TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANAGLİFLOZİN'İN ELEKTROKİMYASAL TAYİNİ İÇİN YENİ NESİL NiO@PPC NANOSENSÖR PLATFORMUNUN GELİŞTİRİLMESİ

Çiğdem Aybüke ÖZATA

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nevin ERK

ANKARA
2026

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANAGLİFLOZİN'İN ELEKTROKİMYASAL TAYİNİ İÇİN YENİ NESİL NiO@PPC NANOSENSÖR PLATFORMUNUN GELİŞTİRİLMESİ

Çiğdem Aybüke ÖZATA

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nevin ERK

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün TYL-2025-4366 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2026

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Kanagliflozin'in Elektrokimyasal Tayini İçin Yeni Nesil NiO@PPC Nanosensör Platformunun Geliştirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.
Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Çiğdem Aybüke ÖZATA
Tarih:
İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Analitik Kimya Anabilim Dalında

Çiğdem Aybüke Özata tarafından hazırlanan "Kanagliflozin'in Elektrokimyasal Tayini İçin Yeni Nesil NiO@PPC Nanosensör Platformunun Geliştirilmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

……Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza	İmza
Unvanı Adı ve Soyadı	Unvanı Adı ve Soyadı
……Üniversitesi	…….Üniversitesi
Raportör	Üye

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

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Kanagliflozin'in Elektrokimyasal Tayini İçin Yeni Nesil NiO@PPC Nanosensör Platformunun Geliştirilmesi

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, sodyum-glukoz kotransportör 2 (SGLT2) inhibitörü olan kanagliflozin'in (KNG) ilk defa kantitatif tayini amacıyla, çöktürülmüş nikel oksit ve nar kabuğu biyokömürü (NiO@PPC) ile modifiye edilmiş camsı karbon elektrot (CKE) kullanılarak yeni ve çevre dostu bir elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir. Sensör, KNG'nin oksidasyonuna karşı mükemmel elektrokatalitik performans göstermiş; 2,0–28,5 µM aralığında doğrusal bir yanıt vermiş ve 0,045 µM gibi düşük bir tayin sınırına ulaşmıştır. NiO@PPC'nin kapsamlı fizikokimyasal karakterizasyonu FTIR, XRD, SEM-EDX, STEM ve BET analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Elektrokimyasal davranış ise dönüşümlü voltametri (DV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemleri ile incelenmiştir. Önerilen yöntem, KNG'nin farmasötik tabletlerde ve insan idrarı ile plazma örneklerinde başarılı bir şekilde tayininde uygulanmış; geri kazanım oranları %99,1 ile %101,77 arasında bulunmuş ve %2,74'ün altında bağıl standart sapma (BSS) değerleri elde edilmiştir. Ayrıca yöntemin çevresel ve pratik performansı GAPI, AGREE ve BAGI araçları kullanılarak sistematik bir şekilde değerlendirilmiş ve yöntemin yeşil profili ile güçlü analitik uygulanabilirliği doğrulanmıştır. Bu çalışma, KNG analizi için geliştirilen ilk elektrokimyasal yaklaşımı sunmakta olup, NiO@PPC ile modifiye edilmiş elektrotların sürdürülebilir ilaç izleme alanındaki potansiyelini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Biyokömür, Elektrokimyasal sensör, Kanagliflozin (KNG), NiO@PPC/CKE, Yeşil analitik kimya

SUMMARY

Development of a Novel NiO@PPC/GCE Nanosensor Platform for the Electrochemical Determination of Canagliflozin

In this master's thesis study, a novel and eco-friendly electrochemical sensor was developed for the first-time quantitative determination of canagliflozin (CNG), a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, using a glassy carbon electrode (GCE) modified with nickel oxide-precipitated pomegranate peel biochar (NiO@PPC). The sensor exhibited excellent electrocatalytic performance toward the oxidation of CNG, providing a linear response in the range of 2,0–28,5 µM and achieving a low detection limit of 0,045 µM. Comprehensive physicochemical characterization of NiO@PPC was carried out using FTIR, XRD, SEM-EDX, STEM, and BET analyses. The electrochemical behavior was investigated by cyclic voltammetry (CV) and differential pulse voltammetry (DPV) techniques. The proposed method was successfully applied to the determination of CNG in pharmaceutical tablets and in human urine and plasma samples, yielding recovery rates between 99,1% and 101,77%, with relative standard deviation (RSD) values below 2,74%. Moreover, the environmental and practical performance of the method was systematically assessed using GAPI, AGREE, and BAGI tools, confirming its green profile and strong analytical applicability. This study presents the first electrochemical approach developed for CNG analysis, highlighting the potential of NiO@PPC-modified electrodes in sustainable drug monitoring.

Keywords: Biochar, Canagliflozin, Electrochemical sensor, Green analytical chemistry, NiO@PPC/GCE

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Kabul Ve Onay iii
Özet iv
Summary v
İçindekiler vi
Önsöz viii
Simgeler Ve Kısaltmalar x
Şekiller xiii
Çizelgeler xiv

1. GİRİŞ 1
1.1. Giriş ve Amaç 1
1.2. Diyabet Hastalığının Gelişimi 2
1.3. Diyabet Hastalığının Tedavisi 3
1.4. Tez Kapsamında Kullanılan Antidiyabetik Etken Madde ile İlgili Bilgiler 5
1.5. Literatürde Tez Maddesine Yönelik Yapılmış Çalışmalar 7

2. GEREÇ VE YÖNTEM 9
2.1. Tez Kapsamında Kullanılan Yöntem 9
2.1.1. Elektrokimyasal Yöntemler 9
2.1.1.1. Dönüşümlü Voltametri (DV) 10
2.1.1.2. Diferansiyel Puls Voltametri (DPV) 10
2.1.1.3. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopi (EIS) 11
2.1.1.4. Elektrokimyasal Sistemler 11
2.2. Tez Kapsamında Kullanılan Nanomalzemeler 12
2.3. Analitik Yöntem Validasyonu 14
2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Araç ve Gereçler 14
2.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 14
2.4.2. Kullanılan Ekipmanlar 15
2.4.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması 15
2.4.3.1. Destek Elektrolitin Hazırlanması 15
2.4.3.2. KNG'nin Standart Çözeltisinin Hazırlanması 15
2.4.3.3. Ticari Serum, Tablet ve İdrar Numune Çözeltilerinin Hazırlanması 16
2.4.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Modifiye Elektrodun Hazırlanması 16
2.4.5. Kompozitlerin Sentezi 17
2.4.5.1. Nar Kabuğu Biyokömürü (PPC) Hazırlanması 17
2.4.5.2. NiO@PPC (Nikel Oksit Çöktürülmüş Nar Kabuğu Biyokömürü) Sentezi 17

3. BULGULAR 19
3.1. NiO@PPC/CKE Kullanılarak KNG Etken Maddesinin Tayini 19
3.1.1. NiO@PPC Karakterizasyonu 19
3.1.1.1. Fourier-Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi 19
3.1.1.2. X-ışını Kırınımı Analizi 20
3.1.1.3. Morfolojik ve Elementel Analiz 20
3.1.1.4. Brunauer–Emmett–Teller (BET) Analizi 24
3.1.2. Sensörün Elektrokimyasal Karakterizasyonu 25
3.1.3. Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu 28
3.1.4. Modifiye Edilmiş Sensörün Analitik Performansının Değerlendirilmesi 33
3.1.5. Ticari Plazma, İdrar ve Tablet Formülasyonlarına Uygulanması 38

3.1.6. Çevresel Etki ve Sürdürülebilirlik Değerlendirmesi 39

4. TARTIŞMA 42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 44
KAYNAKLAR 46
ÖZGEÇMİŞ 54

ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tez çalışması, modern analitik kimyanın sürdürülebilirlik ve hassasiyet ilkeleri ışığında, Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan sodyum-glukoz kotransportör 2 (SGLT2) inhibitörü Kanagliflozin'in (KNG) elektrokimyasal tayini için yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Çalışma kapsamında, tarımsal bir atık olan nar kabuklarının katma değerli bir malzemeye dönüştürülmesiyle elde edilen biyokömür (PPC) ve nikel oksit (NiO) nanoyapılarının sinerjisi kullanılarak, çevre dostu 'NiO@PPC' nanokompozit tabanlı özgün bir sensör platformu geliştirilmiştir. Tasarlanan bu yeni nesil nanosensör; farmasötik formülasyonlarda, insan plazmasında ve idrar örneklerinde KNG'nin yüksek duyarlılık, seçicilik ve düşük tayin sınırı ile analiz edilmesine olanak tanımıştır. Analitik performansın ötesinde, GAPI, AGREE ve BAGI gibi metriklerle doğrulanmış 'yeşil kimya' profili ile bu çalışma, literatürde KNG için geliştirilen ilk elektrokimyasal yöntem olma özelliğini taşımakta ve sürdürülebilir ilaç izleme teknolojilerine katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

Literatüre özgün bir katkı sunmayı amaçlayan bu çalışmanın temelleri, mesleki ve akademik tutkularımın şekillendiği lisans yıllarıma dayanmaktadır. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden eczacı olarak mezun olduktan sonra, bilime ve kimyaya duyduğum ilgi doğrultusunda Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başlamaya karar verdim. Analitik kimyanın bilimsel doğruluk, hassas ölçüm ve güvenilirlik temeline dayanan yaklaşımının eczacılık bilimlerindeki kalite, etkinlik ve güvenlik hedefleriyle olan güçlü bağlantısı bu alana olan ilgimi daha da pekiştirdi. Derin bir aidiyet duyduğum fakültemden başka bir yerde bu akademik yolculuğu sürdürmeyi ise hiçbir zaman hayal etmedim. Akademik yolculuğumun bir sonraki adımına geçerken, artık sadece analitik kimya alanında değil, aynı zamanda yaşamın kendisine dair de çok daha tecrübeli, çok daha bilinçli ve çok daha güçlü biri olduğumu hissediyorum.

Bu noktada, yüksek lisans sürecimde iyi günde kötü günde her zaman yanımda olan, bilgi birikimi, tecrübesi ve sabrıyla beni destekleyen değerli danışmanım Prof. Dr. Nevin Erk'e,

Başta bana bildiğim her şeyi sabırla öğreten sevgili arkadaşım Dr. Wiem Bouali olmak üzere, en zor ve en kötü laboratuvar gününü bile bir şekilde eğlenceli ve çekilebilir hâle getiren; laboratuvar arkadaşından çok daha fazlası olan, her anımı güzelleştiren; destekleri, motivasyonları ve dostlukları için canım arkadaşlarım Elif Naz Öven ve Marwah Naser'e,

Bu süreçte sağladığı burs ile üzerimden belli bir miktar maddi yükü alarak bilimsel gelişimime odaklanmamı sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı'na,

Yüksek lisans tez projem kapsamında sağladığı katkılar ile projenin hayata geçmesine olanak tanıyan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Tanıştığımız o ilk haftadan beri hayatımın değişmez bir parçası olan, lisans ve yüksek lisans sürecimdeki akademik buhranlarımda olduğu kadar, özel hayatımdaki en kırılgan anlarımda da sığınabileceğim bir liman olan sevgili dostum Beyza Çalışkan'a; yanımda olduğu, dinlediği ve dostluğunu benden hiç esirgemediği için sonsuz teşekkür ederim.

Her türlü özverinin ve emeğin kaynağı olan, benden hiçbir şeyi esirgemeyen, arkamda dağ gibi duran sevgili annem Fatma Özata ve sevgili babam Ahmet Özata'ya; en kötü günlerimde dahi yüzümdeki tebessümün sebebi olan, beni koşulsuz sevdiğinden ve benimle gurur duyduğundan emin olduğum, hayatımın şansı canım kardeşim Zeynep Aynisa Özata'ya sonsuz teşekkürler.

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$	Ferri/Ferrosiyanür
°	Derece
°C	Santigrat Derece
µm	Mikrometre
µM	Mikromolar
1D-SSF	Birinci Türev Senkron Floresans Spektrofotometrisi
A	Amper
Å	Angström
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
Ag/AgCl	Gümüş/Gümüş Klorür
AGREE	Analitik Yeşillik Ölçütü
BAGI	Gelişmiş Analitik Yeşillik İndeksi
BET	Brunauer-Emmet-Teller
BJH	Barrett–Joyner–Halenda
B-R	Britton–Robinson
BSS	Bağıl Standart Sapma
C	$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ Konsantrasyonu
C_0	Analit Konsantrasyonu
cGMP	İyi Üretim Uygulamaları
CKE	Camsı Karbon Elektrot
C_{KNG}	Kanagliflozin Konsantrasyonu
cm^2	Santimetrekare
D	Difüzyon Katsayısı
Dk	Dakika
DM	Diabetes Mellitus
DMSO	Dimetil Sülfoksamit
DPP-4	Dipiptidil Peptidaz-4
DPV	Diferansiye Puls Voltametri
DV	Dönüşümlü Voltametri
E∘	Etkin Potansiyel
$E_{1/2}$	Yarı Dalga Boyu
EASD	Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği
EDX	Enerji Dağılımlı X-ışını spektroskopi
EIS	Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi

E_p	Pik Potansiyeli
F	Faraday Sabiti
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometri
g	Gram
GAPI	Yeşil Analitik Prosedür İndeksi
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
h/h	Hacim/Hacim
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
Ipa	Anodik Pik Akımı
IR	İnsülin Direnci
j_0	Değişim Akım Yoğunluğu
k^0	Standart Heterojen Elektron Transfer Hız Sabiti
KNG	Kanagliflozin
KCl	Potasyum Klorür
KDV	Kare Dalga Voltametri
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometri/ Kütle Spektrometri
ln	Gerçek (Doğal) Logaritma
log	Logaritma
M	Molar
m^2/g	Metrekare/Gram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
mV/s	Milivolt/Saniye
N	Alınan-Verilen Elektron Sayısı
NaOH	Sodyum Hidroksit
NiO	Nikel Oksit
NiO@PPC	Nikel Oksit Çöktürülmüş Nar Kabuğu Biyokömürü
PBS	Fosfat Tamponu
PPC	Nar Kabuğu Biyokömürü
PTFE	Politetrafloroetilen
R^2	Korelasyon Katsayısı
Rct	Yük Transfer Direnci
RE	Referans Elektrot
SCE	Doygun Kalomel Elektrot
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
SGLT2	Sodyum-Glukoz Kotransportör 2
STEM	Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu
T	Mutlak Sıcaklık

T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TAS	Tayin Alt Sınırı
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü- α
TS	Teşhis Sınırı
UPSK-MS/MS	Ultra Performanslı Sıvı Kromatografi-Kütle Spektroskopisi
UYPSK-MS/MS	Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi-Kütle Spektroskopisi
v	Tarama Hızı
V	Volt
$v^{1/2}$	Tarama Hızının Karekökü
WE	Working Electrode, Çalışma Elektrodu
XRD	X-Işını Kırınımı
YPİTK	Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografi
YPSK	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
YPSK-FD	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi-Floresans
Z'	Empedansın Gerçek Bileşeni
Z''	Empedansın Hayali Bileşeni
Zw	Warburg Difüzyon Direnci
A	Elektrot Yüzey Alanı
ΔEp	Potansiyel Farkı
µA	Mikroamper
µL	Mikrolitre
Ω	Ohm

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. KNG'nin kimyasal yapısı. 6
Şekil 2.1. Üç elektrotlu bir elektrokimyasal sistem. 12
Şekil 3.1. PPC ve NiO@PPC nanotelinin FTIR deseni 19
Şekil 3.2. PPC ve NiO@PPC nanotelinin XRD deseni 20
Şekil 3.3. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait SEM görüntüleri (A: 200 nm 30 kx, B: 200 nm 50 kx, C: 1 µm 10 kx, D: 100 nm 30 kx, E: 1 µm 10 kx, F: 2 µm 2 kx) 22
Şekil 3.4. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait STEM analiz görüntüleri (A: 100 nm 100 kx, B: 100 nm 50 kx, C: 100 nm 30 kx, D: 100 nm 100 kx, E: 100 nm 50 kx, F: 100 nm 100 kx) 23
Şekil 3.5. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait SEM-EDX ve haritalama analizleri 24
Şekil 3.6. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait BET Analizleri 25
Şekil 3.7. (A); KCl (0,1 M) ve $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi (5,0 mM) içerisinde yalın CKE (a) ve NiO@PPC/CKE (b) DV (50,0 mV/s) ve (B); EIS grafikleri 26
Şekil 3.8. 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ ve 0,1 M KCl içeren çözelti içerisinde farklı tarama hızlarında kaydedilen DV eğrileri: (A); yalın CKE, (B); NiO@PPC/CKE 27
Şekil 3.9. Çeşitli tampon çözeltilerin 7×10^{-4} M KNG'nin yükseltgenme pik akımları üzerindeki etkisi 29
Şekil 3.10. (A) Farklı pH değerlerindeki PBS tamponunda NiO@PPC/CKE üzerinde 7×10^{-4} M KNG'nin DPV yanıtları ve (B) KNG için pik akımı (Ip) ile pH arasındaki ilişkinin grafiği 30
Şekil 3.11. NiO@PPC/CKE yüzeyinde 7×10^{-4} M KNG'nin oksidasyon pik akımları üzerine kompozit konsantrasyonu (A) ve miktarının (B) etkisi 31
Şekil 3.12. NiO@PPC/CKE üzerinde, PBS tampon çözeltisi (0,1 M, pH 2,0) içerisinde 7 x 10-4 M KNG varlığında farklı tarama hızlarında elde edilen (A) DV eğrileri, (B) Ipa ile υ1/2, (C) log Ipa ile log υ ve (D) Epa ile ln υ grafikleri 32
Şekil 3.13. NiO@PPC/CKE yüzeyinde, KNG'nin olası elektro-oksidasyon mekanizması 33
Şekil 3.14. NiO@PPC/CKE yüzeyinde PBS tamponunda (0,1 M, pH 2,0) 2,0-28,5 µM KNG'nin DPV eğrileri (A) ve Ipa ile KNG konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren grafik (B) 34
Şekil 3.15. PBS tamponunda (pH 2,0) NiO@PPC/CKE üzerinde 7×10^{-6} M KNG tekrarlanabilirliğini ortaya koyan DPV ölçümleri (A) ve pik akımlarını gösteren diyagram (B) 35
Şekil 3.16. PBS tamponunda (pH 2,0) NiO@PPC/CKE üzerinde 7×10^{-6} M KNG yeniden üretilebilirliğini gösteren DPV ölçümleri (A) ve pik akımlarını gösteren diyagram (B) 35
Şekil 3.17. PBS tamponunda (pH 2,0) NiO@PPC/CKE üzerindeki 7×10^{-6} M KNG'nin seçiciliği 36
Şekil 3.18. 7×10^{-6} M KNG ortamında (PBS tamponu, pH 2,0) NiO@PPC/CKE'nin kararlılığına ait DPV eğrileri (A) ve histogramı (B) 38
Şekil 3.19. Önerilen yöntemin analitik uygulanabilirliği ve uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla, GAPI (A), AGREE (B) ve BAGI (C) araçları kullanılarak yapılan çevresel dostluk ve uygulanabilirlik değerlendirmelerinin görsel temsili 40

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. KNG tayini için çeşitli yöntemlerle yapılan çalışmalar 7
Çizelge 3.1. DV ve EIS çalışmaları sonucu hesaplanan elektrokimyasal parametreler 28
Çizelge 3.2. Lineer regresyon analizinden elde edilen temel parametreler 34
Çizelge 3.3. Girişim çalışması için yüzde sinyal değişimi ve BSS değerleri 37
Çizelge 3.4. NiO@PPC/CKE sensörünün pratik uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi: idrar, plazma ve farmasötik örneklerde geri kazanım sonuçları 39
Çizelge 3.5. KNG'nin tayini için uygulanan farklı analitik yöntemlerin çevresel dostluk ölçütlerinin (GAPI, AGREE ve BAGI) sayısal karşılaştırması 41

1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde görülen bozukluklar sonucu ortaya çıkan kalıcı hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubunu kapsamaktadır (Association, 2014). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından 1997 yılında önerilen sınıflandırma sistemi—Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere—klinik ve araştırma ortamlarında en yaygın kabul gören ve kullanılan çerçeve olmaya devam etmektedir (Association, 2021). Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturan Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), esas olarak insülin direnci ve ilerleyici β-hücre disfonksiyonuna bağlı göreceli insülin eksikliği ile karakterizedir (Galicia-Garcia vd., 2020). Farmakoterapideki ilerlemelere rağmen, T2DM hâlâ ciddi morbidite, mortalite ve özellikle erken başlangıçlı vakalarda azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (Tahrani vd., 2016).

Kanagliflozin (KNG), Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan, ağızdan alınan, günde bir kez uygulanan, seçici bir sodyum-glukoz kotransportör 2 (SGLT2) inhibitörüdür (Nauck, 2014). KNG, SGLT2'yi hedefleyerek renal glukoz geri emilimini azaltır. Bu insülinden bağımsız mekanizma, idrarla glukoz atılımını artırarak kan şekeri seviyelerini düşürür (Vallon ve Thomson, 2017). Ayrıca, buna bağlı kalori kaybı hafif kilo kaybına katkı sağlarken, ozmotik diüretik etkisi de kan basıncında hafif düşüşlere yol açabilir ve bu da KNG'yi diğer antihiperglisemik tedavilere değerli bir destekleyici ajan haline getirir (Elkinson ve Scott, 2013). ABD'de onaylanan ilk SGLT2 inhibitörü olan KNG, daha yakın zamanda Avrupa Birliği'nde de T2DM tedavisi için ruhsat almış ve T2DM'li erişkinlerde diyet ve egzersize ek olarak glisemik kontrolün iyileştirilmesi amacıyla endike olmuştur (Elkinson ve Scott, 2013; Plosker, 2014).

Bu çalışmada, KNG'nin biyolojik örneklerde ve farmasötik preparatlarda tespitini sağlamak için elektrokimyasal yöntem kullanılmaktadır.

Elektrokimyasal yöntemler, geleneksel analiz tekniklerine kıyasla daha ekonomik, hızlı ve basit olmaları nedeniyle umut vadeden bir alternatiftir. Bu yöntemler genellikle daha düşük maliyetli ekipmanlara ihtiyaç duyar, yüksek analiz hızı sağlar ve çoğu zaman örnek ön işlemesini azaltarak hata riskini düşürür. Bu avantajlar, elektrokimyasal teknikleri rutin analizlerde ve kaynak kısıtlı laboratuvarlarda cazip hale getirmektedir (Choukairi vd., 2023).

Elektrokimyasal sensörler çoğunlukla voltametrik veya amperometrik yöntemlere dayanmakta olup, elektrot yüzeylerinin uygun malzemelerle modifikasyonu sayesinde daha yüksek duyarlılık ve seçicilik elde edilebilmektedir. Bu çalışma kapsamında, literatürde ilk defa, modifiye edilmiş elektrotlar aracılığıyla KNG'nin elektrokimyasal analizi gerçekleştirilmiş; bu sayede, söz konusu ilacın farmasötik preparatlar ve biyolojik örnekler içerisindeki takibi başarıyla yapılmıştır. Böylelikle, mevcut yöntemlerin ötesinde, bu ilacın seçici ve duyarlı bir şekilde belirlenmesi sağlanmıştır.

1.2. Diyabet Hastalığının Gelişimi

Tip 2 diyabet, insülin salgısında yetersizlik ve vücudun insüline karşı duyarsız hale gelmesi (insülin direnci) sonucu gelişen, yaygın görülen metabolik bir hastalıktır. Hastalığın temelinde genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin (beslenme, yaşam tarzı) etkileşimi yatmaktadır. Tip 2 diyabetin gelişim süreci, yalnızca insülin direnciyle sınırlı kalmayıp, bunu izleyen bir dizi metabolik ve hücresel bozuklukla ilerler.

Başlangıç Noktası İnsülin Direnci: Tip 2 diyabetin gelişimi çoğu zaman insülin direnci (IR) ile başlar (Stumvoll vd., 2005). İnsülin, normalde kas, yağ ve karaciğer gibi hedef dokularda glukozun hücre içine alınmasını sağlar. Ancak IR durumunda bu dokular, normal insülin düzeylerine yeterince yanıt veremez (Stumvoll vd., 2005; Venkatasamy vd., 2013). Sonuç olarak, plazma glukoz düzeyleri yükselir. Bu hiperglisemiyi telafi etmek amacıyla pankreas β-hücreleri daha fazla insülin salgılar (Roden ve Shulman, 2019). Bu faz, kompanse hiperinsülinemi olarak adlandırılır ve glisemik dengeyi bir süreliğine sağlar. Ancak bu mekanizma sürdürülebilir değildir (Cerf, 2013; Zheng vd., 2018).

Pankreas β-Hücre Yetmezliği: İnsülin direncini kompanse etmeye çalışan pankreas, zamanla fonksiyonel kapasitesini kaybeder. Bu süreçte β-hücre disfonksiyonu ortaya çıkar (Halban vd., 1751). Bu disfonksiyon; sürekli hiperglisemi (glukotoksisite), serbest yağ asitlerinin artışı (lipotoksisite), inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi gibi birçok zararlı etkene bağlıdır (Christensen ve Gannon, 2019). Bu durum insülin üretiminin azalmasına ve hücresel düzeyde apoptoza (programlı hücre ölümü) neden olur (Yamamoto vd., 2019). Sonuç olarak, insülin sekresyonu yetersiz hale gelir ve hiperglisemi kalıcılaşır (Ceriello vd., 2009).

Hiperglisemi ve Metabolik Bozukluklar: Kalıcı hiperglisemi, birçok metabolik süreci bozar. Karaciğerde glukoneogenez artar, kaslarda glukoz alımı azalır, yağ dokusunda lipoliz

aktive olur ve serbest yağ asitleri dolaşıma geçer (Czech, 2017, 2020; DeFronzo, 1988). Bu yağ asitleri, karaciğer ve kas gibi dokularda lipid birikimine, dolayısıyla da insülin sinyal yolaklarının daha da bozulmasına yol açar (Montgomery ve Turner, 2015). Sürekli yüksek glukoz düzeyleri, ileri glikasyon ürünlerinin oluşumuna, damar yapısında bozulmaya ve organ hasarına neden olur (Ceriello vd., 2009). Böylece, diyabetik komplikasyonların temeli atılır (Reddy vd., 2015).

Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota Bozukluğu: Obezite ile birlikte seyreden düşük dereceli kronik inflamasyon, tip 2 diyabetin önemli patofizyolojik unsurlarından biridir (Maki vd., 2011). Özellikle viseral yağ dokusu, proinflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-6, IL-1β) salgılayarak insülin sinyal yollarını bozar (Bunney vd., 2017). Bununla birlikte, son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının da glukoz metabolizmasında ve insülin hassasiyetinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Mikrobiyotadaki dengesizlik (disbiyozis), lipopolisakkarit gibi inflamatuvar ajanların sistemik dolaşıma geçmesine neden olur (Cani vd., 2007; Li vd., 2017). Böylece metabolik inflamasyon derinleşir (Sircana vd., 2018).

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Epigenetik Değişiklikler: Mitokondriler, hücrede enerji üretimini sağlayan organellerdir (Sazanov, 2015). Ancak uzun süreli hiperglisemi, mitokondriyal fonksiyonları bozar. Bu durum, reaktif oksijen türleri üretimini artırır, ATP üretimini azaltır ve hücre içi stres mekanizmalarını tetikler (Shigenaga vd., 1994). ROS birikimi hem insülin direncini derinleştirir hem de β-hücre hasarını artırır (Sergi vd., 2019). Ayrıca bu stres, epigenetik değişikliklere neden olarak glisemik kontrol sağlansa bile bazı genlerin "hiperglisemik hafızasını" devam ettirmesine neden olur. Bu olguya metabolik hafıza adı verilir ve diyabetik komplikasyonların açıklanmasında önemlidir (Gaede vd., 2003; Holman vd., 2008).

Bu mekanizmalar bir araya gelerek, tip 2 diyabetin ilerleyici ve sistemik doğasını ortaya koyar. Erken müdahale, yaşam tarzı değişiklikleri ve hedefe yönelik tedaviler, bu zincirin kırılmasında büyük önem taşır.

1.3. Diyabet Hastalığının Tedavisi

T2DM, insülin direnci ile β-hücre fonksiyon bozukluğunun birlikte rol oynadığı, ilerleyici ve çok faktörlü bir metabolik hastalıktır. Bu karmaşık patofizyolojik yapının etkin bir şekilde yönetilebilmesi için tedavi stratejilerinin bireyin klinik özelliklerine göre planlanması gereklidir (DeFronzo vd., 2015). Günümüzde Amerikan Diyabet Derneği (ADA)

ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD) gibi kuruluşlar, tedavide sabit protokoller yerine, yaş, hastalık süresi, eşlik eden hastalıklar, hipoglisemi eğilimi ve yaşam beklentisi gibi bireysel değişkenleri esas alan kişiselleştirilmiş yaklaşımları önermektedir. Etkili bir tedavi yalnızca kan şekeri düzeylerinin kontrol altına alınmasını değil, aynı zamanda β-hücre rezervinin korunmasını, insülin duyarlılığının artırılmasını ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesini hedeflemelidir (Inzucchi vd., 2012).

Diyabet tedavisinde geçmişten günümüze uzanan süreçte uzun yıllar boyunca temel hedef, açlık ve postprandiyal glukoz düzeylerinin düşürülmesi olmuştur. Ancak bu yaklaşım, hastalığın yalnızca semptomatik yönlerini hedef aldığı için β-hücre rezervinin korunmasında yetersiz kalmış ve komplikasyonların gelişimini engelleyememiştir (Chang-Chen vd., 2008). Son on yılda ise tedavi paradigması önemli bir değişim geçirerek, yalnızca glisemik hedeflere ulaşmayı değil, aynı zamanda hastalığın ilerleyişini yavaşlatmayı ve bireysel hasta profiline uygun kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirmeyi ön plana çıkarmıştır.

Tip 2 diyabet tedavisinde ilk basamak, yaşam tarzı değişiklikleridir. Beslenme düzeninin iyileştirilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve kilo kontrolü, glisemik denge üzerinde doğrudan etkili faktörlerdir. Enerji kısıtlamalı diyetler, düzenli egzersiz ve kilo yönetimi, insülin duyarlılığını artırarak hem glisemiyi hem de kardiyometabolik risk faktörlerini azaltmaktadır (Whittemore vd., 2002). Glisemik yükü düşük karbonhidratlara, lif açısından zengin besinlere ve doymamış yağ asitlerine öncelik verilmesi önerilirken, haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin faydalı olduğu vurgulanmaktadır. Nitekim %5–10 oranında sağlanan kilo kaybı dahi insülin duyarlılığını ve glukoz metabolizmasını anlamlı ölçüde iyileştirebilmektedir. Özellikle obezite ile ilişkili diyabet gelişiminin önlenmesinde diyet ve egzersiz kombinasyonunun etkinliği ortaya konmuştur (Gray ve Threlkeld, 2015).

Farmakolojik tedaviye geçildiğinde, ilk tercih genellikle metformin olmaktadır. Metformin; düşük hipoglisemi riski, kilo nötr etkisi, kardiyovasküler koruyuculuğu ve uygun maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir ajan olarak öne çıkmaktadır (Yasin, 2024). Karaciğerde glukoneogenezi baskılaması ve insülin duyarlılığını artırmasının yanı sıra kardiyovasküler koruyucu etkileri de tedaviye değer katmaktadır. Bununla birlikte, tek başına yeterli glisemik kontrol sağlayamadığında, hastalığın patofizyolojik yönlerine göre diğer ajanlar tedaviye eklenmektedir (Meshkani ve Adeli, 2009). Ancak metformin, laktik asidoz riski nedeniyle ileri böbrek yetmezliği ve karaciğer disfonksiyonu olan bireylerde kullanılmamaktadır (DeFronzo vd., 2016).

Metformin monoterapisi ile yeterli kontrol sağlanamayan olgularda, yeni nesil tedavi seçenekleri devreye girmektedir. Son yıllarda geliştirilen ve β-hücre fonksiyonu, inkretin sistemi ve renal glukoz atılımı gibi mekanizmaları hedef alan ilaçlar, tedavi sürecine çeşitlilik kazandırmıştır. Bu ajanların seçimi, hastanın klinik özelliklerine göre kişiselleştirilir. Hipoglisemi riski yüksek bireylerde DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri veya SGLT2 inhibitörleri ön plana çıkarken; kilo kaybı hedeflenen hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörleri tercih edilmektedir (DeFronzo vd., 2016). Ekonomik kısıtların söz konusu olduğu durumlarda sulfonilüreler veya pioglitazon gibi daha uygun maliyetli ajanlara yönelinirken, kardiyovasküler hastalığı eşlik eden hastalarda liraglutid, empagliflozin veya pioglitazon gibi kardiyoprotektif etkili ilaçlar kullanılmaktadır (Nesti vd., 2021).

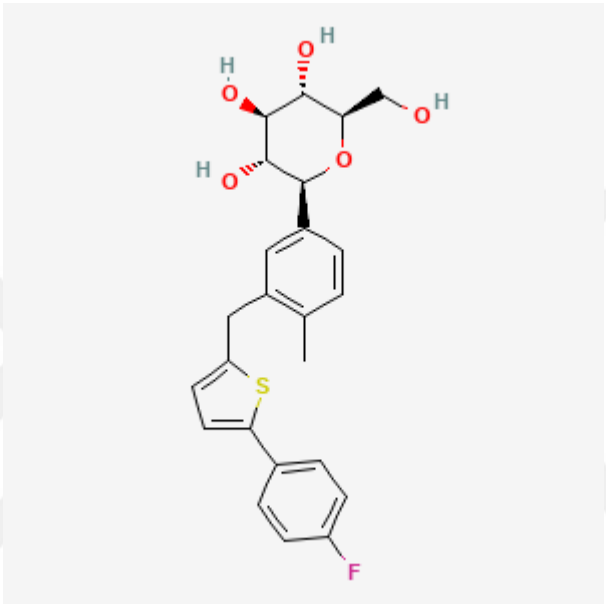
İnsülin tedavisi ise oral antidiyabetiklere rağmen hedeflenen HbA1c düzeyine ulaşılamayan ya da tanı anında ciddi hiperglisemisi olan hastalarda gündeme gelmektedir. Başlangıçta genellikle bazal insülin uygulanmakta, gerekli durumlarda prandiyal insülin ile tedavi genişletilmektedir (Qaseem vd., 2018). İnsülin çoğu zaman metformin ile birlikte kullanılarak daha düşük dozlarla etkin glisemik kontrol sağlanabilmektedir. Bununla birlikte, insülin tedavisinin hipoglisemi riski, kilo artışı ve hasta uyumu gibi yönleri dikkatle değerlendirilmelidir (Meshkani ve Adeli, 2009).

Tip 2 diyabetin tedavisi, sabit protokollerle sınırlı kalmamalı, bireyin zamanla değişebilecek ihtiyaçlarına göre dinamik olarak şekillendirilmelidir. Bu süreçte hasta eğitimi, tedaviye aktif katılım, düzenli takip ve komplikasyonların izlenmesi temel öneme sahiptir (Williams vd., 2022). Ayrıca β-hücre fonksiyonunu koruyabilen ajanların erken dönemde tedaviye dahil edilmesi, hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli taşımaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetin ilerleyişini geciktirebilecek, hatta bazı durumlarda durdurabilecek farmakolojik ve yaşam tarzı stratejilerinin giderek daha fazla önem kazandığını ortaya koymaktadır (Gillies vd., 2007).

1.4. Tez Kapsamında Kullanılan Antidiyabetik Etken Madde ile İlgili Bilgiler

KNG (A10BK02), tiyofen halkası içeren C-glikozit yapısına sahip, ağızdan alınabilen bir SGLT2 inhibitörüdür (Zhang ve Liu, 2016). Antihiperglisemik etkisinin yanı sıra, vücut ağırlığını azaltma potansiyeline sahiptir ve hipoglisemi riski düşüktür (Blonde vd., 2016). Kimyasal adı (2 S ,3 R ,4 R ,5 S ,6 R)-2-[3-[[5-(4-florofenil)tiyofen-2-il]metil]-4-metilfenil]-6-(hidroksimetil)oksan-3,4,5-triol olan KNG'nin kimyasal formülü $C_{24}H_{25}FO_5S$ şeklindedir ve moleküler ağırlığı 444.5 g/mol'dür (Şekil 1.1.; CAS # 842133-18-0). KNG, beyazımsı katı

bir bileşiktir (Haneef ve Khan, 2025). Bileşiğin erime noktası 68–72 °C arasında, yoğunluğu yaklaşık 1,36 g/cm³'tür. Çözünebilirlik özellikleri değerlendirildiğinde; dimetil sülfoksitte (DMSO) yüksek çözünürlük (40 mg/mL) göstermekte olup, metanol ve etanolde de çözünebilir. KNG'nin tahmini kaynama noktası 643 °C civarında olup, pKa değeri yaklaşık 13,3'tür. Molekülün topolojik polar yüzey alanı 118,4 Å² ve XLogP değeri 3,2 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, Lipinski kurallarına uygunluk göstermesi, farmasötik açıdan biyoyararlanım potansiyelini desteklemektedir (Prasetiyo vd., 2025).



Şekil 1.1. KNG'nin kimyasal yapısı.

KNG, T2DM tedavisi için yeni, oral yoldan uygulanan, günde bir kez alınan seçici bir SGLT2 inhibitörüdür. Sodyum-glikoz ko-taşıyıcı 2'yi (SGLT2) hedef alarak, KNG böbreklerden glikoz geri emilimini etkili bir şekilde azaltır. Bu insülinden bağımsız mekanizma, idrarla glikoz atılımını artırarak kan şekeri seviyelerini düşürür (Nauck, 2014). Ek olarak, ilişkili kalorik kayıp, orta düzeyde kilo kaybına katkıda bulunurken, ozmotik diüretik etki kan basıncında hafif düşüşlere yol açabilir ve bu da KNG'yi diğer antihiperglisemik tedavilere değerli bir yardımcı haline getirir (Vallon ve Thomson, 2017) (Plosker, 2014).

Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan ilk SGLT2 inhibitörü olan KNG, yakın zamanda Avrupa Birliği'nde T2DM tedavisi için onay almıştır; T2DM'li yetişkinlerde glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersize ek olarak endikedir (Elkinson ve Scott, 2013).

T2DM, sürekli klinik tedavi, hastanın öz bakım uygulamalarına uyumu ve hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyonu kontrol altına almak için kapsamlı stratejilerin uygulanmasını gerektiren çok yönlü bir kronik hastalıktır. Bu metabolik parametrelerin etkili bir şekilde düzenlenmesi, hem akut hem de kronik komplikasyon riskini azaltmak için esastır (Nguyen, 2025). Heterojen yapısı göz önüne alındığında, T2DM çok çeşitli patofizyolojik mekanizmaları, komplikasyonlara karşı bireysel duyarlılığı ve çeşitli terapötik yanıtları kapsamakta ve bu da kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

1.5. Literatürde Tez Maddesine Yönelik Yapılmış Çalışmalar

KNG'nin farklı matrislerde, tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde, kantitatif analizine yönelik birkaç analitik yöntem ile tespiti bildirilmiştir. Bununla birlikte, KNG'in elektrokimyasal sensör kullanılarak kantitatif analizi üzerine herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. KNG tespiti için kullanılan analitik yöntemlerin örnekleri Çizelge 1.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. KNG tayini için çeşitli yöntemlerle yapılan çalışmalar

Yöntem	Doğrusal Aralık	Tayin Alt Sınırı	Uygulama	Kaynak
UYPSK-MS/MS	3,75–6666 ng/mL	-	Fare plazması.	**(Iqbal vd., 2015)**
UPSK-MS/MS	10-1000 ng/mL	-	Diyabetik fare modeli.	**(Dong vd., 2018)**
1D-SSF	1–20 µg/mL	0,225 µg/mL	Farmasçtik formülasyonu.	**(Nabil vd., 2023)**
YPİTK	200-3,200 ng/ml	68 ng/mL	Fareler.	**(Alam vd., 2020)**
YPSK-FD	0,50 – 10,00 µg/ml	0.14 µg/ml	Farmasötik dozaj formu.	**(Nabil vd., 2025)**
LC-MS/MS	10–1000 ng/mL	-	Fareler.	**(Kobuchi vd., 2016)**

Bu tez çalışması, KNG'nin elektrokimyasal davranışının modifiye edilmiş elektrot platformu kullanılarak incelendiği ilk çalışmadır. Araştırmanın temel amacı, nikel oksit çöktürülmüş nar kabuğu biyokömürü (NiO@PPC) ile modifiye edilmiş camsı karbon elektroda (CKE) dayalı, KNG'nin seçici ve hassas tayini için yeni, düşük maliyetli ve çevre dostu bir elektrokimyasal sensör geliştirmek ve valide etmektir. Bu çalışma, yalnızca KNG tayinine yönelik analitik boşluğu doldurmakla kalmayıp, aynı zamanda biyokömür tabanlı sensör teknolojilerinin farmasötik ve biyomedikal uygulamalardaki potansiyeline katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tez Kapsamında Kullanılan Yöntem

2.1.1. Elektrokimyasal Yöntemler

Elektrokimya, elektrik enerjisi ile kimyasal değişimler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir bilim dalıdır. Temel olarak elektron transferine dayalı redoks reaksiyonlarını kapsayan elektrokimya, enerji üretim sistemlerinden (yakıt pilleri, bataryalar) korozyon çalışmalarına, malzeme bilimi ve biyosensör teknolojisine kadar geniş bir uygulama alanına sahiptir. Özellikle analitik kimya alanında elektrokimyasal yöntemler, yüksek hassasiyet, seçicilik, hızlı yanıt verme ve düşük maliyet avantajları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Bard vd., 2022).

Elektrokimyasal sensörler, analitlerin elektrot yüzeyinde gerçekleşen redoks süreçleri aracılığıyla tespit edilmesini sağlayan cihazlardır. Bu sensörlerde, analitin elektrot yüzeyine adsorpsiyonu, elektron transfer mekanizmaları ve elektrokatalitik süreçler temel prensipler arasında yer alır. Çalışma prensiplerine göre voltametrik, amperometrik, potansiyometrik ve iletkenlik temelli sensörler olarak sınıflandırılabilirler. Voltametri ve amperometri, özellikle düşük konsantrasyonlarda yüksek hassasiyetli tayinlerde öne çıkarken, potansiyometri daha çok iyon-seçici elektrotlarda kullanılmaktadır (Wang, 2006).

Geliştirilen elektrokimyasal sensörlerde elektrot yüzeyinin modifikasyonu, performansın artırılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Nanomalzemeler, metal oksitler, karbon esaslı yapılar (grafen, karbon nanotüp, biyokömür vb.) ve polimerler elektrot yüzeyine entegre edilerek, aktif yüzey alanı genişletilmekte ve elektron transfer kinetiği hızlandırılmaktadır. Bu sayede, sensörlerin hassasiyet, seçicilik ve teşhis sınırı (TS) değerlerinde önemli iyileştirmeler sağlanabilmektedir (Malhotra ve Ali, 2017).

Son yıllarda, elektrokimyasal sensörler çevre analizleri, gıda güvenliği, biyomedikal tanı ve farmasötik tayin gibi farklı alanlarda ön plana çıkmıştır. Özellikle biyolojik örneklerde ilaç etken maddelerinin, metabolitlerin veya biyobelirteçlerin hızlı ve doğru tayininde elektrokimyasal sensörler, klasik yöntemlere (YPSK, spektrofotometri vb.) kıyasla daha basit, düşük maliyetli ve taşınabilir alternatifler sunmaktadır. Bu bağlamda, elektrokimya temelli sensörler, modern analitik kimyanın ve klinik tanı teknolojilerinin önemli bir parçası haline gelmiştir (Yi vd., 2009).

2.1.1.1. Dönüşümlü Voltametri (DV)

Dönüşümlü voltametri (DV), moleküler türlerin indirgenme ve yükseltgenme (redoks) süreçlerini incelemede yaygın olarak kullanılan, güçlü ve etkili bir elektroanalitik tekniktir. Yüksek duyarlılık, seçicilik, doğruluk, kesinlik, geniş lineer aralık ve düşük cihaz ile zaman gereksinimi sayesinde hem araştırma hem de eğitim alanlarında önemli bir yer tutar (Elgrishi vd., 2018). DV, üç elektrotlu bir elektrokimyasal hücrede –çalışma, karşı ve referans elektrot– çalışma ile karşı elektrot arasındaki akımı, çalışma ile referans elektrot arasındaki potansiyel değişimi izleyerek çalışır. Bu yöntemde potansiyel, belirli bir pencere içinde ileri ve geri yönde taranır (Wang, 2006). Potansiyel, elektrot yüzeyindeki türlerin elektron alıp verme eğilimini belirleyen "elektron basıncı" olarak düşünülebilir; potansiyel azaldıkça elektrot daha indirgeyici, arttıkça ise daha yükseltgeyici davranır. Bu sayede, elektrot potansiyelinin kontrolü ile yüzeyde gerçekleşen redoks reaksiyonları yönetilebilir (Gosser Jr ve Zhang, 1991). DV, elektrot reaksiyon mekanizmaları hakkında kalitatif bilgi sağlamanın yanı sıra, elektrolit iyonları ile elektrot yüzeyi arasındaki yük aktarımı süreçlerine ilişkin çok sayıda kantitatif veri de sunar (Navashree ve Parthasarathy, 2023). Böylece, akım–gerilim ölçümleri üzerinden bir sistemin elektrokimyasal performansının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (Mundinamani ve Rabinal, 2014).

2.1.1.2. Diferansiyel Puls Voltametri (DPV)

Diferansiyel Puls Voltametri (DPV), hem tek bileşiklerin hem de birden fazla bileşiğin eş zamanlı tayininde yaygın olarak kullanılan, hassasiyeti yüksek bir elektrokimyasal tekniktir. Bu teknikte, küçük genlikli potansiyel darbeleri doğrusal bir potansiyel taraması üzerine bindirilir ve genellikle basamak dalga formu tercih edilir. İlk olarak, Faradayik reaksiyonun gerçekleşmediği bir baz potansiyel seçilerek elektrota uygulanır; ardından bu potansiyel, eşit artışlarla basamaklı olarak yükseltilir. Akım ölçümü, darbe uygulanmadan hemen önce (I_1) ve darbenin sonunda (I_2) gerçekleştirilir. Elde edilen sinyal, bu iki ölçüm arasındaki farktan ($I_2 - I_1$) oluşur ve bu yaklaşım, doğrusal taramaya bağlı arka plan akımını etkin biçimde azaltarak kapasitatif bileşenlerden büyük ölçüde arındırılmış bir Faradayik akım elde edilmesini sağlar. DPV'de kullanılan küçük potansiyel adımları, dar voltametrik pikler üreterek benzer oksidasyon potansiyellerine sahip analitlerin ayrımını mümkün kılar. Elde edilen diferansiyel puls voltamogram, ölçülen akım farklarının uygulanan potansiyellere karşı grafiğe dökülmesiyle elde edilir ve bu eğride gözlenen pik yüksekliği, ilgili analitin derişimi ile doğru orantılıdır. Ayrıca, pik potansiyeli (E_p) genellikle yarı dalga potansiyeli ($E_{1/2}$) ile uyumlu olup, reaksiyon türüne (oksidasyon ya da redüksiyon) bağlı olarak hedeflenen

elektrokimyasal sürecin karakteristik potansiyelini yansıtır (Deffo vd., 2024; Kumar vd., 2025; Parhi vd., 2022).

2.1.1.3. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopi (EIS)

Elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS), elektrot/elektrolit arayüzünde meydana gelen elektrokimyasal süreçlerin mekanizmalarını anlamak için kullanılan güçlü bir tekniktir. Bu yöntem, bir elektrokimyasal hücreye geniş bir frekans aralığında küçük genlikli alternatif akım (AC) sinyali uygulanması ve sistemin verdiği akım-tepki sinyalinin incelenmesine dayanır. Böylece, elektrokimyasal sistemin direnç, kapasitans ve difüzyon özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi sağlanır (Orazem ve Tribollet, 2008).

EIS verileri genellikle Nyquist ve Bode diyagramları şeklinde sunulur. Nyquist diyagramında, empedansın hayali bileşeni (Z'') ile gerçek bileşeni (Z') grafiğe dökülür ve elektrot yüzeyindeki yük transfer direnci (Rct), çözeltinin ohmik direnci (Rs) ve Warburg difüzyon direnci (Zw) gibi parametreler elde edilebilir. Bode diyagramı ise frekansa karşı empedans büyüklüğü ve faz açısını göstererek daha geniş bir perspektif sağlar. Bu analizler sayesinde elektrot yüzeyinin elektrokatalitik özellikleri, kaplama kalitesi ve elektron transfer kinetiği ayrıntılı şekilde değerlendirilebilir (Macdonald vd., 2018).

Elektrokimyasal sensörlerde EIS, elektrot modifikasyonlarının karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Modifiye edilmiş elektrotların yüzey özellikleri, aktif alanları ve yük transfer kinetikleri EIS ölçümleriyle karşılaştırmalı olarak analiz edilebilir. Örneğin, çıplak bir elektrot ile nanomalzeme veya metal oksit kaplı bir elektrot arasındaki Rct değerlerinin karşılaştırılması, elektrot yüzeyindeki elektron transferinin ne ölçüde kolaylaştırıldığını göstermektedir. Bu nedenle EIS, elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesinde kritik bir tanı ve doğrulama yöntemidir (Brett ve Brett, 1993).

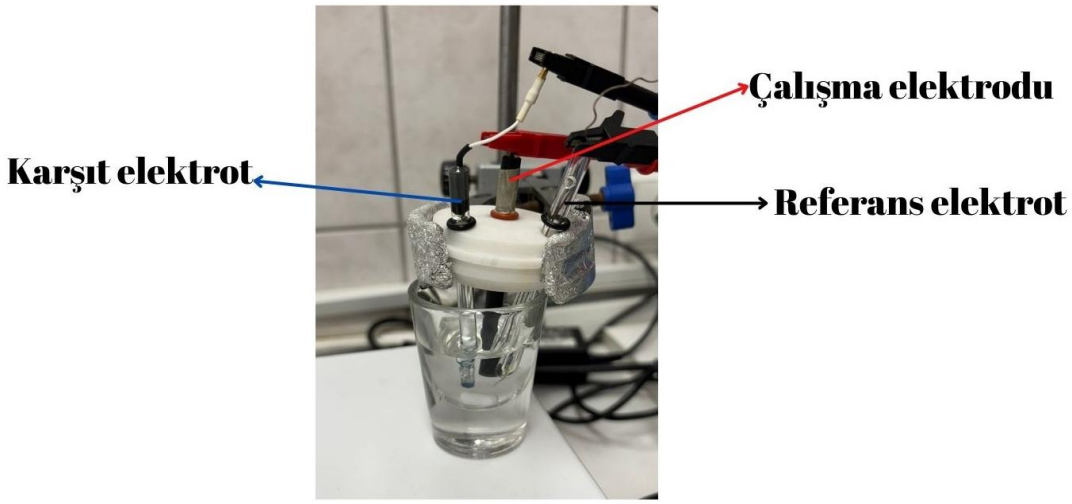
2.1.1.4. Elektrokimyasal Sistemler

Elektrokimyasal sistemler, elektron transferine dayalı kimyasal reaksiyonların gerçekleştiği yapılardır. Bu sistemler, genellikle bir elektrokimyasal hücre içinde düzenlenir ve elektrot-elektrolit arayüzünde meydana gelen redoks süreçleri incelenir. Elektrokimyasal yöntemler sayesinde hem temel reaksiyon mekanizmaları anlaşılabilir hem de analitik amaçlarla duyarlı ve seçici tayinler yapılabilir (Bard vd., 2022).

Voltametri, elektrokimyasal sistemlerde akım-potansiyel ilişkisini inceleyen bir tekniktir. Belirli bir potansiyel programı uygulanarak elde edilen akım sinyali, çözeltideki

elektrokimyasal aktif türlerin derişimi, elektron transfer kinetiği ve mekanizması hakkında bilgi verir. Döngüsel voltametri (DV), diferansiyel puls voltametri (DPV) ve kare dalga voltametri (KDV) gibi yöntemler, analitik kimyada sıkça kullanılan voltametrik tekniklerdir. Özellikle düşük derişimlerde yüksek duyarlılık sağladıkları için elektrokimyasal sensörlerin performans değerlendirmesinde büyük önem taşırlar (Compton ve Banks, 2007).

Elektrokimyasal ölçümlerde üç elektrotlu sistemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışma elektrodu (working electrode, WE), analitin indirgenme veya yükseltgenme reaksiyonlarının gerçekleştiği elektrottur. Karşıt elektrot (counter electrode, CE), devreyi tamamlamak için gerekli olan akımı sağlar ve genellikle inert bir malzemeden (ör. platin tel) yapılır. Referans elektrot (reference electrode, RE) ise sabit ve bilinen bir potansiyel sağlar; yaygın olarak gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) veya doygun kalomel elektrot (SCE) kullanılır. Bu düzenek sayesinde çalışma elektrodundaki potansiyel hassas bir şekilde kontrol edilebilir ve güvenilir voltametrik veriler elde edilebilir (Kissinger ve Heineman, 1996).



Şekil 2.1. Üç elektrotlu bir elektrokimyasal sistem.

2.2. Tez Kapsamında Kullanılan Nanomalzemeler

Elektrot modifikasyon malzemesinin seçimi, elektrot sisteminin elektrooksidasyon performansını belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. İdeal bir elektrot malzemesi; yüksek özgül yüzey alanına, optimize edilmiş gözenek boyutu dağılımına, verimli elektron iletimi için yüksek elektriksel iletkenliğe ve çalışma koşulları altında kararlı elektrokimyasal performansa sahip olmalıdır (Chu vd., 2022). Nanoteknolojideki gelişmeler sayesinde mikro- ve nanomalzemeler temelli elektrokimyasal sensörler; duyarlılık, lineer aralık genişliği, tespit limitleri, yanıt süresi, kararlılık, seçicilik ve tekrarlanabilirlik gibi analitik parametrelerde önemli iyileşmeler sağlamıştır. Bu gelişmiş fonksiyonel malzemeler arasında karbon bazlı

nanoyapılar ve metal nanopartiküller, elektrokimyasal algılama platformlarının geliştirilmesinde sürekli olarak öncü bir rol üstlenmiştir (Li vd., 2022).

Nanomalzemelerin mikrobiyal veya bitki temelli yöntemlerle sentezlenmesi, geleneksel tekniklere kıyasla düşük maliyetli, biyouyumlu ve çevre dostu bir alternatif sunmaktadır. Özellikle bitki ekstreleri kullanılarak gerçekleştirilen yeşil sentez yöntemleri; basitlik, ölçeklenebilirlik ve partikül morfolojisi üzerinde yüksek kontrol sağlaması nedeniyle dikkat çekmektedir (Baladi vd., 2022). Sıcak iklimlerde yaygın olarak tüketilen ve besin içeriği bakımından zengin bir meyve olan narın kabukları genellikle tarımsal atık olarak değerlendirilmemekte, ancak son yıllarda yapılan çalışmalar nar kabuğunun katma değerli uygulamalar için umut verici bir biyokütle kaynağı olabileceğini göstermektedir (Ali vd., 2018; Drinić vd., 2020; Talebpour vd., 2018). Karbon malzeme ailesinin yeni üyelerinden biri olan biyokömür, düşük maliyetli, çevre dostu yapısı ve grafen ile karbon nanotüpler gibi geleneksel malzemelere kıyasla sunduğu avantajlar nedeniyle giderek daha fazla ilgi görmektedir.

Öte yandan, yüksek katalitik aktivite ve duyarlılık özellikleri nedeniyle metal oksit temelli nanopartiküller de elektrokimyasal algılamada yaygın olarak kullanılmaktadır (Garkani-Nejad vd., 2022; Javar vd., 2022; Malakootian vd., 2022). Bu nanopartiküller arasında nikel oksit (NiO); yüksek yüzey alanı, kendine özgü yüzey kimyası ve Ni^{2+}/Ni^{3+} çiftine dayalı geri dönüşümlü redoks aktivitesi gibi üstün elektrokatalitik özellikleri ile bilinmektedir (Bonomo vd., 2018) (Jahani vd., 2021). Söz konusu redoks davranışı, hızlı elektron transferini kolaylaştırarak elektrokimyasal algılama için önemli avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca NiO, elektrot yüzeyinde bol miktarda aktif bölge sunarak KNG gibi analitlerin oksidasyon enerji bariyerini düşürmekte ve sinyal yoğunluğunu artırmaktadır. Nikelin, kullanılan biyokömür malzemelerinin bazı türlerinde doğal olarak bulunması ise bu tür kompozitlerin elektrokimyasal potansiyelini daha da yükseltmektedir (Ndolomingo vd., 2020).

Bu çalışmada, yeşil kimya yaklaşımı ile analitik performansı bir arada sunmak amacıyla NiO, nar kabuğundan elde edilen biyokömür (PPC) ile birleştirilmiştir. PPC, FTIR analizleriyle doğrulandığı üzere –OH ve C=O gibi oksijen bakımından zengin fonksiyonel gruplar içermekte olup, bu gruplar farmasötik moleküllerle hidrojen bağları aracılığıyla etkileşerek KNG'nin elektrot yüzeyinde adsorpsiyonunu ve ön deriştirilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu etkileşimler, lokal analit derişimini artırarak oksidasyon sırasında

elektron transferini hızlandırmakta ve böylece duyarlılık ile tespit yeteneğini geliştirmektedir (Ahmad vd., 2012).

2.3. Analitik Yöntem Validasyonu

Validasyon kavramı ilk olarak 1978'de ABD'de ortaya çıkmış ve zamanla ilaçların kalite kontrolünden klinik çalışmalar, etiketleme ve proses kontrolüne kadar geniş bir alanı kapsayacak şekilde gelişmiştir. Düzenleyici otoritelerce doğrudan zorunlu olmasa da, validasyon günümüzde İyi Üretim Uygulamaları (cGMP) kapsamında temel bir uygulama olarak kabul edilmektedir. Validasyon, bir yöntem veya sürecin güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar verip vermediğinin kanıtlanmasıdır ve tesisin farklı birimlerinden uzmanların katkısını gerektiren bir ekip çalışmasıdır.

Yeni veya değiştirilmiş bir yöntemin farklı operatörler ve laboratuvar koşullarında dahi tutarlı sonuçlar üretebilmesi için validasyon gereklidir. Bu süreç özellikle tamamen yeni bir prosedür, yeni ekipman, mevcut yöntem veya cihazlarda yapılan değişiklikler ve son ürün testlerinin kaliteyi güvenilir şekilde yansıtamadığı durumlarda uygulanmalıdır (Sharma vd., 2018).

Analitik yöntemlerin validasyonunda en çok üzerinde durulan kriterler doğruluk, hassasiyet, teşhis sınırı (TS), tayin alt sınırı (TAS) ve doğrusal aralıktır. Bu kriterler, yöntemin güvenilirliğini ve pratikte uygulanabilirliğini göstermek açısından hayati bir öneme sahiptir.

2.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Araç ve Gereçler

2.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasında kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıkta olup herhangi bir ön saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. Glukoz (%99,5), L-arjinin (%98,0), L-metiyonin, sodyum hidroksit, hekzasiyanoferrat ($Fe(CN)_6]^{3-/4-}$, %99,5), hidroklorik asit, sodyum asetat, askorbik asit, ürik asit (%99,0), asetik asit, potasyum klorür, sodyum fosfat, sodyum sülfat ve etanol Sigma Aldrich Co.'dan (https://www.sigmaaldrich.com, Almanya) satın alınmıştır. KNG selleckchem.com'dan satın alınmıştır. İnsan plazma örnekleri de Sera-Flex Inc.'den temin edilmiştir. Fosfat tamponlu salin (PBS), sodyum dihidrojen fosfat ve potasyum dihidrojen fosfattan hazırlanmıştır.

2.4.2. Kullanılan Ekipmanlar

Voltametrik deneyler, Metrohm-Autolab potansiyostat/galvanostat sistemi (PGSTAT204, Hollanda) kullanılarak 10 mL'lik tek bölmeli bir elektrokimyasal hücrede camsı karbon elektrot sistemi kullanılarak elektrokimyasal çalışma istasyonu (Metrohm, İsviçre) ile gerçekleştirilmiştir. Tüm elektrokimyasal ölçümler, aksi belirtilmedikçe 25 °C'de yapılmıştır. Tüm elektrokimyasal çalışmalar, çalışma elektrodu olarak NiO@PPC/CKE, karşıt elektrot olarak platin çubuk ve referans elektrot olarak doygun Ag/AgCl çözeltisi kullanılarak yürütülmüştür.

İlgili Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometri (FT-IR) spektrumları, Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR spektrometre (Waltham, MA, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Her bir örneğin faz yapıları, X-ışını kırınımı (XRD) analiz sistemi (Rigaku, Cu Kα radyasyonu; λ = 1,5418 Å) kullanılarak tespit edilmiştir. Yüzey alanlarının analizi için Brunauer-Emmet-Teller (BET) yöntemi kullanılmıştır (Micromeritics TriStar II PLUS 3030, ABD). Örneklerin yapısal görselleştirilmesi ve Enerji Dağılımlı X-ışını spektroskopi (EDX), Geçirimli Elektron Mikroskobu ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen malzemelerin morfolojisi ve yapısı, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve taramalı geçirimli elektron mikroskobu (STEM) (ZEISS Gemini 550, Almanya) kullanılarak incelenmiştir.

2.4.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

2.4.3.1. Destek Elektrolitin Hazırlanması

1 litre fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltisi hazırlanırken öncelikle 800 mL distile su bir Duran şişeye alınmıştır. Ardından 1,44 g Na_2HPO_4 ve 0,24 g KH_2PO_4 hassas terazide tartılarak çözeltinin içine eklenmiştir. Bileşenler, manyetik karıştırıcı üzerinde bir karıştırma mıknatısı ile karıştırılarak çözündürüldükten sonra hacim 1 litreye tamamlanmıştır. Elde edilen destek elektrolitin pH'ı, kullanım amacına bağlı olarak 2,0 M HCl ve 2,0 M NaOH kullanılarak ayarlanmıştır.

2.4.3.2. KNG'nin Standart Çözeltisinin Hazırlanması

Yeterli miktarda KNG hassas terazi ile tartıldıktan sonra üzerine 5 mL etanol eklenmiştir. Bu karışım 5 dakika vortekslendikten sonra ultrasonik küvete 10 dakika boyunca çözünmeye bırakılmıştır. Küvetten alınan karışımın üzerine 5 mL distile su eklenmiş ve aynı işlemler tekrar uygulanmıştır. Böylece KNG stok çözeltisi etanol:su (1:1 h/h) karışımında hazırlanmıştır.

2.4.3.3. Ticari Serum, Tablet ve İdrar Numune Çözeltilerinin Hazırlanması

İnsan plazmasındaki proteinlerin çöktürülmesi amacıyla 1,0 mL taze plazma, 1,0 mL asetonitril ile karıştırılmıştır. Karışım daha sonra protein içeriğinin ayrılması için 8000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Çökelme sonrası, berrak süpernatant dikkatlice ölçülerek bir hacim balonuna aktarılmış ve böylece proteinlerden arındırılmış insan plazması elde edilmiştir.

Toplam on film kaplı tablet, homojen bir toz elde etmek amacıyla havan ve havan eli kullanılarak iyice öğütülmüştür. Bu tozdan, tabletlerin ortalama ağırlığına karşılık gelen hassas bir miktar, 10 mL'lik bir hacimsel şişeye aktarılmıştır. Etkin farmasötik bileşiği çözeltiden çıkarmak için su–etanol karışımı (50:50, h/h) eklenmiş ve çözünmeyi kolaylaştırmak amacıyla karışım vortekslenmiştir. Tam çözünmenin sağlanması için süspansiyon 8 dakika boyunca ultrasonik küvete bırakılmıştır. Bu aşamadan sonra oluşan çözelti, partikül maddelerin giderilmesi amacıyla 0,45 μm PTFE membran filtreden geçirilmiştir.

İdrar örnekleri, araştırma grubundaki sağlıklı gönüllülerden toplanmıştır. Tüm gönüllüler bilgilendirilmiş onam vermiş olup, toplama sırasında herhangi bir ilaç kullanımı veya özel durum bildirilmemiştir. Örnekler yalnızca analitik validasyon amacıyla kullanılmıştır. Spike edilmiş idrar örnekleri, partiküllerin veya safsızlıkların giderilmesi amacıyla 0,45 μm PTFE membran filtreden geçirilmiş ve ardından sensörün gerçek biyolojik matriks üzerindeki performansını değerlendirmek için farklı KNG konsantrasyonları ile işlenmiştir.

Hazırlanan serum, tablet ve idrar numunelerine, önerilen DPV yöntemi ile analiz edilmek üzere, belirli konsantrasyonlarda saf KNG çözeltisi eklenerek geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Eklenmesi gereken KNG konsantrasyonları kalibrasyon eğrisi verileri kullanılarak belirlenmiş ve her bir konsantrasyon için yöntemin hassasiyetini değerlendirmek amacıyla bağıl standart sapma (BSS) değerleri hesaplanmıştır.

2.4.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Modifiye Elektrodun Hazırlanması

Elektrokimyasal çalışmalarda çalışma elektrodu olarak kullanılan NiO@PPC/CKE'yi hazırlamadan önce CKE yüzeyinin temiz olması önem arz etmektedir. Bu nedenle modifikasyon öncesinde CKE yüzeyinin düzgün ve temiz olması için 0,03 μm alumina süspansiyonu, parlatma pedi üzerine alınmış ve CKE yüzeyi iyice parlatılmıştır. CKE daha

sonra kalan safsızlıkların giderilmesi için deiyonize su ve etanol karışımında (1:1, h/h) 3 dakika boyunca ultrasonik olarak temizlenmiş ve yüksek saflıkta su ile durulanmıştır. Ardından elektrot, oda sıcaklığında 10 dakika boyunca hava ile kurutulmuştur.

Yüzeyi temiz CKE elde edildikten sonra, taze olarak 1,0 mg mL^{-1} konsantrasyonda NiO@PPC süspansiyonu hazırlanmıştır. Elektrodun kuruma işleminden sonra 8,0 µL NiO@PPC süspansiyonu CKE yüzeyine damlatılmıştır. Elektrot yüzeyinde homojen kaplama ve sağlam yapışmanın sağlamanması için hazırlanan elektrot 20 dakika boyunca bir kızılötesi lamba altında kurutulmuştur. Bu sürenin sonunda NiO@PPC/CKE sensörü elde edilmiştir.

2.4.5. Kompozitlerin Sentezi

2.4.5.1. Nar Kabuğu Biyokömürü (PPC) Hazırlanması

Nar kabukları, Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi'nden temin edilmiş ve biyokömür üretiminde kullanılmıştır. Kabuklar, meyve parçalarından ayrıldıktan sonra güneş altında kurutulmuştur. Kuruyan kabuklar ezilerek blender yardımıyla toz hâline getirilmiş, her biri 4 gram olacak şekilde üç adet kroze içerisine yerleştirilmiştir. Numuneler, 10 °C/dk ısıtma hızında, 450 °C sıcaklıkta kül fırınında 1 saat süreyle karbonlaştırılmıştır. Karbonlaştırma işlemi sonucunda %40 verim elde edilmiş ve biyokömür kullanıma hazır hâle getirilmiştir (Abdallah vd., 2025).

2.4.5.2. NiO@PPC (Nikel Oksit Çöktürülmüş Nar Kabuğu Biyokömürü) Sentezi

0,5 g PPC, 100 mL 0,1 M $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ çözeltisi ile karıştırılmıştır. Manyetik karıştırıcı altında sürekli karıştırma işlemi sürdürülürken, pH > 11 olacak şekilde, büret aracılığıyla 50 mL 0,1 M NaOH çözeltisi saniyede bir damla olacak hızda eklenmiş ve bu işlem sonucunda koyu yeşil renkli bir $Ni(OH)_2$ çözeltisi elde edilmiştir. Oluşan çözelti santrifüj edilerek ayrılmış, ardından saf su ile birkaç kez yıkanmış, etüvde kurutulmuş ve son olarak 500 °C'de dört saat süreyle kalsine edilmiştir.

Bu sentezde, 0,5 g PPC yaklaşık 2,38 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (yaklaşık 0,56 g Ni içeren) ile muamele edilmiştir. NaOH ile çöktürme ve 500 °C'de kalsinasyon işlemleri sonrasında, NiO nanoyapılar biyokömür yüzeyine başarıyla tutundurulmuştur. Hesaplanan NiO yükleme oranı, kalsinasyon verimliliğine bağlı olarak PPC'ye göre yaklaşık %50–55 (ağırlıkça) olarak belirlenmiştir. Bu oran, PPC yüzeyinde homojen bir NiO kaplama elde edilmesini sağlamış ve

aşırı aglomerasyonun önüne geçmiştir. Böylece optimize edilmiş yükleme miktarı, yüzey alanını artırarak elektrokimyasal aktivitenin iyileştirilmesine katkı sağlamıştır.

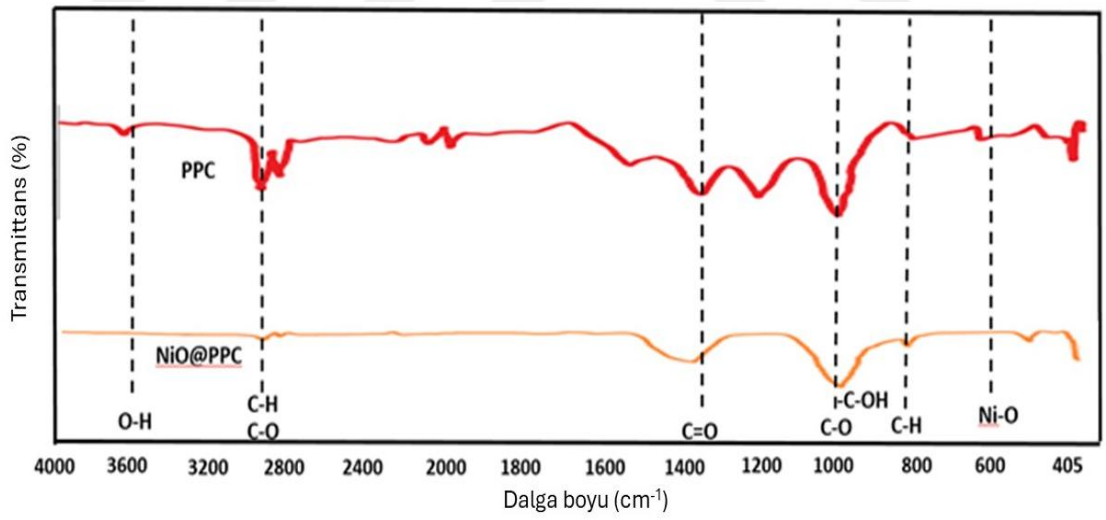
3. BULGULAR

3.1. NiO@PPC/CKE Kullanılarak KNG Etken Maddesinin Tayini

3.1.1. NiO@PPC Karakterizasyonu

3.1.1.1. Fourier-Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi

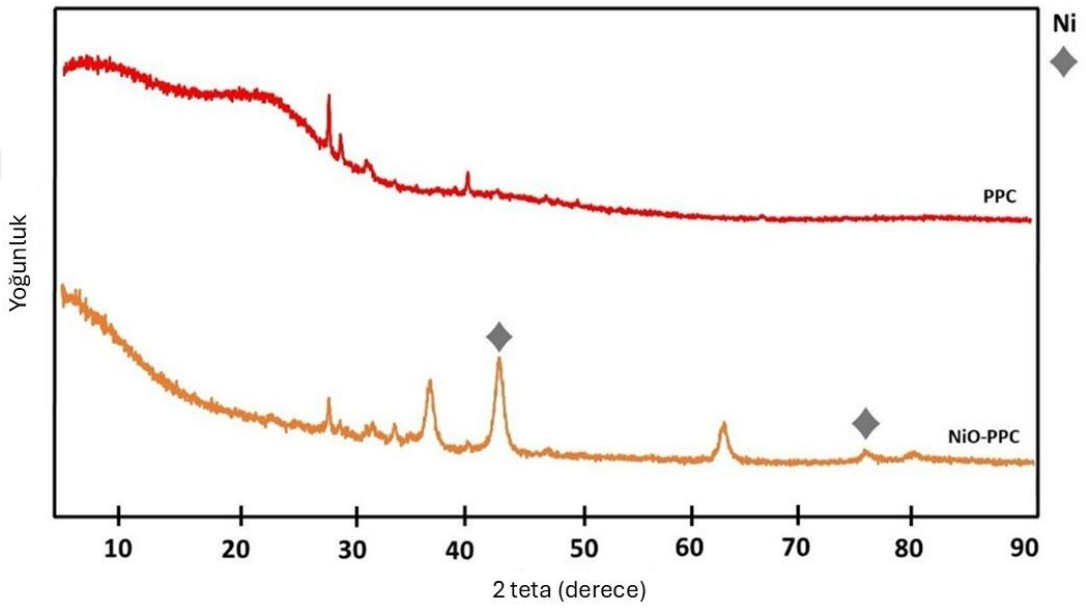
PPC ve NiO@PPC nanotel kompozitine ait FTIR spektrumları (Perkin Elmer, Model 400, ABD) Şekil 3.1'de sunulmuştur. Nar kabuğu biyokömüründen (PPC) elde edilen biyokömürün FTIR spektrumunda 3630 cm^{-1}'de gözlenen bant O–H grubunun gerilme titreşimlerine, 1375 ve 995 cm^{-1}'deki bantlar ise selüloz, hemiselüloz ve ligninde bulunan aromatik C=O ve C–O gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir (Dong vd., 2023). 860 cm^{-1}'deki bant aromatik C–H'nin bükülme titreşiminden kaynaklanmaktadır. PPC ve diğer malzemelerin FTIR spektrumlarında 2715–2935 cm^{-1} aralığında düşük şiddetli yeni bantlar ortaya çıkmış olup, bu bantlar –C–H ve C–O gruplarının varlığını işaret etmektedir (Wang vd., 2022). Parmak izi bölgesinde ise 615 cm^{-1}'de Ni–O bantları tespit edilmiştir (Fatima vd., 2023; Sharma vd., 2015).



Şekil 3.1. PPC ve NiO@PPC nanotelinin FTIR deseni

3.1.1.2. X-ışını Kırınımı Analizi

PPC ile karşılaştırıldığında, nikel oksit ve NiO@PPC'ye ait kırınım piklerinin bir miktar kayma gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.2, 500 °C'de dört saat ısıtma sonrasında elde edilen, PPC ile modifiye edilmiş kaplı çekirdek/kabuk yapısına sahip NiO nanoparçacıklarının (NiO@PPC nanotel) XRD desenlerini göstermektedir. 2Theta: 28.4°, 37.4°, 43.4° ve 63.1° kırınım açıları, NiO'nun (111), (200), (220) ve (311) kristal düzlemlerine karşılık gelen dört geniş ve belirgin pik ile temsil edilmektedir (Kremenović vd., 2012).



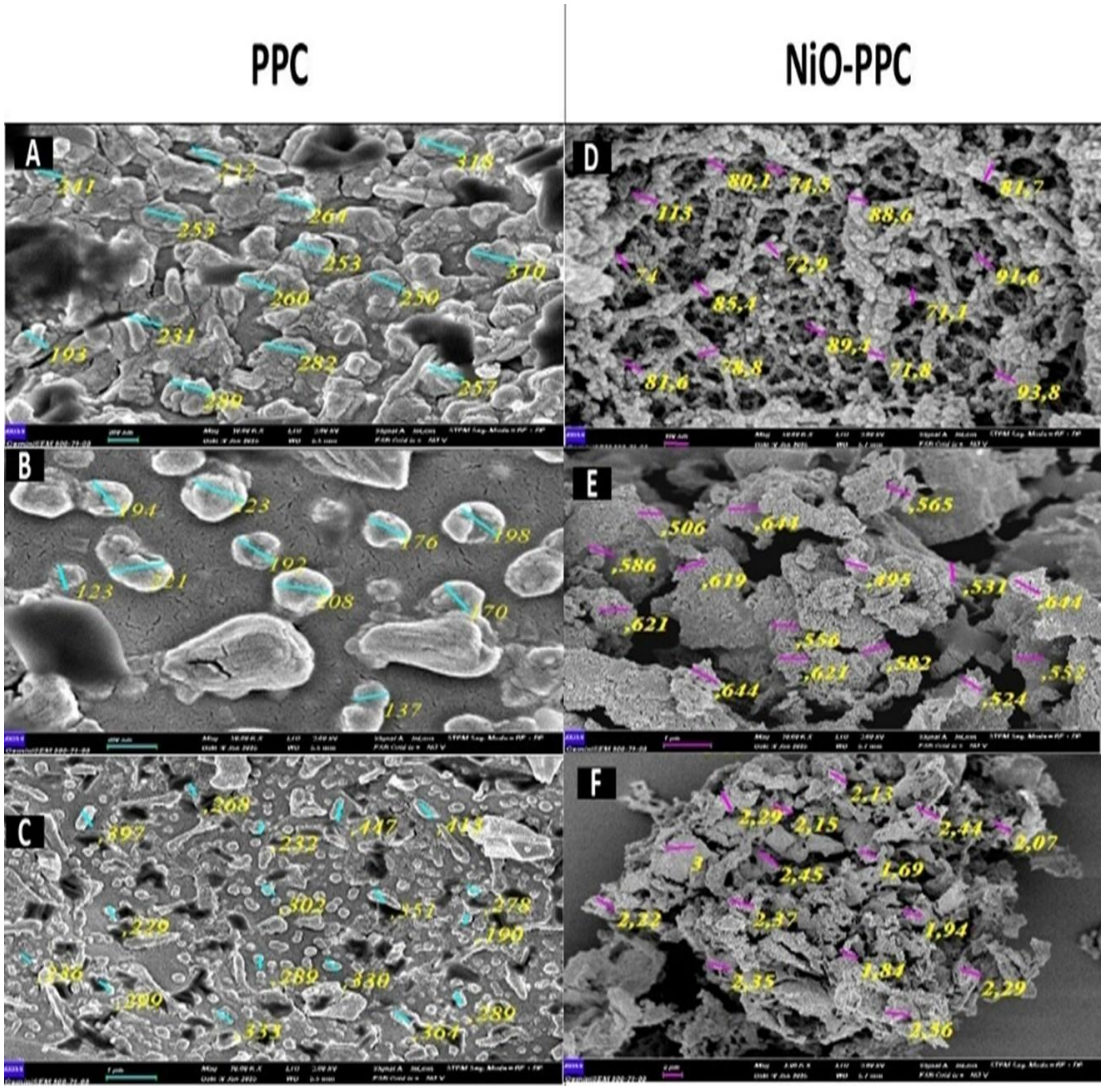
Şekil 3.2. PPC ve NiO@PPC nanotelinin XRD deseni

3.1.1.3. Morfolojik ve Elementel Analiz

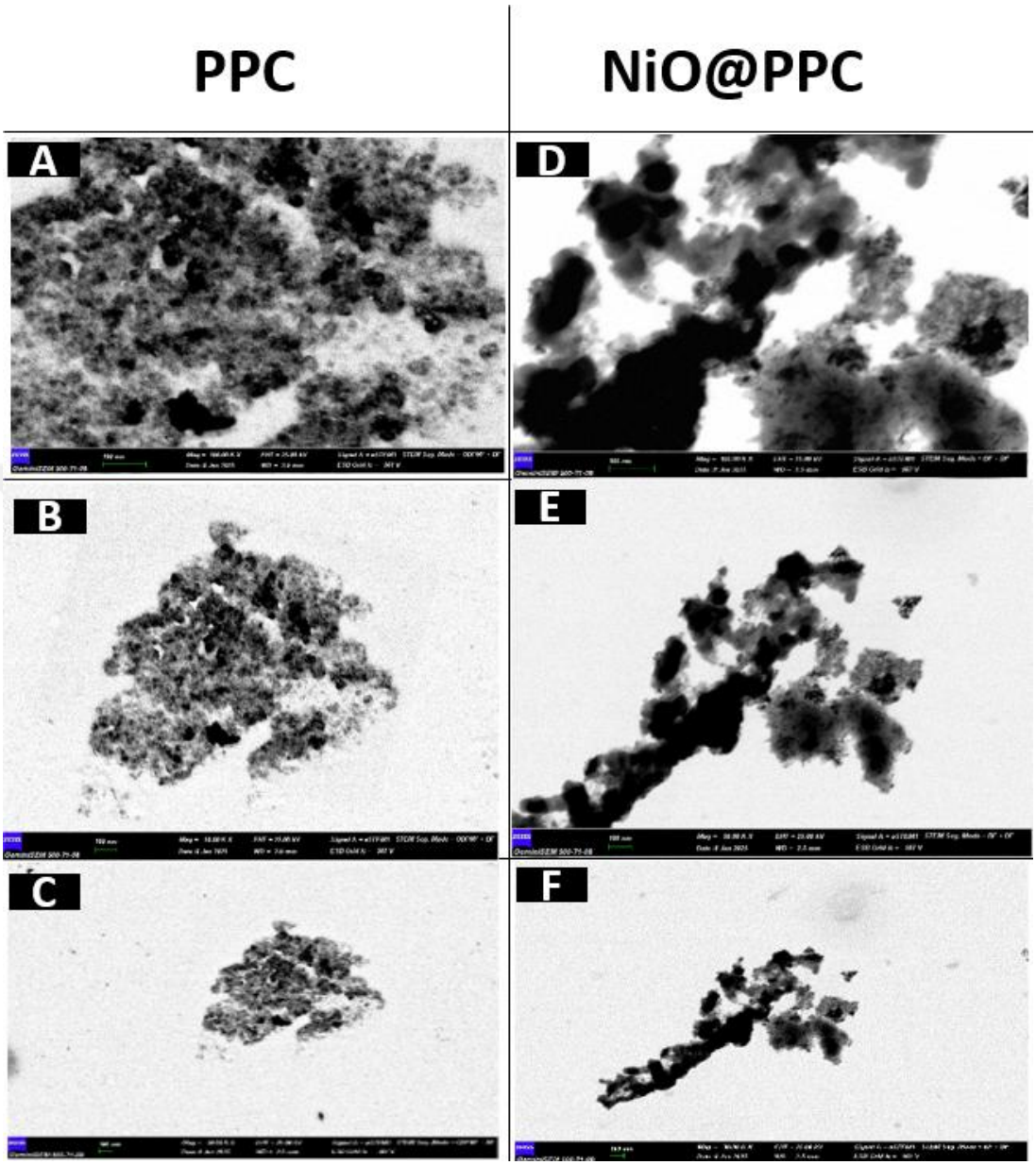
Sentezlenen PPC ve NiO@PPC nanotel malzemelerinin morfolojik özellikleri ve parçacık boyutlarını incelemek amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (Şekil 3.3) ve Taramalı Transmisyon Elektron Mikroskobu (STEM) (Şekil 3.4) teknikleri (ZEISS Gemini 550, Almanya) kullanılmıştır. PPC yüzeyinde gözlenen gözeneklerin düzlemsel bir mikroyapı sergilediği görülmektedir (Foroutan vd., 2022). PPC nanoparçacıklarının yüzeyindeki bu gözenekler, yüzey boyunca homojen bir şekilde dağılan yüksek gözenekli bir yapı oluşturduklarını ve bunun NiO@PPC oluşumu için uygun bir ortam sağladığını göstermektedir. Ayrıca, tüm SEM ve STEM görüntüleri, nanoparçacıkların büyük çoğunluğunun esas olarak nanoyaprak, küresel ve nanotel benzeri morfolojiler sergilediğini ve yüksek derecede agregasyon eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır (Gao vd., 2022). Ölçeklendirme ve düzenleme işlemleri Image ProPlus 6.0 yazılımı ile yapılmış olup, ortalama parçacık boyutlarının 70–700 nm aralığında olduğu belirlenmiştir. Malzemelerin elementel

bileşimini daha ayrıntılı incelemek amacıyla SEM-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (SEM-EDX) ve Haritalama analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.5, bu malzemelerin yüzeyinde bulunan temel bileşenlere ait tipik bir SEM-EDX spektrumunu göstermektedir.

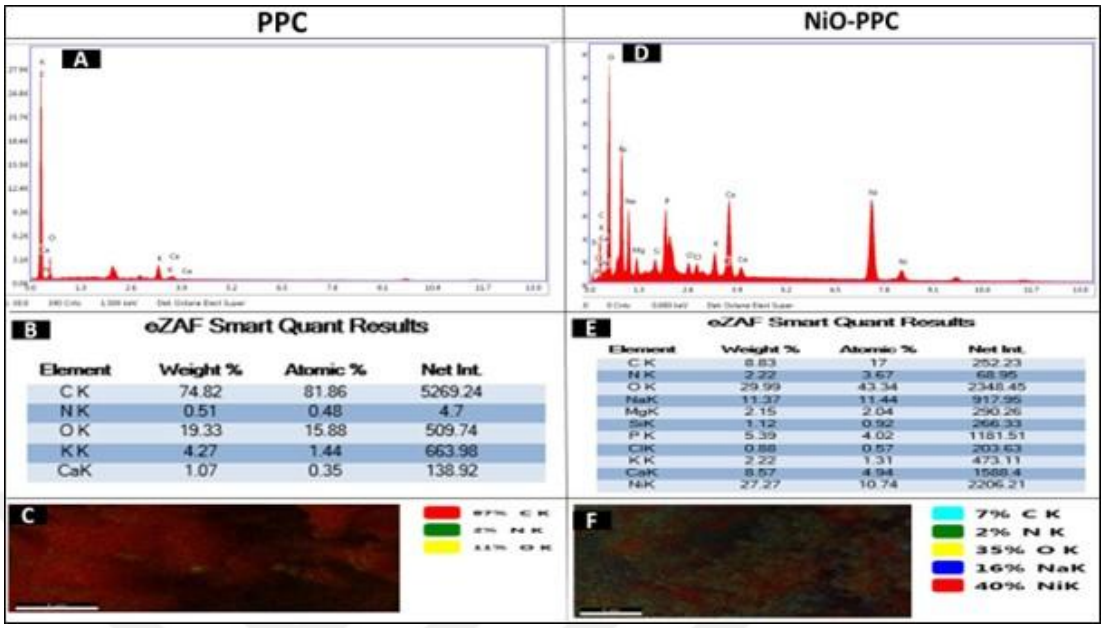
Yoğun yıkama işlemlerine rağmen kalıntılar yüzeyde kalabildiğinden, EDX spektrumunda görülen Na büyük olasılıkla üretim ve yıkama aşamalarında kullanılan sodyum içeren reaktiflerden kaynaklanmaktadır. Mg ve Ca ise, eser miktarlarda deiyonize su, ortam tozu ve laboratuvar cam malzemelerinden kaynaklanabilmektedir. Ayrıca, biyokütleden elde edilen PPC öncülünün yapısında da doğal olarak mineral kalıntıları bulunabilmektedir. Mg ve Ca'nın düşük konsantrasyonları ve çalışma koşullarındaki kimyasal inertlikleri nedeniyle elektrokimyasal reaksiyonlara katılmaları ya da NiO@PPC'nin aktif bölgelerini anlamlı şekilde sınırlamaları beklenmemektedir. Buna karşın, alkali toprak ve eser alkali elementler yüzey ıslanabilirliği veya yüzey yükünü kısmen değiştirebilir ve bu da elektrolit penetrasyonunu artırabilir. Dolayısıyla bu tür safsızlıkların malzemenin genel performansı üzerinde çok düşük bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3.3. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait SEM görüntüleri (A: 200 nm 30 kx, B: 200 nm 50 kx, C: 1 µm 10 kx, D: 100 nm 30 kx, E: 1 µm 10 kx, F: 2 µm 2 kx)



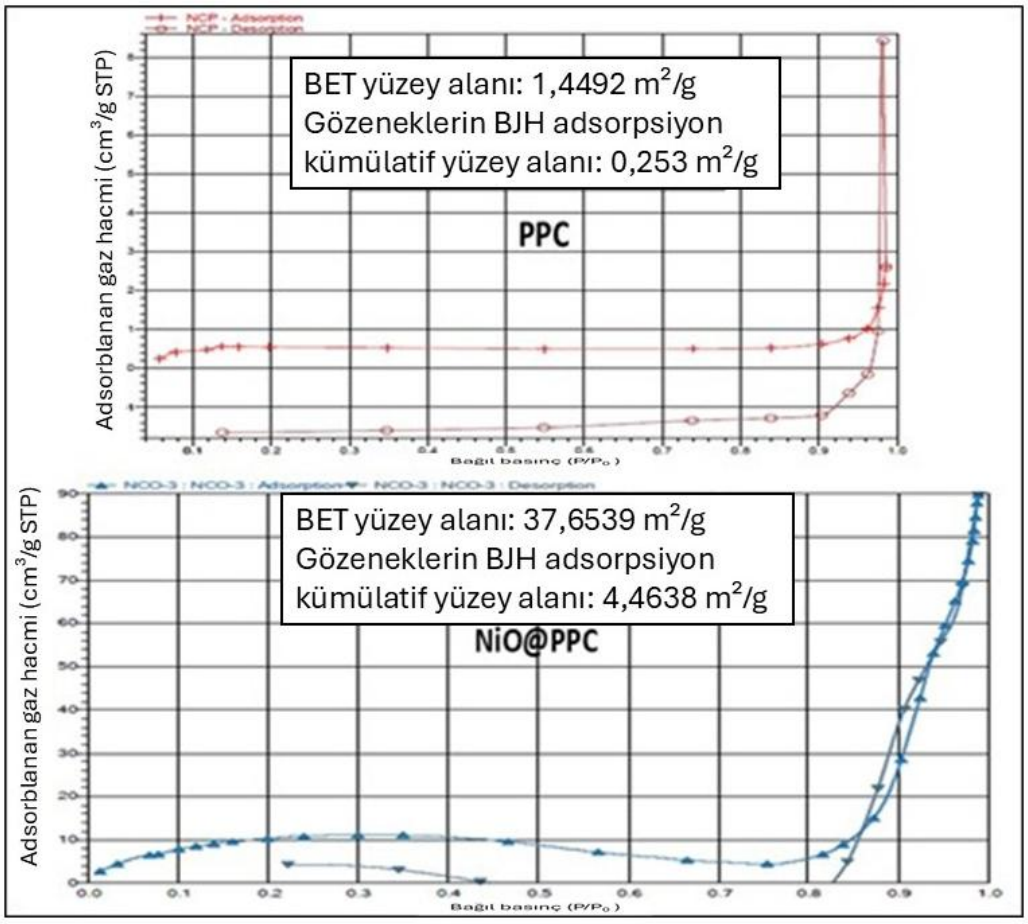
Şekil 3.4. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait STEM analiz görüntüleri (A: 100 nm 100 kx, B: 100 nm 50 kx, C: 100 nm 30 kx, D: 100 nm 100 kx, E: 100 nm 50 kx, F: 100 nm 100 kx)



Şekil 3.5. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait SEM-EDX ve haritalama analizleri

3.1.1.4. Brunauer–Emmett–Teller (BET) Analizi

PPC ve NiO@PPC nanotel malzemelerinin Brunauer–Emmett–Teller (BET) yüzey alanları (Micromeritics TriStar II PLUS 3030, ABD) sırasıyla 1,4492 m^2/g ve 37,6539 m^2/g olarak belirlenmiştir. PPC ve NiO@PPC malzemeleri için gözeneklerinin (17.000 Å ile 3.000.000 Å genişlik aralığında) kümülatif BJH adsorpsiyon yüzey alanları sırasıyla 0,253 m^2/g ve 4,4638 m^2/g olarak tespit edilmiştir. Şekil 3.6'da görüldüğü gibi, BET sonuçlarında hem yüzey alanı hem de gözenek hacmi önemli ölçüde artış göstermiştir.



Şekil 3.6. PPC ve NiO@PPC nanoteline ait BET Analizleri

3.1.2. Sensörün Elektrokimyasal Karakterizasyonu

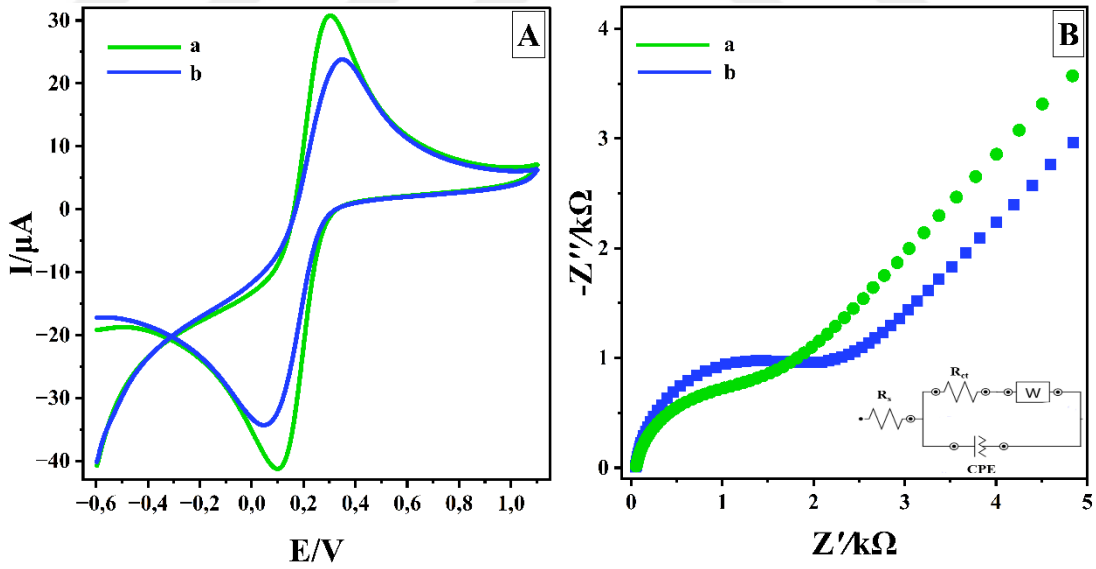
NiO@PPC/CKE'nin elektrokimyasal performansı, 0,1 M KCl elektrolitinde 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ redoks probu kullanılarak DV ile değerlendirilmiştir. Şekil 3.7'de görüldüğü üzere, yalın CKE sınırlı elektriksel iletkenlik göstermiş ve bu durum verimsiz elektron transferine yol açmıştır. Buna karşılık, NiO@PPC ile yapılan modifikasyon, yalın CKE'ye kıyasla pik akımını yaklaşık iki kat artırarak DV yanıtını belirgin şekilde geliştirmiştir. Bu iyileşme, NiO@PPC modifikasyonunun elektron transferini kolaylaştırdığını ve dolayısıyla sensörün elektrokimyasal performansını artırdığını göstermektedir.

Yalın CKE'de (Şekil 3.7A, eğri a) pikler arası potansiyel farkı (ΔEp) 0,27 V olarak kaydedilmiş ve bu durum orta düzeyde elektron transfer kinetiğini işaret etmiştir. Ancak NiO@PPC ile modifikasyon sonrası (Şekil 3.7A, eğri b) ΔEp 0,19 V'a düşmüş, bu da elektron transfer verimliliğinde belirgin bir artışı ortaya koymuştur. ΔEp değerindeki azalma, daha hızlı ve geri dönüşümlü bir elektron değişim sürecini ifade etmekte olup hassas elektrokimyasal uygulamalar için kritik öneme sahiptir. Bu bulgular, NiO@PPC ile modifiye edilen elektrodun

üstün iletkenlik ve gelişmiş redoks yanıtı sunduğunu, dolayısıyla elektrokimyasal sensör uygulamaları için güçlü bir aday olduğunu teyit etmektedir.

DV'ye ek olarak elektrokimyasal davranışı daha detaylı incelemek için EIS uygulanmıştır. Empedans spektrumundaki yarım daire bölgesi, redoks reaksiyonu sırasında karşılaşılan yük transfer direncini (Rct) temsil etmektedir. Rct değerleri yalın CKE için 2600 Ω (Şekil 3.7B, eğri a), NiO@PPC/CKE için ise 1500 Ω (Şekil 3.7B, eğri b) olarak belirlenmiştir. Modifikasyon sonrasında Rct değerinde gözlenen azalma, artan elektriksel iletkenlik ve gelişmiş yük transfer kinetiğini ortaya koymaktadır.

NiO@PPC/CKE'nin daha düşük yük transfer direnci, elektrodun yüksek elektriksel özelliklerini ve artan yüzey iletkenliğini desteklemektedir. Bu empedans azalması, elektron hareketliliğinin iyileştiğini ve bunun özellikle düşük konsantrasyonlu analitlerin tespitinde sensör performansını önemli ölçüde artırabileceğini göstermektedir. Ayrıca düşük Rct değeri, elektrot modifikasyonunun iç direnci azalttığını ve bunun da daha verimli elektron taşınımı ile sensör duyarlılığını artırdığını göstermektedir. Bu özellikler, NiO@PPC modifiyeli elektrodu gerçek zamanlı elektrokimyasal izleme ve yüksek performanslı sensör uygulamaları için uygun hale getirmektedir.

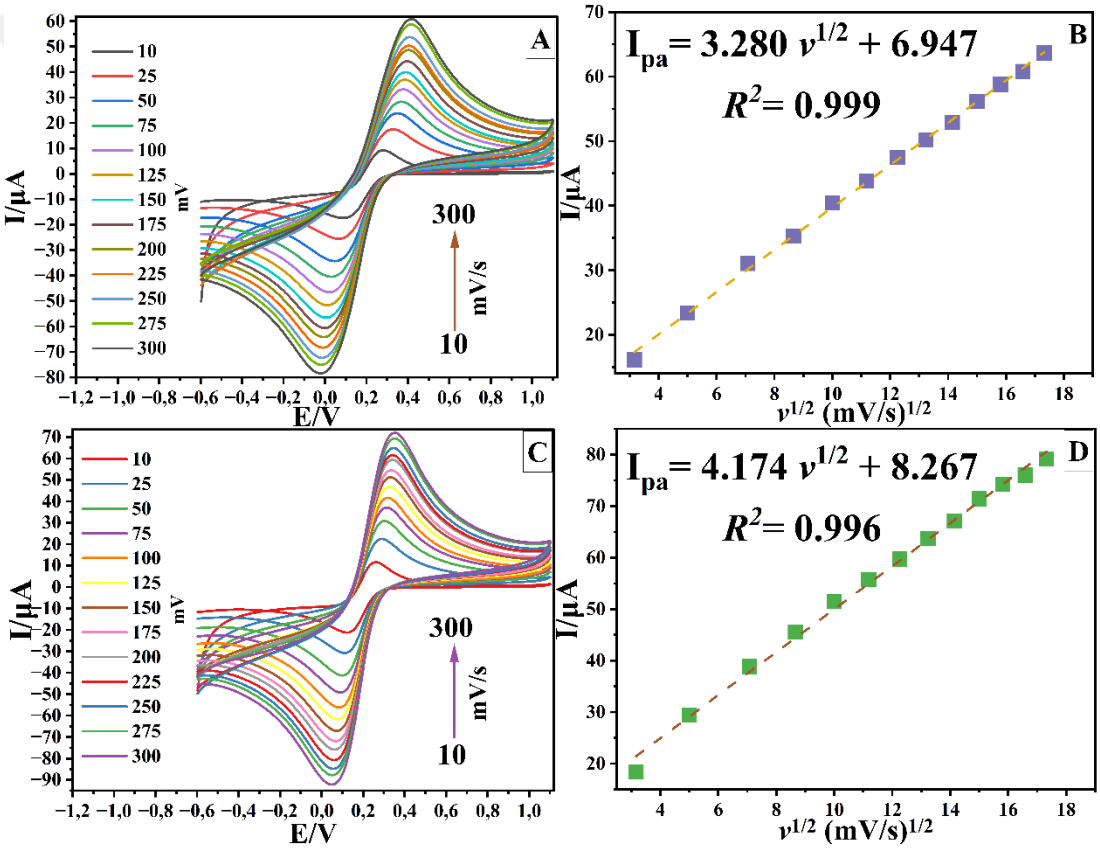


Şekil 3.7. (A); KCl (0,1 M) ve $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi (5,0 mM) içerisinde yalın CKE (a) ve NiO@PPC/CKE (b) DV (50,0 mV/s) ve (B); EIS grafikleri

Yalın CKE ve NiO@PPC/CKE'nin elektrokimyasal aktif yüzey alanları 0,1 M KCl içinde 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisinde farklı tarama hızlarında (10–300 mV/s) elde edilen DV yanıtları ile hesaplanmıştır (Şekil 3.8A ve Şekil 3.8C). Şekil 3.8'de görüldüğü üzere, pik

akımı (Ipa) tarama hızının karekökü ($v^{1/2}$) ile doğrusal bir ilişki göstermiş ve bu durum redoks sürecinin difüzyon kontrollü olduğunu doğrulamıştır. Randles–Sevcik denklemi (1) kullanılarak, yalın CKE için elektrokimyasal aktif yüzey alanı 0,09 cm², NiO@PPC/CKE için ise 0,12 cm² olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, Ipa–$v^{1/2}$ eğimlerinden ve $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$'ün bilinen difüzyon katsayısından ($7{,}6 \times 10^{-6}$ cm² s^{-1}) elde edilmiş olup Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. Burada, tarama hızlarının şekillerde açıklık için mV/s cinsinden verilmesine rağmen, Randles–Sevcik denklemi ile yapılan tüm hesaplamalarda değerlerin V/s birimine dönüştürüldüğü not edilmelidir.

$$I = (2{,}69 \times 10^5) \times n^{\frac{2}{3}} \times A \times D^{\frac{1}{2}} \times v^{\frac{1}{2}} \times C_0 \qquad (1)$$



Şekil 3.8. 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ ve 0,1 M KCl içeren çözelti içerisinde farklı tarama hızlarında kaydedilen DV eğrileri: (A); yalın CKE, (B); NiO@PPC/CKE

Elde edilen sonuçlar, NiO@PPC/CKE'nin daha geniş elektrokimyasal aktif yüzey alanına sahip olduğunu ve böylece elektrokimyasal reaksiyonlar için mevcut reaktif alanların arttığını göstermektedir. Yüzey alanındaki bu artış, DV deneylerinde gözlenen akım yanıtındaki yükselişi doğrudan desteklemektedir; zira daha fazla aktif bölge, daha yüksek elektron transfer hızına olanak tanımaktadır. Bu durum, NiO@PPC modifikasyonunun

katalitik aktif alanları artırmada etkili olduğunu ve farklı elektrokimyasal uygulamalar için umut verici bir malzeme sunduğunu göstermektedir.

Ayrıca, elektron transfer hız sabiti (k^o) ve değişim akım yoğunluğu (j_o), (2) ve (3) numaralı denklemler kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. NiO@PPC/CKE için k^o değeri 2,96 × 10^{-4} cm s^{-1} olarak belirlenmiş ve bu değer, yalın CKE'ye kıyasla daha gelişmiş yük transfer kapasitesini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, NiO@PPC/CKE için j_0 değeri 17 × 10^{-6} A cm^{-2} iken, yalın CKE için 9,88 × 10^{-6} A cm^{-2} bulunmuştur.

$$R_{ct} = \frac{R \times T}{F^2 \times C \times A \times k^0} \tag{2}$$

$$R_{ct} = \frac{R \times T}{n \times F \times A \times j_0} \tag{3}$$

Çizelge 3.1. DV ve EIS çalışmaları sonucu hesaplanan elektrokimyasal parametreler

Elektrot	**ΔE_p (V)**	**ESA (cm^2)**	**k^0 (cm s^{-1})**	**j_0 (A cm^2)**
Yalın CKE	0,27	0,09	2,17 × 10^{-4}	9,88 × 10^{-6}
NiO@PPC/CKE	0,19	0,12	2,96 × 10^{-4}	17 × 10^{-6}

Tüm bu bulgular, NiO@PPC modifikasyonunun sensörün elektron transfer özelliklerini önemli ölçüde geliştirdiğini göstermektedir. Daha yüksek elektron transfer hız sabiti, NiO@PPC modifiyeli elektrodun daha hızlı yük taşınımını ve redoks reaksiyonları için daha düşük enerji bariyerlerini desteklediğini ortaya koymaktadır. Bu da yüksek hassasiyet gerektiren elektrokimyasal ölçümler için kritik öneme sahiptir.

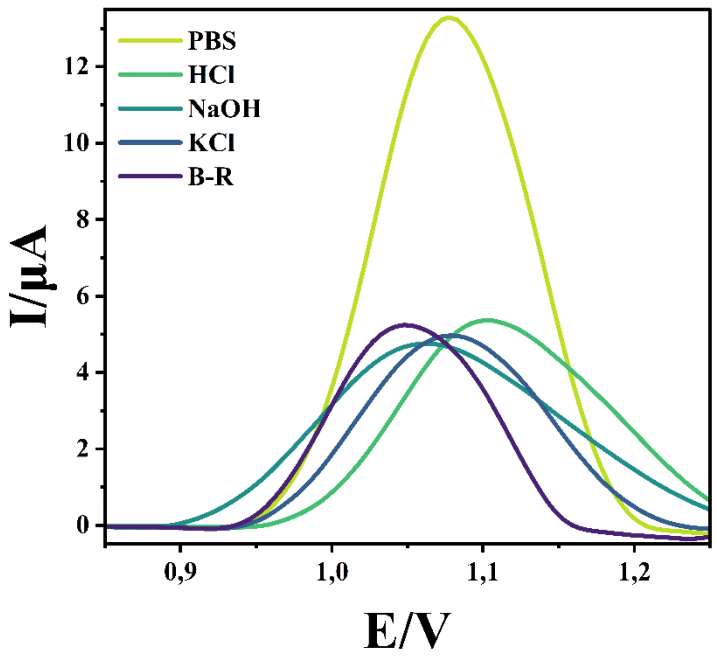
3.1.3. Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu

Doğru tampon çözelti seçimi elektrokimyasal analizler için büyük önem taşımaktadır. Bunun sebebi tampon çözeltinin; çözelti iletkenliği, yük transferinin etkinliği ve genel elektrokimyasal performans üzerinde doğrudan etkiye sahip olmasıdır. KNG'nin elektrokimyasal tayini için en uygun tampon çözeltiyi belirlemek amacıyla, yaygın olarak kullanılan PBS, hidroklorik asit (HCl), sodyum hidroksit (NaOH), potasyum klorür (KCl) ve Britton–Robinson (B-R) tamponu sistematik olarak değerlendirilmiştir. Bu elektrolitlerin

oksidasyon pik akımı üzerindeki etkileri, 7 × 10^{-4} M KNG çözeltisi kullanılarak ve aynı koşullar altında DPV ile incelenmiştir.

Şekil 3.9'da gösterildiği üzere, test edilen elektrolitler arasında PBS tamponu en yüksek anodik pik akımını vermiştir; bu da KNG tayini için üstün elektrokimyasal performans sağladığını göstermektedir. Bu gözlem, PBS'nin elektrot yüzeyinde elektron transferini artırarak duyarlılığı ve yanıt kararlılığını geliştirdiğini düşündürmektedir. Ayrıca, PBS ortamında elde edilen iyi tanımlanmış pik, tekrarlanabilir ve güvenilir elektrokimyasal ölçümler için uygunluğunu daha da pekiştirmektedir.

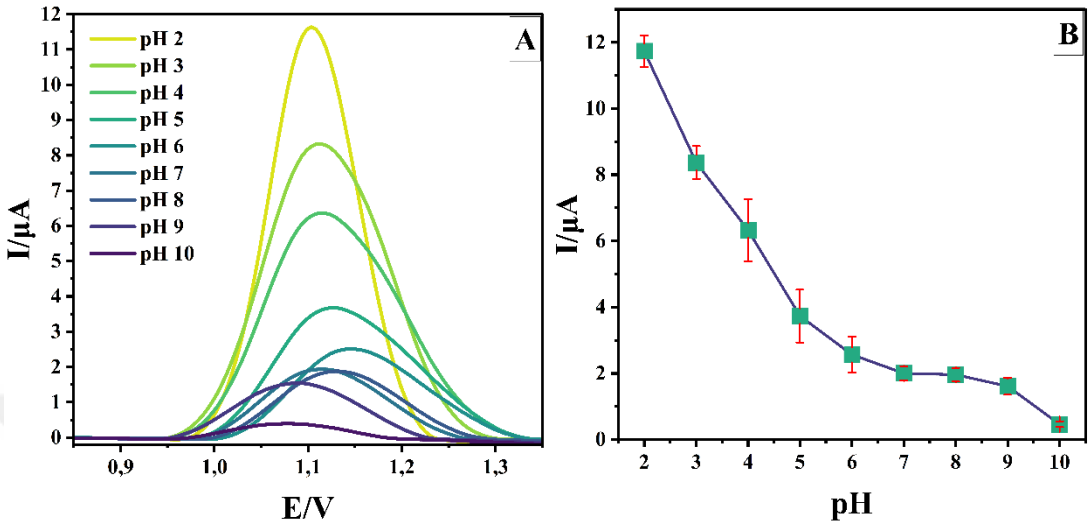
Bu bulgulara dayanarak, PBS çözeltisi sonraki elektrokimyasal deneylerde optimal tampon çözelti olarak seçilmiştir; zira stabil bir iyonik ortam sağlamakta, etkin yük transferini kolaylaştırmakta ve KNG'nin oksidasyon sinyalini artırmaktadır.



Şekil 3.9. Çeşitli tampon çözeltilerin 7 × 10^{-4} M KNG'nin yükseltgenme pik akımları üzerindeki etkisi

Elektrolit ortamının asidik veya bazik özellikleri elektrokimyasal tayinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle pH 2,0–10,0 aralığında hazırlanan PBS çözeltilerinde, NiO@PPC/CKE sensörünün 7 × 10^{-4} M KNG için verdiği pik akım yanıtı DPV yöntemiyle incelenmiştir. Şekil 3.11'de görüldüğü üzere, farklı pH değerleri sensörün elektrokimyasal performansını önemli ölçüde etkilemiştir. Elde edilen sonuçlar, pH 2,0 koşulunda KNG için en yüksek anodik pik akımının gözlendiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle sonraki

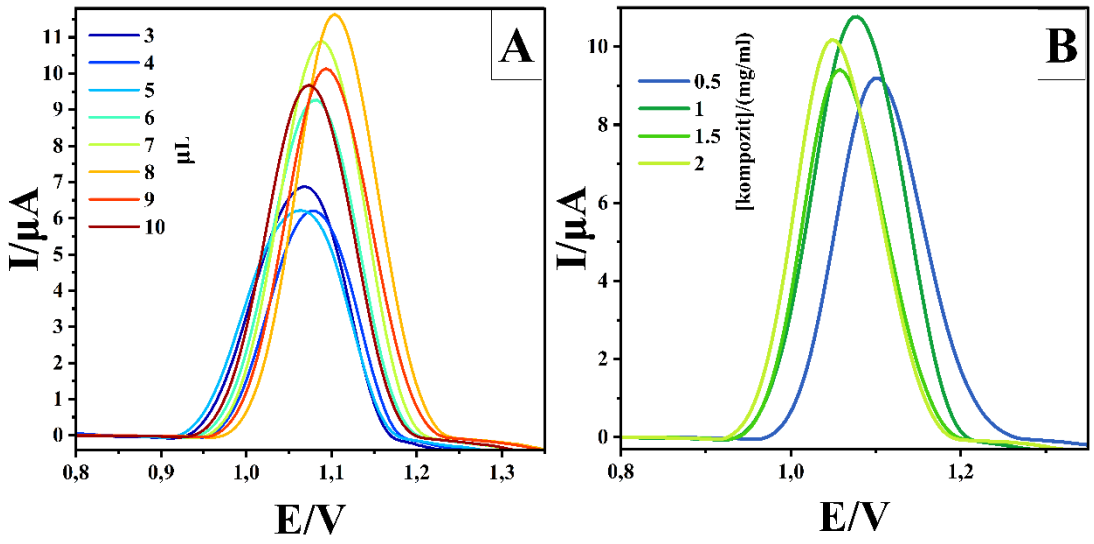
deneylerde bu koşul tercih edilmiştir. Ayrıca, pH değerleri arasında pik potansiyelinde anlamlı bir kayma saptanmamış olup, bu durum KNG'nin elektrooksidasyonunun proton transferi olmaksızın gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.10. (A) Farklı pH değerlerindeki PBS tamponunda NiO@PPC/CKE üzerinde 7 × 10^{-4} M KNG'nin DPV yanıtları ve (B) KNG için pik akımı (Ip) ile pH arasındaki ilişkinin grafiği

KNG'nin (7 × 10^{-4} M) oksidasyonuna bağlı elektrokimyasal yanıtın, elektrot yüzeyine uygulanan NiO@PPC kompozitinin hacmine bağlı olarak değişimini araştırmak üzere hazırlanan kompozit süspansiyonu 3,0–10,0 µL aralığında değiştirilerek optimize edilmiştir. Şekil 3.11A'da görüldüğü üzere, maksimum oksidasyon pik akımı 8,0 µL NiO@PPC ile elde edilmiş ve bu değer elektrot modifikasyonu için optimum hacim olarak seçilmiştir.

Ayrıca, elektrot modifikasyonunda kullanılan NiO@PPC süspansiyon konsantrasyonunun (0,5–2,0 mg mL^{-1}) etkisi sistematik olarak incelenmiştir. Şekil 3.11B'de görüldüğü üzere, 7 × 10^{-4} M KNG'nin oksidasyon pik akımı, konsantrasyon 1,0 mg mL^{-1}'e kadar yükselmiştir ancak bu değerin üzerinde akımda düşüş gözlenmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda meydana gelen bu azalma, kompozit materyalin elektrot yüzeyinde aşırı birikmesi sonucu, hedef analitin difüzyonunun engellenmesinden kaynaklanabilir. Bu nedenle, elektrot modifikasyonu için 1,0 mg mL^{-1} NiO@PPC konsantrasyonu optimum olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.11. NiO@PPC/CKE yüzeyinde 7×10^{-4} M KNG'nin oksidasyon pik akımları üzerine kompozit konsantrasyonu (A) ve miktarının (B) etkisi

Duyarlı elektrotların yük transfer özellikleri, elektrokimyasal algılama mekanizmasının anlaşılması açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. Özellikle KNG'nin oksidasyonu sırasında gerçekleşen elektron transfer sayısı, elektrokimyasal reaksiyonun verimliliğini gösteren temel bir performans parametresi olarak değerlendirilmektedir. Bu özellikler, tarama hızı (ν) ile oksidasyon pik akımları ve pik potansiyelleri arasındaki ilişkinin incelenmesiyle belirlenmiştir.

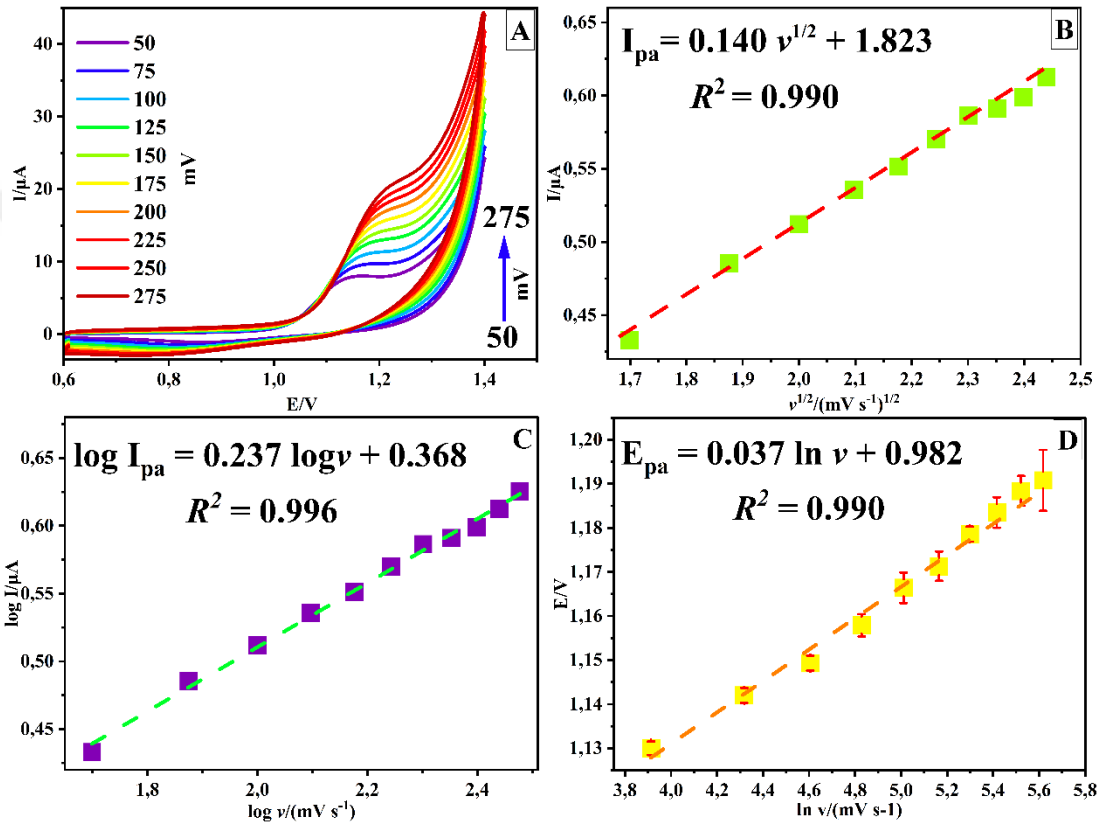
Şekil 3.12A'da görüldüğü üzere, DV tekniği kullanılarak pik potansiyelin (E_p) tarama hızına bağlılığı araştırılmıştır. Tarama hızının artmasıyla birlikte pik potansiyelin daha pozitif değerlere kaydığı gözlenmiş ve bu durum KNG'nin oksidasyonunun geri dönüşsüz bir elektron transfer mekanizmasına uygun olarak gerçekleştiğini göstermiştir. Böylece, elektrot yüzeyinde yük transferinin kinetik sınırlamalar altında gerçekleştiği anlaşılmış ve sensörün elektrokimyasal özelliklerine yönelik ek bulgular elde edilmiştir.

Ayrıca, anodik pik akımı (Ipa) ile tarama hızının karekökü ($\nu^{1/2}$) arasındaki ilişki incelenmiştir. Şekil 3.12B'de görüldüğü gibi, 50–275 mV/s tarama hızı aralığında doğrusal bir ilişki elde edilmiş (Ipa = 0,140 $\nu^{1/2}$ + 1,823, R^2 = 0,990) ve bu durum KNG'nin elektrot yüzeyinde difüzyon kontrollü bir mekanizma ile oksitlendiğini göstermiştir. Bu bulgu, NiO@PPC/CKE sensörünün elektrokimyasal davranışına dair önemli bilgiler sağlamış ve elektron transferini kolaylaştırmadaki etkinliğini desteklemiştir.

Bunun yanında, anodik pik akımının logaritması (log Ipa) ile tarama hızının logaritması (log ν) arasında da doğrusal bir ilişki belirlenmiştir (Şekil 3.12C). Elde edilen

regresyon denklemi Ipa (µA) = 0,237 log ν + 0,368 (R^2 = 0,996) olup, eğim değerinin 0,0–0,5 aralığında bulunması sürecin difüzyon kontrollü olduğunu doğrulamıştır (Bouali vd., 2025). Bu sonuç, önceki bulgularla da uyum göstermiştir.

Son olarak, anodik pik potansiyeli (Epa) ile tarama hızının doğal logaritması (ln ν) arasındaki ilişki incelenmiş (Şekil 3.12D) ve regresyon denklemi Epa = 0,037 ln ν + 0,982 (R^2 = 0,990) olarak elde edilmiştir.



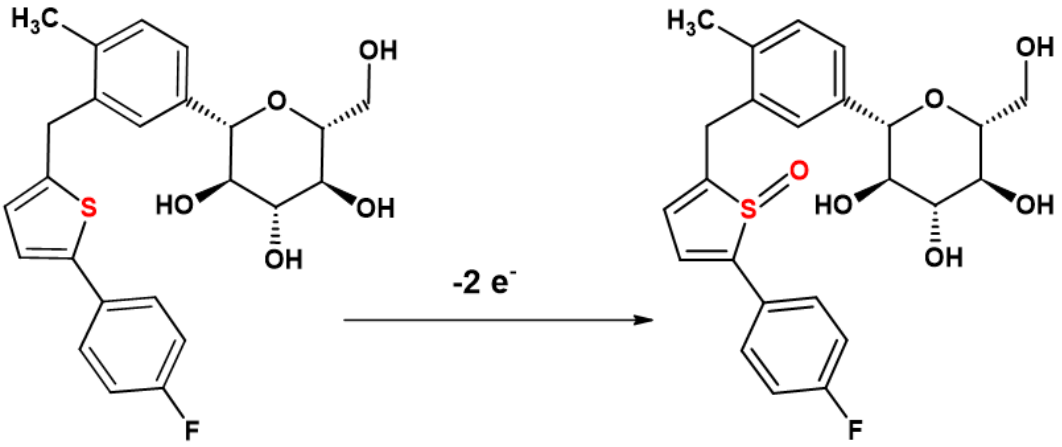
Şekil 3.12. NiO@PPC/CKE üzerinde, PBS tampon çözeltisi (0,1 M, pH 2,0) içerisinde 7 x 10-4 M KNG varlığında farklı tarama hızlarında elde edilen (A) DV eğrileri, (B) Ipa ile υ1/2, (C) log Ipa ile log υ ve (D) Epa ile ln υ grafikleri

Geri dönüşsüz elektrot reaksiyonları için Laviron'un teorik yaklaşımı (4) kullanılarak, KNG'nin oksidasyonu sırasında gerçekleşen elektron transfer sayısı 1,711 (~2,0) olarak hesaplanmıştır.

$$E_{pa} = E^0 + \left(\frac{R \times T}{\alpha \times n \times F}\right) \ln\left(\frac{R \times T \times K^\circ}{\alpha \times n \times F}\right) + \left(\frac{R \times T}{\alpha \times n \times F}\right) \ln \nu \qquad (4)$$

Burada, E◦ formal redoks potansiyelini, α yük transfer katsayısını, n elektron sayısını, k◦ standart heterojen hız sabitini ve υ ise tarama hızını ifade etmektedir.

Bu sonuç, sürecin iki elektronlu bir transfer mekanizması ile ilerlediğini göstermiştir. Ayrıca, pH tarama çalışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde, bu sonuçlar KNG'nin elektrokimyasal oksidasyon mekanizmasında yalnızca iki elektron transferini içerdiğine işaret etmektedir. KNG'nin NiO@PPC/CKE yüzeyinde gerçekleşen önerilen oksidasyon mekanizması Şekil 3.13'de sunulmaktadır.

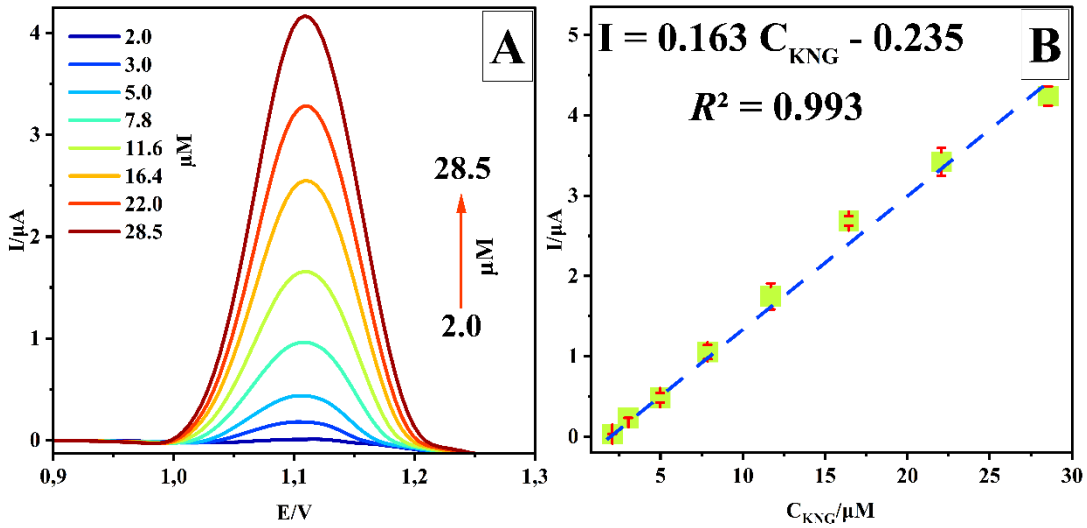


Şekil 3.13. NiO@PPC/CKE yüzeyinde, KNG'nin olası elektro-oksidasyon mekanizması

3.1.4. Modifiye Edilmiş Sensörün Analitik Performansının Değerlendirilmesi

NiO@PPC/CKE sensörünün analitik performansını değerlendirmek amacıyla, hedef analit olan KNG'nin farklı derişimlerinin tayini için DPV yöntemi kullanılmıştır. Ölçümler, doğruluk ve tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla optimize edilmiş deneysel koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Farklı KNG derişimlerine karşılık elde edilen DPV eğrileri Şekil 3.14A'da sunulmaktadır. KNG derişimi arttıkça elektrokimyasal yanıtın belirgin şekilde yükseldiği gözlenmiş ve bu durum sensörün sinyal çıktısının analit derişimine güçlü bir şekilde bağlı olduğunu göstermiştir. Akım yanıtındaki bu artış, önerilen sensörün KNG tayininde yüksek duyarlılık ve etkinlik sergilediğini ortaya koymaktadır.

Pik akımı ile KNG derişimi arasındaki nicel ilişki Şekil 3.14B'de verilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrisi, iyi tanımlanmış doğrusal bir korelasyon ortaya koymuş ve sensörün KNG'nin doğru bir şekilde kantitatif tayini için güvenilir olduğunu doğrulamıştır. Sensör, 2,0 µM ile 2,5 µM arasında doğrusal bir tayin aralığı göstermiş ve yüksek bir regresyon katsayısı (R^2 = 0,993) elde edilmiştir. Elde edilen doğrusal regresyon denklemi I = 0,163 C_{KNG} – 0,235 şeklindedir; burada I pik akımını (µA), C_{KNG} ise KNG derişimini (µM) ifade etmektedir. Yüksek regresyon katsayısı, akım yanıtının analit derişimine güçlü bir şekilde bağlı olduğunu ve sensörün elektrokimyasal tayinde güvenilirliğini bir kez daha doğrulamaktadır.



Şekil 3.14. NiO@PPC/CKE yüzeyinde PBS tamponunda (0,1 M, pH 2,0) 2,0-28,5 µM KNG'nin DPV eğrileri (A) ve Ipa ile KNG konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren grafik (B)

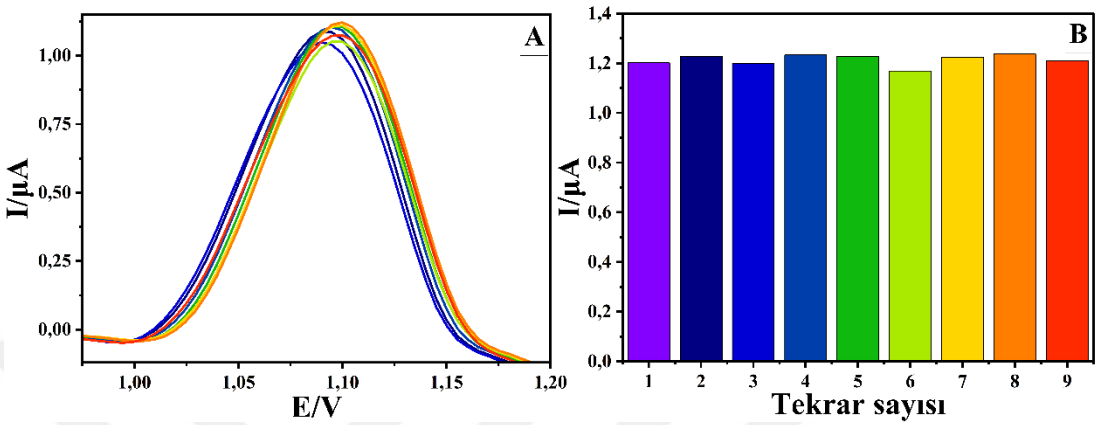
Ayrıca TS ve TAS, standart istatistiksel yöntemler (Erk vd., 2025) kullanılarak hesaplanmıştır. TS değeri 0,045 µM olarak bulunmuş ve bu durum sensörün son derece düşük KNG derişimlerini saptayabildiğini göstermiştir. TAS değeri ise 0,15 µM olarak belirlenmiş olup, sensörün kantitatif analizlerde yüksek doğrulukla kullanılabileceğini göstermektedir. Bu değerler, sensörün mükemmel duyarlılığa sahip olduğunu ve KNG'nin iz seviyelerde tespiti için son derece uygun olduğunu ortaya koymaktadır. Lineer regresyon analizinden elde edilen temel parametreler Çizelge 3.2'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.2. Lineer regresyon analizinden elde edilen temel parametreler

Parametre	*Değer*
Ölçülmüş pik potansiyeli (V)	1,1
Lineer aralık (µM)	2,0-28,5
Eğim (µA/µM)	0,163
Eğim için standart hata	0,005
Kesişim noktası (µA)	0,235
Kesişim noktası için standart hata	0,081
Tayin katsayısı (R^2)	0,993
TS (µM)	0,045
TAS (µM)	0,15

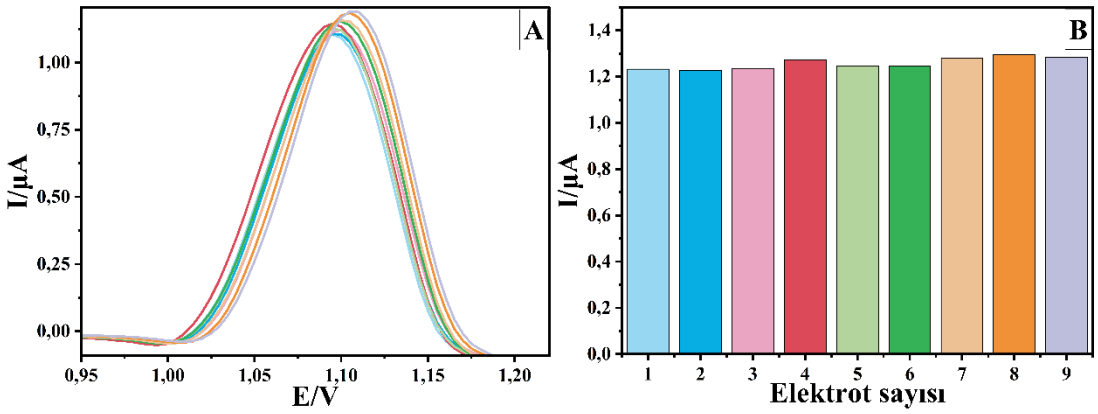
Tekrarlanabilirlik, elektrokimyasal sensörlerin performansını değerlendirmede kritik bir parametredir. Bu çalışmada önerilen NiO@PPC/CKE sensörünün tekrarlanabilirliğini belirlemek amacıyla, aynı deneysel koşullar altında 7×10^{-6} M KNG çözeltisi ile dokuz ardışık

DPV ölçümü gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, KNG tayininde %BSS değerinin 1,77 olarak hesaplanmasıyla sensörün yüksek tekrarlanabilirlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 3.15). Bu düşük BSS değeri, sensörün yüksek hassasiyet ve güvenilirliğe sahip olduğunu ve tekrarlanabilir elektrokimyasal ölçümler için uygun olduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 3.15. PBS tamponunda (pH 2,0) NiO@PPC/CKE üzerinde 7 × 10^{-6} M KNG tekrarlanabilirliğini ortaya koyan DPV ölçümleri (A) ve pik akımlarını gösteren diyagram (B)

Tekrarlanabilirliğin yanı sıra, sensörün yeniden üretilebilirliği de farklı elektrot hazırlıkları arasında tutarlılığını değerlendirmek amacıyla incelenmiştir. Bu doğrultuda, dokuz adet bağımsız olarak hazırlanmış NiO@PPC/CKE elektrot aynı koşullar altında test edilmiş ve 7 × 10^{-6} M KNG için DPV ölçümleri kaydedilmiştir (Şekil 3.16). Hesaplanan %BSS değeri 1,99 olup, sensörün yüksek yeniden üretilebilirlik sergilediğini göstermektedir. Bu bulgular, elektrot üretim sürecinin tutarlılığını ve geliştirilen sensörün pratik uygulamalar için güvenilirliğini ortaya koymaktadır.



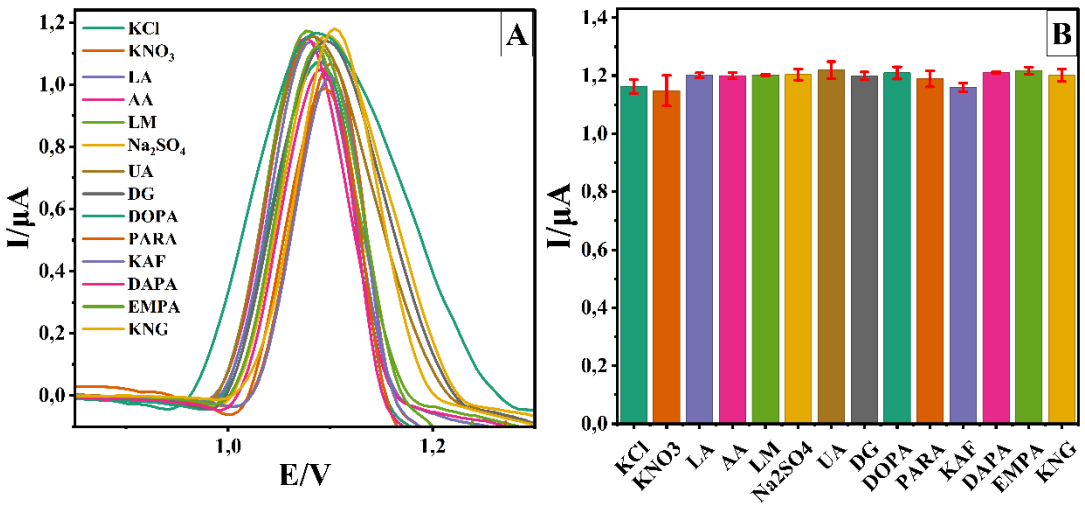
Şekil 3.16. PBS tamponunda (pH 2,0) NiO@PPC/CKE üzerinde 7 × 10^{-6} M KNG yeniden üretilebilirliğini gösteren DPV ölçümleri (A) ve pik akımlarını gösteren diyagram (B)

Seçiciliğin değerlendirilmesi amacıyla, NiO@PPC/CKE sensörünün potansiyel girişim yapan türlerin varlığındaki performansı incelenmiştir. Bu kapsamda, 7×10^{-6} M KNG çözeltisi için, farmasötik formülasyonlarda ve biyolojik sıvılarda sıklıkla bulunan çeşitli maddelerin 100 µM derişimleri eşliğinde DPV ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu girişim yapıcı türlerin seçimi, gerçek tıbbi örneklerde analit ile birlikte bulunabilme olasılıkları ve elektrokimyasal yanıtları etkileyebilme potansiyelleri dikkate alınarak yapılmıştır.

Özellikle; potasyum klorür (KCl) ve potasyum nitrat (KNO_3) temsilî elektrolitler olarak seçilmiş, L-arjinin (LA), L-metiyonin (LM) ve askorbik asit (AA) aminoasitler ve antioksidanlar olarak test edilmiştir. Sodyum sülfat (Na_2SO_4) yaygın bir sülfat tuzu olması nedeniyle dahil edilmiştir. Ayrıca, ürik asit (UA), D-glukoz (DG), dopamin (DOPA) ve parasetamol (PARA) gibi biyolojik olarak anlamlı ve kan ile idrar örneklerinde yaygın olarak rastlanan moleküller de incelenmiştir. Kafein (KAF) ise farmasötik ürünlerde ve diyet takviyelerinde yaygın bulunması ve biyolojik matrislerde elektrokimyasal sinyallere potansiyel etkisi nedeniyle değerlendirilmiştir.

Seçicilik değerlendirmesini daha da güçlendirmek amacıyla, yapısal olarak benzer SGLT2 inhibitörleri olan dapagliflozin (DAPA) ve empagliflozin (EMPA) de aynı koşullar altında (100 µM) test edilmiştir. Sonuçlar, bu ilaçların KNG ile örtüşen bir oksidasyon piki oluşturmadığını ve KNG sinyalinde anlamlı bir değişime yol açmadığını göstermiştir. Bu durum, sensörün KNG'yi ilgili antidiyabetik ilaçlardan ayırt etme yeteneğini doğrulamaktadır.

Şekil 3.17'de sunulan bulgular, potansiyel girişim yapıcı türlerin varlığında sensörün elektrokimyasal yanıtında anlamlı bir değişim meydana gelmediğini göstermektedir.



Şekil 3.17. PBS tamponunda (pH 2,0) NiO@PPC/CKE üzerindeki 7×10^{-6} M KNG'nin seçiciliği

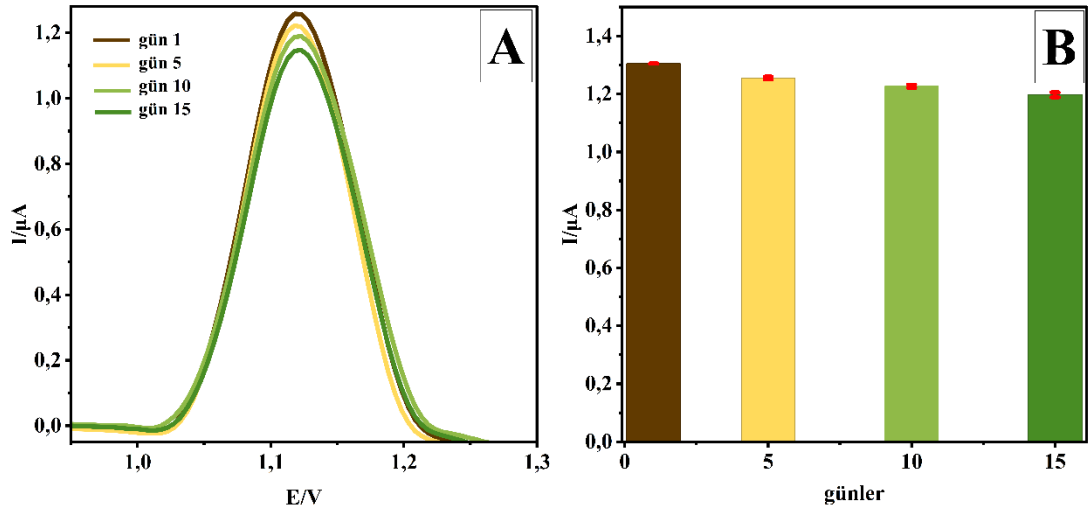
Histogram ve DPV eğrilerinin yanı sıra, her bir girişim yapıcıya ait yüzde sinyal değişimleri Çizelge 3.3'te özetlenmiş olup, tüm değerlerin kabul edilebilir sınırlar içerisinde (±%5) kaldığı belirlenmiştir. Orijinal sinyale kıyasla elde edilen genel %BSS ise 1,78 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, NiO@PPC/CKE sensörünün karmaşık örnek matrislerinde dahi KNG tayininde mükemmel seçicilik sergilediğini ve farmasötik ile biyomedikal analizlerde gerçek uygulamalar için son derece uygun olduğunu ortaya koymaktadır.

Çizelge 3.3. Girişim çalışması için yüzde sinyal değişimi ve BSS değerleri

Koşul	Ortalama Akım (µA)	BSS (%)	Değişim (%)
KNG	1,20 x 10^{-6}	1,77	-
KNG + KCl	1,135 x 10^{-6}	2,11	-4,62
KNG + KNO_3	1,125 x 10^{-6}	3,04	-5,04
KNG + LA	1,21 x 10^{-6}	0,69	0,81
KNG + AA	1,21 x 10^{-6}	0,94	0,68
KNG + LM	1,20 x 10^{-6}	0,25	-0,02
KNG + Na_2SO_4	1,19 x 10^{-6}	1,59	-0,82
KNG + UA	1,19 x 10^{-6}	2,50	-1,21
KNG + DG	1,21 x 10^{-6}	1,12	1
KNG + DOPA	1,22 x 10^{-6}	1,71	2,42
KNG + PARA	1,17 x 10^{-6}	2,39	-2,52
KNG + KAF	1,15 x 10^{-6}	1,30	-4,23
KNG + DAPA	1,21 x 10^{-6}	0,27	0,83
KNG + EMPA	1,23 x 10^{-6}	0,98	2,5

NiO@PPC/CKE sensörünün uzun dönemli çalışma kararlılığı, 7 × 10^{-6} M derişimindeki KNG analiti kullanılarak, aynı ölçüm koşulları altında 15 gün boyunca sistematik olarak değerlendirilmişti. Sensör, kullanılmadığı süre boyunca oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir. Şekil 3.18'de görüleceği üzere, belirli aralıklarla gerçekleştirilen ölçümler sonucunda test süresi boyunca oksidasyon pik akımında yalnızca küçük bir azalma gözlenmiştir. On beşinci günün sonunda NiO@PPC/CKE sensörü, başlangıçtaki yanıtının %93'ünü korumuştur. Bu sonuç, geliştirilen elektrotun uzun süreli depolama koşullarında dahi yüksek kararlılık sergilediğini, modifiye edici tabakanın elektrot yüzeyine güçlü bir şekilde

bağlandığını ve sensörün zamanla tutarlı elektrokimyasal performansını sürdürdüğünü açıkça ortaya koymaktadır.



Şekil 3.18. 7 × 10^{-6} M KNG ortamında (PBS tamponu, pH 2,0) NiO@PPC/CKE'nin kararlılığına ait DPV eğrileri (A) ve histogramı (B)

3.1.5. Ticari Plazma, İdrar ve Tablet Formülasyonlarına Uygulanması

Önerilen NiO@PPC/CKE sensörünün pratik uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla idrar, insan plazması ve farmasötik örnekler standart ekleme yöntemiyle analiz edilmiştir. Sensör, DPV tekniği ile birlikte kullanılarak bu gerçek örneklerdeki KNG konsantrasyonları belirlenmiştir.

Çizelge 3.4'te özetlenen sonuçlar, tatmin edici geri kazanım değerleri ortaya koyarak sensörün güvenilirliğini doğrulamıştır. Özellikle, geri kazanım oranları idrar için %99,48–101,77, plazma için %99,7–100,3 ve farmasötik örnekler için %99,1–101,5 aralığında bulunmuştur (geri kazanım değerleri, eklenen KNG miktarlarını ifade etmektedir; bu deneyde tabletlerin doğal içeriği analiz edilmemiştir). Böylece genel geri kazanım aralığı %99,1–101,77 olarak elde edilmiş ve yöntemin farklı matrislerde yüksek doğruluk ve tutarlılık sağladığı ortaya konmuştur. Ayrıca, BSS değerleri %2,74'ün altında kalmış ve yöntemin yüksek hassasiyetini doğrulamıştır.

Bu bulgular, DPV tabanlı voltametrik yaklaşımın karmaşık örnek matrislerinde KNG tayininde yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik sunduğunu ve gerçek uygulamalar için güçlü bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Çizelge 3.4. NiO@PPC/CKE sensörünün pratik uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi: idrar, plazma ve farmasötik örneklerde geri kazanım sonuçları

Numune	Eklenen	Bulunan	BSS (%)	Geri kazanım (%)
Ticari plazma	2,0	2,04	1,7	101,7
	3,0	3,04	0,7	101,3
	5,0	4,97	0,9	99,4
İdrar	2,0	1,99	2,7	99,7
	3,0	3,01	0,5	100,3
	5,0	5,01	1,2	100,2
Tablet	2,0	2,03	1,2	101,5
	3,0	2,97	0,04	99,1
	5,0	5,02	0,9	100,4

3.1.6. Çevresel Etki ve Sürdürülebilirlik Değerlendirmesi

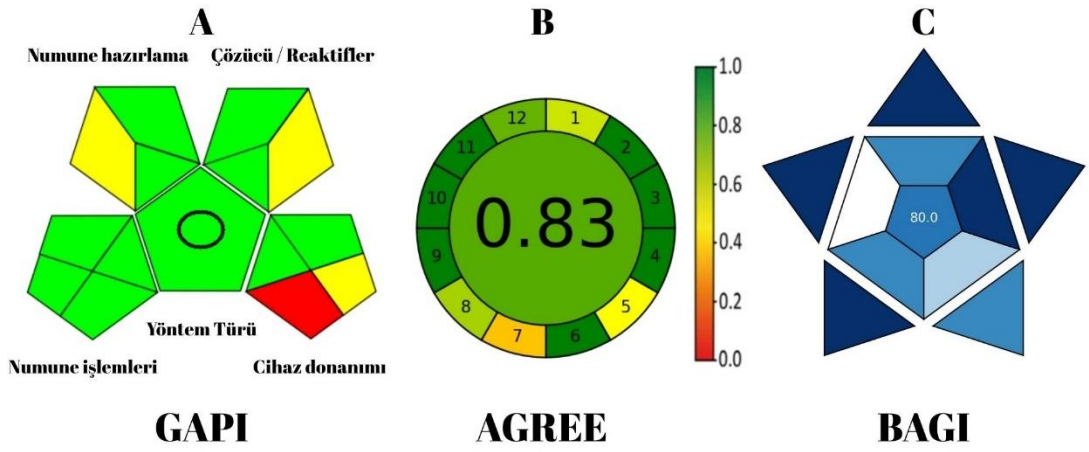
Son yıllarda, çevresel sürdürülebilirliği desteklemek ve sağlıkla ilişkili riskleri en aza indirmek amacıyla daha çevreci analitik stratejilerin benimsenmesine giderek daha fazla önem verilmektedir. Yeşil Kimya (Green Chemistry, GC), zararlı maddelerin ve atıkların kullanımını ve oluşumunu azaltarak veya tamamen ortadan kaldırarak çevre dostu analitik yöntemlerin geliştirilmesini teşvik etmeyi amaçlamaktadır (Berkel ve Özbek, 2024; Bouali vd., 2024). Analitik yöntemlerin çevresel ve pratik performansını sistematik biçimde değerlendirebilmek için çeşitli araçlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında GAPI ve AGREE yöntemlerin çevresel uyumluluğu hakkında kapsamlı bir bakış sağlarken (Berkel ve Özbek, 2024), yakın zamanda tanıtılan BAGI indeksi ise yöntemin uygulanabilirliği ve ekonomik uygunluğu konusunda tamamlayıcı bilgiler sunmaktadır (Abd-AlGhafar vd., 2024). Bu çalışmada, geliştirilen analitik yöntemin değerlendirilmesi amacıyla GAPI, AGREE ve BAGI olmak üzere üç farklı araç kullanılmıştır.

GAPI aracı, analitik bir prosedürün her adımındaki çevresel uyumluluğu üç kademeli bir ölçek üzerinden (yeşil: düşük etki, sarı: orta etki, kırmızı: yüksek etki) renk kodlu piktogramlarla değerlendirmektedir. Beş pentagonal alandan oluşan bu sembolde her bölüm, ilgili çevre dostu kriterin karşılanması durumunda yeşil renge dönüşmektedir. Yöntem seçimine rehberlik eden ve daha çevreci analitik uygulamaları teşvik eden bu araç, pratik ve

bilgilendirici bir değerlendirme imkânı sunmaktadır. Bu çalışmada elde edilen GAPI diyagramında 11 alan yeşil, 3 alan sarı ve 1 alan kırmızı olarak değerlendirilmiş, böylece yöntemin çevresel etkisi ve sürdürülebilirlik düzeyi görselleştirilmiştir (Şekil 3.19A).

AGREE, yeşil analitik kimyanın 12 ilkesine dayalı parametreleri nicel skorlarla ifade eden yeni bir değerlendirme aracıdır (Gałuszka vd., 2013). Her bir ilke, yöntemin ilgili kriteri karşılama derecesine göre 0 ile 1 arasında bir değerle puanlanmaktadır. Bu kapsamda, numune miktarı ve hazırlanışı, cihaz konfigürasyonu, otomasyon ve minyaturizasyon, türevlendirme, atık oluşumu, analiz hızı, enerji tüketimi, reaktiflerin kökeni ve toksisitesi ile kullanıcı güvenliği gibi faktörler sistematik olarak değerlendirilmiştir. Geliştirilen yöntem, 0,83 gibi yüksek bir genel skor elde etmiş (Şekil 3.19B) ve böylece yeşil analitik ilkelerine yüksek uyum gösterdiğini, aynı zamanda üstün çevresel performansa sahip olduğunu ortaya koymuştur(Pena-Pereira vd., 2020) .

BAGI yöntemi ise geliştirilen analitik yöntemin pratik uygulanabilirliğini ve farklı bağlamlardaki genel uygunluğunu değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Bu metrik, ortasında sayısal bir skor bulunan ve farklı mavi tonlarıyla görselleştirilen yıldız biçimli bir piktogram üzerinden çift formatlı bir çıktı sunmaktadır. Piktogramda koyu mavi tam uyumu, mavi orta uyumu, açık mavi düşük uyumu, beyaz ise uyumsuzluğu temsil etmektedir. Tonların dağılımı ve yoğunluğu, yöntemler arasında farklı BAGI skorları oluşmasına neden olmaktadır (Manousi vd., 2023). Önerilen yöntem 80,0 gibi dikkat çekici bir BAGI skoruna ulaşmış (Şekil 3.19C) ve analitik kimya alanında yüksek uygulanabilirlik ile güçlü bir potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur. Bu olumlu sonucun, yöntemin basitliği ve yüksek numune işleme kapasitesinden kaynaklandığı değerlendirilmektedir.



Şekil 3.19. Önerilen yöntemin analitik uygulanabilirliği ve uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla, GAPI (A), AGREE (B) ve BAGI (C) araçları kullanılarak yapılan çevresel dostluk ve uygulanabilirlik değerlendirmelerinin görsel temsili

Yeşil analitik metriklerin karşılaştırmalı değerlendirmesi (Çizelge 3.5), önerilen NiO@PPC/CKE sensörünün üstün çevresel profilini açıkça ortaya koymaktadır. KNG tayini için kullanılan YPSK-FD yöntemi, GAPI değerlendirmesinde 15 alandan 10'unu yeşil olarak sağlamış; AGREE ve BAGI skorları sırasıyla 0,73 ve 85,0 olarak belirlenmiştir. Spektroflorimetrik yöntem ise yalnızca 8 yeşil alan elde etmiş ve BAGI değerlendirmesi yapılmamıştır. Buna karşın, bu çalışmada geliştirilen DPV tabanlı yaklaşım, GAPI değerlendirmesinde 15 alandan 11'ini yeşil olarak sağlamış, ayrıca daha yüksek AGREE (0,83) ve olumlu BAGI (80,0) skorları elde etmiştir. Bu sonuçlar, geliştirilen elektrokimyasal yöntemin yüksek analitik performansını korurken, yeşil analitik kimya ilkeleriyle güçlü bir uyum gösterdiğini ve çevre açısından daha sürdürülebilir bir alternatif sunduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Çizelge 3.5. KNG'nin tayini için uygulanan farklı analitik yöntemlerin çevresel dostluk ölçütlerinin (GAPI, AGREE ve BAGI) sayısal karşılaştırması

Yöntem	Analit	GAPI (yeşil alanlar/toplam)	AGREE Skoru	BAGI Skoru	Ref
YPSK-FD	KNG	10/15	0,73	85,0	(Nabil vd., 2025)
Spektroflorimetri	KNG	8/15	0,73	-	(Nabil vd., 2023)
DPV	KNG	11/15	0,83	80,0	Bu çalışma.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada geliştirilen NiO@PPC ile modifiye edilmiş camsı karbon elektrot (NiO@PPC/CKE) platformu, kanagliflozin (KNG) tayini için hızlı, duyarlı ve çevre dostu bir elektrokimyasal sensör olarak sunulmuştur. Elde edilen analitik performans değerleri (doğrusal aralık 2,0–28,5 μM ve teşhis sınırı, TS = 0,045 μM) sensörün düşük konsantrasyonlarda bile güvenilir sinyal verdiğini göstermektedir; bu bulgu sensörün iz seviyelerinde KNG tayini için uygun olduğunu ortaya koymaktadır.

Karakterizasyon verileri ile elektrokimyasal performans arasındaki ilişki, sensör davranışını açıklamada belirleyicidir. NiO yüklemesi ve PPC biyokömür matriksi sayesinde elde edilen yüzey morfolojisi ve artan gözeneklilik, aktif yüzey alanında kayda değer bir genişleme ile ilişkilendirilmektedir; BET analizleri NiO@PPC için belirgin bir yüzey alanı artışı göstermiştir ki bu durum elektrotun daha fazla aktif bölge sunmasına olanak tanır. Bu artış beklenen şekilde elektrokimyasal yanıtın büyümesine katkı sağlamıştır.

Ayrıca SEM/STEM görüntüleri ve FTIR/XRD bulguları, NiO'nun PPC matrisi üzerinde başarılı bir şekilde dağıldığını ve Ni–O yapı motiflerinin varlığını doğrulamıştır; böylece hem elektronik iletkenlik hem de katalitik yüzey özellikleri desteklenmiştir.

Elektrokimyasal karakterizasyon (CV ve EIS) sonuçları da malzemenin işlevselliğini net biçimde ortaya koymaktadır. NiO@PPC modifikasyonu sonrası pik akımlarında belirgin artış ve ΔEp değerindeki azalma, yük transfer kinetiğinde iyileşme olduğunu göstermiştir. Buna paralel olarak EIS verilerinde Rct değerinin düşmesi, modifiyeli elektrodun yük transferini kolaylaştırdığını ve daha iyi iletkenlik sunduğunu doğrulamaktadır. Bu bulgular, NiO@PPC kaplamasının hem elektron iletimini hızlandırdığı hem de elektrokimyasal katalitik aktiviteyi artırdığı yorumunu güçlendirmektedir.

Optimizasyon çalışmalarında sensörün çalışma koşullarına duyarlılığı ortaya konmuştur. pH incelemeleri NiO@PPC/CKE için pH 2,0'da en yüksek anodik pik akımını göstermiştir; bu nedenle takip eden ölçümlerde pH 2,0 tercih edilmiştir. Ancak bu sonuç, doğrudan biyolojik örneklerin pH'ı ile örtüşmediğinden (biyolojik sıvılar genellikle nötr/yakın pH'ta bulunur), gerçek örnek uygulamaları öncesinde örnek hazırlık adımlarının (protein çökeltme, seyreltme vb.) gerekli olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, sensörün biyolojik matrislerdeki uygulanabilirliği standard ekleme ve örnek hazırlama adımları ile güvence altına alınmıştır.

Çalışmada kapsamlı optimizasyon yapılarak NiO@PPC süspansiyonunun konsantrasyonu ve uygulama hacmi belirlendi; 1,0 mg·mL^{-1} ve 8,0 µL en uygun koşullar olarak seçilmiş, daha yüksek yüklemenin elektroda aşırı birikime yol açarak difüzyonu kısıtladığı gözlenmiştir. Bu, nanokompozitlerin ideal bir örtü kalınlığı/konsantrasyonunda hem iletkenlik hem de kütle transferini dengelendiğinde en iyi performansı verdiğini destekleyen literatürle uyumludur.

Analitik doğrulama çalışmaları (tekrarlanabilirlik, yeniden üretilebilirlik, seçicilik ve gerçek örnek geri kazanımları) sensörün pratik uygulamalara uygunluğunu ortaya koymaktadır. Tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik için elde edilen düşük %RSD değerleri sensör hazırlama ve ölçüm prosedürlerinin tutarlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca idrar, plazma ve farmasötik örneklerde standart ekleme ile belirlenen geri kazanım oranlarının %99–101 aralığında olması, yöntemin farklı matrislerde doğruluk ve tutarlılık sağladığını göstermektedir. Bu durum sensörün rutin analiz uygulamaları açısından güvenilir olduğunu desteklemektedir.

Çalışmanın literatürdeki diğer analitik tekniklerle karşılaştırılması, geliştirilen elektrokimyasal yöntemin avantaj ve dezavantajlarını netleştirir. Klasik kromatografik ve kütle spektrometrisi tabanlı yöntemler (UYPSK-MS/MS, LC-MS/MS vb.) genellikle daha düşük tayin limitleri ve geniş dinamik aralık sunarken, yüksek maliyet, uzun analiz süreleri ve daha karmaşık ön işlem gereksinimleri ile ilişkilidir. Tezde sunulan karşılaştırma çizelgesi, NiO@PPC/CKE tabanlı yöntemin özellikle maliyet, hız, çevre dostu yönler ve taşınabilirlik açısından belirgin avantajlar sunduğunu ortaya koymaktadır; buna karşın, bazı LC-MS/MS yöntemleri ile karşılaştırıldığında tayin alt sınırında farklılıklar olabileceği not edilmelidir.

Çevresel ve pratik değerlendirme açısından yapılan GAPI, AGREE ve BAGI analizleri, yöntemin “yeşil” profilini ve düşük çevresel etkisini desteklemektedir; bu, biyokömür tabanlı bir kompozitin kullanılması ve minimal organik çözücü tüketimi gibi uygulamalı avantajlarla tutarlıdır. Böylelikle çalışma yalnızca analitik performans değil aynı zamanda sürdürülebilirlik açısından da katkı sağlamaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, kanagliflozinin tayini için yenilikçi bir elektrokimyasal algılama platformu sunmakta olup, nikel oksit ile dekore edilmiş nar kabuğu biyokömürü (NiO@PPC) ile modifiye edilmiş yeni bir camsı karbon elektrot kullanmaktadır. Elektrokimyasal incelemeler, NiO@PPC/CKE'nin oksidasyon sinyallerini önemli ölçüde artırdığını, hızlı ve difüzyon kontrollü elektron transferini mümkün kıldığını ve düşük tespit sınırına sahip geniş bir doğrusal tayin aralığı sunduğunu göstermiştir. Geliştirilen yöntem, insan plazması, idrar ve farmasötik tabletler gibi gerçek örneklerde titizlikle valide edilmiş ve yüksek geri kazanım oranları ile mükemmel kesinlik değerleri elde edilmiştir. Bu kapsamlı validasyon, yöntemin güvenilirliğini vurgulamakla kalmamış, aynı zamanda hem klinik hem de farmasötik uygulamalarda kullanılabilirliğini de ortaya koymuştur.

Analitik performansın ötesinde, yöntemin çevresel uyumluluğu ve uygulanabilirliği modern değerlendirme araçları olan GAPI, AGREE ve BAGI kullanılarak incelenmiştir. Bu değerlendirmeler, sensör tasarımının sürdürülebilir analitik kimya ilkeleriyle güçlü bir uyum içinde olduğunu ve özellikle yüksek numune işleme kapasitesi gerektiren ya da kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda mükemmel bir uygulanabilirlik sergilediğini göstermiştir. Tarımsal atıklardan elde edilen biyokömürün kullanılması, önerilen sensöre ek bir çevresel değer kazandırarak, sürdürülebilir analitik gelişim bağlamındaki önemini daha da güçlendirmiştir.

Genel olarak bu çalışma, KNG tayini için geleneksel yöntemlere alternatif olarak maliyet etkin, çevre dostu ve analitik açıdan güçlü bir yöntem sunmaktadır. Çalışma, mevcut elektrokimyasal literatürde önemli bir boşluğu doldurmakla kalmayıp, kompleks biyolojik matrislerde diğer farmasötik ajanların tayinine yönelik benzer biyokömür tabanlı platformların geliştirilmesi için de temel oluşturmaktadır.

Bununla birlikte, çalışmanın sınırlılıkları ve ileri çalışmalar için fırsatlar açıkça belirtmek gerekmektedir. Birincisi, optimum analitik yanıtın pH 2,0 koşulunda elde edilmesi, sensörün doğrudan fizyolojik pH'ta (≈7,4) çalışmasını kısıtlayabilir; bu nedenle gelecek çalışmalarda nötr pH'ta da etkin çalışan yüzey modifikasyon stratejileri (ör. farklı metal oksit oranları, iletken polimer katkıları veya dopant kullanımı) araştırılmalıdır. İkincisi, uzun dönem stabilite, depolama dayanımı ve çok sayıda gerçek hastadan elde edilmiş örneklerle geniş kapsamlı klinik doğrulama çalışmaları yapılmalıdır. Üçüncüsü, sensörün alanda/taşınabilir sistemlere entegrasyonu ve bir taşınabilir ölçüm platformunda performans karşılaştırmaları (ör. mini-potansiyostatlar) yapılması, yöntemin pratik uygulama potansiyelini artıracaktır.

Ayrıca, elektrokimyasal sinyal ile moleküler mekanizma arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi (örneğin in situ spektroskopik çalışmalarla) mekanistik anlayışı derinleştirecektir; Laviron analizi ile önerilen iki elektronlu oksidasyon mekanizması bu açıdan başlangıç sağlayan önemli bir bulgudur.

Sonuç olarak, tez kapsamında geliştirilen NiO@PPC/CKE sensör platformu, KNG tayini için yüksek duyarlılık, iyi doğruluk, tekrarlanabilirlik ve çevresel avantajlar sunmuş; karakterizasyon ve elektrokimyasal çalışmalar arasındaki tutarlılık, kompozitin elektrokimyasal performansa katkısını açıkça göstermiştir. Bitkisel malzemeden (nar kabuğu biyokömürü) elde edilen NiO@PPC kompozitinin hem sürdürülebilirlik hem de analitik verimlilik açısından vaat eden bir çözüm sunduğu ve uygun ek optimizasyonlarla klinik/çevresel uygulamalara kolaylıkla uyarlanabileceği değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

Abd-AlGhafar, W. N., Shabana, R. A., El-Shaheny, R., & Tolba, M. M. (2024). A fluorescence switch-off nanosensor for sensitive determination of the antiandrogen drug flutamide in pharmaceutical and environmental samples. Analytical method greenness, blueness, and whiteness assessment. *Microchemical Journal*, *204*, 111078. https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.111078

Abdallah, M. A., Abidli, I., Lemine, M. A., Bououdina, M. L. I., Zougagh, M., Latrous, L., & Megriche, A. (2025). Green pomegranate peel and potato peel starch-derived magnetic nanocomposite as efficient sorbent of ascorbic acid extracted from fruit juices. *Food and Bioprocess Technology*, *18*(5), 4443–4460. https://doi.org/10.1007/s11947-024-03728-y

Ahmad, M., Lee, S. S., Dou, X., Mohan, D., Sung, J.-K., Yang, J. E., & Ok, Y. S. (2012). Effects of pyrolysis temperature on soybean stover-and peanut shell-derived biochar properties and TCE adsorption in water. *Bioresource technology*, *118*, 536–544. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.05.042

Alam, P., Iqbal, M., Foudah, A. I., Alqarni, M. H., & Shakeel, F. (2020). Quantitative determination of canagliflozin in human plasma samples using a validated HPTLC method and its application to a pharmacokinetic study in rats. *Biomedical Chromatography*, *34*(11), e4929. https://doi.org/10.1002/bmc.4929

Ali, M. E. M., Abdelsalam, H., Ammar, N. S., & Ibrahim, H. S. (2018). Response surface methodology for optimization of the adsorption capability of ball-milled pomegranate peel for different pollutants. *Journal of Molecular Liquids*, *250*, 433–445. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.025

Association, A. D. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, *37*(Supplement_1), S81–S90. https://doi.org/10.2337/dc14-S081

Association, A. D. (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*, *44*(Supplement_1), S15–S33. https://doi.org/10.2337/dc21-S002

Baladi, M., Amiri, M., Javar, H. A., Mahmoudi-Moghaddam, H., & Salavati-Niasari, M. (2022). Green synthesis of perovskite-type TbFeO3/CuO as a highly efficient modifier for electrochemical detection of methyldopa. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, *915*, 116339. https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116339

Bard, A. J., Faulkner, L. R., & White, H. S. (2022). *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons.

Berkel, C., & Özbek, O. (2024). Green electrochemical sensors, their applications and greenness metrics used: A review. *Electroanalysis*, *36*(11), e202400286. https://doi.org/10.1002/elan.202400286

Blonde, L., Stenlöf, K., Fung, A., Xie, J., Canovatchel, W., & Meininger, G. (2016). Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. *Postgraduate medicine*, *128*(4), 371–380. https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1169894

Bonomo, M., Dini, D., & Decker, F. (2018). Electrochemical and photoelectrochemical properties of nickel oxide (NiO) with nanostructured morphology for photoconversion applications. *Frontiers in chemistry*, *6*, 601. https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00601

Bouali, W., Erk, N., Genc, A. A., Salamat, Q., & Soylak, M. (2024). Green electrochemical sensor for selective determination of anticancer drug Ribociclib based on banana peel activated carbon/CuCoFe-MOF/CoFe2O4 modified carbon paste electrode in pharmaceutical and biological samples. *Microchemical Journal*, *207*, 112058. https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.112058

Bouali, W., Genc, A. A., Erk, N., Ahmed, H. E. H., & Soylak, M. (2025). Advanced CuMnCr-LDH modified glassy carbon electrode for simultaneous electrochemical quantification of cabotegravir and paracetamol in biological and pharmaceutical samples. *Microchemical Journal*, *212*, 113267. https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113267

Brett, C. M., & Brett, O. (1993). Principles, methods, and applications. *Electrochemistry*, *67*(2), 444.

Bunney, P., Zink, A., Holm, A., Billington, C., & Kotz, C. (2017). Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiology & behavior*, *176*, 139–148. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., & Chabo, C. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, *56*(7), 1761–1772. https://doi.org/10.2337/db06-1491

Cerf, M. E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, *4*, 37. https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00037

Ceriello, A., Ihnat, M. A., & Thorpe, J. E. (2009). The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(2), 410–415. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1824

Chang-Chen, K., Mullur, R., & Bernal-Mizrachi, E. (2008). β-cell failure as a complication of diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *9*(4), 329–343. https://doi.org/10.1007/s11154-008-9101-5

Choukairi, M., Bouchta, D., Bounab, L., González-Romero, E., Achache, M., Draoui, K., Chaouket, F., Raissouni, I., & Gharous, M. (2023). A carbon paste electrode modified by bentonite and l-cysteine for simultaneous determination of ascorbic and uric acids: application in biological fluids. *ChemistryOpen*, *12*(2), e202200201. https://doi.org/10.1002/open.202200201

Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The beta cell in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, *19*(9), 81. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4

Chu, M., Tian, W., Zhao, J., Zou, M., Lu, Z., Zhang, D., & Jiang, J. (2022). A comprehensive review of capacitive deionization technology with biochar-based electrodes: biochar-based electrode preparation, deionization mechanism and applications. *Chemosphere*, *307*, 136024. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136024

Compton, R. G., & Banks, C. E. (2007). *Understanding voltammetry*. World Scientific. https://doi.org/10.1142/9781800615984_0005

Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine*, *23*(7), 804–814. https://doi.org/10.1038/nm.4350

Czech, M. P. (2020). Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Molecular metabolism*, *34*, 27–42. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.014

Deffo, G., Tene, T. F. N., Dongmo, L. M., Jiokeng, S. L. Z., & Temgoua, R. C. T. (2024). Differential pulse and square-wave voltammetry as sensitive methods for electroanalysis applications. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85669-0.00040-4

DeFronzo, R., Fleming, G. A., Chen, K., & Bicsak, T. A. (2016). Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*, *65*(2), 20–29. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014

DeFronzo, R. A. (1988). The triumvirate: β-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, *37*(6), 667–687. https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., & Shulman, G. I. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 1–22. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19

Dong, J., Jiang, P., Wang, H., Lu, R., Liu, Y., Li, Y., Gan, Y., & Bolan, N. (2023). Influence of biomass feedstocks on magnetic biochar preparation for efficient Pb (II) removal. *Environmental Technology & Innovation*, *32*, 103363. https://doi.org/10.1016/j.eti.2023.103363

Dong, S.-t., Niu, H.-m., Wu, Y., Jiang, J.-l., Li, Y., Jiang, K.-y., Wang, X., Zhang, M.-f., Han, M.-f., & Meng, S.-n. (2018). Plasma pharmacokinetic determination of canagliflozin and its metabolites in a type 2 diabetic rat model by UPLC-MS/MS. *Molecules*, *23*(5), 1229. https://doi.org/10.3390/molecules23051229

Drinić, Z., Mudrić, J., Zdunić, G., Bigović, D., Menković, N., & Šavikin, K. (2020). Effect of pomegranate peel extract on the oxidative stability of pomegranate seed oil. *Food chemistry*, *333*, 127501. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127501

Elgrishi, N., Rountree, K. J., McCarthy, B. D., Rountree, E. S., Eisenhart, T. T., & Dempsey, J. L. (2018). A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *Journal of chemical education*, *95*(2), 197–206. https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361

Elkinson, S., & Scott, L. J. (2013). Canagliflozin: first global approval. *Drugs*, *73*(9), 979–988. https://doi.org/10.1007/s40265-013-0064-9

Erk, N., Ozata, C. A., Bouali, W., Genc, A. A., Ahmed, H. E. H., Salamat, Q., & Soylak, M. (2025). Fabrication of a Novel MIL-88A@ ZnCoFe LDH Composite for the Sensitive Detection of Anticancer Drug Regorafenib in Biological and Pharmaceutical Samples. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, *64*(12), 6240–6251. https://doi.org/10.1021/acs.iecr.4c04590

Fatima, M., Rehmat, S., Hassan, M., Baig, M. M., Shazad, T., & Majeed, F. (2023). Cestrum nocturnum leaf extract assisted biogenic synthesis of CoO nanoparticles and their application in cationic dyes Photodegradation. *Journal of Faculty of Engineering & Technology*, *27*(1), 65–74.

Foroutan, R., Peighambardoust, S. J., Mohammadi, R., Peighambardoust, S. H., & Ramavandi, B. (2022). Development of new magnetic adsorbent of walnut shell ash/starch/Fe3O4 for effective copper ions removal: treatment of groundwater samples. *Chemosphere*, *296*, 133978. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133978

Gaede, P. H., Jepsen, P. V., Larsen, J., Jensen, G. V., Parving, H.-H., & Pedersen, O. B. (2003). The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Ugeskrift for laeger*, *165*(26), 2658–2661.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, *21*(17), 6275. https://doi.org/10.3390/ijms21176275

Gałuszka, A., Migaszewski, Z., & Namieśnik, J. (2013). The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *50*, 78–84. https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.010

Gao, J., Liu, C., Guo, S., Yang, L., Yang, Y., & Xu, K. (2022). Hetero-epitaxy growth of cobalt oxide/nickel oxide nanowire arrays on alumina substrates for enhanced ethanol sensing characteristics. *Ceramics International*, *48*(3), 3849–3859. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.10.169

Garkani-Nejad, Z., Javar, H. A., & Mahmoudi-Moghaddam, H. (2022). An efficient sensor for simultaneous determination of Hg (II) and As (III) using a carbon paste electrode modified with needle-shaped Pt-doped NiCo2O4 nanograss. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *358*, 131445. https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.131445

Gillies, C. L., Abrams, K. R., Lambert, P. C., Cooper, N. J., Sutton, A. J., Hsu, R. T., & Khunti, K. (2007). Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, *334*(7588), 299. https://doi.org/10.1136/bmj.39063.689375.55

Gosser Jr, D. K., & Zhang, F. (1991). A PC-based general program for the simulation and analysis of cyclic voltammetric experiments. *Talanta*, *38*(7), 715–722. https://doi.org/10.1016/0039-9140(91)80191-2

Gray, A., & Threlkeld, R. J. (2015). Nutritional recommendations for individuals with diabetes.

Halban, P., Polonsky, K., Bowden, D., Hawkins, M., Ling, C., & Mather, K. (1751). beta-cell failure in 1251 type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes care*, *1252*(2014), 37. https://doi.org/10.1210/jc.2014-1425

Haneef, J., & Khan, M. D. (2025). Crystal engineering of canagliflozin: Comprehensive overview of diverse solid forms and future perspectives. *Journal of Molecular Structure*, *1322*, 140318. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140318

Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. W. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, *359*(15), 1577–1589. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470

Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Spectrum*, *25*(3), 154–171. https://doi.org/10.2337/diaspect.25.3.154

Iqbal, M., Ezzeldin, E., Al-Rashood, K. A., Asiri, Y. A., & Rezk, N. L. (2015). Rapid determination of canagliflozin in rat plasma by UHPLC–MS/MS using negative ionization mode to avoid adduct-ions formation. *Talanta*, *132*, 29–36. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.08.041

Jahani, P. M., Javar, H. A., & Mahmoudi-Moghaddam, H. (2021). A new electrochemical sensor based on Europium-doped NiO nanocomposite for detection of venlafaxine. *Measurement*, *173*, 108616. https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.108616

Javar, H. A., Mahmoudi-Moghaddam, H., Rajabizadeh, A., Hamzeh, S., & Akbari, E. (2022). Development of an electrochemical sensor based on Ce3+ and CuO for the determination of amaranth in soft drinks. *Microchemical Journal*, *183*, 108081. https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108081

Kissinger, P., & Heineman, W. R. (1996). *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry, revised and expanded*. CRC press.

Kobuchi, S., Yano, K., Ito, Y., & Sakaeda, T. (2016). A validated LC-MS/MS method for the determination of canagliflozin, a sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitor, in a

lower volume of rat plasma: application to pharmacokinetic studies in rats. *Biomedical Chromatography*, *30*(10), 1549–1555. https://doi.org/10.1002/bmc.3720

Kremenović, A., Jančar, B. t., Ristić, M., Vučinić-Vasić, M., Rogan, J., Pacevski, A., & Antić, B. (2012). Exchange-bias and grain-surface relaxations in nanostructured NiO/Ni induced by a particle size reduction. *The Journal of Physical Chemistry C*, *116*(7), 4356–4364. https://doi.org/10.1021/jp206658v

Kumar, R., Salwan, S., Kumar, P., Bansal, N., & Kumar, B. (2025). Electroanalysis Advances in Pharmaceutical Sciences: Applications and Challenges Ahead. *Analytica*, *6*(2), 12. hallenges Ahead. https://doi.org/10.3390/analytica6020012

Li, X., Watanabe, K., & Kimura, I. (2017). Gut microbiota dysbiosis drives and implies novel therapeutic strategies for diabetes mellitus and related metabolic diseases. *Frontiers in immunology*, *8*, 1882. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01882

Li, Y., Xu, R., Wang, H., Xu, W., Tian, L., Huang, J., Liang, C., & Zhang, Y. (2022). Recent advances of biochar-based electrochemical sensors and biosensors. *Biosensors*, *12*(6), 377. https://doi.org/10.3390/bios12060377

Macdonald, J. R., Johnson, W. B., Raistrick, I., Franceschetti, D., Wagner, N., McKubre, M., Macdonald, D., Sayers, B., Bonanos, N., & Steele, B. (2018). *Impedance spectroscopy: theory, experiment, and applications*. John Wiley & Sons. https://doi.org/10.1002/9781119381860.ch1

Maki, K. C., Kelley, K. M., Lawless, A. L., Hubacher, R. L., Schild, A. L., Dicklin, M. R., & Rains, T. M. (2011). Validation of insulin sensitivity and secretion indices derived from the liquid meal tolerance test. *Diabetes technology & therapeutics*, *13*(6), 661–666. https://doi.org/10.1089/dia.2010.0240

Malakootian, M., Hamzeh, S., & Mahmoudi-Moghaddam, H. (2022). An efficient electrochemical sensor for determination of sulfite in water and soft drinks based on Ce3+-doped CuO nanocomposite. *Journal of Food Composition and Analysis*, *113*, 104716. https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104716

Malhotra, B. D., & Ali, M. A. (2017). Nanomaterials in biosensors: Fundamentals and applications. *Nanomaterials for biosensors*, 1. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44923-6.00001-7

Manousi, N., Wojnowski, W., Płotka-Wasylka, J., & Samanidou, V. (2023). Blue applicability grade index (BAGI) and software: a new tool for the evaluation of method practicality. *Green chemistry*, *25*(19), 7598–7604. https://doi.org/10.1039/D3GC02347H

Meshkani, R., & Adeli, K. (2009). Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clinical biochemistry*, *42*(13-14), 1331–1346. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.05.018

Montgomery, M. K., & Turner, N. (2015). Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine connections*, *4*(1), R1–R15. https://doi.org/10.1530/EC-14-0092

Mundinamani, S., & Rabinal, M. (2014). Cyclic voltammetric studies on the role of electrode, electrode surface modification and electrolyte solution of an electrochemical cell. *J. Appl. Chem*, *7*(9), 45–52.

Nabil, N., Sedik, G. A., Zaazaa, H. E., & El-Mosallamy, S. S. (2023). Green sustainable assessment of stability indicating first derivative synchronous fluorimetry for determination of anti-diabetic drug with its toxic impurity. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, *36*, 101268. https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101268

Nabil, N., Sedik, G. A., Zaazaa, H. E., & El-Mosallamy, S. S. (2025). Innovative green stability-indicating HPLC method coupled with fluorescence detection for determination of antidiabetic agent canagliflozin. *Talanta Open*, *11*, 100436. https://doi.org/10.1016/j.talo.2025.100436

Nauck, M. A. (2014). Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug design, development and therapy*, 1380–1380. https://doi.org/10.2147/DDDT.S50773

Navashree, N., & Parthasarathy, P. (2023). A comparative study on electrochemical behaviour of various electrolytes by cyclic voltammetry: GCE as electrode material. *Materials Today: Proceedings*. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.05.175

Ndolomingo, M. J., Bingwa, N., & Meijboom, R. (2020). Review of supported metal nanoparticles: synthesis methodologies, advantages and application as catalysts. *Journal of Materials Science*, *55*(15), 6195–6241. https://doi.org/10.1007/s10853-020-04415-x

Nesti, L., Tricò, D., Mengozzi, A., & Natali, A. (2021). Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovascular Diabetology*, *20*(1), 109. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7

Nguyen, H. (2025). The impact of lifestyle changes and self-management on type 2 diabetes.

Orazem, M. E., & Tribollet, B. (2008). Electrochemical impedance spectroscopy. *New Jersey*, *1*(906), 383–389.

Parhi, S., Dash, N., Praharaj, S., & Rout, D. (2022). An overview of voltammetric techniques to the present era. *Electrochemical Sensors Based on Carbon Composite Materials: Fabrication, properties and applications*, 1–1–1–24. https://doi.org/10.1088/978-0-7503-5127-0ch1

Pena-Pereira, F., Wojnowski, W., & Tobiszewski, M. (2020). AGREE—Analytical GREEnness metric approach and software. *Analytical chemistry*, *92*(14), 10076–10082. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01887

Plosker, G. L. (2014). Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, *74*, 807–824. https://doi.org/10.1007/s40265-014-0225-5

Prasetiyo, A., Mumpuni, E., Luthfiana, D., Herowati, R., & Putra, G. S. (2025). In silico discovery of potential sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors from Smallanthus sonchifolius (Poepp.) H. Rob. Via molecular docking and molecular dynamics simulation approach. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, *13*(3), 716–728. https://doi.org/10.56499/jppres24.2104_13.3.716

Qaseem, A., Wilt, T. J., Kansagara, D., Horwitch, C., Barry, M. J., Forciea, M. A., & Physicians*, C. G. C. o. t. A. C. o. (2018). Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, *168*(8), 569–576. https://doi.org/10.7326/M17-0939

Reddy, M. A., Zhang, E., & Natarajan, R. (2015). Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia*, *58*(3), 443–455. https://doi.org/10.1007/s00125-014-3462-y

Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *nature*, *576*(7785), 51–60. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8

Sazanov, L. A. (2015). A giant molecular proton pump: structure and mechanism of respiratory complex I. *Nature reviews Molecular cell biology*, *16*(6), 375–388. https://doi.org/10.1038/nrm3997

Sergi, D., Naumovski, N., Heilbronn, L. K., Abeywardena, M., O'Callaghan, N., Lionetti, L., & Luscombe-Marsh, N. (2019). Mitochondrial (dys) function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Frontiers in physiology*, *10*, 449821. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00532

Sharma, A. K., Desnavi, S., Dixit, C., Varshney, U., & Sharma, A. (2015). Extraction of nickel nanoparticles from electroplating waste and their application in production of bio-diesel from biowaste. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, *6*(3), 156. https://doi.org/10.7763/IJCEA.2015.V6.472

Sharma, S., Goyal, S., & Chauhan, K. (2018). A review on analytical method development and validation. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *10*(6), 8–15. http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2018v10i6.28279

Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., & Ames, B. N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *91*(23), 10771–10778. https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.10771

Sircana, A., Framarin, L., Leone, N., Berrutti, M., Castellino, F., Parente, R., De Michieli, F., Paschetta, E., & Musso, G. (2018). Altered gut microbiota in type 2 diabetes: just a coincidence? *Current diabetes reports*, *18*(10), 98. https://doi.org/10.1007/s11892-018-1057-6

Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, *365*(9467), 1333–1346. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X

Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2016). Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, *12*(10), 566–592. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.86

Talebpour, F., Veysian, M., & Malekan, F. (2018). Evaluation of dyeing properties of carpet woolen yarn with natural and wild pomegranate peel (Punica granatum). *Journal of Natural Fibers*, *15*(2), 219–228. https://doi.org/10.1080/15440478.2017.1325424

Vallon, V., & Thomson, S. C. (2017). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*, *60*(2), 215–225. https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3

Venkatasamy, V. V., Pericherla, S., Manthuruthil, S., Mishra, S., & Hanno, R. (2013). Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *7*(8), 1764. https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6518.3306

Wang, J. (2006). Analytical electrochemistry. In *Analytical Electrochemistry, Third Edition* (pp. 1–250).

Wang, L., Olsen, M. N., Moni, C., Dieguez-Alonso, A., de la Rosa, J. M., Stenrød, M., Liu, X., & Mao, L. (2022). Comparison of properties of biochar produced from different types of lignocellulosic biomass by slow pyrolysis at 600 C. *Applications in Energy and Combustion Science*, *12*, 100090. https://doi.org/10.1016/j.jaecs.2022.100090

Whittemore, R., Chase, S. K., Mandle, C. L., & Roy, C. (2002). Lifestyle change in type 2 diabetes: A process model. *Nursing research*, *51*(1), 18–25.

Williams, D. M., Jones, H., & Stephens, J. W. (2022). Personalized type 2 diabetes management: an update on recent advances and recommendations. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 281–295. https://doi.org/10.2147/DMSO.S331654

Yamamoto, W. R., Bone, R. N., Sohn, P., Syed, F., Reissaus, C. A., Mosley, A. L., Wijeratne, A. B., True, J. D., Tong, X., & Kono, T. (2019). Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic β cell. *Journal of Biological Chemistry*, *294*(1), 168–181. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005683

Yasin, M. T. (2024). *A review on metformin for the treatment of type II Diabetes Mellitus* Brac University].

Yi, B., Lei, G., Jia, C., Ying, L., & Jian-Wei, X. (2009). Recent developments in biological toxins analysis. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, *37*(5), 764–771.

Zhang, Y., & Liu, Z.-P. (2016). Recent developments of C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors. *Current medicinal chemistry*, *23*(8), 832–849. https://doi.org/10.2174/0929867323666160210125747

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, *14*(2), 88–98. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Çiğdem Aybüke ÖZATA

1. Öğrenim Durumu

Lisans | Eylül 2019-Haziran 2024 | Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye

Not Ortalaması: 3.49/4.00

Lise | Eylül 2014-Haziran 2018 | İnegöl Mediha-Hayri Çelik Fen Lisesi, Bursa, Türkiye

Not Ortalaması: 89.01/100.00

2. Unvanları

Eczacı

3. Mesleki Deneyim

Eczacı | Safiye Eczanesi | Temmuz 2024 – Ağustos 2024, Ankara, Türkiye

Stajyer Eczacı | Drogsan İlaçları San. Ve Tic. A.Ş. Üretim Tesisi | Şubat 2024 – Nisan 2024, Ankara, Türkiye

Stajyer Eczacı | İnegöl Devlet Hastanesi | Temmuz 2023 – Ağustos 2023, Bursa, Türkiye

Stajyer Eczacı | Lavanta Eczanesi | Temmuz 2023 – Ağustos 2023, Bursa, Türkiye

Stajyer Eczacı | Türker Eczanesi | Temmuz 2022 – Ağustos 2022**,** Bursa, Türkiye

4. Yayınları

Naser, M., Bouali, W., Genc, A. A., **Özata, Ç. A.**, & Erk, N. (2025). Eco-friendly dual-method platform for trace-level determination of Ritlecitinib using a PEDOT: PSS-modified electrode and UV spectrophotometry. Microchemical Journal, 116158.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.116158

Özata, C. A., Erk, N., Bouali, W., Genc, A. A., Uzcan, F., & Soylak, M. (2025). Enhanced Electrochemical Sensing of Treprostinil: A Novel Approach for Sensitive and Selective Detection. ACS Omega.

DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.5c05604

Özata, Ç. A., Erk, N., Bouali, W., Genc, A. A., Özalp, Ö., & Soylak, M. (2025). A Green and Simple NiO@ PPC/GCE-Based Electrochemical Sensor for the Determination of Canagliflozin in Human Plasma, Urine, and Tablet Samples. Electrochimica Acta, 147534.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.electacta.2025.147534

Özata, Ç. A., Erk, N., Bouali, W., Genc, A. A., Ahmed, H. E. H., & Soylak, M. (2025). A novel electrochemical sensor based on NiCaCr-LTH@ Nb_2C MXene-modified GCE for the sensitive determination of the anticancer drug gilteritinib. Electrochimica Acta, 147089.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.electacta.2025.147089

Özata, Ç. A., Erk, N., Bouali, W., Genc, A. A., Ahmed, H. E. H., Matin, A. A., & Soylak, M. (2025). Electrochemical detection of riociguat using COF-PTA@ CuCoFe-LDH modified glassy carbon

electrode: A novel approach for pharmaceutical and biological analysis. Microchemical Journal, 211, 113158.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113158
Erk, N., **Ozata, C. A.,** Bouali, W., Genc, A. A., Ahmed, H. E. H., Salamat, Q., & Soylak, M. (2025). Fabrication of a Novel MIL-88A@ ZnCoFe LDH Composite for the Sensitive Detection of Anticancer Drug Regorafenib in Biological and Pharmaceutical Samples. Industrial & Engineering Chemistry Research, 64(12), 6240-6251.
DOI: https://doi.org/10.1021/acs.iecr.4c04590