilirlik sağlamıştır. Ayrıca, cıvanın sunduğu geniş negatif potansiyel aralığı, indirgenebilir türlerin analizine olanak sağlamıştır (Heyrovský, 2011; Zuman, 2011).

Ancak yalnızca indirgenebilir değil, oksidatif veya hem oksidatif hem indirgenebilir özellik gösteren türlerin de analiz edilebilmesi için farklı elektrot materyallerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu gereksinim, voltametri kavramının literatürde ilk kez kullanılmasına neden olmuş ve özellikle katı elektrotlar ön plana çıkmıştır. Katı elektrotlar, yüzey hazırlama açısından bazı zorluklar barındırsa da; yüksek mekanik dayanıklılık, uzun ömür ve kolay kullanım gibi avantajlar sunar. Bu yönleriyle farmasötik, biyolojik ve çevresel analizlerde geniş kullanım alanı bulmuşlardır (Uslu & Özkan, 2007a; Kalcher et al., 2009; Svancara et al., 2009; Cavalheiro et al., 2012).

Şekil 2.4'te günümüzde yaygın olarak kullanılan bazı katı elektrot türleri gösterilmektedir. Bu elektrotlar sabit, döner veya titreşimli olabilir; tel, plaka ya da disk formunda tasarlanabilirler. Altın, platin, bizmut, paladyum ve bakır gibi çeşitli metal elektrotlar spesifik uygulamalarda tercih edilmektedir. Bununla birlikte, karbon bazlı elektrotlar (grafit, CP, CF, CNT, BDD, GC, PG, Gr vb.) sahip oldukları geniş potansiyel aralığı, düşük arka plan akımı, kimyasal inertlik ve düşük maliyet gibi özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.4. Halen kullanımda olan bazı katı elektrot örnekleri (Uslu ve Özkan, 2007a)

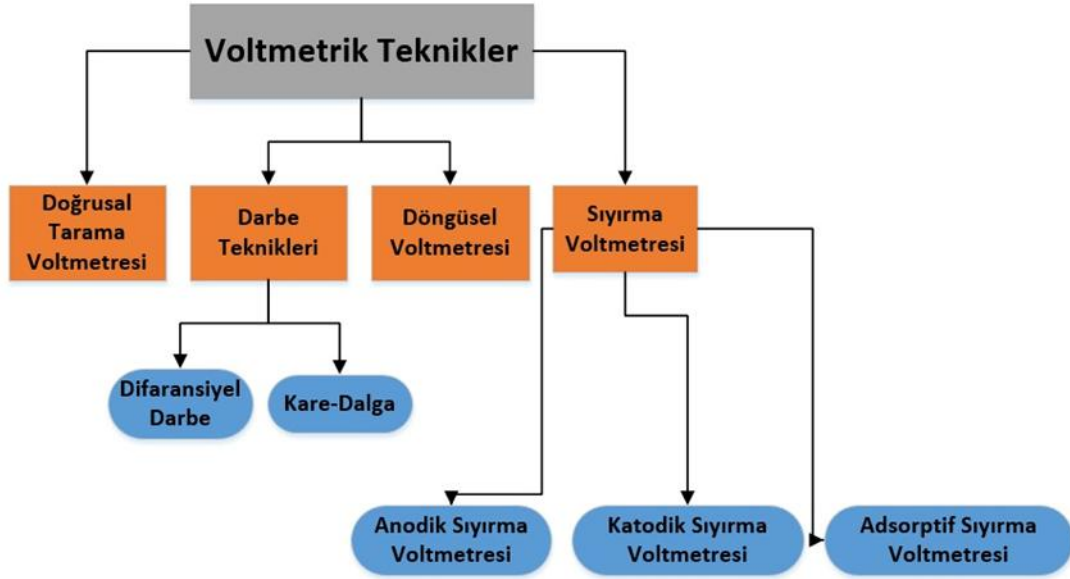
1990'lı yıllarda geliştirilen serigrafi baskılı elektrotlar, tek kullanımlık elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Öte yandan, 1970'lerde tanıtilen kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar, yüksek seçicilik ve duyarlılık gerektiren uygulamalarda önemli avantajlar sunmuştur (Diaz-Ballote et al., 2007; Uslu & Özkan, 2007a; Özkan et al., 2015; Bard & Zoski, 2000).

Bazı analitlerin, uygun elektrokimyasal koşullar ve çeşitli yüzey modifikasyonlarına rağmen elektroaktif özellik göstermediği literatürde rapor edilmiştir. Bu durum, geleneksel elektrot malzemeleriyle yapılan analizlerin etkinliğini

sınırlayabilmektedir. Bu tür kısıtlamaların aşılması amacıyla, yüzey modifikasyonu gerektirmeyen yeni nesil elektrotlara yönelik araştırmalar son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Bu çerçevede BDD elektrotlar; geniş potansiyel penceresi, düşük arka plan akımı, kimyasal inertlik ve yüksek mekanik dayanıklılık gibi üstün özellikleri sayesinde dikkat çekmektedir. BDD elektrotlar, bu özellikleriyle analitik kimya, biyoteknoloji, farmasötik bileşikler, malzeme bilimi ve çevresel analizler gibi farklı alanlarda yaygın olarak değerlendirilmektedir (Levent 2012;Levent vd., 2014; Altunkynak vd., 2023; Kılıç vd., 2024;Yıldız ve Levent 2024;Kalkan vd., 2025; Aslan ve Levent 2025Lee & Pickett, 2004; Luong et al., 2009; Cobb et al., 2018; Kondo, 2022).

2.4. Voltametrik Teknikler

Voltametrik tekniklerin genel sınıflandırması Şekil 2.5'te sunulmakta olup, bu çalışmada kullanılan başlıca yöntemlere bu bölümde özetle yer verilmiştir (Fogg ve Wang, 1999; Bard ve Zoski, 2000; Özkan, Uslu ve Aboul-Enein, 2003; Özkan, 2009; Uslu ve Özkan, 2011; Özkan, Kauffmann ve Zuman, 2015). "Voltametri" terimi, bir elektrokimyasal hücrede uygulanan potansiyelin zamana bağlı olarak değiştirilmesi sonucunda ölçülen akıma dayanan elektroanalitik yöntemleri kapsamaktadır (Şekil 2.6). Bu teknikler, analiz edilen türün redoks özelliklerine bağlı olarak hem nitel hem de nicel bilgi elde edilmesine olanak sağlar. Uygulamada, çalışma elektrodunun belirli bir potansiyel aralığında kontrollü biçimde polarize edilmesiyle elektrot reaksiyonları başlatılır; oluşan akım sinyali ise sistemdeki elektrokimyasal olayların karakterizasyonu için temel veri niteliği taşır. Amperometrik yaklaşımlar, sabit bir potansiyel altında sistemden geçen akımın zamanla değişiminin gözlenmesine dayanır ve analit konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak değişen bu akım, sıklıkla seçici algılama sistemlerinde kullanılmaktadır. Voltametrik yöntemler, oksidasyon ve indirgenme mekanizmalarının incelenmesi, yüzey adsorpsiyon süreçlerinin araştırılması ve kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlarda elektron transferinin aydınlatılması gibi temel çalışmalarda geniş uygulama alanına sahiptir. Bu yönüyle voltametri, yalnızca analitik kimya alanında değil; aynı zamanda inorganik, fiziksel ve biyokimya disiplinlerinde de sıklıkla kullanılmaktadır (Skoog ve ark., 2013).



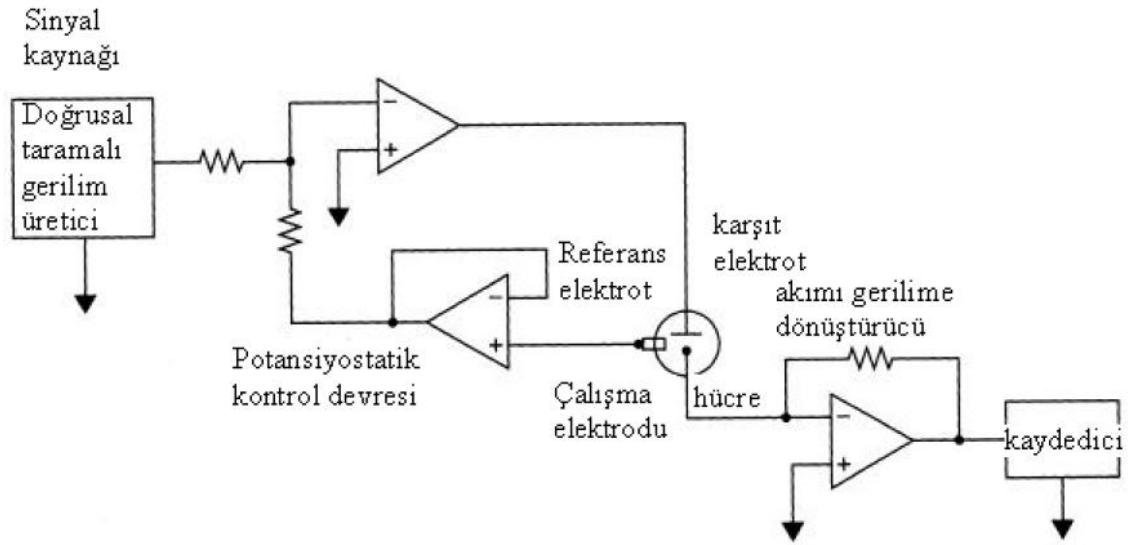
Şekil 2.5. Tipik voltametrik tekniklerin sınıflandırması (Skoog ve ark., 2013)

Voltametrik teknikler, çok sayıda analitik avantajı bünyesinde barındırmaları sayesinde hem inorganik hem de organik türlerin tayininde yaygın biçimde tercih edilmektedir. Bu avantajlar arasında geniş ve doğrusal bir konsantrasyon aralığında yüksek hassasiyet sunmaları, farklı çözücü ve destek elektrolitlerle uyumlu olmaları, geniş sıcaklık aralıklarında çalışabilmeleri, saniyeler düzeyinde kısa analiz süreleri, çoklu analitlerin eşzamanlı tayini ve kinetik-mekanistik parametrelerin belirlenebilmesi sayılabilir. Ayrıca, voltametrik yöntemlerin güçlü kuramsal temellere dayanan hipotezlerle desteklenmesi, bu tekniklerin analitik güvenilirliğini ve bilimsel geçerliliğini artırmaktadır.

Voltametrik tekniklerin uygulama potansiyeli oldukça geniştir. Bu teknikler, elektrokimyasal olayların temel prensiplerinin anlaşılmasına katkı sağlarken aşağıda belirtilen alanlarda önemli rol oynamaktadır:

- **Korozyon bilimi:** Malzeme yüzeylerinde gerçekleşen ardışık elektrokimyasal reaksiyonların analizinde voltametrik teknikler, korozyon mekanizmalarının anlaşılmasını sağlamaktadır.
- **Kimya endüstrisi:** Elektrot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonlara dayalı üretim süreçlerinin optimizasyonunda elektrokimyasal prensipler kullanılmaktadır. Örneğin, alüminyum, klor ve sodyum hidroksit gibi kimyasalların üretiminde elektrokimyasal yöntemlerden yararlanılmaktadır.

- **Enerji depolama sistemleri:** Lityum iyon piller gibi yüksek enerji yoğunluklu sistemlerin geliştirilmesinde voltametri, redoks süreçlerinin detaylı şekilde incelenmesine olanak tanıyan temel bir araçtır (Protti, 2001).
- **İz düzeyinde tayinler:** Voltametri, $\mu\text{g/L}$ ve daha düşük seviyelerde elektrokimyasal olarak redüklenebilir ya da oksitlenebilir türlerin kantitatif analizinde yaygın olarak kullanılmakta; ağır metallerin ve çeşitli organik bileşiklerin çevresel ve farmasötik matrislerdeki tayininde etkili olmaktadır.



Şekil 2.6. Üç elektrotlu hücre: Çalışma, referans ve karşıt elektrot (Skoog ve ark., 2013)

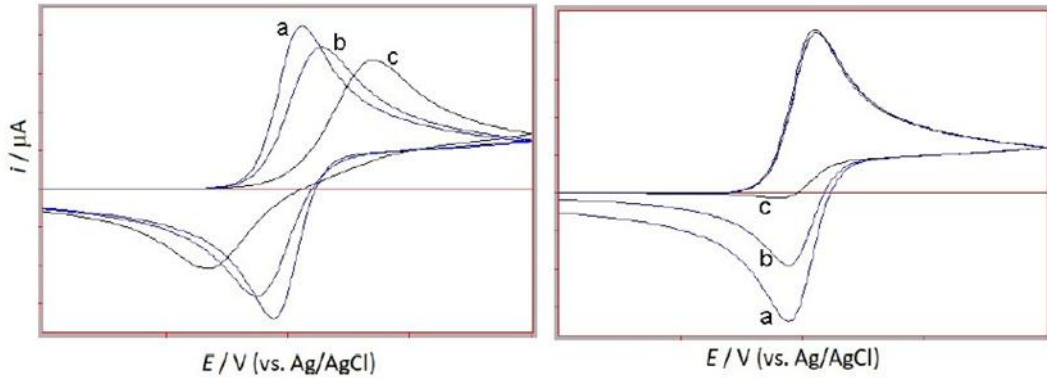
2.4.1. Döngüsel voltametri

Elektroanalitik kimyada en yaygın kullanılan tekniklerden biri olan döngüsel voltametri (CV), özellikle organik bileşiklerin elektrokimyasal davranışlarının ön değerlendirilmesinde temel yöntemlerden biri olarak kullanılmaktadır. CV yöntemi, karmaşık redoks mekanizmalarının, ara türlerin oluşumu ve reaksiyonlarının, ayrıca ürünlerin stabilitelerinin detaylı biçimde incelenmesine olanak sağlar. Ancak, yöntemin duyarlılığının görece düşük olması ($\sim 10^{-5}$ M) nedeniyle kantitatif analizlerde sınırlı kullanım alanı bulmaktadır (Wang, 2000; Özkan, 2011).

CV tekniğinin uygulamasında, çalışma elektroduna uygulanan potansiyel, önceden belirlenen bir tarama hızı ile bir sınır değere kadar değiştirilir ve ardından ters yönde geri döndürülür. Elde edilen akım-potansiyel grafiği "döngüsel voltamogram"

olarak adlandırılır. Bu işlem birkaç döngü halinde tekrarlandığında tekrarlayan voltamogramlar elde edilir (Bard ve Zoski, 2000).

Döngüsel voltamogramlarda, anodik ve katodik pik potansiyelleri (E_{pa} , E_{pc}) ile bu potansiyellerdeki akımlar (i_{pa} , i_{pc}) reaksiyonun tersinirliği hakkında bilgi verir. Örneğin, 25 °C'de n elektron içeren tersinir bir redoks reaksiyonu için ΔE_p ($E_{pa} - E_{pc}$) yaklaşık olarak $0,0592/n$ V değerindedir. Şekil 2.7'de görüldüğü üzere, tersinirliğin azalması durumunda pikler arasındaki potansiyel farkı artar ve geri dönüşümsüz sistemlerde katodik ya da anodik pik tamamen kaybolabilir (Skoog ve ark., 2013).



Şekil 2.7. CV ile tespit edilen elektrokimyasal tepkime türleri: (a) Geri dönüşümlü, (b) yarı geri dönüşümlü, (c) geri dönüşümsüz (Skoog ve ark., 2013)

2.4.2. Diferansiyel puls voltametrisi

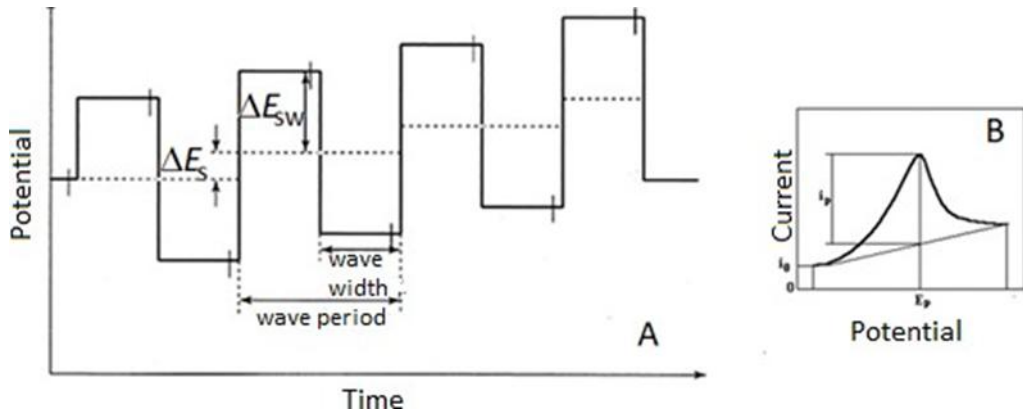
Diferansiyel darbe voltametrisi (DDV), analitik kimyada yaygın olarak kullanılan, yüksek duyarlılığa sahip bir voltametrik tekniktir. Bu yöntem, özellikle düşük konsantrasyonlardaki elektrokimyasal olarak aktif türlerin kantitatif analizinde tercih edilir. DDV, sıyırma voltametrisi ile birlikte uygulandığında, tespit sınırlarını 10^{-9} M düzeylerine kadar indirebilen güçlü bir tekniktir (Wang, 2000). Bu teknikte, çalışma elektroduna doğrusal olarak artan bir potansiyel üzerine belirli genlikte kısa süreli darbe potansiyelleri uygulanır. Her darbe sırasında, akım hem darbeden hemen önce hem de hemen sonra ölçülür ve bu iki değer arasındaki fark hesaplanarak diferansiyel akım elde edilir. Elde edilen akım-potansiyel eğrisi, yüksek çözünürlüklü ve keskin pikler içerdiğinden, analitlerin seçici tayinine olanak tanır. Bu özellikleri sayesinde DDV,

çevresel, farmasötik ve biyolojik örneklerde iz düzeyde madde tayini için oldukça etkili bir analiz yöntemidir (Bard & Faulkner, 2001; Skoog ve diğ., 2013).

2.4.3. Kare dalga voltametrisi

Artan analitik hassasiyet ve hız gereksinimleri doğrultusunda geliştirilen darbe temelli voltametrik tekniklerden biri olan Kare Dalga Voltametrisi (Square Wave Voltammetry – SWV), yüksek sinyal-arka plan oranı ve hızlı veri elde etme kapasitesiyle öne çıkmaktadır (Şekil 2.8). Bu yöntemde, belirli zaman aralıklarında çalışma elektroduna simetrik kare dalga biçiminde potansiyel darbeleri uygulanır ve sistemin verdiği akım tepkisi örneklenerek değerlendirilir.

SWV'nin en dikkat çekici avantajlarından biri, yeterince hızlı redüksiyon süreçlerinde çözeltideki çözünmüş oksijenin uzaklaştırılmasının çoğu durumda gerekmemesi olup, bu özellik analiz süresini önemli ölçüde azaltır (Fogg ve Wang, 1999). Uygulamada en yaygın kullanılan versiyonu Osteryoung kare dalga voltametrisidir ve bu teknik, 10^{-7} – 10^{-8} M düzeyine kadar uzanan yüksek hassasiyette tayinler yapılmasına olanak tanımaktadır (Osteryoung, Kalousek ve Barker).



Şekil 2.8. SWV için potansiyel dalga formu (A) ve elde edilen akım yanıtı (B) (Skoog ve ark., 2013)

2.4.4. Sıyırma voltametrisi

Sıyırma voltametrisi, elektroanalitik teknikler arasında en düşük tayin sınırlarına ulaşabilen yöntemlerden biri olup, 10^{-9} M ve altındaki konsantrasyonlardaki türlerin analizinde etkili bir araçtır. Yüksek duyarlılığı ve seçiciliğinin yanı sıra, minimal örnek

hazırlığı gereksinimi ile analitik kimyada geniş uygulama alanı bulmaktadır. Sıyırma voltametrisi, üç temel varyanta ayrılır:

- **Anodik Sıyırma Voltametrisi (ASV)**
- **Katodik Sıyırma Voltametrisi (CSV)**
- **Adsorptif Sıyırma Voltametrisi (AdSV)**

Tüm bu teknikler, iki aşamalı ortak bir prensibe dayanmaktadır. İlk aşama, analitin elektrot yüzeyine ya da içine ön biriktirme yoluyla yoğunlaştırılmasıdır. Bu işlem, belirli bir potansiyelde belirli bir süre boyunca gerçekleştirilir. Konsantrasyonu artırmak amacıyla çözeltinin karıştırılması veya elektrotun döndürülmesi sağlanabilir. İkinci aşama ise, biriktirilen türlerin uygun bir potansiyel tarama yöntemi ile elektrot yüzeyinden sıyrılarak analitik sinyale dönüştürülmesidir. Tarama için doğrusal tarama, diferansiyel darbe, kare dalga ya da merdiven dalga biçimindeki potansiyel profilleri kullanılabilir. Darbe voltametrik tekniklerden DPV SWV, şarj akımından kaynaklanan gürültüyü minimize edebilmeleri nedeniyle tercih edilmektedir. Bu noktada, SWV yöntemi DDV'ye kıyasla daha yüksek tarama hızları ve daha iyi sinyal-gürültü oranı sunarak tespit sınırlarını daha da düşürmektedir (Kalvoda, 1994; Zuhri ve Voelter, 1998; Fogg ve Wang, 1999; Özkan, 2009; Skoog ve ark., 2013).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kimyasallar ve Çözeltiler

3.1.1. Kimyasallar

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalarda, analitik saflıkta ve yüksek kalite standartlarına sahip kimyasal maddeler tercih edilmiştir. Ana analit olarak kullanılan DAP, Seattle Genetics, Inc. (ABD) firmasından sağlanmıştır. Çözücü ve tampon çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan kimyasallar arasında asetik asit (%100, w/v), hidroklorik asit (%37, w/v), fosforik asit (%85, w/v), borik asit, sodyum hidroksit (NaOH), sülfürik asit (H₂SO₄), perklorik asit (HClO₄) ve nitrik asit (HNO₃) yer almakta olup, bu reaktiflerin tamamı Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından temin edilmiştir.

Ayrıca, fosfat tampon sistemlerinin hazırlanmasında kullanılan disodyum hidrojen fosfat heptahidrat (Na₂HPO₄·7H₂O) da aynı firma tarafından sağlanmıştır. Tüm kimyasallar, ilave saflaştırma işlemi uygulanmaksızın, tedarikçi firmanın önerdiği koşullara uygun şekilde saklanmış ve deneylerde doğrudan kullanılmıştır.

3.1.1.1. Destekleyici elektrolitlerin hazırlanması

Elektrokimyasal ölçümlerde destekleyici elektrolit olarak çeşitli tampon çözeltileri kullanılmıştır. Bu kapsamda, Britton-Robinson (BR) tamponu (0,04 M, pH 2,0–12,0 aralığında), fosfat tamponu (PB, 0,1 M; pH 2,5, 7,4 ve 12), asetat tamponu (ABS, 0,1 M, pH 4,7) ve 0.5 M H₂SO₄ çözeltileri kullanılmıştır. Tüm çözeltiler, Milli-Q (Millipore, ABD) marka saf su arıtma sistemi kullanılarak elde edilen ultra saf su ile hazırlanmış ve Pyrex® cam şişeler içerisinde buzdolabında uygun sıcaklık koşullarında saklanmıştır.

BR tampon çözeltisi, her biri 0,04 M derişime sahip borik asit (H₃BO₃), fosforik asit (H₃PO₄) ve asetik asit (CH₃COOH) bileşenlerinin karıştırılmasıyla hazırlanmış; tamponun istenilen pH değerine ayarlanması amacıyla çözeltiliye kontrollü olarak 1 M sodyum hidroksit çözeltisi eklenmiştir.

Asetat tamponu, 0,1 M asetik asit çözeltisine belirli miktarda 1 M NaOH ilavesiyle hazırlanmış ve pH değeri istenilen seviyeye titrasyon yöntemiyle ayarlanmıştır.

3.2. Cihaz

Bu tez çalışmasında yürütülen tüm elektrokimyasal ölçümler, bilgisayar kontrollü Autolab PGSTAT 128N model potansiyostat (Metrohm, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cihazın yönetimi ve veri işleme işlemleri, NOVA 2.1.8 yazılımı aracılığıyla sağlanmış; böylece potansiyel uygulamaları ile akım yanıtlarının hassas ve tekrarlanabilir şekilde kontrolü mümkün olmuştur. Deneysel ölçümler için üç elektrotlu hücre sistemine sahip BASi marka hücre ünitesi tercih edilmiştir.

Elektrokimyasal hücre sisteminde;

- Çalışma elektrodu olarak, 3 mm çapında diske sahip, 1000 ppm BDD elektrot kullanılmıştır.
- Yardımcı elektrot olarak yüksek iletkenliğe sahip platin tel (Pt, BASi) seçilmiştir.
- Referans elektrot olarak ise sabit potansiyel sağlayan Ag/AgCl (BASi) elektrot kullanılmıştır.

Kullanılan destekleyici elektrolit çözeltilerinin pH ayarlamaları, Thermo Scientific Orion 3-Star model pH-metre ile yüksek hassasiyetle yapılmıştır.

Numune hazırlama ve analiz süreçlerinde çeşitli laboratuvar ekipmanları kullanılmıştır:

- Tartım işlemleri için Precisa XB 220A model analitik terazi,
- Çözelti hazırlama ve homojenizasyon işlemleri için Isolab marka ultrasonik banyo ve IKA MS 3 basic model vorteks cihazı,
- Hacimsel ölçüm işlemleri için Pyrex® otomatik mikropipetler,
- Santrifügasyon işlemleri için ise Thermo Scientific Heraeus Labofuge 200 model santrifüj cihazı kullanılmıştır.

Bu tezde kullanılan elektrokimyasal analiz sistemi ve üç elektrotlu hücre sistemine ilişkin şematik temsil, Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Elektrokimyasal analiz cihazı (A) ve üç elektrotlu hücre ünitesi (B)

3.3. Daptomosin için Standart Çözeltilerin ve Aparatların Hazırlanması

3.3.1. Daptomosin solüsyonlarının hazırlanması

Bu tez çalışmasında kullanılan standart DAP, Seattle Genetics, Inc. (ABD) firmasından temin edilmiş olup, herhangi bir ek saflaştırma işlemine tabi tutulmaksızın doğrudan kullanılmıştır. Analizlerde kullanılan tampon çözeltileri ve asidik ortamlar, Millipore Milli-Q sisteminden elde edilen ultra saf su ile hazırlanmıştır. Hazırlanan tampon çözeltileri aşağıda sunulmuştur:

- Britton-Robinson (BR) tamponu: 0,04 M konsantrasyonunda, pH aralığı 2–12
- Asetat tamponu (ABS): 0,1 M konsantrasyonunda, pH 4,7
- Fosfat tamponu (PB): 0,1 M konsantrasyonunda, pH 2,5; 7,4 ve 12,0

Ayrıca, analizlerde kullanılmak üzere hazırlanan asidik çözeltiler şunlardır:

- Sülfürik asit (H_2SO_4): 0,5 M
- Perklorik asit (HClO_4): 0,1 M
- Nitrik asit (HNO_3): 0,1 M

Tüm çözeltiler hazırlandıktan sonra, stabilitelerinin korunması amacıyla +4 °C’de buzdolabında saklanmıştır.

3.3.2. Voltametrik yöntem

Tez çalışmasında kullanılan BDD yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi ve tekrarlanabilir elektrokimyasal ölçümler elde edilmesi amacıyla, deneylere başlanmadan önce elektrot yüzeyine temizlik ve aktivasyon işlemleri uygulanmıştır. İlk olarak, elektrot %50 (v/v) etanol içeren çözelti içerisinde 10 dakika süreyle ultrasonik banyoda bekletilerek yüzeydeki organik kalıntıların uzaklaştırılması sağlanmıştır. Ardından, elektrot 0.5 M H_2SO_4 çözeltisinde sırasıyla +1.8 V potansiyelde 180 saniye anodik (A-BDD), ardından –1.8 V potansiyelde 180 saniye katodik (K-BDD) yönde elektrokimyasal aktivasyon işlemine tabi tutularak yüzey yeniden işlevselleştirilmiştir. Bu işlem, elektrot yüzeyinin temizlenmesini ve aktif hale getirilmesini sağlayarak duyarlı analizlerin gerçekleştirilmesine olanak tanımıştır.

Analiz öncesi her yeni ölçüm serisinde, yukarıdaki deney protokolü uygulandıktan sonar ölçümler arasında, BDD 0.5 M sülfürik asit ortamında +1.8 V (60 s)

vyae -1.8 V (60 s) potansiyellerinde kısa süreli elektrokimyasal ön işlemler gerçekleştirilmiştir. Bu ön işle sayesinde, DAP molekülünün elektrot yüzeyinde tutarlı ve tekrarlanabilir voltametrik sinyaller üretmesi sağlanmıştır.

Bu kapsamda, DAP molekülünün elektrokimyasal özelliklerinin sistematik şekilde araştırılması ve kantitatif tayinine yönelik güvenilir bir voltametrik yöntem geliştirilmesi amacıyla aşağıda özetlenen çok aşamalı optimizasyon çalışmaları yürütülmüştür:

1. **Destekleyici elektrolit ve pH optimizasyonu:** DAP için en uygun analiz koşullarının belirlenmesi amacıyla çeşitli tampon sistemleri (asetat, fosfat, sülfrik asit vb.) ve farklı pH aralıklarında sistematik karşılaştırmalar yapılmıştır.
2. **Ön karakterizasyon CV çalışmaları:** Optimum tampon sistemi ve pH değeri belirlendikten sonra, BDD elektrot yüzeyinde DAP'nin redoks davranışını anlamaya yönelik olarak çoklu CV analizleri gerçekleştirilmiştir. Farklı tarama hızlarında alınan voltamogramlar ile elektron transfer mekanizması detaylı olarak incelenmiştir.
3. **Biriktirme koşullarının optimize edilmesi:** Analit birikiminin en verimli şekilde sağlanması amacıyla, biriktirme potansiyeli (0.0 V – 0.6 V) ve biriktirme süresi (0–180 saniye) sistematik olarak değiştirilmiş ve optimum ön biriktirme koşulları belirlenmiştir.
4. **SWV parametre optimizasyonu:** SWV tekniği için adım potansiyeli (step potential), genlik (amplitude) ve frekans (frequency) gibi deneysel parametreler optimize edilerek maksimum sinyal yüksekliği ve çözünürlük elde edilmiştir.
5. **Analitik kalibrasyonun oluşturulması:** Tüm parametrelerin optimize edilmesinin ardından, belirli DAP konsantrasyonlarında ölçümler alınarak, analit-tepki eğrisi oluşturulmuş ve yöntemin doğrusal yanıt aralığı belirlenmiştir.
6. **Gerçek örneklerle uygulama:** Geliştirilen voltametrik yöntemin gerçek matrislerdeki uygulanabilirliğini test etmek amacıyla, model sistem olarak kullanılan insan idrar örneklerinde validasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu sayede, yöntemin biyolojik ve farmasötik analizlerdeki güvenilirliği değerlendirilmiştir.

3.3.3. İdrar numunelerinin analize hazırlanması

Voltametrik yöntemle gerçekleştirilecek analizler öncesinde, sağlıklı ve gönüllü bir bireyden temin edilen idrar örneği, herhangi bir ön arıtma ya da kompleks ön işleme adımı uygulanmaksızın doğrudan analizlerde kullanılmıştır. Bu yaklaşım, geliştirilen yöntemin gerçek örneklerdeki uygulanabilirliğini test etmek amacıyla tercih edilmiştir.

Analitik deneyler için iki ayrı deney tüpü hazırlanmıştır (her biri 10 mL kapasiteli). Bu tüplerden ilki, boş (blank) numune olarak kullanılmış ve içine yalnızca saf idrar örneği konulmuştur. Diğer tüpe ise, belirli bir miktarda saf DAP standardı eklenmiş; ardından sistemin toplam hacmi 5 mL'ye tamamlanacak şekilde aynı bireyden elde edilen idrar örneği ile seyreltilmiştir. Böylece, bir kontrol (matriks) ve bir de standart ekleme yapılmış numune oluşturularak karşılaştırmalı analiz imkânı sağlanmıştır.

Voltametrik ölçümler, bir önceki bölümde (Bölüm 3.3.2) detaylandırılan elektrokimyasal yöntem protokolü çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Analitik değerlendirmelerde, standart ekleme (standard addition) yöntemi kullanılmış ve DAP'a ait voltametrik sinyaller kontrol ve zenginleştirilmiş numuneler arasında karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Bor Katkılı Elmas Elektrot Üzerinde DAP Molekülün Elektrokimyasal Özelliklerinin Araştırılması

DAP molekülünün ön işlem görmüş A-BDD ve K-BDD elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal davranışını incelemek amacıyla, CV ve SWV tekniklerinden yararlanılmıştır.

4.1.1. DAP molekülünün A-BDD elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal davranışının cv ile incelenmesi

DAP molekülünün elektrokimyasal özellikleri, A-BDD yönünde ön işlem görmüş elektrot kullanılarak, CV tekniğiyle detaylı biçimde araştırılmıştır. Çalışmalarda destekleyici elektrolit olarak 0,5 mol L⁻¹ sülfürik asit kullanılmış ve DAP molekülünün derişimi 4,42 mg L⁻¹ olacak şekilde hazırlanmıştır. Elektrokimyasal ölçümler 0,00 V ile +1,50 V potansiyel aralığında gerçekleştirilmiş; elde edilen voltametrik veriler Şekil 4.1’de sunulmuştur.

100 mV s⁻¹ sabit tarama hızında kaydedilen voltamogramda, yaklaşık +1,05 V civarında belirgin ve geniş bir anodik oksidasyon piki gözlemlenmiştir. Ters (katodik) tarama yönünde ise herhangi bir redüksiyon pikinin saptanamaması, DAP’ın bu koşullar altında elektrokimyasal olarak geri dönüşsüz (irreversibl) bir oksidasyon mekanizması sergilediğini göstermektedir. Ardışık taramalarda anodik pik akımında gözlenen azalma, elektrot yüzeyinde meydana gelen pasivasyon, DAP moleküllerinin yüzeye adsorpsiyonu ya da kontaminasyon gibi faktörlerle ilişkilendirilebilir. Bu durum, elektrot yüzeyindeki değişimlerin voltametrik yanıtların tekrarlanabilirliği üzerinde etkili olabileceğine işaret etmektedir.

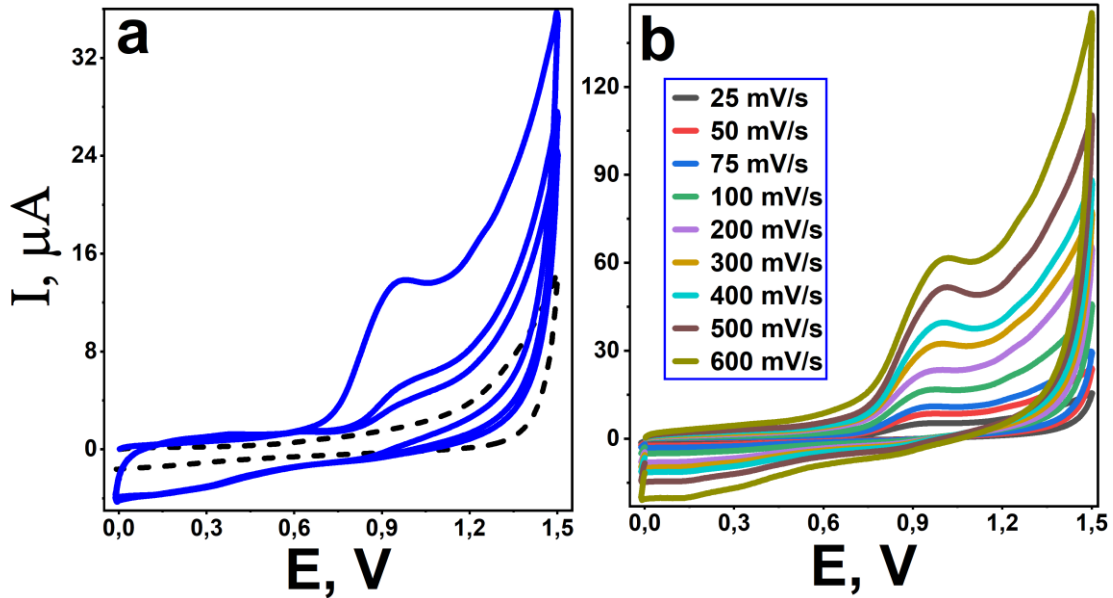
Literatürde, DAP molekülünün elektrokimyasal davranışı, kullanılan elektrot tipi, çözeltinin pH’ı ve destek elektrolit özelliklerine bağlı olarak farklı potansiyellerde ortaya çıkan geri dönüşümsüz oksidatif sinyallerle tanımlanmaktadır. Aslan ve Levent (2023), kurşun kalem grafit elektrot yüzeyinde, 0.5 M H₂SO₄ ortamında +1.05 V civarında belirgin bir geri dönüşümsüz anodik dalga kaydettiklerini ve bu sinyalin çevrim sayısı

arttıkça azaldığını bildirmiştir. Çalışmada, bu elektroanalitik tepkimenin DAP yapısındaki elektroaktif triptofan amino asidine ait olduğu ifade edilmiştir.

Wesley ve Oliveira-Brett (2010), camı karbon elektrot (GC) üzerinde pH 4.0 ortamında yaklaşık +0.84 V civarında geri dönüşümsüz bir voltametrik sinyal gözlemlediklerini ve daha pozitif potansiyellerde zayıf anodik tepkimelerin de mevcut olduğunu raporlamıştır. Rabiee ve arkadaşları (2020) ise, altın elektrot yüzeyinde pH 7.0 koşullarında yaklaşık +0.78 V'da tersinmez bir oksidatif pik elde ettiklerini ve sürekli döngüsel voltametri ile DAP tayininde yüksek hassasiyet sağladıklarını bildirmiştir.

Daha yakın tarihli bir çalışmada, Aydoğdu Özdoğan ve arkadaşları (2025), çok katmanlı karbon nanotüp/TiO₂/TiO₂ ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot (MWCNTs/TiO₂/TiO₂/GCE) kullanarak, pH 7.5 fosfat tamponlu çözeltide yaklaşık +0.83 V'da DAP'a ait geri dönüşümsüz bir anodik pik ve biraz daha pozitif (1.1 V civarında) çok zayıf bir dalga elde etmişlerdir.

Tüm bu literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, DAP molekülü'nün elektrokimyasal davranışının hem elektrot materyaline hem de ortam koşullarına (pH, destek elektrolit vb.) duyarlı olduğu ve farklı sensör sistemlerinde benzer şekilde geri dönüşümsüz oksidatif tepkimeler sergilediği ortaya konulmuştur.



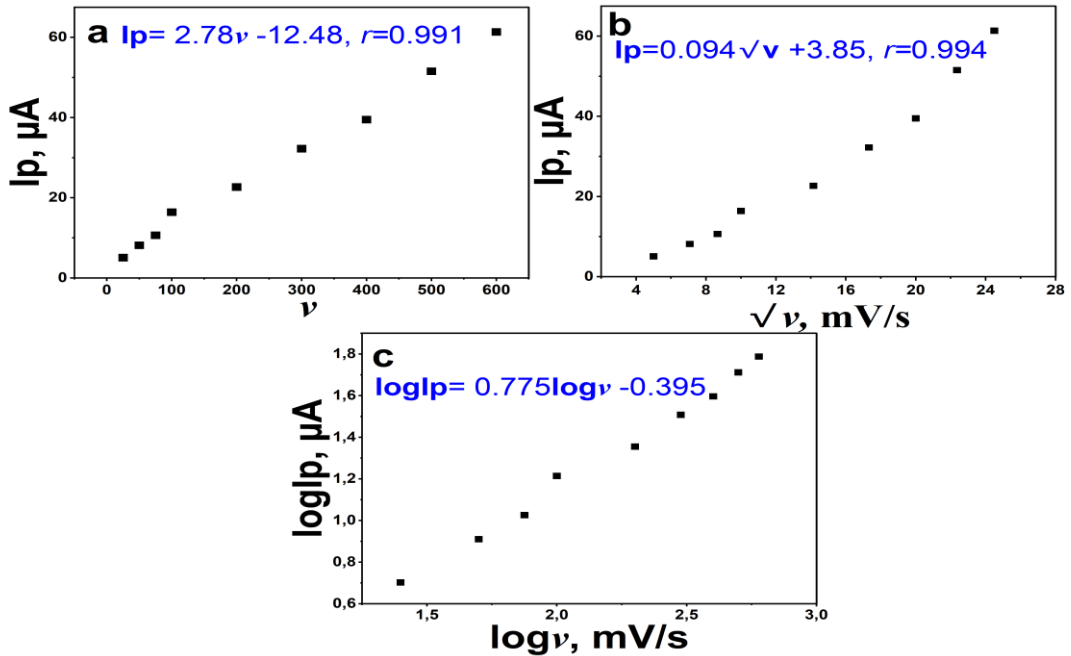
Şekil 4.1. A-BDD elektrot yüzeyinde, 4,42 mg L⁻¹ DAP molekülü çözeltisinin elektrokimyasal davranışı, 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ içeren destekleyici elektrolit ortamında kaydedilen CV eğrileri (a) 100 mV s⁻¹ sabit tarama hızıyla ve (b) farklı potansiyel tarama hızları

Elektrooksidasyon mekanizmasının kinetik doğasını daha iyi anlamak amacıyla, potansiyel tarama hızı 25–600 mV s⁻¹ aralığında sistematik olarak değiştirilmiş ve elde edilen veriler analiz edilmiştir. Artan tarama hızına paralel olarak anodik tepe akımının

da arttığı gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, pik akımı (i_p) ile tarama hızı (v), karekök tarama hızı ($\sqrt{v}$) ve bu değişkenlerin logaritmik dönüşümleri arasında elde edilen regresyon denklemleri aşağıdaki gibidir (Şekil 4.2): $i_p (\mu A) = 2.78 \cdot v (mVs^{-1}) - 12,48$ ($r = 0,991$), $i_p (\mu A) = 0.094 \sqrt{v} (mVs^{-1}) + 3,85$, ($r = 0,994$) ve $\log i_p (\mu A) = 0.775 \cdot \log v (mVs^{-1}) - 0,395$.

Bu yüksek korelasyon katsayıları, deneysel verilerin güvenilirliğini desteklemektedir. Özellikle $\log i_p - \log v$ grafiğinde elde edilen eğim değerinin (0,775) teorik olarak difüzyon kontrollü süreçler için beklenen değerin (0,5) üzerinde olması, DAP molekülünün elektrokimyasal oksidasyonunun adsorpsiyon kontrollü bir mekanizma ile gerçekleştiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu bulgu, DAP moleküllerinin öncelikle elektrot yüzeyine adsorbe olduğunu ve ardından yüzeyde gerçekleşen reaksiyonla oksitlendiğini göstermektedir. Dolayısıyla reaksiyon hızı, moleküllerin yüzeye taşınmasından çok, yüzeydeki adsorpsiyon derecesine bağlıdır.

Sonuç olarak, A-BDD elektrot kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışma, DAP molekülünün elektrokimyasal davranışının hem mekanistik hem de kinetik açıdan derinlemesine anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle adsorpsiyon kontrollü bir oksidasyon mekanizmasının ortaya konması, DAP molekülünün elektrokimyasal tayinine yönelik sensör temelli uygulamalar için önemli bir temel oluşturmaktadır.



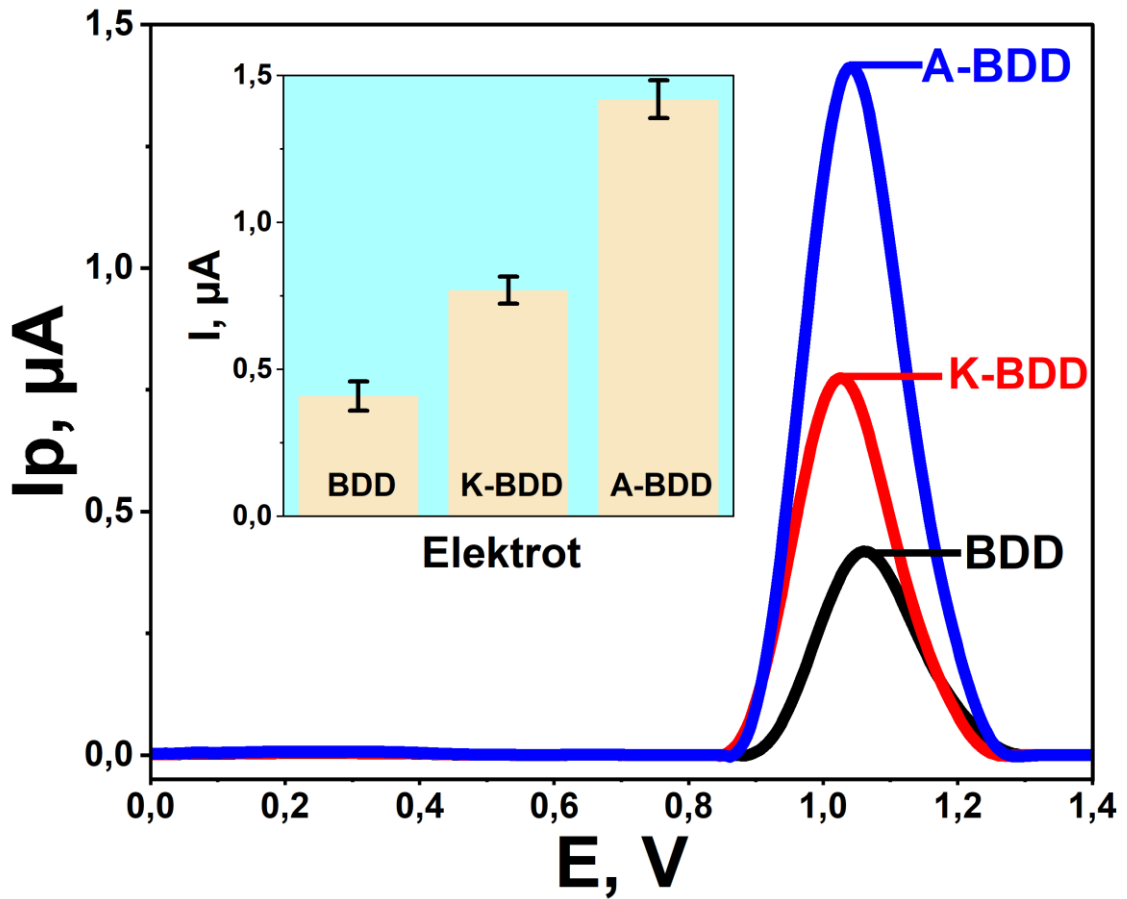
Şekil 4.2. BDD elektrot üzerinde DAP molekülünün anodik pik akımının farklı gerilim tarama hızlarına bağlı olarak değişimine ait eğriler; (a) Anodik pik akımı ile gerilim tarama hızı, (b) anodik pik akımı ile gerilim tarama hızının karesi ve (c) anodik pik akımın logaritması ile anodik pik gerilimin logaritması arasındaki değişim.

4.1.2. DAP molekülünün anodik sinyali üzerinde BDD elektrot aktivasyonu etkisi

DAP molekülünün güvenilir ve tekrarlanabilir şekilde elektrokimyasal olarak tayini için, elektrot yüzeyinin durumu kritik öneme sahiptir. Literatürde, yüzey modifikasyonu yapılmamış yalın BDD elektrotların, özellikle düşük analit konsantrasyonlarında sınırlı hassasiyet ve düşük sinyal tekrarlanabilirliği gösterdiği, ayrıca yüksek analit derişimlerinde yüzeyde oluşan pasivasyon nedeniyle elektrokimyasal performanslarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgular, BDD elektrot yüzeyine uygun bir ön işlem uygulanmasının, elde edilecek analitik sinyalin duyarlılığı ve güvenilirliği açısından gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, çalışmada geliştirilen elektroanalitik yöntem kapsamında, 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ destek elektroliti ortamında, yalın BDD, anodik ön işlem görmüş BDD (A-BDD) ve katodik ön işlem görmüş BDD (K-BDD) elektrotları kullanılarak DAP'ın SWV sinyalleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Deneylerde 1.35 µg/mL konsantrasyonundaki DAP çözeltisi kullanılmış ve ölçümlerde SWV parametreleri sabit tutularak optimize edilmiştir: adım potansiyeli 0,008 V, genlik (amplitüd) 0,04 V, frekans 50 Hz, biriktirme potansiyeli 0,1 V ve biriktirme süresi 30 saniye olarak belirlenmiştir. Elde edilen voltametrik veriler Şekil 4.3'te sunulmaktadır.

Yalın BDD elektrot yüzeyinde gözlenen voltametrik yanıtlar, düşük tepe akımı ve zayıf pik ayrımı ile sınırlı analitik performans sergilemiştir. Katodik ön işlem uygulanmış BDD elektrot, sınırlı düzeyde bir sinyal iyileşmesi sağlamakla birlikte, sinyal gücü ve tepe netliği bakımından yeterli performans göstermemiştir. Buna karşın, anodik ön işlem uygulanmış elektrotla kaydedilen voltamogramda DAP'a ait anodik oksidasyon tepesinin belirgin şekilde arttığı (% 81.22) ve daha keskin bir yapıya sahip olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, anodik polarizasyonun elektrot yüzeyini aktive ederek DAP molekülünün elektron transfer kinetiğini artırdığını ve böylece elektrokimyasal sinyalin güçlenmesine katkı sağladığını göstermektedir.

Tüm bu sonuçlar, A-BDD elektrotun DAP tayini açısından en uygun yüzey hazırlama stratejisini sunduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, çalışmanın sonraki tüm voltametrik deneylerinde, elektrotlara ölçüm öncesinde standart olarak anodik ön işlem uygulanmıştır. Bu işlem protokolü sayesinde elde edilen voltametrik verilerin hem duyarlılığı hem de tekrarlanabilirliği optimize edilmiş oldu.



Şekil 4.3. 1,35 µg/mL konsantrasyonundaki DAP molekülü 0,5 M H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında, farklı yüzey özelliklerine sahip BDD elektrotlar üzerinde kaydedilen SWV eğrileri.

(a) herhangi bir ön işlem uygulanmamış (yaln) BDD elektrot, (b) katodik ön işlemden geçirilmiş K-BDD elektrot ve (c) anodik ön işlemden geçirilmiş A-BDD elektrotlar. Ölçümler, 30 saniyelik biriktirme süresi ve 0,1 V biriktirme potansiyeli altında gerçekleştirilmiştir. SWV parametreleri; 0,008 V adım potansiyeli, 0,04 V genlik (amplitüd) ve 50 Hz frekans olarak ayarlanmıştır. Karşılaştırma amacıyla yalnızca destekleyici elektrolit içeren ortamdan elde edilen sinyal kesikli çizgi ile gösterilmiştir.

4.1.3. A-BDD elektrot üzerinde DAP molekülünün elektrokimyasal davranışının pH ve destek elektrolit ortamına bağlı olarak incelenmesi

DAP molekülünün elektrokimyasal davranışını daha iyi anlamak amacıyla, A-BDD elektrot üzerinde farklı destekleyici elektrolit ortamları ile geniş pH aralıklarında SWV yöntemi kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma kapsamında, DAP molekülünün oksidasyon tepe potansiyeli ve anodik tepe akımı üzerindeki pH ve iyonik

ortam etkisi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Uygulanan voltametrik koşullar sabit tutularak, elde edilen değişimlerin yalnızca elektrolit ortamından kaynaklandığı varsayılmıştır. Çalışmada kullanılan destekleyici elektrolit ortamları şunlardır:

- (a) Britton–Robinson (BR) tamponu (pH 2,0–12,0 aralığında),
- (b) 0,5 mol L⁻¹ sülfürik asit (H₂SO₄),
- (c) fosfat tamponu (PB, pH 2,0, 2,0 ve 7,4),
- (d) asetat tamponu (ABS, pH 4,7).

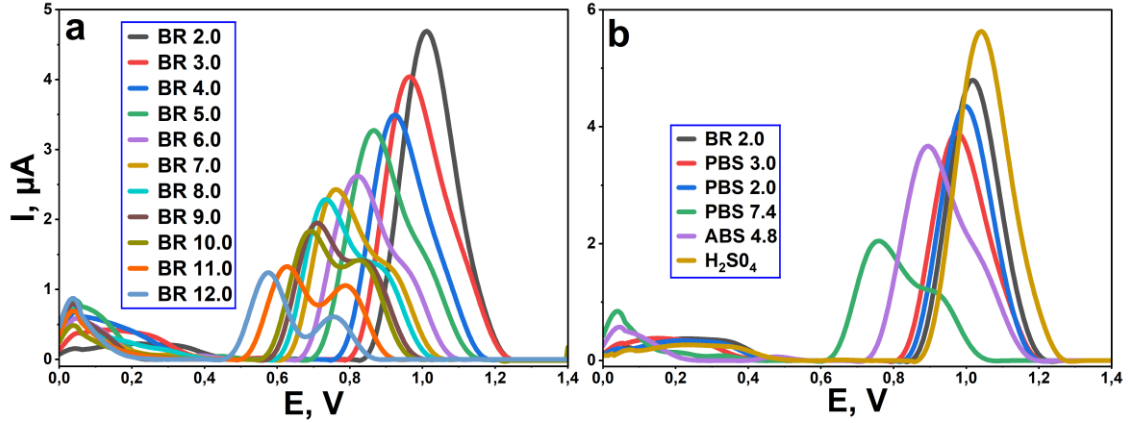
Tüm voltametrik ölçümler, 5,5 µg mL⁻¹ DAP molekülü içeren çözeltiler kullanılarak, 0,1 V biriktirme potansiyeli ve 30 saniyelik biriktirme süresi altında gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerde kullanılan SWV parametreleri sabit tutulmuş; adım potansiyeli 0,006 V, genlik (amplitüd) 0,03 V ve frekans 25 Hz olarak optimize edilmiştir. Elde edilen voltammogramlar Şekil 4.4'te sunulmuştur.

DAP molekülünün elektrokimyasal davranışının çözeltinin pH'ına bağlı olarak nasıl değiştiğini belirlemek amacıyla BR tampon sistemi içerisinde pH 2,0 ile 12,0 aralığında detaylı voltametrik ölçümler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, pH değeri arttıkça anodik tepe potansiyelinin daha negatif değerlere kaydığını ortaya koymuştur. Bu kayma, DAP molekülünün elektrokimyasal oksidasyon sürecinin proton transferine bağlı olarak gerçekleştiğini ve protonların mekanizmanın temel bileşeni olduğunu göstermektedir. pH 2,0 ile 6,0 arasında DAP molekülüne ait iyi tanımlanmış ve tek bir anodik pik gözlenirken, pH 6,0'nın üzerinde bu pik yapısının yarıldığı ve sinyalin simetrisini kaybettiği belirlenmiştir. Bu durum, bazik ortamlarda elektron transfer sürecinde daha karmaşık bir mekanizmanın etkili olduğunu düşündürmektedir.

Farklı destekleyici elektrolit ortamlarının DAP molekülü'nün elektrokimyasal yanıtı üzerindeki etkisi de karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄, PB (pH 2,0, 3,0 ve 7,4), ABS (pH 4,8) ve BR tampon çözeltileri içerisinde gerçekleştirilen SWV ölçümleri incelenmiştir. Tüm ortamlarda DAP molekülüne ait benzer voltametrik davranış gözlemlenmiş olup, elde edilen anodik tepe potansiyelleri pH artışına bağlı olarak negatif değerlere kaydığı gözlenmiştir. Ancak bazik pH değerlerinde, anodik pik yapısında görülen yarıma eğilimi BR tampon sisteminde de gözlenmiş ve bu durum bazik ortamlarda DAP molekülünün oksidasyon sürecinin daha az kararlı ara türler üzerinden gerçekleştiğine işaret etmiştir.

Özellikle 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ ortamında kaydedilen voltammogramlar, hem yüksek pik akımı hem de iyi tanımlanmış, simetrik pik yapısı ile diğer destekleyici elektrolit

ortamlarına kıyasla üstün bir voltametrik performans sergilemiştir. Bu nedenle, çalışmanın ilerleyen aşamalarında 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ çözeltisi, optimum destekleyici elektrolit olarak tercih edilmiştir.



Şekil 4.4. 5.55 µg/mL DAP molekülünün A-BDD elektrot üzerinde: (a) BR ve (b) 0.5 M H₂SO₄, PBS, ABS destekleyici elektrolit ortamlarında kaydedilen kare dalga voltamogramları. Biriktirme süresi: 30 saniye, Biriktirme gerilimi; 0 V, Adım gerilimi:0.006 V Amplitut:0.03 V ve Frekans: 25 Hz.

4.1.4. DAP molekülünün A-BDD elektrot yüzeyinde biriktirme ve kare-dalga parametrelerinin etkisi

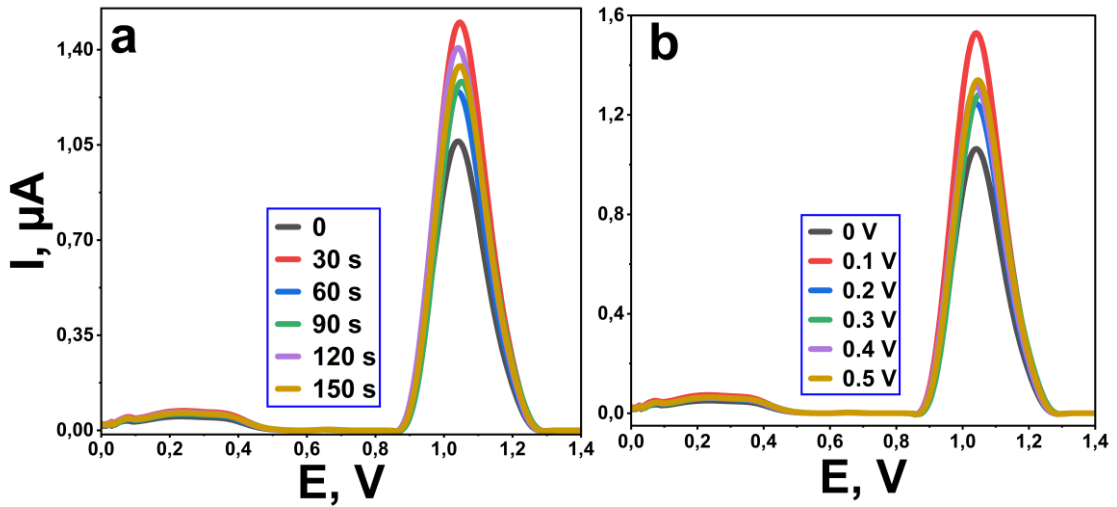
Çalışma elektrotu üzerinde elektrokimyasal analizlerin duyarlılığını ve tekrarlanabilirliğini artırmak amacıyla, hem biriktirme parametrelerinin hem de cihaz ayarlarının optimize edilmesi, analit ile çalışma elektrotu yüzeyi arasındaki etkileşimin en verimli koşullarda incelenmesini sağlar. Bu kapsamda, DAP molekülünün A-BDD elektrot üzerindeki voltametrik yanıtını iyileştirmek amacıyla SWV tekniği kullanılarak biriktirme süresi ve biriktirme potansiyelinin etkileri detaylı olarak araştırılmıştır. Tüm ölçümler, 1,85 µg mL⁻¹ DAP molekülü içeren çözelti ve 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında gerçekleştirilmiş olup, elde edilen voltammogramlar Şekil 4.5'te sunulmuştur.

İlk olarak, A-BDD elektrot yüzeyinde DAP molekülünün adsorpsiyonunun zamanla nasıl değiştiğini değerlendirmek amacıyla biriktirme süresi incelenmiştir. Ölçümler, açık devre koşulları altında ve biriktirme süresi 0 ila 150 saniye arasında olacak şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.5a). Elde edilen veriler, anodik pik akımının

biriktirme süresiyle birlikte arttığını; ancak 30 saniyenin ardından sabit bir seviyeye ulaştığını ortaya koymuştur. Bu durum, DAP molekülünün A-BDD elektrot yüzeyine hızlı ve etkin biçimde adsorbe olduğunu, yaklaşık 30 saniyede yüzey doygunluğuna ulaşıldığını göstermektedir. Bu nedenle, optimum biriktirme süresi olarak 30 saniye belirlenmiş ve sonraki analizlerde bu süre esas alınmıştır.

Ardından, A-BDD elektrot yüzeyinde sabit biriktirme süresi (30 s) altında uygulanan biriktirme potansiyelinin (+0 V ila +0,7 V aralığında) analitik yanıt üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Şekil 4.5b). Elde edilen sonuçlar, uygulanan potansiyelin DAP molekülüne ait anodik pik akımı üzerinde 0.1 V gerilime kadar belirgin bir şekilde arttığını ve bundan sonraki biriktirme gerilim değerlerinde etkisinin olmadığını ve voltametrik sinyalin diğer potansiyel aralığında tutarlı kaldığını göstermiştir.

Elde edilen bulgular doğrultusunda, DAP molekülünün voltametrik tayini için 30 saniyelik süre 0.1 V gerilim koşullarında gerçekleştirilen biriktirme süreci, optimum parametreler olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.5. A-BDD elektrot üzerinde $1.85 \mu\text{g/mL}$ DAP molekülünün $0.5 \text{ mol/L H}_2\text{SO}_4$ destekleyici elektrolit ortamında (a) biriktirme süresi ve (b) biriktirme gerilimi için kaydedilen kare dalga voltamogramları.

Tezin giriş bölümünde ifade edildiği gibi elektrokimyasal analizlerde SWV yöntemi, yüksek hassasiyet ve düşük tespit sınırı sağlayan bir teknik olarak öne çıkmaktadır. Ancak, yöntemin analitik performansı; adım potansiyeli, genlik (amplitüd) ve frekans (f) gibi cihaz parametrelerinin doğru şekilde optimize edilmesine doğrudan bağlıdır. Bu nedenle, DAP molekülü'nün A-BDD elektrot üzerindeki elektrokimyasal yanıtını maksimize etmek ve sinyal-gürültü oranını iyileştirmek amacıyla, SWV

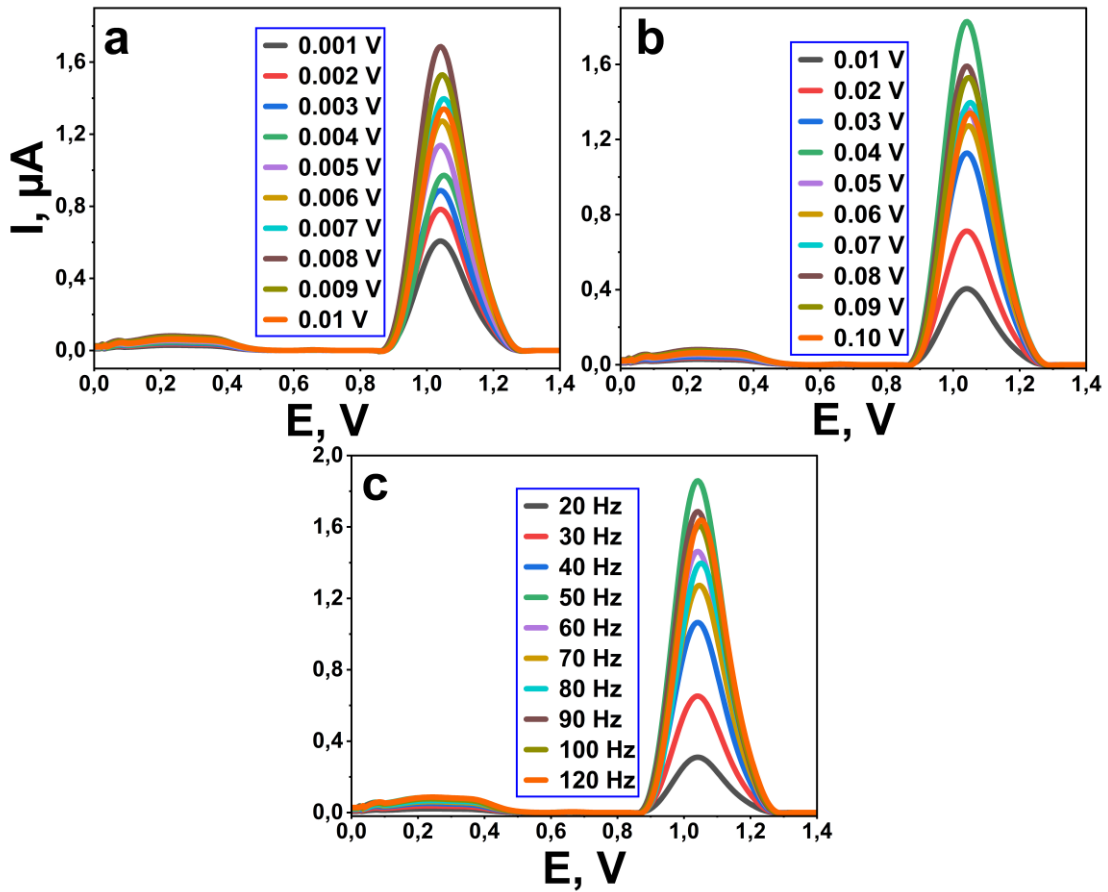
parametreleri analitiksel olarak optimize edilmiştir. Tüm analitik optimizasyon çalışmaları, 1,85 µg/mL DAP molekülü içeren çözelti ve 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında, 30 saniyelik biriktirme süresi ve +0,1 V biriktirme potansiyeli sabit tutularak gerçekleştirilmiştir.

İlk olarak, adım potansiyelinin voltametrik yanıt üzerindeki etkisi 0,001 V ile 0,010 V aralığında incelenmiştir. Şekil 4.6a'da sunulan sonuçlara göre, pik akımı adım potansiyeli ile birlikte artış göstermiş ve maksimum sinyal 0,008 V değerinde elde edilmiştir. Bu değer in ötesinde ise sinyalde herhangi bir anlamlı artış gözlenmemiştir. Bu durum, daha yüksek adım potansiyellerinin yük taşınımını sınırlayarak akım yoğunluğunu azaltabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, optimum adım potansiyeli 0,008 V olarak belirlenmiştir.

Amplitüd parametresi, voltaj darbesinin yüksekliğini belirleyerek akım yanıtının büyüklüğü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. 0,01 V ile 0,10 V aralığında yapılan ölçümler (Şekil 4.6b), anodik pik akımının amplitüd değeri ile birlikte arttığını göstermiştir. Ancak, 0,04 V'tan sonraki artışların sinyal-gürültü oranında olumsuz etki yarattığı ve voltammogramlarda pik genişlemesine neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, hem duyarlılık hem de pik şekli açısından en uygun amplitüd değeri 0,04 V olarak belirlenmiştir.

Son olarak, SWV frekansının (20–120 Hz) DAP molekülü'nün voltametrik yanıtı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Şekil 4.6c). DAP molekülüne ait olan anodik pik akımı, frekansın artmasıyla birlikte belirgin şekilde yükselmiş ve maksimum yanıt 50 Hz'de elde edilmiştir. Daha yüksek frekanslarda ise pik akımı düşmüş ve gürültü artışı gözlenmiştir. Bu durum, elektrot yüzeyindeki yük aktarım süreçlerinin sınırlanması ve sistemin kapasitatif gürültüsünün artmasıyla açıklanabilir. Bu doğrultuda optimum frekans değeri 50 Hz olarak seçilmiştir.

Tüm bu optimizasyon çalışmaları sonucunda; adım potansiyeli 0,008 V, amplitüd 0,04 V ve frekans 50 Hz olarak belirlenmiş ve sonraki voltametrik analizlerde bu parametreler kullanılmıştır. Belirlenen bu koşullar, DAP molekülünün A-BDD elektrot üzerindeki elektrokimyasal tayininde hem duyarlılığı hem de analitik doğruluğu artırabileceği değerlendirilmektedir.



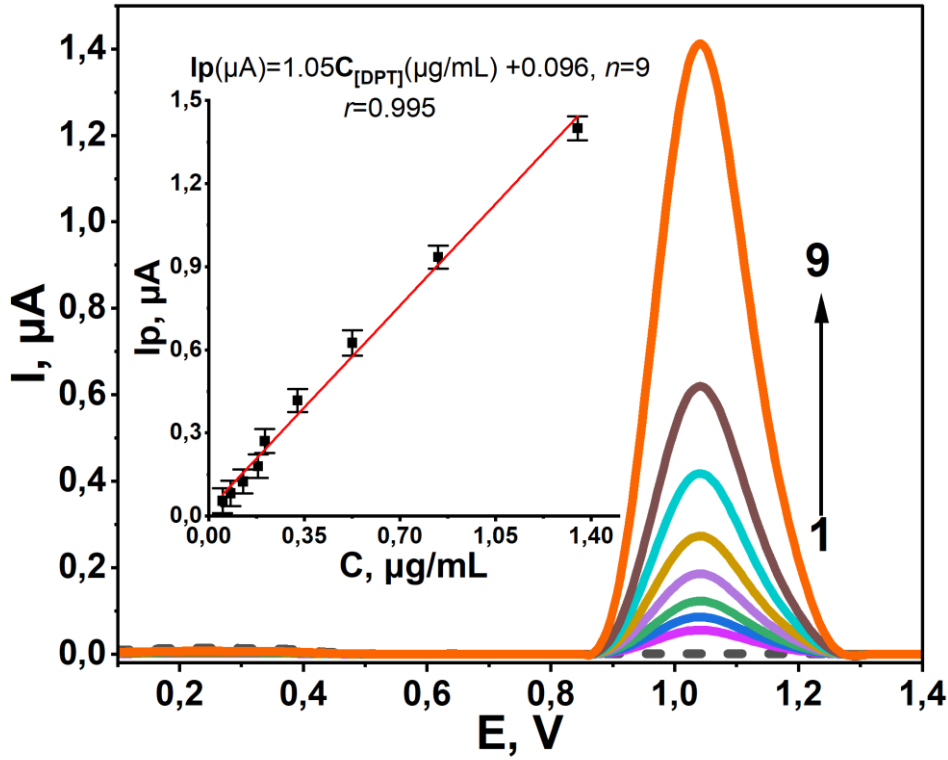
Şekil 4.6. A-BDD elektrot üzerinde 1.85 µg/mL DAP molekülünün 0.5 M H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında (a) adım gerilimi, (b) amplitut ve (c) frekans için kaydedilen kare dalga voltamogramları. Biriktirme süresi: 30 saniye ve biriktirme gerilimi: 0.1 V.

4.1.5. DAP molekülü'nün A-BDD elektrot üzerindeki elektrokimyasal tayinine ilişkin analitik performans değerlendirmesi

Geliştirilen voltametrik yöntemin analitik performansını değerlendirmek amacıyla, DAP molekülünün çeşitli derişimlerdeki çözeltileri, A-BDD elektrot kullanılarak 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında analiz edilmiştir. Ölçümler sırasında sabit deneysel koşullar sağlanmış olup; biriktirme süresi 30 saniye, biriktirme potansiyeli 0,1 V, adım potansiyeli 0,008 V, genlik (amplitüd) 0,04 V ve frekans 50 Hz olarak belirlenmiştir. Elde edilen voltammogramlar Şekil 7'te sunulmuş ve aynı şekilde, karşılık gelen kalibrasyon eğrisi grafiksel olarak verilmiştir.

İncelenen derişim aralığı 0,05 µg mL⁻¹ ile 1,35 µg mL⁻¹ arasında olup, analizler sırasıyla 0,05; 0,08; 0,125; 0,18; 0,205; 0,325; 0,525; 0,84 ve 1,35 µg mL⁻¹ DAP

çözeltileri üzerinde gerçekleştirilmiştir (n = 9). Her bir konsantrasyon düzeyi için elde edilen SW voltamogramları, DAP molekülü'nün 1.04 V'daki elektrokimyasal oksidasyonu sonucunda oluşan anodik tepe akımında belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, yalnızca destekleyici elektrolit içeren ortamdan elde edilen sinyal, karşılaştırma amacıyla kesikli çizgi ile gösterilmiştir.



Şekil 4.7. A-BDD elektrot kullanılarak DAP molekülünün 0.5 M H2SO4 destekleyici elektrolit ortamında farklı derişimler için [1: 0.05 µg/mL, 2: 0.08 µg/mL, 3: 0.125 µg/mL, 4: 0.18 µg/mL, 5: 0.205 µg/mL, 6: 0.325 µg/mL, 7: 0.525 µg/mL, 8: 0.84 µg/mL ve 9: 1.35 µg/mL] kaydedilen kare dalga voltamogramları ve ilgili kalibrasyon eğrisi. Biriktirme süresi: 30 saniye, Biriktirme gerilimi; 0.1 V, Adım gerilimi: 0.008 V Amplitut: 0.04 V ve Frekans: 50 Hz. Kesikli çizgi: destekleyici elektrolit

A-BDD elektrot yüzeyinde DAP molekülünün artan konsantrasyonlarına karşılık gelen voltametrik yanıtların analizi sonucunda, analit konsantrasyonu ile anodik tepe akımı arasında güçlü ve doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen kalibrasyon doğrusu, aşağıdaki denklem ile ifade edilmiştir:

$$i_p (\mu A) = 1.05 C (\mu g mL^{-1}) + 0.096 (r = 0.995, n = 9)$$

Burada I_p , anodik tepe akımını; C, DAP konsantrasyonunu; r ise korelasyon katsayısını temsil etmektedir. Yüksek korelasyon katsayısı ($r = 0,995$), yöntemin kantitatif analiz açısından güvenilirliğini ve doğrusal yanıt verdiğini açıkça ortaya

koymaktadır. İlave olarak A-BDD elektrot kullanılarak DAP molekülün analizi için geliştirilen voltammetrik tekniğin tekrarlanabilirliği gün içinde analitik kalibrasyon aralığındaki en düşük derişimdeki DAP molekülün on bir SW voltamogramı kaydedildi. Buradan DAP molekülüne ait anodik pik akımı ve anodik pik gerilimi için sırasıyla % 3.69 RSD ve 0.66 RSD olarak hesaplandı.

Sunulan bu tez çalışmasında, A-BDD elektrot yüzeyinde geliştirilen voltammetrik yöntemle DAP molekülünün tayini gerçekleştirilmiş ve elde edilen 0.011 mg/L düzeyindeki LOD değeri, literatürdeki pek çok elektroanalitik yöntemle karşılaştırıldığında oldukça düşük olup, yüksek duyarlılığa işaret etmektedir. Bu durum, yöntemin hem seçici hem de hassas bir analitik performans sunduğunu göstermektedir.

Örneğin, Machini ve Oliveira-Brett (2017) tarafından camsı karbon elektrot kullanılarak yapılan çalışmada, daptomisin geri dönüşümsüz oksidasyon süreci sergilediği tespit edilmiş ve 0.189 mg/L düzeyinde bir tespit sınırı bildirilmiştir. Aslan ve arkadaşları (2024) ise kurşun kalem grafit elektrot kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada 0.032 mg/L düzeyinde bir LOD değeri elde etmişlerdir. Diğer yandan, Ben Jaballah ve ark. (2022) tarafından bitki özütü ile sentezlenen CuNPs ile modifiye edilmiş SPCE sisteminde, tespit sınırı 4.72 mg/L gibi oldukça yüksek bir değerde kalmıştır. Bu çalışmalarla kıyaslandığında, sunulan tez çalışmasında bildirilen LOD değeri, sade bir elektrot yüzeyi ile elde edilmiş olmasına rağmen çok daha düşük olup, belirgin bir üstünlük sağlamaktadır.

Bazı literatür çalışmalarında ise çok daha düşük LOD değerlerine ulaşılmıştır; ancak bu yöntemlerin büyük kısmı kompleks ve maliyetli modifikasyon işlemleri içermektedir. Rabiee ve arkadaşları (2020), elektro-membran ekstraksiyonu ile sürekli döngülü voltametriyi birleştirerek 0.0012 mg/L gibi oldukça düşük bir LOD değeri bildirmiştir. Benzer şekilde, Özçelikay ve arkadaşları (2020), altın kaplı platin nanopartiküllerle ve moleküler baskılanmış polimerle modifiye ettikleri sistemde 0.09×10^{-9} mg/L gibi son derece hassas bir değere ulaşmıştır. Ancak bu tür yöntemlerde hem pahalı nanomalzemelerin kullanımı hem de çevreye zararlı kimyasalların dâhil olduğu zahmetli modifikasyon süreçleri söz konusudur.

Son olarak, Aydoğdu Özdoğan ve arkadaşlarının (2025) çok katmanlı karbon nanotüp ve TiO₂ ile modifiye ettikleri GCE tabanlı sistemlerde bildirilen LOD değerleri sırasıyla 0.05 mg/L, 0.023 mg/L ve 0.00058 mg/L olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlar

oldukça etkileyici olsa da, yöntemlerin hazırlanma süreci yine karmaşık, maliyetli ve modifikasyon işlemi gerektiren karakterdedir.

Bu kıyaslamalar ışığında değerlendirildiğinde, sunulan tez çalışmasında kullanılan A-BDD elektrot, yalnızca basit bir yüzey aktivasyon işlemi ile modifikasyon gerektirmeksizin, toksik reaktif veya pahalı nanomalzeme kullanımı olmadan oldukça düşük bir LOD değerine ulaşmayı başarmıştır. Bu durum, yöntemin hem ekonomik hem de çevresel açıdan sürdürülebilir olduğunu göstermekte olup, elektrokimyasal sensör geliştirme çalışmalarında BDD elektrotların modifikasyonsuz kullanım potansiyelini ön plana çıkarmaktadır.

4.1.6. A-BDD elektrot üzerinde geliştirilen elektroanalitik tekniğin seçicilik çalışmaları

Geliştirilen elektroanalitik yöntemin seçiciliğini değerlendirmek ve biyolojik örneklerde yer alan muhtemel girişimci türlerin DPT'nin elektrokimyasal yanıtı üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla, sistematik bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda, 1,00 µg/mL DAP molekülü çözeltisi sabit deney koşulları altında analiz edilmiş ve potansiyel girişimci türler sırasıyla analiz ortamına dahil edilmiştir.

Çalışmada, girişimci analit olarak seçilen bileşikler ürik asit (a), askorbik asit (b), epinefrin (c), norepinefrin (d), dopamin (e) ve triptofan (f) olup, her biri için 1:1 ve 1/10 (DAP:girişimci) stokiyometrik oran uygulanmıştır. Deneyler, 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında ve A-BDD elektrot kullanılarak, SWV tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Deneysel parametreler sabit tutularak, yalnızca girişimci tür varlığı değişken olarak değerlendirilmiştir: biriktirme süresi 30 saniye, biriktirme potansiyeli 0,1 V, adım potansiyeli 0,008 V, genlik (amplitüd) 0,04 V ve frekans 50 Hz.

Elde edilen voltamogramlar, Şekil 4.8.'te sunulmakta olup, DAP molekülün karakteristik anodik pik sinyalinin söz konusu biyolojik türlerin her birinin varlığında önemli ölçüde değişmediği gözlemlenmiştir. Uygulanan 1:1 ve 1:10 konsantrasyon oranı, DAP molekülü ile potansiyel girişimci tür arasında doğrudan ve dengeli bir karşılaştırmaya olanak tanımıştır.

Bu kapsamda, özellikle yüksek oranda bulunan inorganik iyonlar olan Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, Al³⁺, Fe³⁺, Cl⁻ ve PO₄³⁻ gibi türlerin DAP molekülüne ait

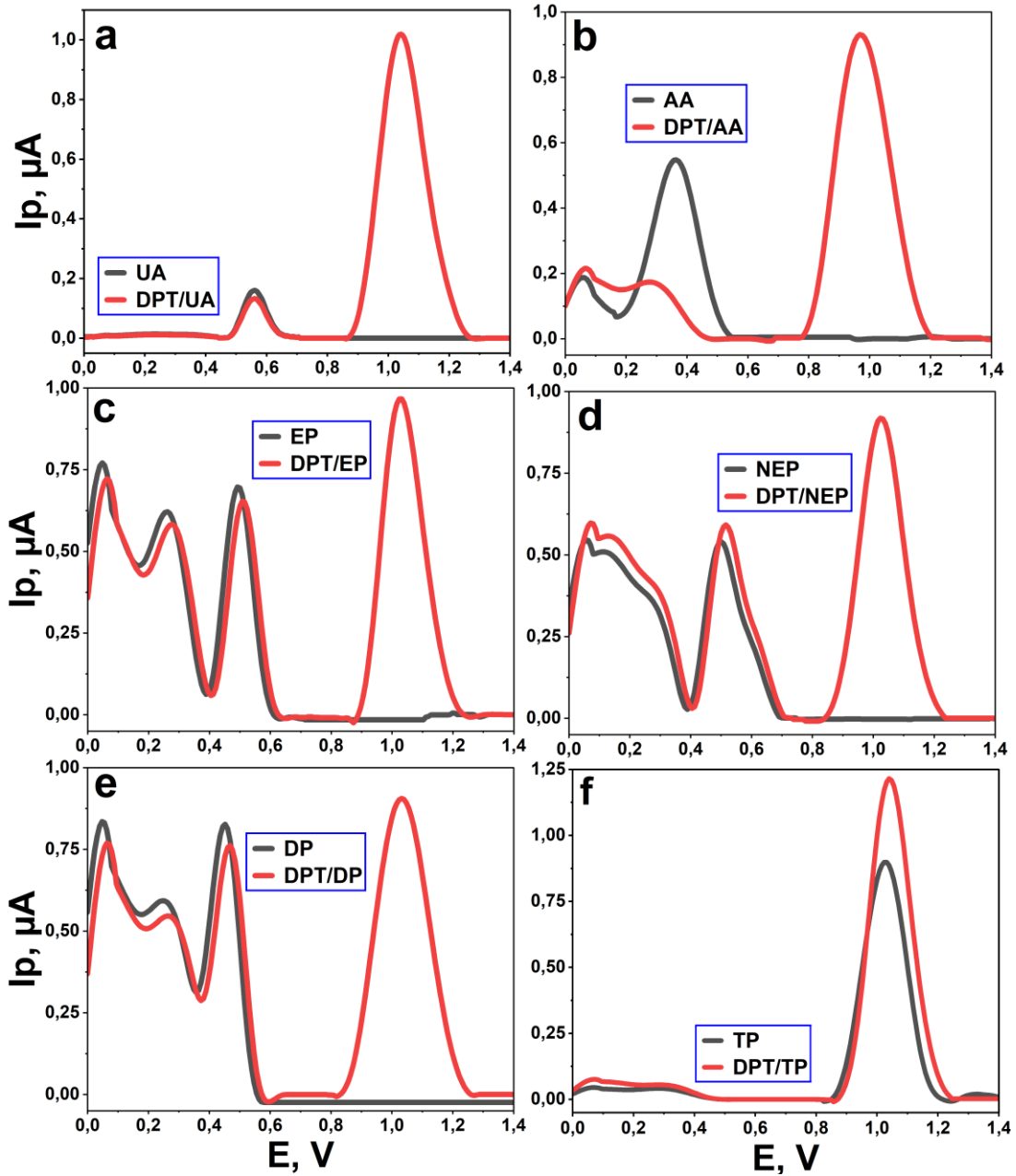
oksidasyon pik akımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum, yöntemin yaygın inorganik iyonlara karşı oldukça toleranslı olduğunu göstermektedir.

Buna ek olarak, sıklıkla biyolojik örneklerde bulunan bazı elektroaktif organik bileşiklerin girişim potansiyeli değerlendirilmiştir. Bu amaçla;

- (a) Ürik asit,
- (b) Askorbik asit,
- (c) Epinefrin,
- (d) Norepinefrin,
- (e) Dopamin ve
- (f) Triptofan

her biri 1:1 ve 1:10 oranında DAP molekülü ile birlikte elektrokimyasal hücreye ilave edilmiştir. Elde edilen voltametrik veriler, bu biyomoleküllerin varlığının DAP molekülüne ait karakteristik anodik pik akımı üzerinde kayda değer bir bozulmaya yol açmadığını ve sinyal ayrımının başarılı bir şekilde sürdürülebildiğini göstermiştir.

Sonuç olarak, hem inorganik iyonların hem de elektroaktif biyomoleküllerin geniş bir yelpazede DAP molekülü sinyali üzerinde belirgin bir girişime yol açmaması, geliştirilen elektrokimyasal yöntemin yüksek seçiciliğe sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Bu deney platformu, voltammetrik yöntemin kompleks biyolojik ve çevresel matrislerde DAP molekülünün analizi açısından güçlü bir deney protokolü sunduğunu ortaya koymaktadır.

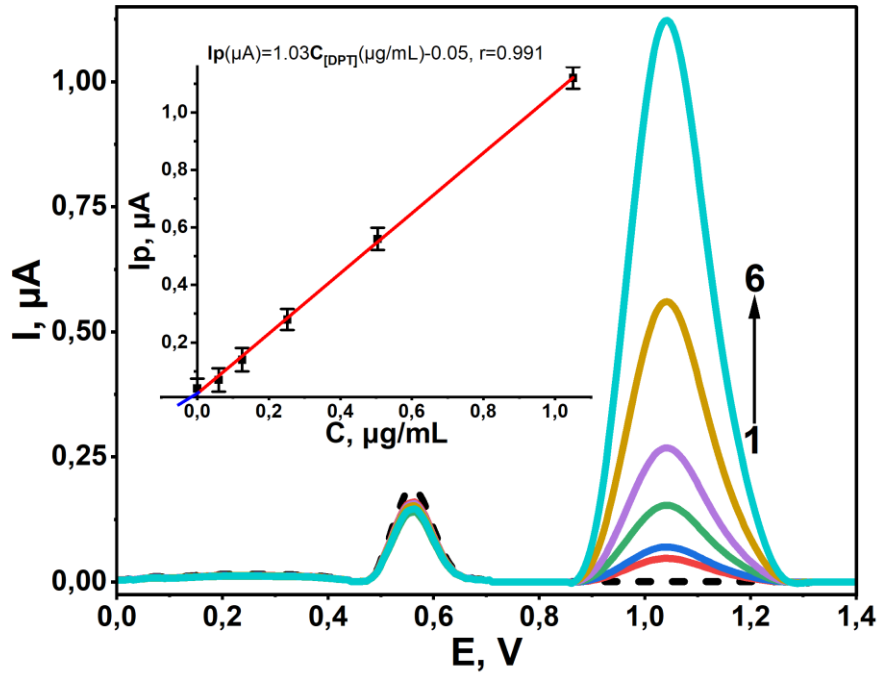


Şekil 4.8. A-BDD elektrot üzerinde 1.00 µg/mL DPT'nin 0.5 M H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında 100 µg/mL (a) urik asit, (b) askorbik asit, (c) epinefrin, (d) non epinefrin, (e) dopamin ve (f) triptofan varlığında kaydedilen kare dalga voltamogramları

4.1.7. Önerilen elektroanalitik yöntemin gerçek numunelerde uygulanabilirliği

Önerilen elektroanalitik metodoloji, bölüm 3.3.3'de verilen deney protokülü uygulanarak idrarı örneklerinde DAP molekülünün analizi gerçekleştirildi. Standart katma yöntemi kullanılarak % geri kazanım hesaplamaları yapıldı. Voltammetrik analizler optimum çalışma koşullarında A-BDD elektrot yüzeyinde 0.5 ml/L H₂SO₄

detekleyici elektrolit ortamında ilk önce saf idrar numunesinin SWV deneyleri yapıldı (Şekil 4.9). Kaydedilen voltamogramlardan görüleceği üzere bu çalışma şartlarında DAP molekülünün anodik sinyalinin belirginleştiği gerilim ile örtüşecek herhangi bir sinyale rastlanılmadı. Bu da gösteriyorki bu çalışma koşullarında DAP molekülü A-BDD elektrot üzerinde idrar numunelerinde doğru ve seçici olarak analiz edilebileceğini işaret etmektedir. Analizlere devam edilerek ve standart katma tekniği uygulanarak standart DAP molekülü çözeltisinden destekleyici elektrolit çözeltisinde son derişim 0.05 mg/L ile 1.00 mg/L aralıklarında başarılı ilaveler yapılarak SW voltamogramları kaydedildi(Şekil 4.9). Her standart DAP molekülü ilavesiyle DAP molekülüne ait karakteristik anodik sinyalin belirginleştiği 1.05 V taki sinyallerin derişim ile orantılı olarak aşağıdaki gibi değışti. $I_p(\mu A)=1.03C_{[DPT]}(mg/L) -0.05$, $r=0.991$. Bu verilerden yararlanarak % 96.14 (% 3.94 RSD) geri kazanım ile DAP idrar numunelerinde analiz edildi. Sonuç olarak, geliştirilen elektroanalitik yaklaşım, DAP molekülünün idrar gibi karmaşık biyolojik ortamlarda doğru, seçici ve duyarlı bir şekilde tayinine olanak sağlamakta olup, klinik uygulamalarda kullanılabilirliği yüksek, güvenilir bir analitik platform sunmaktadır.



Şekil 4.9. A-BDD elektrot kullanılarak DAP molekülünün 0.5 M H₂SO₄ destekleyici elektrolit ortamında idrar numunesi için [1: 0.05 μg/mL, 2: 0.06 μg/mL, 3: 0.125 μg/mL, 4: 0.250 μg/mL, 5: 0.50 μg/mL, 6: 1.00 μg/mL] kaydedilen kare dalga voltamogramları ve ilgili kalibrasyon eğrisi. Biriktirme süresi: 30 saniye, Biriktirme gerilimi; 0.1 V, Adım gerilimi: 0.008 V Amplitut: 0.04 V ve Frekans: 50 Hz. Kesikli çizgi: saf idrar numunesi

5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, DAP molekülünün elektrokimyasal tayinine yönelik olarak, anodik ön işlem uygulanmış bor katkılı elmas elektrot (A-BDD) kullanılarak modifikasyonsuz, çevre dostu ve yüksek duyarlılığa sahip yeni bir voltametrik yöntem geliştirilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda, DAP molekülü $0,5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ ortamında A-BDD elektrot yüzeyinde yaklaşık $+1,05 \text{ V}$ potansiyelde belirgin bir anodik oksidasyon piki göstermiştir. Ters tarama yönünde herhangi bir redüksiyon sinyali gözlemlenmemesi, DAP molekülünün elektrokimyasal olarak geri dönüşsüz bir oksidasyon mekanizmasına sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tarama hızı deneylerinden elde edilen $\log i_p - \log v$ eğiminin $0,775$ olarak hesaplanması, DAP molekülünün oksidasyon sürecinin adsorpsiyon kontrollü olduğunu ve moleküllerin elektrot yüzeyine adsorbe olduktan sonra yüzeyde gerçekleşen bir reaksiyonla oksitlendiğini göstermiştir. Bu bağlamda, yüzey özelliklerinin elektrokimyasal yanıt üzerindeki etkisini anlamak amacıyla gerçekleştirilen karşılaştırmalı analizlerde, anodik ön işlem görmüş BDD elektrot, yalın ve katodik ön işlem görmüş BDD elektrotlara kıyasla %81,22 oranında daha güçlü ve net bir anodik sinyal üretmiş ve DAP molekülü tayini açısından en uygun elektrot yüzeyi olarak belirlenmiştir.

Ayrıca, DAP molekülünün elektrokimyasal davranışı farklı pH ve destek elektrolit ortamlarında değerlendirilmiş; pH artışıyla birlikte anodik tepe potansiyelinde daha negatif değerlere kayma gözlenmiştir. Bu durum, elektrokimyasal oksidasyon sürecinde proton transferinin temel rol oynadığını ortaya koymuş, bazik ortamlarda ise pik yapısında gözlenen bozulma, mekanizmanın daha kararsız ara türler üzerinden ilerlediğini düşündürmüştür. Çeşitli destek elektrolit ortamlarıyla yapılan karşılaştırmalarda, $0,5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ çözeltisinin hem yüksek sinyal gücü hem de simetrik pik yapısı ile üstün performans gösterdiği belirlenmiş ve sonraki çalışmalarda bu ortam tercih edilmiştir.

Geliştirilen voltametrik yöntemin analitik performansı değerlendirildiğinde, DAP molekülü için $0,05 \text{ mg L}^{-1}$ ile $1,35 \text{ mg L}^{-1}$ konsantrasyon aralığında doğrusal bir yanıt elde edilmiş, kalibrasyon eğrisi $I_p (\mu\text{A}) = 1.05 C (\text{mgmL}^{-1}) + 0.096$ ($r = 0.995$) şeklinde tanımlanmıştır. LOD değeri 0.011 mg L^{-1} olarak hesaplanmış olup, yöntemin duyarlılığı, literatürde bildirilen birçok elektroanalitik yöntemle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Örneğin, Machini ve Oliveira-Brett (2017) çalışmasında GCE kullanılarak

0.189 mg L⁻¹ LOD değeri bildirilmişken, Aslan ve arkadaşları (2024) tarafından PGE ile 0.032 mg L⁻¹ düzeyinde LOD elde edilmiştir. Bu tez çalışmasında ise modifikasyonsuz A-BDD elektrot ile ulaşılan LOD değeri, bu yöntemlere kıyasla sırasıyla yaklaşık 17 ve 3 kat daha düşüktür. Benzer şekilde, Ben Jaballah ve arkadaşları (2022) CuNPs/SPCE tabanlı sistem ile 4.72 mg L⁻¹ gibi oldukça yüksek bir LOD değeri bildirmiştir; bu değer, tez kapsamında elde edilen değerden yaklaşık 429 kat daha yüksektir. Literatürde daha düşük LOD değerleri de rapor edilmiştir; ancak bu yöntemlerin büyük çoğunluğu karmaşık modifikasyonlar, çevresel açıdan zararlı reaktifler veya pahalı nanomalzemeler kullanılarak geliştirilmiştir. Örneğin, Rabiee ve arkadaşları (2020) ekstraksiyon destekli voltametri ile 0.0012 mg L⁻¹, Özçelikay ve arkadaşları (2020) ise altın kaplı platin nanopartikül ve moleküler baskılı polimer kullanarak 0.00000009 mg L⁻¹ gibi son derece düşük bir LOD değeri bildirmiştir. Bununla birlikte, bu tez çalışmasında yalnızca anodik ön işlem uygulanmış BDD elektrot kullanılarak, herhangi bir modifikasyon yapılmaksızın, ekonomik ve çevre dostu koşullarda oldukça düşük bir LOD elde edilmiştir. Bu bulgu, yönteminin hem ekonomik hem de sürdürülebilir olduğunu ve elektrokimyasal sensör teknolojisinde modifikasyonsuz sistemlerin de yüksek performans gösterebileceğini ortaya koymuştur.

Seçicilik çalışmaları kapsamında DAP melekülü çözeltisine yaygın biyolojik interferentler ilave edilmiş ve elde edilen voltamogramlar incelenmiştir. Ürik asit, dopamin, norepinefrin, epinefrin, askorbik asit ve triptofan gibi elektroaktif türlerin, DAP molekülüne ait karakteristik anodik sinyal üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiş, aynı şekilde yaygın inorganik iyonların da voltametrik yanıtı bozmadığı tespit edilmiştir. Bu durum, yöntemin yüksek seçicilik sunduğunu ve biyolojik örneklerde güvenilir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Gerçek numune uygulamalarında, idrar örneklerinde yapılan standart katma analizleri sonucunda %96.14 geri kazanım (%3.94 RSD) elde edilmiştir. Bu sonuç, yöntemin karmaşık biyolojik ortamlarda doğru, seçici ve tekrarlanabilir analiz sağlayabildiğini göstermekte ve klinik uygulamalar açısından önemli bir potansiyel sunduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında geliştirilen voltametrik yöntem; basit, ekonomik ve çevresel açıdan sürdürülebilir yapısına rağmen yüksek duyarlılık ve seçicilik sunarak, DAP molekülünün farmasötik ve biyolojik örneklerde güvenilir şekilde tayinine olanak sağlamıştır. Elde edilen düşük LOD değeri, yöntem performansını destekler nitelikte olup, modifikasyonsuz A-BDD elektrot kullanımının elektrokimyasal

sensör geliştirme alanında etkin ve uygulanabilir bir alternatif olduğunu güçlü biçimde ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- Akkan, A. (1997). *Antibiyotikler Ve Kemoterapötikler*. Ankara: GATA Yayınları.
- Akkan, A. G. (1997, 2–3 Mayıs). Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu (S. 53–62). İstanbul.
- Akkan, A., Ural, O., & Elaldi, N. (2003). Antibiyotiklerin Keşfi Ve Tarihi Süreci. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(2), 115–120.
- Akkan, H. A., & Karaca, M. (2003). Veteriner İç Hastalıklarında Antibiyotiklerin Kullanımı. *YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 72–77.
- Aksoy, E., Öztürk, T., & Çalışkan, R. (2021). Türkiye'de Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi. *Türk Biyoloji Dergisi*, 45(1), 33–40.
- Aksoy, M., Isli, F., Kadi, E., Varimli, D., Gursoz, H., Tolunay, T., Alp Mese, E. (2021). Evaluation Of More Than One Billion Outpatient Prescriptions And Eight-Year Trend Showing A Remarkable Reduction In Antibiotic Prescription In Turkey: A Success Model Of Governmental Interventions At National Level. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*, 30(9), 1242–1249. <https://doi.org/10.1002/Pds.5301>
- Ali, M. A., Çimen, A., Soylu, R., Yavuz, A., Özkan, S. A., & Levent, A. (2022). Electrochemical Investigation Of Active Compounds Using Boron-Doped Diamond Electrode. *Microchemical Journal*, 179, 107486. <https://doi.org/10.1016/J.Microc.2022.107486>
- Allahverdiyeva, A., Özkan, S. A., & Levent, A. (2020). Electrochemical Behavior Of Pharmaceutical Compounds On BDD Electrodes. *Journal Of Electroanalytical Chemistry*, 856, 113657.
- Altunkaynak, Y., Önal, G., & Levent, A. (2023). Application Of Boron-Doped Diamond Electrode For Rapid And Sensitive Voltammetric Detection Of Vildagliptin In Anionic Surfactant Medium. *Monatshefte Für Chemie-Chemical Monthly*, 154(2), 181–190.
- Ansari, F. (2010). The Role Of Antibiotics In Modern Medicine. *Clinical Infectious Diseases*, 50(3), 354–359.
- Aslan, M., Aydın, F., & Levent, A. (2023). Voltammetric Studies And Spectroscopic Investigations Of The Interaction Of An Anticancer Drug Bevacizumab-DNA And Analytical Applications Of Disposable Pencil Graphite Sensor. *Talanta*, 265, 124893.
- Aslan, M., & Levent, A. (2024). Electrochemical Determination Of Bioactive Compounds By Voltammetry. *Microchemical Journal*, 207, 112191. <https://doi.org/10.1016/J.Microc.2024.112191>

- Aslan, M., Aslan, Y., & Levent, A. (2025). Voltammetric Detection Of Ribociclib İn Cancer Therapy Using Glassy Carbon Electrode And Boron-Doped Diamond Electrode. *Diamond And Related Materials*, 152, 112001.
- Atay, B., Önal, G., & Levent, A. (2023). Electrochemical İnvestigations And Determination Of Antineoplastic Agent Etoposide At Single-Use Pencil Graphite Electrode: An Eco-Friendly And Cost Effective Voltammetric Method. *Monatshefte Für Chemie-Chemical Monthly*, 154(7), 765-773.
- Aydogdu Ozdogan, N., Demir, E., & Ozkan, S. A. (2023). Based Voltammetric Sensors For The Detection Of Daptomycin İn Soil And Different Water Samples. *Electroanalysis*. <https://doi.org/10.1002/elan.202300223>
- Bard, A. J., & Zoski, C. G. (2000). Electroanalytical Chemistry. In A. J. Bard (Ed.), *Encyclopedia Of Analytical Chemistry* (Pp. 9842–9860). John Wiley & Sons.
- Barzani, G. M., Ali, M. A., & Levent, A. (2022). Surface Modification Of BDD Electrodes And Their Applications. *Electrochimica Acta*, 405, 139740.
- Başoğlu, A. N. (2000). Xprot: Nesne-Yönelimli Prototipleme Modeli. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 6(1), 57–63.
- Brainina, K. Z. (2001). Electrochemical Sensors And Their Application. *Journal Of Analytical Chemistry*, 56(9), 810–816. <https://doi.org/10.1023/A:1012327811970>
- Brett, C. M. A., & Oliveira-Brett, A. M. (2011). Electrochemistry: Principles, Methods, And Applications. In G. Wilson & A. Clark (Eds.), *Electrochemical Sensors, Biosensors And Their Biomedical Applications* (Pp. 1–36). Academic Press.
- Carpenter, C. F., & Chambers, H. F. (2004). Daptomycin: Another Novel Agent For Treating İnfections Due To Drug-Resistant Gram-Positive Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 38(7), 994–1000.
- Carpenter, J. F. (2004). Daptomycin: A Novel Cyclic Lipopeptide Antimicrobial. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(5), 7–13.
- Cavalheiro, É. T. G., Et Al. (2012). Solid Electrodes İn Electroanalytical Chemistry. *Electroanalysis*, 24(1), 27–35.
- Chailapakul, O., Ngamukot, P., & Tuntulani, T. (2000). *Voltammetric Studies On Organic Acid Oxidation Using Boron-Doped Diamond And Glassy Carbon Electrodes*. *Electrochimica Acta*, 58(2), 287–293.
- Chao, M. R., & Ma, J. Y. (2014). Modified Electrodes For Phenolic Compound Detection. *Sensors And Actuators B: Chemical*, 191, 441–449
- Clematis, D., Et Al. (2021). Pre-Treatment Procedures For BDD Electrodes. *Analytica Chimica Acta*, 1183, 338947.

- Coldibeli, A., Ali, M. A., Barzani, G. M., & Levent, A. (2023). High-Performance BDD-Based Sensors For Environmental Applications. *Sensors And Actuators B: Chemical*, 377, 132926.
- Comninellis, C., Kapalka, A., Malato, S., Parsons, S. A., Poullos, I., & Mantzavinos, D. (2005). *Advanced Oxidation Processes For Water Treatment: Advances And Trends For R&D*. *Journal Of Chemical Technology And Biotechnology*, 80(7), 876–887. <https://doi.org/10.1002/jctb.1293>
- Çağıl, A., Doğan, G., & Levent, A. (2025). Analysis Of Foodstuffs For The Determination Of Fluopyram By Square Wave Voltammetry Using A Glassy Carbon Electrode. *Journal Of Food Composition And Analysis*, 139, 107070.
- Deng, P., Xu, Z., & Zhang, X. (2015). Passivation Resistance Of Chemically Modified Electrodes. *Electroanalysis*, 27(6), 1350–1357.
- Diaz-Ballote, L., Alpuche-Aviles, M. A., & Wipf, D. O. (2007). Advances In Chemically Modified Electrodes. *Electroanalysis*, 19(6), 679–686.
- Dökmeci, İ., Akçasu, A., Banoğlu, N., Berkarda, Ş., & Diğerleri. (1992). Farmakoloji: İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar (S. 705–785). Nobel Tıp Kitabevleri
- Ernest, S. R., Smith, J. T., & Wang, C. (2009). *Electrochemical Behavior Of Aromatic Diamines At Rotating Disk Electrodes*. *Journal Of Electroanalytical Chemistry, Electrochimica Acta*, 54: 3129-3138.
- Farghaly, O. A., Abdel Hameed, R. M., & Abu-Nawwas, A. H. (2014). Analytical Application Of Voltammetric Techniques. *International Journal Of Electrochemical Science*, 9, 3287–3318.
- FEDESA. (2001). Antibiotic Use In Farm Animals Does Not Threaten Human Health [Basın Bülteni]. Visby, Sweden.
- Fogg, A. G., & Wang, J. (1999). Recent Developments In Stripping Analysis For Trace Determination Of Organic Substances. *Trac Trends In Analytical Chemistry*, 18(2), 85–95. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(98\)00109-3](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(98)00109-3)
- Fowler, V. G., Boucher, H. W., Corey, R., Et Al. (2006). Daptomycin Versus Standard Therapy For Bacteremia And Endocarditis Caused By Staphylococcus Aureus. *New England Journal Of Medicine*, 355(7), 653–665. <https://doi.org/10.1056/nejmoa053783>
- Friedman, L., Alder, J. D., & Silverman, J. A. (2006). Genetic Changes That Correlate With Reduced Susceptibility To Daptomycin In Staphylococcus Aureus. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 50(6), 2137–2145.
- Ghanema, M., Et Al. (2007). Surface Fouling Effects During Phenol Oxidation. *Electroanalysis*, 19(14), 1479–1486.

- Hart, C. A., & Kariuki, S. (1998). Antimicrobial Resistance In Developing Countries. *BMJ*, 317, 647–650.
- Hasan, M., Yılmaz, B., & Aydın, F. (2022). Antibiyotik Direncinin Küresel Durumu Ve Toplum Bilinci. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 101–108.
- Hasan, S., Sulieman, H., Babi, H., & Bloukh, S. (2022). Development And Psychometric Evaluation Of The Antibiotic Knowledge And Consumption Tool (AKCT). *Antibiotics*, 11(12), 1744. <https://doi.org/10.3390/Antibiotics11121744>
- Hayden, M. K., Rezai, K., Hayes, R. A., Lolans, K., Quinn, J. P., & Weinstein, R. A. (2005). Development Of Daptomycin Resistance In Vivo In Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Journal Of Clinical Microbiology*, 43(10), 5285–5287. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.10.5285-5287.2005>
- Heyrovsky, J. (2011). Polarography And Its Development. *Electrochimica Acta*, 56(14), 4850–4855.
- Hoshyar, M., Ali, M. A., Barzani, G. M., & Levent, A. (2021). Electrochemical Sensing Of Biologically Active Compounds. *Microchemical Journal*, 167, 106255.
- Hoyer, B., & Jensen, N. (2007). Electrode Fouling In Voltammetry. *Analytica Chimica Acta*, 596(2), 241–247.
- Jaballah, M. B., Rajendran, A. A., Prieto-Simón, B., & 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.
- Kalcher, K., Svancara, I., & Vytras, K. (2009). Carbon Paste Electrodes In Modern Electroanalysis. *Electroanalysis*, 21(3), 233–242.
- Kalkan, B. N., Önal, G., & Levent, A. (2025). Electrochemical Evaluation Of Vindesine In Anionic Surfactant-Containing Electrolyte Using An Anodically-Pretreated Boron-Doped Diamond Electrode. *Journal Of Solid State Electrochemistry*, 1-13.
- Kalvoda, R. (1994). Review Of Adsorptive Stripping Voltammetry—Assessment And Prospects. *Fresenius Journal Of Analytical Chemistry*, 349(8–9), 565–570. <https://doi.org/10.1007/BF00325215>
- Kapalka, A., Fóti, G., & Comninellis, C. (2007). *Electrochemical Oxidation Of Organic Compounds On Boron-Doped Diamond Electrodes: Formation Of Hydroxyl Radicals And Oxidation Pathways*. *Electrochimica Acta*, 52(20), 5954–5961. <https://doi.org/10.1016/J.Electacta.2007.02.078>
- Kapalka, A. (2008). *Electrochemical Oxidation Of Organic Pollutants Using Boron-Doped Diamond Electrodes* [Doktora Tezi, École Polytechnique Fédérale De Lausanne]. <https://doi.org/10.5075/Epfl-Thesis-4125>

- Kemper, N. (2008). Veterinary Antibiotics In The Aquatic And Terrestrial Environment. *Ecological Indicators*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2007.06.002>
- Kırsacı, İ. (2010). *Bor Katkılı Elmas Elektrotların Yüzey Özelliklerinin İncelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi]. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi.
- Kiliç, A., Aslan, M., & Levent, A. (2024). Investigation Of The Electrochemical Properties Of Edoxaban Using Glassy Carbon And Boron-Doped Diamond Electrodes And Development Of An Eco-Friendly And Cost Effective Voltammetric Method For Its Determination. *Analytical Biochemistry*, 685, 115386.
- Kondo, T. (2022). Electrochemical Properties Of Boron-Doped Diamond Electrodes. *Electrochimica Acta*, 412, 140111.
- Kosmidis, C., & Levine, D. P. (2010). Daptomycin: Pharmacology And Clinical Use. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, 11(4), 615–625. <https://doi.org/10.1517/14656560903572794>
- Lee, J. H., & Pickett, J. A. (2004). Boron-Doped Diamond For Chemical Sensing. *Diamond And Related Materials*, 13(2), 218–222.
- Levent, A., Keskin, E., Yardım, Y., & Şentürk, Z. (2011). Electrooxidation Of Thiourea And Its Square-Wave Voltammetric Determination Using Pencil Graphite Electrode. *Reviews In Analytical Chemistry*, 30(1), 45-51.
- Levent, A. (2012). Electrochemical Determination Of Melatonin Hormone Using A Boron-Doped Diamond Electrode. *Diamond And Related Materials*, 21, 114-119.
- Levent, A., Yardım, Y., & Şentürk, Z. (2014). Electrochemical Performance Of Boron-Doped Diamond Electrode In Surfactant-Containing Media For Ambroxol Determination. *Sensors And Actuators B: Chemical*, 203, 517-526.
- Levent, A. (2017). Voltammetric Behavior Of Acebutolol On Pencil Graphite Electrode: Highly Sensitive Determination In Real Samples By Square-Wave Anodic Stripping Voltammetry. *Journal Of The Iranian Chemical Society*, 14(12), 2495-2502.
- Levent, A., & Önal, G. (2018). Application Of A Pencil Graphite Electrode For Voltammetric Simultaneous Determination Of Ascorbic Acid, Norepinephrine, And Uric Acid In Real Samples. *Turkish Journal Of Chemistry*, 42(2), 460-471.
- Lubert, R., & Kalcher, K. (2010). Electrochemical Sensors: From The Basic Principles To Practical Applications. *Chemical Monthly*, 141(10), 1169–1183. <https://doi.org/10.1007/S00706-010-0375-4>
- Luong, J. H. T., Et Al. (2009). Analytical Applications Of BDD Electrodes. *Trac Trends In Analytical Chemistry*, 28(2), 140–150.

- Machini, W. B. S., & Oliveira-Brett, A. M. (2017). Electrochemical Behavior Of Purine Derivatives. *Electroanalysis*, 29, 1490–1496.
- Meyer, E., Schwab, F., Gastmeier, P., Rüden, H., Daschner, F. D., & Schumacher, M. (2013). Antibiotic Resistance And Its Impact On Public Health. *Journal Of Hospital Infection*, 83(1), 1–7.
- Moyo, M., Florence, T. M., & Okonkwo, J. O. (2015). Electrode Fouling In Environmental Analysis. *Electroanalysis*, 27(8), 1735–1743.
- Oliveira, S. C., Nascimento, V. B., & Bertazzoli, R. (2007). *Electrochemical Oxidation Of Benzene On Boron-Doped Diamond Electrodes*. *Electrochimica Acta*, 52(20), 672–677. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2006.09.044>
- Önal, G., Altunkaynak, Y., & Levent, A. (2021). Application Of Bife For Electrochemical Properties And Determination Of Loratadine By Cathodic Stripping Voltammetry In The Cationic Surfactant Medium. *Journal Of The Iranian Chemical Society*, 18(12), 3465–3475.
- Önal, G., & Levent, A. (2023). Electrochemical Evaluation And Determination Of Vindesine Used In Cancer Chemotherapy At Disposable Pencil Graphite Electrode By Voltammetric Method. *Monatshefte Für Chemie-Chemical Monthly*, 154(2), 205–213.
- Özçelikay, G., Kurbanoglu, S., Yarman, A., Scheller, F. W., & Ozkan, S. A. (2020). Development Of Voltammetric Sensors. *Sensors And Actuators B: Chemical*, 320, 128285. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128285>
- Özkan, S. A., Uslu, B., & Aboul-Enein, H. Y. (2003). Analytical Applications Of Square Wave Voltammetry In Pharmaceutical And Biological Analysis. *Critical Reviews In Analytical Chemistry*, 33(3), 155–181. <https://doi.org/10.1080/713609334>
- Özkan, S. A. (2009). *Electroanalytical Methods In Pharmaceutical Analysis And Their Validation*. HNB Publishing.
- Özkan, S. A., Kauffmann, J. M., & Zuman, P. (2015). *Electroanalytical Applications Of Solid Electrodes*. Springer.
- Protti, S. (2001). Electrochemical Characterization Of New Materials For Energy Conversion And Storage. *Journal Of Power Sources*, 97–98, 14–18. [https://doi.org/10.1016/S0378-7753\(01\)00511-9](https://doi.org/10.1016/S0378-7753(01)00511-9)
- Rabiee, N., Safarkhani, M., & 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/10.2174/1573412914666190417144831>
- Rao, T. P., Gladis, J. M., & Venkateswaran, G. (2005). *Comparative Voltammetric Study Of Mercury, Glassy Carbon, And Boron-Doped Diamond Electrodes In Acidic*

Medium. Electroanalysis, 17(10), 857–862.
<https://doi.org/10.1002/Elan.200403134>

- Sader, H. S., Moet, G. J., Farrell, D. J., & Jones, R. N. (2011). Antimicrobial Susceptibility Of Daptomycin And Comparator Agents Tested Against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus And Vancomycin-Resistant Enterococci: Trend Analysis Of A 6-Year Period In US Medical Centers (2005–2010). *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, 70(3), 412–416.
- Saltoğlu, N. (2005). Antibiyotiklere Direnç Problemi Ve Etkileri. *Klinik Dergisi*, 18(1), 178–181.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2013). *Principles Of Instrumental Analysis* (6th Ed.). Cengage Learning.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2013). *Fundamentals Of Analytical Chemistry* (9th Ed.). Cengage Learning.
- Suryanarayanan, S., Noel, M., & Rao, T. P. (2010). *Voltammetric Behavior Of Substituted Phenols On Boron-Doped Diamond Electrodes In Different Ph Media*. *Journal Of Electroanalytical Chemistry*, 640(1–2), 70–76.
<https://doi.org/10.1016/J.Jelechem.2010.01.004>
- Svancara, I., Vytras, K., Kalcher, K., Walcarius, A., & Wang, J. (2009). Electrochemical Sensors And Biosensors. *Electroanalysis*, 21(1), 7–28.
- Tabak, F. (2010). 2010’da Daptomisin. *Ankem Dergisi*, 24(Suppl. 2), 110–113.
- Tedesco, K. L., & Rybak, M. J. (2004). Daptomycin. *Pharmacotherapy*, 24(1), 41–57.
- Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2014). Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) Ulusal Eylem Planı 2014–2017. <https://bilecikism.saglik.gov.tr/Eklenti/6528/0/Mevzuataik-Ulusal-Eylem-Planipdf.Pdf>
- Uçar, M., & Levent, A. (2021). Novel Voltammetric Strategy For Determination And Electrochemical Evaluation Of Progesterone By CPT-BDD Electrode. *Diamond And Related Materials*, 117, 108459.
- Uslu, B., & Özkan, S. A. (2007a). Solid Electrodes In Pharmaceutical Analysis. *Critical Reviews In Analytical Chemistry*, 37(4), 155–181.
- Uslu, B., & Özkan, S. A. (2011). Electroanalytical Application Of Voltammetric Techniques In Pharmaceutical Analysis. *Analytical Letters*, 44(17), 2840–2869.
<https://doi.org/10.1080/00032719.2011.561028>
- Wang, G., Hindler, J. F., Ward, K. W., & Bruckner, D. A. (2006). Increased Vancomycin Mıcs For Staphylococcus Aureus Clinical Isolates From A University Hospital During A 5-Year Period. *Journal Of Clinical Microbiology*, 44(11), 3883–3886.
- Wang, J. (2000). *Analytical Electrochemistry* (2nd Ed.). Wiley-VCH.

- World Health Organization (WHO). (2014). Antimicrobial Resistance: Global Report On Surveillance 2014. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/?Sequence=1>
- Yamantürk Çelik, S., & Büget, M. (2007). Antibiyotiklere Dirençli Bakteriler Ve Tedavi Yaklaşımları. *Klinik Gelişim*, 20(3), 21–29.
- Yamantürk Çelik, P., & Büget, B. (2015). Geçmişten Günümüze Antibiyotikler: Genel Bir Bakış. Ankem Derneği. <http://www.ankemdernegi.org.tr/?Dp=Sizdengelenler&Yaziid=66>
- Yence, M. E., Ali, M. A., & Levent, A. (2022). Electrochemical Detection Using BDD Electrodes. *Electrochimica Acta*, 402, 139568.
- Yıldız, M. B., & Levent, A. (2024). Highly Sensitive And Selective Electrochemical Monitoring Of Nickel In Crude Oil Samples Using Cathodically Pretreated-Boron Doped Diamond Electrode. *Diamond And Related Materials*, 145, 111058.
- Yunusoğlu, A., Pınar, M. B., & Özkan, S. A. (2020). Electrochemical Investigation Of Phenolic Compounds. *Microchemical Journal*, 157, 104983.
- Zhang, Y., Zhao, D., & Liu, J. (2018). Fouling-Resistant Modified Electrodes. *Sensors And Actuators B: Chemical*, 273, 47–55.
- Zuhri, M. Y., & Voelter, W. (1998). Adsorptive Stripping Voltammetry—A Powerful And Sensitive Electroanalytical Technique For Trace Analysis. *Microchimica Acta*, 130(1–2), 1–12. <https://doi.org/10.1007/S006040050019>
- Zuman, P. (2011). Organic Electrochemistry And Polarography. *Electroanalysis*, 23(4), 823–830.